



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Omsorgs- og behandlingsmodeller for behandling av hepatitt C hos pasienter med injiserende rusavhengighet

En litteraturstudie

Chris-William Bratberg

Masteroppgave i medisin (MED-3950), juni 2021

Veileder: Rasmus Goll

Forord

På verdensbasis er hepatitt C en viktig årsak til sykdom og tidlig død. Virussykdommen har de siste tiårene spredt seg som en pandemi globalt, og på grunn av det symptomfrie forløpet har sykdommen fått det passende kallenavnet «the silent killer». I Norge rammer Hepatitt C hovedsakelig en marginalisert pasientgruppe, nemlig personer med pågående eller tidligere intravenøs stoffmisbruk. Til tross for at det eksisterer effektiv og trygg behandling, har denne pasientgruppen forblitt både underdiagnostisert og underbehandlet. Hypotesen er at de tradisjonelle helsetjenestene er dårlig tilpasset de sammensatte behovene til pasientene. For å håndtere disse utfordringene har flere fagmiljøer foreslått at det må utvikles innovative behandlingsmodeller som imøtekommer pasientenes ulike behov, og hensikten med denne oppgaven var å gi en kunnskapsoppsummering om slike modeller.

Opprinnelig var det tiltenkt at oppgaven skulle være en feltstudie. Planen var å undersøke insidens av reinfeksjon blant personer med injiserende rusavhengighet, som tidligere er blitt vellykket behandlet for hepatitt C i Tromsø. På grunn av den pågående pandemisituasjonen ble det tydelig at det opprinnelige prosjektet ville bli vanskelig å realisere. Derfor valgte vi heller å gjennomføre en litteraturstudie med en bredere problemstilling. Valg av tema for oppgaven var i stor grad et resultat av tilfeldigheter, men tidligere erfaringer fra arbeid i kommunalt helsevesen har ført til at jeg har hatt en interesse for pasienter med rus- og avhengighetslidelser. Min oppfatning har vært at disse pasientene har et stort behov for helsehjelp, men hvor hjelpen ofte ikke når frem på grunn av sammensatte behov hos pasientene, kunnskapsmangel hos behandlere og stigmatiserende holdninger både i helsevesenet og samfunnet generelt. Fra tidligere hadde jeg god erfaring med Rasmus Goll som veileder på akademiske oppgaver, ettersom vi tidligere hadde jobbet sammen med fordypningsoppgaven jeg skrev under 2.året av medisinstudiet. Da han presenterte temaet for meg fremstod det umiddelbart som interessant, særlig siden dette var en ukjent problemstilling for meg.

Opgaven leseren har foran seg er resultatet av en krevende reise med en læringskurve som til tider har vært svært bratt, men hvor skriveprosessen likevel har gitt meg motivasjon til å videreføre arbeidet ved anledninger som senere måtte by seg. Jeg håper det ferdige arbeidet som blir presentert ikke bare kan tjene som en introduksjon til temaet for nye lesere, men også

som en oppdatering på tilgjengelig kunnskap for helsepersonell som allerede er blitt introdusert for feltet.

Oppgaven har ikke mottatt noen form for finansiell støtte eller formell godkjenning, og det foreligger ingen interessekonflikter.

Jeg ønsker å takke min veileder, Rasmus Goll (IKM). Uten hans veiledning, faglige innspill og støttende tilbakemeldinger, ville det vært vanskelig å gjennomføre dette prosjektet.

Dessuten ønsker jeg å takke Hege Kileng for å ha bidratt med sin ekspertise på feltet.

Takk for muligheten til å gjennomføre prosjektet.

A handwritten signature in black ink, reading "Chris-William Westby Bratberg". The signature is written in a cursive, flowing style.

Chris-William Westby Bratberg

Narvik, 26.05.21

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Abstrakt	VI
Forkortelser	VII
Sentrale begrep	VIII
1 Innledning.....	1
1.1 Historisk bakgrunn	2
1.2 Naturlig forløp av HCV-infeksjon.....	3
1.2.1 Akutt HCV-infeksjon	3
1.2.2 Kronisk HCV-infeksjon	3
1.2.3 Utvikling av cirrhose	3
1.2.4 Ekstrahepatisk manifestasjoner	4
1.2.5 Naturlig forløp av HCV-infeksjon blant PWID	4
1.3 Behandlingskaskaden for HCV	5
1.3.1 Diagnostisering av HCV	6
1.4 Behandling av HCV.....	7
1.4.1 Et historisk tilbakeblikk på interferonbasert HCV-behandling.....	7
1.4.2 Dagens behandling	8
1.5 HCV i Norge.....	9
1.5.1 Hepatitt C i Nord-Norge.....	9
1.6 Behandlingsmodeller	11
1.6.1 LAR-behandling.....	11
1.6.2 Farmasøytledet	12
1.6.3 DOT-basert behandling	12
1.6.4 Prosjekt ECHO og «telementoring».....	13
1.7 Forebyggende tiltak og «Treatment as prevention»	13
2 Formål	14

3	Materiale og metode.....	15
3.1	PICO.....	15
3.2	Søkestrategi.....	15
3.3	Seleksjon av studier.....	16
3.4	Datainnsamling.....	16
3.5	GRADE.....	17
4	Resultater.....	17
4.1	Seleksjon av studier.....	17
4.2	Studiekarakteristika.....	18
4.3	Primærhelsetjeneste.....	18
4.4	Apotekjeneste.....	20
4.5	Avrusningsklinikker og LAR.....	21
4.6	ECHO/telebasert.....	23
4.7	GRADE-vurdering.....	24
5	Diskusjon.....	25
5.1	Identifisering av kasus.....	25
5.1.1	Pasientopplysning.....	25
5.1.2	Kunnskap til behandlere.....	26
5.1.3	Screening for HCV.....	27
5.2	<i>Loss to follow-up</i>	28
5.2.1	Frafall under diagnostikk.....	28
5.2.2	Frafall under videre utredning.....	29
5.2.3	Frafall under og etter behandling.....	30
5.3	Behandlingsstøtte.....	32
5.3.1	Behandlerstøtte.....	32
5.3.2	Pasientstøtte.....	33
5.4	Risikopasienter.....	34

5.5	Studiedesign.....	34
5.6	Veien videre.....	35
5.6.1	Rusreformen 2021	37
5.7	Styrker og svakheter	38
6	Konklusjon	39
	Tabelloversikt.....	40
	Vedlegg – søkestrategi med tilhørende søkeord	59
	Referanser.....	60

Figurliste

Figur 1	Forventet sykdomsforløp ved HCV-infeksjon	4
Figur 2	Behandlingskaskaden ved HCV	5
Figur 3	Flyttdiagram for søkeresultat	17
Figur 4	Geografisk fordeling av inkluderte studier	18

Abstrakt

Bakgrunn: Hepatitt C er og forblir en trussel mot den globale folkehelsen, og er en viktig årsak til morbiditet og tidlig død. Etter utviklingen av nye direkte-virkende antivirale legemidler har Verdens helseorganisasjon satt seg som mål å eliminere hepatitt C som folkehelsestrussel innen 2030. I Norge er det hovedsakelig personer med pågående eller tidligere intravenøs stoffavhengighet som er kroniske bærere av sykdommen, men behandlingsdekningen har forblitt lav blant disse pasientene tross de nye medikamentene. Det har vist seg at de tradisjonelle helsetjenestene er dårlig tilpasset behovene til denne pasientgruppen, og det er dermed behov for å utvikle nye og innovative behandlingsmodeller for å forbedre HCV-omsorgen som ytes ovenfor pasientene.

Hensikt: Oppgaven vil gi en oppsummering av tilgjengelig kunnskap om ulike desentraliserte behandlingsmodeller for hepatitt C blant PWID. Oppgaven vil være en narrativ litteraturstudie som forsøker å gi en oversikt over hvilke behandlingsmodeller som foreligger, og presentere disse på en oversiktlig måte.

Metode: For å finne relevante artikler, ble det utført et søk i databasene MEDLINE og EMBASE. Relevante artikler ble valgt ut på bakgrunn av definerte eksklusjons- og inklusjonskriterier, mens kvaliteten på et utvalg av studier ble evaluert ved hjelp av GRADE-metoden.

Resultater: Litteratursøket resulterte i inklusjon av 35 artikler, hvorav 5 RCT-studier, 2 ikke-randomiserte kontrollerte studier, 3 kohortestudier og 25 observasjonsstudier. 17 av studiene foregikk i primærhelsetjenesten, én var ledet av farmasøyter, 14 innlemmet HCV-omsorgen i LAR-program og/eller avhengighetsklinikker, mens 3 studier benyttet seg av ECHO eller telemedisin som behandlingsmodell. De inkluderte studiene varierte med hensyn på studiekvalitet, rapporterte effektmål og valg av behandlingsmodell.

Konklusjon: For å øke behandlingsopptaket til behandling, og dermed sykdomsbyrden av HCV blant PWID, er det viktig å utvikle innovative og desentraliserte tjenestemodeller som ivaretar de sammensatte behovene til rusavhengige. Dette kan oppnås ved at spesialisthelsetjenesten innleder et tettere tverrfaglig samarbeid med primærhelsetjenesten.

Forkortelser

DAA	Direct-acting antivirals
DOT	Directly Observed Therapy/ direkte observert behandling
HCC	Hepatocellulært carcinom
HCV	Hepatitt C
HRS	Hepatorenalt syndrom
IDU	Intravenous drug use
IFN	Interferoner
LAR	Legemiddelassistert rehabilitering
NSP	Needle and syringe provision
PWID	People who inject drugs
PWUD	People who use drugs
ROP	Rus og psykiatri
SVR12	Sustained virologic response after 12 weeks

Sentrale begrep

Adheranse	I hvilken grad pasientens atferd, eksempelvis inntak av medikamenter og livsstilsforandringer, samsvarer med medisinske råd fra helsepersonell. Innebærer i større grad en aktiv tilslutning fra pasientens side, sammenlignet med <i>compliance</i>
Community	I engelskspråklige artikler brukes gjerne begrepet «community» om helsetjenester som befinner seg i pasientenes nærmiljø. I mangel på en fullgod norsk oversettelse, har dette begrepet blitt oversatt til «gatenær».
Compliance	Etterlevelse – i hvilken grad pasienten følger legens råd om legemiddelbruk. Eksempelvis i hvilken grad pasienten henter ut legemiddel fra apoteket, tar det til riktig tid og i riktig dose og eventuelt fullfører behandling.
Direct acting antiviral	Antivirale legemidler skreddersydd mot HCV. Kombinasjonene av DAA har vist seg å være svært effektive med få bivirkninger. De enkelte legemidlene har ulke angrepspunkter.
Interferoner	En gruppe cytokiner som virker antiviralt, immunmodulerende, celleveksthemmende og antiangiogenetisk. Interferon-alfa er best studert og mest anvendt
Linkage-to-care	Definert som at pasienten tas inn til vurdering og eventuell oppstart av behandling etter HCV-diagnosen er stilt. Det kan være tiden fra pasienten avlegger positiv HCV RNA-test til pasienten møter opp til første behandlingssamtale.
Nurse practitioner	Sykepleier med videreutdanning, på norsk kalt klinisk ekspertsykepleier og avansert sykepleier. Utbredt i USA, Australia og Storbritannia. Skiller seg fra sykepleiere med videreutdanning ved at de har henvisningsrett og begrenset forskrivningsrett. I Norge finnes ikke en slik utdanningsretning.
Ribavirin	Synetetisk nukleosidanalogue som i forsøk har vist aktivitet mot visse RNA- og DNA-virus. Effekt og sikkerhet av perorale formuleringer er kun etablert i kombinasjon med IFN-alfa og enkelte DAA. For enkelte DAA finnes fersk dokumentasjon for tilleggseffekter hos enkelte pasienter, f.eks. ved etablert cirrhose.
Transient elastografi/ Fibroscan	Non-invasiv metode for måling av stivhet av leveren. Apparatet danner en vibrasjonsbølge på overliggende hud, og ved å måle hastigheten på bølgen kan man beregne stivhetsgraden i leveren. Ettersom fibrøst vev er hardere enn normalt levervev, vil stivhetsgrad korrelere med fibrosenivå.

1 Innledning

Helse- og omsorgsdepartementet har i «Nasjonal strategi mot hepatitter 2018-2023» (1) fastsatt to hovedmål:

- 1. Redusere forekomsten av hepatitt C med 90 prosent innen utgangen av 2023*
 - 2. Ingen i Norge skal dø eller bli alvorlig syke forårsaket av hepatitt C-virus*
-

Hepatitt C er og forblir en trussel mot folkehelsen, og er en viktig årsak til morbiditet og tidlig død over hele verden – hovedsakelig på grunn av den økte risikoen for levercirrhose og hepatocellulært carcinom. Hepatitt B og C er årlig ansvarlig for 1.34 millioner dødsfall globalt, og tar dermed flere liv enn andre kroniske infeksjose sykdommer som HIV, malaria og tuberkulose (2), og innen 2040 regner man med at kronisk hepatitt vil ta flere liv enn disse til sammen (3). Mellom 130-150 millioner mennesker er smittet med hepatitt C, og ca. 71 millioner lever med en kronisk HCV-infeksjon. På verdensbasis anslås det at 8% er smittet gjennom injiserende rusmiddelbruk (IDU) (4), mens i Europa har man estimert at 50% av HCV-infeksjoner skyldes IDU (5).

I Norge er situasjonen en helt annen – her regner vi med at 10-12 000 pasienter nå har en kronisk HCV-infeksjon der hele 80% er smittet gjennom IDU. Halvparten av disse pasientene er fortsatt rusavhengige (6). Det er godt kjent at injiserende rusavhengighet er en viktig risikofaktor for HCV, og globale matematiske modelleringer har anslått at man kan oppnå en reduksjon på 43% i HCV-insidens hvis man eliminerer HCV-smitte assosiert med IDU (7). Til tross for dette er det et fåtall av HCV-infiserte personer med injiserende rusavhengighet som gjennomgår behandling i Europa (1-19%) (8). I Storbritannia er det kun 11.9% av pasienter med positiv HCV-test som har fått behandling, og så få som 5.9% har oppnådd kurasjon (9). Dette skyldes hovedsakelig at denne pasientgruppen sjeldnere henvises til spesialisthelsetjenesten, og når de først henvises møter de sjeldnere opp (8). Disse pasientene vil ofte prioritere andre behov, og har gjerne begrensede kunnskaper om konsekvensene av kronisk HCV-smitte. I tillegg vil mange av pasientene oppfatte helsesystemet som komplekst og lite fleksibelt, noe som bidrar ytterligere til at pasientene ikke oppsøker den hjelpen de trenger (10;11)

1.1 Historisk bakgrunn

På 1960-tallet ble viral hepatitt delt i to grupper; infeksiøs hepatitt (type A) som smittet gjennom forurenset mat og vann, og serum hepatitt (type B) som var forårsaket av et blodbårent agens (12). Det manglet derimot serologiske prøver for hepatitt A (HAV) og B (HBV), og følgelig ble kliniske tilfeller identifisert og kategorisert i de to kategoriene ut fra debuttidspunkt av ikterus, eksposisjon og inkubasjonstiden. Da serologiske prøver for HAV og HBV ble tilgjengelig på midten av 70-tallet, ble det klart at et betydelig antall av post-transfusjonshepatittene var ikke-reaktive med de serologiske prøvene. Disse tilfellene ble derfor kategorisert som non-A non-B hepatitt (NANBH) (13). På 1970-tallet studerte Alter og medarbeidere pasienter med NANBH, og det ble en prioritert oppgave å identifisere dette hittil ukjente agenset (14). Videre studier kunne avdekke at agenset hadde virale egenskaper, i tillegg til at det hadde evne til å gi kronisk hepatitt hos sjimpanser (12;15).

Derimot skulle det ta mer enn 10 år før det ansvarlige patogenet ble isolert, og først i 1989 lyktes Houghton og medarbeidere å isolere den genetiske sekvensen til det nye viruset (16). Gjennom deres arbeid ble det klart at patogenet var et nytt RNA-virus i *Flaviviridae*-familien. Viruset ble benevnt *hepatitt C-virus*, og kort tid etter ble det utviklet diagnostiske tester for sykdommen som passende nok fikk navnet *hepatitt C* (12;17). Arbeidet med identifikasjon av HCV dannet grunnlaget for utvikling av diagnostiske tester og dagens kurative behandling, og resulterte i at nobelprisen i medisin 2020 ble tildelt Harvey J. Alter, Michael Houghton og Charles M. Rice for sitt arbeid med identifisering av viruset.

Gjennom det 20. århundre spredte HCV-infeksjonen seg som en pandemi. Ettersom HCV er et blodbårent virus, smitter det parenteralt via urene medisinske inngrep, kirurgiske prosedyrer, vaksiner og blodtransfusjoner (18). Et av de mest kjente eksemplene på iatrogen HCV-smitte fant sted i Egypt. I tidsrommet 1950-1980 gjennomførte Egypt et massevaksinasjonsprogram mot schistosomiasis, men på grunn av ikke-sterile prosedyrer og urent utstyr medførte dette en massiv spredning av HCV til befolkningen (19).

Vaksinasjonsprogrammet resulterte i at Egypt ble det landet i verden med høyest prevalens av HCV, og så sent som i 2008 ble prevalensen av antistoffer anslått til 14.7% i aldersgruppen 15-59 år (20). I utviklingsland er den iatrogene smitten fremdeles en viktig smittevei for HCV (21), mens i industriland har fremskritt innenfor hygienetiltak og prosedyresikkerhet medført at den iatrogene smitten er tilnærmet eliminert (22;23).

1.2 Naturlig forløp av HCV-infeksjon

Den akutte HCV-infeksjonen er vanligvis asymptomatisk og diagnostiseres sjeldent. Det kroniske stadiet kan vare i flere tiår, og utviklingen av fibrose og senere cirrhose forløper i de fleste tilfeller symptomfritt (18)

1.2.1 Akutt HCV-infeksjon

De fleste som smittes med HCV forblir symptomfrie i den akutte fasen, mens 15-30% av pasientene utvikler symptomer (24;25). Enkelte pasienter opplever en selvbegrensende infeksjon med spontan virusfrihet, men på grunn av mangelen på symptomer ved akutt HCV-infeksjon varierer denne andelen betydelig i ulike studier (20-40%) (18).

1.2.2 Kronisk HCV-infeksjon

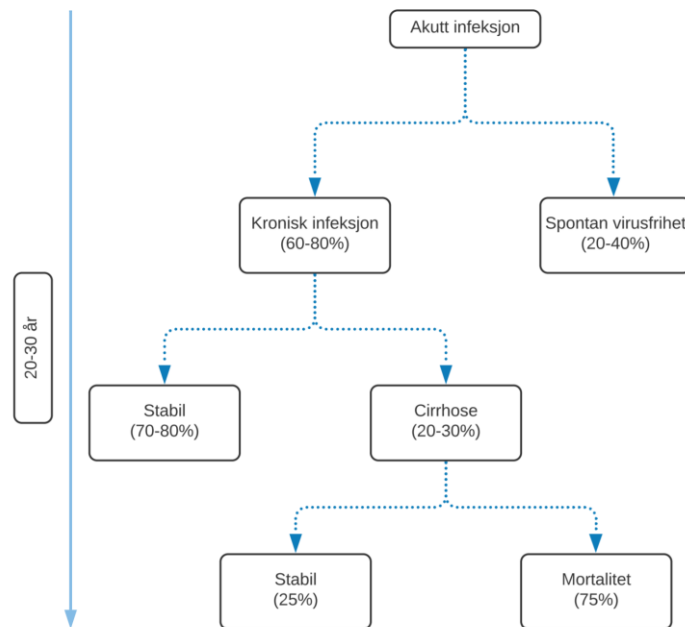
Selv om en mindre andel opplever spontan virusfrihet, vil resterende 60-80% utvikle en kronisk infeksjon. Det kroniske stadiet er, som for kronisk hepatitt B, en langsomt progredierende sykdom som gir cirrhose hos opptil 30% av pasientene 20-30 år etter smitte. I motsetning til hepatitt B, er det først ved etablert cirrhose at det oppstår risiko for alvorlige komplikasjoner i form av HCC, portal hypertensjon og leversvikt (24;26). Av den grunn er det sjeldent at man ser symptomgivende leversykdom og hepatocellulært karsinom (HCC) på grunn av HCV hos pasientene før de har fylt 50 år.

1.2.3 Utvikling av cirrhose

Så snart pasienten har utviklet kompensert cirrhose, er det risiko for å utvikle hepatocellulært carcinom (HCC) med hepatisk dekompensasjon. Det er på dette tidspunktet det kan oppstå komplikasjoner i form av ascites, encefalopati, hepatorenalt syndrom og blødninger fra varicer (18). Årlig risiko for å utvikle HCC og hepatisk dekompensasjon anslås til henholdsvis 1-5% og 3-6% (27-30). Vellykket behandling av infeksjonen fører til redusert risiko for komplikasjoner og mortalitet hos cirrhotiske pasienter (31-33), og har dessuten vist seg å kunne indusere regresjon av cirrhose (34;35). Risikoen for å utvikle HCC blir derimot kronisk forhøyet (36). Disse pasientene følges derfor opp med halvårlig ultralydkontroll av leveren og blodprøver som ledd i overvåkning av HCC.

Behandling av HCV-infeksjonen medfører altså redusert mortalitet og risiko for komplikasjoner, og ny legemiddelbehandling har ført til at 95% blir kurert. Hvorvidt et individ er kurert for HCV, avgjøres ved å analysere for HCV-RNA i pasientens blod minst 12

uker etter fullført behandling. Fravær av HCV-RNA vil da bli definert som sustained virologic response after 12 weeks (SVR12). Ettersom studier har vist at majoriteten av de som oppnår SVR12 også vil være virusfri flere år etter behandling, har man akseptert SVR12 som et mål for HCV-kurasjon (37-39).



Figur 1 Forventet sykdomsforløp ved HCV-infeksjon

1.2.4 Ekstrahepatisk manifestasjoner

Den kroniske HCV-infeksjonen medfører ikke bare skader på leveren, men kan manifestere seg i form av alvorlige komplikasjoner i en rekke organsystemer (40). Blant de ekstrahepatiske manifestasjonene finner man hematologiske sykdommer som kryoglobulinemi (37-39) og B-cellelymfom (41), kronisk nyresykdom inkludert membranoproliferativ glomerulonefritt (42) og autoimmun sykdom som tyroiditt og type II diabetes (43;44). Utover dette er kronisk HCV-infeksjon assosiert med dermatologiske lidelser som lichen planus og porphyria cutanea tarda (43;45), og er dessuten en betydelig risikofaktor for kardiovaskulær sykdom (46).

1.2.5 Naturlig forløp av HCV-infeksjon blant PWID

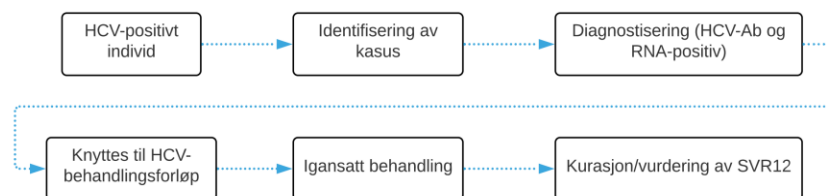
Forløpet av HCV-infeksjon blant den generelle HCV-populasjonen er godt kartlagt, men få studier har spesifikt forsøkt å kartlegge forløpet blant PWID (47). Forløpet av HCV hos denne pasientpopulasjonen kan i mange tilfeller være vanskelig å kartlegge. Mange av pasientene

har vært kronisk infisert i flere tiår, og gitt et lavt behandlingsopptak, har leversykdommen hos flere av pasientene allerede progrediert til fibrose og cirrhose i det de kommer i kontakt med helsevesenet (47). PWID er dessuten utsatt for en rekke faktorer som forverrer prognosen, deriblant skadelig alkoholkonsum, overvekt og koinfeksjon med HIV. Samtidig er disse pasientene utsatt for flere faktorer som øker den generelle dødeligheten, men som ikke HCV-relaterte. Rusrelatert sykdom (overdose, bakterielle infeksjoner), selvmord, ulykker, HIV-infeksjoner og øvrig medisinsk komorbiditet, bidrar dermed til å redusere den relative sykdomsbyrden av HCV i PWID-populasjonen (48;49).

1.3 Behandlingskaskaden for HCV

Det er ingen tvil om at dagens HCV-behandling har stor helsemessig gevinst for den enkelte pasient som blir behandlet, men den store gevinsten på populasjonsnivå vil utebli med mindre man klarer å intensivere både diagnostikken og behandlingsopptaket av pasienter.

Eliminasjon av HCV som folkehelsestrussel vil derfor kreve at helsevesenet fanger opp HCV-smittede individer, pasientene må knyttes til utredning og behandling, og pasientene må gjennomføre den planlagte behandlingen. Sammen blir disse stegene gjerne kalt for en «behandlingskaskade» (47).



Figur 2 Behandlingskaskaden ved HCV

En behandlingskaskade kan brukes for å overvåke hvor stor andel av en gitt populasjon som har passert de enkelte trinnene som er nødvendig for å oppnå sykdomskontroll på populasjonsnivå. Fra det forebyggende arbeidet med HIV, ble slike kaskader benyttet for å identifisere hvor i forløpet man burde sette inn ressurser for å redusere frafallet av pasienter. Hvis man eksempelvis hadde et scenario med høy diagnostikkrate og lav behandlingsrate, indikerte det et behov for å sette i gang tiltak for å unngå frafall av pasienter i tidsrommet mellom diagnostikk og behandling (50). Behandlingskaskaden for HIV tjente dessuten som et teoretisk grunnlag for 90-90-90-målsetningen til UNAIDS (2014): 90% av alle med HIV skal diagnostiseres, 90% av diagnostiserte skal motta behandling og 90% av behandlede skal

oppnå viral suppresjon (51). For at man skal kunne nå WHO sine mål er det nødvendig å øke behandlingsraten av HCV-positive individer, og diagnostikken står sentralt i dette arbeidet.

1.3.1 Diagnostisering av HCV

HCV-diagnosen stilles som regel hos en pasient med en reaktiv HCV-antistofftest, samt en positiv molekylær test som både oppdager og kvantifiserer virusspesifikke molekyler (18).

1.3.1.1 Immunoassay

Etter at Houghton og medarbeidere isolerte den genetiske sekvensen HCV-viruset i 1989 (16), kunne forskningsmiljøene starte arbeidet med å utvikle serologiske analyser for det nyoppdagede viruset. Dette resulterte i utviklingen av førstegenerasjons enzyme immunoassay (EIA) for sirkulerende anti-HCV immunoglobulin G (52). Selv om disse analysene identifiserte anti-HCV IgG hos omtrent 80% av pasientene med transfusjonsrelatert hepatitt, manglet de både sensitivitet og spesifisitet (53). Nyere og forbedrede generasjoner av EIA reagerer på flere antigener av HCV-genomet, og har medført at 3.generasjon EIA har en spesifisitet >99% (54;55). Analysene kan derimot ha lav positiv prediktiv verdi hvis de benyttes i populasjoner med lav prevalens av HCV (52), og kan skyldes tilstedeværelse av gammaglobuliner, leversykdom, nefrittisk syndrom, autoimmun lidelse eller andre virale og parasittære infeksjoner (18;56).

1.3.1.2 Analyser for virusspesifikke molekyler

Gullstandarden for å diagnostisere en aktiv HCV-infeksjon, er nucleic acid testing (NAT). HCV-RNA er påvisbart i serum eller plasma så tidlig som én uke etter eksponering, og følgelig er påvisning av RNA den mest pålitelige metoden i diagnostikken av aktiv HCV (57). En rekke metoder kan benyttes for å oppdage og kvantifisere HCV-RNA, og spesifisiteten av alle er tilnærmet 99% (52).

1.3.1.3 Point-of-care analyser

De senere årene har det blitt utviklet en rekke hurtigtester for anti-HCV, som baserer seg på rekombinant analyse av antigener. Disse testene er utviklet for point-of-care-diagnostikk, og kan dermed betjenes av personell med begrenset erfaring uten bruk av komplisert analyseverktøy (52;58;59). De ulike testene kan analysere serum, venøst blod, plasma, kapillærblod og sputtprøver, og har en spesifisitet >99% og sensitivitet mellom 86%-99% (60;61). Det er dessuten utviklet hurtigtester som kan detektere HCV-RNA (GeneXpert®), og disse har i feltstudier vist seg å ha sensitivitet og spesifisitet tett opp mot 100% (62). Dette

legger til rette for at man kan avdekke og diagnostisere en aktiv HCV-infeksjon ila én og samme pasientkontakt.

