

Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn

– uppdaterad rekommendation

Hösten 1999 presenterade Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) och Läkemedelsverket (LV) behandlingsrekommendationer för hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna och barn. Rekommendationerna uppdaterades 2002 och 2008. Sedan den senaste uppdateringen har boceprevir och telaprevir, de två första direktverkande antivirala läkemedlen mot HCV-infektion, tillkommit för behandling av genotyp 1-infektion. Därutöver har behandlingen individualiserats ytterligare. Av dessa anledningar har en expertgrupp i RAVs och LVs regi under hösten 2011 åter uppdaterat behandlingsrekommendationerna för HCV-infektion.

Förkortningar

ART: Antiretroviral terapi
 HCC: Hepatocellulär cancer
 HCV: Hepatit C-virus
 PegIFN: Peginterferon alfa
 PegIFN-2a: Peginterferon alfa-2a
 PegIFN-2b: Peginterferon alfa-2b
 SVR: Sustained virological response. I klinisk praxis odetekterbart virus 24 veckor efter avslutad behandling.

Förekomst och prognos

Hepatit C-virusinfektion har en genomsnittlig prevalens i världen på drygt 2 %, med stora variationer mellan länder och regioner. Globalt beräknas det, enligt WHO, finnas ungefär 170 miljoner HCV-infekterade. I Sverige uppskattas prevalensen till $\leq 0,5$ % vilket motsvarar cirka 40 000 personer. Intravenöst missbruk är idag den dominerande smittvägen i västvärlden.

HCV-infektion har varierande förlopp och prognos. Studier har visat att 15–40 % spontant läker ut sin infektion inom ett år efter smittotillfället, medan övriga blir kroniskt infekterade. Den kroniska infektionen har i allmänhet en långsam progress. Uppemot 25 % av patienterna med kronisk HCV-infektion förblir asymtomatiska med normala transaminaser vid upprepade tillfällen och oftast lindrig lever-skada. Även en stor del patienter med förhöjda transaminaser har lindriga till måttliga leverförändringar under lång tid. Närmare 20 % av dem med kronisk HCV-infektion bedöms dock utveckla cirros redan inom 20 år från smittotillfället. Fibrosutvecklingen anses inte vara linjär utan progressions-takten förefaller öka med stigande ålder och infektionsdura-tion. Riskfaktorer för cirrosutveckling är hög ålder vid smittotillfället, inflammatorisk aktivitet i leverbiopsi, manligt kön, hög/måttlig alkoholkonsumtion, insulinresistens och co-infektion med kronisk hepatit B eller HIV. Bland patienter med cirros insjuknar 3–4 % per år i hepatocellulär

cancer (HCC). Levercirros eller levercancer som en konsekvens av HCV-infektion ökar i Sverige och är för närvarande orsaken till nästan 30 % av alla levertransplantationer i Sverige (1–3).

Förutom leverkomplikationer hos patienter med etablerad cirros kan även extrahepatiska sjukdomsmanifestationer av HCV-infektion ha betydelse för patientens hälsa. Sådana inkluderar kryoglobulinemiassocierade vaskuliter och utveckling av lymfom efter flera decenniers sjukdomsförlopp. Virusnivån i plasma anses inte ha säkerställd prognostisk betydelse för naturalförloppet, men infektion med genotyp 3 tycks ge en snabbare fibrosprogression än övriga genotyper (4).

Vilka patienter bör behandlas?

Behandlingsindikation vid akut HCV-infektion

Behandling av patienter med *akut* HCV-infektion kan förhindra utveckling av kronisk hepatit. Ungefär hälften av patienterna med symtomatisk akut hepatit C tycks läka spontant inom loppet av tre till fyra månader från symtomdebut. Om HCV-RNA fortfarande är positivt tre månader efter sjukdomsdebut rekommenderas behandling vid denna tidpunkt (Rekommendationsgrad B1). Patienter med asymtomatisk akut HCV-infektion förefaller läka ut mer sällan, varför behandling kan rekommenderas om sådan infektion skulle diagnostiseras (5–7) (Rekommendationsgrad B2).

Behandlingsindikation vid kronisk HCV-infektion

Det övergripande medicinska målet för behandling av *kronisk* HCV är att förhindra cirros som medför ökad risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Det virologiska målet är att nå ”sustained virological response” (SVR), i klinisk praxis definierat som odetekterbart HCV-RNA i plasma 24 veckor efter avslutad behandling. Detta motsvarar i praktiken en botad infektion.

Alla patienter med kronisk HCV-infektion behöver inte antiviral terapi, eftersom infektionen hos många sannolikt inte kommer att påverka vare sig livslängd, livskvalitet eller psykosocial situation. Behandlingen är ofta långvarig och behäftad med avsevärda biverkningar. Det är därför viktigt att i varje enskilt fall ta ställning till huruvida patienten kan ha nytta av behandlingen. Förutom graden av leverskada bör andra faktorer, som patientens ålder, hälsotillstånd och övrigt som kan påverka den förväntade livslängden, vägas in, liksom patientens egna önskemål. Sannolikheten för gynnsamt terapivar, risken för svåra biverkningar, patientens förmåga att genomföra behandlingen, samt möjligheten till ytterligare förbättrad terapi inom några år ska också beaktas. Utvecklingen av läkemedel mot HCV går för närvarande mycket snabbt.

Nästa generation läkemedel mot HCV, där godkännande kan förväntas under 2013, uppvisar preliminärt mycket goda resultat med förbättrad biverkningsprofil och lägre tablettbörda jämfört med de preparat som finns tillgängliga nu. Inom några år kommer sannolikt även interferonfria behandlingsalternativ att finnas. Idag finns således skäl att avvakta behandling hos patienter med genotyp-1-infektion utan uttalad fibros.

Bedömning av fibrosstadium

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk HCV-infektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium har stor betydelse. Denna skattning har vanligen gjorts med hjälp av leverbiopsi. På senare tid har det blivit allt vanligare att leverbiopsin ersätts med non-invasiv fibrosskattning. Med en kombination av validerade biomarkörer i blod samt leverelasticitetsmätning (med exempelvis FibroScan) kan ofta en tillräckligt god fibrosskattning göras (8,9). Framför allt diagnostiseras frånvaro av fibros samt avancerad fibros med relativt hög säkerhet genom non-invasiv leverelasticitetsmätning. Bedömningen med non-invasiva mätningar refererar till samma histologiska fibrosstadiindelning som leverbiopsi.

- *Fibrosstadium 3 och 4 (F3, F4)*: Behandling är starkt indicerad vid bryggfibros (F3) och cirros (F4) om inga kontraindikationer föreligger. Att fastställa eller utesluta detta stadium inför behandling har därför stor betydelse.
- *Fibrosstadium 2 (F2)*: Behandling är av stort medicinskt värde för att förhindra fortsatt progress även vid F2. Med tanke på den takt med vilken HCV-läkemedel för närvarande utvecklas kan det dock vara klokt att invänta ytterligare förbättrade terapier för patienter med detta fibrosstadium, i synnerhet vid genotyp-1-infektion.
- *Fibrosstadium 0 och 1 (F0, F1)*: Vid dessa fibrosstadier är det i flertalet fall lämpligt att avvakta med behandling och invänta nya terapimöjligheter.

Om man avstår från behandling bör patienten kontrolleras regelbundet och förnyad bedömning genomföras.

Leverbiopsi ger mer information än endast fibrosskattning och är dessutom av värde när non-invasiv fibrosbedömning fallerar, eller om andra orsaker till leversjukdom än kronisk hepatit C misstänks. När leverbiopsi används är det väsentligt att bedömningen sker av erfaren leverpatolog, att biopsimaterialet är tillräckligt och att risken för så kallad sampling error (det vill säga att erhållen leverbiopsi inte är representativ för resten av levern) beaktas när biopsifynden vägs in i behandlingsbeslutet.

Bedömning av andra faktorer som påverkar behandlingsval och sannolikhet för SVR

Före behandling skall HCV-genotyp bestämmas eftersom den påverkar val av behandling, behandlingens duration och sannolikheten för SVR. Upprepad bestämning av HCV-genotyp kan vara aktuell om ny behandling planeras efter relaps (se nedan), i de fall där anamnes indikerar att reinfektion snarare än relaps skulle kunna föreligga. En annan faktor som påverkar behandlingssvaret är genetisk polymorfism vid

IL28B, som har stor betydelse för det virologiska svaret på interferonbehandling vid infektion med HCV genotyp 1 (se bakgrundsdokumentation). Vid behandling som innefattar en HCV-proteashämmare är sannolikheten för att kvalificera för kortare behandling (24–28 veckor) betydligt större vid fördelaktig IL28B genotyp (C/C vid lokus rs12979860), liksom sannolikheten att uppnå SVR vid behandling av genotyp 1 med endast peginterferon alfa (pegIFN) och ribavirin (10–12). Andra faktorer som kan påverka behandlingsutfall, med varierande betydelse beroende av klinisk situation och behandlingsmodalitet, inkluderar ålder (bättre utfall för yngre patienter), viruskoncentration i plasma (bättre utfall vid låg nivå), fibrosgrad (sämre utfall vid avancerad fibros) och förekomst av metabolt syndrom (prognostiskt negativt).

Vaccination mot hepatit A och B

Patienter med kronisk HCV-infektion riskerar allvarligare förlopp om de drabbas av hepatit A eller B jämfört med leverfriska personer. Av denna anledning rekommenderas hepatit A- och hepatit B-vaccination till dessa individer (Rekommendationsgrad B2).

Utredning inför behandling

När man bedömt att patienten är i behov av behandling (se tidigare avsnitt) fortsätter utredningen för att ta reda på vilken behandling som är lämpligast och om det finns några kontraindikationer.

Inför behandlingsstart rekommenderas följande undersökningar:

- Fibrosskattning (se ovan).
- HCV-genotypning – för att avgöra vilken regim som ska ges och trolig behandlingsduration.
- Vid cirros skall screening för esofagusvaricer och HCC utföras inför behandling (gastroskopi, ultraljud).
- Undersökningar för att utesluta kontraindikationer (se Faktaruta 1 och 5).
- Vitamin D-nivåer bör övervägas (substitution bör ges om låg nivå innan behandlingsstart för HCV) (13).
- IL28B-genotypning bör övervägas, särskilt för patienter med genotyp 1-infektion.

Innan behandlingsstart är det viktigt att patienten är välinformerad om biverkningar och förstår betydelsen av god följsamhet och täta kontroller. Patienten ska uppmanas avstå från alkohol under behandlingen. En noggrann genomgång och dokumentation av patientens övriga läkemedel är viktigt med tanke på risken för interaktioner (se nedan). På grund av ribavirins teratogenicitet är det därutöver av stor betydelse att understryka nödvändigheten att undvika graviditet (se kapitel om kontraindikationer). Notera att tillförlitligheten av p-piller vid behandling med telaprevir eller boceprevir är osäker på grund av läkemedelsinteraktioner.

Provtagning inför behandling

Laboratorieundersökningar för att identifiera eventuella co-infektioner och kontraindikationer, för att bedöma prognostiska markörer, och för att ge basinformation inför eventuella biverkningar av behandling, anges i Faktaruta 1.

Faktaruta 1. Provtagning inför behandling.

