

Läkemedelsbehandling av kronisk hepatit C hos vuxna och barn

– Uppdaterad rekommendation

Hösten 1999 presenterade Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) behandlingsrekommendationer för kronisk hepatit C hos vuxna och barn. Rekommendationerna uppdaterades 2002 och nu i maj 2008. Inga nya läkemedel har introducerats inför sista uppdateringen men behandlingen har individualiserats mer. Nya rekommendationer för transplantation, vaccination och användande av tillväxtfaktorer har tillkommit.

Förekomst och prognos

Hepatit C är en spridd infektion med en genomsnittlig prevalens i världen på drygt 2 %, med stora variationer mellan länder. Globalt beräknas det, enligt WHO, finnas minst 170 miljoner hepatit C-bärare. I vissa högendemiska områden, till exempel i Egypten och Syditalien föreligger lokalt en prevalens på upp emot 30 %. I Sverige uppskattas prevalensen till $\leq 0,5$ % vilket motsvarar totalt cirka 40 000 personer. Intravenöst missbruk är idag den dominerande smittvägen i västvärlden, där hepatit C svarar för cirka 20 % av akut hepatit.

Utveckling till kronisk hepatit C med senkomplikationer är den viktigaste konsekvensen av infektionen. Hepatit C-virus (HCV)-orsakad levercirros eller levercancer är nu orsaken till 30 % av alla levertransplantationer i Sverige.

Hepatit C är en infektion med varierande förlopp och prognos. Studier har visat att 15–40 % spontant läker ut sin infektion inom ett år efter smittotillfället, övriga blir kroniskt infekterade. Den kroniska infektionen har i allmänhet en långsam progress. Uppemot 25 % av patienterna med hepatit C förblir asymtomatiska med normala transaminaser vid upprepade tillfällen och oftast lindriga förändringar i levern. Även

en stor del patienter med förhöjda transaminaser har lindriga till måttliga leverförändringar under lång tid. Närmare 20–30 % av patienterna med kronisk hepatit C bedöms dock utveckla cirros inom 20 år från smittotillfället. Utan effektiv behandling riskerar dessa patienter därmed på sikt att behöva levertransplanteras eller att dö till följd av sin sjukdom. Ett mindre antal patienter kan utveckla cirros redan inom några få år. Barn och unga kvinnor har en långsammare progressionstakt, där cirka 2–4 % uppvisar cirrosutveckling efter 20 år. Fibrosutvecklingen anses dock inte vara linjär utan progressionstakten förefaller öka med stigande ålder. Bland patienter med cirros insjuknar 1–4 % per år i hepatocellulär cancer. Hög ålder vid smittotillfället, manligt kön, hög/måttlig alkoholkonsumtion, co-infektion med kronisk hepatit B eller hiv-infektion ökar risken för cirrosutveckling. Även extrahepatiska sjukdomsmanifestationer av hepatit C kan ha betydelse för patientens hälsa, såsom kryoglobulinemi och utveckling av lymfom efter flera decenniers sjukdomsförlopp. Genotyp eller virusnivå anses inte ha prognostisk betydelse för naturalförloppet.

Förkortningar

- HCV hepatit C-virus.
- EOT end-of-treatment (behandlingens avslutande).
- EVR early viral response (tidigt virologiskt svar).
- pEVR partial early viral response (partiellt tidigt virologiskt svar).
- cEVR complete early viral response (komplett tidigt virologiskt svar).
- RVR rapid viral response (snabbt virologiskt svar).
- vRVR very rapid viral response (mycket snabbt virologiskt svar).
- SVR sustained viral response (kvarstående virologiskt svar).

Definitioner av terapivar vid angivna behandlingsveckor

- vRVR = vecka 1 (dag 7): HCV-RNA < 1 000 IU/mL.
- RVR = vecka 4: negativ HCV-RNA.
- EVR = vecka 12: negativ HCV-RNA eller 2 log sänkning av HCV-RNA från basvärdet.
- cEVR = vecka 12: negativ HCV-RNA.
- pEVR = vecka 12: 2 log sänkning av HCV-RNA men positiv HCV-RNA.

Vilka patienter bör behandlas?

Behandling av patienter med *akut* hepatit C 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 men om HCV-RNA fortfarande är positivt tre månader efter sjukdomsdebut rekommenderas behandling vid denna tidpunkt. Patienter med asymtomatisk akut hepatit C förefaller läka ut mer sällan, varför behandling kan rekommenderas redan vid upptäckt.

Det övergripande medicinska målet för behandling av *kronisk* hepatit C är att förhindra cirros som medför ökad risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Alla patienter med kronisk hepatit C-infektion behöver inte antiviral terapi. I vissa fall kommer sjukdomen sannolikt inte att påverka vare sig livslängd, livskvalitet eller psykosocial situation.

Dagens behandling är ofta långvarig och behäftad med avsevärda biverkningar. Det är därför viktigt att i varje enskilt fall ta ställning till huruvida patienten har nytta av och kommer att klara av behandlingen. Faktorer som patientens ålder, hälsotillstånd och övrigt som kan påverka patientens förväntade livslängd måste därför vägas in, liksom patientens egna önskemål. Sannolikheten för gynnsamt terapivärde, risken för biverkningar och patientens förmåga att genomföra behandlingen ska också beaktas.

Det medicinska behovet av behandling vid kronisk hepatit C har ofta baserats på prognosbedömning med hjälp av fibrosstadium och inflammationsgrad i leverbiopsi. Ett accepterat scoringsystem bör användas i vilket fibros (stadium) och inflammation (grad) värderas separat. Ett graderingssystem för rutinhistologisk rapportering i en skala 0 till 4 redovisas i Tabell I.

Infektioner med genotyp 2 och 3 svarar vanligen bra på behandling som oftast ges utan föregående histologisk bedömning. Behovet av leverbiopsi vid genotyp 2 och 3 är därför litet.

Vid genotyp 1- eller 4-infektion är både fibrosstadium och inflammationsgrad viktiga för ställningstagande till behandling. Vid fibrosstadium ≥ 2 bör terapi rekommenderas. Även vid fibrosstadium 0–1 bör behandling övervägas om påtaglig inflammation (≥ 2) föreligger. Vid fibrosstadium 0–1 och inflammationsgrad < 2 kan man, i samförstånd med patienten, avvakta med terapi. Om man avstår från behand-

ling bör patienten kontrolleras årligen och förnyad leverbiopsi inom tre till fem år övervägas (Rekommendationsgrad B).

När leverbiopsi används är det väsentligt att bedömningen sker av erfaren leverpatolog, att biopsimaterialet är tillräckligt och att risken för så kallad sampling error beaktas när biopsifynden vägs in i behandlingsbeslutet. I framtiden kommer förmodligen non-invasiv bedömning av fibros att i många fall kunna ersätta leverbiopsi.