1.4 Behandling av HCV

1.4.1 Et historisk tilbakeblikk på interferonbasert HCV-behandling

Behandlingen av HCV har utviklet seg raskt de senere år, men i lang tid var behandlingen preget av få fremskritt og dårlige resultater. Selv før man oppdaget viruset i 1989, ble det utført studier som undersøkte effekten av å injisere interferon for å behandle transfusjonsservervet non-A, non B-hepatitt (63). I 1991 ble det første rekombinerte interferonpreparatet godkjent av Food and Drug Administration i USA til behandling av HCV. Behandlingsregimet bestod av tre injeksjoner ukentlig over 48 uker, og var assosiert med beskjedne kurasjonsrater under 16% (64;65). Over de påfølgende to tiårene forble likevel interferon hjørnестenen i HCV-behandlingen. Det første fremskrittet fant sted ved introduksjon av ribavirin i 1998, som økte kurasjonsraten til 28-66% avhengig av genotype (66;67). Selv om kurasjonsraten gradvis økte, var det ikke flere enn 50% av pasientene som ble kurert tross optimalisert behandling med peg-interferon og ribavirin. Behandlingen var dessuten assosiert med betydelige bivirkninger, og interferonbehandlingen medførte influensalignende symptomer, depresjon og nøytropeni hos en stor andel av pasientene. Ribavirin, som fremdeles benyttes hos et fåtall av pasientene, kan gi alvorlige bivirkninger, deriblant hemolytisk anemi, i tillegg til at preparatet er teratogent (68;69).

I løpet av årene hvor behandlingen var interferon- og ribavirinbasert, måtte man velge ut behandlingskandidater med omhu. Pasienter med minimal leverskade uten HCV-relaterte komplikasjoner, ble ansett som uegnede for behandling. Risikoen veide rett og slett tyngre enn gevinsten av behandling (63). Dette førte til at det ble innført fibroserestriksjoner for å selekttere pasienter, og følgelig måtte de fleste pasienter gjennomgå leverbiopsi for å stadfeste sykdomsforløpet. Hvis behandling ble satt i gang, var denne basert på komplekse behandlingsprotokoller bestående av biokjemiske undersøkelser og tett oppfølging av spesialisthelsetjenesten. De potensielt alvorlige bivirkningene knyttet til behandlingen, særlig de hyppig forekommende nevropsykiatriske bivirkningene, førte til at pasienter med psykiatrisk -og rusrelatert komorbiditet ble ansett som lite egnede kandidater for behandling (70). Ettersom HCV-prevalensen er høy blant disse pasientgruppene, var restriksjonene noe paradoksale da man ekskluderte pasientpopulasjoner som hadde stor nytte av behandlingen.

1.4.2 Dagens behandling

Inntil 2014 var HCV-infeksjonen vanskelig å behandle, og behandlingen var assosiert med alvorlige bivirkninger og beskjedne kurasjonsrater (71). Få medisinske framskritt kan derfor måle seg med introduksjonen av direktevirkende antivirale legemidler (DAA) mot HCV i 2014. Førstegenerasjon DAA medførte faktisk at behandlingen ble *enda mer* komplisert, ettersom telaprevir og boceprevir ble kombinert med peginterferon og ribavirin. De nye legemidlene medførte riktignok høyere SVR-rater, men samtidig ble pasientene plaget av ytterligere bivirkninger fra de nye preparatene (63;72). Heldigvis ble disse preparatene raskt erstattet av nye generasjoner med svært effektive legemidler med få bivirkninger, og med det falt interferon fullstendig ut av det terapeutiske regimet. I tillegg til at nyere generasjoner av DAA er effektive og tolereres godt, er flere pangenotypiske, behovet for oppfølging er lavere og de krever mindre utredning i forkant av behandlingsstart (63). Dessuten eksisterer flere av legemidlene i form av kombinasjonspreparater med to eller tre legemidler i én tablett, deriblant ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni[®]), sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa[®]), elbasvir/grazoprevir (Zepatier[®]) og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi[®]).

Da DAA-behandling kom på det norske markedet i 2014 var prisene svært høye, og følgelig ble det innført restriksjoner med krav om en viss grad av leverfibrose før man satte i gang behandling (6). Anbudsordningen til helseforetakene la heldigvis til rette for priskonkurranse med betydelig prisfall, og siden februar 2018 kunne man tilby behandling til alle smittede uten restriksjoner. Fra tett under 750 behandlede pasienter i 2014, ble det i 2018 behandlet nærmere 3200 pasienter (6)

I forbindelse med lanseringen av DAA som et svært effektivt og tolererbart behandlingsregime, øynet Verdens Helseorganisasjon (WHO) nytt håp om å eliminere hepatitt C som et folkehelseproblem. WHO publiserte derfor i 2016 en rapport hvor det ble satt en målsetning å eliminere HCV-infeksjon som en global trussel mot folkehelsen innen 2030, noe som innebærer 80% reduksjon i insidens og 65% reduksjon i mortalitet (73). I Norge fulgte Helse- og omsorgsdepartementet i 2018 opp med «Nasjonal strategi mot hepatitter 2018-2023» som fastsatte to hovedmål. For det første skal forekomsten av hepatitt C reduseres med 90% innen utgangen av 2023, og for det andre skal ingen i Norge dø eller bli alvorlig syke av hepatitt C virus. I rapporten ble det understreket at for å forebygge at mange blir smittet på nytt etter behandling, må helsetjenesten prioritere å diagnostisere og behandle *så mange som mulig* i 2019 og 2020 (1). Introduksjon av de svært effektive DAA-

medikamentene har altså ført til nytt håp om å utrydde en epidemi i Norge som hovedsakelig rammer en marginalisert gruppe i samfunnet.

1.5 HCV i Norge

I Norge anslår man at 10-12.000 personer har kronisk hepatitt C, hvorav 2000 av disse har utviklet cirrhose. Estimerer anslår at 30-40 personer utvikler leverkreft årlig, og ca. 40 mennesker dør årlig av komplikasjoner som følge av sykdommen (74). En prognostisk modelleringsstudie for å forutsi utviklingen av HCV i Nord-Norge, kunne slå fast at prevalensen vil holde seg relativt stabilt i tidsrommet 2013-2050. Til tross for dette kunne studien rapportere at man vil se en betydelig økning i HCV-relatert morbiditet og mortalitet, med en tredobling av insidens av cirrhose, dekompensert cirrhose og HCC. Utover dette vil man se en seksdobling av det kumulative antallet dødsfall som følge av HCV-relatert leversykdom. Det er greit å understreke at disse tallene baserte seg på et stabilt behandlingsopptak på omtrent 15% (75). I en annen norsk studie blant personer med hepatitt-C smitte, så man at om lag 30% utviklet leversvikt i løpet av 30 år (76), og leverrelaterte dødsfall var vanlig blant rusavhengige som er over 50 år (76;77).

Blant personer med injiserende rusmiddelavhengighet estimerer man at om lag 40% har kronisk hepatitt C (74). Særlig utsatt er de unge rusmiddelbrukerne – en pasientgruppe som ofte har vanskeligheter med å nyttiggjøre seg av det ordinære helsevesenets tilbud. De møter oftere ikke opp til konsultasjon etter henvisning til spesialisthelsetjenesten, og mange opplever det som problematisk å gjennomføre legemiddelbehandlingen slik den blir foreskrevet. Selv om den yngste gruppen av PWID ikke har rukket å utvikle omfattende leverskade, bidrar personer med minimal leverskade til å spre epidemien videre. På bakgrunn av dette bør også PWID uten leverskade prioriteres i HCV-behandlingen. Mange rusmiddelbrukere har en ustabil hverdag og livssituasjon, og har ofte behov for individualiserte tjenester hvor helsepersonell arbeider oppsøkende og nettverksbasert (78). Ved å øke fleksibiliteten i tjenestetilbudet, øker man sannsynligheten for at pasientene gjennomfører de planlagte pasientforløpene (74).

1.5.1 Hepatitt C i Nord-Norge

1.5.1.1 Epidemiologi

Den såkalte Hepatitt C-studien fra 90-tallet forsøkte å kartlegge ulike aspekter ved hepatitt C i Nord-Norge (79). I tidsperioden 1992-1999 ble det registrert totalt 1132 RIBA-positive

hepatitt C-pasienter av en befolkning på 464 228. Dette ga et prevalensestimert på 0.24% (95%-KI: 0.23-0.26). Denne kartleggingsstudien ble fulgt opp i 2019, da Kileng et al. (80) rapporterte om sine funn fra Tromsø 7-undersøkelsen. Blodprøver fra 20.946 individer ble analysert, hvor HCV-RNA ble oppdaget hos 33. Dette ga et prevalensestimert på 0.2% (95%-KI: 0.1-0.3). Dessverre foreligger det ingen gode data på HCV-insidens fra Norge, hverken blant PWID eller den generelle befolkningen.

1.5.1.2 Utfordringer knyttet til HCV-omsorgen i Nord-Norge

Nord-Norge som region kjennetegnes av en pasientpopulasjon som bor spredt. Selv om det er relativt høy tetthet av somatiske sykehus per innbygger i Helse Nord RHF, er det stor avstand mellom de medisinske sentrene. Dette medfører i mange tilfeller lang reisevei for pasienter bosatt i distriktene. Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i Helse Vest (KORFOR) publiserte i 2012 en rapport etter kartlegging av rusproblematikk i 49 av landets kommuner (81). Basert på kartleggingen, kunne de konkludere med at andelen med rus- og avhengighetsproblemer var høyest i små og middels store kommuner, mens prevalensen var lavest i de største kommunene. Samtidig kunne de også rapportere at andelen med alvorlig opiatmisbruk økte med kommunestørrelse (81, s.48-49). Selv om majoriteten av PWID er bosatt i de større byene i Nord-Norge, er det sannsynlig at en betydelig andel av pasienter med pågående eller tidligere intravenøs stoffavhengighet er bosatt i distriktene. Disse utgjør også en risikopopulasjon for HCV-smitte. PWID er en pasientpopulasjon som i utgangspunktet er vanskelig å behandle, og de demografiske forholdene i Nord-Norge kompliserer dette arbeidet ytterligere.

Fra HIV- og HCV-epidemien i USA, har man identifisert en rekke barrierer som forhindrer testing og behandling av PWID bosatt i distriktene. Lavere tetthet av spesialister og lang reisevei til spesialisthelsetjenesten, medfører høyere terskel for henvisning (82). Det faktum at den enkelte allmennlegen ser færre av disse pasientene, medfører dessuten at de får mindre erfaring i både diagnostikk og behandling av hepatitt C (83). På pasientsiden eksisterer de samme barrierene som i større byer, men faktorer knyttet til sosialt stigma veier trolig enda tyngre på mindre tettsteder (83). Som svar på noen av disse utfordringene, har UNN Tromsø utviklet et lavterskeltilbud for utredning og behandling av hepatitt C. Målet med tilbudet er å forenkle behandlingsforløpet og sikre behandling til flest mulig med kronisk HCV-infeksjon (84). Tilbudet innebærer at enkelte pasienter kan starte opp på behandling, uten at de behøver å møte opp på i spesialisthelsetjenesten.

1.6 Behandlingsmodeller

A 'Model of Care' broadly defines the way health services are delivered. It outlines best practice care and services for a person, population group or patient cohort as they progress through the stages of a condition ... Models of Care aim to ensure people get the right care, at the right time, by the right team and in the right place (85)

Tradisjonelt har diagnostikk og behandling av hepatitt C vært ansett for å være en spesialistoppgave. Dagens behandlingsmodell som tar utgangspunkt i HCV-behandling innenfor spesialisthelsetjenesten (86), har i andre europeiske land vist seg å være dårlig tilpasset livstilen og behovene til marginaliserte pasientgrupper. Ettersom dagens HCV-behandling er enkel og tolereres godt av pasientene (87), kan potensielt store deler av HCV-omsorgen flyttes fra andrelinje- til førstelinjetjenesten, og i så måte utføres av ikke-spesialister som allmennpraktiserende leger og sykepleiere (88). Dette vil kunne tjene som en viktig inngangsport til behandling for pasienter som ikke nyttiggjør seg av dagens tilbud. Utviklingen av integrerte og tilpassede behandlingsforløp innenfor rammene til primærhelsetjenesten og andre lavterskeltilbud, anses som en av hjørnesteinene i arbeidet med å eliminere HCV som folkehelsestrussel. Til tross for dette, har organiseringen av HCV-omsorgen i spesialisthelsetjenesten vedvart til dags dato (73)

Det foreligger økende grad av evidens for effektiviteten av en rekke behandlingsmodeller for å knytte PWID til HCV-behandling innenfor rammene av både spesialist- og primærhelsetjenesten. Disse modellene involverer blant annet rus- og rehabiliteringssentre, NSP-klinikker (needle and syringe provision), sprøyterom, apotek og «community health centers» (78). Fellesnevneren for alle disse modellene er at de utnytter institusjoner og fasiliteter som pasientgruppen i utgangspunktet oppsøker, i tillegg til at de baserer seg på prinsippet om at «one-size does not fit all» (89). Vi skal i de neste avsnittene se nærmere på et utvalg av slike modeller.

1.6.1 LAR-behandling

Hvis man antar at 85% av sprøytenarkomane er heroinbrukere, samt erfaring fra andre land som tyder på at 70% av PWID kan ha nytte av legemiddelassistert rehabilitering (LAR) (90), er det naturlig å forsøke å innlemme deler av HCV-omsorgen inn i det eksisterende LAR-tilbudet. LAR er en evidensbasert intervensjon som har vist seg å kunne redusere rusmiddelbruket, infeksjonsrate, insidens av overdoser og mortalitet (91;92). I tillegg har det

vist seg å øke HCV-screening, behandlingsoppstart og SVR-rate, samt at det bidrar til å redusere reinfeksjonsraten (5;93-95). Administrasjon av DAA sammen med LAR, i kombinasjon av høy NSP-dekning, har i flere studier vist seg å være en svært effektiv forebyggende strategi (92;96-99). I stedet for å anse opioidavhengighet som en demografisk baseline-variabel, er det viktig å betrakte HCV-behandling som inngangsbillett for en bredere helsemessig oppfølging av disse pasientene hvor også LAR bør inngå. Til tross for at HCV-behandlingen i dag er delegert til spesialisthelsetjenesten, mens LAR-tilbudet hovedsakelig er kommunalt organisert, vil integrering av disse tjenestene trolig kunne bidra til at HCV-omsorgen blir mer strømlinjeformet for PWID.

1.6.2 Farmasøytledet

PWID er i hyppig kontakt med apotekene og dets ansatte, særlig hvis de mottar LAR-behandling. Apotekene representerer derfor et mulig lavterskeltilbud hvor deler av HCV-omsorgen kan innlemmes. Screening for HCV krever lite forkunnskaper, og særlig hurtigtester er egnet for bruk i apotekene (100;101). Internasjonalt har det også vært forsøkt å benytte seg av farmasøyter som koordinatorene for HCV-behandling blant PWID. I en studie fra Skottland fikk farmasøyter i oppgave å vurdere indikasjon for DAA-behandling, avdekke legemiddelinteraksjoner, sørge for å motivere pasientene til å gjennomføre behandling, samt ha ukentlige møter med pasienter for å overvåke bivirkninger (102). Studien som rekrutterte 388 deltakere, kunne vise til lovende SVR12-rater og en median ventetid fra diagnose til behandlingsstart på 4 dager (102). For at man skal kunne nå WHO sine mål innen 2030, er det nødvendig å utvikle interdisiplinære modeller for å øke screening, testing og diagnostisering. Desentralisering og «task-shifting» av deler av HCV-omsorgen til ikke-spesialister, deriblant farmasøyter og apotekansatte, anses som en viktig del av dette arbeidet.

1.6.3 DOT-basert behandling

Behandling som er basert på prinsippet om «direkte observert terapi» (DOT), har vært brukt ved andre infeksjøs sykdommer, deriblant HIV og tuberkulose. Tidligere studier har vist at man kan øke compliance og effekt av behandling blant PWID, hvis legemiddelbehandlingen gis sammen med LAR under DOT (103;104). Flere studier har forsøkt å innlemme DOT-administrering av HCV-behandling i LAR-klinikker. De fleste av disse har basert seg på tett samarbeid mellom primær- og spesialisthelsetjenesten, og majoriteten av studiene stammer fra tiden hvor legemiddelbehandlingen var basert på peg-IFN og ribavirin (105-107). Tanken

bak disse studiene har vært at DOT, som er en kjent administrasjonsmetode blant PWID som mottar LAR, vil kunne bidra til å sikre adheranse blant utvalgte pasienter.

1.6.4 Prosjekt ECHO og «telementoring»

På tidlig 2000-tallet var insidensen av HCV høy blant pasienter bosatt i New Mexico (USA), men behandlingsdekningen var lav. Ventelistene ved HCV-klinikkene ble stadig lengre, og mange av pasientene hadde svært lang reisevei for å komme seg til spesialisthelsetjenesten. Når pasientene først kom, var det flere som hadde utviklet cirrhose og HCC – tilstander som kunne vært unngått hvis pasienten hadde fått hjelp tidligere. Behandlingen for HCV eksisterte, men man nådde ikke ut til pasientene.

Som et motsvar til dette, ble *The Extension of Community Healthcare Outcomes (ECHO)-project* utviklet ved University of New Mexico i 2004 (108). Modellen hadde som mål å forflytte kompetansen i spesialisthelsetjenesten ut til allmennpraktiserende leger ved hjelp av videokonferanser. Til tross for at HCV-behandlingen på denne tiden var kompleks og basert på interferon- og ribavirin, så man at allmennpraktikerne raskt tilegnet seg spesialisterfaring gjennom hyppig veiledning og kasuistikkbasert læring. Programmet var såpass vellykket, at det raskt spredte seg på tvers av delstater i USA så vel som internasjonalt. I dag er det 27 ECHO-sentre i USA, samt 16 internasjonale ECHO-program (108). I India har myndighetene benyttet seg av ECHO-modellen som ledd i oppskalering av et statlig finansiert HCV-program. Dette har resultert i at 29.000 pasienter er blitt diagnostisert og behandlet i løpet av programmets første år, med kurasjonsrater som overstiger 90% (109). En lignende modell har også blitt tatt i bruk i Georgia, som ledd i landets nasjonale plan om eliminering av HCV (110). ECHO-modellen ble utviklet for å flytte spesialistkompetansen i byene nærmere befolkningen bosatt i distriktene. I Norge, og særlig i distriktene, vil ECHO-modellen og andre telemedisinske tjenester potensielt kunne bidra til å øke behandlingsopptaket av HCV.

1.7 Forebyggende tiltak og «Treatment as prevention»

Fra HIV-epidemien har man lært at LAR-behandling og utdeling av rent brukerutstyr/ NSP (needle/syringe provision) kan redusere insidensen av smitte, og det eksisterer nå evidens for at disse tiltakene også kan redusere HCV-smitte blant personer med injiserende rusavhengighet (111;112). Derimot har man sett i land med høy dekning av LAR og NSP, at disse tiltakene kan redusere, men ikke kontrollere HCV-smitten blant denne pasientgruppen (47). Modelleringer har vist at i et scenario med viremprevalens på 40%, vil det kreve en

60% dekning av både LAR og NSP i 15 år for å redusere HCV-prevalens med én tredjedel (113).

Det blir altså stadig tydeligere at man ikke kan oppnå den ønskede reduksjonen i HCV-prevalens uten at man øker behandlingsdekningen. Evidens peker i retning av at det er en relativt beskjeden økning i behandlingsrate som må til for å sette et land i stand til å nå WHO sine mål – gitt at tilgangen på DAA i utgangspunktet er god. I en studie fra 2017 konkluderte artikkelforfatterne med at en økning i behandlingsopptaket på 10% ville føre til eradikasjon av HCV i Sveits innen 2030 (114). Disse funnene ble understøttet av en studie av Fraser et al. (115) hvor artikkelforfatterne modellerte HCV-epidemien i en rekke europeiske land. I tillegg konkluderte studien med at enkelte europeiske land må øke dekningen av LAR- og NSP for å redusere bakgrunnsprevalensen av HCV. Tilgjengeligheten av et svært effektivt behandlingsregime med DAA, samt lavere legemiddelkostnader i Norge etter anbudsrunder i 2018, har ført til at «treatment as prevention» nå er et realistisk alternativ for å eliminere HCV som folkehelsestrussel. Treatment as prevention baserer seg på at gjennom behandling av de som allerede er smittet, kan man redusere både smittepress, insidens og prevalens av HCV blant rusmiddelbrukere (116-118). Behandling for HCV gir som kjent ingen beskyttende immunitet. Dermed anses det som viktig å redusere bakgrunnsprevalensen blant PWID slik at ikke bare forekomsten av primære infeksjoner reduseres, men også insidensen av reinfeksjon.

2 Formål

For å imøtekomme utfordringene knyttet til behandling av HCV blant PWID, har det blitt foreslått at behandlingen bør desentraliseres og integreres med eksisterende tjenestetilbud som PWID allerede benytter seg av. Hensikten med denne oppgaven er å gi en kunnskapsoppsummering om slike desentraliserte behandlingsmodeller. Oppgaven vil ikke systematisk forsøke å evaluere kvaliteten på litteraturen, ei vil den heller forsøke å vurdere effekten av de enkelte modellene mot hverandre. Studien kan derfor ikke kalles for en systematisk oversiktsartikkel, men vil heller være en narrativ litteraturoppsummering. Artikkelforfatteren vil forsøke å sammenstille de viktigste funnene fra litteraturen, trekke ut hovedpoengene og presentere disse på en oversiktlig måte. Avslutningsvis vil det følge en diskusjon som vil sammenfatte hvilke behandlingsmodeller som kan la seg innlemme i den norske HCV-omsorgen, samt hvilke utfordringer som må håndteres for å kunne forbedre HCV-behandlingen av PWID.

3 Materiale og metode

3.1 PICO

Ved utvikling av PICOS-modellen ble det lagt til grunn at oppgaven skal forsøke å kartlegge kunnskapen som foreligger om forenklede og desentraliserte behandlingsmodeller for PWID med kronisk HCV-infeksjon. Studier hvor studiepopulasjonen var ko-infiserte med andre blodbårne virus ble ekskludert hvis denne gruppen av individer ikke var en tydelig definert subpopulasjon, da behandlingen av disse pasientene ofte krever oppfølging av spesialist. Studier utført på PWID som er innsatte i fengsel eller under andre soningsforhold ble også ekskludert, da funn fra slike studier er lite generaliserbar for pasientpopulasjonen som helhet. Studier som benyttet seg av interferon ble ekskludert, med mindre studiepopulasjonen som mottok interferon var tydelig definert og atskilt fra pasienter som mottok DAA. Hvis ribavirin ble benyttet i kombinasjon med DAA ble ikke dette ansett som eksklusjonsgrunnlag, da ribavirin fremdeles har en plass i behandlingen av HCV-pasienter med dekompensert cirrhose. Det ble ikke satt noe krav til studiedesign ettersom det foreligger få randomiserte og/eller kontrollerte studier. Artikler som ikke var på norsk, svensk, dansk eller engelsk ble ekskludert, det samme ble artikler som manglet abstrakt eller sammendrag.

PICOS	Inklusjon	Eksklusjon
Populasjon	<ul style="list-style-type: none">• Alder ≥ 18 år• Infisert med hepatitt C• Pågående eller tidligere intravenøs rusmiddelavhengig	<ul style="list-style-type: none">• Alder < 18 år• <u>Koinfeksjon</u> med HBV eller HIV
Intervensjon	<ul style="list-style-type: none">• Behandlingsprogram innenfor rammene av primærhelsetjenesten eller annen lignende samfunnsbasert tjeneste og lavterskeltilbud.• DAA i monoterapi eller DAA i kombinasjon med <u>ribavirin</u> for <u>cirrotiske pasienter</u>	<ul style="list-style-type: none">• HCV-behandling hvor hele, eller deler av, behandlingen foregår under soningsforhold/fengsel.• Behandling med interferon eller <u>interferon+ribavirin-regimer</u>
Sammenligning	<ul style="list-style-type: none">• Behandling i spesialisthelsetjeneste, annet høyterskeltilbud eller ingen sammenligning	
Utfall	<ul style="list-style-type: none">• Mål på testrate, behandlingsopptak, gjennomførte behandlinger/<u>adheranse</u> og/eller SVR	
Studiedesign	<ul style="list-style-type: none">• Observasjonsstudier, retrospektive og prospektive <u>kohortestudier</u>, randomiserte studier, konferanseabstrakt.	<ul style="list-style-type: none">• Systematiske oversiktsartikler

Tabell 1: PICOS-modell

3.2 Søkestrategi

Publiserte artikler ble identifisert gjennom søk i databasene MEDLINE og EMBASE.

Ettersom DAA ble lansert etter 2010, ble kun artikler publisert i tidsrommet 2010-2021

inkludert i søket. Det endelige litteratursøket i databasene ble gjennomført 05. januar 2021.

Søkestrategien bygget videre på PICOS-modellen som ble presentert over, og utformet med utgangspunkt i emneknaggene «PWID, «hepatitt C», «behandling» og «behandlingssituasjon». For ikke å miste viktig litteratur, ble søkeordene utformet med den hensikt å omfavne alle synonyme begreper for pasientpopulasjonen (PWID med kronisk HCV-infeksjon) og intervensjonen (HCV-omsorg gitt utenfor spesialisthelsetjeneste). En utfyllende liste knyttet til hvert av emnene ble deretter utviklet. Det endelige søket, som bestod av en kombinasjon av frittstående søkeord og indekserte emneknagger (MeSH), er lagt ved som vedlegg. Referanselister til inkluderte studier, siterende artikler og relevante oversiktsartikler ble systematisk gjennomgått under søket for å identifisere eventuelle studier som ikke ble omfavnet av litteratursøket. Konferanseabstrakt på hittil ikke-publisert litteratur ble vurdert inkludert der disse inneholdt tilstrekkelig informasjon om studiens design, endepunkter og resultater.

3.3 Seleksjon av studier

Søkeresultat fra søkestrategien skissert over, ble importert til EndNote X9 (Thomson Reuters, New York, USA) hvor duplikater ble fjernet. Titler og abstrakt ble deretter screenet for relevans ved bruk av de definerte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Studier som ble inkludert fra screening på tittel og abstrakt, ble deretter gjennomgått ved at tilhørende abstrakt ble lest i sin helhet og vurdert for inklusjon.

3.4 Datainnsamling

Data fra inkluderte studier ble systematisk ekstrahert ved hjelp av to ulike skjema som ble utformet av artikkelforfatteren (Tabell 10 og Tabell 11). Følgende variabler ble dokumentert: studiedesign, behandlingsmodell, og et utvalg av demografiske variabler som gjennomsnittsalder, kjønnsfordeling, cirrhose og andel som tidligere har forsøkt HCV-behandling. Videre ble det hentet ut informasjon om grad av desentralisering, samt et utdrag av rapporterte nøkkelutfall. I tillegg ble fotnoter benyttet for å trekke ut relevant tilleggsinformasjon. Ved vurdering av grad av desentralisering, ble full desentralisering definert som intervensjoner hvor både testing, behandling og oppfølging fant sted utenfor spesialisthelsetjenesten. Intervensjoner ble vurdert som gradvis desentralisert hvis deler av behandlingsforløpet innebar henvisning til spesialisthelsetjenesten, og hvor pasienten fysisk måtte møte opp til én eller flere konsultasjoner i spesialisthelsetjenesten. I tilfeller hvor spesialister kun ble benyttet som rådgivende personell, var ikke dette alene nok til å kvalifisere behandlingsforløpet som delvis desentralisert.

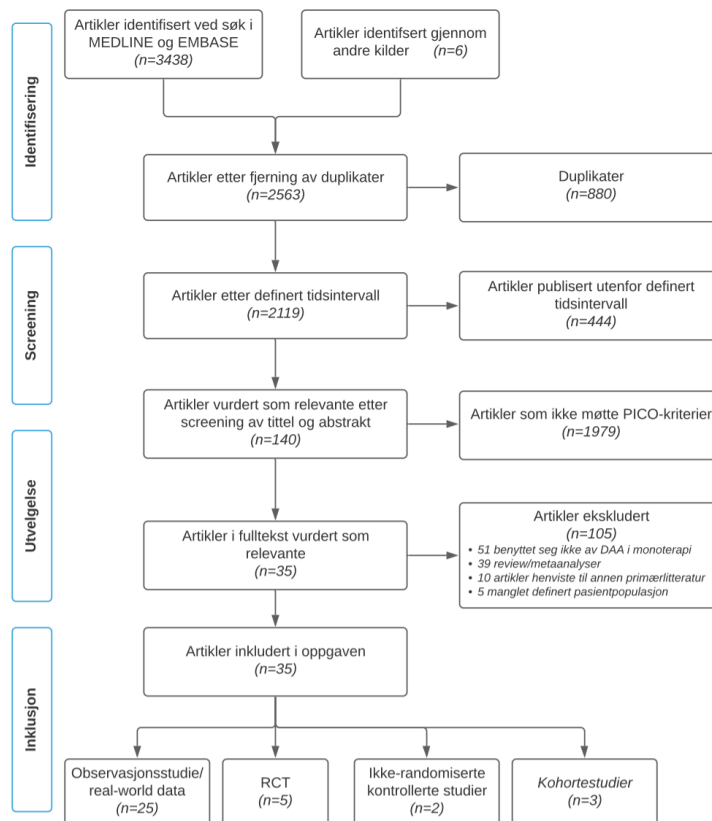
3.5 GRADE

Det ble videre valgt ut 5 studier til grading. Studier som rapporterte «real-world data» ble ikke vurdert. Dessuten ble det stilt krav om at studien var publisert i sin helhet, og ikke forelå som konferanseabstrakt. Ved bruk av GRADE-metoden ble styrken på evidensen vurdert. I denne evalueringen inngår en vurdering av studiedesign, studiekvalitet, konsistens, direktet, presisjon og rapportertingskjvheter. Den samlede vurderingen av disse aspektene fører til at styrken på evidensen kan graderes som høy, moderat, lav eller svært lav.