HCV-RNA kvantifiering i plasma
 Anti-HIV, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HAV
 B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller differentialräkning),
 B-trombocyter
 S-albumin, S-bilirubin, PK-INR
 S-ASAT, S-ALAT, S-Alk fosfatas, S-GGT
 S-Na, S-K, samt S-kreatinin för beräkning av kreatininclearance
 P-elfores
 Autoantikroppar (ANA, SMA, AMA, LKM)
 P-TSH, P-T4
 S-Urat
 B-glukos
 Urinsticka
 25-OH D-vitamin
 Överväg IL28B-genotypning

Behandling av akut HCV-infektion

För behandlingsindikation vid HCV-infektion, se ovan. Vid behandling rekommenderas i första hand monoterapi med peginterferon alfa-2a (pegIFN-2a) 180 mikrogram/vecka eller peginterferon alfa-2b (pegIFN-2b) 1,5 mikrogram/kg kroppsvikt/vecka under 24 veckor (7) (Rekommendationsgrad B2). Om patienten är co-infekterad med HIV bör pegIFN ges i kombination med ribavirin även vid behandling av akut HCV-infektion, då tillgängliga data visar låg effektivitet när endast pegIFN ges (14,15).

Andelen patienter som uppnår SVR med pegIFN i monoterapi är hög och data saknas avseende nyttan med tillägg av nya direktverkande antiviraler vid behandling av akut HCV-infektion. Tillägg av dessa läkemedel rekommenderas således inte.

Behandling av kronisk HCV-infektion**Behandling hos patienter med tidigare obehandlad infektion****Vid infektion med HCV genotyp 1**

Den i första hand rekommenderade behandlingen vid genotyp 1-infektion är en HCV-proteashämmare i kombination med pegIFN och ribavirin (Rekommendationsgrad A1).

För närvarande finns två registrerade HCV-proteashämmare, telaprevir och boceprevir. Dessa har inte jämförts med varandra i någon randomiserad studie. I registreringsstudierna av telaprevir respektive boceprevir till behandlingsnaiva var andelen patienter som botades cirka 75 % respektive 63–66 % (16–18). Andelen behandlingsnaiva som uppnådde kriterier för kort behandling i fas III-programmen var större med telaprevir än med boceprevirbehandling – cirka 60 % mot knappt 50 % (10,11,16–18). Vad gäller biverkningsprofilen för de båda preparaten (telaprevir med hudbiverkan, och boceprevir med anemi som de mest problematiska biverkningarna), se kapitel om biverkningar. Jämförande studier av kostnadseffektivitet saknas.

Telaprevir tycks ha större antiviral potens, definierat som

hastigheten med vilken HCV-RNA sjunker efter insatt behandling. Detta illustreras väl vid jämförelse av den andel behandlingsnaiva patienter som uppnår icke detekterat plasma HCV-RNA efter fyra veckors behandling med endera preparat i kombination med pegIFN-2b och ribavirin (19,20). Av detta följer inte nödvändigtvis att andelen patienter som botas med telaprevir skulle vara högre, men det medför av allt att döma att en större andel patienter uppfyller kriterier för kortare total behandlingstid. Den totala behandlingstiden med HCV-proteashämmare är också kortare med telaprevir (alltid tolv veckor) än med boceprevir (24–44 veckor). Då båda preparaten är behäftade med ökade biverkningar jämfört med endast pegIFN + ribavirin ses kortare behandlingstid som en fördel.

Sammantaget rekommenderas i första hand telaprevir framför boceprevir, på grund av kortare exponering för HCV-proteashämmare och större chans till förkortad totalbehandlingstid (24 veckor) (Rekommendationsgrad C2). Hos vissa patienter med fördelaktiga basfaktorer kan dock behandling med endast pegIFN + ribavirin övervägas, och om virus i sådana fall är odetekterbart i plasma efter fyra veckors behandling så kan man fortsätta utan HCV-proteashämmare i totalt 24 veckor (se nedan).

Telaprevirbaserad behandling av tidigare obehandlade patienter

Telaprevir ges i kombination med pegIFN-2a och ribavirin i tolv veckor. Därefter sätts alltid telaprevir ut och fortsatt behandling sker med enbart pegIFN-2a och ribavirin.

För tidigare obehandlade patienter utan cirros styrs behandlingstiden av det initiala svaret på behandlingen:

- Om patienten uppvisar odetekterbart virus vecka 4 och även vecka 12, rekommenderas totalt 24 veckors behandling.
- Om HCV-RNA är detekterbart (inkluderande detekterbart under testets nedre kvantifieringsgräns) vid vecka 4 eller vecka 12, rekommenderas totalt 48 veckors behandling.
- Om HCV-RNA (bekräftat med upprepat prov) överstiger 1 000 IU/mL vid vecka 4 eller senare, bör hela behandlingen avbrytas på grund av låg sannolikhet att nå SVR (10,17,18). Om HCV-RNA är detekterbart vecka 24 ska också hela behandlingen avbrytas.

Hos patienter med cirros bör totala behandlingstiden vara 48 veckor (telaprevir i 12 veckor) oavsett tidig respons, eftersom det fanns en trend mot högre respons hos cirrotiker vid längre total behandlingstid, även då odetekterbart HCV-RNA förelåg vecka 4 och 12 (10) (Rekommendationsgrad C2).

Boceprevirbaserad behandling av tidigare obehandlade patienter

En situation då boceprevir kan vara ett förstahandsval är om patienten trots optimal hudbehandling har så pass uttalade utslag (exempelvis eksem) att dessa kan ge differentialdiagnostiska problem i händelse av telaprevirassocierade hudutslag.

Boceprevir har i första hand utvecklats i kombination med pegIFN alfa-2b och ribavirin, men en studie visar att

boceprevir också kan ges i kombination med pegIFN alfa-2a och ribavirin (21).

Vid boceprevirbehandling ges pegIFN-2a eller pegIFN-2b + ribavirin i fyra veckor ("lead-in"). Därefter läggs boceprevir till behandlingen. Detta lead-in-förfarande, som genomgående användes under fas III-programmet för boceprevir, är en förutsättning för de kriterier som skall användas för responsstyrd behandling och eventuellt behandlingsstopp. För tidigare obehandlade patienter utan cirros rekommenderas följande:

- Om HCV-RNA i plasma är odetekterbart behandlingsvecka 8 (efter 4 veckors lead-in + 4 veckors trippelbehandling) och därefter ges 24 veckors trippelbehandling (det vill säga 28 veckors totalbehandling).
- Om HCV-RNA är detekterbart (detta inkluderar detekterbart under testets nedre kvantifieringsgräns) vecka 8 förtlöper trippelbehandlingen till och med behandlingsvecka 36 (4 veckors lead-in + 32 veckors trippelbehandling). Därefter avslutas boceprevir, medan pegIFN och ribavirin administreras i ytterligare 12 veckor. Detta ger en total behandlingstid om 48 veckor.
- Om patienten har virusnivå ≥ 100 IU/mL vecka 12 (4 veckors lead-in + 8 veckors trippelbehandling) eller senare, eller detekterbart virus vid vecka 24 (bekräftat med nytt prov), bör behandlingen utsättas då SVR är ytterst osannolikt.

Patienter med cirros bör erhålla 48 veckors totalbehandling, oavsett tidig respons. Den optimala durationen av boceprevir i detta läge har inte studerats. Därför bör 44 veckors behandling med boceprevir ges (Rekommendationsgrad C2).

Tidigare obehandlade patienter med HCV genotyp 1 för vilka behandling med enbart pegIFN + ribavirin kan övervägas

Detta kan vara aktuellt för utvalda patienter med basala faktorer som indikerar hög sannolikhet för behandlingssvar med enbart pegIFN + ribavirin (exempelvis IL28B C/C, mild fibros, låg HCV-RNA-nivå [$< 600\ 000$ IU/mL], normal vikt, låg ålder [≤ 40 år], avsaknad av metabolt syndrom, plasma IP-10 < 150 pg/mL vid behandlingsstart [se bakgrundsdokumentation]). Till dessa patienter kan behandlingen inledas med endast pegIFN-2a + ribavirin. PegIFN-2a rekommenderas i första hand i denna situation, eftersom metaanalys talar för att sannolikheten för SVR med detta interferonpreparat kan vara något högre (se bakgrundsdokumentation) (Rekommendationsgrad B2). Om patienten uppnår odetekterbart virus vecka 4 kan gott behandlingsresultat förväntas med fortsatt pegIFN-2a + ribavirin (utan HCV-proteashämmare) i ytterligare 20 veckor. För patienter med detekterbart virus vecka 4 bör en HCV-proteashämmare läggas till, alternativt behandlingen avbrytas i väntan på framtida, enklare behandlingsregimer. I detta scenario finns endast dokumentation för responsstyrd terapi för boceprevir, medan validerade stoppregler och algoritm för att bestämma behandlingstidens längd saknas för telaprevir när behandlingen inletts med 4 veckor pegIFN-2a + ribavirin.

För patienter med HCV genotyp 1-infektion och fibrosgrad som motiverar trippelbehandling, men där HCV-proteashämmare av någon anledning inte kan användas, rekommenderas behandling med pegIFN-2a i kombination med

ribavirin i enlighet med tidigare behandlingsrekommendationer, det vill säga 24, 48 (eller 72) veckor beroende på om odetekterbart HCV-RNA uppnåtts efter 4, 12 eller 24 veckor (Rekommendationsgrad A1 [C2]). Alternativt kan i dessa fall durationen av behandling med pegIFN-2a/ribavirin (24–72 veckor) bestämmas genom att med ledning av upprepade HCV-RNA-mätningar under de första sju behandlingsveckorna beräkna hur snabbt HCV-RNA minskar (se bakgrundsdokumentation) (Rekommendationsgrad C2). Behandling utan proteashämmare ger dock i de flesta fall betydligt lägre chans till utläkning jämfört med trippelbehandling.

Vid infektion med genotyp 2 eller 3

De nyligen godkända HCV-proteashämmarna har inte utvecklats för användning vid genotyp 2- eller 3-infektion, och i vissa fall visar preliminära data låg *in vitro*- eller *in vivo*-aktivitet (10,11,22). För genotyp 2 och 3 gäller således fortfarande behandling med pegIFN + ribavirin. Vid genotyp 2/3 finns starkast evidens för behandling i 24 veckor. Man kan då använda en lägre dosering av pegIFN (pegIFN-2a 135 μ g per vecka eller pegIFN-2b 1 μ g/kg kroppsvikt per vecka) i kombination med ribavirin doserat enligt kroppsvikt (≥ 11 mg/kg, se Faktaruta 3) (23,24) (Rekommendationsgrad A1).

Förkortad behandlingstid till 12–16 veckor vid genotyp 2- och 3-infektion kan ges till patienter med en mycket snabb nedgång i HCV-RNA, till $\leq 1\ 000$ IU/mL behandlingsdag 7 (före pegIFN dos nummer 2), och till patienter med odetekterbart HCV-RNA behandlingsvecka 4 om fördelaktiga basala faktorer som indikerar bra behandlingssvar föreligger (mild fibros, ålder < 40 år, låg HCV-RNA-nivå i plasma före behandling) (25,26) (Rekommendationsgrad B2). Om förkortad behandlingstid vid snabbt svar övervägs vid behandlingsstart bör en högre dosering av pegIFN (pegIFN-2a 180 μ g per vecka eller pegIFN-2b 1,5 μ g/kg kroppsvikt per vecka) användas (se Faktaruta 3) (27–30) (Rekommendationsgrad C2). Förkortad behandling (< 24 veckor) bör bara erbjudas de patienter för vilka pegIFN- eller ribavirindosen inte reducerats.