Andra för patienten avgörande faktorer (förutom leverhistologin) som måste beaktas är livskvalitet och psykosocial situation. Det faktum att chansen till läkning är större om behandling ges i tidig vuxen ålder jämfört med senare är också av stor betydelse.

Majoriteten av patienterna med upprepad normala transaminaser under en tidsperiod av minst tolv månader har lindriga histologiska leverförändringar och i dessa fall är prognosen vanligen gynnsam, även om rapporter finns om övergång i mer aktiv inflammation. Patienter med normala transaminaser svarar i regel likvärdigt på kombinationsbehandling som patienter med förhöjda transaminaser. Denna patientgrupp kan därför handläggas som patienter med förhöjda transaminaser avseende behandling.

Vaccination mot hepatit A och B

Patienter med kronisk hepatit C 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 B).

Utredning inför behandling

Utredningen vid ställningstagande till behandling syftar till att klargöra infektionens duration, behovet av behandling och förekomst av eventuella kontraindikationer.

I ställningstagandet övervägs det medicinska behovet (särskilt leverskadans svårighetsgrad och risken för progress), chansen att behandlingen kommer att bota infektionen och risken för allvarliga biverkningar. Redan vid denna bedömning är det angeläget att veta HCV-genotyp eftersom den påverkar sannolikheten för behandlingssvar. Andra faktorer som påverkar behandlingssvaret är särskilt HCV-RNA-nivå, fibrossta-

Tabell I. Förenklad version av systemet för gradering av nekroinflammatorisk aktivitet och för stadiindelning av fibros vid kronisk hepatit föreslagen för rutinhistologisk rapportering i Sverige (enligt H. Glaumann).

Score	Portal inflammation	Inflammationsgrad		Fibrosstadium
		Interface hepatit	Lobulär nekros	Fibros
0	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
1	Minimal	Minimal	Endast inflammation	Portal fibros
2	Måttlig	Måttlig	Ringa nekros	Periportal fibros
3	Tämligen uttalad	Tämligen uttalad	Påtaglig nekros	Kompleta septa
4	Uttalad	Frekvent	Uttalad med bridging	Cirros med noduli

dium, ålder och förekomst av metabolt syndrom.

Inför eller vid behandlingsstart rekommenderas följande undersökningar:

- Genotypning (om det inte gjorts tidigare) – för att avgöra vilken dosering som ska ges och trolig behandlingsduration.
- Kvantifiering av HCV-RNA vid terapistart (alternativt kan ett plasmaprov tas, avskiljas och frysas för eventuell senare analys efter tolv veckors behandling).
- Leverbiopsi för att bedöma behandlingsbehovet, framför allt vid genotyp 1. Vid laboriemässigt, röntgenologiskt, endoskopiskt eller kliniskt uppenbar cirros behövs ingen leverbiopsi.

Mätning av leverelasticitet (Fibroscan), eventuellt i kombination med fibrosmarkörer i blod, kan vara ett framtida alternativ för att utesluta fibros eller diagnosticera tidig cirros. Metoden används allt mer i Europa, men erfarenheten i Sverige är ännu begränsad.

Före behandlingsstart är det viktigt att patienten är välinformerad om biverkningar och förstår vikten av god följsamhet och täta kontroller.

Provtagning inför behandling

Laborieundersökningar för att utvärdera förekomst av co-infektioner, kontraindikationer och för att ge basinformation inför eventuella biverkningar av behandling anges i Faktaruta 1.

Vilken behandling bör ges till den vuxna patienten?

Behandling av akut hepatit C-infektion

Behandling påbörjas om en patient med akut symptomatisk HCV-infektion är fortsatt HCV-RNA positiv tre månader efter symptomdebut (Rekommendationsgrad A). Att starta behandling senare än tolv veckor kan medföra sämre behandlingssvar. Patienter med asymtomatisk akut hepatit C läker sällan, varför be-

Faktaruta 1. Provtagning inför behandling.

Anti-HIV, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HAV
 B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller differenti-
 alräkning), B-trombocyter
 S-albumin, PK-INR och S-kreatinin för beräk-
 ning av kreatininclearance
 S-ASAT, S-ALAT, S-Alk fosfatas, S-bilirubin
 P-IgG (för att detektera eventuell autoimmun
 hepatit)
 Autoantikroppar (ANA, SMA och AMA)
 P-TSH, P-T4
 S-Urat

handling i detta fall rekommenderas redan vid upp-
 täckt (Rekommendationsgrad B).

I första hand rekommenderas monoterapi med
 peg-IFN alfa-2a (40 kDa) 180 mikrogram/vecka el-
 ler peg-IFN alfa-2b (12 kDa) 1,5 mikrogram per kg
 kroppsvikt/vecka under 24 veckor (Rekommenda-
 tionsgrad A). Kortare behandlingstid kan övervägas
 hos de patienter med genotyp 2- och 3-infektion som
 har ett snabbt terapisvar med negativ HCV-RNA re-
 dan vecka 4 (Rekommendationsgrad B).

Behandling av kronisk hepatit C

Tidigare obehandlad infektion

Resultaten av kombinationsbehandling med peg-IFN
 och ribavirin redovisas i Tabell II.

De viktigaste faktorerna som medförde ett sämre
 terapisvar var infektion med genotyp 1, hög vikt, hög
 ålder, mer avancerad leverfibros och hög virusnivå
 före behandling.

För peg-IFN alfa-2a har effekten av olika behand-
 lingstider och olika ribavirindoser också studerats.
 Resultaten sammanfattas i Tabell III.

Med stöd av dessa studier rekommenderas kom-
 binationsbehandling med peg-IFN och ribavirin till

Tabell II. Kvarstående virologisk utläkning (sustained viral response = SVR) (%) efter kombinationsbehandling med peg-IFN och ribavirin eller standard-IFN och ribavirin. Resultat från två kontrollerade, randomiserade 48-veckorsstudier.

	Studie 1 # Peg-IFN 2b vs IFN		Studie 2 ## Peg-IFN 2a vs IFN	
	Peg-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg/v + ribavirin 800 mg (n = 511) %	IFN alfa-2b 3MU 3 ggr/v + ribavirin 1000–1200 mg (n = 505) %	Peg-IFN alfa-2a 180 µg/v + ribavirin 1000–1200 mg (n = 453) %	IFN alfa-2b 3MU 3 ggr/v + ribavirin 1000–1200 mg (n = 444) %
Alla	54	47	56	44
Genotyp 1	42	33	46	36
Genotyp 2/3	82	79	76	61
Genotyp 4/5/6	50	38	77	36

Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958–65.

Fried MW, et al. N Engl J Med 2002;347:975–82.