4 Resultater

4.1 Seleksjon av studier

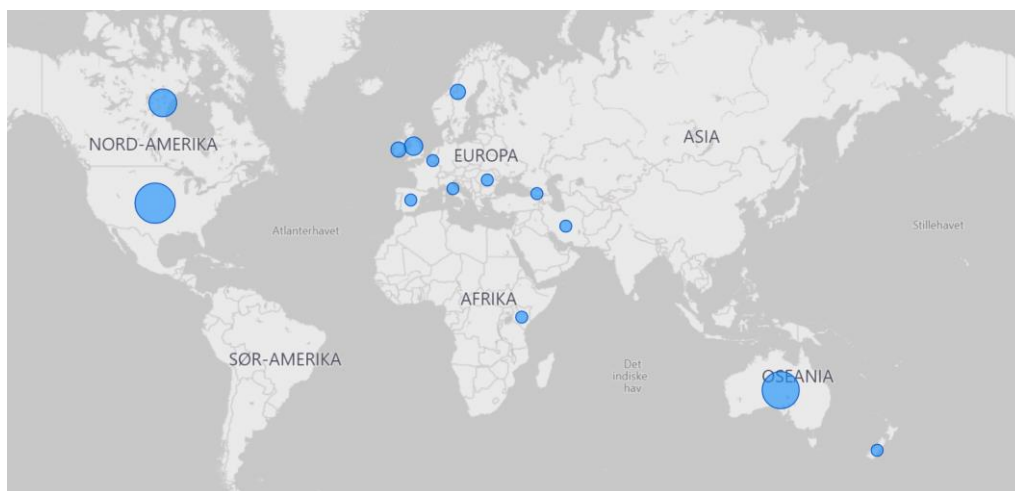
Søket resulterte i funn av 3438 publikasjoner, hvorav 880 av disse var duplikater (Figur 3). I tillegg ble 5 artikler inkludert fra øvrige kilder gjennom screening av referanselister til artikler inkludert i søket. 444 artikler ble ekskludert etter definering av ønsket tidsintervall. Screening av tittel og abstrakt medførte at 1979 artikler ble ekskludert på bakgrunn av definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier, noe som resulterte i at 140 artikler ble lest i sin helhet og vurdert for relevans. 35 artikler ble inkludert i den endelige analysen.



Figur 3 Flytdiagram for søkeresultat

4.2 Studiekarakteristika

Studiekarakteristika er summert i Tabell 7 og Tabell 8. Figur 4 viser den geografiske fordelingen av inkluderte artikler. De fleste studiene hadde opphav i land med svært høy eller høy HDI (human development index), med unntak av én studie fra Iran (119), én fra Georgia (120) og én fra Kenya (121). Majoriteten av studiene stammet fra USA (29%, n=10), Australia (26%, n=9) og Canada (17%, n=6). Øvrige studier ble utført i Storbritannia (n=2), Irland (n=2), Norge (n=2), Iran (n=1), Romania (n=1), Spania (n=1), Italia (n=1), Georgia (n=1), Belgia (n=1), New Zealand (n=1) og Kenya (n=1). Datasettet bestod av 5 RCT-studier, 2 ikke-randomiserte kontrollerte studier, 3 kohortestudier og 25 observasjonsstudier/real-world data.



Figur 4 Geografisk fordeling av inkluderte studier

4.3 Primærhelsetjeneste

17 studier undersøkte intervensjoner for å øke behandlingsopptaket og SVR innenfor rammene av primærhelsetjenesten (120;122-137). To studier var RCT-studier, hvorav foreløpige resultater fra én av disse er rapportert i form av et konferanseabstrakt. Én av studiene var en kohortestudie, én var en ikke-randomisert kontrollert studie, mens de øvrige var observasjonsstudier

RCT-studien til Wade et al. (137) sammenlignet behandlingsforløpene mellom pasienter randomisert til å motta behandling enten i primærhelsetjeneste (PHT) eller spesialisthelsetjenesten (SHT). Sykehusene i studien ansatte «hepatittsykepleiere» som skulle arbeide i primærhelsetjenesten. Disse var ansvarlige for å spre informasjon om HCV, utføre medisinske vurderinger og knytte pasienter til behandling. Selve behandlingen ble utført av

allmennpraktiserende leger med støtte fra spesialister. Artikkelforfatterne kunne rapporterte om signifikant høyere behandlingsopptak blant pasienter behandlet i PHT (75% vs. 34%, $p < 0.001$, RR 2.48), andelen som fullførte leverundersøkelse var høyere (90% vs. 62%, $p = 0.004$, RR 2.26) i tillegg til at kurasjonsratene var høyere (49% vs. 30%, $p = 0.043$, RR 1.63). De forholdsvis lave SVR12-ratene skyldes at analysen var basert på ITT-analyse hvor tilfeller av LTFU ble ansett som behandlingssvikt, og effektmålene ble følgelig påvirket av drop-out-rate i begge studiearmene. I PHT-armen var det 15 deltakere som forlot etter oppstart av behandling, hvorav 9 deltakere hadde oppnådd SVR8 og ytterligere 3 deltakere hadde dokumenterbar SVR4. Alle disse deltakerne hadde høy adheranse til behandling, og trolig var den reelle behandlingseffekten større i PHT-armen. Utover dette var det 36% av pasientene henvist til spesialisthelsetjenesten som ikke fullførte undersøkelsen for fibrose med elastografi og/eller biokjemisk undersøkelse, sammenlignet med 13% blant pasienter behandlet i primærhelsetjenesten.

Eckhardt et al. (125) benyttet seg av en lavterskelklinikk (NSP-program) i bykjernen av New York for å øke «linkage-to-care» og behandlingsopptak. De kunne vise til en høyere andel pasienter knyttet til behandlingsforløp i lavterskeltilbudet, sammenlignet med pasienter henvist til spesialisthelsetjenesten (79% vs. 25%). Videre kunne de rapportere om et høyere behandlingsopptak blant pasienter behandlet i lavterskeltilbudet (69% vs. 13%). Resultatene er rapportert i form av et konferanseabstrakt, og øvrige funn fra studien foreligger ikke i skrivende stund.

Bloom et al. (124) rapporterte om sine funn i en studie hvor man sammenlignet kurasjonsrater og behandlingsadheranse mellom pasienter behandlet av allmennleger og spesialister. Ved datainnsamling var det ingen forskjell i kurasjonsrater (96.2% vs. 97.3%, $p = 0.668$) eller antall behandlingssvikt (1.1% vs. 1.3%, $p = 1.00$) mellom behandlingsarmene. Pasienter som startet med DAA i spesialisthelsetjenesten møtte i større grad opp til SVR12-test (86.4% vs. 52.9%, $p < 0.001$), og følgelig var det et signifikant større frafall av pasienter i primærhelsetjenesten i tidsrommet mellom endt behandling og SVR12-test.

Kattakuzhy et al. (129) rapporterte i sin artikkel funnene fra den ikke-randomiserte og kontrollerte ASCEND-studien. Her ble pasienter allokert til å motta behandling fra enten allmennleger (PCP), nurse practioners (NPs) eller spesialister, som alle hadde gjennomgått et

identisk opplæringsseminar i forkant av studien. Behandlingseffekten var høy uavhengig av allokering, og det var ingen forskjeller mellom behandlingspersonell (NP 89.3%, PCP 86.9% og spesialist 83.8%). Adheranse til avtalte timer hos behandler var signifikant lavere i spesialistgruppen (55.9%, [52.6%-59.3%]) sammenlignet med pasienter behandlet av NP (73.6%, [69.4%-77.9%]). Det var også en tendens til høyere adheranse blant pasienter behandlet hos PCP (63.1% [58.4%-67.7%]), men forskjellen var ikke signifikant.

De øvrige 13 studiene var observasjonsstudier, eller studier som rapporterte real-world data. 9 av studiene baserte seg på en behandlingsmodell med full desentralisering, mens de resterende 4 kun var delvis desentralisert hvor deler av behandlingsforløpet var delegert til spesialisthelsetjenesten. Studiene var nokså forskjellig både med tanke på studiedesign og hvilke modeller de benyttet seg av, og med unntak av to studier (120;133) kunne majoriteten av studiene rapportere om sammenlignbare SVR12-rater >95%. Kikvidze et al. (120) rekrutterte i sin studie 2600 PWID, hvorav 239 startet behandling med DAA. Av disse var det 85% av de som møtte opp til SVR12-test som oppnådde kurasjon. I studien til Miller et al. (133) var SVR12-raten på 83%, hovedsakelig grunnet virologisk tilbakefall hos 10 deltakere. Flere av studiene kunne rapportere om et betydelig frafall av studiedeltakere i perioden mellom endt behandling og SVR12-testing. Frafallet var størst i studiene til Bajis et al. (123), Howell et al. (128) og Nouch et al. (135) som kunne rapportere om et frafall på henholdsvis 35%, 57% og 13%. Studier med høy frafallsrate etter endt behandling, rapporterte som regel også noe lavere SVR12-rate ved ITT-analyse.

4.4 Apotektjeneste

Én studie undersøkte effekten av å innlemme HCV-omsorgen i tjenestetilbudet til gatenære apotek. Radley et al. (138) undersøkte effekten av testing, utredning og behandling utført av farmasøyter, og sammenlignet disse pasientforløpene med pasienter henvist til spesialisthelsetjenesten. I forkant av studien fikk alle farmasøytene en innføring i god klinisk praksis. For å screene pasienter for leverfibrose, ble APRI-score benyttet. Behovet for blodprøvetaking ble ivarettatt av en omreisende sykepleier som betjente de ulike apotekene, og farmasøytene hadde fortløpende kontakt med spesialister som bidro til avklaring av spørsmål vedrørende behandling. Alle deltakere var innrullert i et LAR-program ved det aktuelle apoteket, og mottok DAA sammen med LAR under DOT-administrering. Deltakere som mottok behandling ved apoteket, samtykket i større grad til å bli testet (18% vs. 11%, OR 2.929 $p=0.059$), signifikant flere samtykket til behandling (16% vs. 10%, OR 1.696,

$p < 0.0001$), flere startet behandling (8% vs. 5%, $OR\ 1.889$, $p = 0.0015$) og fullførte behandling (8% vs. 4%, $OR\ 1.928$, $p = 0.0007$). Utover dette, var det dessuten signifikant høyere kurasjonsrate blant pasienter behandlet av farmasøyter (7% vs. 3%, $OR\ 2.375$, $p < 0.0001$). De svært lave kurasjonsratene skyldes at analysen baserte seg på en ITT-populasjon som inkluderte *alle* LAR-pasienter ved det aktuelle apoteket. I en per protocol-analyse, hvor man kun inkluderte pasienter som faktisk startet behandling, var de tilsvarende SVR12-tallene 87.5% vs. 70.5%.

4.5 Avrusningsklinikker og LAR

14 studier innlemmet HCV-omsorgen i LAR-program og/eller avhengighetsklinikker (77;91;96;119;121;139-147). To studier var RCT-studier, hvorav foreløpige resultater fra én av disse er rapportert i form av et konferanseabstrakt. Én studie var en ikke-randomisert kontrollert studie, mens de 11 øvrige var observasjonsstudier.

Akiyama et al. (139) undersøkte i sin RCT-studie hvorvidt direkte observert terapi (DOT) og gruppebasert terapi (GT), er mer effektivt enn egenadministrert DAA-behandling for å øke adheranse og kurasjonsrate blant PWID som mottar LAR-behandling. Artikkelen rapporterte at total adheranse til behandling var 78%, og var høyere blant deltakere i DOT-gruppa sammenlignet med standardbehandling (*differanse 11%*, $p = 0.001$). Gjennomføringsraten var totalt 97% uten signifikant forskjell mellom gruppene ($p = 0.53$). SVR-ratene var 98% i DOT-gruppen, 94% i GT-gruppen og 90% i gruppen med deltakere som administrerte behandlingen selv. Selv om det er prosentvise forskjeller mellom gruppene, var ikke forskjellene signifikante ($p = 0.152$) på grunn av for lav statistisk styrke. Artikkelforfatterne kunne også rapportere at høyt alkoholkonsum og psykiatrisk komorbiditet ved studiestart var signifikant assosiert med lavere adheranse. Det kan dessuten være interessant å nevne at studien i utgangspunktet ekskluderte pasienter med psykiatrisk komorbiditet, men likevel viste det seg utover studieforløpet at over 50% av pasientene led av psykiatrisk komorbiditet.

INTRO-HCV er en større norsk studie som for tiden pågår i Bergen og Stavanger (77;148). I forbindelse med studien ble det utviklet og etablert en integrert behandlingsmodell, som blant annet består i å starte HCV-behandling parallelt med annen oppfølging for ruslidelse. Ved å ta i bruk en forenklet modell med mindre prøvetaking, minimalt med reisetid, håndtering av helsepersonell som er kjente for pasienten, og koordinering mot annen behandling, ønsket man å nå ut til flere pasienter enn «standard behandling». Studien er ikke fullført, men

foreløpige resultater er svært lovende. Så langt er 300 deltakere blitt rekruttert fra LAR-program og kommunale oppfølgingstilbud, og den integrerte modellen medførte både høyere behandlingsopptak (98% vs 77%) og kurasjonsrate (83% vs 64%). Utover dette ble også behandling startet opp dobbelt så raskt hos pasienter som mottok integrert behandling, i tillegg til at tiden fram til oppnådd virusfrihet ble halvert (77).

Norton et al. (134) undersøkte i sin kohortestudie behandlingseffekten av å delegere behandlingen til allmennleger med spesialisering innenfor HCV og avhengighetsmedisin. Modellen tok også i bruk en koordinator, som hadde til ansvar å knytte pasient til behandling og skreddersy oppfølgingen til den enkelte pasients behov. Det var ingen forskjell i SVR mellom PWID og non-PWID (95% vs 96%, $p=0.95$). Hvis man sammenlignet med non-PWID, var det ingen forskjell hvorvidt pasienten var tidligere rusavhengig i LAR-behandling (SVR 100%, $p=1.0$), aktiv rusmisbruker uten LAR-behandling (SVR 90%, $p=0.47$) eller aktiv rusmisbruker i LAR-behandling (95%, $p=1.0$).

Alavi et al. (119) rapporterte sine funn fra den iranske ENHANCE-studien. Som et ledd i å øke tilgjengeligheten av HCV-behandling blant PWID, forsøkte man å rekruttere pasienter fra LAR-program, drop-in-sentre og mottakssentre for hjemløse. Artikkelforfatterne sammenlignet behandling gitt av allmennpraktiserende leger ved LAR-klinikk, med behandling gitt ved drop-in-sentre og mottakssenter av eksterne spesialister. Behandlingsopptaket var høyt ved LAR-klinikk og drop-in-senter (henholdsvis 100% og 96%), men betydelig lavere ved mottakssenter (54%). Frafallet av deltakere varierte betydelig mellom gruppene: ved LAR-klinikken møtte 89% opp til SVR12-test, ved drop-in-senter møtte 67% opp, mens ved mottakssenter mistet man kontakt med alle studiedeltakere etter endt behandling. På tvers av alle studiearmene, var det kun ett tilfelle av behandlingssvikt. Utover dette foretok også artikkelforfatterne en kartlegging av deltakernes kunnskap om HCV. Her kom det fram at 27% var klar over assosiasjonen mellom HCV og HCC, 2% og 21% var klar over betydningen av henholdsvis positiv antistofftest og HCV-RNA-test, mens kun 12% var klar over effekten av HCV-behandlingen.

De øvrige 11 studiene var observasjonsstudier eller studier som rapporterer real-world data. 6 av studiene baserte seg på en behandlingsmodell med full desentralisering, mens de resterende 5 var delvis desentralisert hvor deler av behandlingsforløpet var delegert til

spesialisthelsetjenesten. Studiene viste stor variasjon med tanke på studiedesign og hvilke behandlingsmodeller de benyttet seg av, men majoriteten av studiene kunne rapportere om sammenlignbare SVR12-rater $\geq 82\%$. To av studiene rapporterte om lavere SVR12-rater. Morris et al. (145) kunne i sin studie rapporterte en SVR12-rate på 60%, mens Gilliver et al. (144) rapporterte en rate på 77%. Disse tallene var basert på en ITT-analyse, og siden begge studiene hadde en relativt høyt frafall på henholdsvis 21% og 23%, ga dette utslag i den rapporterte SVR12-raten.

4.6 ECHO/telebasert

Tre studier så nærmere på ECHO og telemedisin som behandlingsmodeller (149;150). I PET-C-studien av Talal et al. (150) forsøkte man å innlemme telemedisin inn i et LAR-program for å øke behandlingsopptaket blant HCV-positive LAR-pasienter. Studien inkluderte 62 deltakere. Blant deltakerne var det hele 34.5% med langkommet fibrose eller cirrhose, og av de 62 deltakerne var det 73% som startet behandling hvorav 93.3% oppnådde kurasjon.

Mohsen et al. (149) benyttet seg av ECHO-modellen som beskrevet tidligere, og sammenlignet pasientforløpene med pasienter henvist og behandlet i spesialisthelsetjenesten. 78% og 81% av henholdsvis ECHO-pasienter og pasienter behandlet i spesialisthelsetjenesten startet behandling. Blant pasienter som møtte opp til SVR12-testing, var kurasjonsratene sammenlignbare mellom ECHO-pasientene og pasienter som ble henvist (henholdsvis 98% og 99%). I ECHO-armen var det signifikant flere pasienter med pågående rusavhengighet (44% vs 17%, $p < 0.0001$), aktiv injiserende rusavhengighet (32% vs 17%, $p < 0.001$) og det var en større andel pasienter på LAR-behandling (74% vs 20%, $p < 0.001$).

Cooper et al. (151) benyttet seg av en telemedisinsk modell (TM) med base i spesialisthelsetjenesten. Den kanadiske studien foregikk i et område preget av store avstander og lav befolkningstetthet. For å flytte spesialistkompetansen nærmere sine innbyggere, utviklet de en telemedisinsk tjeneste som ble koblet opp mot 1583 ulike klinikker i distriktet. I denne retrospektive kohorten sammenlignet de behandlingsforløpene blant telemedisinske pasienter og pasienter henvist til spesialisthelsetjenesten. Det var ingen forskjell i andel pasienter som gjennomgikk elastografi (59.2% vs 61.8%, $p = 0.597$), til tross for at TM-pasientene aldri møtte opp på sykehuset. Årsaken til dette var at et team fra sykehuset reiste til distriktet med et Fibroscan-apparat, hvor de undersøkte pasientene i deres eget nærmiljø. Det var dog signifikant flere pasienter som startet på behandling blant henviste pasienter

(53.8% vs 27.4%, $p < 0.001$), men blant pasientene som startet behandling var det ingen forskjell i kurasjonsrater (94.7% vs 94.0%, $p = 0.995$). Utover dette kunne artikkelforfatterne rapportere om at pasientene satte stor pris på behandlingsmodellen, da den medførte tidsbesparelse, redusert reisevei og mindre tapte arbeidstimer (151).

4.7 GRADE-vurdering

Det ble valgt ut totalt 5 artikler til grading, hvorav 3 RCT-studier (137-139) og 2 kohortestudier (134;149). Én studie ble vurdert til høy kvalitet, to studier ble vurdert til middels kvalitet, én ble vurdert til lav kvalitet mens den siste studien ble vurdert til å ha veldig lav kvalitet. En oppsummering av sentrale funn finnes i tabellen under. Utfyllende informasjon om GRADE-vurdering finnes i Tabell 3-7.

Studie	n(=)	Pluss i kvalitet (+)	Trekk i kvalitet (-)	GRADE
Wade (137) (RCT)	140	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Seleksjonsbias</i>: Gruppene var sammenlignbare ved start • <i>Follow-up bias</i>: frafallsanalyse er gjennomført. • Alle utfallsmål ble vurdert 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Seleksjonsbias</i>: generaliserbar for gruppen av PWID som oppsøker helsetjenester, med gitt genotype og uten cirrhotiske forandringer. • <i>Blinding</i>: ikke mulig å blinde for gruppetilhørighet 	⊕⊕⊕ Middels
Akiyama (139) (RCT)	158	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Seleksjonsbias</i>: Gruppene var like ved start • <i>Follow-up bias</i>: Lite frafall, alle pasienter er redegjort for. • <i>Overførbarhet til praksis</i>: overførbarhet til PWID innlemmet i LAR-omsorg. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Seleksjonsbias</i>: Ekskludert på cirrhose og genotype, samt psykiatrisk komorbiditet. Likevel stor andel av pasienter med psykiatrisk lidelse inkludert – trolig ekskludert de mest psykiatrisk syke • <i>Blinding</i>: ikke mulig å blinde for gruppetilhørighet • Pasienter med lik sykdomsklassifisering, fikk ulik medikamentell behandling (introduksjon av nye DAA). 	⊕⊕⊕ Middels
Norton (134) (retrosp. kohorte)	121	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Follow-up bias/attrition bias</i>: alle deltakere er gjort rede for. Frafallsanalyse utført. 	<ul style="list-style-type: none"> • Formål med studie ikke klart definert i abstrakt • Signifikante forskjeller i bakgrunnsfaktorer mellom kohortene • <i>Overførbarhet til praksis</i>: Rekruttert etter henvisning fra allmennpraktiker. Dermed kun generaliserbar for PWID som oppsøker helsetjenester (motivert del av populasjon) • <i>Blinding</i>: ikke blindet for gruppetilhørighet 	⊕⊕ Lav
Radley (138) (RCT)	2718	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Seleksjon</i>: Randomisering har fungert, gruppene var like ved start • Gruppene ble behandlet likt utover intervensjonen • <i>Attrition bias/follow up-bias</i>: alle deltakere redegjort for. Frafallsanalyse utført. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Blinding</i>: Ikke mulig • Innhentning av pasientinformasjon kun mulig etter samtykke til deltakelse, baseline-data representerer ikke «reell baseline». 	⊕⊕⊕⊕ Høy
Mohsen (149) (retrosp. kohorte)	200	<ul style="list-style-type: none"> • Tilstrekkelig lang oppfølgingstid • Overførbar til definert undergruppe av PWID. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Seleksjonsbias</i>: sign. forskjeller mellom kohortene • <i>Classification bias</i>: Det er ikke utført statistisk analyse av behandlingseffekt. • <i>Blinding</i>: ingen blinding • <i>Konfunderende faktorer</i> er ikke tatt hensyn til. • Ikke utført statistisk analyse på effektmål. Ingen rapportering av hvor sterk assosiasjonene er. 	⊕ Veldig lav

Tabell 2 Sammendrag av alle kunnskapsevalueringer

5 Diskusjon

5.1 Identifisering av kasus

Én av de største utfordringene ved HCV-behandlingen er knyttet til det første trinnet i behandlingsskaskaden – nemlig identifisering av HCV-positive pasienter. Det er nok flere faktorer som vanskeliggjør dette arbeidet, men det er særlig to forhold som medvirker. For det første er HCV en «taus infeksjon» som gir få symptomer inntil infeksjonen har medført symptomgivende og alvorlig leversykdom. For det andre har det nasjonalt og internasjonalt, i motsetning til HIV, vært viet lite oppmerksomhet til HCV i helseopplysningen av befolkningen. Dette har resultert i at det generelt er lite kunnskap om HCV og hvilken risiko en kronisk infeksjon medfører seg. Eksempelvis var det kun 27% av de 632 deltakerne i den iranske ENHANCE-studien som var klar over assosiasjonen mellom HCV og leverkreft (119). Disse tallene er nødvendigvis ikke overførbare til den norske PWID-populasjonen, men vitner om at det foreligger en kunnskapsmangel om HCV.

Dette er forhold som også er gjeldende for den øvrige befolkningen, og er i så måte ikke unike for PWID-populasjonen. Likevel blir disse forholdene enda tydeligere blant disse pasientene, ettersom det er en pasientgruppe som i utgangspunktet benytter seg i mindre grad av helsetjenester. Ved å sette inn tiltak for å øke testraten av HCV, så vel som å øke bevisstheten omkring sykdommen og viktigheten av tidlig igangsatt behandling, vil man kunne øke behandlingsdekningen blant HCV-positive PWID.

5.1.1 Pasientopplysning

Et viktig steg for å øke testraten blant PWID, og dermed også behandlingsopptaket, er å spre kunnskap om HCV til pasientene. Tidligere studier har vist at slike opplæringsintervensjoner har god effekt, og bidrar til økt screeningrate, økt behandlingsopptak (152), redusert risikoatferd (153) og økt bruk av helsetjenester (154). En rekke av studiene inkludert i litteratursøket har benyttet seg av en eller annen form av pasientopplysning som del av intervensjonen. I studien av Franchesville et al. (127) ble alle pasienter informert om smittemekanismen, risikoen for leversykdom, mangelen på beskyttende immunitet ved gjennomført behandling og viktigheten av adheranse til behandling. I likhet med majoriteten av de øvrige studiene som har benyttet seg av en slik pasientopplysning, ble denne intervensjonen gitt *etter* pasientene var inkludert i et pasientforløp. Denne formen for opplysning kan derfor anses som en «sekundærprofylakse» med hovedmål å forhindre reinfeksjon.

En annen tilnærming til pasientopplysning har blitt benyttet av brukerorganisasjonen ProLAR i Norge (155), som også har vært med å utvikle modellen brukt i INTRO-HCV-studien (148). Organisasjonen står bak etableringen av en oppsøkende virksomhet kalt «Hepatittbussen». Gjennom å tilby pasientopplysning og lavterskel HCV-testing, har de forsøkt å redusere andelen pasienter som lever med en ikke-erkjent HCV-infeksjon. Som ledd i å spre kunnskap, har organisasjonen også etablert en nettside med omfattende informasjon om HCV og en rekke kortfilmer. Sammen med studiegruppen i INTRO-HCV har ProLAR utarbeidet en informasjonsbrosjyre som deles ut til pasienter med rusavhengighet (155). Ved å ta i bruk slike mobile lavterskeltilbud, kan man øke tilgangen til behandlingen blant pasienter som har vanskeligheter med å nyttiggjøre seg av det eksisterende tjenestetilbudet.

5.1.2 Kunnskap til behandlere

I Norge er PWID-populasjonen som regel i kontakt med en rekke ulike helsepersonell utenfor spesialisthelsetjenesten. Like viktig som å spre kunnskap om HCV til risikopopulasjoner, er det å informere helsepersonell om betydningen av å identifisere kasus og knytte disse til behandling.

I HepEd-studien (156), som var en del av det internasjonale og EU-finansierte HepCare-samarbeidet (122), forsøkte man å utvikle et utdanningsseminar skreddersydd for helsepersonell ansatt utenfor spesialisthelsetjenesten. Hypotesen var at ved å øke kompetansen blant denne gruppen, ville man lettere kunne etablere en integrert behandlingsmodell som involverte både primær- og spesialisthelsetjenesten (156). Alle deltakere rapporterte at de var svært enige at seminarene bidro til å forstå viktigheten av en integrert behandlingsmodell, samt betydningen av bruk av koordinatører som hjelper pasientene med å navigere gjennom helsetjenestene. Utover dette registrerte man ved studieslutt en generell økning i kunnskap knyttet til HCV blant deltakerne (8)

En noe annerledes intervensjon ble benyttet i kohortestudien til Kattakuzhy et al. (129). Målet med studien var å undersøke om effektiviteten av DAA-behandling var avhengig av om det var spesialister, nurse practitioners (NP) eller fastleger som styrte behandling. I forkant av studien gjennomgikk all studiepersonell et identisk undervisningsseminar på 3 timer, som særlig fokuserte på HCV-relatert epidemiologi, patofysiologi, klinikk og behandling. Det var ingen signifikant forskjell i andelen som oppnådde virusfrihet på tvers av behandlingsarmene,

ei var det heller noen forskjell i andelen som falt av under behandlingen (129). Til tross for at det var en betydelig andel pasienter med langtkommet fibrose og cirrhose i alle kohortene, var behandlingseffekten sammenlignbar uavhengig av hvem som behandlet pasienten. Det er verdt å nevne at personellet som deltok i studien var selektert i form av at de selv ønsket å yte denne typen helsehjelp. I så måte representerer de trolig den mest motiverte delen av helsepersonell, og funnene er ikke nødvendigvis generaliserbare. Likevel peker resultatene i retning av at også ikke-spesialister kan bidra til trygg og effektiv HCV-behandling, gitt at de mottar opplæring.

5.1.3 Screening for HCV

I «Nasjonale faglige råd for Hepatitt C» heter det at «alle som er eller har vært utsatt for risiko for smitte med hepatitt C skal tilbys undersøkelse» (74). Som ledd i dette arbeidet skal kommuner og helseforetak aktivt tilby hepatitt C-undersøkelse til alle pasienter som har høyere risiko enn andre for å ha blitt smittet. Som del av denne risikopopulasjonen finner vi blant annet personer som noen ganger har injisert stoff med sprøyte, så vel som pasienter i LAR og annen rusbehandling. Det foreligger dog ingen nasjonal anbefaling om utbredt screening av større deler av befolkningen, slik det eksempelvis gjør i USA. Centers of Disease Control and Prevention (CDC) i USA har siden 2012 anbefalt screening av alle voksne som er del av den såkalte «baby boomers»-kohorten, det vil si personer født i tidsrommet 1945-1965 (157). I Norge foreligger det som sagt ingen slik anbefaling, da risikopopulasjonen i Norge hovedsakelig er avgrenset til PWID-pasienter.