Patienter som fortfarande har detekterbart HCV-RNA vid vecka 4 har lägre frekvens utläkning efter 24 veckors behandling än de som har odetekterbart HCV-RNA vid denna tidpunkt. Det finns data som stödjer att bättre effekt ses vid förlängd behandling (utöver 24 veckor) för patienter som fortfarande har HCV-RNA > 50 IU/mL vecka 4 (24). Därför rekommenderas 36–48 veckors behandling för dessa patienter, särskilt vid avancerad fibros eller cirros (Rekommendationsgrad C2). För patienter med cirros bör 48 veckors behandling i allmänhet ges även vid odetekterbart HCV-RNA vecka 4, då sannolikheten för SVR trots tidig respons är lägre för cirrotiker än för patienter med mindre avancerad fibros (31,32). För genotyp 2/3-patienter med cirros och odetekterbart virus vecka 4, i kombination med fördelaktiga basala demografiska faktorer (låg BMI, låg ålder och IL28B C/C genotyp) kan dock förkortning till 24 veckor övervägas, särskilt om genotyp 2-infektion föreligger (se bakgrundsdokumentation).

Faktaruta 2. Behandlingsrekommendation, genotyp 1-infektion.**Telaprevirbaserad behandling****Dosering:**

Telaprevir (TPV): 750 mg × 3 (med föda)
 PeglFN-2a: 180 µg/vecka
 Ribavirin (RBV): 1 000/1 200 mg/dag (< > 75 kg)

Behandlingsdurationser

	Initialt TPV + peglFN-2a + RBV	Uppföljande PeglFN- 2a + RBV	Totalt
<i>Tidigare obehandlad patient utan cirros</i>			
• odetekterbart virus vecka 4 och 12	12 veckor	12 veckor	24 veckor
• detekterbart virus vecka 4 och/eller 12	12 veckor	36 veckor	48 veckor
<i>Tidigare relaps, ej cirros</i>			
• odetekterbart virus vecka 4 och 12	12 veckor	12 veckor	24 veckor
• detekterbart virus vecka 4 och/eller 12	12 veckor	36 veckor	48 veckor
<i>Tidigare partiell eller null respons</i>			
	12 veckor	36 veckor	48 veckor
<i>Alla patienter med cirros</i>			
	12 veckor	36 veckor	48 veckor

Stoppregler (alla): Om HCV-RNA > 1 000 IU/mL vecka 4 eller vecka 12, eller detekterbart vecka 24 (eller senare): avsluta hela behandlingen

Boceprevirbaserad behandling**Dosering:**

Boceprevir (BCV) 800 mg × 3 (med föda)
 PeglFN-2a 180 µg/vecka eller PeglFN-2b 1,5 µg/kg/vecka
 Ribavirin (RBV): 1 000/1 200 mg/dag (< > 75 kg) med peglFN-2a eller 800–1 400 mg/dag (viktbaserat, se Rebetol produktresumé) med peglFN-2b

Behandlingsdurationser

	Lead in, peglFN + RBV	Trippel- behandling BCV + PeglFN + RBV	Uppföljande peglFN + RBV	Totalt
<i>Tidigare obehandlad, ej cirros</i>				
• odetekterbart virus vecka 8 och vidare	4 veckor	24 veckor	–	28 veckor
• detekterbart virus vecka 8 eller därefter	4 veckor	32 veckor	12 veckor	48 veckor
<i>Tidigare relaps eller partiell respons (ej cirros)</i>				
	4 veckor	32 veckor	12 veckor	48 veckor
<i>Tidigare null respons</i>				
	4 veckor	44 veckor	–	48 veckor
<i>Alla patienter med cirros</i>				
	4 veckor	44 veckor	–	48 veckor

Stoppregler (alla): Om HCV-RNA > 100 IU/mL vecka 12 eller detekterbart vecka 24 (eller senare): Avsluta hela behandlingen

Avseende behandling av genotyp 1 utan HCV-proteashämmare, var god se text.

Vid infektion med genotyp 4 (5 och 6)

För patienter med genotyp 4-infektion saknas studier av trippelbehandling. Såsom tidigare rekommenderas fortfarande kombinationsbehandling med peglFN och ribavirin under 48 veckor (Rekommendationsgrad B1) (se Faktaruta 3). Liksom vid genotyp-1-infektion rekommenderas förkortad behandlingstid till 24 veckor för patienter som uppnår

odetekterbart virus vecka 4, särskilt om HCV-RNA före behandlingsstart var < 600 000 IU/mL (33).

Samma behandlingsrekommendation gäller för patienter infekterade med de i Sverige mer sällsynta HCV-genotyperna 5 och 6, där kunskapen ännu är mycket begränsad.

Faktaruta 3. Behandling av infektion med annan genotyp än 1.**Behandling av genotyp 2/3-infektion****Dosering (peg-IFN respektive ribavirin):**

PegIFN-2a 135 µg/vecka eller PegIFN-2b 1,0 µg/kg/vecka.

- Vid behandling av tidigare non-responder eller relaps, eller om förkortad behandling (< 24 veckor) planeras vid tidig respons, överväges pegIFN-2a 180 µg/vecka eller pegIFN-2b 1,5 µg/kg/vecka.

Ribavirin (RBV): ≥ 11 mg/kg.

- Vid behandling av tidigare non-responder eller relaps, eller om förkortad behandling (< 24 veckor) planeras vid tidig respons, rekommenderas 1 000/1 200 mg/dag (< > 75 kg) med pegIFN-2a eller 800–1 400 mg/dag (viktbaserat, se Rebetol produktresumé) med pegIFN-2b.

Behandlingsduration:

Tidigare obehandlad patient utan cirros

- | | |
|--|--------------|
| • Om HCV-RNA < 1 000 IU/mL dag 7 och ej detekterbart vecka 4 (ej avancerad fibros, inga dosreduktioner) | 12–16 veckor |
| • Om HCV-RNA ej detekterbart vecka 4, goda prognostiska faktorer (ej avancerad fibros, ålder < 40 år), inga dosreduktioner | 12–16 veckor |
| • Om HCV-RNA < 50 IU/mL vecka 4, ej kandidat för förkortad behandling enligt ovan | 24 veckor |
| • Om HCV-RNA > 50 IU/mL vecka 4 | 36–48 veckor |

Patienter med tidigare virologisk behandlingssvikt (relaps eller partiell respons) 48 veckor

Alla patienter med cirros 48 veckor

Stoppregler: < 2 log₁₀-nedgång i HCV-RNA vecka 12 eller detekterbart virus vecka 24 .

Behandling av genotyp 4/5/6-infektion**Dosering (peg-IFN resp ribavirin):**

PegIFN-2a 180 µg /vecka eller pegIFN-2b 1,5 µg/kg/vecka.

Ribavirin (RBV): 1 000/1 200 mg/dag (< > 75 kg) med pegIFN-2a eller 800–1400 mg/dag (viktbaserat, se Rebetol produktresumé) med pegIFN-2b

Behandlingsduration:

Tidigare obehandlad patient utan cirros

- | | |
|---|-----------|
| • Om HCV-RNA ej detekterbart vecka 4 och goda prognostiska faktorer (särskilt HCV-RNA vid baseline < 600 000 IU/mL) | 24 veckor |
| • Om HCV-RNA detekterbart vecka 4 | 48 veckor |

Patienter med tidigare relaps eller partiell respons 48 veckor

Stoppregler: < 2 log₁₀-nedgång i HCV-RNA vecka 12 eller detekterbart virus vecka 24: avsluta hela behandlingen.

Behandling vid kontraindikationer mot pegIFN eller ribavirin

Om ribavirin inte kan ges rekommenderas pegIFN monoterapi i 48 veckor oavsett genotyp (Rekommendationsgrad A1). Ribavirinfri behandling med pegIFN- och HCV-proteashämmare skall inte ges på grund av suboptimala resultat med hög frekvens virusgenombrott under pågående behandling, hög andel patienter med relaps och hög risk för resistensutveckling mot HCV-proteashämmare (10,11).

Vid kontraindikation mot interferon saknas för närvarande godkända behandlingsalternativ.

Behandling av patienter med tidigare terapivikt på interferon/pegIFN i kombination med ribavirin**Genotyp 1 – ny behandling innefattande HCV-proteashämmare**

Patienter med tidigare relaps (odetekterbart virus vid behandlingens slut, men därefter åter detekterbart) vid behandling med pegIFN + ribavirin

I första hand rekommenderas telaprevirbaserad behandling, på grund av kortare genomsnittlig behandlingstid (Rekommendationsgrad C2). Behandlingen ges på samma sätt som för tidigare obehandlade patienter, med samma kriterier för responsstyrd behandling (se ovan samt Faktaruta 2) (10). Responsstyrd behandling studerades inte i telaprevirs fas III-program. På basen av utfall i fas II-studier, där responsfrekvensen hos patienter med tidigare relaps som nådde

odetekterbart virus vecka 4 och 12 var > 90 %, dras dock slutsatsen att 24 veckors behandling i sådana fall är likvärdig med 48 veckor (se bakgrundsdokumentation).

I studierna av boceprevir kunde man inte visa att kortad behandling (36 veckor inklusive lead-in) till patienter med tidigare relaps och HCV-RNA odetekterbart vecka 8 gav lika bra behandlingsutfall som 48 veckors totalbehandling (11). Här är således den rekommenderade behandlingstiden totalt 48 veckor (fyra veckors lead-in, följt av 32 veckor med boceprevir, och därefter ytterligare tolv veckor med pegIFN och ribavirin). Stoppreglerna är samma som för behandlingsnaiva patienter (se ovan).

Patienter med cirros rekommenderas 48 veckors total behandlingstid oavsett val av proteashämmare (se nedan).

Patienter som under tidigare behandling med pegIFN och ribavirin uppvisat > 2 log₁₀-nedgång i HCV-RNA vecka 12, men aldrig nått odetekterbart virus (partial responders)

För tidigare partial responders rekommenderas i första hand telaprevir, i kombination med pegIFN-2a och ribavirin (Rekommendationsgrad C2). Anledningen är att patienten utsätts för en kortare exponering för HCV-proteashämmare än med boceprevir. Behandlingstiden är tolv veckors trippelbehandling, följt av ytterligare 36 veckor med pegIFN-2a och ribavirin, oavsett tidig respons. Samma stoppregler som anges ovan gäller.

Telaprevir har studerats både med och utan 4 veckors pegIFN-2 a+ ribavirin lead-in hos behandlingserfarna patienter. Man såg inte någon virologisk fördel med lead-in.

Om boceprevir ges till tidigare partial responders är totala behandlingstiden 48 veckor (32 veckor trippelbehandling) oavsett tidig virologisk respons, på samma sätt som vid behandling av patienter med tidigare relaps (se ovan).

Patienter som under tidigare behandling med pegIFN och ribavirin haft mindre än 2 log₁₀-nedgång i HCV-RNA vid vecka 12 (null responders)

Då en icke försumbar risk för behandlingssvikt med resistensutveckling föreligger vid HCV-proteashämmande behandling i kombination med pegIFN och ribavirin hos patienter med dålig interferonrespons, bör patienter med tidigare null respons och mild till måttlig fibros (F1–F2) avvakta framtida behandlingsalternativ med högre sannolikhet för respons.