Tabell III. Kvarstående virologisk utläkning (SVR) (%) efter kombinationsbehandling med peg-IFN alfa-2a och ribavirin – effekt av behandlingstid och ribavirindos^{###}.

	Peg-IFN alfa-2a 180 µg/v 24 v		Peg-IFN alfa-2a 180 µg/v 48 v	
	Ribavirin 800 mg (n = 207) %	Ribavirin 1 000–1 200 mg (n = 280) %	Ribavirin 800 mg (n = 361) %	Ribavirin 1 000–1 200 mg (n = 436) %
Genotyp 1	29	41	40	51
Genotyp non-1	78	78	73	77

Hadziyannis SJ. Ann Intern Med 2004;140:346–55.

samtliga patienter med kronisk hepatit C där behandlingsindikation föreligger (Rekommendationsgrad A) (se Faktaruta 2).

Flera ännu opublicerade studier har jämfört effekten av peg-IFN alfa-2a med den av peg-IFN alfa-2b, men konklusiva data som underlag för en rekommendation saknas i dagsläget.

Vid infektion med genotyp 1 och 4 föreligger starkast evidens (Evidensgrad 1a) för behandling i 48 veckor, men hos patienter med snabbt behandlingsvar utan detekterbart HCV-RNA efter fyra veckors behandling (RVR) rekommenderas förkortad behandlingstid till 24 veckor, särskilt om HCV-RNA före behandlingsstart var < 600 000 IU/mL (Evidensgrad 1b).

Hos patienter med infektion med genotyp 1 som efter tolv veckors behandling fortfarande har påvisbart HCV-RNA, men där nivån har reducerats med ≥ 2 log enheter jämfört med före behandlingsstart (pEVR), kan förlängning av behandlingstiden till 72 veckor övervägas, förutsatt att HCV-RNA blir negativt behandlingsvecka 24 (Evidensgrad 1b). Hos patienter med < 2 log enheter nedgång i HCV-RNA vecka 12 eller med påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling bör behandlingen avslutas då bestående utläkning inte erhålls med förlängd behandling i 72 veckor (Evidensgrad 1b).

Vid infektion med genotyp 2 eller 3 finns mest evidens för behandling i 24 veckor (Evidensgrad 1a). Man kan då använda en lägre dosering av peg-IFN (peg-IFN alfa-2a 135 µg per vecka eller peg-IFN alfa-2b 1 µg/kg kroppsvikt per vecka) i kombination med ribavirin doserat 800 mg per dag (Evidensgrad 2a). Flera studier indikerar att en högre viktsbaserad ribavirindos motsvarande ≥ 11 mg/kg kroppsvikt dagligen leder till ett något förbättrat behandlingsvar (Evidensgrad 2a).

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 ≤ 1 000 IU/mL behandlingsdag 7 (precis före peg-IFN dos nummer 2) (vRVR) (Evidensgrad 2c). Detta gäller för patienter som inte haft behov av dosreduktion av peg-IFN eller ribavirin.

Patienter med genotyp 2- eller 3-infektion som har detekterbart HCV-RNA behandlingsvecka 4 (det vill säga som inte har uppnått RVR) har lägre frekvens utläkning vid 24 veckors behandling än de med RVR, men det är inte känt om förlängd behandling (utöver 24 veckor) medför högre utläkningsfrekvens.

Patienter med **genotyp 4**-infektion bör, i avsaknad av större konklusiva studier, behandlas som patienter med infektion med **genotyp 1** (Evidensgrad 2b). Samma behandlingsrekommendation gäller för patienter infekterade med de mer sällsynta **HCV-genotyperna 5 och 6**, där kunskapen ännu är mycket begränsad (Evidensgrad 4).

Generellt gäller att patienten ska uppmanas att avstå från alkohol under behandlingen eftersom alkohol kan försämra behandlingsresultatet.

Vid kontraindikation för ribavirin rekommenderas peg-IFN monoterapi i 48 veckor oavsett genotyp (Evidensgrad 1b). Vid kontraindikation för IFN saknas för närvarande dokumenterade behandlingsalternativ.

I en stor studie (IDEAL) har effekten av peg-IFN alfa-2b i doserna 1,5 och 1,0 µg/kg i kombination med ribavirin jämförts hos behandlingsnaiva patienter med genotyp 1-infektion. Sett till hela populationen har de två doserna peg-IFN inte medfört någon statistiskt signifikant skillnad i utläkning. Det gäller även för patienter med höga virusnivåer

Behandling av patienter med tidigare behandlingssvikt på IFN-monoterapi

Patienter med relaps efter tidigare IFN-monoterapi svarar på kombinationsbehandling med peg-IFN och ribavirin som tidigare obehandlade patienter (Evidensgrad 1b). Patienter som inte svarat på tidigare IFN-monoterapi (non-responders) svarar sämre än IFN-relapsers på kombinationsbehandling med peg-IFN och ribavirin. Trots detta, kan man rekommendera behandling med peg-IFN och ribavirin även till denna patientkategori (Rekommendationsgrad B). Enligt preliminära data uppnår dock endast 10–15 % av patienterna kvarstående svar i denna grupp.

Behandling av patienter med tidigare terapivikt på IFN/peg-IFN i kombination med ribavirin

För patienter med relaps eller non-respons på tidigare kombinationsterapi är beslut om re-behandling med peg-IFN och ribavirin individuell och baseras på primärbehandlings optimering, patientens följsamhet och vilken typ av respons som då erhöles. Generellt svarar relapsers bättre än non-responders, patienter

med mindre avancerad fibros bättre än de med avancerad fibros, och patienter med genotyp 2/3-infektion bättre än de med genotyp 1/4-infektion. Bäst svarar patienter med infektion med genotyp 2/3 med tidigare relaps och obetydlig fibros (cirka 50 % uppnår SVR) och sämst de med infektion med genotyp 1 med tidigare nonrespons och avancerad fibros (cirka 5 % uppnår SVR) (Evidensgrad 1b). Oftast behöver

Faktaruta 2. Behandlingsrekommendation.**Dosering****Genotyp 1 och 4**

Peg-IFN alfa-2a 180 µg/vecka i kombination med ribavirin 1 000/1 200 mg/dag (brytpunkt 75 kg)

alternativt

Peg-IFN alfa-2b 1–1,5 µg/kg* kroppsvikt/vecka i kombination med ribavirin 800–1 400mg/dag (40–64 kg (800 mg), 65–85 kg (1 000 mg), 86–105 kg (1 200 mg) och > 105 kg (1 400 mg)) (Rekommendationsgrad A).

*De två PegIFN alfa-2b doseringarna ger en likvärdig utläkning enligt IDEAL-studien (se sid 17).

Genotyp 2 eller 3*24 veckors behandling*

Peg-IFN alfa-2a 135 µg/vecka *alternativt* Peg-IFN alfa-2b 1,0 µg/kg kroppsvikt/vecka i kombination med ribavirin 800 mg/dag ** (Rekommendationsgrad B).