Det faktum at PWID-populasjonen i mindre grad oppsøker tradisjonelle helsetjenester, medfører at screening av populasjonen er problematisk. Blant de inkluderte studiene ble det benyttet ulike modeller som forsøkte å øke screeningsraten blant PWID. Enkelte av studiene benyttet seg av en oppsøkende virksomhet hvor man forflyttet diagnostikken ut til brukernes nærmiljø. Midgard et al. (132) beskrev en fleksibel og nettverkbasert modell som springer ut fra en gatenær hepatitt C-klinikk i Oslo, hvor to sykepleiere aktivt oppsøker avrusningsinstitusjoner, bofellesskap og andre steder de kan treffe på rusbrukere. Ved å tilby blodprøvetaking og elastografi ute i «feltet», har man klart å teste 617 pasienter hvorav 65% var HCV-RNA-positive. 65% av HCV-RNA-positive var startet på behandling ved datainnsamling. En annen tilnærming til screening av risikopopulasjoner ble benyttet av Burton et al. (142). De etablerte frivillig HCV-screening ved innkomst til en avrusningsinstitusjon. Tanken bak var at slike innleggelser representerer et «window-of-

opportunity» for å avdekke HCV-infeksjoner og igangsette behandling. All diagnostikk, utredning og behandling ble derfor tilbudt «on-site». I tidsrommet studien pågikk, ble 97.5% av alle innleggelses screenet for HCV, og 76.12% av HCV-positive som var behandlingskandidater ble startet på DAA. Screening av pasienter i deres eget nærmiljø, så vel som screening av pasienter på institusjoner med forventet høy HCV-prevalens, har altså vist seg å kunne øke testraten blant PWID.

Introduksjonen av point-of-care analyser har forenklet diagnostikken ved HCV. Testene kan betjenes av personell med begrenset erfaring innen prøvetaking, og testene kan dessuten analysere venøst blod så vel som kapillærblod og spytt. Ettersom de også har muligheten til å detektere HCV-RNA (GeneXpert[®]), regnes de som gode alternativ til venøs prøvetaking. Bajis et al. (123) kunne rapportere at majoriteten av PWID i studien foretrakk kapillærprøver fremfor venøs prøve, noe som oftest ble begrunnet med kortere analysetid. Dessuten var det 21% av pasientene som foretrakk kapillærprøve grunnet vanskelig venetilgang som følge av langvarig stoffmisbruk. I kombinasjon med mobile og non-invasive metoder for leverundersøkelse (Fibroscan[®]), kan disse nye diagnostiske testene danne grunnlaget for one-stop tjenester. Dette kan legge til rette for at pasienter blir utredet i løpet av én og samme pasientkontakt, og mye av diagnostikken kan utføres av helsepersonell med begrenset erfaring innen prøvetaking.

5.2 Loss to follow-up

Loss to follow-up (LTFU) trekkes i studier fram som en barriere som forhindrer at PWID mottar behandlingen de trenger for å bli kurert for HCV. Begrepet defineres på ulike måter i litteraturen, og skyldes trolig at det kan være mange årsaker til LTFU. Felles for alle definisjonene er at begrepet benyttes i tilfeller hvor man enten mister kontakt med pasienten under behandlingsforløpet, eller hvor pasienten uteblir fra planlagte konsultasjoner. Disse frafallene kan oppstå under hele behandlingsforløpet, og følgelig er det hensiktsmessig å inndele den videre diskusjonen inn etter tidspunktet frafallet finner sted.

5.2.1 Frafall under diagnostikk

Et kritisk steg i behandlingsskaskaden av HCV er diagnostikken og utredningen som finner sted før pasienten settes på behandling. Tradisjonelt har man benyttet seg av «seriediagnostikk» ved HCV, som innebærer at utredningen av pasienten sprer seg over flere pasientmøter. Først må pasienten identifiseres som risikopasient for HCV, før de deretter

tilbys en HCV-antistofftest. Hvis denne slår ut positivt må pasienten på nytt møte opp til blodprøvetaking for HCV-RNA, før man avslutningsvis må formidle prøvesvaret til pasienten. Alle disse stegene representerer potensielle fallgruver hvor pasienten kan falle av behandlingsforløpet (158). Dette skiller seg fra den såkalte «paralleldiagnostikken» hvor det tas prøvemateriell for både HCV-antistoff og HCV-RNA under én og samme pasientkontakt, og hvor man analyserer automatisk for RNA hvis antistofftesten er positiv. I mange land er det ikke rutine å utføre en slik «reflex RNA-test». Argumentet for å beholde seriediagnostikken er at det bidrar til å øke sikkerheten i diagnostikken. Ved å spre blodprøvetakingen over to pasientmøter er det større sannsynlighet for å avdekke eventuelle feil som oppstår i det diagnostiske forløpet, eksempelvis feilmerking av prøveglassene eller at prøvesvar allokeres til feil pasient. På den andre siden representerer en slik utforming av diagnostikk en betydelig fare LTFU, i tillegg til at det bidrar til at pasientforløpet blir mindre strømlinjeformet for pasientene. To amerikanske retrospektive observasjonsstudier, viste at omtrent 72% av anti-HCV positive avlegger en HCV-RNA-test (159;160). Prosentandelen som gjennomfører HCV-RNA-test er generelt høy i studier som forsøker å forbedre denne delen av behandlingkaskaden, noe vi også så i studiene inkludert i denne oppgaven. Blant de 5 studiene som rapporterte om testrate for HCV-RNA, kunne alle vise til en testrate på 100% (119;141;144;146). I alle studiene ble det automatisk testet for HCV-RNA hvis det forelå en positiv antistoffprøve. Ingen av studiene som undersøkte andre deler av behandlingkaskaden rapporterte om testrate for HCV-RNA. Selv om dette kan gi grunnlag for rapporteringsbias, taler likevel funnene for at reflektorisk HCV-RNA-test er egnet for å minimere LTFU i tidlige deler av kaskaden.

5.2.2 Frafall under videre utredning

For at pasienter skal kunne starte med DAA, er det avgjørende at de gjennomfører en leverundersøkelse. Tidligere var leverbiopsi dominerende, mens man i dag benytter seg hovedsakelig av transielt elastografi og serologiske scoringsverktøy (FIB4 og APRI). I studier som benyttet seg av elastografi var andelen som gjennomførte utredningen mellom 62%-100% (120;123;137;142;151), mens i én studie som benyttet seg av FIB4 var andelen 64% (138). I studier som benyttet seg av andre non-invasive metoder, eller som ikke rapporterte hvordan fibrose ble vurdert, varierte andelen mellom 30%-79% (122;125;126;128;140;141). Felles for studiene som rapporterte om høy gjennomføringsrate, var at både diagnostikk og videre utredning foregikk på samme sted uten behov henvisning.

I RCT-studien til Wade et al. (137) så man at det var betydelig flere som ikke møtte opp til fibrosevurdering etter randomisering til spesialisthelsetjenesten, sammenlignet med de som utelukkende ble behandlet i primærhelsetjenesten (36% vs 13%). Disse funnene understøttes av den farmasøytledede behandlingsmodellen til Radley et al. (138) hvor man benyttet seg av FIB4 som screeningverktøy. Her kunne man også vise til en høyere andel som gjennomførte utredning blant de som ble behandlet utenfor spesialisthelsetjenesten (64% vs 41%). En noe annerledes modell finner vi beskrevet i studien til Cooper et al. (151). Her undersøkte artikkelforfatterne behandlingseffekten av spesialister som behandlet pasienter i distriktet via telemedisin. For å møte behovet for spesialistkompetanse i forbindelse med fibrosevurdering, dro et team fra sykehuset ut i distriktet for å gjennomføre elastografi i pasientenes nærmiljø. Dette resulterte i at det var like mange pasienter som gjennomgikk fibrosevurdering i distriktet, som blant pasienter henvist til spesialisthelsetjenesten (151). Videre kunne studien rapportere om et signifikant lavere behandlingsopptak blant pasienter behandlet via telemedisin, sammenlignet med pasienter som ble henvist til spesialisthelsetjenesten (53.8% vs 27.4%, $p < 0.001$). Trolig kan dette forklares at den telemedisinske pasientgruppen i større grad var marginalisert i form av større andel med pågående intravenøs stoffmisbruk, de hadde oftere gjennomgått soningsforhold og flere hadde historikk med omfattende alkoholmisbruk.

Flere modeller har altså vist seg å være virksomme, men felles for disse er at man forflytter utredningen ut fra sykehusene. Slike tiltak kan bidra til å redusere frafallet av pasienter før gjennomført utredning, og dermed bidra til økt behandlingsdekning blant PWID.

5.2.3 Frafall under og etter behandling

Fra kliniske studier på DAA, ble det fort kjent at legemidlene var svært effektive. Real-world data har vist lignende resultater, men LTFU har vist seg å påvirke resultatene i større grad utenfor de kontrollerte rammene av kliniske studier (158). En studie av Darvishian et al. (161) kunne vise til at andelen LTFU er større enn andelen sanne tilfeller av behandlingssvikt. I flere av de inkluderte studiene i oppgaven kommer det tydelig fram at LTFU har stor innvirkning på de rapporterte behandlingsresultatene. De aller fleste studiene rapporterer SVR som resultat av en *intention-to-treat*-analyse, definert som andelen pasienter som oppnår SVR delt på antallet som startet DAA-behandling. En alternativ måte å rapportere SVR-tall på er en modifisert ITT-analyse, hvor man oftest ekskluderer pasienter uten kjent behandlingsresultat (eksempelvis LTFU og autoseponering). Hvilken betydning dette har for de rapporterte resultatene kommer tydelig fram i konferanseabstraktet til Midgard et al. (132).

De kunne rapportere om en ITT-SVR12 rate på 77%, men på grunn av et betydelig frafall under behandling er dette i realiteten en underestimering av den reelle behandlingseffekten. En mITT-analyse utført på samme populasjon kunne derimot vise til en SVR12-rate på 98%.

Studiene i denne oppgaven har vist at 0-4% av pasientene faller fra under behandling (129;135;137;140;145-147), mens frafallet i tidsrommet mellom avsluttet behandling og oppmøte til SVR12-prøve er mellom 3-36%. Frafallet av deltakere i studien til Nouch et al. (135) viste seg å være større etter endt behandling, sammenlignet med frafallet under behandling (9% vs. 4%). Deltakerne i studien hadde mindre tendens til frafall hvis de hadde LAR-koordinator på samme lokalisasjon som HCV-klinikken (OR 0.12, p=0.006). Disse funnene støttes av studiene til Christensen et al. (162), Howell et al. (128) Habchi et al. (96), som også fant at pasienter har mindre tendens til frafall hvis de mottar HCV-behandling i lokaler de benytter seg av fra før. En lignende studie utført av Morris et al. (145) fant derimot ingen assosiasjon mellom LTFU-rate og samlokalisasjon av tjenester. At samlokalisasjon av tjenester har betydning for behandlingsutfallet viste seg godt i studien til Mason et al. (131). De utviklet et lavterskeltilbud i pasientenes nærmiljø, hvor HCV-omsorg ble gitt sammen med risikoreducerende tiltak, LAR, sosial rådgivning og andre tjenester skreddersydd for PWID-populasjonen. Blant de 69 deltakerne som startet behandling, var det kun ett tilfelle av LTFU.

Det er altså flere studier som rapporterer at samlokalisasjon av tjenester har stor betydning for behandlingsutfallet for PWID-populasjonen. For det første bidrar det til å forenkle behandlingsforløpet for pasienten, ettersom HCV-tilbudet integreres i et tjenestetilbud som pasienten allerede benytter seg av. Dette innebærer blant annet mindre reisevei og redusert tidsbruk. For det andre vil en slik utforming av behandlingsmodellen føre til at pasienten oppsøker et tjenestetilbud de kjenner fra før av. LAR-klinikker og andre lavterskeltilbud er derfor på mange måter egnede arenaer man kan integrere HCV-omsorgen i. Tjenestene er ofte bemannet med personell som har kompetanse og kunnskap om pasientgruppen, man kan utnytte eksisterende relasjoner mellom pasient og behandler, i tillegg til at pasienter i mindre grad møter stigmatiserende holdninger i møte med slike lavterskeltilbud. Utover dette er det tenkelig at det er lettere å gjenopprette kontakt med pasienter som har falt fra, hvis tjenesten er innlemmet i et miljø som pasienten oppsøker i utgangspunktet. Et sterkt behandler-pasient-forhold har dessuten vist seg å være en viktig faktor for å sikre medikamentetterlevelse (163).

I studien til Bloom et al. (124) sammenlignet man pasientforløpene mellom primær- og spesialisthelsetjenesten. Her fant man at det var signifikant flere av pasientene som ble behandlet av spesialister som møtte opp til SVR12-test, sammenlignet med pasienter behandlet i primærhelsetjenesten. (86.4% vs 52.9%, $p < 0.001$). Dette er et interessant funn, og kan skyldes flere forhold. Én mulig forklaring er at pasienter som samtykker til behandling i primærhelsetjenesten er en selektert populasjon som i større grad er marginaliserte enn pasienter som oppsøker spesialisthelsetjenesten. Dette understøttes også av studien til Mohsen et al. (149), hvor det blant pasienter behandlet i distriktet var signifikant flere med pågående rusavhengighet, aktiv injiserende rusavhengighet og det var en større andel pasienter på LAR-behandling. På den annen side kan skjevfordelingen i studien tilskrives at pasienter i intervensjonsarmen ble rekruttert fra allmennleger med spesialisering innenfor rusomsorg og avhengighetsmedisin, og kan så måte representere en selektert og marginalisert pasientpopulasjon.

5.3 Behandlingsstøtte

5.3.1 Behandlerstøtte

Felles for de fleste studiene i oppgaven, er at de i varierende grad har forflyttet HCV-omsorgen ut fra sykehusene til ikke-spesialister. I tilfeller hvor pasientansvaret har blitt delegert til annet helsepersonell enn leger, har det vært behov med en eller annen form for spesialiststøtte. I behandlingsmodellen som rapporteres av Midgard et al. (132) har man delegert store deler av behandlings- og oppfølgingsansvaret til sykepleiere. De avdekker smitten, formidler diagnosen, undersøker leveren med leverelastografi, sørger for at pasientene tar medisinene og ved behov konfererer de med on-site lege eller infeksjonsmedisinere. De aller fleste tilfeller av HCV kan behandles på denne måten, ettersom det heller er unntakene som må håndteres av spesialister. Pasienter med cirrhose, ko-infeksjon med HIV eller ved legemiddelinteraksjoner, skal som regel ha tilsyn av indremedisiner. En annen barriere som forhindrer at behandlingen kan forflyttes fullstendig ut av sykehusene, er at DAA skrives på H-resept i Norge. Det innebærer at behandlingen kun kan skrives ut av lege ansatt i et helseforetak, i tillegg til at det er de enkelte helseforetakene som betaler for behandlingen. Likevel er ikke dette forhold som gjør det nødvendig med spesialister til stede i den daglige driften. Selv om sykepleiere mangler dybdekunnskapen til spesialister, har de til gjengjeld ofte bedre kjentskap til rusfeltet, de kan bidra med sosioøkonomiske tiltak, og kan i større grad tilby mobile og fleksible tjenester. Bruk av spesialiststøtte ble også rapportert av Mohsen et al. (149). I deres ECHO-modell tilegnet allmennpraktikerne seg raskt

spesialisterfaring på feltet gjennom ukentlig kasuistikkbasert læring. I etterkant av studien kunne allmennpraktikerne rapporterte om økt selvtillit i behandlingen, økt kunnskap, lettere tilgang til spesialisthelsetjenesten og følelse av fellesskap med de andre legene.

5.3.2 Pasientstøtte

For å øke andelen pasienter som gjennomfører behandling, er det flere av studiene som har benyttet seg av ulike former for pasientstøtte som del av behandlingsmodellen. Akiyama et al. (139) ønsket å undersøke hvorvidt intensive behandlingsmodeller (DOT og gruppeterapi) var mer effektivt enn egenadministrert behandling blant LAR-pasienter. DOT innebar at alle DAA-doser ble tatt under direkte oppsyn, mens gruppeterapi baserte seg på at pasientene deltok i gruppemøter hvor de fikk lære om HCV og mottok psykososial støtte. Studien kunne vise at gjennomføringsraten var lik i alle tre grupper, og at det ikke var noen signifikant forskjell i SVR-rate mellom gruppene. Derimot var adheransen til behandling signifikant høyere i DOT-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen. I studien av Read et al. (147) fikk pasientene ulik grad av støtte under behandling, og allokeringen til de ulike støttenivåene var basert på risikofaktorer for manglende gjennomføring og lav etterlevelse. Høy grad av behandlingsstøtte innebar hyppigere kontakt med pasienten og større grad av fleksibilitet i tjenestetilbudet. Til tross for at majoriteten av deltakerne hadde pågående stoffmisbruk, kunne artikkelen vise til lavt frafall og høy kurasjonsrate.

En annen hyppig brukt form for behandlingsstøtte i studiene, er bruk av såkalt peer-support. Peers mangler en god norsk oversettelse, men dette er personer som har personlig erfaring med en viss sykdom eller livsstil. Erfaringen setter peers i stand til å gi støtte til pasienter som gjennomgår de samme utfordringene. Denne formen for behandlingsstøtte har vært benyttet over hele verden, særlig innenfor psykiatriske lidelser, og har vist seg å kunne øke tilgangen til behandling, bidra til å forbedre livskvaliteten og forbedre behandlingsutfall blant pasienter (164). Flere av studiene i oppgaven har benyttet seg av peers i større eller mindre grad (120;131;136;139;148), og i behandlingsprogrammet til Kikvidze et al. (120) spilte peers en sentral rolle. Som del av intervensjonen, ble pasientene satt opp til tre møter med peers som hadde i ansvar å skreddersy behandlingsplaner, yte sosial psykososial støtte så vel som å hjelpe pasientene med å navigere seg gjennom helsevesenets tjenester.

En siste form for behandlingsstøtte som finnes i flere av de inkluderte studiene, er bruken av pasientkoordinatorer (127;134;136). Felles for alle disse er at de har hatt i ansvar å bidra til å

skreddersy individualiserte behandlingsplaner med mål om å øke gjennomføringsrate, så vel som å forsøke å gjenopprette kontakt med pasienter som faller fra. Selfridge et al. (136) rapporterte funnene fra en pasientserie fra et sykepleierledet lavterskeltilbud for pasienter som anses som «hard to reach». Sykepleiere hadde sammen med en gruppe av peers, til ansvar å tilrettelegge behandlingsforløp, yte sosial støtte, håndtere bivirkninger og følge opp pasienter som falt fra behandlingsforløpet. Studien kunne vise til en ITT-SVR-rate på 92%, og et svært lavt frafall av pasienter på 2.6%.

5.4 Risikopasienter

For å yte best mulig omsorg til PWID-pasienter, er det viktig å identifisere «risikopasientene» som er vanskeligere å rekruttere til behandling, har lavere medikamentetterlevelse og større tendens til å falle fra. Read et al. (147) fant at økende grad av marginalisering var assosiert med LTFU og forsinket oppmøte til timeavtaler, Akiyama et al. (139) rapporterte at psykiatrisk komorbiditet og høyt alkoholkonsum var assosiert med lavere adheranse, mens Nouch et al. (135) fant en sammenheng mellom aktiv IDU og tendens til lavere SVR-rate.

I de inkluderte studiene er det påfallende at gjennomsnittsalderen blant studiepopulasjonen er så høy som den er. Unge rusmisbrukere er en gruppe pasienter som krever særlig oppmerksomhet i arbeidet med oppskalering av HCV-behandling. Som nevnt i innledningen er dette en gruppe som har vanskeligheter med å nyttiggjøre seg av det ordinære helsevesenets tilbud. Disse pasientene har ikke opplevd HIV-epidemien og tatt forholdsregler mot blodsmitte, og følgelig er sikker sprøytebruk mindre utbredt blant disse brukerne. Utover dette er det langt færre av de unge som er brukere av LAR-apparatet. Den yngste gruppen har heller ikke rukket å utvikle arrdannelse i leveren, og følgelig er det mindre oppmerksomhet knyttet til betydningen av kronisk HCV-smitte. Selv om de unge rusbrukerne ikke har rukket å utvikle fibrotiske forandringer i leveren, bør de være en prioritert gruppe i behandlingen ettersom de bidrar til å føre epidemien videre.

5.5 Studiedesign

Litteraturmaterialet i denne oppgaven er preget av at majoriteten av artiklene rapporterer real-world data, og kun et fåtall av studiene har vært kontrollerte. Dette medfører at det er stor variasjon både i kvalitet, studieutforming og valg av behandlingsmodeller på tvers av studiene. Dessuten viser det seg å være vanskelig å rapportere pålitelige mål på intervensjonseffekten i observasjonsstudier. Videre bærer flere av studiene preg av

seleksjonsbias. PWID som pasientgruppe er vanskelig å få tak i, og følgelig har de fleste studiene vært avhengige av at studiedeltakerne har blitt henvist fra andre instanser. Det er kun en mindre andel av studiene som har drevet med oppsøkende virksomhet. På grunnlag av dette blir funnene kun generaliserbare for gruppen av PWID som benytter seg av og oppsøker helsetjenester, deriblant LAR-apparatet. Dessuten er det flere studier som har ekskludert pasienter som enten har psykiatrisk komorbiditet, ellersom blir ansett som «ikke stabile nok». Dette er trolig eksklusjonskriterier som henger igjen fra interferon-æraen, da majoriteten av disse studiene ble utført i overgangsfasen mellom DAA og interferon. Likevel fører dette til eksklusjon av en stor subpopulasjon av PWID-gruppen som har like stort behov for behandling som «stabile PWID-pasienter». Akiyama et al. (139) er én av studie som opererte med et slikt eksklusjonskriterium. Likevel viste det seg i løpet av studieforløpet at en betydelig andel av pasientene hadde psykiatrisk komorbiditet, noe som tyder på at man trolig hadde ekskludert de psykiatriske pasientene som var mest syke.

En annen ulempe ved at majoritetene av studiene baserte seg på henvisning fra andre instanser, er at det gir grunnlag for henvisningsbias. I flere av studiene har man benyttet seg av allmennleger som henviser pasientene til de enkelte behandlingsmodellene. Dette kan føre til at pasientpopulasjonen selekteres for visse egenskaper som henvisende lege forbinder med høyere grad av etterlevelse. Dette, kombinert med manglende randomisering, kan potensielt bidra til at man selekterer ut de «friskeste» pasientene. Likevel er dette en god refleksjon av den kliniske hverdagen, hvor klinikere ofte selekterer ut pasienter til behandling basert på behov for behandling og forventet etterlevelse hos pasienten.

5.6 Veien videre

Ved lanseringen av DAA var entusiasmen stor i de medisinske fagmiljøene, og man øynet endelig et håp om at HCV kunne elimineres som trussel mot folkehelsen innen få år. Likevel har behandlingsdekningen blant PWID-populasjonen forblitt lav. PWID som til dags dato er blitt vellykket behandlet, representerer trolig også den «friskeste» fraksjonen av pasientgruppen som er mest motivert til å oppsøke helsevesenet. Ettersom behandlingen åpenbart ikke når frem til pasientene, har det blitt stadig tydeligere at effektive legemidler ikke er tilstrekkelig for å eliminere HCV som folkehelsestrussel blant PWID. I dette arbeidet anses det som nødvendig å sette inn tiltak for å forbedre alle stegene av behandlingkaskaden – ikke kun de som er knyttet til selve behandlingen. I denne oppgaven har vi sett nærmere på

en rekke behandlingsmodeller som alle har hatt det samme målet, nemlig å forbedre hele eller deler av pasientforløpene blant PWID.

For at man i løpet av de neste årene skal kunne forbedre HCV-omsorgen blant PWID, vil det være viktig å utarbeide behandlingsmodeller som tar hensyn til at dette ikke er en homogen pasientpopulasjon. Det er derimot en gruppe av pasienter med svært varierende behov, livsstiler og forutsetninger for gjennomføring av behandling. Etter litteraturgjennomgangen i oppgaven, har det dessuten vært slående at majoriteten av studiene søker etter den *ene* behandlingsmodellen som er best egnet. Artikkelforfatteren mener derimot at denne ene modellen ikke eksisterer. Isteden bør man utvikle et utvalg av skreddersydde tjenester, som i størst mulig grad ivaretar de sammensatte behovene til pasientene. Fremtidige studier må gå løs på den krevende oppgaven å utvikle slike tjenester, men heldigvis har enkelte fagmiljø i Norge allerede startet med arbeidet (77;84;132).

Én av de største utfordringene ved behandling av PWID-pasienter har vist seg å være å identifisere kasus. Behandlingsmodellene blant studiene i oppgaven har forsøkt å oppsøke pasientene i deres eget nærmiljø, så vel som å tilby screening ved institusjoner hvor HCV-prevalensen antas å være høy. Selv om pasientene har en hverdag preget av mange gjøremål og stor grad av uforutsigbarhet, finnes det likevel samlingspunkter hvor pasientene er å finne. Dette kan være LAR-apparatet, apotek, i bofellesskap, avrusningsinstitusjoner, fengsel og ved bruker- og støtteorganisasjoner som Virkelig i Tromsø, Erlik i Oslo, Gatejuristen og Kirkens Bymisjon. I det fremtidige arbeidet er det nødvendig å identifisere disse samlingspunktene, og kartlegge hvilke som egner seg som inngangsporter til HCV-omsorgen. Videre blir det viktig å avklare hvem som skal oppsøke pasientene, både ved samlingspunktene og i deres eget næringsmiljø. Flere av studiene har vist at sykepleiere kan ha en sentral rolle i dette arbeidet. Med rett opplæring kan de selvstendig håndtere store deler av pasientforløpene hos majoriteten av pasientene, og har oftere muligheten til å tilby fleksible og ambulerende tjenester. Hvorvidt sykepleiere ansatt ved sykehusene, kommunale ROP-tjenester eller hjemmetjenesten egner seg best til slike oppgaver, må også avklares.

Flere av de inkluderte studiene i oppgaven har benyttet seg av behandlingsmodeller hvor hele, eller deler av behandlingsansvaret, er delegert til allmennpraktikere. Som ledd i å øke behandlingsdekningen av HCV i Australia, har man valgt å utvide rekvisjonsretten av DAA

til å gjelde allmennpraktikere og farmasøyter. I Norge er rekvisisjonsretten til farmasøyter svært begrenset, og siden DAA skrives ut på H-resept har ikke allmennleger myndighet til å skrive ut DAA. Selv om modellene er innovative og funnene interessante, er det viktig å understreke at de har begrenset overførbarhet til det norske helsevesen per i dag. Dagens finansieringsmodell legger dermed begrensning for bruk av fullstendig desentraliserte, «smidige», og «gatenære» modeller. Likevel skal ikke dette være hinder for at spesialisthelsetjenesten innleder et tettere tverrfaglig samarbeid med primærhelsetjenesten, så vel som at store deler av pasientforløpet før, under og etter behandling kan delegeres til primærhelsetjenesten. Særlig i deler av Norge hvor avstandene til de større sykehusene er store, vil det være stort behov for slike desentraliserte tjenester.

Samtidig som denne oppgaven ble utarbeidet, pågikk det store debatter i Norge knyttet til den såkalte rusreformen. I skrivende stund foreslår reformen opprettelsen av en kommunal rådgivningsenhet for personer med rusproblematikk, noe som potensielt kan tjene som et knutepunkt for HCV-positive PWID. Av den grunn ønsker artikkelforfatteren å belyse kortfattet hvilken betydning rusreformen kan ha for hepatittomsorgen i Norge.

5.6.1 Rusreformen 2021

Under arbeidet med denne oppgaven, ble det i februar 2021 fremmet en tilråding fra Helse- og omsorgsdepartementet om endringer i helse- og omsorgstjenesteloven og straffeloven (165). Departementet foreslo å oppheve straffeansvaret for bruk, erverv og innehav av mindre mengder narkotika til egen bruk. Dette skulle populært bli kalt for *rusreformen*. Hovedmålet med reformen var at reaksjoner mot personer som tas for bruk og besittelse av narkotika til egen bruk, skal endres fra straff til hjelp, behandling og oppfølging. Kort tid etter at Rusreformutvalgets utredning forelå, ble det publisert en tvillingstudie i tidsskriftet *Criminology* (166). Denne kunne blant annet vise at kontakt med justisvesenet i ung alder heller øker sjansen for fremtidig kriminell atferd enn å redusere den. Utvalgets utredning kunne dessuten vise til at «en rekke av dagens politibaserte forebyggingstiltak mangler dokumentert effekt, eller til og med kan virke mot sin hensikt ved å stemple og stigmatisere ungdom» (167)

I skrivende stund er det store debatter knyttet til hvorvidt reformen skal vedtas i Stortinget, men likevel har reformen stor relevans for tematikken i denne oppgaven. Reformen forsøker ikke å fjerne forbudet mot narkotika, men heller at reaksjonen for bruk og besittelse av små

brukerdoser blir en plikt å møte for en kommunal rådgivende enhet forankret i helse- og omsorgstjenestene. Hvordan rådgivningsenheten skal utformes er enda uklart, men det vil uansett tjene som en samlingsarena for rusbrukere som ellers er vanskelig å få tak i. På den måten vil enheten potensielt kunne være inngangsport for en bredere helsemessig oppfølging for disse pasientene, hvor også deler av HCV-omsorgen kan innlemmes.