När behandling av tidigare null responders med avancerad fibros (F3–F4) övervägs, rekommenderas i första hand telaprevir i kombination med pegIFN-2a och ribavirin (Rekommendationsgrad C2). Bakgrunden är bättre dokumentation, då null responders inte studerades i boceprevirs utvecklingsprogram (se nedan). Därutöver är HCV-proteashämmande exponeringen kortare.

Behandlingstiden är tolv veckors trippelbehandling, följt av ytterligare 36 veckor med pegIFN-2a och ribavirin, det vill säga totalt 48 veckor, oavsett tidig respons. Stoppregler är samma som för övriga patienter som behandlas med telaprevir (se ovan). För tidigare null-responders rekommenderas dock minst en ytterligare HCV-RNA-kontroll mellan vecka 4 och vecka 12. Vid HCV-RNA \geq 1 000 IU/mL bör behandlingen avbrytas. Observera att noggrann uppmärk-

samhet på stoppregler är extra väsentlig för denna patientgrupp med tanke på risk för resistensutveckling.

Sannolikheten för att en patient med tidigare null respons skall nå SVR vid trippelbehandling med telaprevir beror på flera faktorer. Bland baselinefaktorerna är fibrosstadium samt viral subgenotyp av störst betydelse. Exempelvis var i registreringsstudierna för telaprevir SVR-frekvensen hos patienter infekterade med virus av genotyp 1b 37 % jämfört med 27 % vid genotyp 1a. Bland 50 cirrotiker med tidigare null respons nåddes SVR hos 14 %, att jämföra med ungefär 40 % SVR hos tidigare null responders med lindrigare leverskada. SVR-frekvensen hos tidigare null responders med cirros och genotyp 1a var < 10 % (10,34). Då sannolikheten för SVR hos patienter med tidigare null respons således i vissa fall är låg, och behandlingssvikt ofta är förenad med selektion av resistenta stammar vars konsekvenser för framtida behandling inte är känd (se nedan), är det extra väsentligt att en dialog förs med patienten om för- och nackdelar med behandling i nuläget, jämfört med att avvakta effektivare behandling, samt att stoppregler följs om behandling ges.

I boceprevirs fas III-program studerades inte patienter med tidigare null respons. Data från studierna av behandlingsnaiva, där ett lead-in-förfarande använts, tyder dock på att boceprevir ger tilläggs effekt över pegIFN och ribavirin även hos de patienter som har allra sämst interferonrespons. Således kan boceprevir vara indicerat även hos tidigare null responders, men bör endast ges till patienter där telaprevir-baserad behandling bedöms vara olämplig.

Den rekommenderade behandlingstiden för tidigare null responders, om de skulle behandlas med boceprevir, är 48 veckor oavsett tidig respons. Då optimal behandlingstid för boceprevir är okänd, bör trippelbehandling ges från vecka 4 till och med vecka 48, om den tolereras. Stoppregler enligt ovan.

Vid infektion med genotyper 2–6

– upprepade behandling med pegIFN + ribavirin

För tidigare behandlade patienter med dessa genotyper, där tillägg av HCV-proteashämmare för närvarande inte är aktuellt, skall föregående behandling noggrant utvärderas. Följsamheten till den tidigare ordinationen bör noggrant bedömas. Ett nytt behandlingsförsök kan vara motiverat om tidigare dosering varit för låg, om tidigare behandlingsduration var för kort, eller om följsamheten inte var tillräckligt hög (Rekommendationsgrad C2). Ingen ny behandling kan i nuläget rekommenderas till patienter med tidigare null respons (definierat som ovan). Bakgrundsfaktorer av vikt för behandlingssvar bör noggrant optimeras inför återbehandling (exempelvis viktminskning, vitamin D-supplementering). Om det finns utrymme för dosoptimering bör detta ske (eventuellt tillägg av erythropoietin för att möjliggöra adekvat ribavirindos [här viktbaserat, 1 000/1 200 mg vid behandling med pegIFN-2a, 800–1 400 mg vid behandling med pegIFN-2b]). I vissa fall kan koncentrationsstyrd ribavirinbehandling vara av värde. Behandlingstiden vid förnyad behandling med pegIFN + ribavirin är 48 veckor.

Speciella patientkategorier

Behandling av patienter med levercirros

Dessa patienter löper en större risk att få allvarliga biverkningar under behandling med pegIFN och ribavirin; risken för uttalad anemi, neutropeni och trombocytopeni är förhöjd, liksom risken för allvarliga infektionstillstånd. Behandlingen måste således monitoreras tätt och skötas av läkare med god vana och kompetens.

Generellt gäller att behandlingsresultaten hos patienter med cirros är sämre än för patienter med lägre fibrosstadium. Detta gäller även vid behandling med tillägg av HCV-proteashämmare, men trippelbehandling ger ändå bättre utfall än tidigare standardbehandling. För patienter med cirros rekommenderas 48 veckors total behandlingstid för endera HCV-proteashämmarregim, oavsett tidigare behandlingserfarenhet och tidig respons (Rekommendationsgrad C2). Vid telaprevirbehandling ges tolv veckors trippelbehandling följt av 36 veckors behandling med pegIFN-2a och ribavirin. Vid boceprevirbehandling ges fyra veckors lead-in, följt av 44 veckors trippel. Vid ett gott virologiskt svar men uttalade biverkningar kan dock boceprevirbehandling avbrytas efter vecka 36, och endast pegIFN + ribavirin ges de sista tolv veckorna (se bakgrundsdocumentation).

Patienter med dekompenenserad cirros har inte inkluderats i studier av vare sig telaprevir eller boceprevir, då de för närvarande måste ges i kombination med pegIFN. Dekompenenserad levercirros utgör en relativ kontraindikation för behandling (Child-Pugh B och C, se bakgrundsdocumentation för definition). Patienter som varit dekompenenserade bör endast behandlas efter särskilda överväganden och i nära samarbete med klinik där levertransplantation utförs. HCV-proteashämmare bör i nuläget inte ges vid dekompenenserad leversjukdom.

Underhållsbehandling med lågdosinterferon som fibrosprofylax rekommenderas inte (Rekommendationsgrad A1).

Risken för HCC sjunker från cirka 3–4 % per år till cirka 1 % per år om SVR uppnås (35–37). Patienter med cirros som efter behandling uppnått SVR bör fortsätta att kontrolleras regelbundet på grund av kvarstående risk för HCC, möjligen med undantag av patienter med regress av cirrosen (Rekommendationsgrad B2).

Behandling av patienter med njurinsufficiens

Njurtransplantation utgör en kontraindikation till interferonbehandling. Det är därför i vissa fall angeläget att behandla HCV-infektion före en eventuell transplantation, oavsett om övriga behandlingsindikationer föreligger.

Varken boceprevir eller telaprevir behöver dosjusteras vid nedsatt njurfunktion. Vad gäller interferoner rekommenderas i första hand pegIFN-2a, som kan ges i normaldos till patienter med ett kreatininclearance på 20–40 mL/min. Till patienter med avancerad njursvikt som genomgår hemodialys bör doser över 135 µg/vecka inte ges (Rekommendationsgrad B2). PegIFN-2b bör användas med stor försiktighet och i reducerad dos till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 mL/min) på grund av risken för ackumulering (se produktresumé/FASS).

Ribavirin var tidigare kontraindicerat hos patienter med sviktande njurfunktion (clearance < 50 mL/min) på grund av risken för ackumulering och därmed toxiska biverkningar (framför allt svår anemi). Begränsad dokumentation hos patienter med njursvikt och/eller pågående hemodialys, som behandlats med interferon och ribavirin i reducerad dos, har publicerats. Förutsättningarna för att ribavirin ska kunna ges vid nedsatt njurfunktion är att dosen reduceras (graden av dosreduktion beror av graden av njursvikt) och att monitorering och titrering av ribavirindosen görs med plasmakoncentrationsbestämning (se nedan). Koncentrationsbestämning utförs på Farmakologiska laboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. Dessutom måste Hb monitoreras ofta samt erythropoietin och järnsubstitution ges i adekvat dos.

Hos patienter med uttalat nedsatt njurfunktion är kreatininclearance en signifikant bättre prediktor av ribavirin-clearance och därmed av ribavirinkoncentrationen än kroppsvikt. Ribavirin bör därför huvudsakligen doseras efter njurfunktion och inte enbart efter kroppsvikt (Faktaruta 4) (Rekommendationsgrad A1).

Faktaruta 4. Förslag till startdos för ribavirin vid nedsatt njurfunktion anpassat efter kreatininclearance hos en patient som väger 70 kg.

Kreatininclearance, mL/min	80	60	40	20
Startdos ribavirin, mg/dag	800	600	400	400 tre gånger/vecka

Modifierad efter Bruchfeld, et al. Therapeutic Drug Monitoring 2002;24:701–8.

Behandling av patienter med kreatininclearance < 50 mL/minut bör alltid ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av denna behandling.

Läkemedelsinteraktioner vid behandling med HCV-proteashämmare

Både telaprevir och boceprevir är substrat för och starka hämmare av CYP3A, det kvantitativt mest betydelsefulla läkemedelsmetaboliserande enzymet. Därutöver finns andra möjliga interaktionsmekanismer såsom effekter på transportproteiner. En del potentiellt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner utan känd mekanism har också beskrivits för telaprevir.

Dessa läkemedel har således en stor benägenhet för farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner som i vissa fall kan ge allvarliga följder i termer av toxicitet eller bristande effekt. Av detta skäl är det väsentligt att ta en fullständig läkemedelsanamnes före insatt behandling, samt att informera patienten om att inte påbörja behandling med några nya läkemedel utan att informera sin behandlande läkare och få klartecken att det inte finns interaktionsproblem. Detta, liksom läkemedelsanamnesen, gäller även receptfria mediciner, naturläkemedel och hälsokostpreparat. Exempel på i

sammanhanget viktiga eller vanliga läkemedel som kan interagera med telaprevir och boceprevir är bland annat:

- kalcineurinhämmare (ciklosporin, takrolimus), vars exponering ökar kraftigt vid sambehandling med telaprevir och sannolikt även med boceprevir (se kapitel – HCV-proteashämmare och levertransplanterade)
- ett flertal antiretrovirala läkemedel där envägs- eller tvåvägsinteraktioner föreligger (se kapitel – Val av hepatit C-behandling)
- vissa statiner (exempelvis simvastatin och atorvastatin) som metaboliseras via CYP3A
- kalciumflödeshämmare som metaboliseras via CYP3A.
- vissa antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital) som inducerar metabolismen av HCV-proteashämmare och kan ge otillräcklig exponering av dessa
- en del antidepressiva medel (exempelvis tricykliska) där CYP3A kan vara involverat i metabolismen
- kortikosteroider – sannolikt även vissa inhalationssteroider för nasalt/bronkiellt bruk, såsom flutikason, där systemexponeringen kan bli mycket hög vid kraftig CYP3A-blockad
- p-piller där olika effekter ses för respektive preparat (se produktresuméer) och konsekvenserna av de farmakokinetiska interaktionerna är oklara
- medel mot erektil dysfunktion (PDE-hämmare).

Opiatsubstitutionsterapi med metadon eller buprenorfin kan ges utan dosjustering.