12–16 veckors behandling (under förutsättning vRVR – se nedan!)

Peg-IFN alfa-2a 180 µg/vecka *alternativt* Peg-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg kroppsvikt/vecka i kombination med ribavirin 800 mg/dag ** (Rekommendationsgrad B).

** Efteranalyser i gjorda studier indikerar att en viktsbaserad ribavirindosering (dosering \geq 11 mg/kg kroppsvikt) ytterligare kan förbättra behandlingsresultatet.

Behandlingsduration och stoppregler

Patienter som inte uppnår åtminstone pEVR liksom patienter med fortfarande detekterbart HCV-RNA vecka 24 skall avbryta behandlingen.

Genotyp 1 och 4

Patienter med RVR:

Patienter utan RVR men med cEVR:

Patienter utan RVR men med pEVR:

Behandlingsduration

24 veckor (Rekommendationsgrad B).

48 veckor (Rekommendationsgrad A).

72 veckor bör övervägas (Rekommendationsgrad B).

Genotyp 2 och 3

Patienter med vRVR (och RVR):

12–16 veckor om dosreduktioner ej gjorts (Rekommendationsgrad B).

Patient med RVR och cEVR:

24 veckor (Rekommendationsgrad A).

Patient utan RVR men med cEVR:

24 veckor (Rekommendationsgrad A) (48 veckor kan övervägas [Rekommendationsgrad D]).

Patient utan RVR men med pEVR:

\geq 48 veckor kan övervägas (Rekommendationsgrad D).

Definitioner

vRVR = dag 7: HCV-RNA < 1 000 IU/mL dag 7 (innan andra peg-IFN dosen).

RVR = vecka 4: HCV-RNA ej påvisbart*.

pEVR = vecka 12: HCV-RNA påvisbart men > 2 log₁₀ reduktion jämfört med baseline.

cEVR = vecka 12: HCV-RNA ej påvisbart*.

* HCV-RNA mätt med metod som har detektionsgräns vid 15 IU/mL (1,18 log IU/mL).

fölsamhet till behandlingen öka och behandlingstiden förlängas till 48 veckor och vid genotyp 1 till 72 veckor, speciellt om endast pEVR uppnås.

Behandling av patienter med levercirros

Dokumentationen av effekt och risker vid behandling av patienter med kompenserad cirros (Child-Pugh A) är begränsad, men tillgängliga data talar generellt för ett sämre resultat jämfört med om cirros inte föreligger. Jämförande data för olika doser av peg-IFN alfa-2a vid levercirros saknas. För peg-IFN alfa-2b visar en subgruppsanalys av IDEAL-studien signifikant bättre resultat hos patienter med kompenserad cirros som börjar med peg-IFN alfa-2b i dosen 1,0 jämfört med de som börjar med 1,5 µg/kg kroppsvikt/vecka (Evidensgrad 2b).

Dekompenserad levercirros utgör en relativ kontraindikation för behandling (Child-Pugh B eller C). Patienter som har varit dekompenierade bör endast behandlas efter särskilda överväganden och i nära samarbete med klinik där levertransplantation utförs.

Underhållsbehandling med lågdosinterferon som fibrosprofylax kan inte generellt rekommenderas (Rekommendationsgrad A).

Patienter med levercirros som efter behandling uppnått SVR bör fortsätta att kontrolleras regelbundet på grund av kvarstående risk för hepatocellulär cancer, möjligen med undantag av patienter med regress av cirrosen. Risken för cancer är dock betydligt mindre än om SVR inte uppnås.

Behandling av patienter med njurinsufficiens

Njurtransplantation utgör en kontraindikation till interferonbehandling. Det är därför angeläget att behandla hepatit C före en eventuell transplantation.

I första hand rekommenderas peg-IFN alfa-2a, som kan ges i normaldos till patienter med ett kreatininclearance på 20–40 mL/min. Hos patienter med avancerad njursvikt som genomgår hemodialys bör doser över 135 µg/vecka inte användas (Rekommendationsgrad B). Peg-IFN alfa-2b bör användas med stor försiktighet och i reducerad dos till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 mL/min) på grund av risken för ackumulation (se Produktresumé/FASS).

Ribavirin var tidigare kontraindicerat hos patienter med sviktande njurfunktion (clearance < 50 mL/min) på grund av risken för ackumulation och därmed tox-

iska biverkningar (framför allt svår anemi). Begränsad dokumentation på patienter med njursvikt och/eller pågående hemodialys, som behandlats med IFN och ribavirin i reducerad dos, har publicerats (Evidensgrad 4). Förutsättningarna för att kunna ge ribavirin 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 erytropoietin ges i adekvat dos.

Kreatininclearance är en signifikant bättre prediktor av ribavirin-clearance och därmed av ribavirinkoncentrationen än kroppsvikt. Ribavirin bör därför huvudsakligen doseras efter njurfunktion och inte efter kroppsvikt enbart (Tabell VI) (Evidensgrad 4).

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

Kontraindikationer

Biverkningar

Biverkningar av kombinationsterapi med peg-IFN och ribavirin är vanliga. Peg-IFN alfa-2a och -2b har väsentligen likartad biverkningsprofil (Evidensgrad 1b). I kliniska studier har upp till 15 % av patienterna avbrutit terapin i förtid på grund av biverkningar och hos mer än 20 % krävdes dosjustering, främst till följd av anemi och neutropeni.

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

Fölsamhet till behandlingen är av stor betydelse för behandlingsresultatet. Tillgång till multidisciplinärt team inkluderande behandlande läkare, psykiater, sjuksköterska, kurator och dietist underlättar behandlingens genomförande.

Tabell VI. Förslag till startdos för ribavirin vid nedsatt njurfunktion anpassat efter kreatininclearance hos en patient som väger 70 kg. Modifierad efter Bruchfeld, et al. Therapeutic Drug Monitoring 2002;24:701–8.

Kreatinin-Clearance mL/min	80	60	40	20
Startdos ribavirin mg/dag	800	600	400	400 tre gånger/vecka

Faktaruta 3. Kontraindikationer vid kombinationsbehandling.**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 IFN alfa-2a och peg-IFN 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).
- Hemoglobinopatier (ribavirin).
- Njurinsufficiens (kreatininclearance < 50 mL/min) (se text ovan)!
- 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.

Interferonbiverkningar*Allmänna*

Feber, trötthet, huvudvärk, muskel- och ledvärk, viktnedgång, illamående, mag-tarmsymtom, håravfall, dermatit, överkänslighetsreaktioner.

Lokala

Inflammation vid injektionsstället.

Psykiska

Depression, oro, självmordstankar, irritabilitet, beteendeförändringar, förvirring.