5.7 Styrker og svakheter

En av oppgavens store styrker er at den er basert på et godt utarbeidet litteratursøk, hvor et relativt stort utvalg av artikler er inkludert. Dette har bidratt til at oppgaven har belyst en rekke ulike behandlingsmodeller som har vært forsøkt. Disse artiklene, og tilhørende behandlingsmodeller, er detaljert beskrevet i oppgavens tabeller. Disse tabellene kan tjene som en oversikt for leseren for hvilke modeller som foreligger.

En av oppgavens største svakheter er at den ikke er en systematisk oversiktsartikkel. Den har derfor ikke forsøkt å sammenligne behandlingseffekten i de enkelte modellene mot hverandre. Dette var heller formålet med studien, som i stedet var å kartlegge hvilke behandlingsmodeller som beskrives i litteraturen. På den måten var hensikten med oppgaven å tjene både som en introduksjon til temaet for nye lesere, så vel som en kunnskapsoppsummering for lesere som allerede er introdusert for temaet. Med unntak av fem studier, ble det heller ikke foretatt noen systematisk evaluering av kvaliteten til de enkelte studiene. En annen svakhet ved oppgaven er at litteratursøket resulterte i svært mange treff, trolig på grunn av at søkeordene som ble benyttet var litt «vide». Dette medførte at artikkelforfatteren måtte sortere et betydelig antall artikler manuelt, og følgelig kan relevante artikler blitt feilaktig ekskludert i dette arbeidet.

En tredje svakhet er at evidensgrunnlaget i litteraturen er svakt. Majoriteten av de inkluderte artiklene er observasjonsstudier, og det er kun et mindre antall av studiene som rapporterer pålitelige effektmål på modellene som er benyttet. Dette reflekterer at det er vanskelig å utvikle robuste studiedesign på feltet. Likevel har mangfoldet av studier bidratt til å belyse de mange ulike behandlingsmodellene som foreligger, og resultatene kan dessuten brukes til å utarbeide fremtidige forskningshypoteser. Det er forventet at evidensgrunnlaget vil øke de neste årene da det for øyeblikket foregår flere større randomiserte kontrollerte studier.

I selve litteratursøket ble det brukt identiske søkestrenger i både EMBASE og MEDLINE. Dette har i etterkant vist seg å være noe problematisk da raffineringen av litteratursøket ikke blir korrekt grunnet ulike tekniske løsninger i databasene. Dette kan ha medført at relevante artikler har blitt oversett. Likevel ble litteraturliste til inkluderte artikler nøye gjennomgått for å fange opp artikler som eventuelt ikke var inkludert i søket.

6 Konklusjon

Evidensgrunnlaget for valg av behandlingsmodeller i behandlingen av HCV blant PWID er begrenset, og for å kunne gi konkrete anbefalinger kreves det flere større RCT-studier. Likevel har de inkluderte studiene i oppgaven vist at dette er en pasientpopulasjon med sammensatte behov og ulike forutsetninger for behandling. For å kunne yte bedre HCV-behandling til disse pasientene, er det behov for å utvikle innovative og desentraliserte tjenestemodeller som i større grad ivaretar pasientenes behov. Dette kan oppnås ved at spesialisthelsetjenesten innleder et tettere tverrfaglig samarbeid med primærhelsetjenesten. I tillegg kan trolig store deler av behandlingsforløpet delegeres til ulike deler av primærhelsetjenesten, og da helst til tjenester som PWID benytter seg av i utgangspunktet. Innenfor rammene av effektive behandlingsmodeller, har DAA trolig et uforløst potensial i behandlingen av hepatitt C-positive pasienter med intravenøs stoffavhengighet.

Tabelloversikt

Tabell 1: PICOS-modell	15
Tabell 2 Sammendrag av alle kunnskapsevalueringer.....	24
Tabell 3 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Wade et al.	42
Tabell 4 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Akiyama et al.....	44
Tabell 5 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Norton et al.	46
Tabell 6 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Radley et al.	48
Tabell 7 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Mohsen et al.	50
Tabell 8 Sammendrag av behandlingsmodeller i de ulike studiene med et utvalg av demografisk data	54
Tabell 9 Sammendrag av resultater og utfallsmål.....	58
Tabell 10 Skjema brukt for dataekstraksjon	58
Tabell 11 Skjema brukt for dataekstraksjon 2	58

Referanse: Outcomes of Treatment for Hepatitis C in Primary Care, Compared to Hospital-based Care: A Randomized, Controlled Trial in People Who Inject Drugs Wade et al.			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet $\oplus\oplus\oplus$
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke effekten av å gi DAA-behandling i primærhelsetjenesten sammenlignet med spesialisthelsetjeneste (somatisk sykehus) og en historisk kontrollgruppe.	<p>Rekruttering deltakere 140 deltakere som samtykket til behandling.</p> <p>Inklusjonskriterier: voksne (>18 år) med HCV uten kjent cirrhose og som tidligere ikke har mottatt DAA-behandling. Innledningsvis kun genotype 1, men senere også genotype 3 (grunnet endringer i refusjonsbetingelser for DAA).</p> <p>Eksklusjonskriterier: pasienter med HIV- eller HBV-koinfeksjon. Levercirrhose.</p> <p>Utfall (outcome) validering SVR12. Ble sammenlignet med en historisk kontroll med SVR-rate på 85% (behandlet med PEG, ribavirin og simeprevir)</p> <p>Sekundære utfall: 1) Andelen i primærhelsetjenesten som startet med DAA i PHT sml med SHT 2) Andelen som oppnådde SVR12 i PHT sml med SHT 3) Vurdere styrken av behandlingkaskaden (andelen som gjennomførte leverscreening>startet behandling >oppnådde SVR12</p>	<p>136 deltakere randomisert. De øvrige 4: 3 var LTFU og 1 hadde ikke-kompatibel genotype. 70 ble randomisert til PHT og 66 til SHT.</p> <p>I PHT var 48 egnet for deltakelse. i SHT var 29 egnet for deltakelse. Betydelig frafall grunnet manglende gjennomføring av leverundersøkelse (dvs etter randomisering). Frafallet var størst i SHT-gruppen (24 vs. 9)</p> <p>I PHT startet 43/45 deltakere behandling. 2 LTFU, 1 trakk seg og 2 trakk seg på klinisk grunnlag. I SHT startet 18/29, 11 startet ikke da 5 var LTFU, 5 trakk seg fra studie og 1 trakk seg på klinisk grunnlag.</p> <p>Hovedfunn Ved bruk av per protocol analyse var SVR12 100% og ikke dårligere enn historisk SVR12 på 85% (KI 87.7-100).</p> <p>Sekundære utfall Andelen som startet behandling i PHT-armen var signifikant høyere (75% vs 34%, p<0.001, RR 2.48)</p>	<p>Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja.</p> <p>Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) Ekskludert på genotype, i tillegg til at cirrhotiske pasienter ble ekskludert. Studiepopulasjonen er generaliserbare for populasjonen av PWID som oppsøker PHT (ingen oppsøkende virksomhet i studien).</p> <p>Var gruppene like ved starten? (seleksjon? Har randomiseringen fungert?) Stort sett. PHT-armen inneholdt flere deltakere som var heltidsansatt og som var hjemløse. Ellers var gruppene sammenlignbare.</p> <p>Randomiseringsprosedyre? Utført i blokker. Nøye redegjort for (dataprogram).</p> <p>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei. Vanskelig å blinde for intervensjonen brukt i studien</p> <p>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja. Ingen «tilleggstiltak» i noen av gruppene.</p> <p>Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?) Ja (SVR12)</p>
Konklusjon			
DAA-behandling i primærhelsetjenesten øker behandlingsopptak og kurasjonsrate. Behandlingsmodeller som øker behandlingsopptaket blant PWID vil føre til at HCV kan elimineres raskere.			
Land			
Australia og New Zealand			
År data innsamling			

<p>2015-2018. Obs! Studien ble utført i en periode hvor retningslinjene knyttet til DAA var under store endringer i Australia. I 2016 ble det fattet vedtak om at alle leger kunne skrive ut subsidiert DAA-behandling.</p>	<p>Viktige konfunderende faktorer Alder, kjønn, injiserende rusbruk siste 6 måneder og aktiv LAR ved screening.</p> <p>Statistiske metoder ITT-analyse: deltakere som startet DAA/ (deltakere randomisert – ikke-egnete pasienter). Pasienter LTFU og som ikke avla SVR12-blodprøve ble kategorisert som ikke å ha oppnådd SVR. Behandlingsopptak: deltakere som startet DAA/ (randomiserte deltakere-ikke egnete deltakere) 95% konfidensintervall.</p> <p>Behandlingsmodell: Alle sentre i primærhelsetjenesten var bemannet med allmennlege som skrev ut LAR-behandling. Sentrene var under faglig rådgivning av sykepleier ansatt i spesialisthelsetjenesten.</p> <p>Første oppmøte i studien fant sted i primærhelsetjenesten. Her ble det innhentet samtykke, pasienten utfylte spørreskjema og gjennomgikk en klinisk screening. Etter fullført første oppmøte ble pasienten randomisert til enten primærhelsetjenesten eller spesialisthelsetjenesten. Begge steder ble leverelastografi og behandling utført.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En subanalyse viste at andelen som fullførte leverundersøkelse også var høyere i PHT-armen (90% vs 62%, p=.004, RR 2.26). • Betydelig høyere andel deltakere i PHT som oppnådde SVR sml med SHT-armen (49% vs 30%, p=0.043, RR 1.63). <p>Hvor stor er «intervensjons-effekten»? Incidence/RR/risk reduction/aRR Se over.</p> <p>CI</p> <p>Bifunn – andre viktige endepunkter Av 48 egnet for deltakelse i PHT-armen, startet 43 behandling (2 var LTFU, 1 trakk seg og 2 ble ekskludert grunnet DM). Av de 34, var det 28 som oppnådde SVR. 3 forlot studien etter de hadde oppnådd SVR etter 4 uker. Øvrige 12 var enten LTFU (10), eller så stoppet de raskt behandlingen (2).</p> <p>Av de 29 som var egnet for behandling i SHT-ramen var det 18 som startet behandling (5 var LTFU, 5 trakk seg og 1 ble trukket). Av de gjenværende 18 var et 16 som oppnådde SVR. Frafallsanalyse er utført.</p> <p>Univariat analyse viste at alder (>40 år) var assosiert med å oppnå SVR12 (OR 4.43, p=0.024). Ingen signifikante faktorer ved multivariat analyse.</p> <p>Frafallsanalyse viste at drop-out var betydelig høyere i SHT ved leverundersøkelse (36% dropout) vs 13%.</p>	<p>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) JA. Stort frafall i begge grupper. Frafallsanalyse er utført. ITT-analyse er inkludert i sekundære utfall</p> <p>Hva er resultatene? Presisjon? God presisjon (samle KI). Signifikante forskjeller</p> <p>Kan resultatene overføres til praksis? Delvis. Pasienter med cirrhose ble ikke behandlet i primærhelsetjeneste (nasjonal anbefaling). Kjent cirrhose ble ekskludert, nyoppdaget cirrhose henvisst for vurdering ved sykehus. Delvis overførbarhet til norsk helsevesen, i Norge kun spesialister som kan skrive ut DAA-behandling</p> <p>Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. De viktigste utfallsmålene er vurdert. Særlig viktig at «care-cascade» blir evaluert.</p> <p>Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja. Det er få alvorlige bivirkninger med medisinene. Dyr behandling. Stor helsegevinst for den enkelte pasient, samt på samfunnsnivå å gjennomføre behandling.</p> <p>Annen litteratur som styrker resultatene? Ja. Viser til kohorte-studier og observasjonsstudier som har vist samme effekt. Studien ble utført på et tidspunkt hvor lignende studier var basert på interferonbehandling</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>-styrke</p> <p>-svakheter - Manglende SVR12-data på pasienter som falt fra. Analyse tok utgangspunkt i fravær av SVR12. Dog, av de 15 i PHT som forlot studiene etter oppstart, viste 3 SVR4+ og 9 forlot ved uke 8 eller end-of-treatment. Trolig er SVR12 høyere enn analysene viser.</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? Ja.</p> <p>Vurdering av kvalitet: <i>Trekk:</i> studien får et svakt trekk i kvalitet grunnet en samlet vurdering av følgende punkter: noe redusert generaliserbarhet grunnet eksklusjon av pasienter på bakgrunn av cirrhose og genotype, manglende blinding (selv om dette ikke lar seg gjøre i slike studier) og redusert overførbarhet til praksis (på bakgrunn av nevnte punkter).</p>
---	---	--	---

Tabell 3 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Wade et al.

Referanse: Intensive Models of Hepatitis C Care for People Who Inject Drugs Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Controlled Trial			Studiedesign: RCT (tre-gruppe RCT)
		Grade - kvalitet	⊕⊕⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Bestemme hvorvidt DOT og gruppeterapi er mer effektiv enn egenadministrert behandling for å øke adheランス og SVR blant PWID som mottar LAR.	<p>Rekruttering deltakere HCV-infiserte PWID fra 3 LAR program i Bronx. Potensielle deltakere ble henvist av klinikere hvis de var kandidater for HCV-behandling.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier Egnede deltakere var 18 år eller eldre, hadde HCV genotype 1, var psykiatrisk stabile, ønsket å motta HCV-behandling innenfor rammene av LAR-program, var behandlingsnaive, mottok LAR ved personlig oppmøte minst 3x/uke.</p>	<p>190 pasienter ble screenet for inklusjon, hvorav 158 ble randomisert til studiegruppe. 150 mottok intervensjon. 65% hadde brukt rusmidler de siste 6 månedene, hvorav 75% rapporterte IDU. 77% av pasientene mottok DAA-behandling.</p> <p>Hovedfunn Total adheランス var 78% (KI 75%-81%). Daglig «timeframe» adheランス var signifikant forskjellig i de tre gruppene (P=0.003) og var høyere i DOT (86% vs 75%, forskjell 11%, p=0.001). Ingen forskjell mellom GT og SIT (p=0.29).</p> <p>Faktorer assosiert med dårlig daglig adheランス var psykiatrisk sykdom ved baseline (p=0.048) og alkoholinntak som har ført til beruselse 30 dager før baseline (p=0.028). Øvrig bruk av rusmidler var ikke assosiert med dårlig adheランス.</p> <p>Sekundære endepunkt: Gjennomført behandling og SVR Total SVR var på 94%, ingen signifikant forskjell mellom gruppene (p=0.152) Blant de som mottok DAA var total SVR på 95%, ingen statistisk forskjell mellom gruppene. Ingen pasientkarakteristika var assosiert med forskjell i SVR.</p> <p>Høyere adheランス var signifikant assosiert med SVR, med OR på 1.81 for hver 10% økning i daglig adheランス, og 1.71 for hver 10% økning i tidsvindu-adheランス.</p>	<p>Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja.</p> <p>Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) Ekskludert på genotype og stadium av leversykdom. Ikke nødvendigvis generaliserbare for PWID som ikke er på LAR. Pasienter med psykiatrisk komorbiditet ble ekskludert av studiepersonell – likevel mange i studien som ble inkludert med slik komorbiditet. Trolig ekskludert de mest syke.</p> <p>Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) Randomiseringen har fungert, gruppene var like ved start.</p> <p>Randomiseringsprosedyre? Randomisering utført i en 1:1:1-ratio i varierende blokkstørrelse, randomisering generert av off-site computer. Randomisering stratifisert ut fra genotype, HIV status og stadium av leversykdom.</p> <p>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei. Vanskelig å blinde for denne typen intervensjon.</p> <p>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Nei. Ikke alle pasienter med lik sykdomsklassifisering fikk samme type medikamentell behandling (grunnet tidsperiode studie ble utført). Utover dette likt behandlet da alle modellene inkluderte samlokalisering av LAR-program, HCV-omsorg og avhengighetsklinikk.</p> <p>Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?) Ja. Adheランス målt med elektroniske blisterpakninger med nøyaktighet på 99.6% (tidspunkt for dose er korrekt +/- 2 min). Definert som en kontinuerlig utfallsvariabel, regnet ut som andelen av forventede blisterpakninger i en periode på 2 uker.</p> <p>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) Ja. Svært lite frafall i gruppene. Totalt 8 deltakere som ikke startet behandling grunnet at deltaker ikke ønsket behandling (4) eller sluttet i LAR (4). Ingen LTFU</p> <p>Hva er resultatene? Presisjon? God presisjon (se KI). Signifikante forskjeller (p-verdier)</p> <p>Kan resultatene overføres til praksis?</p>
Konklusjon	<p>Eksklusjon: decompensert cirrhose, manglende samtykkekompetanse, graviditet/amming, allergi mot HCV-medikamenter.</p> <p>Datagrunnlaget Deltakere ble randomisert til tre behandlingsblokker: DOT, GT eller SIT. Alle tre modeller innebar on-site behandling i LAR-programmet.</p>		
Land	DOT-modell: HCV-medikamenter ble delt ut samtidig som metadon, og dermed var antall DOT-HCV-behandling avhengig av hvor ofte pasienten fikk utdelt metadon.		
USA, New York			
År data innsamling	<p>GT: Pasientene deltok i gruppemøter hvor de fikk opplæring i HCV. Ukentlige GT-møter inkluderte en kort klinisk US, psykososial støtte, HCV-opplæring, kartlegging av bivirkninger. 6-12 pasienter per møte.</p> <p>SIT: fikk utdelt dosett for 1 uke av gangen, og tok medisinerne selv.</p> <p>Utfall (outcome) validering - Primærutfall var adheランス målt ved hjelp av elektroniske blisterpakninger</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundære utfall: gjennomført behandling, SVR og kost-nytte-analyse 		

2013-2017	<p>Viktige konfunderende faktorer Selv om det ble registrert når multidosene ble hentet ut, var det ikke mulig å registrere at pasienten faktisk tok medisinene. Ustabil bosituasjon, alder, kjønn, psykiatrisk sykdom og rusmiddelbruk.</p> <p>Statistiske metoder 2 post-hoc analyser som sammenlignet utfall knyttet til DOT VS SIT og GT vs SIT med Benferroni-korrigert P-verdier. Gjennomføringsrate og SVR12-rate ble kalkulert ved hjelp av exact 95% CI. Deltakere som ikke startet behandling ble vurdert som ikke å ha fullført behandling eller behandlingssvikt (ITT-analyse).</p>		<p>Ja. Viser at PWID-pasienter innrullert i LAR får økt adheranse til behandling hvis de behandles med intensive behandlingsmodeller utenfor sykehus.</p> <p>Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. De viktigste utfallsmålene er vurdert.</p> <p>Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja.</p> <p>Annen litteratur som styrker resultatene? Ja. Viser til flere pre-kliniske studier og randomiserte kliniske studier med lignende data.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>-styrke -svakhhet Foregikk i overgangsfase mellom IFN+ribavirin og DAA, dermed ikke alle pasienter som fikk samme type behandling. Resultatene er ikke nødvendigvis generaliserbare for PWID som ikke er del av LAR-tilbud Psykiatrisk stabilitet ble brukt som inklusjonskriterium; henger igjen fra IFN-epoken. Likevel fant man ut at over 50% av deltakerne likevel hadde psykiatrisk komorbiditet utover studieforløpet.</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? Ja.</p> <p>Vurdering av kvalitet: <i>Trekk:</i> Studien trekkes i kvalitet da ikke alle pasienter fikk lik behandling (tungtveiende), samt at det må stilles spørsmål til hvorvidt studien er generaliserbar grunnet eksklusjon av psykiatrisk instabilitet (som kun resulterte i eksklusjon av en mindre gruppe med psy.instabilitet).</p>
-----------	--	--	---

Tabell 4 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Akiyama et al.

Referanse: High HCV cure rates for people who use drugs treated with direct acting antiviral therapy at an urban primary care clinic			Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie
			Grade - kvalitet ⊕⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Ikke klart definert i abstrakt. «The efficacy of DAAs among PWID in real-world settings is unclear». Formålet var derfor å undersøke SVR-rater blant PWID som mottar DAA-behandling i primærhelsetjenesten. Studien delte inn pasientgruppen inn i 4 kohorter basert på rusmiddelbruk og LAR.	<p>Populasjon: HCV-positive pasienter henvist til klinikken som ikke oppfyller definerte eksklusjonskriterier (nedsatt nyrefunksjon, dekompensert leverfunksjon, HCC). Pasienter ble identifisert gjennom retrospektiv innhenting av pasientdata. 121 pasienter hadde gjennomført HCV-evaluering, hvorav 89 hadde startet behandling (i perioden jan 2014-aug 2015).</p> <p>Kohorter: (1): ikke aktiv rusmiddelbruk, non-LAR (2): ikke aktiv rusmiddelbruk, mottar LAR (3): aktiv rusmiddelbruk, mottar ikke LAR (4): aktiv rusmiddelbruk, mottar LAR <i>Aktiv rusmiddelbruk: selvrapportert bruk eller positive urinprøve under HCV-evaluering eller behandling.</i></p> <p>Hovedutfall: SVR12 (kurasjon). Analysert med ITT-populasjon, hvor man inkluderte alle pasienter som har startet behandling. Pasienter som var LTFU eller som ikke fullførte oppfølging ved 12 uker, ble kategorisert som virol gisk svikt.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Grad av rusmiddelbruk, psykiatrisk komorbiditet, sosio-økonomisk status.</p> <p><u>Modell</u> Behandling ble gitt ved en klinikk i primærhelsetjenesten (som tilbyr blant annet LAR-behandling, sosialtjenester, farmasøytjenester og andre medisinske spesialiteter).</p> <p>Pasienter mottar HCV-behandling fra spesialist innenfor HCV-behandling (ansatt i primærhelsetjenesten). Pasienter med HCV-Ab</p>	<p>Hovedfunn Total HCV-RNA var 96% (KI 88-98%). Alle fullførte behandling, og behandlingssvikt bestod av 2 virale tilbakefall og 2 LTFU.</p> <p>SVR var 95% for non-pwid og 96% for aktive rusavhengige og/eller LAR-brukere (ikke signifikant forskjell). Det var ingen forskjeller i SVR innad kohortene.</p> <p>Bifunn Over halvparten av pasienter hadde aktiv rusmiddelbruk og/eller mottok LAR. 61% brukte opioider. Pasienter med aktiv rusmiddelbruk var yngre enn de som ikke brukte rusmidler (signifikant).</p> <p>Det var høyere andel pasienter med psykiatrisk komorbiditet for alle tre grupper av rusmiddelbruk/LAR, sammenlignet med non-PWID</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? <p>Noe dårlig definert.</p> <ul style="list-style-type: none"> Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) <p>Retrospektiv innhenting av data. De fire kohortene består av pasienter som selv har blitt henvist av allmennleger, og er i så måte rekruttert fra samme populasjon.</p> <ul style="list-style-type: none"> Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* <p>Mellom de fire kohortene var det signifikante forskjeller i alder, kjønn og prevalens av psyk.lidelse. Pasienter med aktiv rusmiddelbruk var yngre (p=0.02 og p=0.004), større andel menn (0.02 og 0.002) samt større andel med psykiatrisk lidelse.</p> <ul style="list-style-type: none"> Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* <p>Ja. Dog er alle henvist fra allmennpraktiker, og representerer derfor gruppen av PWID (og non-PWID) som oppsøker helsetjenester.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias)** <p>Ja. SVR-mål.</p> <ul style="list-style-type: none"> Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet?*** <p>Nei.</p> <ul style="list-style-type: none"> Var studien prospektiv? <p>Nei.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) <p>Ja. Alle deltakere ble fulgt opp. 4 behandlingssvikt hvorav 2 var LTFU og 2 var virologisk svikt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias)
Konklusjon			
Pasienter oppnådde høye kurasjonsrater uavhengighet av rusmiddelbruk og LAR-status. Ingen klinisk evidens for å rettferdiggjøre eventuell restriksjon av DAA til denne pasientgruppen			
Land			
Bronx (NY), USA			
År data innsamling			

<p>Jan 2014-aug 2015</p>	<p>henvises av allmennpraktiserende leger til klinikken for å bli evaluert.</p> <p>Behandlingsforløp: første oppmøte med lab og klinisk evaluering, samt oppstart av behandling. Deretter oppfølging i uke 2, 4, 8 og 12. Deretter månedlig hvis pasienten er ordinert 24-ukers behandling. Siste møte SVR12 (12 uker etter endt behandling).</p> <p>Statistisk analyse For å undersøke forskjeller mellom kohorter, ble det brukt kjikvadrattest eller Fishers exact test for kategoriske variabler, og Mann-Whitney U-test for kontinuerlige variabler. SVR-rater sammenlignet med kjikvadrat eller Fisher, hvor gruppen med ingen LAR ingen rusmiddelbruk ble brukt som referansepunkt.</p>		<p>Ja.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <p>Ja. Oppfølging på 12 uker etter endt behandling; definert utfallsmål.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? <p>Ja.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Resultatene kan overføres til PWID-populasjonen som oppsøker helsetjenester • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? <p>Ja. Artikkelen henviser til øvrige studier som underbygger funnene</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hva betyr resultatene for endring av praksis? <p>Studien viser at HCV-behandling i primærhelsetjenesten (som del av større tverrfaglige team) er mulig å gjennomføre. I tillegg understreker studien at det er ingen klinisk praksis som tilsier at man skal være restriktive mtp DAA-behandling til PWID.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som: Svakhet Klinikken var del av et større medisinsk senter, og kan i Norge sammenlignes med spesialisthelsetjeneste. I så måte er nok ikke funnene generaliserbare til norsk helsevesen. Alle pasienter ble henvist av fastlege eller via en sprøyteklubb, og gruppen kan i så måte representere en subpopulasjon av PWID som er mer motivert for behandling</p>
--------------------------	---	--	---

Tabell 5 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Norton et al.