När samförskrivning föreligger eller övervägs bör produktresumén för respektive preparat konsulteras. Om klarhet beträffande lämplighet och eventuella dosjusteringar vid samförskrivning inte nås på detta sätt rekommenderas konsultation med klinisk farmakolog via den regionala läkemedelsinformationscentralen.

Kontraindikationer och biverkningar

Kontraindikationer

Då behandling med telaprevir eller boceprevir för närvarande måste ges tillsammans med pegIFN och ribavirin, är kontraindikationerna för de senare relevanta även för trippelbehandling som innefattar en HCV-proteashämmare. Därutöver bör patientens övriga läkemedelslista bedömas avseende eventuella läkemedelsinteraktioner, då vissa kombinationer är kontraindicerade (se exempel ovan samt produktresumé för respektive preparat).

Faktaruta 5. Kontraindikationer för pegIFN och/eller ribavirin.

Absoluta kontraindikationer

- Graviditet eller icke optimal kontraception*
- Dekompenserad leversjukdom (interferon)
- Autoimmun hepatit (interferon) (i undantagsfall relativ kontraindikation)
- Organtransplanterade (undantag levertransplantation) (interferon)
- Obehandlad svår anemi (ribavirin)
- Överkänslighet mot aktuellt läkemedel
- Barn under tre år (gäller pegIFN alfa-2a**)

Relativa kontraindikationer

- Depression eller annan allvarlig psykisk sjukdom (pågående eller tidigare)
- CNS-dysfunktion/epilepsi (om instabil)
- Hjärtsjukdom
- Anemi (< 100 g/L)
- Neutropeni (poly < 0,75 × 10⁹/L)
- Trombocytopeni (<50 × 10⁹/L)
- Hemoglobinopati (ribavirin)
- Njurinsufficiens (kreatininclearance < 50 mL/min) (se kapitel – Behandling av patienter med njurinsufficiens)
- Ej välinställd tyreoidesjukdom
- Ej välinställd diabetes mellitus
- Annan manifesterad autoimmun sjukdom
- Svår psoriasis
- Svår sarkoidos
- Pågående eller nyligen avslutat missbruk

*) Säker antikonception för både män och kvinnor är viktig under hela behandlingsperioden, samt efter avslutad behandling under fyra månader för behandlade kvinnor och deras partner, under sju månader för behandlade män och deras partner eftersom ribavirin har teratogen effekt.

**) På grund av innehåll av hjälpämnet bensylalkohol.

Biverkningar

Biverkningar av pegIFN och ribavirin är vanliga, och god handläggning av biverkningar är av stor betydelse för att uppnå lyckat behandlingsresultat. PegIFN-2a och -2b har väsentligen likartad biverkningsprofil. I kliniska studier har upp till 15 % av patienterna avbrutit terapin i förtid på grund av biverkningar och hos många patienter krävs dosjustering.

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och beteendeförändringar, ses hos vissa patienter under behandling med pegIFN och även under en sex månaders uppföljningsperiod efter behandlingens avslutande. Patienterna ska följas noggrant avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Allvarliga sådana symtom ska föranleda kontakt med psykiatriker. Antidepressiva medel kan övervägas vid lindrig depression under fortsatt antiviral behandling.

Förutom de biverkningar som orsakas av pegIFN och ribavirin, tillkommer vid kombinationsbehandling med telaprevir eller boceprevir risk för preparatspecifika biverkningar (se nedan).

Följsamhet till behandlingen är av stor betydelse för behandlingsresultatet. Tillgång till multidisciplinärt team omfattande behandlande läkare, psykiatriker, sjuksköterska, kurator och dietist underlättar genomförandet av behandlingen.

Biverkningar av telaprevir

Hudreaktioner

Den viktigaste biverkan av telaprevir är hudreaktioner. Exantemet (vanligen eksematöst, med eller utan makulopapulösa inslag) orsakat av telaprevir är i allmänhet kliande. Cirka 50 % av patienterna som behandlades med telaprevir i fas III-programmet utvecklade hudreaktioner, jämfört med 33 % av dem som erhöll placebo; hudreaktion ledde till utsättning av telaprevir hos 6 % av patienterna. Hudreaktioner som beskrevs som allvarliga inträffade uteslutande bland telaprevirbehandlade patienter. Knappt 5 % av patienterna som erhöll telaprevir fick svåra hudutslag med en utbredning om > 50 % av huden. Allvarliga hudreaktioner med systemiska symtom, inklusive enstaka fall av möjligt Stevens-Johnsons syndrom, förekom hos knappt 0,5 % av behandlade patienter (10). Mediantiden till debut av hudreaktioner var ungefär en månad. Förbättring av hudutslagen sker vanligen efter det att behandlingen med telaprevir avslutats eller avbrutits. Det kan dock ta flera veckor för hudutslagen att läka ut fullständigt.

Vid svåra hudutslag måste telaprevir alltid sättas ut, liksom vid samtidig förekomst av systemiska symtom såsom feber, lymfadenopati, ansiktsödem, eosinofili, lever-, njur- och lungpåverkan (DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), och vid Stevens-Johnsons syndrom. Vid lindrigare hudutslag och i avsaknad av systemiska symtom rekommenderas fortsatt behandling med samtliga tre preparat under tät övervakning. Vid kliande hudutslag kan mjukgörande kräm eller topikal kortikosteroider användas. Det finns även ett flertal peroral antihistaminer. Bland dessa kan cetirizin eller desloratadin rekommenderas, då dessa substanser inte förväntas interagera farmakokinetiskt med telaprevir. Systemiska kortikosteroider skall inte ges.

I produktresumén för Incivo finns en detaljerad handlingsplan avseende hanteringen av hudbiverkningar under behandling.

Övriga biverkningar

Vid behandling med telaprevir ses en påverkan på hemoglobin (cirka -10 g/L), utöver den sänkning som orsakas av pegIFN och ribavirin. Värdet under 85 g/L sågs hos 8 % respektive 2 % med telaprevir och placebo, i kombination med pegIFN och ribavirin. Andelen tidigare obehandlade patienter som sänkte ribavirindosen var drygt 20 % (10). Vid uttalad anemi bör ribavirindosen sänkas (se nedan). I studierna påverkade inte ribavirindossänkningar på grund av anemi sannolikheten att nå SVR. Detta gäller även patienter med cirros. Telaprevirdosen ska inte sänkas.

Ytterligare en biverkan som är typisk för telaprevir är anorektalt obehag (klåda eller smärta). Orsaken är okänd, sannolikt rör det sig om en lokal irritation orsakad av telaprevir eller någon biliärt utsöndrad metabolit. För en fullständig beskrivning av biverkningsprofilen hänvisas till produktresumén för Incivo.

Biverkningar av boceprevir

Hematologiska biverkningar

De huvudsakliga biverkningarna av boceprevir är hematologiska. I studierna sågs ett tillägg till den pegIFN-2b- och ribavirinassocierade anemin om cirka 10 g/L. Det verkliga tillägget till anemin är dock av allt att döma större, då erythropoietin användning var tillåten och omfattande i studierna. Drygt 40 % av patienterna som behandlades med boceprevir fick erythropoietin, att jämföra med ungefär 25 % av patienterna i kontrollgrupperna. Eftersom erythropoietin användningen i studierna inte var randomiserad är det okänt om den ledde till ökad sannolikhet för SVR. Trots den omfattande användningen av erythropoietin var andelen patienter i fas III-programmet som sänkte ribavirindosen på grund av anemi cirka 30 % mot drygt 15 % hos dem som behandlades med endast pegIFN-2b och ribavirin (11).

Tillägg av boceprevir ökar även den interferonassocierade neutropeni och trombocytopeni. Andelen patienter med neutrofiler < $0,5 \times 10^9/L$ var 7 % bland patienter behandlade med boceprevir mot 4 % i kontrollgrupperna. Hos ett fåtal av dessa patienter sågs även allvarliga/livshotande infektioner (11). En mellanstudie-jämförelse indikerar att risken för allvarlig neutropeni kan vara större när boceprevir kombineras med pegIFN-2a jämfört med pegIFN-2b (11). För handläggning av neutropeni vid boceprevirbehandling hänvisas till Victrelis produktresumé. Observera att boceprevirdosen inte skall sänkas.

Övriga biverkningar

I boceprevirs övriga biverkningsprofil noteras dysgeusi (dålig smakupplevelse) samt eventuellt även ökade neuropsykiatriska biverkningar. För en mer utförlig beskrivning av boceprevirs biverkningsprofil hänvisas till produktresumén för Victrelis.

Biverkningar av pegIFN

Interferonbehandling är förenat med ”influenzalika” biverkningar såsom feber, trötthet, huvudvärk, muskel- och ledvärk. Därutöver är viktnedgång och hårfall vanliga symtom. Psykiatriska biverkningar är vanliga, framför allt depression och oro. Allvarigare psykiatriska symtom kan förekomma, inklusive självmordstankar, beteendeförändringar och förvirring. Hypotyreos uppträder hos cirka fem procent av patienterna (se nedan). Interferoner är cytokiner, och behandling med preparat ur denna grupp har associerats med en mångfald autoimmuna syndrom som kan utlösas eller förvärras, exempelvis hypertyreos, diabetes mellitus, pneumonit och psoriasis. PegIFN ger hematologiska biverkningar såsom trombocytopeni och neutropeni, vilket kan föranleda dossänkning och i några fall utsättning. Vid behandling av patienter med avancerad leversjukdom finns risk för allvarliga bakteriella infektioner och dekomensation. För en fullständig lista över biverkningsprofilen, se produktresumén för respektive interferonpreparat.

Påverkan på tyreoidfunktionen

Cirka 5 % av behandlade patienter utvecklar tyreoidafunktionsstörningar, vanligen hypotyreos. Detta är kopplat till behandlingen med pegIFN. Vid hypotyreos kan man oftast fortsätta den antivirala behandlingen med tillägg av substitutionsterapi. Behandlingsorsakad hypotyreos kan ibland vara reversibel efter avslutad HCV-behandling. Hypertyreos skall föranleda kontakt med endokrinolog.

Biverkningar av ribavirin

Den viktigaste biverkan av ribavirin är hemolytisk anemi; en genomsnittlig nedgång i Hb om cirka 20 g/L ses vid behandling. Därutöver kan ribavirin ge hudutslag och klåda. För en fullständig lista över biverkningar, se relevanta produktresuméer.

Faktaruta 6. Basal monitorering under och efter behandlingen (för rekommenderad provtagning inför behandlingen, se Faktaruta 1).