Neurologiska

Huvudvärk, yrsel, koncentrationssvårigheter, sömnsvårigheter, kramper, dimsyn.

Hematologiska

Leuko/granulocytopeni, trombocytopeni, måttlig anemi.

Autoimmuna/immunologiska

Hypotyreos, hypertyreos, diabetes mellitus, hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, SLE-liknande sjukdom.

Övriga

Exacerbation av leversjukdom, hjärtarytmi, pneumonit, sarkoidos, psoriasis, njurinsufficiens, optisk neuropati, retinopati.

Ribavirinbiverkningar*Allmänna*

Huvudvärk, myalgi, mag-tarmsymtom, hosta, hudutslag, klåda.

Hematologiska

Hemolytisk anemi.

Psykiska

Irritabilitet, oro, depression, sömnsvårigheter.

För en fullständig lista över biverkningar, se produktresumé/FASS.

Monitorering och dosjustering under och efter behandlingen

Innan behandling inleds bör ett serum/plasmaprov (utgångsprov) tas och frysas ned för eventuella senare virologiska analyser.

Den basala monitoreringen kompletteras vid samtidig annan sjukdom till exempel hiv (se nedan), diabetes mellitus eller njursjukdom. Monitoreringen kan

Faktaruta 4. Basal monitorering under behandlingen.

HCV-RNA kvantifiering	efter 4, 12 och 24 veckors behandling samt vid behandlingens avslutning (+ prov dag 7, före peg-IFN dos 2, om förkortad behandling (12–16 veckor) över vägs vid genotyp 2–3).
Klinisk undersökning (inklusive vikt)	var tredje månad.
Blodstatus (B-Hb, B-Leukocyter, Poly/mono eller B-Neutro, B-trombocyter)	initialt vecka 1, 2 och 4 och därefter minst var fjärde vecka.
Leverstatus (S-Bilirubin, S-ALAT)	var fjärde vecka.
P-TSH, P-T4 fritt	var tredje månad, samt sex månader efter avslutad behandling.

lämpligen skötas av särskild sköterska som håller kontakt med såväl patient som läkare och som informerar patienterna om provsvar och registrerar biverkningar. Läkarpbesök rekommenderas var tredje månad.

För att bedöma behandlingseffekten bestäms HCV-RNA kvantitativt under behandlingen. Analysen bör göras med metod som har hög känslighet, det vill säga en detektionsgräns på 15–50 IU/mL.

Koncentrationsbestämning av ribavirin

Det saknas idag klar evidens för att rutinmässig plasmakoncentrationsstyrd dosering av ribavirin skulle öka sannolikheten för behandlingsrespons (se bakgrundsdokumentation). Inte heller är koncentrationsbestämning av klarlagd betydelse för att minska biverkningar. Således finns i nuläget inget underlag för att rekommendera rutinmässig monitorering av ribavirinkoncentration vid behandling av hepatit C.

Indikation för plasmakoncentrationsbestämning av ribavirin finns då farmakokinetiken är 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 exponering 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 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 plasmakoncentrationsvärde.

Plasmakoncentration av ribavirin analyseras vid Avdelningen för Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. Om möjligt bör prov tas vid slutet av dosintervallet, 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 peg-IFN-preparaten har följande regler för dosreduktion använts: Vid neutrofilnivåer $< 0,75 \times 10^9/L$ eller trombocyter $< 50 \times 10^9/L$, reduktion till 50–75 % av fulldos. Vid neutrofiler under $0,5 \times 10^9/L$ respektive trombocyter under $25 \times 10^9/L$, temporärt utsättande av interferon. I klinisk praxis fortsätts dock ofta fulldosbehandling även vid lägre nivåer än dessa. Eventuell dosreduktion bör göras efter individuell bedömning. Det bör dock understrykas att temporärt utsättande av interferon medför försämrat behandlingsresultat, varför det helst bör undvikas.

Anemi

I registreringsstudierna har ribavirindosen sänkts vid B-Hb < 100 g/L och temporärt satts ut vid B-Hb < 85 g/L. En bibehållen ribavirindos är dock av stor betydelse för att uppnå utläkning. 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 koronarkärlsjukdom. För att minimera behovet av dosreduktioner kan tillväxtfaktorer användas (se nedan).

Användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer

Erytropoietin rekommenderas till patienter som utvecklar betydande anemi, för att minimera behovet av dosreduktion av ribavirin (särskilt betydelsefullt hos vissa patienter med infektion med genotyp 1 och vissa patienter som re-behandlas på grund av otillräckligt tidigare svar) (Rekommendationsgrad B). Exempel på betydande anemi inkluderar Hb < 100 , kraftig Hb-reduktion eller anemi som är symtomgivande. Erytropoietin rekommenderas även till patienter som

startas på en hög dos ribavirin (Rekommendationsgrad C), till patienter med stor risk för att utveckla anemi av betydelse, och till förväntat svårbehandlade patienter, exempelvis patienter med samtidig njursjukdom och patienter som är organtransplanterade (Rekommendationsgrad C).

Om det är mycket sannolikt att en behandlingskrävande anemi kommer att uppstå, bör man starta erythropoietin ett par veckor innan hepatit C-behandlingen initieras, eftersom dess hemoglobinhöjande effekt sker med en fördröjning på cirka två veckor (Rekommendationsgrad D).

Det finns i dagsläget ingen godkänd dosering för erythropoietin givet i samband med behandling av kronisk HCV. Bäst dokumenterat är erythropoietin i dosen 10 000 IE upp till 40 000 IE subkutant per vecka (Rekommendationsgrad B). Det är dock sannolikt att darbepoetin-alfa givet i motsvarande doser har likvärdig effekt (Rekommendationsgrad D).

Vid insättning av behandling med erythropoietin 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 tillräckligt underlag saknas.

Påverkan på tyreoidfunktionerna

Cirka 5 % av behandlade patienter utvecklar tyreoidfunktionsstörningar, vanligen hypotyreos. Vid hypotyreos kan man oftast fortsätta den antivirala behandlingen med tillägg av substitutionsterapi. Behandlingsorsakad hypotyreos kan ibland vara reversibel efter avslutad hepatit C-behandling. Hypertyreos skall föranleda kontakt med endokrinolog.

Uppföljning efter behandling

HCV-RNA bör analyseras vid behandlingens avslutande (end-of-treatment, EOT). Patienter med negativt HCV-RNA följs upp med ALAT efter tre månader och vid stigande transaminasnivåer bör HCV-RNA kontrolleras. I övrigt kontrolleras HCV-RNA sex månader efter avslutad behandling, samt vid ytterligare ett tillfälle. Patienter som är HCV-RNA-negativa under denna uppföljningsperiod kan anses smittfria och utläkta. Patienterna är dock fortsatt antikroppspositiva och får därför inte lämna blod eller vara organ-donatorer. Patienterna bör också upplysas om att de inte är immuna mot ny HCV-infektion.

Barn med kronisk hepatit C

Förekomsten av kronisk hepatit C-virusinfektion hos europeiska barn är mindre än 0,5 %, medan den i vissa delar av Afrika är upp till 10 %. Cirka 200 barn födda 1990 eller därefter har anmälts med hepatit C i Sverige. Med tanke på det förväntade antalet årligt

smittade via mor-barnöverföring av viruset återspeglar denna siffra troligen en viss underdiagnostik.

Kliniskt kännetecknas hepatit C hos barn av få eller inga symtom. Risken för utveckling av kronicitet förefaller vara lika stor (55–80 %) som hos vuxna. Spontan virologisk utläkning tycks förekomma i viss omfattning fram till fem års ålder.

Utredning och ställningstagande till behandling

För diagnostik av kronisk hepatit C 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. Barn med verifierad kronisk hepatit C bör följas årligen avseende HCV-RNA och leverfunktionsprover.

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 tidiga skolåldern. Genotypning har betydelse för prognostisering av behandlingsutfallet. Med tanke på potentiellt allvarlig långtidsprognos och gott behandlingssvar bör behandling övervägas till alla patienter med infektion med genotyp 2 och 3 (Rekommendationsgrad B). 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.

Preparatval vid behandling av barn med kronisk hepatit C

I kliniska studier på barn gav kombinationsbehandling med konventionellt IFN och ribavirin cirka 50 % kvarstående virologiskt svar i hela gruppen och 80 % för genotyp 2/3-infektioner (Evidensgrad 2a). Kombinationsbehandling med pegylerat IFN och ribavirin har hittills inte visat sig mer effektivt än kombinationen konventionellt IFN och ribavirin (Evidensgrad 2a). Pegylerat IFN anses dock medge fördel för barnet med tanke på färre injektioner. Godkänd ribavirindos är 15 mg/kg/d (Evidensgrad 2a). För peg-IFN alfa-2a finns data som anger optimal dos till 100 µg/m²/vecka (Evidensgrad 2a). Peg-IFN alfa-2b, i kombination med ribavirin, är studerat i doserna 1,0 µg/kg/vecka respektive 1,5 µg/kg/vecka i två separata studier, utan tydlig skillnad i effekt (Rekommendationsgrad B). Det finns dock i dagsläget ingen godkänd dosering för behandling av barn med peg-IFN.

Tabell VII. Behandlingstid och preparatval vid kronisk hepatit C hos barn.

	Genotyp 1 och 4	Genotyp 2 och 3
Behandlingstid	48 veckor	24 veckor
Dos pegylerat IFN s.c.	Peg-IFN α 2a, 100 μ g/m ² /vecka (Rekommendationsgrad B) eller Peg-IFN α 2b, 1,0 μ g/kg/vecka (Rekommendationsgrad B)	Peg-IFN α 2a, 100 μ g/m ² /vecka (Rekommendationsgrad B) eller Peg-IFN α 2b, 1,0 μ g/kg/vecka (Rekommendationsgrad B)
Dos ribavirin p.o.	15mg/kg och dygn delat på 2 doser (Rekommendationsgrad B)	15mg/kg och dygn delat på 2 doser (Rekommendationsgrad B)

För provtagning före och under behandling hänvisas till rekommendationen för vuxna. Dessutom ska längd- och viktutveckling följas vid varje provtagningstillfälle. Data beträffande det prediktiva värdet av HCV-RNA-nivå efter fyra veckors behandling saknas för barn.

Ställningstagande till antiviral terapi bör göras i samarbete med specialistklinik med erfarenhet av behandling av barn med kronisk hepatit C.

Co-infektion med hepatit C och hiv

I en tid av alltmer välfungerande hiv-behandling är komplikationer till kronisk hepatit C en ökande, och i vissa europeiska områden dominerande, orsak till morbiditet och mortalitet bland hiv-patienter. I Sverige uppvisar 15 % av hiv-patienterna antikroppar mot hepatit C.

HCV-behandling av hiv-patienter bör ske i nära samarbete mellan läkare med god kompetens för behandling av respektive infektion.

Vem ska behandlas och när?

- Samma rekommendationer avseende indikation och kontraindikationer för HCV-behandling gäller som för patienter utan samtidig hiv (Rekommendationsgrad A). Faktorer som predikterar behandlingsutfall är desamma som för patienter utan samtidig hiv (genotyp, virusmängd, fibrosgad).
- För patienter som inte påbörjat hiv-medicinering (ART) ges med fördel HCV-behandling före insättning av ART – förutsatt att HCV-behandlingen bedöms vara avslutad innan immunstatus motiverar start av hiv-behandling. Förbättrade kunskaper om interaktioner mellan läkemedlen har medfört att samtidig behandling av hiv och HCV generellt inte är problematiskt.
- Patienter med pågående ART ska ha en stabil behandling och icke detekterbart hiv-RNA i plasma. Vissa läkemedel ska undvikas för att behandlingsutfallet inte ska påverkas negativt (se nedan).
- CD4-talet vid start av HCV-behandling har inte korrelerat till terapiutfallet för co-infekterade patienter med HCV genotyp 2/3 (Evidensgrad 1b). För patienter med infektion med genotyp 1 är behandlingssvaret sannolikt något sämre vid låga CD4-tal (Evidensgrad 1b). Ett lågt CD4-tal

trots längre tids framgångsrik virologisk kontroll utgör dock inte en kontraindikation för hepatit C-behandling.

Förberedelse inför behandling

- Ställningstagande till biopsi för utvärdering av fibrosgad inför HCV-behandling sker enligt gällande rekommendation för patienter utan hiv och rekommenderas generellt för patienter med genotyp 1-infektion.
- Nedanstående hiv-läkemedel ska undvikas under hepatit C-behandlingen. Justering ska göras i god tid inför start av HCV-behandlingen.
 - a) **zidovudin** (Retrovir, Combivir, Trizivir): anemirisk av ribavirin ökar markant vid samtidig behandling med zidovudin. Sänkt ribavirindos medför lägre chans till utläkning (Rekommendationsgrad B).
 - b) **didanosin** (Videx): risken för laktacidosis under HCV-behandling ökar vid kombination av didanosin och ribavirin (Rekommendationsgrad B).
 - c) **abakavir** (Ziagen, Kivexa, Trizivir): har i flera studier korrelerat till sämre behandlingssvar. Både abakavir och ribavirin är guanosinanaloger, varför de troligtvis interagerar intracellulärt – med lägre koncentrationer av fosforylerad (aktiv) substans som följd (Rekommendationsgrad B).
 - d) Man kan överväga att undvika **atazanavir** (Reyataz) på grund av ökad risk för manifesterad ikterus; ribavirin medför viss hemolys, atazanavir hämmar konjugering av bilirubin (Rekommendationsgrad D).

Behandling

Duration

För patienter som inte tidigare genomgått HCV-behandling baseras durationen på det initiala virologiska svaret med samma stoppregler som monoinfekterade patienter. Patienter som ej uppnår pEVR liksom alla patienter med påvisbart HCV-RNA vecka 24 bör avsluta behandlingen (Evidensgrad 1a).

Genotyp 1 eller 4

48 veckors behandling rekommenderas till patienter med RVR och/eller cEVR (Rekommendationsgrad A). För patienter med pEVR kan 72 veckors behandling övervägas (förutsatt negativt HCV-RNA vecka

24), i analogi med resultat hos monoinfekterade (Rekommendationsgrad D).

Genotyp 2 eller 3

24 veckors behandling rekommenderas till patienter med RVR och/eller cEVR (Rekommendationsgrad B). En förutsättning för 24 veckors behandling är att ribavirindosen kan hållas adekvat hög. För patienter utan RVR, men med cEVR skall 48 veckors behandling övervägas vid komplicerande faktorer (sänkt ribavirindos, grav leverskada) (Rekommendationsgrad B). Patienter med endast pEVR behandlas i 48 veckor (förutsatt negativt HCV-RNA vecka 24) (Rekommendationsgrad D).

Dosering

Peg-IFN: Peg-IFN alfa-2a 180 µg eller peg-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg per vecka (Rekommendationsgrad A).
 Ribavirin: 1000/1200 mg (brytpunkt 75 kg) per dag fördelat på 2 doser (Rekommendationsgrad B).

Kommentar dosering

- Att vid behov sänka peg-IFN dos till 135 µg (alfa-2a) respektive 1,0 µg/kg (alfa-2b) har sannolikt liten påverkan på behandlingsutfallet (Evidensgrad 3b).
- Sänkning av ribavirindos bör undvikas oavsett genotyp då detta medför minskad chans till utläkning. Vid behov kan tillägg av erytropoietin övervägas för att möjliggöra bibehållen dos. Angiven ribavirindosering (1 000/1 200 mg) är grunden för aktuell rekommendation för behandlingsduration (Evidensgrad 1b).

Provtagning under behandling

Behandling med peg-IFN och ribavirin medför ingen negativ effekt på den virologiska kontrollen av hiv, tvärtom ses ofta en sänkning av hiv-RNA-nivåerna. Hos patienter utan ART ses ofta också en viss sänkning av hiv-RNA-nivåerna. Under behandling med peg-IFN 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 4:e till var 6:e månad)
- övrig provtagning som vid HCV-behandling av monoinfekterade patienter.

Behandling av patienter med tidigare relaps/non-respons

Det finns inga specifika studier av co-infekterade patienter med uteblivet terapivar eller med relaps. För dessa patienter gäller därför samma rekommendationer som för HCV-patienter utan hiv det vill säga ny behandling kan övervägas till patienter som inte erhållit optimal regim (dosering och duration) vid föregående tillfälle.

Levertransplantation vid hepatit C

Utredning inför levertransplantation ska omfatta:

- HCV-genotypning samt kvantitativ bestämning av HCV-RNA.
- Dokumentation av eventuell tidigare HCV-behandling och resultat av denna.
- Kontrastförstärkt ultraljud alternativt datortomografi eller MR-undersökning med frågeställningen hepatocellulär cancer.

Behandling före transplantation

Möjlighet till behandling av hepatit C-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.

Behandling efter levertransplantation

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

Alla patienter som är viremiska inför transplantationen återfår viremin strax efteråt. För närvarande saknas dock data som stödjer tidig behandling för att undvika histologiskt recidiv av hepatit. Hepatit C-behandling bör därför endast ges då histologiska tecken till recidiv föreligger. För att diagnostisera histologiska recidiv är det nödvändigt med biopsier enligt standardiserat schema, förslagsvis årligen. Det första ställningstagandet till behandling bör göras vid 1-årsbiopsin, eller tidigare vid kliniska tecken till recidiv.

Levertransplanterade patienter har ibland svårt att genomföra den antivirala behandlingen. Om behandlingen kan fullföljas kan man dock förvänta sig svar i form av SVR i paritet med det hos ej transplanterade patienter. Även efter levertransplantation svarar patienter med infektion med genotyp 2 och 3 bättre än patienter med genotyp 1 och 4.

Behandlingsrekommendationer

- Behandling ges med peg-IFN + ribavirin. Rekommenderad behandlingsduration för genotyp 1 och 4 är 48 veckor, för genotyp 2 och 3 är den 24 veckor (Rekommendationsgrad B).
- Dosering: Behovet av dossänkning på grund av nedsatt njurfunktion är mindre vid behandling med peg-IFN alfa-2a än med peg-IFN alfa-2b. Tolerabilitet för ribavirin varierar kraftigt i denna patientgrupp.
- Erytropoietinbehandling med start två veckor före påbörjad antiviral behandling bör ges för att möjliggöra adekvat ribavirindos (Rekommendationsgrad D). Uppehåll i den antivirala behandlingen bör undvikas i möjligaste mån.

- HCV-RNA-nivåer och viruskinetik ska monitoreras. Om HCV-RNA fortfarande är positivt vid behandlingsvecka 12 är sannolikheten för SVR vid 48 veckors behandling mycket låg, och utsättning av behandling bör därför övervägas (Rekommendationsgrad B).

Nya möjligheter inom antiviral behandling av hepatit C

Den idag tillgängliga behandlingen med pegylerat interferon i kombination med viktbaserat ribavirin är otillräcklig för patienter med hepatit C genotyp 1, eftersom endast hälften av dessa patienter uppnår bestående virologisk utläkning. Det finns således ett stort behov av nya läkemedel med andra verkningsmekanismer. Interferon och ribavirin är antiviraler, men utövar delvis sin effekt indirekt via en potentiering/modulering av immunsystemet. De nya läkemedel som är under utveckling verkar däremot direkt på hepatit C-virus via hämning av olika virusspecifika enzymer, såsom proteashämmare och polymerashämmare, både av typen nukleosidanaloger och av icke-nukleosidanaloger. Dessa antiviraler utvärderas för närvarande som tillägg till dagens behandling i klinisk fas I- till III-prövningar. I väntan på de nya läkemedlen kan bättre behandlingsresultat och kostnadseffektivitet uppnås genom att optimera användningen av pegylerat interferon och ribavirin.

Optimerad användning av läkemedel som är tillgängliga i dag

Optimerad användning av pegylerat interferon och ribavirin kan i viss mån åstadkommas genom individualisering av doseringen. Än viktigare är dock att anpassa behandlingstiden till det tidiga terapivaret. Införandet av 24 veckors behandling av genotyp 1-infektion till individer med negativt HCV-RNA efter fyra veckors behandling var ett första steg i denna riktning. Det finns även stöd för att förlänga behandlingen till 72 veckor för patienter med infektion med genotyp 1 som alltså är HCV-RNA-positiva efter tolv veckors behandling. Troligen kan denna princip utvecklas så att tidpunkten för negativt HCV-RNA avgör behandlingsdurationen på ett än mer flexibelt sätt.

En alternativ strategi till att styra behandlingen med ledning av tidpunkten för negativt HCV-RNA-test är att i stället följa det tidiga terapivaret kvantitativt och få en dynamisk bild av behandlingssvaret. Denna information kan användas både för beslut att tidigt avbryta behandlingen om den är ineffektiv och för att avgöra behandlingstidens längd. Dessutom kan den delges patienten för att förbättra följsamheten till behandlingen. Med denna strategi skulle man mer effektivt kunna utnyttja informationen från dagens förbättrade metoder att kvantifiera virus-RNA och *räkna ut* tidpunkten när HCV-RNA-nivån är ≈ 0 , vilket kan ligga till grund för bedömningen av lämplig behandlingsduration. På så vis undviker

man att mätosäkerheten vid HCV-RNA-nivåer nära detektionsgränsen påverkar durationen av behandlingen. Även om kunskapen om hur kinetiken ska användas ännu är otillräcklig, kan tidiga kvantifieringar redan nu rekommenderas som ett komplement till den gängse bedömningen av "rapid" och "early" virological response.

En fördel med att styra behandlingen med ledning av kinetiken (så kallad "response guided therapy") är att olika prediktiva faktorer som ålder, fibrosgrad och HCV-RNA-nivå före behandlingsstart påverkar viruskinetiken så att deras effekt i hög grad ingår i kinetikparametern. En snabb minskning av HCV-RNA-nivån hos en äldre individ med uttalad fibros ger till exempel stöd för att kortare behandling kan ges trots ogynnsamma prediktiva faktorer. Möjligen vägs även den starkaste prediktorn, genotypen, in och kanske skulle det kinetiska svaret kunna styra behandlingsdurationen oberoende av genotypen. Det starka sambandet mellan genotyp och kinetik, med hög sannolikhet för långsam minskning av HCV-RNA vid genotyp 1, påverkar dock tidpunkterna för när HCV-RNA-kvantifieringar bör utföras. Vid genotyp 1-infektion förefaller provtagning efter 2, 3 och 4 veckor ge en bra bild av kinetiken, medan tidigare provtagning (t.ex. efter 7 och 14 dagar) är att föredra för individer med genotyp 2 och 3 eftersom en stor andel av dessa individer är HCV-RNA-negativa redan efter fyra veckor.

Rätt använd och tolkad med kunskap och omdöme kan kvantitativ analys av det tidiga terapivaret redan nu vara av kliniskt värde, även om strikta direktiv för hur analysresultaten ska styra behandlingen saknas.

Nya läkemedel under utveckling

Direktverkande antiviraler stöter på andra problem än nuvarande behandling med interferon/ribavirin på grund av den stora risken för resistensutveckling. Inom området antiviraler finns mycket att lära från utvecklingen och användandet av hiv-läkemedel. Hepatit C-virus har liksom hiv en mycket hög virusomsättning *in vivo* och under replikationen genereras kontinuerligt ett stort antal slumpmässiga mutationer. För att läkemedelsbehandling med antiviraler skall vara framgångsrik måste behandlingen ha en hög "genetisk barriär" mot resistensutveckling. Detta får som konsekvens att behandlingen kommer att inkludera flera medel med olika verkningsmekanismer och att läkemedelsutvecklingen initialt kan förväntas inriktas på HCV genotyp 1. De erfarenheter som hittills gjorts i kliniska prövningar, framförallt med proteashämmare, indikerar att dessa medel i kombination med dagens standardbehandling ger en klart ökad chans till utläkning. Med proteashämmare, såväl under monoterapi och – som befarat – vid tillägg till standardbehandling för patienter med tidigare utebliven respons på interferon/ribavirin (det vill säga funktionell monoterapi), ses dock en snabb resistensutveck-

ling och utebliven effekt. Vidare har resistent virus detekterats vid relaps hos patienter efter behandling med proteashämmare plus standardbehandling. Preliminära data indikerar att polymerashämmare, av typ nukleosidanaloger, har en högre resistensbarriär än vad som setts med proteashämmare. Eftersom HCV inte anses ha någon egentlig latent reservoar är det logiskt att det virus som finns kvar efter en tids behandling som inkluderar en direkt antiviral substans, uppvisar resistens mot densamma.

Det finns ännu inga kliniska data presenterade avseende olika nya läkemedelsklasser givet i kombination. *In vitro*-data är dock lovande med utebliven resistensutveckling vid kombination av proteas- och polymerashämmare.

Sammanfattningsvis finns ett flertal nya läkemedel med antiviral effekt mot HCV under utveckling. Aktuella data tyder på att optimal användning av dessa kommer att innefatta en kombination av läkemedel från mer än en klass, för att förhindra resistensutveckling. Detta gäller framför allt de patienter som inte svarar på dagens standardbehandling – det vill säga de som är i störst behov av nya alternativ. Detta ställer stora krav på både tillverkare, regulatoriska myndigheter och kliniker framöver. Med en försiktig och genomtänkt strategi kan det finnas goda förutsättningar att i framtiden kunna bota ett betydligt större antal patienter än vad som nu är fallet.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

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

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Farmaceut Pia Bylund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Ann-Sofi Duberg
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Docent Styrbjörn Friman
Transplantationscentrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Docent, överläkare Björn Fischler
Barnens sjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Senior expert Barbro Gerdén
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare Filip Josephson
Avdelning för klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Infektionsläkare Olle Karlström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Martin Lagging
Viro Lab
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Docent, överläkare Magnus Lindh
Viruslaboratoriet
Guldhedsgatan 10 B
413 46 Göteborg

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

Docent, överläkare Olle Reichard
Infektionskliniken
Centrallasarettet
721 89 Västerås

Överläkare Per Sangfelt
Infektionskliniken och sektionen för
gastroenterologi
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Docent, överläkare Robert Schvarcz
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Ingrid Uhnoo
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Hans Verbaan
Sekt för Med Gastroenterologi/Medicinkliniken
Universitetssjukhuset Malmö
Postrum 35
205 02 Malmö

Överläkare Ewa Wallmark
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset Malmö
205 02 Malmö

Professor Ola Weiland
Infektion I 73
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Docent, överläkare Rune Wejstål
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Östra sjukhuset
413 85 Göteborg

Överläkare Anders Widell
Klinisk Mikrobiologi
Universitetssjukhuset Malmö
205 02 Malmö

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på
www.lakemedelsverket.se