Referanse: Clinical effectiveness of pharmacist-led versus conventionally delivered antiviral treatment for hepatitis C virus in patients receiving opioid substitution therapy: a pragmatic, cluster-randomised trial			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet ⊕⊕⊕⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke hvorvidt HCV-behandling ved «gatenære» apotek bidrar til økt behandlingsopptak, gjennomføringsrate og kurasjonsrate for pasienter som mottar LAR – sammenlignet med konvensjonell behandling	<p>Rekruttering deltakere Pasienter som mottok LAR ved 55 ulike kommunale apotek. 2718 pasienter rekruttert (alle LAR-pasienter ved de inkluderte apotekene)</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier. Egnede apotek var «gatenære», mottok trening for DBS-test og hadde omtrent 30 pasienter som mottok LAR. Innad de ulike apotekene ble alle pasienter som mottok LAR inkludert i studien (utgjør risikopopulasjonen)</p> <p>Pasienter egnet for inklusjon var HCV RNA positive, infisert med genotype 1 eller 3, gikk på LAR, hadde gått ved apoteket i minimum 3 måneder og samtykket til at en farmasøyt hadde behandlingsansvar. Pasienter ble ekskludert hvis de hadde annen genotype enn 1 og 3, risiko for cirrhose (FIB4) eller tegn på dekomp leversykdom, koinfeksjon med HBV eller hadde aggressiv/trueende atferd.</p> <p>Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) SVR12 målt som ITT. Sekundære endepunkt var målt som ITT eller per protocol (avhengig av nivå av kaskade); andelen som fikk gjennomført DBS, startet HCV-behandling og gjennomførte behandling. Samt andelen med SVR 12 måneder etter behandling</p> <p>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Utredning ved sykehus vs. farmasøyt.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer</p> <p>Statistiske metoder</p>	<p>Hovedfunn 356 deltakere samtykket til deltakelse. De 2362 pasientene som mottok LAR og som ikke startet behandling var enten HCV-negative, var tidligere behandlet eller ønsket ikke testing. 7% vs 3% oppnådde SVR12 (OR 2.375, KI 1.555-3.628, P<0.0001)</p> <p>Bifunn – andre viktige endepunkter 8% vs 4% oppnådde SVR (OR 1.95, KI 1.397-2.72, p<0.0001) hvis man tar utgangspunkt i at alle som fullførte behandling oppnådde SVR. Effekstørrelse mindre fordi det var høyere andel drop-out i kontrollgruppa. 18% vs 11%, (OR 2.292, KI 0.9680-5.427, p=0.059) gjennomførte DBS-test. 8% vs 4% (OR 1.928, KI 1.321-2.813, p=0.0007), fullførte behandling 8% vs 5% (OR 1.889, KI 1.276-2.798, p=0.0015) startet behandling. 16% vs 10% (OR 1.696, KI 1.35-2.131, p<0.0001) samtykket til behandling.</p> <p><i>I en post-hoc analyse økte populasjonskurasjonsratene med mer enn de dobbelte i farmasøytarmen.</i></p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Er formålet klart formulert? Ja. Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) Se under «materiale og metode». Generaliserbart for PWID-pasienter på LAR som henter sine medisiner på apotek. Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) Ja, gruppene var like fra start. Pasientkarakteristika kun tilgjengelig for de 356 som godtok testing. I gruppen som mottok behandling fra farmasøyt var det to pasienter med FIB4>3.25 – disse pasientene mottok behandling tross at de møtte eksklusjonskriterier Randomiseringsprosedyre? Apotekene ble randomiserte. Før rekruttering ble apotekene randomisert 1:1 til å gi konvensjonell behandling eller farmasøytledet behandling. Randomisering ved hjelp av internetbasert randomiseringstjeneste, Deltakere ble så rekruttert av de allokerede apotekene. Randomisering stratifisert ved lokalisasjon slik at de enkelte helseforetakene i Skotland hadde like mange apotek i intervensjons- og kontrollgruppe. Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei. Hverken farmasøyer eller apotek ble blindet for gruppetilhørighet, ettersom kjennskap til allokering var nødvendig for å gjennomføre behandling (gjennomgå HCV-testing og senere behandling). Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Gruppene ble behandlet likt utover intervensjonen som bestod i pre-behandling vurdering. I begge gruppene var det farmasøytene som tilbød screening for HCV. I intervensjonsgruppen ble all oppfølging og behandling gitt ved apotek, mens i kontrollapotekene ble pasientene henvist til sykehus for utvidet blodprøvepanel, anamnese og klinisk undersøkelse før behandling ble startet opp og deretter gitt sammen med LAR ved kommunalt apotek. Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?) Ja, SVR12. Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) Ja. Det er gjort frafallsanalyse samt årsaker til drop-out Hva er resultatene? Presisjon? Se under «resultater». Signifikante p-verdier, smale KI. Kan resultatene overføres til praksis? Ja. I Skotland har ikke bare spesialister forskrivningsrett på DAA, men også NPs, fastleger og farmasøyer og følgelig er ikke funnene direkte overførbart til norsk helsevesen. Likevel viser det at HCV-omsorgen, inkludert selve forskrivningen av medikamenter, kan håndteres av ikke-spesialister. Ble alle utfallsmål vurdert?
Konklusjon			
Bruk av farmasøyer som utøvere av HCV-omsorg bidro til å gjøre testing og behandling lettere tilgjengelig, økte opptak til behandling og førte til høye kurasjonsrater.			
Land			
Skottland			
År data innsamling			
Desember 2016-mai 2018			

	<p>SVR12 ble ansett som en binær variabel og følgelig ble det brukt logistisk regresjon. Alle med manglende SVR12-data ble ansett som behandlingssvikt, og det var dermed ingen «missing data» i analysen. P-verdier under 0.05 ble definert som signifikant.</p> <p>Post-hoc analyse for å undersøke forskjeller i de enkelte stegene av behandlingsskaskaden.</p> <p>Modell:</p> <p>Farmasøyter ble opptrent i testing for blodbårne virus, tolkning av lab.resultater, FIB4-score for å vurdere risiko for cirrhose, patofysiologi og behandling ved HCV.</p>		<p>Ja.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? <p>Ja. Ingen ulempe ved å bli behandlet utenfor spesialisthelsetjenesten, nøye definerte kriterier for hvem som skal henvises til sykehus.</p> <p>FIB4 ble benyttet som screeningsverk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annen litteratur som styrker resultatene? <p>Ja. Refererer til annen litteratur, i tillegg til at artikkelforfatterne utførte egen systematisk review-artikkel på feltet i forkant av RCT-studie.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrke</p> <p>Pilotstudie ble benyttet med fokusgrupper; undersøkte pasientenes preferanser og man testet ulike elementer av behandlingsforløpet.</p> <p>-svakhet</p> <p>Kunne kun innhente pasientdata etter samtykke til deltakelse (representerte ikke en ekte baseline). Dermed ikke mulig å gjennomføre analyse på hva som kjennetegnet de som ikke samtykket til testing.</p> <p>Andelen som ikke møtte opp til SVR12-test var lett høyere i kontrollgruppen, noe som kan ha blåst opp behandlingseffekten. En sensitivitetsanalyse hvor man tok utgangspunkt i at alle som gjennomførte behandling, oppnådde SVR, bekreftet likevel effekten.</p> <p>Deltakende apotek kan være et utvalg av apotek som allerede har vært interessert i denne type «ekstraarbeid», og følgelig er det ikke sikkert at utvalget av apotek er representativt for øvrige apotek.</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer?</p> <p>Ja.</p> <p><i>Trekk</i></p> <p>Ingen blinding, men dette er ikke mulig for denne type intervensjon. Bevarer derfor graden av kvalitet på litteraturen.</p>
--	---	--	---

Tabell 6 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Radley et al.

Referanse: Hepatitis C treatment for difficult to access populations: can telementoring (as distinct from telemedicine) help?			Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie
			Grade - kvalitet ⊕
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Bestemme hvorvidt PE-modell kan støtte allmennpraktikere til å behandle HCV blant DTAP (difficult to access patients), samt sammenligne behandlingsutfall med pasienter behandlet i tertiærhelsetjenesten.	<p>Populasjon: DTAP (difficult to access populations) Kohorter: 100 PE-pasienter sammenlignet med 100 pasienter henvist til spesialisthelsetjenesten. Hoved utfall: Undersøke effektiviteten av PE-modellen for å støtte allmennpraktikere i behandling av HCV (hvilke endepunkt som skulle måles er ikke definert), sammenligne SVR-tall Viktige konfunderende faktorer Grad og form av rusmiddelbruk, hvorvidt aktiv eller tidligere rusmiddelbruk, psykososiale barrierer og tilstedeværelse av psykiatrisk komorbiditet Statistiske metoder Forskjeller i kontinuerlige variabler mellom PE og SHT ble analysert ved hjelp av Student's t-test, mens diskrete kategoriske variabler ble analysert ved hjelp av kjikvadrattest. P-verdi<0.05</p>	<p>Hovedfunn 42 allmennpraktikere deltok i gjennomsnitt på 6 PE-møter. De 100 pasientene i SHT-armen ble henvist fra rus- og rehabiliteringssentre, allmennleger og LAR-personell. 78% vs 81% startet behandling. 88% vs 86% fullførte behandling. 77% vs 82% oppnådde SVR. 8 pasienter var LTFU vs 2 LTFU. Bifunn Ikke rapportert.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? <p>Ja. Se «formål»</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) <p>Kohortene i seg selv består av individer rekruttert fra samme populasjonene, men populasjonene skiller seg fra hverandre i de ulike kohortene (se punktet under).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)* <p>Gruppene var delvis sammenliknbare. PE-pasienter var oftere aktive rusavhengige (44% vs 17%, p<0.0001), inkludert aktiv intravenøs misbruk (32% vs 12%, p=0.001) og polysubstans misbruk (26% vs 7%, p<0.0001). Majoriteten av PE-pasienter var på LAR (74% vs 20%). Det var flere innfødte blant pasienter i PE-kohorten (15% vs 5%, p=0.018). Utover dette var gruppene sammenliknbare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* <p>Ja, i aller høyeste grad. De eksponerte er representative for en marginalisert populasjon av PWID som sjeldent oppsøker spesialisthelsetjenesten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) ** <p>Pasientkarakteristika og ulike steg av behandlingkaskaden. Det ble ikke utført statistisk analyse for SVR-tall.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet?*** <p>Nei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var studien prospektiv? <p>Nei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) <p>Ja. Det er utført frafallsanalyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) <p>Ja.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <p>Ja. Alle pasienter ble fulgt opp minst 12 uker, pasienter som ikke møtte opp til SVR12 hadde median oppfølging på 14.5 måneder uten at kontakt ble gjenopprettet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? <p>Nei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? <p>Resultatene kan overføres til den inkluderte pasientpopulasjonen (marginalisert PWID med høy komorbiditet av psykiatrisk lidelse og stoffmisbruk).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? <p>Ja, viser til annen litteratur.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hva betyr resultatene for endring av praksis? <p>Resultatene viser at allmennpraktikere ved hjelp av PE-modellen kan håndtere HCV-behandling av PWID. Viser også at dette kan øke behandlingsopptaket av marginaliserte PWID som ellers ikke ville møtt opp til konsultasjon og behandling.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke • Svakhet <p>Tross en marginalisert pasientpopulasjon, var behandlingsopptaket svært lovende.</p>
Konklusjon	<i>PE-modellen er effektiv for å støtte helsepersonell i behandling av HCV utenfor sykehus og gir sammenlignbare rater for behandlingsopptak og SVR.</i>		
Land	Australia		
År data innsamling			

Juli 2016-april 2017			<p>PE-kohorten ble hovedsakelig rekruttert fra rus- og avhengighetssentre og LAR-personell. Disse klinikerne er i større grad i kontakt med denne populasjonen, og følgelig var PE-kohorten i større grad marginalisert. Studien er ikke randomisert eller blindet for gruppetilhørighet.</p> <p><i>Minus</i> Retrospektiv, ingen blinding eller randomisering, mangel på hensyn på konfunderende faktorer og manglende statistisk analyse av resultatene fra behandlingkaskaden. Utover dette ingen mål på hvor sterk assosiasjonen er, odds ratio/AR, konfidensintervall, eller dose-responsforhold.</p> <p><i>Plus</i> Studien har god statistisk analyse av viktige baseline-karakteristika, frafallsanalyse hvor man har gjort rede for alle pasienter, viser til annen litteratur som styrker resultatene (blant annet en randomisert studie fra IFN-æra som benyttet seg av en PE-modell).</p> <p><i>Summen av forholdene under «minus», særlig mangelen på statistisk analyse av intervensjonseffekten, veier tyngre enn det som trekker studien opp. Studien degraderes til grad 1 på kvalitet.</i></p>
----------------------	--	--	--

Tabell 7 Sammendrag av GRADE-evaluering av artikkel til Mohsen et al.

Studiedesign	Kort oppsummert om behandlingsmodell	Antall deltakere (n)	Alder (gj.snitt eller median), år	Andel deltakere			
				Menn	Cirrhose	Behandlings-erfaring	
Primærhelsetj.							
Avramovic, 2020 (EU) (122)	Case study-tilnærming med mål om å rapportere hovedfunn fra den europeiske HepCare-studien	Hadde som mål å forbedre behandlingssystemene for sårbare pasientpopulasjoner. Prosjektet har utviklet intervensjoner i Dublin, London, Sevilla og Bukarest. Sykehus i hver by sørget for å involvere organisasjoner i nedslagsområdet. Bestod av flere prosjekt: hepCheck (intensivere screening), HepLink (øke linkage to care), Hepfriend (sørge for at pasienter holder seg i behandling). Hvilke tjenester og organisasjoner som ble involvert, varierte fra by til by. Involverte samfunnsbaserte tjenester og organisasjoner innenfor avhengighetssenter, ambulerende helsetjenester og senter for hjemløse.	2608	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
Bajis, 2018 (Australia) (123)	Prospektiv observasjonsstudie	Klinikk for hjemløse (primærhelsetjeneste/ community)	202	48	82%	6%	%
Bloom, 2017 (Australia) (124)	Prospektiv observasjonsstudie	Pasienter med kronisk HCV behandlet ved 12 ulike klinikker i primærhelsetjenesten.	1044	%	%	%	%
Eckhardt, 2019 (USA) (125)	Preliminary results, RCT	Lavterskeltilbud for HCV-behandling, integrert i eksisterende NSP-program (needle and syringe provision).	65	41.2	72%	%	
Foroghi, 2018 (Italia) (126) ¹	Retrospektiv observasjonsstudie	HRC (harm reduction center), 12 ulike sentre. On-site testing ved HRC og henvisning til infeksjonsmedisinsk klinikk.	4116	%	%	22.7%	10.6%
Francheville, 2017 (Canada) (127) ²	Prospektiv observasjonsstudie	Utvikling av omfattende HCV-behandlingsprogram i Canada. Studien beskriver funn etter de første 12 måneder etter oppstart av programmet. Programmet bestod av en sentralisert henvisningsinstans, triagering og inntak av sykepleierkoordinator. Behandlingen ble gitt av spesialister. Opplæring av pasienter og individualisert oppfølging var viktig del av programmet. Sykepleier hadde omfattende erfaring fra HCV-omsorg. Etter triagering ble pasient satt opp til undersøkelse med sykepleier. Her ble det tatt opp poengert anamnese og utført klinisk undersøkelse. Blodprøver ble også tatt, før pas ble satt opp til avtale med HCV-spesialist	242	53	60%	23,6%	19,5%
Howell, 2019 (Australia) (128) ³	Konf. Abstrakt, retrospektiv observasjonsstudie	PoC-testing. Ansatte ved 3 ulike NSP-klinikker tilbød pasienter OraQuick HCV-antistofftest, etterfulgt av Gene Xpert HCV-RNA test. Resultater ble gitt samme dag on-site, over telefon eller på oppfølgingsmøte. Etter klinisk vurdering ble pasienter satt opp til undersøkelse for fibrose og forsøkt knyttet videre til behandling.	70 (70/174 testet positivt)	%	%	%	%
Kattakuzhy 2017 (USA) (129) ⁴	Ikke-randomisert open label	Pasienter ble allokert til å motta behandling fra én av følgende: 5 ulike NPs, 5 ulike PCP eller 6 spesialisert. Alt av helsepersonell fikk en identisk opplæring på 3 timer. Aktuelle deltakere ble henvist til studien av helsepersonell. Omtrent halvparten av deltakerne ble valgt ut til å motta behandling av henvisende spesialist. Øvrige ble fordelt mellom NPs og PCPs basert på: pasient-helsepersonell-forhold (hvis tidligere møte), geografi, pasient per behandler (på klinikker med flere enn én behandler). Pasienter møtte behandler én gang i måneden, under samme møte ble det tatt blodprøver i uke 4 og ved SVR.	600 (totalt)	58,7	72%	20%	
Kikvidze, 2018 (Georgia) (120)	Prospektiv observasjonsstudie	Del av nasjonalt eliminasjonsprogram for HCV. Peer-supported	2600	%	%	%	%
Lee, 2018 (Australia) (130)	Prospektiv observasjonsstudie	Primærhelsetj. Pasienter identifisert ved henvisning (evt diskusjon) til spesialisthelsetj. Henvisning triagert, og deretter behandlet av spesialist, avhengighetssenter eller GP. Ukomplicerte kasus ble forsøkt behandlet på lavest mulige nivå.	734 hvorav 49% mottok behandling av ikke-spesialist.	51,3	69,1%	24,1%	18,3% ⁵
Mason, 2017	Prospektiv observasjonsstudie	TCHCP er et community-based program som ble utviklet som et lavterskeltilbud for pasienter med kronisk HCV Målrettet mot pasienter som lever i fattigdom eller med rus- og avhengighetslidelse (marginaliserte pasientgrupper). Består av tre helseentre	74	54	76%	32%	15%

¹ HCV-seroprevalens blant PWID var 21%, nesten 10x høyere enn i befolkningen generelt.

² Studien rapporterer om lang ventetid for pasientene; median ventetid på 7 uker fra henvisning til oppmøte ved poliklinikk. Høyt volum av henvisninger ved programmets oppstart, kan tyde på at flere pasienter med kjent HCV ikke ønsker eller ha muligheter å oppsøke behandling innenfor rammene av dagens behandlingsmodell. Spesialister på HCV er mangelvare i Canada, og programmet var et forsøk på å imøtekomme dette behovet. Sentralisering av inntak, triagering og vurdering av pasienter av sykepleierkoordinator sørger for at spesialistene avlastes disse oppgavene.

³ Behandlingsopptak varierte betydelig mellom de tre klinikkene, og var lavest hvor NSP-tilbudet og HCV-omsorgen ikke var integrert i ett og samme tjenestetilbud.

⁴ Ingen forskjell i SVR blant pasienter behandlet av spesialister, PCP eller NP, tross en studiepopulasjon komorbid med cirrhose og som hadde behandlingserfaring med interferon.

⁵ Pasienter som hadde behandlingserfaring, hadde større sannsynlighet for å være non-responders sml med behandlingsnaive pasienter (10.5% vs 5%, p=0.04)

(Canada) (131) ⁶		med integrert on-site spesialist. HCV-omsorg ytes av sykepleiere, NPs og allmennpraktikere. Ukentlige psykoedukasjonsmøter hvor klienter har tilgang til sosial støtte, risikoreduerende tiltak (gratis brukerstyr), rådgivning, peer-support og måltider						
Midgard, 2019 (Norge) (132)	Pre-liminary resultat fra observasjonsstudie	Lavterskelklinikk i bykjernen av Oslo. Del av Oslo kommunes risikoreduerende tjenester. NSP og andre lavterskeltjenester. Bemannet med allmennpraktikere og to sykepleiere med spesialiststøtte. Baserer seg på en fleksibel nettverksbasert og ambulerende/oppøskende modell. Sykepleiere tar blodprøver og opererer mobil elastograf.	403 (HCV.postiv)	48	76%	26%	%	
Miller, 2016 (USA) (133)	Retrospektiv observasjonsstudie	Allmennpraktiserende leger med kompetanse innen gastroenterologi	95	%	%	74%	24%	
Norton, 2017 (USA) (134)	Retrospektiv kohorte	Onsite behandling i primærhelsetjeneste. Behandlingsteamet bestod av allmennmedisiner spesialist i HCV og med erfaring fra avhengighetsmedisin, samt en behandlingskoordinator. Koordinators ansvar var å knytte pasienten til utredning og behandling, og oppfølging ble skreddersydd den enkelte pasientens behov.	89	59	63%	35%	21%	
Nouch, 2018 (Canada) (135) ⁷	Retrospektiv observasjonsstudie	Behandlingsprogram for hepC som er integrert innenfor lavterskeltilbud. Klinikken tilbyr primære helsetjenester og tilbud innenfor rus, inkludert LAR. LAR-klienter som er interesserte i HCV-behandling undersøkes av allmennpraktikere i samme lokale. Her gjennomgås anamnese, det tas klinisk undersøkelse og lab-verdier. Fibrose vurderes ved elastografi og APRI-score. Allmennpraktikere kan hvis nødvendig konferere med infeksjonsmedisiner i helsetjenesten. Før oppstart av behandling, vil klienter få informasjon om HCV (viktigheten av adheランス til behandling og risiko for reinfeksjon).	138	53	75%	35%	%	
Selfridge 2019 (Canada) (136) ⁸	Retrospektiv registerstudie	Helsetjeneste (community) med over 4400 klienter med kronisk psykiatrisk komorbiditet, stoffavhengighet og hjemløshet. Tilbyr lavterskeltilbud for HCV-screening, behandling og oppfølging. Bemannet med multidisiplinært team bestående av allmennpraktikere, NP, sykepleiere, rådgivere, ernæringsfysiolog. Tilbyr også LAR, samt sosiale støttejenester. Finnes også støttegruppe bestående av pasienter som tidligere har blitt vellykket behandlet (peers)	270	48	69%	32%	11%	
Wade, 2018 Australia (137)	RCT, multisenter	13 studiesteder i primærhelsetj (PHT). Sykehus ansatte kommunale hepatittsykepleiere for å spre informasjon om HCV, utføre medisinske vurderinger, knytte pas til behandling og gi støtte under behandling. Alle studiesteder var bemannet av allmennlege som skrev ut LAR. ⁹	136 (70 vs 66)	47 vs 46	74% vs 67%		3% vs 8%	
Farmasøyt/apotek								
Radley, 2020 (Skotland) (138)	RCT, multisenter	Farmasøytledet	2718 ¹⁰		70% vs 63%			
Avhengighetsklinikk/ LAR								
Akiyama, 2019 (USA) (139) ¹¹	RCT, ublindet.	DOT-LAR og GT-LAR (gruppebasert). Alle pasienter ble rekruttert fra LAR-program. DOT: DOT-DAA samtidig som pasienten mottok LAR-behandling. Antall dager med DOT var derfor avhengig av hvor ofte pasienten fikk utlevert LAR. Øvrige doser ble utlevert. GT: basert på HCV-peer support. Gruppesamtaler med andre deltakere og lege. Informasjon om HCV, behandling og effekt av denne. Ukentlige møter. Gruppestørrelse på 6-12 deltakere. Ved hvert møte fikk deltakere utlevert medikamenter for 1 uke.	150	51	65%	27%	11%	
Akiyama, 2020 (Kenya) (121)	Pasientserie/real-world data	DOT-basert behandling ved NSP-klinikk eller i kombinasjon med LAR	95	%	%	12%	%	
Alavi, 2018 (Iran) (119) ¹²	Ikke-randomisert kontrollert studie	LAR og drop-in center. Enhance-studie hvor deltakere ble rekruttert fra LAR-klinikker, drop-in senter og mottakssenter for hjemløse. On-site hurtigtest (antistoff) og venøs prøve for RNA. Non-invasiv elastograf.	308 (LAR) – 166 (DIC) – 158 (HRC)	43 vs 45 vs 49	98% vs 90%	100%	4% vs 5% vs 1%	
Alimohammadi, 2018 (Canada) (140)	Retrospektiv analyse av observasjonsstudie	Community pop-up clinics med mål om å inkludere PWID i HCV-behandling, samt sette i gang DAA i en multidisiplinær setting. Pop-up klinikkene ble etablert downtown/i belastede miljøer.	274 (antistoff-positive)	49	71%	%	%	

⁶ Svært høy adheランス og lav LTFU-rate tross høy forekomst av fattigdom, lav utdanning, psykiatrisk komorbiditet og aktiv stoffavhengighet. Suksessen kan trolig tilskrives designet bak TCHCP; fokus på risikoreduksjon og gode pasient-behandler-relasjoner, samt lavterskeltilbud med ikke-dømmende holdninger blant behandlingspersonell.

⁷ mITT var signifikant høyere blant de som rapporterte at de ikke hadde IDU siste tiden (99% vs 87%, p=0.03). LTFU inntraff hovedsakelig etter endt behandling.

⁸ Studien hadde fokus på å forhindre LTFU og sikre oppmøte til SVR12. Dette ble løst på flere måter: sykepleiere samarbeidet med koordinator og fulgte pasienter tett opp. Pasienter som var langt «over-due» ble tilbudt 200kr for å fullføre SVR12-prøver. Dessuten fikk helsesekretær opplæring i håndtering av pasientgruppen; blodprøver ble tatt under rolige omstendigheter, og pasientene selv fikk være med å velge ut egnet blodprøve. Obs: studien var en registerstudie, som gir potensielt informasjonsbias. De som rapporterer gitt atferd, har større sannsynlighet for å være i systemet

⁹ I SHT var det 36% som ikke fullførte leverundersøkelse og som dermed LTFU, sml med 13% i PHT-arm. Viser viktighet av on-site leverundersøkelse og utredning.

¹⁰ Alle pasienter ved apotekene i studien som mottok LAR-behandling ble inkludert i studien, ettersom denne gruppen pasienter representerer risikopopulasjonen for HCV.

¹¹ Inntak av alkohol (inntil beruelse) og psykiatrisk sykdom var assosiert med lavere adheランス, kan tyde på at disse gruppene krever tettere oppfølging under behandling.

¹² 27% var klar over assosiasjonen mellom HCV og levercancer, 21% var klar over betydningen av positiv HCV PCV. Kun 2% hadde kunnskap om betydningen av positiv HCV-Ab test, og 12% var klar over den gode effekten av HCV-behandling!

		Samtykke til studiedeltakelse ble innhente, før pasientene fylte ut demografiske data. Etter dette test med OraQuick HCV-Ab. Hvis pas gjennomførte test og mottok resultat, fikk de gavekort på \$10. Hvis positiv test, konsultasjon med infeksjonsmedisiner for å vurdere en eventuell henvisning til infeksjonsmedisinsk klinikk. Hvis de møtte opp her ville de motta ytterligere \$10.						
Bielen, 2018 (Belgia) (141)	Prospektiv observasjonsstudie	Primærhelsetjeneste	321	%	%	%	%	%
Burton, 2019 (USA) (142)	Retrospektiv analyse av observasjonsstudie	(SUD-klinikk)/avhengighetsklinikk tilknyttet større medisinsk senter. Klinikk med 15 sengeplasser som behandler pasienter med moderat til alvorlig avhengighetslidelse. Gjennomsnittlig liggetid er 4 uker. 95% av pasientene er menn. HCV-omsorg ble forsøkt innlemmet i det eksisterende behandlingstilbudet: HCV-screening ved innleggelse, tilbakemelding om HCV-status, knytte kasus til behandlingsforløp, sørge for å spre informasjon om HCV, forebyggende arbeid og gi opplæring til ansatte. De som ble startet på behandling, ble fulgt opp hver 2.uke etter utskrivelse.	74/582 screenet positiv	54	96%	13.5%	%	%
Butner, 2017 (USA) (143) ¹³	Retrospektiv analyse av observasjonsstudie	APT-stiftelsen er et behandlingsprogram for rusavhengighet som fokuserer på å behandle og håndtere psykiatrisk og medisinsk komorbiditet blant pasienter med stoffavhengighet. Yter omfattende LAR-behandling, ambulerende virksomhet/poliklinikk og medisinsk og psykiatrisk behandling på stedet. HCV og HIV-screening tilbys alle. De med positiv screening, tilbys HCV-RNA test og genotypebestemmelse, samt videre utredning. Tilbys deretter behandling. Under forløpet gis det informasjon om HCV, smitteveier og risiko. DAA utleveres fra apotek i blisterpakninger som rekker i 2 uker.	75	Majoriteten av pas >40 år	73%	17%	%	%
Fadnes, 2020 (Norge) (77;148)	Preliminary results, RCT	Utvikling av integrert behandlingstilbud i samarbeid med LAR-klinikker, kommunene, spesialisthelsetjeneste og interesseorganisasjoner. Oppstart av behandling parallelt med annen oppfølging for ruslidelse med forenklet modell med mindre blodtaking, minimalt med reisetid, håndtering av helsepersonell som kjente pasientene og koordinering mot annen behandling for å forenkle oppfølging.	300 (150 vs 150)	Foreligger ikke	Foreligger ikke	Foreligger ikke	Foreligger ikke	Foreligger ikke
Gilliver, 2018 (Australia) (144)	Retrospektiv observasjonsstudie	LAR-program ved KRC Sydney (lavterskeltilbud i PHT)	122	36	47%	%	%	%
Habchi, 2020 (USA) ¹⁴ (96)	Retrospektiv analyse av observasjonsstudie	LAR-program Rhode Island. Klinikken er bemannet med deltidsansatt indremedisiner som har spesialisert seg på HIV, avhengighet og hepatitt, spesialsykepleier og flebotomist. Klinikken tilbyr alle antistoffprøve og påfølgende RNA-test hvis førstnevnte er positiv. Årlig rescreening. HCV-infiserte blir satt opp på legetime av sykepleier, i tillegg til at sykepleier har risikoreduserende arbeidsoppgaver (informasjon om hepatitt, informerer om NSP, utleverer naloxone og koordinerer pasientforløp). DAA skrives ut på slutten av legetime. Svært fleksibelt tjeneste – pasienter motiveres til å forbli i behandlingsforløpet til tross for uteblitte avtaler. Før oppstart av behandling lages det individuelle planer for medikamentell behandling. Pasienter kan oppsøke lege eller sykepleier 5 dager i uken for spørsmål.	426 (utredning)	43	65,5%	23,3%	%	%
Morris, 2017 (Australia) (145)	Retrospektiv analyse observasjonsstudie	QuIHN er en community-based tjeneste som fokuserer på risikoreduksjon og behandling. Benytter seg av «health education officers» som har et overordnet ansvar for pasientforløpene. Tjenesten samarbeider tett med spesialister og allmennpraktikere. Aktuelle kandidater gjennomgår en screening for inklusjon hvor de allokeres til et «støttenivå» basert på bosituasjon, sosiale forhold, økonomi, rusmiddelbruk og mental helse.	127	45,2	69%	-	-	-
O'Sullivan 2020 (England) (146) ¹⁵	Observasjonsstudie	ITREAT-prosjekt (2013-2021) ved et rus- og rehabiliteringssenter. Prosjektet involverer en heltidsansatt hepatitt-sykepleier som jobber ved rus- og avhengighetsklinikk. Tilbys panel for blodbårne virus gjennom DBS-test. Testen avdekker HCV-Ab, hvis positiv utførte man reflektorisk test for RNA. Hvis positiv RNA, ble pasienten innkalt på nytt for videre utredning, deriblant fibroscan. Deretter presenterte sykepleier de enkelte kasus på multidisiplinært møte for valg av behandling. Behandlingen ble gitt ved avhengighetssenteret av sykepleier under oppsyn av hepatolog. Timene var drop-in-baserte.	573	40.5	81%	24%	%	
Read, 2017 (Australia) (147)	Retrospektiv analyse av observasjonsstudie	KRC er en samfunnsbasert folkehelsestasjon som yter helsehjelp til PWID, inkludert HCV-behandling. Yter helsehjelp gratis og anonymt, både on-site, så vel som ambulerende virksomhet. Har i tillegg integrert NSP og LAR-tilbud. On-site oppstart av DAA, tilbyr fibroscan. Stratifisert pasientpopulasjonen i to grupper og tilbød behandlingstøtte deretter: standard støtte og «enhanced» støtte. Standard støtte: pasienten møtte opp på kommunalt apotek for DAA, oppfølgningssamtale per telefon for å bekrefte behandlingsstart, patologi uke 4, EOT og SVR12. Økt støtte: ukentlige telefonsamtaler, fleksibel DOT-administrering og generell sosial støtte.	72	45	67%	10%	4%	
Rosenthal 2020 (USA) (91)	Prospektiv observasjonsstudie	LAR	100	58	76%	33%	Ingen informasjon	Ingen informasjon
ECHO/telebasert								

¹³ 23% av deltakerne i studien hadde pågående bruk av illegale rusmidler, hvor heroin var det vanligste.