Prov	Tidpunkt
HCV-RNA kvantifiering	<i>(metod med detektionsgräns på 10–15 IU/mL)</i>
Behandling	
<i>Telaprevirbaserad</i>	efter 0, 4, 8, 12, och 24 veckor (och vid behandlingsslut om längre) *
<i>Boceprevirbaserad</i>	efter 0, 4 (post lead-in) 8, 12, 16, 24 och 28 veckors behandling (och vid behandlingsslut om längre)*
	<i>HCV-proteashämmare: Ett prov bör sparas i frys (-70 °C) från tidpunkten för avslutad behandling eller vid konstaterad relaps, för eventuell senare analys av resistensmutationer</i>
<i>PegIFN/RBV utan HCV-proteashämmare</i>	efter 4, 12 och 24 veckor, samt vid behandlingens slut om längre än 24 veckor. Även dag 7 (direkt före pegIFN dos 2 om förkortad behandling övervägs vid genotyp 2–3)
Uppföljande kontroll, alla	24 veckor efter avslutad behandling, samt vid ytterligare ett tillfälle, för att fastställa om SVR uppnåtts
Klinisk undersökning (inklusive vikt)	var tredje månad, samt vid behov
Blodstatus (B-Hb, B-LPK, B-Neutrofiler, B-TPK)	vecka 1, 2 och 4 och därefter minst var fjärde vecka
Leverstatus S-Bilirubin, S-ALAT	var fjärde vecka, oftare vid cirros
PK-INR, albumin	var fjärde vecka hos patienter med cirros
Tyreoidastatus (P-TSH, P-T4 fritt)	var tredje månad, samt sex månader efter avslutad behandling
Elektrolyter m.m. (Na, K, kreatinin, urat)	var fjärde vecka
P-ribavirin	överväg vid behandlingssvikt

*En mer intensiv initial HCV-RNA-provtagning (exempelvis vecka 1, 2 och 3 (telaprevir) respektive 5, 6 och 7 (boceprevir)) kan övervägas för att mer noggrant karaktärisera den initiala viruskinetiken. Observera att det för närvarande saknas data till stöd för att modifiera algoritmer (inklusive duration) för behandling med HCV-proteashämmarbehandling, på basis av sådan viruskinetik.

Monitorering och dosjustering under och efter behandlingen

I Faktaruta 6 ges förslag på lämplig basal monitorering under behandlingen.

Den basala monitoreringen kompletteras vid samtidig annan sjukdom såsom HIV (se nedan), diabetes mellitus eller njursjukdom. Monitoreringen kan lämpligen skötas av särskild sköterska som håller kontakt med såväl patient som läkare och som informerar patienterna om provsvar och registrerar biverkningar. Läkargesök rekommenderas var tredje månad.

Koncentrationsbestämning av ribavirin

Det saknas idag evidens för att rutinmässig plasmakoncentrationsstyrd dosering av ribavirin skulle öka sannolikheten för behandlingsrespons eller minska biverkningarna. Således finns i nuläget inget underlag för att rekommendera rutinmässig monitorering av ribavirinkoncentration vid behandling av HCV-infektion. Ribavirinkoncentrationsbestämning kan dock övervägas i händelse av behandlingssvikt eller avbruten behandling, då denna information kan ha värde vid nytt behandlingsförsök (Rekommendationsgrad C2).

Plasmakoncentrationsbestämning av ribavirin är indexerad när farmakokinetiken förväntas vara avvikande och den adekvata doseringen därför är oklar – exempelvis vid njurfunktionsnedsättning (se ovan) eller vid kraftigt avvikande kroppsstorlek. I dessa fall torde lämplig målkoncentration i allmänhet vara den som ses vid rekommenderade doser under vanliga farmakokinetiska förhållanden.

Vid steady-state, som inträder efter mer än fyra veckor hos njurfriska, nås vid viktbaserad dosering 1 000/1 200 mg/d (< > 75 kg) vanligen dalkoncentrationer på omkring 2 000–3 000 ng/mL (cirka 8–12 µmol/L). Hos individer med njurfunktionsnedsättning är halveringstiden förlängd och därmed också tiden till steady-state, som vid svår njurfunktionsnedsättning kan uppgå till flera månader. Hänsyn till detta bör tas vid tolkning av plasmakoncentrationsvärden.

Plasmakoncentration av ribavirin analyseras vid Avdelningen för Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm. Om möjligt bör prov tas vid slutet av dosintervall, strax före ny dos (dalvärde).

Dosjustering på grund av biverkningar

Dosreduktion påverkar sannolikheten för SVR i mindre grad än behandlingsuppehåll, som därför bör undvikas om möjligt.

Neutropeni och/eller trombocytopeni

I registreringsstudierna för pegIFN-preparaten har följande regler för dosreduktion använts:

- Vid neutrofilnivåer < $0,75 \times 10^9/L$ eller trombocytinivå < $50 \times 10^9/L$: reduktion till 50–75 % av fulldos.
- Vid neutrofilnivåer under $0,5 \times 10^9/L$ respektive trombocytinivå under $25 \times 10^9/L$, temporärt utsättande av interferon.

I klinisk praxis fortsätts dock ofta fulldosbehandling även vid lägre nivåer än dessa. Allvarliga infektionstillstånd till följd av neutropeni är ovanliga hos i övrigt friska individer. Eventuell dosreduktion bör göras efter individuell bedömning. Patienter med cirros är mer känsliga för infektioner och mycket låga neutrofilnivåer bör undvikas vid behandling av denna patientgrupp. Temporärt utsättande av interferon medför försämrat behandlingsresultat, och bör helst undvikas.

Anemi

I enlighet med produktinformationen för respektive ribavirinpreparat, baserat på registreringsstudierna, bör dosen sänkas vid B-Hb < 100 g/L och temporärt sättas ut vid B-Hb < 85 g/L. För att undvika stora dosreduktioner eller behandlingsuppehåll bör en snabb och tidig nedgång av hemoglobin (> 20–30 g/L under de första två till tre behandlingsveckorna) föranleda en tidig men måttlig sänkning av ribavirindosen med 200 mg. Högre Hb-gränser för dosreduktion/avbrott gäller för riskpatienter, till exempel de med koronarkärlssjukdom.

Telaprevir och boceprevir skall aldrig dosreduceras, och behandlingen måste avbrytas om pegIFN- eller ribavirinbehandlingen avslutas. Om ribavirinbehandlingen avbryts temporärt, men ej mer än cirka tio dagar (Rekommendationsgrad C2), kan HCV-proteashämmarbehandlingen dock fortsätta.

Användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer

Resultat från studier på senare år, både avseende pegIFN + ribavirin och avseende trippelbehandling med HCV-proteas-hämmare, har visat att sänkningar av ribavirindosen enligt produktresuméer på grund av interventionskrävande anemi inte påverkar sannolikheten för SVR hos patienter med normalt hemoglobin vid behandlingsstart (10,11,38). Detta gäller även patienter med cirros. Orsaken till detta torde vara att anemi är kopplat till högre ribavirinexponering. Därför kan erytropoesstimulerande behandling inte generellt rekommenderas vid HCV-behandling, utan sänkning av ribavirindosen är förstahandsstrategi vid interventionskrävande anemi. I andra hand kan erytropoesstimulerande behandling ges, om detta kan förhindra att ribavirin måste sättas ut.

Erytropoesstimulerande behandling rekommenderas till patienter med lågt hemoglobinvärde vid behandlingsstart eller med annan sjuklighet som ökar risken för att utveckla anemi av betydelse, exempelvis patienter med njursjukdom och patienter som är organtransplanterade (Rekommendationsgrad C2). Det finns i dagsläget ingen godkänd dosering för erytropoietin givet i samband med behandling av kronisk HCV. Bäst underlag finns för erytropoietin i dosen 10 000 IE upp till 40 000 IE subkutant per vecka (Rekommendationsgrad B2). Det är dock sannolikt att darbepoetin-alfa givet i motsvarande doser (50–150 µg/vecka) har likvärdig effekt (39) (Rekommendationsgrad C2). Vid insättning av erytropoesstimulerande behandling ska kontraindikationer liksom speciella biverkningar, till exempel aplasi av röda blodkroppar (PRCA) och tromboemboliska komplikationer, som i sällsynta fall kan uppträda i samband med behandlingen, beaktas.

Vad gäller användning av tillväxtfaktorer mot neutropeni och trombocytopeni är det inte möjligt att utfärda några generella behandlingsrekommendationer, då tillräckliga underlag saknas.

Uppföljning efter behandling

Bestämning av "sustained virological response" (SVR)

HCV-RNA bör analyseras vid behandlingens avslutande. Därefter kontrolleras HCV-RNA sex månader efter avslutad behandling, samt vid ytterligare ett tillfälle. Patienter som är HCV-RNA-negativa under denna uppföljningsperiod har nått SVR och anses smittfria och utläkta. Patienterna är dock fortsatt antikroppspositiva och får därför inte lämna blod eller vara organdonatorer. Patienterna bör också upplysas om att de inte är immuna mot ny HCV-infektion.

Resistens mot hepatit C-proteashämmare

Vid infektion med HCV föreligger viruset i form av en mångfald kvasispecies, varav den dominerande stammen sällan är HCV-proteashämmarresistent. HCV-stammar med resistensmutationer mot i nuläget tillgängliga HCV-proteashämmare förekommer dock i låga nivåer hos i princip alla patienter, även innan behandling. Hos 3–7 % av patienterna kan sådana detekteras med populationssekvensering, som är den metod som vanligen används vid klinisk resistensbestämning (10,11). Endast då interferonsvaret är mycket dåligt, exempelvis hos tidigare null responders, förefaller sådan baselineresistens minska sannolikheten för SVR. Bestämning av resistens vid baseline rekommenderas därför inte hos patienter som inte tidigare behandlats med en HCV-proteashämmare.

Vid behandling med HCV-proteashämmare sker en selektion av resistentastammar. Om behandlingen inte är kurativ utgör resistentastammar vanligen den dominerande populationen vid tiden för behandlingssvikt, vilket detekteras med populationssekvensering. Vid två års uppföljning kan sådan selekterad resistens i majoriteten av fallen inte längre detekteras (10,11). Det är för närvarande oklart om selekterad resistens vid icke-kurativ behandling med HCV-proteashämmare har några konsekvenser, exempelvis vid återbehandling med en läkemedelskombination som inkluderar samma eller korsresistent läkemedel.

Det rekommenderas att prov för resistensbestämning säkras vid konstaterad behandlingssvikt (avbruten behandling, virologiskt genombrott, relaps) för analys i händelse av att ny behandling planeras. Då ny behandling planeras för en patient som genomgått icke-kurativ exponering för HCV-proteashämmare bör även ny resistensbestämning göras.

Barn och ungdomar med kronisk HCV-infektion

Förekomsten av kronisk HCV-infektion hos europeiska barn är mindre än 0,5 %. Under det senaste decenniet har, enligt statistik från SMI, cirka 50 HCV-smittade i åldern 0–18 år anmälts årligen. Hälften av dessa var yngre än 16 år. Med

tanke på det förväntade antalet årligt smittade via mor-barnöverföring av viruset samt antalet barn som flyttar till Sverige från länder med högre prevalens av HCV-infektion, återspeglar denna siffra troligen en viss underdiagnostik.

Kliniskt kännetecknas HCV hos barn av få eller inga symtom. Risken för utveckling av kronicitet förefaller vara lika stor (55–80 %) som hos vuxna. Spontan virologisk utläkning efter vertikal smitta förekommer i begränsad omfattning fram till fem års ålder och har i en studie visat sig vara relaterat till barnets IL28B-genotyp (40).

Utredning och ställningstagande till behandling

Vid diagnostik av kronisk HCV gäller samma provtagningar som för vuxna. Tolkningen av serologisk diagnostik hos barn till HCV-infekterade mödrar försvåras dock av kvarvarande maternella antikroppar upp till 15 månaders ålder. Anti-HCV-prov vid 18 månaders ålder rekommenderas för screening av barn till smittade mödrar, och vid positivt utfall skall infektion konfirmeras med PCR för HCV-RNA. Barn med verifierad kronisk HCV bör följas årligen avseende HCV-RNA och leverfunktionsprover. Ställningstagande till antiviral terapi bör göras i samarbete med specialistklinik med erfarenhet av behandling av barn med kronisk HCV.