¹⁴ Har veldig god beskrivelse av en modell med fleksibel oppfølging av pasienter. Lav LTFU-rate, tross svært marginalisert pasientgruppe. Colocated LAR har vist seg å øke retensjon i behandling. Benyttet seg forenklet utredning i forkant av behandling (test to treat), hvor det ble benyttet enkel klinisk vurdering og biomarkører for å evaluere fibrose. LAR forebygger opioidmisbruk, men hindrer ikke bruk av stimulantia, benzodiazepiner og alkohol. LAR-effekten reduseres dessuten ved samtidig bruk av slike rusmidler.

¹⁵ 125/125 av de som ble tilbudt behandling, startet med DAA hvorav 98% gjennomførte behandling. Høy grad av påkobling til behandling tilskrives one-stop-utforming av tjenesten

Cooper, 2018 (Canada) ¹⁶	Retrospektiv kohorte	Telemedisin. Spesialisthelsetjeneste i Ottawa har etablert telemedisinsk senter som er koblet opp mot 1583 klinikker i distriktet. Målet er å utrede og behandle pasienter, uten at de er nødt til å møte opp i spesialisthelsetjeneste. Komplekse kaus med cirrhose eller andre behandlingsmessig utfordringer, forsøkes behandlet minst mulig i spesialisthelsetjeneste. Alle klinikkene er bemannet med TM-sykepleier. TM-team fra sykehus ambulerer med elastograf i distriktet hvor de utfører såkalte Fibroscan-blitz: 15-30pasienter 1-2 dag.	157 (TM) vs 1130 (non-TM).	48.1 vs 49	66.2% vs 63.4%	22.6% vs 24.1%	Ingen informasjon
Mohsen, 2018 (Australia) (149)	Retrospektiv kohorte	Telememor (ikke telemedisin)/ECHO. Målet med ECHO er å forflytte kompetansen til spesialister ut til allmennpraktiserende leger og helsepersonell som behandler egne pasienter. PE benytter seg av videokonferanser hvor man benytter seg av anonymiserte pasientkasus /kasusbasert læring. I denne modellen ble disse konferansene gjennomført ukentlig i 1-2 timer. Hub (bestpende av hepatolog, gastroenterolog, sykepleier kordinator, farmasøyt, kontomedarbeider og sosialarbeider), spoke (enhver allmennpraktiserende som er interessert i behandling av HCV-pasienter).	200 (100/100)	45 vs 50	72% vs 75%	13% vs 18%	95% vs 91%
Talal, 2019 (USA) (150)	Retrospektiv analyse av observasjonsstudie	Telemedisin; 2-veis telekonsultasjoner mellom pasient og kliniker. PET-C-studie for å undersøke hvor villig LAR-pasienter var til å gjennomgå HCV-behandling. Pasienten gjennomgikk 2 timer med opplæring om HCV, før det ble tatt HCV-RNA. RNA-positive fikk deretter tilbud om telemedisinsk konsultasjon. Konsultasjon mellom hepatolog, pasient og LAR-ansatt. DAA ble skrevet ut og administrert sammen med LAR. Under behandling var det 2 møter per uke, etter behandling ved uke 4 og 12.	62	57.5	61%	34.5%	%

Tabell 8 Sammendrag av behandlingsmodeller i de ulike studiene med et utvalg av demografisk data

Studie	År	Land/region	Grad av desentralisering	Modell(er)	Undersøkt del av behandlingsforløp	Nøkkeltintervensjon(er)	N(=)	Rapporterte utfall
Akiyama (PREVAIL) (139)	2013-2017	USA, Bronx (N.Y.)	Full desentralisering	DOT-LAR og GT-LAR. Alle rekruttert fra LAR-program. Sammenlignet med selvadministrert DAA.	Behandling (DAA)	Testing: Ikke rapportert Behandling: DOT, GT eller standard (selvadministrert) Annet: GT var peer-supported. Behandling ble gitt i samme lokaler som LAR-program fant sted	DOT 51, GT 48 og SIT 51	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: Ikke rapportert Linkage-to-care: Ikke rapportert Behandlingsopptak: Ikke rapportert Vurdering av kurasjon/gjennomføringsrate: DOT 98%, GT 98%, SIT 94% (ingen forskjell) SVR: DOT 98%, GT 94%, SIT 90% (ingen forskjell)
Akiyama (121)	2019	Kenya, Nairobi	Full desentralisering	PWID behandlet for HCV eller som i kombinasjon med LAR.	Behandling (DAA)	Testing: Ikke rapportert Behandling: DAA gitt under DOT ved NSP eller i kombinasjon med LAR Annet:	95	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: Ikke rapportert Behandlingsopptak: Ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 84/95 (88.4%) SVR: 82/95 (86%).
Alimohammadi (140)	2018	Canada, Vancouver	Delvis desentralisering	Testing i lokalsamfunnet, behandling ved infeksjons-medisinsk senter	Behandling (DAA)	Testing: pop-up klinikk som tilbydde OraQuick HCV Ab Behandling: Spes.helsetjeneste Annet: Incentivbasert testing og oppmøte på klinikk	1283 (som avla test)	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: 30.4% (83/273) Behandlingsopptak: 51/274 (19% av pos tester) Vurdering av kurasjon: 90% (28/31), 18 fremdeles på behandling, 3 LTFU og 2 stoppet behandling. SVR: 85% (28/33)
Alavi (119)	2018	Iran, Teheran	Delvis desentralisering	LAR, drop-in senter (DIC) og senter for hjemløse	Testing, linkage to care og behandling (DAA)	Testing: hurtigtest-Ab og venøs RNA Behandling: AP ved LAR-klinikk (stand arm), ekstern spesialist ved drop-in-senter og HRC. De med fibrose +F3 måtte møte opp månedlig i SHT for vurdering. Annet: Alle sentre tilbød øvrige tjenester. Elastografi krevde henvisning til spesialist.	270 (LAR) og 166 (DIC) vs 158 (HRC)	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: 100% i alle armer Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: 100% (LAR), 96% (DIC), 54% (HRC) Vurdering av kurasjon: 39/44 89% (LAR), 22/33 67% (DIC), 2 LTFU under behandling, 9 etter beh), 0/22 (HRC, men alle fullførte behandling) SVR: 39/44 89% (LAR), 21/33 64% (HRC, 1 vir failure), 0/22 HRC (ikke fulgt opp).
Avramovic (122)	2020	Europeiske Union (EU)	Full desentralisering	HepCare Europe, integrert helsetjeneste som ønsket å forbedre alle deler av HCV-pasientforløpet	Diagnostikk, oppfølging og behandling (DAA)	Hele pasientforløp foregikk i primærhelsetj under oppsyn av spesialisthelsetjeneste. Testing: hurtigtest (oral swab) mest brukt, venøs blodprøve var også noe brukt.	2608	Testopptak: 2568/2608 (98.5%) HCV-RNA-test: % Linkage-to-care: 650/687 (95%), av antall HCV-RNA-positive Behandlingsopptak: 319/687 46.4% Vurdering av kurasjon: % SVR: 196/319 (61.4%), 108/319 (33.9%) var fortsatt i behandling. 12 (4%) hadde andre behandling utfall.

¹⁶ TM-pasienter var oftere infisert med genotype 3, de hadde oftere minoritetsbakgrunn og det var høyere andel som hadde vært innsatt i fengsel (alle signifikante forskjeller). Non-TM-pasienter hadde gjennomsnittlig vært lengre infisert med HCV, men det var ingen forskjell i cirrhose. Pasienter rapporterte at TM-møter sparte dem for tid, reduserer reisevei og reduserer tapt arbeidstid.

Bajis (123)	2018	Australia, Sydney	Full desentralisering	Klinikk for hjemløse	Testing, linkage to care og behandling (DAA)	Testing: venøs blodprøve for HCV, kapillærprøve for HCV (Xpert) Behandling: ledet av fastlege Annet: promotering av studie gjennom plakater, stands og peers. liver-staging med TE	205	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: 202/205 Linkage-to-care: 29/47 (62%) Behandlingsopptak: 23/47 (49%) Vurdering av kurasjon: 65% (15/23) SVR: 15/15 (100%)
Bielen (141)	2018	Belgia, Limburg	Delvis desentralisering	LAR	Testing, linkage to care, behandling (DAA)	Testing: DBS med reflex HCV-RNA on-site med venøs blodprøve Behandling: Henvising til sykehus av sykepleier Annet: Pågående LAR, case management av sykepleier	n=321	Testopptak: 194/321 (78.8%) HCV-RNA-test: alle positive reflekse HCV RNA Linkage-to-care: 43/58 (74.1%) Behandlingsopptak: 18/58 (31%) på grunn av strenge restriksjoner, 39/43 (90.6%) Vurdering av kurasjon: 17/18 (94%) SVR: ikke rapportert: 16/18 (89%), kun 1 reinfeksjon
Bloom (124)	2017	Australia, Melbourne	Full desentralisering	Primærhelsetjeneste (12 ulike fastlegekontor) sammenlignet med behandling gitt i SHT	Adheranse til behandling og behandling (DAA)	Testing: Ikke rapportert Behandling: PCP og SHT (kontrollarm) Annet:	1044	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: Ikke rapportert Linkage-to-care: Ikke rapportert Behandlingsopptak: 503/1044 (48.2%), 204 i PHT og 299 i SHT Vurdering av kurasjon: 86.4% (SHT), 52.9% (PHT), p<0.001. SVR: 96.2% SHT vs 97.3% PHT (p=0.668)
Burton (142)	2014-2018	USA, Alabama	Delvis desentralisering	Rus- og avhengighetsklinikk tilknyttet større medisinsk senter. Klinikk med 15 sengeplasser som behandler moderat til alvorlig avhengighetslidelse	Testing og behandling (DAA)	Testing: frivillig screening ved innkøst, hvis positiv henvises til infeksjonsmedisiner for videre vurdering Behandling: infeksjonsmedisiner, behandling gis under innleggelse Annet: Etter oppstart av behandling, oppfølging hver 2. uke	597	Testopptak: 582/597 (97.5%) HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: 74/74 HCV-RNA positive ble knyttet til behandling, hvorav 7 allerede var del av behandlingsforløp. Behandlingsopptak: 51/67 (76.12%) Vurdering av kurasjon: 47/51 (92%) SVR: 41/51 (80.4%), hvorav 4 LTFU og 6 virologiske svikt. mITT 89%.
Butner (143)	2017	USA, Connecticut	Delvis desentralisering	APT-stiftelsen; behandlingsprogram for rusavhengighet. LAR, ambulerende virksomhet og poliklinikk. HCV- og HIV-testing tilbys alle.	Behandling (DAA)	Testing: HCV screening tilbys alle, hvis positiv tilbud om HCV-RNA-test Behandling: Styres av 2 AP med kompetanse og interesse for HCV, medikamenter leveres ut fra apotek (som har spesialisert seg i HCV). Annet: Lar, poliklinikk og fokus på psykiatrisk komorbiditet	75	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: Ikke rapportert Behandlingsopptak: Ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 71/75 (95%) EOTR, ved SVR12: 65/75 87% SVR: 64/75 (85%), hvorav 10 var LTFU og 1 virologisk svikt
Cooper (151)	2018	Canada, Ottawa	Full desentralisering	Telemedisin	Linkage to care og behandling (DAA)	Testing: Ikke rapportert Behandling: telemedisin med hovedsete på Ottawa sykehus som er koblet opp mot 1583 klinikker spredt rundt i distriktet. Annet: Komplekse tilfeller ble forsøkt behandlet over telemedisin, hvis ikke oppnåelig henvisning. TM-team kjørte til distriktet hvor de utførte elastografi-blitz (15-30 individer 1-2 dager)	157 (TM) vs 1130 (non-TM).	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: Ikke rapportert Linkage-to-care (fibrosan): 59.2% vs 61.8% (p=0.597) Behandlingsopptak: 27.4% vs 53.8% (p<0.001) Vurdering av kurasjon: Ikke rapportert SVR12: 94.7% vs 94.8% (p=0.995).
Eckhardt (125)	2019	USA, New York	Full desentralisering	Lavterskeltilbud ved NSP	Linkage to care og behandling (DAA)	Testing: ikke rapportert Behandling: Behandling ved NSP vs behandling i spesialisthelsetjenesten	65 (totalt) 32 (int.arm, 33 sammenligning)	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage to care: 79% vs 25% Behandlingsopptak: 69% vs 13% Vurdering av kurasjon/SVR: ikke rapportert.
Fadnes (77;148) ¹⁷	2020	Norge, Bergen og Stavanger	Full desentralisering	Integrert behandlingstilbud	Testing og behandling	Testing: I begge armer initial diagnostisering ved klinikker (LAR eller annet lavterskeltilbud) Behandling: Behandling gitt ved LAR-klinikk/lavterskel av sykepleier vs. henvisning til sykehus Annet: Ved integrert behandling forsøkes koordinering av tjenester med andre avtaler, drop-in-basert (ikke planlagte konsultasjoner). Tett samarbeid med proLAR (hepatittC-buss) og deres opplysningsjeneste	300 (150 i hver arm)	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: Ikke rapportert Linkage to care: Ikke rapportert Behandlingsopptak: 98% vs 77% Vurdering av kurasjon: ikke rapportert SVR: 83% vs 64%
Foroghi (126)	2018	Italia, Roma	Delvis desentralisering	HRC (risikoreduserende senter), 12 senter	Linkage to care	Testing: hurtigst Behandling: Infeksjonsmedisiner Annet: rådgivning ved klinikk	n=4116	Testopptak: 517/4116 (13%) HCV-RNA: ikke rapportert Linkage-to-care: 48/97 av planlagte konsultasjoner (49%) Behandlingsopptak: 65% (32/49) Vurdering av kurasjon: Ikke rapportert

¹⁷ Gjennomsnittlig startet behandling opp over dobbelt så raskt hos de som fikk integrert behandling. I tillegg ble gjennomsnittlig tid frem til virusfrihet halvert hos de som fikk integrert behandling.

								SVR: Ikke rapportert
Franchesville (127)	2017	Canada, Prince Edw Island	Delvis desentralisering	Omfattende behandlingsprogram med sentralisert henvisning, triagering og inntak av sykepleierkoordinator	Testing, linkage to care, behandling (DAA)	Testing: utført før henvisning Behandling: Spesialist Annet: Pasientopplæring, oppfølging	n= 242	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: Ikke rapportert Linkage-to-care: 123/242 (51%) Behandlingsopptak: 93/242 (38%) Vurdering av kurasjon: 82/84 (97.6%), 9 pas fortsatt på behandling, 1 død og 1 LTFU SVR:82/84 (97.6%)
Gilliver (144)	2018	Australia, Sydney	Full desentralisering	LAR	Testing, behandling (DAA)	Testing: register over pasienter med tidligere positiv HCV-RNA, Behandling: ikke beskrevet Annet:	122	Testopptak: 116/122 95% HCV-RNA-test: 116/116, hvorav 68 positive (57%) Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: 52/68 (76%) Vurdering av kurasjon: 40/52, 1 død, 3 LTFU under behandling, øvrige LTFU SVR: 40/40 (100%) per prot, ITT: 40/52 (77%)
Habchi (96)	2020	USA, Rhode Island	Delvis desentralisering	LAR-program med spesialistkompetanse på hepatitt. Omfattende HCV-screeningtilbud. Fleksibelt tjenestetilbud. Alle får tildelt individualisert behandlingsplan	Behandling (DAA)	Testing: universell Ab-screening med reflektorisk RNA- og genotype Behandling: sykepleier koordinerer møte med lege som starter behandling Annet: sykepleier koordinerer pasientforløp.	426 (møte med lege)	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: 275/426 (64.6%) Vurdering av kurasjon: 249/273 (91.2%) SVR:232/273 85%). mITT 93.2%
Howell (128)	2019	Australia, Melbourne	Full desentralisering	Klinikker i primærhelsetj som tilbyr HCV-POC-test. NSP	Testing, linkage to care og behandling (DAA)	Testing: POC-Ab-test og HCV-RNA utført av NSP-ansatt Behandling: AP startet behandling og staget leversykdom	n=174	Testopptak: 70/174 (40%) HCV-RNA-test: 70/70 (100%) Linkage-to-care: 44/70 (63%) Behandlingsopptak: 31/70 (44.3%) Vurdering av kurasjon: 15/35 (43%) SVR: 11/31 (35%)
Kattakuzhy (ASCEND) (129)	2017	USA, Baltimore	Delvis desentralisering	Pasienter allokert til behandling av NP, PCP eller spesialist. Henvist fra helsepersonell. Behandlere fikk identisk opplæring på 3 timer før studiestart.	Behandling (DAA)	Testing: bekreftet CHCV før henvisning til studie Behandling: NP, PCP eller spesialist Annet: staging av leversykdom ved biopsi, serologi eller ALAT-plate-index. Oppfølgn månedlig	600, NP (25%), PCP (27%), spesialist (48%)	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 141/150 94% (NP), 147/160 92% (PCP), 263/290 90.7% (spes). SVR: 89.3% (NP), 86.9% (PCP) og 83.8% (spes)
Kikvidze (120)	2018	Georgia, Tbilisi	Delvis desentralisering	NSP – medisinsk senter, del av større nasjonalt prosjekt	Testing, linkage to care og behandling (DAA)	Testing: Ab hurtigtest og elastografi, etterfulgt av PCR test ved HRC Behandling: Infeksjonsmedisiner hadde hovedansvar, men tett oppfølging ved HR-senter Annet: modell basert på peer-support, oppmøte ved HRC 6 og 12 mnd etter behandlingsslutt for oppfølging og rådgivning	n=2600,	Testopptak: 21% (554/2600) HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: 338/350 (97%) Behandlingsopptak: 244/333 (73%) Vurdering av kurasjon: 234/239 (98%) SVR: 207/244 85%
Lee (130)	2018	Australia, Queensland	Delvis desentralisering	Primærhelsetj, avhengighetsklinikk og SHT	Behandling (DAA)	Testing: Positive kaser ble henvist til SHT Behandling: Gastroenterolog, avhengighetsmedisiner eller GP Annet: Ukompliserte tilfeller forsøkt behandlet på lavt helsenivå. SHT veiledet GPs. SHT tilbød ambulerende virksomhet	734 (51% SHT, 29% GP, 20% avh.medisiner)	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: Ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 612/662 92% (totalt) SVR: Gastro 283/306 92.5%, GP 152/161 94.4%, avhengighetsmedisiner 104/106 98.1%
Mason(131)	2017	Canada, Toronto	Full desentralisering	Primærhelsetjeneste som tilbyr NSP	Behandling (DAA)	Testing: ikke beskrevet Behandling: AP og sykepleier Annet: rådgivende spesialist på studiested	74	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: Ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 93% (69/74) SVR: 90% (60/67)
Midgard (132)	2019	Norge, Oslo	Full desentralisering	Lavterskelklinikk i bykjernen av Oslo	Behandling (DAA)	Testing: ikke beskrevet Behandling: AP og sykepleier		Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: Ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 78% (101/121) SVR: 99/121 (77%), mITT 98% (99/101)
Miller (133)	2016	USA, Atlanta	Full desentralisering	Primærhelsetj bemannet med AP med kompetanse i gastroenterologi	Behandling (DAA)	Testing: Ikke rapportert Behandling: AP (ansatt ved leverklinikk i PHT)	95	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: Ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 91/95 (96%)

								SVR: 79/95 (83%), hvorav 4 LTFU, 10 tilbakefall, 1 non-compliant og 1 stoppet grunnet bivirkning
Mohsen (149)	2018	Australia, Sydney	Full desentralisering	ECHO/telementor. Anonymiserte pasientkasus diskuteres over video mellom PCP og spesialister. Ukentlige konferanser. Sammenlignet med pasienter henvist til SHT	Behandling (DAA)	Testing: ikke rapportert Behandling: AP etter konferanse med spesialister Annet: ECHO-modell	100 (PE) vs 100 henviste pasienter	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: Ikke rapportert Behandlingsopptak: 78/100 (PE) vs 81/100 Vurdering av kurasjon: 61/78 (78%) hvorav 6 stoppet behandling, 1 døde, 2 opplevde bivirkninger, 8 LTFU etter gjennomført behandling SVR: 60/78 (77%) vs 67/70 (96%), mITT 60/69 (87%) vs 67/70 (96%)
Morris ¹⁸ (145)	2018	Australia, Queensland	Devis desentralisering	LAR	Behandling (DAA)	Testing: ikke beskrevet Behandling: sykepleier og AP Annet: Sosialarbeider som henviser, samtidig LAR, vurdering av psyk. Komorbiditet	476	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: 72% (341/476) Vurdering av kurasjon: 62% (212/341) SVR: 98% (202/212)
Norton (134)	2017	USA, New York	Full desentralisering	Klinikk i primærhelsetjenesten (downtown)	Behandling (DAA)	Testing: ikke beskrevet Behandling: hepatolog med erfaring innenfor avhengighetsmedisin Annet:	121	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: 74% Vurdering av kurasjon: 98% (87/89) SVR: 96% (85/89), 2 LTFU og 2 virologiske tilbakefall
Nouch (135)	2018	Canada, Vancouver	Full desentralisering	Integrert lavterskeltilbud, LAR	Behandling (DAA)	Testing: Allmennpraktiker Behandling: Multidiplinært team Annet: Elastografi, fib-4 og APRI for staging	253	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: Ikke rapportert Linkage-to-care: Ikke rapportert Behandlingsopptak: 89% (eksl 97 som ikke har SVR12-resultat ved datainnsamling) Vurdering av kurasjon: 120/135 (89%) SVR: 96%, mITT (eksl LTFU): 95%
O'Sullivan (ITTREAT) (146)	2013-2018	England	Full desentralisering	ITTREAT ved rus- og rehabiliteringssenter. Hepatittsykepleier. «One-stop»-behandlingsmodell	Hele behandlingsforløpet.	Testing: sykepleier, kapillært blodprøvepanel for virologi Behandling: Sykepleier under oppsyn av spesialist. Annet: fibroscan og reflektorisk HCV-RNA test ved positiv Ab-test.	573	Testopptak: 558/573 (97%) HCV-RNA-test: 100% Linkage-to-care: 220/254 (87%) Behandlingsopptak: 125/179 (70%) Vurdering av kurasjon: 125/125 SVR: 109/125 (87%)
Radley (138)	2020	Storbritannia, Skotland	Full desentralisering	LAR	Linkage to care, behandling (DAA)	Testing: DBS for HCV og øvrig LAB Behandling: farmasøytledet (intervensjon) Annet:	338 (stand), 341 (interven), estimert smittet 28 apotek i int.arm, 27 i stand.arm	Testopptak: 145/1353 11% (stand arm), 245/1365 18% (int arm) HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: 137/338 41% (stand), 219/341 64% (interven) Behandlingsopptak: 61/338 17% (stand), 112/341 33% (interven), p=0.0015 Vurdering av kurasjon: 46/61 76% vs 100/112 89% (int.arm) SVR: 43/61 70% (stand) vs 98/112 88%(interven), p<0.0001.
Read (147)	2017	Australia, Sydney	Full desentralisering	Klinikk i PHT som tilbyr LAR	Behandling (DAA)	Testing: ikke beskrevet Behandling: ledet av AP Annet: bruk av standard eller forsterket (intensiv) oppfølgingsstøtte	72	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 100% (59/59) SVR: 100% (59/59), ITT SVR12 (59/72 82%, ingen behandlingssvikt med LTFU og dødsfall)
Rosenthal (ANCHOR) (91)	2020	USA, Baltimore	Full desentralisering	Risikoreduserende drop-in senter i primærhelsetjeneste. NSP, LAR. Multidiplinært team	Behandling (DAA)	Testing: Ikke rapportert Behandling: DAA, tilbud om LAR til pasienter som ikke stod på dette ved baseline	100	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: Ikke rapportert Linkage-to-care: Ikke rapportert Behandlingsopptak: Ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 93/100 (93%) SVR: 82/100 (82%). 11 virologisk tilbakefall, 3 LTFU, 1 innsatt og 3 døde.
Selfridge (136)	2018	Canada, Victoria	Full desentralisering	Klinikk i PHT som tilbyr NSP og LAR	Behandling (DAA)	Testing: ikke beskrevet Behandling: Ledet av sykepleier Annet: on-site elastografi for staging, risikoreduksjon og rådgivning	270	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Linkage-to-care: ikke rapportert Behandlingsopptak: ikke rapportert Vurdering av kurasjon: 94% (254/270) SVR: 92%, 7 LTFU etter fullført behandling, 4 tilbakefall, 2 nektet blodprøve, 2 dødsfall og 1 reinfeksjon

¹⁸ Resultater oppdatert med publikasjon fra 2018.

Talal (150) (PET-C)	2018	USA, New York	Full desentralisering	Telemedisinske konsultasjoner mellom pasient og lege. LAR-pasienter med kronisk HCV. Telemedisin integrert innenfor rammene av LAR-tilbud	Behandling (DAA)	Testing: Behandling: Telemedisin, DAA utlevert til LAR-program. AP styrte store deler av behandling Annet: 2 timers opplæring om HCV, 2 møter per uke og oppfølging 4 og 12 uker etter endt behandling.	62	Testopptak: Ikke rapportert HCV-RNA-test: Ikke rapportert Linkage-to-care: Ikke rapportert Behandlingsopptak: 45/62 (73%) Vurdering av kurasjon: 44/45 (98%), en som startet behandling og to reinfeksjoner (tidlig respons, men senere virologisk tilbakefall). SVR: 42/45 (93.3%)
Wade (137)	2018	Australia/ New Zealand	Full desentralisering	Primærhelsetjeneste som tilbyr LAR og NSP	Behandling (DAA)	Testing: ikke beskrevet Behandling: allmennpraktiker og sykepleier under veiledning av ekstern spesialist	n=80(int) og n=66 (stand)	Testopptak: ikke rapportert HCV-RNA-test: ikke rapportert Knyttet til behandling (gjennomført fibroscan og biokjemisk): 87% vs 63% Behandlingsopptak: interv.arm 75% (43/57), stand.arm 34% (18/53). Vurdering av kurasjon: ikke rapportert SVR: interv.arm 49% (28/57), st.arm 30% (16/53)

Tabell 9 Sammendrag av resultater og utfallsmål

Studiedesign	Kort oppsummert om behandlingsmodell	Antall deltakere (n)	Alder (gj.snitt eller median), år	Andel deltakere		
				Menn	Cirrhose	Behandlingserfaring
Primærhelsetj.						

Tabell 10 Skjema brukt for dataekstraksjon

OPPSUMMERING AV STUDIER									
Studie	År	Land/region	Grad av desentralisering	Modell(er)	Undersøkt del av behandlingsforløp	Studiedesign	Nøkkelintervensjon(er)	N(=)	Rapporterte utfall

Tabell 11 Skjema brukt for dataekstraksjon 2

Vedlegg – søkestrategi med tilhørende søkeord

1. exp Substance-Related Disorders/
2. exp Substance Abuse, Intravenous/
3. ((stimulant* or polydrug* or drug* or substance*) adj3 (abuse* or abusing or consumption or addict* or disorder or intoxicat* or misus* or use* or inject*)).ti,ab,kw.
4. (substance use* or substance misuse* or drug abuse* or drug use* or drug addict* or drug depend* or opioid depend* or opioid-depend* or intravenous drug* or idu or pwid* or ivdu* or heroine or cocaine or crack or opioid* or opiate* or methamphetamine or amphetamine or marijuana or cannabis or marihuana or hash* or benzodiazepine or barbiturate* or ketamine or polydrug or substance* or hallucinogen or lsd or lysergic acid diethylamide or morphine or ecstasy or mdma or stimulant* or amphetamine-type stimulant or cocaine related disorder* or cocaine abus* or cocaine dependence or cocaine addiction or amphetamine related disorder* or amphetamine abus* or amphetamine addiction or amphetamine dependence or metamphetamine abus* or metamphetamine addiction or morphine dependence or morphine addiction or morphine abuse or heroin dependence or heroin addiction or heroin abus* or alcohol).ti,ab,kw.
5. exp Opiate Substitution Treatment/
6. exp Methadone/
7. (methadone maintenance* or mmt or heroin maintenance*).ti,ab,kw.
8. ("addiction treatment" or "substance use treatment" or "opioid agonist therapy" or "opioid substitution therapy").ti,ab,kw.
9. exp Hepatitis C/
10. (hepatitis C or hcv or hep c or PT-NANBH).kw,ab,ti.
11. (desentralized or de-sentralized or multidisciplinary or multi-disciplinary or vertical or horizontal or integrat* or co-ordinat* or link*).mp.
12. (program* or care or service*).mp.
13. 11 and 12
14. exp "Delivery of Health Care, Integrated"/
15. exp Primary Health Care/
16. 14 or 15
17. 13 or 16
18. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
19. 9 or 10
20. 17 and 18 and 19
21. remove duplicates from 20
22. 21 and 2010:2020.(sa_year).

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal strategi mot hepatitter 2018-2023 [Nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 05. april 2019; lest 20.april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/nasjonal-strategi-mot-hepatitter/id2618570/>
2. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;388(10049):1081-8.
3. Ryerson AB, Schillie S, Barker LK, Kupronis BA, Wester C. Vital Signs: Newly Reported Acute and Chronic Hepatitis C Cases - United States, 2009-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(14):399-404.
4. Naggie S, Wyles D. Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection: Fulfilling the Potential on the Road to Elimination. *J infect Dis* 2020;222(Suppl 9):S741-4.
5. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5(12):e1192-e207.
6. Midgard H, Dahl E. Eliminasjon av hepatitt C innen 2023! *Indremedisinen* 2019;9(2):18-9.
7. Trickey A, Fraser H, Lim AG, Peacock A, Colledge S, Walker JG, et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(6):435-44.
8. Connolly SP, Avramovic G, Cullen W, McHugh T, O'Connor E, Mc Combe G, et al. HepCare Ireland-a service innovation project. *Ir J Med Sci* 2021;190(1):587-95.
9. Simmons R, Ireland G, Irving W, Hickman M, Sabin C, Ijaz S, et al. Establishing the cascade of care for hepatitis C in England—benchmarking to monitor impact of direct acting antivirals. *J Viral Hepat* 2018;25(5):482-90.
10. Jones L, Atkinson A, Bates G, McCoy E, Porcellato L, Beynon C, et al. Views and experiences of hepatitis C testing and diagnosis among people who inject drugs: systematic review of qualitative research. *Int J Drug Policy* 2014;25(2):204-11.
11. Harris M, Rhodes T. Hepatitis C treatment access and uptake for people who inject drugs: a review mapping the role of social factors. *Harm Reduct J* 2013;10:7.
12. Kileng H. Nobelpris for oppdagelsen av hepatitt C-viruset. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020;140(17):1718.
13. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975;292(15):767-70.
14. Alter H, Holland P, Morrow A, Purcell R, Feinstone S, Moritsugu Y. Clinical and Serological Analysis of Transfusion-Associated Hepatitis. *The Lancet* 1975;306(7940):838-41.
15. Alter H, Holland P, Purcell R, Popper H. Transmissible Agent in Non-A. Non-B Hepatitis. *The Lancet* 1978;311(8062):459-63.
16. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244(4902):359.
17. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244(4902):362.

18. Kileng H. Chronic hepatitis C: Epidemiology, viral resistance and public health implications [Doktorgrad]. Tromsø: University of Tromsø; 2019. Tilgjengelig fra: <https://munin.uit.no/handle/10037/15612>
19. Gomaa A, Allam N, Elsharkawy A, El Kassas M, Waked I. Hepatitis C infection in Egypt: prevalence, impact and management strategies. *Hepat Med* 2017;9:17-25.
20. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000;355(9207):887-91.
21. Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(1):28-35.
22. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48(1):148-62.
23. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5(9):558-67.
24. Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci Public Health* 2006;3(2):47-52.
25. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *The Lancet* 2008;372(9635):321-32.
26. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(2):135-84.
27. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(Suppl 1):S58-68.
28. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim HY, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;54(2):396-405.
29. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):344-55.
30. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142(6):1264-73.
31. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama* 2012;308(24):2584-93.
32. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):230-6.
33. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis* 2015;61(5):730-40.
34. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;135(3):821-9.
35. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained

- virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56(2):532-43.
36. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017;153(4):996-1005.
 37. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139(5):1593-601.
 38. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratziu V, Ding X, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;61(1):41-5.
 39. Falade-Nwulia O, Sulkowski MS. Hepatitis C Virus Treatment: Simplifying the Simple and Optimizing the Difficult. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 9):S745-57.
 40. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2021;384(11):1038-52.
 41. Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165(1):101-5.
 42. Fabrizi F, Negro F, Bondin M, Cacoub P. Expert opinion on the management of renal manifestations of chronic HCV infection. *Antivir Ther* 2018;23(Suppl 2):57-67.
 43. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(1):47-56.
 44. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42(10):2204-12.
 45. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002;36(6):1439-45.
 46. Cacoub P. Hepatitis C Virus Infection, a New Modifiable Cardiovascular Risk Factor. *Gastroenterology* 2019;156(4):862-4.
 47. Midgard H. Management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs: Treatment uptake, reinfection and risk behaviours [Doktoravhandling]. Oslo: Universitetet i Oslo; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.duo.uio.no/handle/10852/61510>
 48. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006;368(9539):938-45.
 49. Ødegård E, Amundsen EJ, Kielland KB. Fatal overdoses and deaths by other causes in a cohort of Norwegian drug abusers--a competing risk approach. *Drug Alcohol Depend* 2007;89(2-3):176-82.
 50. Chkhartishvili N, Chokoshvili O, Dvali N, Abutidze A, Sharvadze L, Tsertsvadze T. Significant Improvements Are Needed in HIV Care Continuum to Meet 90-90-90 Targets in Georgia. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2016;15(6):451-4.

51. Safreed-Harmon K, Blach S, Aleman S, Bollerup S, Cooke G, Dalgard O, et al. The Consensus Hepatitis C Cascade of Care: Standardized Reporting to Monitor Progress Toward Elimination. *Clin Infect Dis* 2019;69(12):2218-27.
52. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory Diagnostics for Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(suppl 1):S43-8.
53. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, Sánchez-Tapias JM, Gil MP, Costa J, et al. Incidence of non-A, non-B hepatitis after screening blood donors for antibodies to hepatitis C virus and surrogate markers. *Ann Intern Med* 1991;115(8):596-600.
54. Alter HJ. New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepatology* 1992;15(2):350-3.
55. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001;8(2):87-95.
56. Cadieux G, Campbell J, Dendukuri N. Systematic review of the accuracy of antibody tests used to screen asymptomatic adults for hepatitis C infection. *CMAJ open* 2016;4(4):E737-45.
57. Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2003;7(1):127-37.
58. Stockman LJ, Guilfoye SM, Benoit AL, Vergeront JM, Davis JP. Rapid hepatitis C testing among persons at increased risk for infection--Wisconsin, 2012-2013. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(14):309-11.
59. Grebely J, Applegate TL, Cunningham P, Feld JJ. Hepatitis C point-of-care diagnostics: in search of a single visit diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17(12):1109-15.
60. Smith BD, Drobeniuc J, Jewett A, Branson BM, Garfein RS, Teshale E, et al. Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2011;204(6):825-31.
61. Smith BD, Teshale E, Jewett A, Weinbaum CM, Neaigus A, Hagan H, et al. Performance of premarket rapid hepatitis C virus antibody assays in 4 national human immunodeficiency virus behavioral surveillance system sites. *Clin Infect Dis* 2011;53(8):780-6.
62. Iwamoto M, Calzia A, Dublineau A, Rouet F, Nouhin J, Yann S, et al. Field evaluation of GeneXpert® (Cepheid) HCV performance for RNA quantification in a genotype 1 and 6 predominant patient population in Cambodia. *J Viral Hepat* 2019;26(1):38-47.
63. Bondi MJ, Feld JJ. Hepatitis C models of care: approaches to elimination. *Canadian Liver Journal* 2020;3(2):165-76.
64. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321(22):1506-10.
65. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Jr., Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321(22):1501-6.
66. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352(9138):1426-32.

67. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339(21):1485-92.
68. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V, 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(7):e101554.
69. Mehta SH, Lucas GM, Mirel LB, Torbenson M, Higgins Y, Moore RD, et al. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic. *Aids* 2006;20(18):2361-9.
70. Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A Prospective Study of Neuropsychiatric Symptoms Associated With Interferon- α -2b and Ribavirin Therapy for Patients With Chronic Hepatitis C. *Psychosomatics* 2003;44(2):104-12.
71. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(4):212-23.
72. Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013;8(2):e55285.
73. World Health Organization. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. Geneva: World Health Organization 2016.
74. Helsedirektoratet. Hepatitt C - Nasjonale faglige råd [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 05.apr 2019; lest 20.april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/hepatitt-c>
75. Kileng H, Bernfort L, Gutteberg T, Moen OS, Kristiansen MG, Paulssen EJ, et al. Future complications of chronic hepatitis C in a low-risk area: projections from the hepatitis c study in Northern Norway. *BMC Infectious Diseases* 2017;17(1):624.
76. Isaksen K, Aabakken L, Grimstad T, Karlsten L, Sandvei PK, Dalgard O. Hepatitis C treatment at three Norwegian hospitals 2000-2011. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2015;135(22):2052-8.
77. Fadnes LT. Integrert hepatitt C behandling hos pasienter med injiserende rusavhengighet: en randomisert kontrollert intervensjonsstudie (INTRO HCV) [pågående studie]. 2017-2026. 912169. Tilgjengelig fra: <https://forskningsprosjekter.ihelse.net/prosjekt/912169>
78. Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl 2):S56-61.
79. Kristiansen MG, Gutteberg T, Berg LK, Sjursen H, Mortensen L, Florholmen J. Hepatitis C in Northern Norway--an 8-year material. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(20):1974-6.
80. Kileng H, Gutteberg T, Goll R, Paulssen EJ. Screening for hepatitis C in a general adult population in a low-prevalence area: the Tromsø study. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):189.
81. Næss BM, Nesvåg S. Brukerplan. Kartlegging av rusproblematikken i 49 kommuner. KORFOR-rapport 06/2012: Regionalt kompetansesenter for rusmiddelforskning i helse vest; 2012.

82. Schranz AJ, Barrett J, Hurt CB, Malvestutto C, Miller WC. Challenges Facing a Rural Opioid Epidemic: Treatment and Prevention of HIV and Hepatitis C. *CurrHIV/AIDS Rep* 2018;15(3):245-54.
83. Schafer KR, Albrecht H, Dillingham R, Hogg RS, Jaworsky D, Kasper K, et al. The Continuum of HIV Care in Rural Communities in the United States and Canada: What Is Known and Future Research Directions. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75(1):35-44.
84. Universitetssykehuset Nord-Norge. Lavterskeltilbud for behandling av hepatitt C ved UNN Tromsø [Internett]. [oppdatert 06.januar 2020; lest]. Tilgjengelig fra: <https://unn.no/fag-og-forskning/fastlegenytt/lavterskeltilbud-for-behandling-av-hepatitt-c-ved-unn-tromso>
85. Agency for Clinical Innovation. Understanding the process to develop a Model of Care [Internett]. [oppdatert 01. mai 2019; lest 23.mars 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0009/181935/HS13-034_Framework-DevelopMoC_D7.pdf
86. Radley A, Robinson E, Aspinall EJ, Angus K, Tan L, Dillon JF. A systematic review and meta-analysis of community and primary-care-based hepatitis C testing and treatment services that employ direct acting antiviral drug treatments. *BMC Health Services Research* 2019;19(1):765.
87. Grebely J, Bruneau J, Bruggmann P, Harris M, Hickman M, Rhodes T, et al. Elimination of hepatitis C virus infection among PWID: The beginning of a new era of interferon-free DAA therapy. *Int J Drug Policy* 2017;47:26-33.
88. Wade AJ, Veronese V, Hellard ME, Doyle JS. A systematic review of community based hepatitis C treatment. *BMC Infectious Diseases* 2016;16(1):202.
89. Day E, Hellard M, Treloar C, Bruneau J, Martin NK, Øvrehus A, et al. Hepatitis C elimination among people who inject drugs: Challenges and recommendations for action within a health systems framework. *Liv Int* 2019;39(1):20-30.
90. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. IS-1701. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/habilitering-og-rehabilitering/lar-nasjonal-retningslinje-for-legemiddelassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet?lenkedetaljer=vis>
91. Rosenthal ES, Silk R, Mathur P, Gross C, Eyasu R, Nussdorf L, et al. Concurrent Initiation of Hepatitis C and Opioid Use Disorder Treatment in People Who Inject Drugs. *Clin Infect Dis* 2020;71(7):1715-22.
92. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017;357:j1550.
93. Akiyama MJ, Lipsey D, Heo M, Agyemang L, Norton BL, Hidalgo J, et al. Low Hepatitis C Reinfection Following Direct-acting Antiviral Therapy Among People Who Inject Drugs on Opioid Agonist Therapy. *Clin Infect Dis* 2020;70(12):2695-702.
94. Tsui JI, Evans JL, Lum PJ, Hahn JA, Page K. Association of opioid agonist therapy with lower incidence of hepatitis C virus infection in young adult injection drug users. *JAMA Intern Med* 2014;174(12):1974-81.
95. Alavian SM, Mirahmadizadeh A, Javanbakht M, Keshtkaran A, Heidari A, Mashayekhi A, et al. Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment in Prevention of Hepatitis C Virus Transmission among Injecting Drug Users. *Hepat Mon* 2013;13(8):e12411.

96. Habchi J, Thomas AM, Sprecht-Walsh S, Arias E, Bratberg J, Hurley L, et al. Optimizing Hepatitis C Virus (HCV) Treatment in a US Colocated HCV/Opioid Agonist Therapy Program. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(10):ofaa310.
97. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction* 2018;113(3):545-63.
98. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl 2):S39-45.
99. Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5(12):e1208-e20.
100. Radley A, Melville K, Tait J, Stephens B, Evans JMM, Dillon JF. A quasi-experimental evaluation of dried blood spot testing through community pharmacies in the Tayside region of Scotland. *Frontline Gastroenterol* 2017;8(3):221.
101. Kugelmas M, Pedicone LD, Lio I, Simon S, Pietrandoni G. Hepatitis C Point-of-Care Screening in Retail Pharmacies in the United States. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017;13(2):98-104.
102. Zhu J, Hazen RJ, Joyce C, Delpino A, Kirkham HS, Strickland CD, et al. Local specialty pharmacy and specialty clinic collaboration assists access to hepatitis C direct-acting antivirals. *J Am Pharm Assoc* 2018;58(1):89-93.
103. Gourevitch MN, Wasserman W, Panero MS, Selwyn PA. Successful adherence to observed prophylaxis and treatment of tuberculosis among drug users in a methadone program. *J Addict Dis* 1996;15(1):93-104.
104. Berg KM, Litwin A, Li X, Heo M, Arnsten JH. Directly observed antiretroviral therapy improves adherence and viral load in drug users attending methadone maintenance clinics: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011;113(2-3):192-9.
105. Krook AL, Stokka D, Heger B, Nygaard E. Hepatitis C treatment of opioid dependants receiving maintenance treatment: results of a Norwegian pilot study. *Eur Addict Res* 2007;13(4):216-21.
106. Waizmann M, Ackermann G. High rates of sustained virological response in hepatitis C virus-infected injection drug users receiving directly observed therapy with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) and once-daily ribavirin. *J Subst Abuse Treat* 2010;38(4):338-45.
107. Bonkovsky HL, Tice AD, Yapp RG, Bodenheimer HC, Jr., Monto A, Rossi SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a/ribavirin in methadone maintenance patients: randomized comparison of direct observed therapy and self-administration. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2757-65.
108. Arora S, Thornton K. Novel Models of Hepatitis C Virus Care Delivery: Telemedicine, Project ECHO, and Integrative Care. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;16(1):5-7.
109. Dhiman RK, Grover GS, Premkumar M, Taneja S, Duseja A, Arora S, et al. Decentralized care with generic direct-acting antivirals in the management of chronic hepatitis C in a public health care setting. *J Hepatol* 2019;71(6):1076-85.

110. Tsertsvadze T, Gamkrelidze A, Chkhartishvili N, Abutidze A, Sharvadze L, Kerashvili V, et al. Three Years of Progress Toward Achieving Hepatitis C Elimination in the Country of Georgia, April 2015-March 2018. *Clin Infect Dis* 2020;71(5):1263-8.
111. Palmateer N, Kimber J, Hickman M, Hutchinson S, Rhodes T, Goldberg D. Evidence for the effectiveness of sterile injecting equipment provision in preventing hepatitis C and human immunodeficiency virus transmission among injecting drug users: a review of reviews. *Addiction* 2010;105(5):844-59.
112. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, Kimber J, Pharris A, Hope V, et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: a review of reviews to assess evidence of effectiveness. *Int J Drug Policy* 2014;25(1):34-52.
113. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. *Addiction* 2012;107(11):1984-95.
114. Bruggmann P, Blach S, Deltenre P, Fehr J, Kouyos R, Lavanchy D, et al. Hepatitis C virus dynamics among intravenous drug users suggest that an annual treatment uptake above 10% would eliminate the disease by 2030. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14543.
115. Fraser H, Martin NK, Brummer-Korvenkontio H, Carrieri P, Dalgard O, Dillon J, et al. Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. *J Hepatol* 2018;68(3):402-11.
116. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013;58(5):1598-609.
117. de Vos AS, Prins M, Kretzschmar ME. Hepatitis C virus treatment as prevention among injecting drug users: who should we cure first? *Addiction* 2015;110(6):975-83.
118. Martin NK, Foster GR, Vilar J, Ryder S, Cramp ME, Gordon F, et al. HCV treatment rates and sustained viral response among people who inject drugs in seven UK sites: real world results and modelling of treatment impact. *J Viral Hepat* 2015;22(4):399-408.
119. Alavi M, Poustchi H, Merat S, Kaveh-ei S, Rahimi-Movaghar A, Shadloo B, et al. An intervention to improve HCV testing, linkage to care, and treatment among people who use drugs in Tehran, Iran: The ENHANCE study. *Int J Drug Policy* 2019;72:99-105.
120. Kikvidze T, Luhmann N, Avril E, Butsashvili M, Labartkava K, Etienne A, et al. Harm reduction-based and peer-supported hepatitis C treatment for people who inject drugs in Georgia. *Int J Drug Policy* 2018;52:16-9.
121. Akiyama M, Lizcano J, Musyoki H, Cherutich P, Kurth A. THU431 - Hepatitis C treatment outcomes among people who inject drugs accessing harm reduction services in Kenya. *J Hepatol* 2020;73:S353.
122. Avramovic G, Reilly M, Cullen W, Macías J, McCombe G, McHugh T, et al. HEPCARE EUROPE- A case study of a service innovation project aiming at improving the elimination of HCV in vulnerable populations in four European cities. *Int J Infect Dis* 2020;101:374-9.
123. Bajis S, Maher L, Treloar C, Hajarizadeh B, Lamoury FMJ, Mowat Y, et al. Acceptability and preferences of point-of-care finger-stick whole-blood and venepuncture hepatitis C virus testing among people who inject drugs in Australia. *Int J Drug Policy* 2018;61:23-30.

124. Bloom S, Lubel J, Nicoll A, Gow P, Dev A, Roberts S, et al. Comparison of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C between specialist centres and primary care: efficacy and adherence to response assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(65).
125. Eckhardt B, Aponte-Meledez Y, Fung C, Kapadia S, Davis L, Smith M, et al. 297. Accessible Care Intervention for Engaging People Who Inject Illicit Drugs in Hepatitis C Virus Care: Preliminary Results from a Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infectious Diseases* 2019;6(Suppl 2):S161.
126. Foroghi L, Campogiani L, Teti E. Preliminary results about HCV Care Cascade among PWID in Rome: "Una regione senza la C" project. på 7th International Symposium on Hepatitis Care in Substance User; Cascais Portugal 19-21 September 2018.
127. Francheville JW, Rankin R, Beck J, Hoare C, Materniak S, German G, et al. Early Successes in an Open Access, Provincially Funded Hepatitis C Treatment Program in Prince Edward Island. *Ann Hepatol* 2017;16(5):749-58.
128. Howell J, Williams B, Pedrana A, Traeger M, Doyle J, Latham N, et al. The impact of community-based rapid point-of-care testing on enhancing uptake of hepatitis C treatment for people who inject drugs in needle and syringe services. *J Hepatol* 2019;70(1):e497.
129. Kattakuzhy S, Gross C, Emmanuel B, Teferi G, Jenkins V, Silk R, et al. Expansion of Treatment for Hepatitis C Virus Infection by Task Shifting to Community-Based Nonspecialist Providers: A Nonrandomized Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2017;167(5):311-8.
130. Lee A, Hanson J, Fox P, Spice G, Russell D, Boyd P. A decentralised, multidisciplinary model of care facilitates treatment of hepatitis C in regional Australia. *J Virus Erad* 2018;4(3):160-4.
131. Mason K, Dodd Z, Guyton M, Tookey P, Lettner B, Matelski J, et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: A prospective evaluation of adherence among people with a history of drug use at a community-based program in Toronto, Canada. *Int J Drug Policy* 2017;47:202-8.
132. Midgard H, Ulstein K, Backe Ø, Foshaug T, Wüsthoff L, Dalgard O. The hepatitis C cascade of care and treatment outcomes among people who inject drugs in a Norwegian low-threshold setting: A real life experience. på EASL 2019; Vienna.
133. Miller L, Quairola K, Lom J, Fluker S. Access to and success with new hepatitis c therapy in an urban primary care centre. *J Gen Inter Med* 2016;31(2):S110.
134. Norton BL, Fleming J, Bachhuber MA, Steinman M, DeLuca J, Cunningham CO, et al. High HCV cure rates for people who use drugs treated with direct acting antiviral therapy at an urban primary care clinic. *Int J Drug Policy* 2017;47:196-201.
135. Nouch S, Gallagher L, Erickson M, Elbaharia R, Zhang W, Wang L, et al. Factors associated with lost to follow-up after hepatitis C treatment delivered by primary care teams in an inner-city multi-site program, Vancouver, Canada. *Int J Drug Policy* 2018;59:76-84.
136. Selfridge M, Cunningham EB, Milne R, Drost A, Barnett T, Lundgren K, et al. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C, reinfection and mortality among people attending an inner-city community health centre in Victoria, Canada. *Int J Drug Policy* 2019;72:106-13.
137. Wade AJ, Doyle JS, Gane E, Stedman C, Draper B, Iser D, et al. Outcomes of Treatment for Hepatitis C in Primary Care, Compared to Hospital-based Care: A Randomized, Controlled Trial in People Who Inject Drugs. *Clin Infect Dis* 2020;70(9):1900-6.

138. Radley A, de Bruin M, Inglis SK, Donnan PT, Hapca A, Barclay ST, et al. Clinical effectiveness of pharmacist-led versus conventionally delivered antiviral treatment for hepatitis C virus in patients receiving opioid substitution therapy: a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(9):809-18.
139. Akiyama MJ, Norton BL, Arnsten JH, Agyemang L, Heo M, Litwin AH. Intensive Models of Hepatitis C Care for People Who Inject Drugs Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2019;170(9):594-603.
140. Alimohammadi A, Holeksa J, Parsons R, Yung R, Amiri N, Truong D, et al. Diagnosis and treatment of hepatitis c virus infection: A tool for engagement with people who inject drugs in Vancouver's downtown eastside. *Canadian Liver Journal* 2018;1(2):14-33.
141. Bielen R, Dercon E, Koc O. Hepatitis C nurse as a case manager in people who inject drugs. på 7th International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users; Cascais Portugal 19-21 September 2018.
142. Burton MJ, Voluse AC, Anthony V. Integrating comprehensive hepatitis C virus care within a residential substance use disorder treatment program. *J Subst Abuse Treat* 2019;98:9-14.
143. Butner JL, Gupta N, Fabian C, Henry S, Shi JM, Tetrault JM. Onsite treatment of HCV infection with direct acting antivirals within an opioid treatment program. *J Subst Abuse Treat* 2017;75:49-53.
144. Gilliver R, Chronister K, Lothian R. Daily dosing of direct acting antivirals from a public opioid substitution therapy (OST) program for marginalised clients in Kings Cross, Sydney. på 7th International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users; Cascais Portugal 19-21 September 2018.
145. Morris L, Smirnov A, Kvassay A, Leslie E, Kavanagh R, Alexander N, et al. Initial outcomes of integrated community-based hepatitis C treatment for people who inject drugs: Findings from the Queensland Injectors' Health Network. *Int J Drug Policy* 2017;47:216-20.
146. O'Sullivan M, Jones A-M, Gage H, Jordan J, MacPepple E, Williams H, et al. ITTREAT (Integrated Community Test - Stage - TREAT) Hepatitis C service for people who use drugs: Real-world outcomes. *Liv Int* 2020;40(5):1021-31.
147. Read P, Lothian R, Chronister K, Gilliver R, Kearley J, Dore GJ, et al. Delivering direct acting antiviral therapy for hepatitis C to highly marginalised and current drug injecting populations in a targeted primary health care setting. *Int J Drug Policy* 2017;47:209-15.
148. Fadnes LT, Aas CF, Vold JH, Ohldieck C, Leiva RA, Chalabianloo F, et al. Integrated treatment of hepatitis C virus infection among people who inject drugs: study protocol for a randomised controlled trial (INTRO-HCV). *BMC Infect Dis* 2019;19(1):943.
149. Mohsen W, Chan P, Whelan M, Glass A, Mouton M, Young E, et al. Hepatitis C treatment for difficult to access populations: can telementoring (as distinct from telemedicine) help? *Intern Med J* 2019;49(3):351-7.
150. Talal AH, Andrews P, McLeod A, Chen Y, Sylvester C, Markatou M, et al. Integrated, Co-located, Telemedicine-based Treatment Approaches for Hepatitis C Virus Management in Opioid Use Disorder Patients on Methadone. *Clin Infect Dis* 2019;69(2):323-31.
151. Cooper CL, Hatashita H, Corsi DJ, Parmar P, Corrin R, Garber G. Direct-Acting Antiviral Therapy Outcomes in Canadian Chronic Hepatitis C Telemedicine Patients. *Ann Hepatol* 2017;16(6):874-80.

152. Arain A, De Sousa J, Corten K, Verrando R, Thijs H, Mathei C, et al. Pilot Study: Combining Formal and Peer Education with FibroScan to Increase HCV Screening and Treatment in Persons who use Drugs. *J Subst Abuse Treat* 2016;67:44-9.
153. Mateu-Gelabert P, Gwadz MV, Guarino H, Sandoval M, Cleland CM, Jordan A, et al. The staying safe intervention: training people who inject drugs in strategies to avoid injection-related HCV and HIV infection. *AIDS Educ Prev* 2014;26(2):144-57.
154. Lubega S, Agbim U, Surjadi M, Mahoney M, Khalili M. Formal hepatitis C education enhances HCV care coordination, expedites HCV treatment and improves antiviral response. *Liv Int* 2013;33(7):999-1007.
155. Lygren OJ, Bjørnstad R, Løberg EM, Bonnier ML, Buljovic VB, Johansson KA, et al. Peer involvement and cross-sector efforts in establishing integrated treatment of hepatitis C virus infection for people with substance use disorders: experiences from Norway. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2019;14(1):58.
156. McCombe G, Almaazmi B, Cullen W, Lambert JS, Avramovic G, Murphy C, et al. Integrating primary and secondary care to optimize hepatitis C treatment: development and evaluation of a multidisciplinary educational Masterclass series. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(Suppl 5):v24-v30.
157. Geboy AG, Mahajan S, Daly AP, Sewell CF, Fleming IC, Cha HA, et al. High Hepatitis C Infection Rate Among Baby Boomers in an Urban Primary Care Clinic: Results from the HepTLC Initiative. *Public health reports (Washington, DC : 1974)* 2016;131(Suppl 2):49-56.
158. van Dijk M, Drenth JPH, the HepNed study g. Loss to follow-up in the hepatitis C care cascade: A substantial problem but opportunity for micro-elimination. *J Viral Hepat* 2020;27(12):1270-83.
159. Assoumou SA, Wang J, Nolen S, Eftekhari Yazdi G, Mayer KH, Puro J, et al. HCV Testing and Treatment in a National Sample of US Federally Qualified Health Centers during the Opioid Epidemic. *J Gen Intern Med* 2020;35(5):1477-83.
160. Zucker J, Aaron JG, Feller DJ, Slowikowski J, Evans H, Scherer ML, et al. Development and Validation of an Electronic Medical Record-Based Algorithm to Identify Patient Milestones in the Hepatitis C Virus Care Cascade. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(7):ofy153.
161. Darvishian M, Wong S, Binka M, Yu A, Ramji A, Yoshida EM, et al. Loss to follow-up: A significant barrier in the treatment cascade with direct-acting therapies. *J Viral Hepat* 2020;27(3):243-60.
162. Christensen S, Buggisch P, Mauss S, Böker KHW, Schott E, Klinker H, et al. Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: Still a concern in clinical practice? *Addiction* 2018;113(5):868-82.
163. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
164. MacLellan J, Surey J, Abubakar I, Stagg HR. Peer Support Workers in Health: A Qualitative Metasynthesis of Their Experiences. *PLOS ONE* 2015;10(10):e0141122.
165. Prop. 92 L (2020-2021). *Endringer i helse- og omsorgstjenesteloven og straffeloven m.m. (rusreform - opphevelse av straffeansvar m.m.)*. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2021.
166. Motz RT, Barnes JC, Caspi A, Arseneault L, Cullen FT, Houts R, et al. Does contact with the justice system deter or promote future delinquency? Results from a longitudinal study of British adolescent twins. *Criminology* 2020;58(2):307-35.

167. Foreningen Tryggere Ruspolitikk. Spørsmål og svar om rusreformen [Internett]. [oppdatert 21. april 2020; lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.rusreform.no/nyheter/2020/4/21/sprsm1-og-svar-om-rusreformen>