Effekten av kombinationsbehandling med pegIFN och ribavirin har nyligen beskrivits i tre studier med sammanlagt knappt 300 barn och ungdomar. I vardera en studie från USA respektive Europa gavs pegIFN-2a, och i en annan från Europa användes pegIFN-2b. Den sistnämnda ligger till grund för registreringen av pegIFN-2b för behandling av barn över tre års ålder med kronisk HCV i Sverige. Resultaten från de tre studierna bekräftar att behandlingseffekten för barn och ungdomar är aningen bättre än i vuxenstudier, med SVR på 50–60 % för genotyp 1 och 4, samt 80–90 % för genotyp 2 och 3 (41–43). Data saknas rörande förhållandet mellan IL28B-genotyp och behandlingssvar hos barn.

Kontraindikationer för behandling av barn är desamma som för vuxna (se ovan). Därutöver tillkommer risken för tillväxtrubbning, varför behandling inte rekommenderas under de mest intensiva tillväxtfaserna, det vill säga före tre års ålder och under puberteten. För behandling krävs en välmotiverad familj där barnet kan få adekvat stöd.

Om kontraindikationer för behandling saknas bör antiviral terapi lämpligen ges i den tidiga skolåldern. Viral genotypning har betydelse för prognostisering av behandling utfallet och för planerad behandlingssduration. Med tanke på potentiellt allvarlig långtidsprognos och gott behandlingssvar bör behandling övervägas till alla patienter med infektion med genotyp 2 och 3 (Rekommendationsgrad A1). För patienter med infektion med genotyp 1 och 4, där endast hälften av patienterna får kvarstående virologiskt svar vid behandling, kan leverbiopsi användas för att bedöma graden av leverskada och därigenom selektera patienter för behandling respektive fortsatt monitorering i avvaktan på framtida bättre behandlingsmöjligheter (Rekommendationsgrad B1).

Preparatval vid behandling av barn med kronisk HCV

Det finns ingen pediatrik studie som jämför pegIFN-2a med pegIFN-2b. Däremot är endast det sistnämnda preparat registrerat för barn med HCV i Sverige. I den studie som ligger till grund för registreringen användes dosen 60 µg/m²/vecka, vilket hos tonåringar ungefär motsvarar 1,5 µg/kg/vecka. För pegIFN-2a finns data som anger optimal dos till 100 µg/m²/vecka. Godkänd ribavirindos till barn är 15 mg/kg/dag.

För provtagning före och under behandling hänvisas till rekommendationen för vuxna. Dessutom ska längd- och viktutveckling följas vid varje provtagningstillfälle.

För närvarande finns inga för oss kända behandlingsstudier rörande HCV-proteashämmare till HCV-infekterade barn och ungdomar. Sådan behandling bör i nuläget endast ges inom ramen för kliniska prövningar.

Co-infektion med HCV och HIV

I en tid av välfungerande HIV-behandling är komplikationer till kronisk HCV en betydande orsak till morbiditet och mortalitet bland HIV-patienter. I Sverige uppvisar 15 % av HIV-patienterna antikroppar mot HCV.

Vem ska behandlas och när i förhållande till start av HIV-behandling?

- Samma rekommendationer avseende indikation och kontraindikationer för HCV-behandling gäller som för patienter utan samtidig HIV (Rekommendationsgrad A1). I ljuset av den läkemedelsutveckling som pågår är det framför allt patienter med F3–F4-fibros hos vilka behandling i nuläget bör övervägas. Prediktorer för behandlingsutfall är desamma som för patienter utan samtidig HIV (HCV-genotyp, IL-28B-genotyp, virusmängd, fibrosgrad, plasma IP-10 < 150 pg/mL vid baseline) (44).
- För patienter som inte påbörjat HIV-medicinering (antiretroviral terapi = ART) ges med fördel hepatitis C-behandling före insättning av antiretroviral behandling (ART) – förutsatt att hepatitis C-behandlingen bedöms vara avslutad innan immunstatus motiverar start av HIV-behandling. Härmed undviks läkemedelsinteraktioner och en potentiellt hög tablettbörda, i synnerhet när behandlingen innefattar nya HCV-proteashämmare (HCV-genotyp 1).
- Patienter med pågående ART ska ha stabil klinisk och virologisk kontroll avseende HIV-infektionen. Läkemedelsinteraktioner mellan antriretrovirala läkemedel

och HCV-proteashämmare skall noggrant beaktas (se stycke nedan). CD4-talet vid start av HCV-behandling (peg-IFN + ribavirin) har inte korrelerat till terapiutfallet för co-infekterade patienter med HCV-genotyp 2/3 (45). För patienter med infektion med genotyp 1 är behandlingssvaret (peg-IFN + ribavirin) sannolikt något sämre vid låga CD4-tal (46). Ett lågt CD4-tal trots längre tids framgångsrik virologisk kontroll utgör dock inte en kontraindikation för hepatitis C-behandling. Pågående eller nyligen genomgången opportunistisk infektion utgör däremot kontraindikation för hepatitis C-behandling.

Val av hepatitis C-behandling till patienter med HCV-HIV co-infektion

Behandling av HCV-genotyp 1

HCV-proteashämmare är vid tidpunkten för denna rekommendation inte specifikt godkända för HIV-infekterade patienter; effekt- och säkerhetsstudier pågår. Preliminära data avseende behandling med telaprevir visar dock tidig respons (till och med vecka 24) som förefaller jämförbar med den man uppvisat hos HCV-monoinfekterade patienter (47). De studier som för närvarande pågår omfattar relativt få patienter och följer samma behandlingsalgoritmer (inklusive behandlingsdurationer) som nu är godkända för HCV-monoinfekterade. Slutresultat av kliniska prövningar för telaprevir eller boceprevir (eller andra direktverkande antivirala substanser) föreligger inte i skrivande stund. Om möjligt bör därför patienter med HCV/HIV-co-infektion behandlas i kliniska prövningar.

Om behandling i klinisk prövning inte är möjlig rekommenderas att HIV-infekterade patienter med genotyp 1 och stort behandlingsbehov (fibrosgrad F3–F4) behandlas på samma sätt som anges för HCV-monoinfekterade patienter (Rekommendationsgrad B2). För närvarande förordas på samma sätt telaprevir framför boceprevir. Samma stoppregler, behandlingsdurationer och doseringar av pegIFN och ribavirin rekommenderas som för patienter utan HIV-infektion (Rekommendationsgrad C2).

Det är av största vikt att HIV-behandlingen justeras som anges nedan, för att undvika olämpliga läkemedelsinteraktioner.

Behandling vid HCV-genotyp non-1

Dessa patienter behandlas på samma sätt som vid mono-infektion med HCV (se ovan).

Faktaruta 7. Behandlingstid och preparatval vid kronisk HCV hos barn.

	Genotyp 1 och 4	Genotyp 2 och 3
Behandlingstid	48 veckor	24 veckor
Dos pegIFN subkutant	pegIFN-2a, 100 µg/m ² /vecka eller pegIFN-2b, 60 µg/m ² /vecka	pegIFN-2a, 100 µg/m ² /vecka eller pegIFN-2b, 60 µg/m ² /vecka
Dos ribavirin per os	15 mg/kg och dygn delat på 2 doser	15 mg/kg och dygn delat på 2 doser

Förberedelse inför behandling

– justering av HIV-behandling

Ett flertal HIV-läkemedel bör undvikas under HCV-behandling på grund av interaktioner. Vid behandling av HCV genotyp 1, som inkluderar HCV-proteashämmare, är problemet särskilt påtagligt, och endast ett fåtal HIV-regimer kan för närvarande rekommenderas.

Ribavirin och HIV-läkemedel

- Zidovudin medför markant ökad risk för anemi under hepatit C-behandling med ribavirin och skall undvikas (Rekommendationsgrad A1).
- Bakavir har i flera studier, men inte alla, korrelerat till sämre behandlingssvar vid behandling av HCV genotyp 1-infektion och bör undvikas (Rekommendationsgrad C2). Detta skulle kunna bero på en intracellulär interaktion då både abakavir och ribavirin är guanosinanaloger.
- Didanosin medför markant ökad risk för laktacidosis, varför didanosin ej skall ges (Rekommendationsgrad A1).
- Atazanavir hämmar bilirubinets konjugering. Risken för manifest ikterus ökar under sambehandling med ribavirin (hemolys).

HCV-proteashämmare och HIV-läkemedel

Om telaprevir eller boceprevir används finns ett antal läkemedelsinteraktioner att ta hänsyn till, och urvalet HIV-läkemedel som kan ingå i HIV-regimen är klart begränsat.

- Efavirenz kan ges i normal dosering tillsammans med telaprevir i ökad dos (1 125 mg × 3). Dosrekommendation för boceprevir givet med efavirenz saknas.
- Atazanavir/r kan användas med telaprevir utan dosjusteringar. Preliminära data indikerar att telaprevir medför ytterligare bilirubinstegring utöver den ökning som ribavirin/atazanavir medför, vilket medför risk för ikterus.
- Övriga HIV-proteashämmare kan för närvarande inte rekommenderas på grund av sänkta läkemedelskoncentrationer för både HIV-proteashämmarna och telaprevir, medan data för boceprevir saknas.
- Maraviroc är uttalat interaktionsbenäget (CYP3A respektive p-gp) och kan i avsaknad av data inte rekommenderas.
- Det finns ingen kliniskt signifikant interaktion mellan telaprevir och raltegravir, medan data saknas avseende eventuell interaktion mellan boceprevir och raltegravir.

Rekommenderad HIV-behandling då HCV-proteashämmare ges

- Vid telaprevirbaserad regim rekommenderas därmed i första hand tenofovir/emtricitabin + atazanavir/r (inga dosjusteringar), tenofovir + emtricitabin + efavirenz (med ökad dos telaprevir, se produktresumé Incivo) eller tenofovir + emtricitabin + raltegravir. Dessa rekommendationer förutsätter att rekommenderad HIV-behandling förväntas vara effektiv, på basen av behandlingshistoria och resistensbestämning.

- Vid boceprevirbaserad regim saknas för närvarande en specifik, modern HIV-behandlingsregim som är tillräckligt dokumenterad i interaktionshänseende.

Provtagning under behandling

Behandling med pegIFN och ribavirin medför ingen negativ effekt på den virologiska kontrollen av HIV; tvärtom ses ofta en sänkning av HIV-RNA-nivåerna om cirka 0,5 log₁₀ hos obehandlade patienter. Under behandling med pegIFN sjunker ofta absolutantalet CD4+ T-celler, vilket dock inte försämrar immunförsvaret; CD4 % förblir oförändrat eller stiger något. Således rekommenderas:

- gängse monitorering av HIV-RNA och T-celler (var fjärde till var sjätte månad)
- övrig provtagning som vid HCV-behandling av monoinfekterade patienter.

Behandling av HCV-infektion före och efter levertransplantation

Behandling före levertransplantation

Möjlighet till behandling av HCV-infektionen före transplantation bör diskuteras med transplantationsenhet. Detta gäller särskilt patienter med hepatocellulär cancer och cirrosstadium Child-Pugh A, där behandlingsmålet är virusfrihet inför transplantation. Dessa patienter bör erbjudas HCV-proteashämmarbaserad behandling vid genotyp 1, enligt samma regim som övriga cirrospatienter. Som regel ska behandling ges fram till transplantationstillfället, eller om detta dröjer, en full behandlingsomgång.

Behandling av patienter med mer avancerad leverskada, Child-Pugh B, medför risker för svåra livshotande bakteriella infektioner och ytterligare dekomensation, och bör bara genomföras då utsikter till behandlingssvar är rimliga (det vill säga vid genotyp 2 eller 3, eftersom HCV-proteashämmare i nuläget ej kan ges till patienter med dekompen-serad leversjukdom). Patienter med Child-Pugh C ska inte behandlas före transplantation.

Behandling efter levertransplantation

Tidig behandling (4–6 veckor) efter transplantation (pre-emptiv behandling) eller behandling först vid histologiskt recidiv av hepatit?

Alla patienter som är viremiska inför transplantationen får återfall med viremin redan när cirkulationen släpps på i den nysatta levern (48). För närvarande saknas data som stöder tidig behandling för att undvika ett senare histologiskt recidiv av hepatit (49). Hepatit C-behandling bör därför endast ges då histologiska tecken till recidiv konstaterats. För att diagnostisera histologiska recidiv är det nödvändigt med regelbundna biopsier enligt standardiserat protokoll. Den första görs vanligen vid ettårskontrollen eller tidigare vid biokemiska och kliniska tecken till tidigare recidiv. Härfter görs biopsier förslagsvis årligen. Det första ställningstagandet till behandling bör göras vid ettårsbiopsin, och baseras på fibrosutvecklingen. Behandling rekommenderas om fibrosstadium 1 eller mer konstateras redan vid ettårsbiopsin (Rekommendationsgrad B2).

Levertransplanterade patienter har ofta svårt att genomföra och tåla den antivirala behandlingen. Om man kan genomföra behandlingen kan man förvänta sig SVR i något lägre frekvens än hos icke transplanterade patienter som behandlas med samma regim. Även efter levertransplantation svarar patienter med infektion orsakad av genotyp 2 och 3 bättre än patienter med infektion orsakad av genotyp 1 och 4 vid behandling med pegIFN och ribavirin.

Behandlingsrekommendationer

Behandling ges med pegIFN + ribavirin. Rekommenderad behandlingsduration för genotyp 1 och 4 är 48 veckor, för genotyp 2 och 3 är den 24 veckor med övervägande om förlängd behandling om ett långsamt virus svar erhålls (Rekommendationsgrad B2).

Behovet av dossänkning på grund av nedsatt njurfunktion är mindre vid behandling med pegIFN-2a än med pegIFN-2b varför samma dosering som hos icke transplanterade patienter kan användas för pegIFN-2a. Tolerabilitet för ribavirin varierar kraftigt och är generellt sämre än hos icke transplanterade.

Darbepoetin/erythropoietinbehandling med start två veckor före påbörjad antiviral behandling bör ges till alla för att möjliggöra en adekvat ribavirindos (Rekommendationsgrad B2). Undantag är patienter med höga hemoglobinnivåer över eller nära övre normalvärdesgränsen. Ribavirin bör doseras med hänsyn tagen till njurfunktionen och kroppsvikten. Dosen som bör ges *var tolfte timme* kan räknas fram med hjälp av följande formel:

$$\text{Ribavirindosen (mg)} = 0,244 \times \text{koncentrationsmål} \times T \times (0,122 \times \text{Clcreat} + 0,0414 \times \text{kroppsvikt}).$$

Kreatininclearance (Clcreat) beräknas baserat på serum kreatinin, kroppsvikt, kön och ålder, enligt Cockcroft-Gaults formel (se www.fass.se), och målkoncentrationen för ribavirin sätts till 10 µmol/L. Doseringsintervallet (T) sätts till tolv timmar.

Upphåll i den antivirala behandlingen ska undvikas i möjligaste mån (Rekommendationsgrad A1). HCV-RNA-nivåer och viruskinetik ska monitoreras enligt samma schema som hos icke transplanterade. Om HCV-RNA fortfarande är detekterbart (> 10–15 IU/mL) vid behandlingsvecka 12 är sannolikheten för SVR mycket låg trots fortsatt behandling, och utsättning av behandling bör därför övervägas (50) (Rekommendationsgrad A1). Om HCV-RNA är negativt behandlingsvecka 4 och 12 är förutsättningarna för läkning mycket goda.

HCV-proteashämmare och levertransplanterade

Första generationens HCV-proteashämmare bör för närvarande inte generellt användas utanför kliniska studier på transplanterade patienter då läkemedelsinteraktion mellan dessa och kalcineurinhämmare (ciklosporin och takrolimus) är uttalad. Således ökar exponeringen för takrolimus 70-faldigt (sic) vid samtidig behandling med telaprevir, medan exponeringen för ciklosporin ökar 4–5-faldigt. Sannolikt påverkas inte telaprevirexponeringen signifikant (10). Interaktionsdata vid sambehandling med boceprevir och kalcineurinhämmare saknas, men då boceprevir, liksom telaprevir, är en stark CYP3A-hämmare förväntas signifikant ökad kalcineurinhämmarexponering också i detta fall, men möjligen mindre uttalat. Eventuell sambehandling kräver således intensiv monitorering av kalcineurinhämmarkoncentration samt dosjusteringar, både i samband med insättning och utsättning av HCV-proteashämmare. Därutöver saknas för närvarande studier av HCV-proteashämmare hos levertransplanterade, även om sådana i skrivande stund planeras. Det är angeläget att ta fram behandlingsregimer för denna patientgrupp där HCV-proteashämmare kan utnyttjas. I nuläget rekommenderas därför behandling av transplanterade patienter inom studieprotokoll.

Rekommendationernas styrka och underliggande evidens har graderats enligt EASLs skala, baserat på GRADE-systemet (32).

Evidens	Definition	
Hög kvalitet	Det är osannolikt att vidare forskning ändrar tilltron till effektestimatet.	A
Måttlig kvalitet	Det är sannolikt att vidare forskning påverkar tilltron till och bedömningen av effektestimatet.	B
Låg kvalitet	Det är mycket sannolikt att vidare forskning påverkar tilltron till och bedömningen av effektestimatet. Estimaten är att betrakta som osäkert.	C
Rekommendation		
Stark		1
Svag		2

Referenser

1. Strauss R, Torner A, Duberg AS, et al. Hepatocellular carcinoma and other primary liver cancers in hepatitis C patients in Sweden - a low endemic country. *J Viral Hepat* 2008;15: 531-7.
2. Gjertsen H, Weiland O, Oksanen A, et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm. *Transplant Proc* 2006;38: 2675-6.
3. Duberg AS, Pettersson H, Aleman S, et al. The burden of hepatitis C in Sweden: a national study of inpatient care. *J Viral Hepat*; 18:106-18.
4. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;51: 655-66.
5. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125: 80-8.
6. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345: 1452-7.
7. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006;43:923-31.
8. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:557-76.
9. Wejdmarm A, Weiland O. [Measurement of liver elasticity can differentiate high and low grade fibrosis. New method can reduce the need of liver biopsy in chronic hepatitis C]. *Lakartidningen* 2009;106:3420-3.
10. European Public Assessment Report (EPAR) Incivo. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2011.
11. European Public Assessment Report (EPAR) Victrelis. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2011.
12. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
13. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011;54:887-93.
14. Boesecke C, Vogel M. HIV and hepatitis C co-infection: acute HCV therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:459-64.
15. Arends JE, van Assen S, Stek CJ, et al. Pegylated interferon-alpha monotherapy leads to low response rates in HIV-infected patients with acute hepatitis C. *Antivir Ther* 2011;16:979-88.
16. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
17. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24.
18. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
19. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;140: 459-68 e1; quiz e14.
20. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376: 705-16.
21. Flamm S, Lawitz E, Jacobson IM, et al. High Sustained Virologic Response Among Genotype 1 Previous Non-responders and Relapsers to Peginterferon/Ribavirin when Re-treated With Boceprevir Plus Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. Poster 1366 EASL, Vienna, Austria 2011.
22. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011;141: 881-9 e1.
23. Weiland O, Hollander A, Mattsson L, et al. Lower-than-standard dose peg-IFN alfa-2a for chronic hepatitis C caused by genotype 2 and 3 is sufficient when given in combination with weight-based ribavirin. *J Viral Hepat* 2008;15: 641-5.
24. Manns M, Zeuzem S, Sood A, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepato*2011;55: 554-63.
25. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008;47:1837-45.
26. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. Weight-adjusted dosing of ribavirin and importance of hepatitis C virus RNA below 1000 IU/mL by day 7 in short-term peginterferon therapy for chronic genotype 2/3 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2008;48:695.
27. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35-42.
28. von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522-7.
29. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553-9.
30. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
31. Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:388-97.
32. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
33. Khattab MA, Ferenci P, Hadziyannis SJ, et al. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *J Hepatol* ;54:1250-62.
34. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
35. Aleman S, Rahbin R, Davidsdottir L, et al. Risk of hepatocellular carcinoma and liver complications in patients with HCV associated liver cirrhosis in a cohort of 490 patients: long-term effects of sustained virological response. Abstract OP 4238th, United European Gastroenterology Week, Barcelona, Spain. 2010.
36. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:652-7.
37. Bruno S, Crosignani A, Faccioto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069-76.
38. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*2010;139:1602-11, 11 e1.
39. Younossi ZM, Nader FH, Bai C, et al. A phase II dose finding study of darbeopetin alpha and filgrastim for the management of anaemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hepat* 2008;15:370-8.
40. Ruiz-Extremera A, Munoz-Gamez JA, Salmeron-Ruiz MA, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011;53:1830-8.
41. Sokal EM, Bourgeois A, Stephenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827-31.
42. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450-8 e1.
43. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501-7.
44. Dore GJ, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, et al. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2007;21:1555-9.
45. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:36-49.
46. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.

47. Sherman KE, Rockstroh JK, Dieterich DT, et al. Telaprevir Combination with PegInterferon alfa-2a/Ribavirin in HCV/HIV Coinfected Patients: 24 week Treatment Interim Analysis, Abstract LB-8 AASLD, San Francisco, USA 2011.
48. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–7.
49. Shergill AK, Khalili M, Straley S, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:118–24.
50. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, et al. A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:1009–17.

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Specialistläkare, med dr Soo Aleman
Gastrocentrum Medicin/Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, docent Per Björkman
Infektionskliniken Malmö
Skånes universitetssjukhus, Malmö
205 02 Malmö

Överläkare, med dr Ann-Sofi Duberg
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Överläkare, docent Björn Fischler
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare Filip Josephson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare Olle Karlström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare, docent Martin Lagging
Virologen och infektion
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Överläkare Karin Lindahl
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Magnus Lindh
Viruslaboratoriet
Guldhedsgatan 10 B
413 46 Göteborg

Professor Gunnar Norkrans
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra sjukhuset
416 85 Göteborg

Överläkare, docent Robert Schvarcz
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, smittskyddsläkare Stephan Stenmark
Smittskyddsenheten Västerbotten
901 89 Umeå

Överläkare, docent Hans Verbaan
Gastrokliniken
Skånes universitetssjukhus, Malmö
Postrum 35
205 02 Malmö

Professor Ola Weiland
Infektion I 73
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, docent Rune Wejstål
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra sjukhuset
413 85 Göteborg

Överläkare, docent Johan Westin
Infektion och klinisk virologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Apotekare, Farm dr Pernilla Örtqvist
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala