

Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn

– bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Boceprevir och telaprevir

– den första generationens NS3/4A-hämmare

Filip Josephson

Båda dessa preparat är linjära hämmare av hepatit C-virusets (HCV) NS3/4A-proteas, vars aktivitet är nödvändig för virusets replikation. Båda preparaten är utvärderade för behandling av HCV genotyp 1 och godkända för både behandlingsnaiva och erfarna patienter (oavsett tidigare responskategori) med infektion av denna genotyp. Effekt hos patienter med dekompenenserad leversjukdom har inte studerats, då preparaten i hittintills utvärderade kombinationsregimer måste ges tillsammans med ett interferonpreparat. Studier hos HCV-HIV co-infekterade pågår, men SVR-data föreligger ej i skrivande stund. Det som följer är en beskrivning av dessa två nya preparat, med särskilt fokus på den regulatoriska bedömningen av evidens för effekt och behandlingsstrategier i olika populationer. Där ingen specifik referens anges härrör data från den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) bedömningsrapporter för Victrelis respektive Incivo, som finns tillgängliga via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf, respektive http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf.

Boceprevir (Victrelis)

Boceprevir var den första NS3/4A-hämmaren som godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten, och behandlas därför först i detta dokument.

Primär farmakodynamik

Boceprevir har 50 % inhibitorisk koncentration (IC₅₀) i replikationssystemet mot HCV genotyp 1a och 1b som är under 1 mikromolar. Trots likartad potens mot subtyperna 1a och 1b är den kliniska aktiviteten mot den senare högre, vilket beror på en högre resistensbarriär. I en enzymatisk assay var potensen mot genotyp 2a och 3a-proteasen i samma storleksordning som mot genotyp 1. Boceprevir har dock inte utvärderats för behandling av andra genotyper än 1.

Farmakokinetik och interaktionspotential med andra läkemedel

Boceprevir måste administreras med föda och uppvisar mättningsbar absorption med en mindre än dosproportionell ökning av exponering vid ökande doser. Proteinbindningsgraden är cirka 75 % och halveringstiden i plasma tre till fyra timmar. Substansen metaboliseras via aldo-ketoreduktas samt till en mindre del av CYP3A, och elimineras huvudsakligen biliärt-fekalt. Inga dosjusteringar är nödvändiga vid lever- eller njurinsufficiens. Boceprevir är en potent hämmare av CYP3A och förväntas därför uppvisa en stor potential för metabola läkemedelsinteraktioner. Dessvärre är denna potential hittintills endast utredd i en begränsad omfattning, och data saknas för flera betydelsefulla preparat för sambehandling (se produktresumé).

Fas II-programmet

Den huvudsakliga dos-responsstudien för boceprevir var P03659 (RESPOND-1), i vilken tidigare non-responders till peginterferon-ribavirinbehandling randomiserades till ett flertal olika doser i kombination med peginterferon alfa-2b, med eller utan ribavirin. Denna studie avslutades i förtid och alla kvarvarande patienter i studien erhöll den högsta prövade dosen, 800 mg tre gånger per dag, och i tillämpliga fall tillägg av ribavirin. Detta eftersom lägre doser och behandling utan ribavirin visat otillräcklig virologisk effekt. Denna avbrutna prövning är i övrigt svår att uttolka.

Den andra fas II-studien var P03523 (SPRINT-1). I denna prövning i behandlingsnaiva erhöll alla patienter boceprevir 800 mg × 3 (den registrerade dosen) tillsammans med peginterferon alfa-2b och ribavirin. Patienterna randomiserades till 28 eller 48 veckors totalbehandling, med eller utan en fyra-veckors- ”lead-in”-period med endast peginterferon alfa-2b och ribavirin. I övrigt administrerades alla tre preparaten under hela behandlingsperioden. Det fanns även en lågdos-ribavirinarm som visade bristande virologisk effekt.

Användningen av en lead-in-period gjorde det möjligt att bedöma effekten av trippelbehandlingen som en funktion av respons till peginterferon alfa-2b och ribavirin vid vecka 4.

Studien visade att patienter med ungefär < 3 log₁₀ nedgång i HCV-RNA under lead-in-perioden hade högre sannolikhet för SVR om de erhöll 48 veckors totalbehandling än om de erhöll 28 veckors behandling. För patienter med > 3 log₁₀ nedgång sågs ingen ökad effekt av en längre behandlingsduration. Dessa resultat låg till grund för de responsstyrda behandlingsalgoritmerna som prövades i fas III.

En annan observation var en något lägre frekvens av virologisk svikt hos patienter som randomiserats till armar med lead-in-period. Denna effekt var dock liten och icke statistiskt signifikant. Detta bidrog till att lead-in-förfarandet användes i fas III-studierna. Det förblir dock oklart om lead-in-perioden verkligen ökar den virologiska responsen vid boceprevirbehandling.

De pivotala studierna

De pivotala studierna för boceprevir är P05216 (SPRINT-2) och P05101 (RESPOND-2).

I P05216 randomiserades behandlingsnaiva patienter till endera av tre behandlingsarmar:

1. Boceprevir RGT (response guided therapy): Peginterferon alfa-2b och ribavirin i fyra veckor, följt av boceprevir, peginterferon alfa-2b och ribavirin i 24 veckor. För patienter som uppvisade odetekterbart HCV-RNA vid vecka 8 (TW 8-24-respons) och fortsatt vid alla mättillfällen, avslutades behandlingen vid vecka 28. Patienter som inte nådde TW 8-24-respons fortsatte med ytterligare 20 veckors behandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin (men ej boceprevir).
2. Boceprevir/PR48: Peginterferon alfa-2b och ribavirin i fyra veckor, följt av boceprevir, peginterferon alfa-2b och ribavirin i 44 veckor.
3. PR48: Peginterferon alfa-2b och ribavirin i 48 veckor.

Tabell I visar behandlingsutfall i ITT-populationen.

Tabell I.

	Boceprevir-RGT (n = 368)	Boceprevir /PR48 (n = 366)	PR48 (n = 363)
SVR (%)	63,3	66,1	37,7
Relaps (%)*	9,3	9,1	22,2

*Nämnare är patienter med odetekterbart virus vid avslutad behandling.

Statistiskt signifikant överlägsenhet gentemot placebo demonstrerades för båda boceprevirarmarna.

Studien utgjorde även en jämförelse mellan olika behandlingsstrategier för två olika grupper av patienter – de som nådde TW 8-24-respons och de som inte gjorde det. Andelen patienter som uppnådde TW 8-24-respons och erhöll förkortad behandling i SPRINT-2 var ungefär 45 %. I Tabell II jämförs utfallet för dessa patienter i RGT-armen med utfallet för patienter som uppnådde TW 8-24-respons och som randomiserats till 48 veckors totalbehandling (44 veckors trippelbehandling) oavsett tidig respons.

Tabell II.

Patienter med TW 8-24-respons	Boceprevir-RGT (n = 162)	Boceprevir/PR48 (n = 161)
SVR (%)	96,3	96,3
Relaps (%)*	3,1	1,3

*Nämnare är patienter med odetekterbart virus vid avslutad behandling.

Det 95-procentiga konfidensintervallet för skillnaden i SVR mellan 28 veckors och 48 veckors totalbehandling var -4,1 till 4,1 %. Således kunde ingen ytterligare effekt av behandling bortom 28 veckor påvisas för behandlingsnaiva patienter som uppnådde TW 8-24-respons.

Utfallet för motsvarande jämförelse mellan patienter som inte nådde TW 8-24-respons, och som inte avbrutit behandlingen innan vecka 28, ser ut som följer. Alla patienterna i denna jämförelse erhöll 48 veckors behandling totalt. Patienterna i RGT-armen erhöll dock endast peginterferon alfa-2b och ribavirin under de sista 20 veckorna, till skillnad från patienterna i armen med fix behandlingsduration som erhöll trippelbehandling hela vägen efter lead-in-perioden.

Tabell III.

Patienter som ej nått TW 8-24-respons och som inte avbrutit behandlingen innan vecka 28	Boceprevir-RGT (n = 68)	Boceprevir/PR48 (n = 73)
SVR (%)	66,2	75,3
Relaps (%)*	13,5	14,1

*Nämnare är patienter med odetekterbart virus vid avslutad behandling.

Notabelt är att konfidensintervallet för skillnaden i SVR mellan 24 och 44 veckors behandling med boceprevir (mot bakgrund av 48 veckors total behandlingsduration) sträcker sig från -24,4 till 6,3 %. Studien saknade således statistisk styrka för att avgöra optimal duration av boceprevirbehandling hos patienter som inte uppnådde TW 8-24-respons. Punkt-estimatet är dock till fördel för en längre boceprevirbehandling än 24 veckor, och kompatibelt med en betydligt ökad sannolikhet för SVR vid förlängd boceprevirbehandling. Slutsatsen att behandlingsdurationen med boceprevir bör vara längre än 24 veckor hos patienter som inte når TW 8-24-respons stöds av en ökad frekvens virologisk svikt under månaden som följde boceprevirusättningen.

I P05101 inkluderades behandlingserfarna patienter som tidigare haft relaps eller som haft ”partiell respons” (≥ 2 log₁₀ nedgång i HCV-RNA vid vecka 12 av behandling med peginterferon alfa och ribavirin, men ej nått odetekterbarhet). Tidigare ”null responders” (< 2 log₁₀ nedgång av HCV-RNA vid vecka 12) inkluderades ej. Patienterna randomiserades till endera av följande tre armar:

1. Boceprevir-RGT: Peginterferon alfa-2b och ribavirin i fyra veckor, följt av boceprevir, peginterferon alfa-2b och ribavirin i 32 veckor. För patienter som uppnådde TW

8-respons avslutade behandlingen här. Patienter som inte nådde TW 8-respons fortsatte med ytterligare tolv veckors peg-interferon alfa-2b och ribavirinbehandling (men ej boceprevir).

2. Boceprevir/PR48: Peginterferon alfa-2b och ribavirin i fyra veckor, följt av boceprevir, peginterferon alfa-2b och ribavirin i 44 veckor.
3. PR48: Peginterferon alfa-2b och ribavirin i 48 veckor.

Tabell IV visar behandlingsutfall i ITT-populationen, uppdelat på tidigare relapsers och tidigare "partial responders".

Båda boceprevirarmarna var statistiskt signifikant överlägsna behandling med enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin.

Vad gäller jämförelsen mellan de båda boceprevirbehandlingsstrategierna var punkttestimaten till fördel för 48-veckors-armen i båda tidigare responsstrata. När man, i analogi med analysen ovan av den pivotala studien i behandlingsnaiva, betraktar patienter som uppnått TW 8-respons (och således förkortad behandling till 36 veckor) för sig, och därutöver *endast inkluderar patienter som faktiskt erhållit minst 36 veckors behandling*, såsom är lämpligt vid en analys av non-inferiority-karaktär, ser jämförelsen mellan 36 och 48 veckors totalbehandling ut som i Tabell V.

I detta stratum var skillnaden i SVR statistiskt signifikant till förmån för 48 veckors total behandling. Som väntat i en situation där kortare terapi inte ger likvärdig effekt, orsakades skillnaden av en högre relapsfrekvens vid kortare behandling. Det procentiga konfidensintervallet för ökningen i relaps-frekvens vid förkortad behandling sträckte sig från 0,3 till 16,8 %, till förmån för den längre behandlingen. Relaps sågs i liknande frekvens hos tidigare relapsers och tidigare "partial responders" som fick förkortad behandling.

Vad gäller patienter som inte uppnådde TW 8-respons och som *erhöll minst 36 veckors behandling* såg utfallen i de båda boceprevirarmarna ut enligt Tabell VI. Notera att skillnaden i behandling här är att patienterna i RGT-armen endast fick peginterferon alfa-2b och ribavirin under de sista tolv veckorna av behandlingen, medan de övriga erhöll trippelterapi under denna tid.

Vid denna jämförelse sågs således ingen fördel med att fortsätta boceprevirterapi bortom 32 veckors behandling. Det bör dock noteras att antalet patienter är litet och att formell non-inferiority för kortare jämfört med längre boceprevirbehandling inte har visats.

Rekommenderade behandlingsskolor vid boceprevirbehandling (cirrotiker och tidigare "null responders" undantagna)

På basen av dessa fynd drog europeiska regulatorer följande slutsatser beträffande lämpliga behandlingsskolor vid boceprevirbaserad terapi. För behandlingsnaiva patienter som uppnår TW 8-24-respons rekommenderas totalt 28 veckors behandling, inklusive fyra veckors lead-in följt av 24 veckors trippelbehandling, då detta visat sig lika effektivt som 48 veckors totalbehandling. För behandlingsnaiva patienter som inte uppnår tidig respons enligt ovan framgick att 24 veckors behandling med boceprevir sannolikt inte är tillräckligt. I studien av behandlingserfarna sågs ingen virologisk svikt under fortsatt peginterferon alfa-2b och ribavirinbehandling hos 35 patienter som satte ut boceprevir vid behandlingsvecka 36. På denna basis gjordes en "bridging"-analys mellan studierna, med slutsatsen att medan 24 veckors boceprevirbehandling är för lite i denna patientgrupp, är fulla 44 veckor sannolikt onödigt långt. I ljuset av boceprevirs hematologiska biverkningar (se nedan) framstod den sannolika risk-nyttan för en rekommenderad 32 veckors boceprevirbehandling som bättre än 44 veckor. Den totala behandlingsskolor är 48 veckor.

Vad gäller tidigare relapsers eller "partial responders" med TW 8-respons som fullföljt 36 veckors behandling sågs signifikant lägre SVR-frekvens än vid ytterligare tolv veckors behandling. Hela skillnaden var driven av relaps. Därför drogs slutsatsen att ytterligare tolv veckors behandling var lämplig. Då det inte fanns indikation på ytterligare värde av förlängd boceprevirbehandling rekommenderas att endast peginterferon alfa-2b och ribavirin ges under de sista tolv veckorna. Samma algoritm rekommenderas för dessa patientkategorier om de inte uppnår TW 8-respons.

Tabell IV.

	Boceprevir-RGT	Boceprevir/PR48	PR48
Tidigare relapsers	n = 105	n = 103	n = 51
SVR (%)	68,6	74,8	29,4
Tidigare "partial responders"	n = 57	n = 58	n = 29
SVR	40,4	51,7	6,9

Tabell V.

Patienter med TW 8-respons (som erhållit minst 36 veckors behandling)	Boceprevir-RGT (n = 71)	Boceprevir/PR48 (n = 73)
SVR (%)	88,7	97,3
Relaps (%)*	10,1	0

*Nämnare är patienter med odetekterbart virus vid avslutad behandling.

Tabell VI.

Patienter som ej nått TW8-respons och som behandlats i minst 36 veckor	Boceprevir-RGT (n = 35)	Boceprevir/PR48 (n = 40)
SVR (%)	80,0	72,5
Relaps (%)*	17,6	19,4

*Nämnare är patienter med odetekterbart virus vid avslutad behandling.

Tabell VII.

Nedgång i HCV-RNA vid vecka 4	SVR n/N (%)		
	Boceprevir-RGT	Boceprevir/PR48	PR48
< 0,5 log ₁₀	13/47 (28)	11/37 (30)	0/25 (0)
0,5–1 log ₁₀	14/50 (28)	25/58 (43)	3/58 (5)

Behandlingens duration i denna patientkategori är således inte baserad på tidig virologisk respons.

Värt att notera är att europeiska regulatorer och amerikanska FDA dragit olika slutsatser beträffande lämplig behandlingsduration för tidigare relapsers och "partial responders" som når TW 8-respons. Europeiska regulatorer valde att huvudsakligen beakta den statistiskt signifikanta fördelen för längre behandling hos patienter som behandlats lika under de första 36 veckorna ("as treated"-analys), under antagandet att denna analys hade störst sensitivitet samt var mest relevant för det kliniska beslutsfattandet vid vecka 36. FDA valde att i första hand beakta utfall hos patienter som behandlats lika fram till vecka 8 – således en sorts modifierad ITT-approach – varvid den totala skillnaden i effekt mellan strategierna tedde sig försumbar. Dessutom omklassificerade FDA behandlingsutfall hos några patienter (1). Bakom dessa skilda tolkningar ligger det faktum att studiens storlek inte medger en säker konklusion.

Indikationen för boceprevir hos tidigare "null responders"

Som nämnts studerades inte tidigare "null responders" (för definition, se ovan) i boceprevirs fas III-program. Likväl drog europeiska regulatorer slutsatsen att boceprevir har tilläggs effekt över peginterferon alfa-2b och ribavirin även i denna patientkategori. Denna slutsats möjliggjordes av att en lead-in-period användes i de pivotala studierna. Tabell VII visar behandlingsutfall hos patienter med < 1 log₁₀-nedgång i HCV-RNA vid vecka 4 (slutet av lead-in) i studie P05216 (behandlingsnaiva).

Det är en självklarhet att en behandlingsnaiv population innehåller alla strata av framtida responsmönster till peginterferon alfa och ribavirin. Som framgår av Tabell VII var den överlägsna effekten av boceprevirtillägg tydlig även hos de patienter som har allra sämst interferonrespons. Via extrapolation antogs detta fynd även vara relevant för patienter med faktisk erfarenhet av "noll-respons" på behandling med peginterferon alfa och ribavirin. På grund av osäkerhet om optimal behandlingsduration valdes att rekommendera trippelbehandling i 44 veckor efter lead-in till tidigare "null responders", om patienten tolererar detta.

Effekt och behandlingsduration hos patienter med cirros

I P05216-studien (behandlingsnaiva) behandlades totalt drygt 50 patienter med cirros. Punkttestimaten för respons i boceprevirarmarna var 31 % (boceprevir-RGT) samt 42 % (boceprevir/PR48), jämfört med 46 % i PR48-armen. Punkttestimatet bland kontrollarmens 13 cirrotiker är oväntat högt, och högre än i hela kontrollgruppspopulationen. P05101 (behandlingserfarna) inkluderade 49 patienter med cirros, varav 39 erhöll boceprevir i endera armen. Punkttestimatet för SVR var klart högre i 48-veckorsarmen med boceprevir än i RGT-armen (77 % mot 35 %, 0 % i PR48-armen). Det ringa antalet patienter med cirros gjorde att optimala behandlingsdurationer för denna grupp inte kunde fastställas. Därutöver hade telaprevirprogrammet ställt i fråga huruvida förkortad behandling till cirrotiker med tidig virologisk respons är lämplig (se nedan). Slutligen antogs att missad SVR har potentiellt störst medicinska konsekvenser i denna grupp. På denna grund rekommenderas i produktresumén en total behandlingsduration på 48 veckor, inklusive 44 veckors trippelbehandling, med det proviso att boceprevirbehandlingen kan tvingas avbrytas tidigare om bristande tolerabilitet föreligger.

Biverkningsprofil

De huvudsakliga biverkningarna av boceprevir är hematologiska. I studierna sågs ett tillägg till den peginterferon alfa- och ribavirin-associerade anemin på cirka 10 g/L. Det verkliga tillägget till anemin är dock av allt att döma större och går inte exakt att bedöma, då erytropoietinanvändning var tillåten och extensiv i studierna. 43 % av patienterna som behandlades med boceprevir erhöll erytropoietin, att jämföra med 24 % av patienterna i kontrollgrupperna. Trots detta reducerades ribavirindosen på grund av anemi hos cirka 30 % av patienterna som fick boceprevir i fas III-studierna, att jämföra med under 20 % i kontrollgruppen. Dossänkning av ribavirin på grund av anemi var inte förknippad med minskad sannolikhet för SVR. Erytropoietinanvändningen i boceprevirprogrammet var inte randomiserad, utan gavs enligt den behandlande läkarens bedömning. Således är det inte klarlagt huruvida erytropoietinstöd ökar sanno-

likheten för SVR vid boceprevirbehandling. En pågående randomiserad studie undersöker detta.

Tillägg av boceprevir ökar på den interferonassocierade neutropenin och trombocytopenin. Andelen patienter med neutrofiler $< 0,5 \times 10^9/L$ var 7 % bland patienter behandlade med boceprevir mot 4 % bland patienter i kontrollgrupperna. Boceprevir var associerat med en ökad risk för allvarliga eller livshotande infektioner. En mellanstudiejämförelse indikerar att risken för allvarlig neutropeni och infektioner kan vara större när boceprevir kombineras med peginterferon alfa-2a jämfört med 2b.

I boceprevirs övriga biverkningsprofil noteras dysgeusi (dålig smakupplevelse) samt eventuellt även ökade neuropsykiatriska biverkningar.

Telaprevir (Incivo)

Primär farmakodynamik

Telaprevir har IC50 mot genotyp 1a- och 1b-replikon i submikromolära koncentrationer. Potensen mot genotyp 2-proteaset är i samma storleksordning som mot genotyp 1, medan aktiviteten mot genotyp 3 och 4 är lägre. Trots likartad antiviral potens mot subtyp 1a och 1b (wild-type), är den kliniska aktiviteten mot 1b högre på grund av högre resistensbarriär. Telaprevir har endast utvärderats *in vivo* mot andra genotyper än 1 i korttidsstudier med varierande resultat.

Farmakokinetik och interaktionspotential med andra läkemedel

Telaprevir måste intas med föda. Farmakokinetiskt uppvisar telaprevir vid multipel dosering mättningsbar farmakokinetik, med avtagande exponeringsökning vid ökande doser över den rekommenderade. Proteinbindningsgraden är cirka 70 % och halveringstiden i plasma vid steady-state cirka tio timmar. Telaprevir metaboliseras av CYP3A och är därutöver en potent hämmare av CYP3A. Preparatet uppvisar således en komplicerad interaktionspotential som är betydligt mera välutredd än vad som gäller för boceprevir. Produktinformationen bör konsulteras vid sambehandling med andra läkemedel. Eliminationen är huvudsakligen biliär-fekal. Exponeringen påverkas ej nämnärt av njurinsufficiens, men är 46 % lägre hos patienter med cirros och funktionsklass Child-Pugh B. Orsaken till detta är ännu okänt, men torde endera vara minskad biotillgänglighet eller minskad proteinbindning. Adekvat dos till patienter med dekompenenserad leversjukdom är inte bestämd.

Dosval

Den rekommenderade dosen, 750 mg \times 3, valdes för vidare utvärdering i första hand baserat på en korttids monoterapi-studie, där denna dos bland annat var effektivare än 1 250 mg \times 2. SVR-data från fas II-studien-208 indikerar dock att tvådos kanhända är lika effektivt som tredos i en behandlingsnaiv population. En större prövning av detta pågår.

Fas II-programmet

Telaprevirs relativt omfattande fas IIb-program inkluderade tre studier i behandlingsnaiva, -104 (PROVE 1), -104EU (PROVE 2) och -208, samt två i behandlingserfarna, -106 (PROVE 3) och -107. Telaprevirbehandling i kombination med peginterferon alfa, med och utan ribavirin, undersöktes. Telaprevir administrerades i tolv respektive 24 veckor. Totala behandlingsdurationer från tolv till 48 veckor studerades. Huvudfynden var följande:

Sambehandling krävs inte bara med peginterferon alfa, utan även med ribavirin, då detta reducerar både frekvensen virologisk svikt under pågående behandling och risken för relaps.

Total behandlingsduration om blott tolv veckor ökar sannolikt SVR jämfört med peginterferon alfa-ribavirinbehandling i 48 veckor, men en total behandlingsduration av 24 till 48 veckor, beroende på tidig virologisk respons, behövs för att maximera behandlingsresultatet vid telaprevirbaserad behandling i en oselektad population.

24 veckors telaprevirbehandling hos behandlingserfarna gav inte bättre effekt än tolv veckors behandling i -106-studien. Det faktum att en betydande andel av tidigare non-responders sviktar med wild-type eller låggradigt resistent varianter efter att telaprevirbehandlingsfasen fullbordats, vilket tydligt framgick i fas III, talar dock för att tolv veckors behandling med telaprevir faktiskt kan vara i underkant vid dålig interferonrespons. Den viktigaste biverkan av telaprevir, rash, kan dock uppträda även efter tolv veckors behandling.

Kombination med peginterferon alfa-2b och ribavirin, snarare än peginterferon alfa-2a, ger ungefär likartad sannolikhet för SVR hos behandlingsnaiva, men färre patienter når ”extended rapid virological response” (eRVR) med peginterferon alfa-2b. Med detta nya begrepp avses odetekterbar HCV-RNA i plasma vecka 4 och vecka 12, vilket är ett kriterium för förkortad behandlingstid vid telaprevirbehandling.

De pivotala studierna

Fas III-programmet bestod av tre studier, -108 (ADVANCE), -111 (ILLUMINATE) och -216 (REALIZE). I 108-studien randomiserades behandlingsnaiva patienter med genotyp 1-virus och kompenserad leversjukdom till endera av tre armar:

1. T8/PR: Åtta veckors trippelbehandling med telaprevir, peginterferon alfa-2a och ribavirin följt av 16 eller 40 veckors vidare behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin, beroende på om eRVR uppnåddes eller ej.
2. T12/PR: Tolv veckors trippelbehandling följt av tolv eller 36 veckors vidare behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin, beroende av eRVR-status.
3. Pbo/PR: 48 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin.

Behandlingsutfallet visas i Tabell VIII.

Tabell VIII.

	T8/PR (n = 364)	T12/PR (n = 363)	Pbo/PR (n = 361)
SVR (%)	68,7	74,7	43,8
Relap (%)*	9,5	8,6	27,9

*Nämnare är patienter med odetekterbart virus vid avslutad behandling.

Båda telaprevirarmarna var statistisk signifikant överlägsna placebo. Tolv veckors telaprevirbehandling gav en högre SVR-frekvens. Därutöver sågs en ökad frekvenssvikt med dominerande wild-type eller låggradigt resistent stammar efter utsättning av telaprevir i åttaveckorsarmen, vilket indikerar otillräcklig behandlingsduration.

Andelen patienter som nådde eRVR var 59 % i T12/PR-armen. Hos dessa var andelen med SVR 89 %. Bland patienter som inte uppnådde eRVR var andelen med SVR 54 %.

I 111-studien undersöktes huruvida en total behandlingstid om 24 veckor var likvärdig med en total behandlingstid om 48 veckor hos tidigare behandlingsnaiva patienter som nådde eRVR och förblev odetekterbara fram till behandlingsvecka 20. Studien hade ett non-inferiority-upplägg. Andelen patienter som uppnådde SVR var 92 % bland patienter som randomiserades till 24 veckors behandling och 87,5 % hos patienter som randomiserades till 48 veckor. Non-inferiority för kortare behandling visades under en förspecificerad marginal på -10,5 %. Andelen patienter med end-of-treatment-respons som fick relaps var 5,7 % respektive 2,6 %.

I -216-studien randomiserades patienter med genotyp 1-virus, kompenserad leversjukdom och tidigare behandlingserfarenhet till endera av tre armar:

1. T12/PR48: Tolv veckors trippelbehandling följt av 36 veckors peginterferon alfa-2a och ribavirinbehandling.

2. T12(DS)PR48: Fyra veckors lead-in med peginterferon alfa-2a och ribavirin följt av tolv veckors trippelbehandling, och därefter 32 veckors fortsatt behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin.
3. PR48: 48 veckors behandling med peginterferon alfa-2a och ribavirin.

Patienterna kategoriserades som tidigare relapsers, tidigare "partial responders" ($\geq 2 \log_{10}$ -nedgång i HCV-RNA efter tolv veckors behandling med peginterferon alfa och ribavirin men aldrig odetekterbart), eller tidigare null responders ($< 2 \log_{10}$ -nedgång i HCV-RNA efter tolv veckors behandling). Utfallet visas i Tabell IX.

Tillägget av telaprevir till peginterferon alfa-2a och ribavirin var statistiskt signifikant överlägset i vardera kategorin av tidigare responders. Det påvisades ingen ytterligare virologisk effekt med en lead-in-period, med punkttestimat till fördel för endera strategin i de olika subgrupperna. Därutöver bör noteras att de virologiska stoppreglerna var samma i båda telaprevirarmarna, vilket skapade en bias till fördel för lead-in-strategin.

Rekommenderade behandlingsdurationser vid telaprevirbehandling (cirrotiker undantagna)

På basen av dessa data är den rekommenderade behandlingsregimen hos tidigare behandlingsnaiva patienter tolv veckors trippelbehandling med telaprevir, följt av ytterligare tolv veckors behandling med endast peginterferon alfa och ribavirin om eRVR uppnåts, och 36 veckors påföljande dubbelbehandling om eRVR ej uppnåts.

Behandlingsduration styrd av tidig virologisk respons för relapsers studerades inte i fas III-programmet. I fas II behandlades dock totalt 52 patienter med tidigare relaps och eRVR med 24 veckors terapi, inklusive tolv veckors trippelbehandling, i en arm med fix duration i -106-studien, samt i

Tabell IX.

	T12/PR48	T12DS/PR48	PR48
Tidigare relapsers	n = 145	n = 141	n = 68
SVR (%)	83,4	87,9	23,5
Tidigare "partial responders"	n = 49	n = 48	n = 27
SVR (%)	59,2	54,2	14,8
Tidigare "null responders"	n = 72	n = 75	n = 37
SVR (%)	29,2	33,3	5,4

Tabell X.

Population/Studie	T12/PR24	T12/PR48
Behandlingsnaiva		
-108	189/212 (89,2 %)	–
-111	149/162 (92 %)	140/160 (87,5 %)
Tidigare relapsers		
-106	25/28 (89,3 %)	–
-107	24/24 (100 %)	–
-216	–	91/95 (95,8 %)

roll-over-studien -107, där behandlingens längd för dessa patienter styrdes av tidig respons. Utfallen hos dessa patienter, i jämförelse med utfall för behandlingsnaiva patienter med eRVR, och tidigare relapsers med eRVR som erhöll 48 veckors behandling i -216-studien visas i Tabell X.

Bland de totalt 52 patienter med tidigare relaps och eRVR som erhöll 24 veckors behandling i fas II-programmet, nådde således 49 SVR. Detta i kombination med den mycket höga SVR-frekvensen hos tidigare relapsers i -216-studien, och det faktum att en betydande andel av de patienter som nådde eRVR och behandlades i totalt 24 veckor i -108 och -111-studierna hade varit relapsers om de randomiserats till att bara få peginterferon alfa-2a och ribavirin (SVR-frekvensen i placeboarmen i -108-studien var 44 %, medan andelen patienter som nådde eRVR i -108 och -111-studierna var cirka 60 %), föranledde dock att den responsstyrda behandlingsalgoritmen extrapolerades även till tidigare relapsers.

Rekommenderad behandlingsduration hos tidigare ”partial-” och ”null responders” är tolv veckors trippelbehandling följt av 36 veckors behandling med peginterferon alfa och ribavirin, oavsett tidig virologisk respons.

Effekt och behandlingsduration hos patienter med cirros

-108-studien inkluderade knappt 70 patienter med cirros. Hos behandlingsnaiva patienter med cirros (och kompenserad leversjukdom) var SVR-frekvensen i studiens tolv veckors telaprevirarm 61,9 % hos patienter med cirros, att jämföra med 75,4 % hos patienter utan cirros i samma arm, och med 33,3 % hos patienter med cirros i kontrollgruppen. I -216-studien nådde patienter med cirros som tidigare haft relaps SVR med nästan samma sannolikhet som tidigare relapsers med mindre uttalad leverskada (> 80 %). Sannolikheten för SVR hos tidigare ”partial responders” (34,4 %) och ”null responders” (14,0 %) med cirros var dock klart lägre än hos patienter i motsvarande tidigare responskategori som inte klassificerats som cirrotiker. Bland patienter med cirros som nådde SVR i -111-studien nådde 66,7 % SVR i 24-veckorsarmen att jämföra med 91,7 % i 48-veckorsarmen. Antalet cirrotiker med eRVR var dock blott 30 totalt, och skillnaden är inte statistiskt signifikant på 95 %-nivån. På grund av denna trend och då missad SVR kan antas ha allvarligare medicinska konsekvenser i denna subgrupp än hos patienter med mindre uttalad leverskada, rekommenderas 48 veckors totalbehandling för alla patienter med cirros.

Biverkningsprofil

Den viktigaste biverkan av telaprevir är hudreaktioner. Exantem orsakade av telaprevir är i allmänhet kliande. Det makroskopiska utseendet beskrivs som eksematöst, med eller utan makulopapulära inslag. Över 50 % av patienterna som behandlades med telaprevir utvecklade hudreaktioner, jämfört med 33 % av dem som erhöll placebo. Hudreaktioner som beskrevs som allvarliga inträffade uteslutande bland telaprevirbehandlade patienter. Mediantiden till debut av hudreaktioner var ungefär en månad. Hudreaktioner ledde till utsättning av telaprevir hos cirka 6 % av patienterna. En handfull svåra hudreaktioner med systemiska symtom note-

rades under utvecklingsprogrammet, inklusive tre åtminstone möjliga fall av Stevens-Johnsons syndrom. I fas III-programmet fanns en specificerad handläggningsplan för hudreaktioner som innebar att flertalet patienter kunde fortsätta med peginterferon alfa-2a och ribavirin även efter det att telaprevir satts ut. Denna plan ligger till grund för rekommendationerna i produktresumén beträffande handläggning av telaprevirassocierade hudreaktioner.

Tillägg av telaprevir till peginterferon alfa och ribavirin ökar även på anemin med cirka 10 g/L, en effekt som är reversibel då telaprevirbehandlingen avslutas. Erytropoietinbehandling var i allmänhet inte tillåten i studierna, och erhöles av endast cirka 1 % av de behandlade patienterna. Blodtransfusioner gavs till 4,6 % av patienterna randomiserade till telaprevir, att jämföra med 1,6 % av patienterna randomiserade till kontrollarmarna. 1,9 % satte ut telaprevir på grund av anemi. Precis som för boceprevir var ribavirindossänkning på grund av anemi inte förknippad med lägre sannolikhet för SVR. Även trombocytnivåerna sjunker något, medan neutrofilnivåerna inte påverkas nämnvärt.

En ytterligare för telaprevir karaktäristisk biverkan är anorektalt obehag, klåda eller smärta. Denna biverkan leder dock mycket sällan till utsättning.

Resistens mot NS3/4A-hämmare

På grund av ett ”slarvigt” polymeras existerar HCV hos varje patient som ett otal kvasispecies dominerat av den eller de varianter som uppvisar högst fitness. Detta innebär att telaprevir- och boceprevirresistenta varianter existerar, vanligen i nivåer som ej detekteras med standardmetoden populationssekvensering, hos alla patienter, och detta även innan behandling med NS3/4A-hämmare. Låggradigt resistenta stammar påvisades i telaprevir- och boceprevirprogrammen vid baseline med populationssekvensering hos 3–7 % av patienterna. Det är sannolikt att båda läkemedlen utöver reducerad men kliniskt relevant aktivitet mot låggradigt resistenta virus, inte minst då närvaro av påvisade resistensmutationer endast implicerade uppenbart nedsatt effekt hos patienter med låg interferonrespons.

Virologisk svikt och relaps vid behandling med telaprevir eller boceprevir är i många fall associerat med selektion av höggradigt resistenta virusstammar. Resistensmönstren är likartade mellan båda preparaten, vilket innebär att de är korsresistenta och att kombinationsbehandling med dessa preparat vore irrationell. Korsresistens föreligger av allt att döma även med andra generationens ”makrocycliska” NS3/4A-hämmare, men inte med läkemedel från andra klasser. Resistensmönstret vid behandlingssvikt skiljer sig mellan subtyp 1a och 1b. För subtyp 1a ses vanligen substitutionerna V36M och R155K, var för sig eller i kombination. Vid svikt med genotyp 1b ses vanligen substitutionerna T54A/S, V36A/M eller A156T/V.

Läkemedelsresistenta virusvarianter uppvisar i allmänhet en lägre fitness än wild-type. Därutöver har HCV, till skillnad mot HIV, ingen känd latent reservoar i vilken selekterade resistenta stammar kan arkiveras. I en uppföljningsstudie av patienter som erhöles telaprevirbaserad behandling men ej nådde SVR, hade nästan 90 % av patienter där resistensmutationer påvisades med populationssekvensering reverterat till

wild type (enligt samma metod) efter en genomsnittlig uppföljningstid på 25 månader. Likartade resultat har setts i uppföljningen av patienter från fas III-programmet. Fynden med populationssekvensering stöddes av en substudie med klonal sekvensering. Även för boceprevir tyder uppföljningsdata på reversion till wild-type efter svikt, även om denna, vid en mellanstudiejämförelse, möjligen tar något längre tid än efter telaprevirbehandling. Tiden till reversion skiljer sig mellan subtyp 1a och 1b, med betydligt längre tid för subtyp 1a.

Resultat från andra NS3/4A-hämmare talar dock för att fullständig reversion till den populationssammansättning

som förelåg innan behandling, när denna mäts med känslig metod, inte är universell (2). Endast mycket små studier av återbehandling av patienter med selekterad resistens har hittills presenterats, och de kliniska konsekvenserna av resistens mot NS3/4A-hämmare är inte till fullo utredda.

Referenser

1. Personlig kommunikation, dr Jeff Murray.
2. Lenz, et al, Poster 2068 EASL 2011.

Prediktion av behandlings svar vid hepatit C-virusinfektion med hjälp av analys av IL28B-genotyp och IP-10 före behandlingsstart

Martin Lagging

Bakgrund om IL28B SNP-polymorfism

Nyligen har flera oberoende så kallade "genome-wide association studies" (GWAS) visat att singel-nukleotidpolymorfism (SNP) i q13-regionen av kromosom 19, i närheten av tre gener (IL28A, IL28B och IL29) som kodar för cytokiner tillhörande interferon (IFN)- λ (det vill säga typ III IFN)-familjen, predikterar spontan resolution av hepatit C-virus (HCV)-infektion (1–3), samt bestående virologiskt svar (sustained virological response, SVR) efter peg-IFN/ribavirinterapi hos patienter infekterade med HCV-genotyp 1 (1,4–6). Dessa SNP-variationer förklarar mycket av de ras-skillnader man sett vid antiviral behandling av hepatit C som tidigare rapporterats, då de ofördelaktiga SNParna är vanligare hos patienter av afrikansk börd än hos kaukasier och asiater (4). Tre av dessa SNP:ar har rapporterats vara mycket prediktiva för ett fördelaktigt behandlingssvar hos patienter infekterade med HCV-genotyp 1: rs12979860 (2,4), rs12980275 (6), och rs8099917 (1,5,6), med betydande samvariation mellan rs12979860 och rs8099917 (1,7), samt mellan rs12979860 och rs12980275 (7) (det vill säga fördelaktig genotyp i en SNP innebär ökad sannolikhet att ha fördelaktig genotyp i de övriga SNP:arna). Frånsett skillnader i metoder som använts, var SVR endpoint i den GWAS som identifierade rs12979860 (4), medan uteblivet svar eller "null respons" på behandling med interferon användes i de analyser som förespråkar rs12980275 och rs8099917 (6). Hos kaukasiska HCV-patienter infekterade med HCV-genotyp 1 tycks rs12979860 ha starkare association med RVR och SVR än rs12980275 och rs8099917. Analys av rs12980275 eller rs8099917 tycks inte öka det

prognostiska värdet av rs12979860 (7). Med anledning av detta är det sannolikt att rs12979860 hos kaukasiska patienter är den bästa IL28B SNP:en för att förutsäga behandlingssvar vid antiviral HCV-behandling. Bärarskap av C-allelen (som är vanligast hos kaukasier) är fördelaktigt i motsats till bärarskap av T- och C-allelen i båda kromosom 19 (CC-genotyp) är mer fördelaktigt än C-allel i den ena (CT-genotyp). Sämst behandlingssvar har genotyp TT.

IL28B SNP-polymorfism och nedgång i HCV-RNA under behandling

Förutom fördelaktigt behandlingssvar är C-allel vid rs12979860 också associerat med högre virusnivå innan behandlingsstart (4,7,8), vilket annars oftast betraktas som en negativ prediktor för behandlingssvar vid IFN/ribavirinterapi (9–11). Dessa polymorfismer är starkt associerade med reduktion av HCV-RNA under de första dagarna av behandlingen (den så kallade första fasen) vilket tros vara orsakat av blockering av produktion alternativt frisättning av hepatit C-virioner från infekterade celler (12,13), oberoende av HCV-genotyp (7,14,15), och bland HCV-genotyp 1-infekterade patienter leder detta till ökad sannolikhet att uppnå RVR och SVR hos bärare av de fördelaktiga SNP-allelerna (7,14). Det bör dock betonas att viruskinetik under behandling, t.ex. att uppnå odetekterbart virus i behandlingsvecka 4 (RVR), predikterar SVR bättre än prediktorer som kan bestämmas innan behandlingsstart, t.ex. IL28B-genotyp eller IP-10 (7,16). Liknande fynd har rapporterats hos patienter med co-infektion med HIV och HCV (17).

IL28B SNP-polymorfism och HCV-genotyp 2- eller 3-infektion

Något motsägelsefulla är rapporterna om att C-allelbärskap vid rs12979860 är vanligare hos kaukasier med HCV-genotyp 2- och 3-infektion än hos genotyp 1-infekterade (7,16) eller hos individer utan HCV-infektion (8,18). Vad beträffar behandling av HCV-genotyp 2 och 3, råder osäkerhet beträffande nyttan av fördelaktig IL28B-genotyp. Sarrazin et al. rapporterade ökad chans att uppnå SVR efter terapi hos HCV-genotyp 2- och 3-infekterade kaukasiska CC rs12979860-bärare jämfört med bärare av T-allelen (19). Mangia et al. noterade däremot en association mellan IL28B-genotyp och SVR enbart hos HCV-genotyp 2- eller 3-infekterade patienter som inte uppnådde RVR (20). Yu et al. rapporterade en signifikant högre sannolikhet att uppnå RVR men inte SVR hos asiatiska homozygota TT rs8099917-bärare (det vill säga den fördelaktiga genotypen för denna SNP) infekterade med HCV-genotyp 2 (21) och Moghaddam et al. liksom Scherzer et al. har redovisat liknande resultat hos HCV-genotyp 3-infekterade kaukasiska CC rs12979860-bärare (22,23).

IL28B SNP-polymorfism och interferon-stimulerade gener (ISGs)

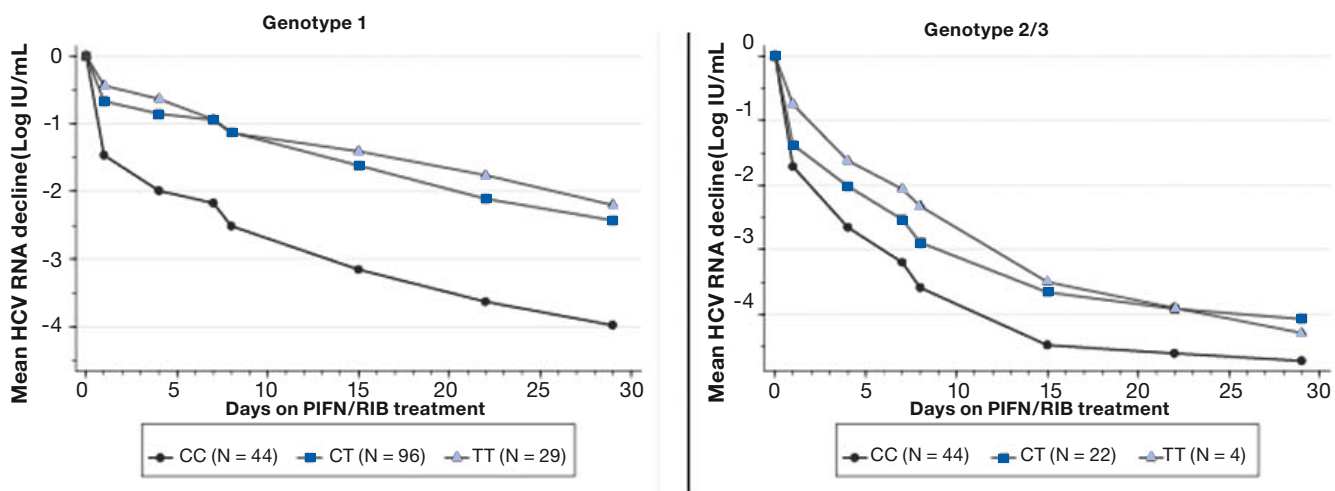
Två studier har rapporterat att homozygot bärarskap av GG vid rs8099917 var associerat med något lägre uttryck av mRNA för IL28 i mononukleära celler i perifert blod (PBMC) bland 49 respektive 20 individer (5,6), medan en annan studie inte rapporterat någon skillnad i IL28B mRNA-expression när data stratifierades enligt rs12979860-genotyp

i PBMC från 80 individer (4). I linje med dessa fynd noteras att G-allelbärskap vid rs8099917 har rapporterats vara associerat med förhöjt intrahepatiskt mRNA-uttryck av en panel av 37 interferonstimulerade gener (ISGs) men inte IL28B hos 91 patienter med kronisk HCV-infektion (24). Till ytterligare stöd för detta har fördelaktig genotyp rapporterats vara associerad med minskat uttryck av ISG i levern (25), och i denna studie redovisades att säkrare prediktion av respons uppnåddes genom analys av intrahepatisk mRNA-expression av fyra ISGs (det vill säga IFI27, ISG15, RSAD2 och HTATIP2) än med bestämning av IL28B-genotyp.

IL28B SNP-polymorfism och leverfibros och inflammation

I en studie av japanska patienter infekterade med HCV-genotyp 1 eller 2 noterades att patienter som var homozygota för den annars fördelaktiga IL28B-allelen hade signifikant högre inflammatorisk aktivitet i levern. Dessutom hade en större andel av dessa patienter fibrosstadium F2–4 jämfört med F0–1 (26). På motsvarande sätt bland skandinaviska HCV-genotyp 3-infekterade patienter, observerades att CC-genotyp vid rs12979860 innebar signifikant högre normaliserad alaninaminotransferas (ALAT)-nivå samt aspartataminotransferas/trombocytratioindex (APRI) än T-allelbärare, tydande på mer uttalad inflammation respektive fibros (22). Bland HIV/HCV co-infekterade patienter har CC-genotyp vid rs12979860 rapporterats vara associerat med högre prevalens av cirros än CT- eller TT-genotyp, tydande på att CC-genotyp kan leda till snabbare progression av HCV-relaterad leverfibros, sannolikt sekundärt till ökad inflammation (27).

Figur 1. Reduktion av HCV-RNA efter behandlingsstart i förhållande till IL28B (rs12979860) och HCV-genotyp (från Bochud, et al. i press i Journal of Hepatology).



IL28B SNP-polymorfism och lever-transplantation

Både recipientens och donatorns IL28B-polymorfism påverkar terapeutiskt utfall vid HCV-behandling efter levertransplantation med högsta sannolikheten att uppnå SVR hos patienter med både fördelaktig recipient- och donatorgenotyp (28–31). I en studie noterades också att recipienter med rs12979860 TT-genotyp hade allvarigare histologisk skada av HCV (31).

IL28B SNP-polymorfism och terapi med proteasinhämmare

IL28B polymorfism har rapporterats inverka på behandlingssvar med peginterferon/ribavirin i kombination med både telaprevir (32–34) och boceprevir (35,36). Efter stratifiering för virologiskt svar under behandling eller respons till tidigare terapi, minskar dock betydelsen av IL28B polymorfism för behandlingssvar med trippelterapi (34–36). Allt eftersom behandlingresultaten förbättras för HCV till följd av introduktion av nya läkemedel och betydelsen av interferonsvaret minskar, kommer sannolikt inverkan av IL28B-polymorfism och IP-10 på utfallet också att minska.

IP-10 och IL28B

Interferon-gamma inducible protein 10 kDa (IP-10 eller CXCL10) är en kemotaktisk CXC-kemokin bestående av 77 aminosyror i dess mogna form (37,38). IP-10 verkar via CXCR3-receptorn men, till skillnad från övriga CXC-ke-

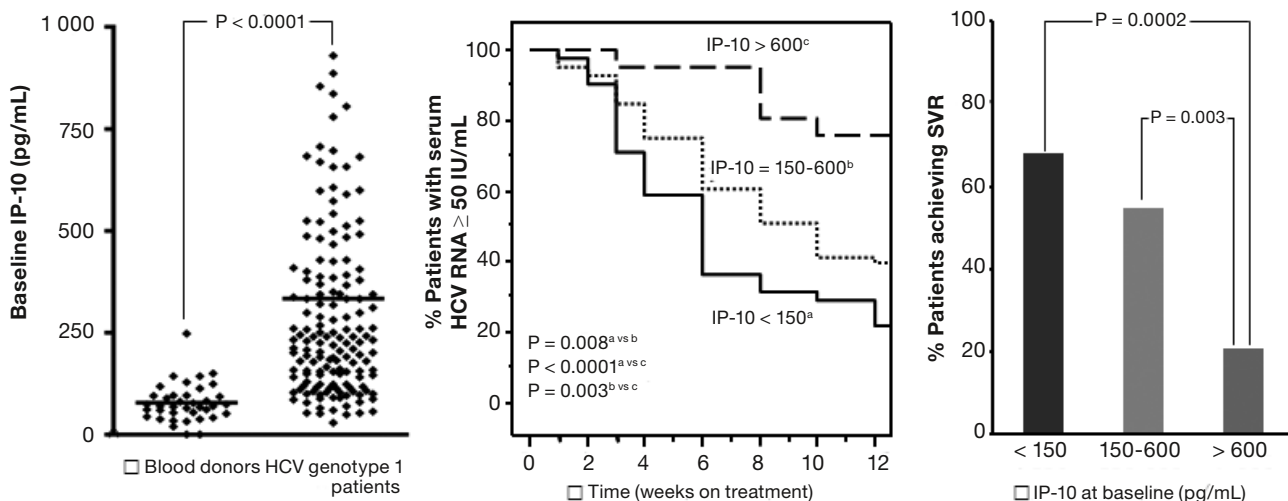
mokiner, saknar den kemotaktisk aktivitet på neutrofiler och attraherar istället T-lymfocyter, NK-celler och monocyter till infektionshärdar (38–40). IP-10 produceras av flera olika celler, inklusive hepatocyter, och nivån av IP-10 vid behandlingsstart har rapporterats vara förhöjd hos patienter infekterade med HCV-genotyp 1 eller 4 som inte uppnår SVR (41). Hos svårbehandlade HCV-genotyp 1-patienter, har cut-off-nivåer av IP-10 i plasma på 150 pg/mL (motsvarande två standarddeviationer över medel IP-10-nivå hos icke HCV-infekterade blodgivare) respektive 600 pg/mL visat positiva och negativa prediktiva nivåer för SVR motsvarande 71 % respektive 100 % (42). IP-10 i plasma speglas av uttryck av IP-10-mRNA i levern, och predikterar starkt för nedgången i HCV-RNA under de första dagarna under IFN/ribavirinterapi för alla HCV-genotyper hos både HCV monoinfekterade (43) och HIV/HCV co-infekterade patienter (44).

Två studier rapporterar att plasmakoncentration av IP-10 innan behandlingsstart och IL28B SNP-variation är oberoende prediktorer av respons vid peg-IFN/ribavirinterapi, och samtidig bedömning av båda ökar möjligheten att förutsäga första fasens nedgång i HCV-RNA och slutligt behandlingssvar hos HCV-genotyp 1-infekterade patienter (16,45).

Vilka patienter bör testas för IP-10 och IL28B?

Trots att båda analyserna är av stort intresse för hepatit C-forskning och ingår i flertalet pågående kliniska behandlingssstudier, är deras användbarhet för kliniskt bruk primärt

Figur 2. Scatter plot som visar individuella IP-10-nivåer hos friska blodgivare (n = 38), och HCV-genotyp 1-infekterade patienter (n = 173); p-värde uträknat med Mann-Whitney U-test (A). Kaplan-Meier-kurvor över kumulativ HCV-RNA-negativitet (definierad som plasma HCV-RNA ≤ 50 IU/mL) under de första tolv veckorna av behandling för patienter grupperade enligt IP-10-koncentration < 150, 150–600 och > 600 pg/mL innan start av terapi med PEG-interferon α-2a och ribavirin för alla HCV genotyp 1-patienter (n = 173); p-värde uträknat med Log-rank test (B). Histogram visande frekvens av SVR hos patienter med IP-10 < 150 pg/mL (68 %; 32 av 47 patienter), 150–600 pg/mL (55 %; 56 of 102 patienter) och > 600 pg/mL (21 %; 5 av 24 patienter); p-nivå med hjälp av Chi-squared test (C) (reprint från Lagging, et al. Hepatology 2006;44(6):1617–25).

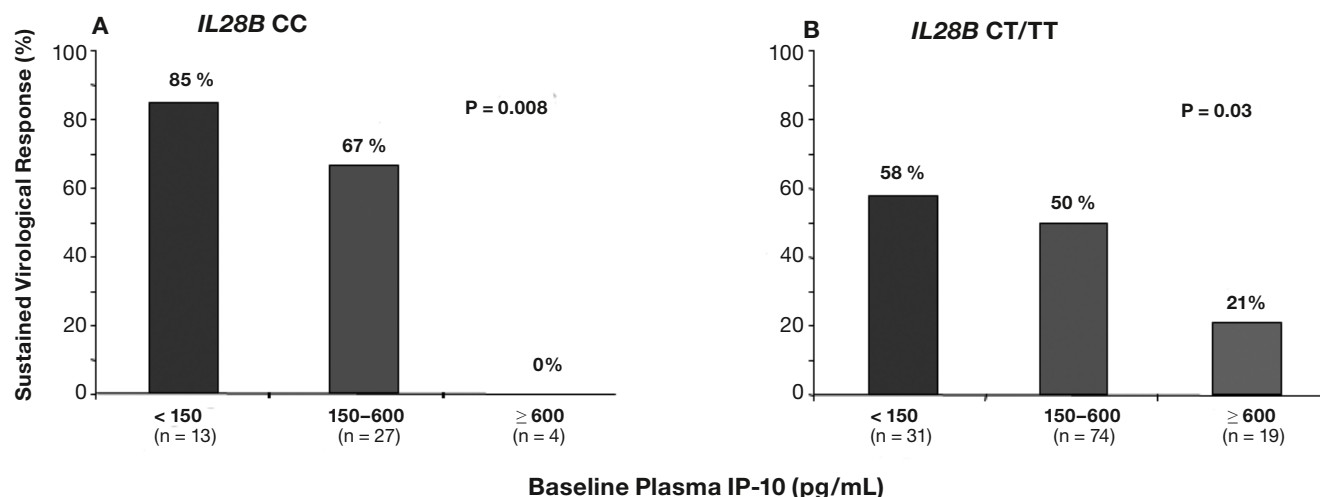


begränsat till HCV-genotyp 1-infekterade patienter som är tveksamma till att genomgå behandling. I denna situation kan fyndet av en fördelaktig IL28B-genotyp och/eller låg IP-10-koncentration i plasma hjälpa till att motivera en annars tveksam patient att påbörja antiviral behandling och tvärtom. Detta kan också gälla för HCV-genotyp 4-infekterade patienter (46). Med anledning av att högre ALAT- och APRI-nivåer rapporterats hos HCV-genotyp 3-patienter med den annars fördelaktiga C-allelen rs12979860 (22), kan IL28B-genotypning vara befogat även hos dessa patienter.

Var kan IP-10 och IL28B analyseras i Sverige?

IL28B-genotypning (rs12979860) kan utföras av de mikrobiologiska laboratorier vid Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm och Akademiska sjukhuset i Uppsala. Både IP-10-koncentration och IL28B-genotypning utförs av laboratoriet för klinisk virologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. EDTA-blod är att föredra för IL28B-genotypning men serum kan också användas. IP-10 kan analyseras på plasma eller serum, men de kliniska cut-off koncentrationerna 150 och 600 pg/mL fastställdes i plasma-prover (42) och därför finns mest evidens för att använda plasma. Det bör noteras att analyser på serum och plasma som tagits samtidigt har visat att koncentrationen av IP-10 är cirka 15 % högre i serum än i plasma.

Figur 3. SVR-frekvens hos HCV genotyp 1-infekterade patienter grupperade i förhållande till IL28B-genotyp och IP-10 innan behandlingsstart (reprint från Lagging, et al. PLoS One 2011;6(2):e17232).



Referenser

- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138(4):1338–45, 45 e1–7.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461(7265):798–801.
- Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010;139(5):1586–92, 92 e1.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461(7262):399–401.
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41(10):1100–4.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41(10):1105–9.
- Bochud PY, Bibert S, Negro F, et al. IL28B polymorphisms predict reduction of HCV RNA from the first day of therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011 Feb 25.
- McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;138(7):2307–14.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975–82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346–55.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958–65.
- Dahari H, Ribeiro RM, Perelson AS. Triphasic decline of hepatitis C virus RNA during antiviral therapy. *Hepatology* 2007;46(1):16–21.
- Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998;282(5386):103–7.
- Lindh M, Lagging M, Arnholm B, et al. IL28B polymorphisms determine early viral kinetics and treatment outcome in patients receiving peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat* 2011;18(7):e325–31.

15. Lindh M, Lagging M, Farkkila M, et al. Interleukin 28B Gene Variation at rs12979860 Determines Early Viral Kinetics During Treatment in Patients Carrying Genotypes 2 or 3 of Hepatitis C Virus. *J Infect Dis* 2011;203(12):1748–52.
16. Lagging M, Askarieh G, Negro F, et al. Response Prediction i Chronic Hepatitis C by Assessment of IP-10 and IL28B-Related Single Nucleotide Polymorphisms . *PLoS One* 2011;6(2):e17232.
17. Rallon NI, Soriano V, Naggie S, et al. IL28B gene polymorphisms and viral kinetics in HIV/hepatitis C virus-coinfected patienter treated with pegylated interferon and ribavirin. *AIDS* 2011;25(8):1025–33.
18. Montes-Cano MA, Garcia-Lozano JR, Abad-Molina C, et al. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology* 2010;52(1):33–7.
19. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 och 3 infected patients. *J Hepatol* 2011;54(3):415–21.
20. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010;139(3):821–7, 7 e1.
21. Yu ML, Huang CF, Huang JF, et al. Role of interleukin-28B polymorphisms i the treatment of hepatitis C virus genotype 2 infection in Asian patients. *Hepatology* 2011;53(1):7–13.
22. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, et al. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology* 2011;53(3):746–54.
23. Scherzer TM, Hofer H, Staettermayer AF, et al. Early virologic response and IL28B polymorphisms in patients with chronic hepatitis C genotyp 3 treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *J Hepatol* 2011;54(5):866–71.
24. Honda M, Sakai A, Yamashita T, et al. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFNterapi for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;139(2):499–509.
25. Dill MT, Duong FH, Vogt JE, et al. Interferon-induced gene expression is a stronger predictor of treatment response than IL28B-genotyp in patients with hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140(3):1021–31.
26. Abe H, Ochi H, Maekawa T, et al. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol* 2010;53(3):439–43.
27. Barreiro P, Pineda JA, Rallon N, et al. Influence of interleukin-28B single-nucleotide polymorfismer on progression to liver cirrhosis in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus-coinfected patients receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011;203(11):1629–36.
28. Coto-Llerena M, Perez-Del-Pulgar S, Crespo G, et al. Donor och recipient IL28B polymorphisms i HCV-infected patients undergoing antiviral therapy before and after liver transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(5):1051–7.
29. Lange CM, Moradpour D, Doehring A, et al. Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection. *J Hepatol* 2011;55(2):322–7.
30. Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T, et al. Variants i IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;139(5):1577–85, 85 e1-3.
31. Charlton MR, Thompson A, Veldt BJ, et al. Interleukin-28B polymorphism are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2011;53(1):317–24.
32. Chayama K, Hayes CN, Abe H, et al. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011;204(1):84–93.
33. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Amino Acid Substitution in HCV Core Region and Genetic Variation near the IL28B Gene Affect Viral Dynamics during Telaprevir, Peginterferon and Ribavirin Treatment. *Intervirology* 2011 Feb 16.
34. Jacobson IM ea. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):542.
35. al. PSe. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):6.
36. Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, et al. 12 IL28B polymorphisms predict virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):6.
37. Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins. *Nature* 1985;315(6021):672–6.
38. Neville LF, Mathiak G, Bagasra O. The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): a novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997;8(3):207–19.
39. Taub DD, Sayers TJ, Carter CR, et al. Alpha and beta chemokines induce NK cell migration and enhance NK-mediated cytotoxicity. *J Immunol* 1995;155(8):3877–88.
40. Taub DD, Lloyd AR, Conlon K, et al. Recombinant human interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes och promotes T cell adhesion to endothelial cells. *J Exp Med* 1993;177(6):1809–14.
41. Romero AI, Lagging M, Westin J, et al. Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2006;194(7):895–903.
42. Lagging M, Romero AI, Westin J, et al. IP-10 predicts viral response and therapeutic outcome i difficult-to-treat patients with HCV-genotyp 1 infection. *Hepatology* 2006;44(6):1617–25.
43. Askarieh G, Alsio A, Pugnale P, et al. Systemic and intrahepatic interferon-gamma-inducible protein 10 kDa predicts the first-phase decline in hepatitis C virus RNA and overall viral response to therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;51(5):1523–30.
44. Falconer K, Askarieh G, Weis N, et al. IP-10 predicts the first phase decline of HCV RNA and overall viral response to therapy in patients co-infected with chronic hepatitis C virus infection and HIV. *Scotch J Infect Dis* 2010;42(11–12):896–901.
45. Darling JM, Aعرssens J, Fanning G, et al. Quantitation of pretreatment serum interferon-gamma-inducible protein-10 improves the predictive value of an IL28B gene polymorphism for hepatitis C treatment response. *Hepatology* 2011;53(1):14–22.
46. Stattermayer AF, Stauber R, Hofer H, et al. Impact of IL28B-genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(4):344–50 e2.

Pegylerat (peg) interferon (IFN) för behandling av kronisk hepatit C

Ola Weiland

Pegylerat interferon (peg-IFN) har sedan länge i kombination med ribavirin (RBV) utgjort standard of care (SOC) vid behandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion. Två olika varianter av peg-IFN har dominerat marknaden, peg-IFN alfa-2a och -2b. Dessa har tillsammans med RBV ingått i den SOC-behandling som använts de senaste tio åren (1–3). Albinterferon, där peg-IFN alfa-2b kopplats till albumin, i kombination med RBV har också prövats (4,5) men aldrig kommit till användning utanför kliniska studier. Albinterferon har en längre halveringstid än de på marknaden etablerade peg-IFN och kan doseras varannan till var fjärde vecka. Under utveckling finns också omega och lambda-IFN. Lambda-IFN tycks ha minst likvärdig effekt som peg-IFN alfa-2a och -2b men möjligen mindre uttalade biverkningar då receptorer för lambda-IFN finns på färre celler än för peg-IFN alfa-2a och -2b (6).

För närvarande och under ett flertal år framöver kommer dock peg-IFN alfa att utgöra basen för HCV-behandling. Peg-IFN alfa har således visat sig vara en nödvändig bas i kombination med RBV även när de nya direkta antivirala läkemedlen (DAA) främst NS3/4a-proteashämmare (PI) används. Den gamla SOC-behandlingen med peg-IFN alfa i kombination med RBV kommer således att också under den närmsta framtiden vara basen i den nya SOC-behandlingen som från andra hälften av 2011 kommer att inkludera den första generationens PI som telaprevir eller boceprevir. Peg-IFN alfa behövs således för att förhindra att en snabb resistensutveckling ska uppkomma mot den första generationens PI (7–10).

Effekten av peg-IFN alfa-2a jämfört med peg-IFN alfa-2b

Tills på senare år har inte några direkta, randomiserade kontrollerade studier (RCT) som jämför effekten av peg-IFN alfa-2a och 2b funnits.

En stor studie omfattande cirka 3 000 patienter med HCV genotyp 1-infektion, Idealstudien, publicerades dock 2009 där två doser av peg-IFN alfa-2b (1 och 1,5 µg per kg kroppsvikt per vecka) jämfördes med peg-IFN alfa-2a i standarddos (180 µg per vecka) (11). RBV-dosen som användes i kombination med respektive peg-IFN var enligt den godkända indikationen och olika för de två peg-IFN alfasorterna vilket har kritiserats. Vad gäller sustained viral response (SVR) skilde sig inte de olika behandlingsarmarna åt signifikant (11). Däremot uppnåddes en högre procentandel HCV-RNA-negativitet behandlingsvecka 4, så kallad rapid viral response (RVR), och end of treatment response (ETR) med peg-IFN alfa-2a än med peg-IFN alfa-2b.

Behandlingssvaret under och efter behandlingen i Idealstudien anges för respektive behandlingsarm i Tabell I.

I studien utnyttjades inte förlängd behandling för patienter med långsamt virologiskt svar utan alla gavs standardlängd 48 veckor. Detta kan möjligen vara en förklaring till att den signifikant högre andelen ETR som uppnåddes vid behandling med peg-IFN alfa-2a än med peg-IFN alfa-2b inte kom att resultera i en högre SVR-procent än med peg-IFN alfa-2b.

Tabell I. RVR, ETR och SVR i Idealstudiens tre behandlingsarmar, peg-IFN alfa-2b 1 µg/kg/vecka (lågdos), peg-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka (standarddos) och peg-IFN alfa-2a 180 µg per vecka (standarddos), p-värden jämför standarddosering.

	Peg-IFN alfa-2b		Peg-IFN alfa-2a	p-värde
	1 µg/kg/ve	1,5 µg/kg/ve	180 µg/ve	
Antal	1 016	1 019	1 035	2a vs 2b
RVR	7,8 %	11,4 %	11,9 %	< 0,001
ETR	49,2 %	53,2 %	64,4 %	< 0,001
SVR	38 %	39,8 %	40,9 %	ns

Tabell II. Procent rapid viral response (RVR), end of treatment response (EOT) och sustained viral response (SVR) i två italienska randomiserade studier (12,13) och i Idealstudien (11).

Referens/Genotyp	RVR		EOT		SVR	
	alfa-2a	alfa-2b	alfa-2a	alfa-2b	alfa-2a	alfa-2b
(11) 1	11,9	11,4	64,4	53,2	40,9	39,8
(13) 1,2,3,4	62	57	78	67	66	54
(12) 1,2,3,4			83,8	64,4	68,8	54,4

Flera studier initierade av enskilda prövare utan sponsring från industrin har jämfört peg-IFN alfa-2a- och -2b-behandling i kombination med RBV. Två av de största är italienska och publicerade i *Gastroenterology* 2010 (12,13), omfattade 320 respektive 431 patienter och ingår i en meta-analys omfattande tolv studier med totalt drygt 5 000 patienter som utgått från Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, och Lilacs fram till juli 2009 (14). I denna studie ingår åtta studier som använt ITT-analys för SVR-bestämning och omfattar 4 335 patienter (14). Översiktligt resultat i denna analys visar att peg-IFN alfa-2a gav en högre SVR-frekvens än peg-IFN alfa-2b, 47 % jämfört med 41 %, risk ratio 1,11 med ett 95-procentigt konfidensintervall på 1,04–1,19, $p = 0,004$ (14). Resultaten i denna metaanalys har ifrågasatts av en tysk forskargrupp som gjort en jämförelse av egna retrospektiva resultat i en "real life situation" där man jämfört 304 patienter som i rutinen behandlats med peg-IFN alfa-2a med 182 som behandlats med peg-IFN alfa-2b utan att någon statistisk skillnad i behandlingsresultaten kunde ses då patienter med genotyp 1 uppnådde SVR i 48 % oberoende av vilket peg-IFN som getts (15). Award och medarbetare som utfört metaanalysen svarar på detta inlägg och påpekar de kardinalfel som Schultze zur Wiesch och medarbetare gjort sig skyldig till och som finns med retrospektiva icke randomiserade studier (16).

I Tabell II anges behandlingsresultaten i de två italienska studierna relaterat till om peg-IFN alfa-2a eller 2b getts.

Genomgående ser man att peg-IFN alfa-2a-behandling resulterar i högre SVR-frekvens. I Ascione et al:s studie såg man vidare att skillnaden var mest markant för patienter med höga virustal basalt (HVL; > 500 000 IU HCV-RNA/mL) där 69 % versus 46 % uppnår SVR med peg-IFN alfa-2a respektive alfa-2b, $p < 0,002$ (12). När man bryter ner siffrorna i mindre grupper som cirrospatienter blir de inte signifikanta eftersom antalet inkluderade patienter med cirros är för litet för en meningsfull statistisk analys.

Slutligen skall en stor retrospektiv tysk multicenterstudie utförd på 23 tyska gastroenterologiska center omfattande 3 470 patienter nämnas (alla center med ≥ 20 patienter per center) (17). För att utjämna basala skillnader matchades patienterna parvis avseende genotyp, basal virusmängd, BMI, tidigare behandlingar och svar på dessa (matchning I). Vidare matchades patienterna också parvis för kumulativ RBV-dos (matchning II). Totalt hade 1 784 behandlats med peg-IFN alfa-2a och 1 686 med peg-IFN alfa-2b. Vid ITT-analysen uppnåddes följande resultat, se Tabell IV.

Denna studie pekar i samma riktning som tidigare nämnda inklusive den större metaanalysen att högre SVR-frekvens uppnås med peg-IFN alfa-2a än alfa-2b.

Tabell III. Procent sustained viral response (SVR) i två italienska randomiserade studier (12,13) relaterat till genotyp.

Studie	Genotyp	Antal	SVR (%)		
			alfa-2a	alfa-2b	
(13) 431					
	Genotyp 1	178	48	32	$p = 0,04$
	Genotyp 2	143	96	82	$p = 0,01$
	Genotyp 3	66	65	69	$p = 0,09$
(12) 320					
	Genotyp 1/4	186	54,8	39,8	$p < 0,04$
	Genotyp 2/3	134	88,1	74,6	$p < 0,046$

Tabell IV. Sustained viral response (SVR) uppnått med peg-IFN alfa-2a jämfört med alfa-2b i kombination med RBV i en tysk multicenterstudie omfattande 3 470 patienter. ITT = intention to treat; MAI = matchning I; MAII = matchning II.

	Peg-IFN alfa-2a			Peg-IFN alfa-2b		
	ITT	MAI	MAII	ITT	MAI	MAII
SVR (%)						
Totalt	52,9	59,9*	59,1	50,5	55,9*	54,4
Genotyp 1	43,2	48,7	49,6**	39,3	44,1	43,7**
Genotyp 2/3	68,2	78,7	79,3	67,9	76	76,8

* $p = 0,051$, ** $p = 0,047$.

Peg-IFN alfa och ribavirin kombinerat med en proteashämmare

Ingen stor fas III randomiserad kontrollerad studie finns som jämför peg-IFN alfa-2a och -2b givet med RBV och en proteashämmare för att se om skillnader finns i SVR-frekvensen hos patienter infekterade med HCV genotyp 1-infektion. En fas II-studie finns dock som jämför peg-IFN alfa-2a och -2b kombinerat med RBV och telaprevir (18). I denna studie jämfördes också telaprevirdosen per dygn givet som två eller tre doser.

I Tabell V anges RVR, EOT, och SVR för peg-IFN alfa-2a och alfa 2-b i denna studie.

Som synes var frekvensen SVR lika i alla behandlingsgrupperna men andelen patienter med RVR (virusnegativitet behandlingsvecka 4) högre för dem som fått behandling med peg-IFN alfa-2a än alfa-2b (18). Att uppnå RVR var en fördel då detta var en förutsättning för att erhålla förkortad behandling om totalt 24 veckor med trippelbehandling de första tolv veckorna följt av dagens SOC de följande tolv veckorna. Patienter som inte uppnådde RVR fick totalt 48

veckors behandling varav trippelbehandling de första tolv veckorna.

Sammantaget talar citerade studier för att peg-IFN alfa-2a i doseringen 180 µg per vecka är mer effektiv än peg-IFN alfa-2b doserat i standarddosering 1,5 µg/kg per vecka (eller lägre doserat 1 µg/kg per vecka) när det gäller att uppnå SVR för genotyp 1 och 1/4 kombinerade samt också för genotyp 2/3 kombinerade. Data för genotyp 2 och 3 isolerade är mer osäkra även om trenden är densamma till fördel för peg-IFN alfa-2a.

När peg-IFN alfa-2a i kombination med RBV ges som trippelkombination med en proteashämmare är underlaget för en säker slutsats bristfälligt. En enda fas II-studie med dagens SOC i kombination med telaprevir finns som jämför peg-IFN alfa-2a och -2b (18). Denna studie indikerar dock att andelen patienter som uppnår RVR är större i trippelkombinationen som innehåller peg-IFN alfa-2a än alfa-2b vilket potentiellt skulle innebära att en kortare sammantagen behandling kan ges till dessa.

Tabell V. Procent rapid viral response (RVR), end of treatment response (EOT) och sustained viral response (SVR), uppnått med peg-IFN alfa-2a jämfört med alfa-2b i kombination med RBV och telaprevir (TVR) (18).

	Peg-IFN alfa-2a		Peg-IFN alfa-2b	
	TVR x 2	TVR x 3	TVR x 2	TVR x 3
Antal patienter	40	40	39	42
RVR	82,5	80	66,7	69
EOT	92,5	92,5	87,2	88,1
SVR	82,5	85	82,1	81

Referenser

- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975–82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346–55.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958–65.
- Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL, et al. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology* 2010;139(4):1267–76.
- Zeuzem S, Sulkowski MS, Lawitz EJ, et al. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology* 2010;139(4):1257–66.
- Vezali E, Aghemo A, Colombo M. Interferon in the treatment of chronic hepatitis C: a drug caught between past and future. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11(3):301–13.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1207–17.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2405–16.
- Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*.2011;364(13):1195–206.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2417–28.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361(6):580–93.
- Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138(1):116–22.
- Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108–15.
- Awad T, Thorlund K, Hauser G, et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010;51(4):1176–84.
- Schultze zur Wiesch J, Pudelski N, Hoepner L, et al. Real-life comparison of pegylated-interferon 2a versus 2b combination therapy of chronic hepatitis C virus. *Hepatology* 2011;53(4):1405–6.
- Awad T, Thorlund K, Hauser G, et al. Reply – Real-life comparison of pegylated-interferon 2a versus 2b combination therapy of chronic hepatitis C virus. *Hepatology* 2011;53(4):1407.
- Witthoef T, Hueppe D, John C, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: the PRACTICE study. *J Viral Hepat* 2010;17(7):459–68.
- 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* 2011;140(2):459–68 e1; quiz e14.

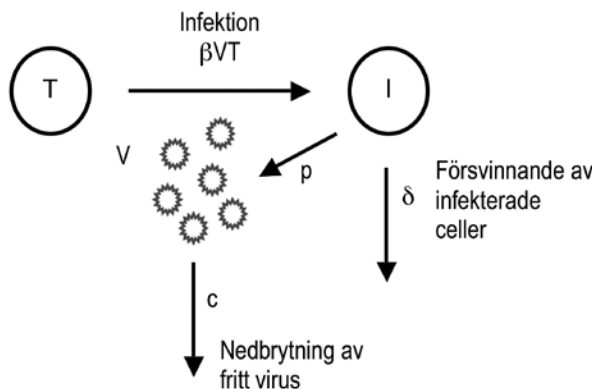
Viruskinetik vid HCV-behandling

Magnus Lindh

Modell för viruskinetik

Begreppet kinetik betecknar egentligen rörelse och hastighet, men i detta sammanhang avses vanligen förändring och förändringshastighet, av virus och av virusinfekterade celler. I den ursprungliga artikeln beskrevs hur observerad minskning av HCV-RNA i blodet under interferonbehandling kunde beskrivas matematiskt i form av differentialekvationer på ungefär samma vis som olika sönderfallsprocesser (1). För att förklara det typiska tvåfasiga förloppet gjordes vissa antaganden om omsättning av virus och virusinfekterade celler (Figur 1).

Figur 1. Modell för omsättning av virus och infekterade hepatocyter. I = antal infekterade celler, T = antal targetceller (mottagliga hepatocyter), p = produktivitet, k = infektionshastighet, c = clearancehastighet (av fria viruspartiklar i blodet) δ = hastighet för minskning av infekterade celler eller replikationsenheter.



Modellen som utvecklades bygger på vissa antaganden, som att det finns ett visst antal infekterbara celler ($T + I$), att virusproduktionen p från infekterade celler (I) är konstant (i frånvaro av behandling), att virusproduktionen inhiberas med faktorn ϵ vid behandling, att infektionshastigheten är proportionell mot viruskoncentrationen (V) och mängden oinfekterade celler (T), att hastigheten för försvinnande av virus från blodet (clearance), c är konstant, och att infektion av oinfekterade celler kan hämmas med faktorn η .

Dessa parametrars relation beskrevs i följande differentialekvationer.

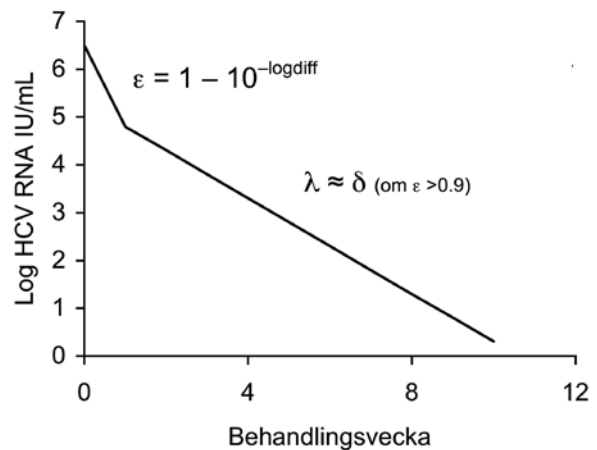
- $dV/dt = (1-\epsilon)pI - cV$ (hastigheten av försvinnandet av fritt virus i blodet).
- $dI/dt = (1-\eta)\beta VT - \delta I$ (hastigheten av försvinnandet av infekterade celler).

I huvudsak innebär modellerna att den första fasen, som betingas av halveringstiden för fritt virus från blodet, främst ger information om ϵ , den antivirala effekten, medan andra fasen avspeglar δ , minskningen av infekterade celler (Figur 2). Det som kan mätas i blodprov är minskningen av HCV-

RNA och man kan därav enkelt bestämma ϵ med ledning av antalet log nedgång. Även δ kan skattas eftersom den i huvudsak motsvaras av lutningskoefficienten (kallad λ) för andra fasens nedgång av HCV-RNA. Eftersom δ är proportionell mot λ/ϵ underskattas emellertid minskningen av infekterade celler om ϵ är låg (< 90 %).

Modellen har visat god överensstämmelse med de förlopp som observeras hos patienter som behandlas med interferon och ribavirin, och har varit användbara för att förstå effekten av behandlingen. Vissa patienter uppvisar emellertid förlopp avseende HCV-RNA som inte kan förklaras med denna modell. Det gäller till exempel trefasiga förlopp med en plattåfas mellan dag 3 och dag 14–28, vilket har föreslagits bero på svag antiviral effekt i kombination med stor andel infekterade hepatocyter (2). För att förklara även atypiska förlopp har de matematiska modellerna vidareutvecklats (3), men i huvudsak gäller de ursprungliga antagandena om vad den första och andra fasens nedgång representerar (den antivirala effekten och försvinnandet av infekterade hepatocyter).

Figur 2. Första och andra fasens nedgång av HCV-RNA.

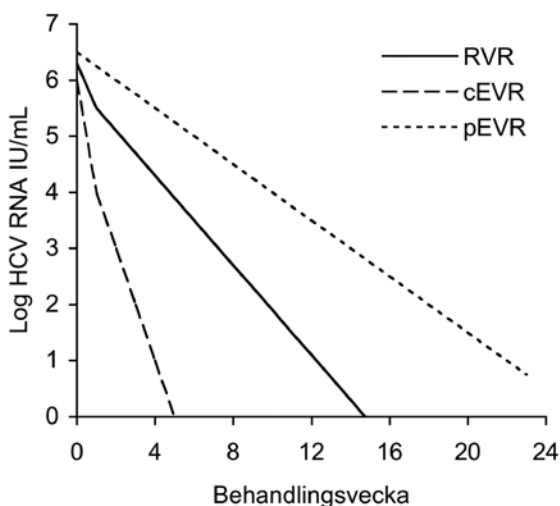


Kvalitativa responsparametrar

Trots att dessa modeller beskrevs redan 1998 och att det varit välkänt att förloppen varit starkt associerade med utfallet av behandling (SVR) har det inte utvecklats behandlingsregimer som dynamiskt anpassat behandlingen till effekten. Inte heller har man rekommenderat att följa behandlingseffekten med HCV-RNA-mätningar utan hållit fast vid i huvudsak kvalitativa analyser vid vissa tidpunkter. Tidigare bedömdes effekten först efter tolv veckor och de patienter som då uppvisade odetekterbart HCV-RNA ansågs ha "early viral response" (EVR). Detta definierades sedan som complete EVR (cEVR), medan påvisbart HCV-RNA vecka 12 och en minskning med mer än 2 log kallades partial EVR (pEVR) (Figur 3). Det visade sig senare att en del patienter var HCV-RNA-negativa redan efter fyra veckor,

vilket kallades rapid viral response (RVR), och att denna grupp hade god chans att uppnå SVR även med 24 veckors behandling. Trots att dessa parametrar ger en grov och förenklad bild av behandlingseffekten har de accepterats som verktyg att styra behandlingen, främst eftersom de varit enkla att tolka.

Figur 3. Kinetikförlopp som motsvarar gränserna för klassifikation av behandlingssvar (RVR, cEVR och pEVR).



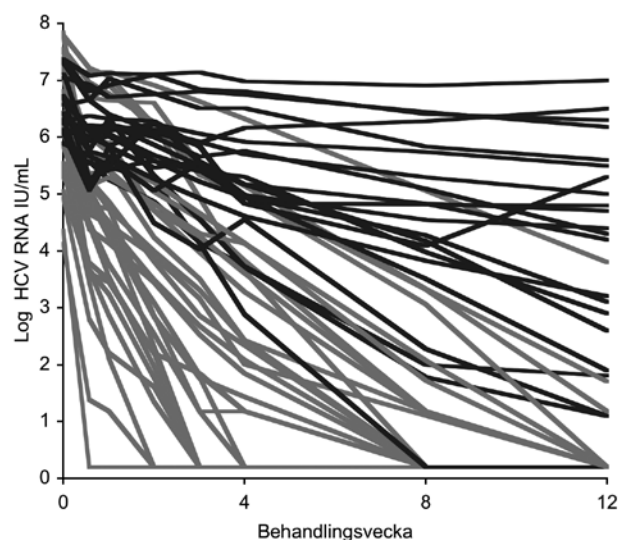
Standardbehandling med peg-IFN och ribavirin

Den behandlingsmodell som använts under senare år har baserats på HCV-RNA-analyser i prover tagna före behandlingsstart och efter vecka 4, 12 och 24. Modellen innebär att behandlingstiden förlängs trappstegsformat (24, 48 eller 72 veckor) beroende på om HCV-RNA blir opåvisbart efter 4, 12 eller 24 veckors behandling. Denna modell är enkel men har vissa svagheter. För det första är skillnaden i behandlingstid stor (24 veckor) vilket sannolikt innebär att många patienter får för lång behandling (och vissa kanske för kort). Dessutom finns det nackdelar med att behandlingstiden avgörs av om HCV-RNA är odetekterbart vid en viss tidpunkt eftersom modellen (i) är giltig bara om HCV-RNA analyseras i prov taget en viss dag, (ii) giltigheten beror av vilken metod för HCV-RNA-analys som används, och (iii) påverkas av att HCV-RNA-analysen uppvisar relativt stor testosäkerhet vid nivåer under 75 kopior/mL (1,4 log IU/mL). Det senare innebär att en patients behandlingstid skulle bli olika (48 eller 72 veckor) om ett prov taget vecka 12 hypotetiskt analyseras upprepade gånger.

Individualiserad kinetikstyrd behandling

För att undersöka sambandet mellan viruskinetik (minskningstaktmönster för HCV-RNA) och behandlingssvar genomfördes i Västsverige en studie 2003–2005 (4). Den visade att patienter som behandlades med peg-IFN-alfa2a och ribavirin uppvisade mycket varierande terapissvar (Figur 4).

Figur 4. Variation i behandlingssvar vid peg-IFN/ribavirinbehandling. Ljusgrått förlopp, uppnådde SVR, mörkgrått förlopp, uppnådde inte SVR vid 48 veckors behandling.



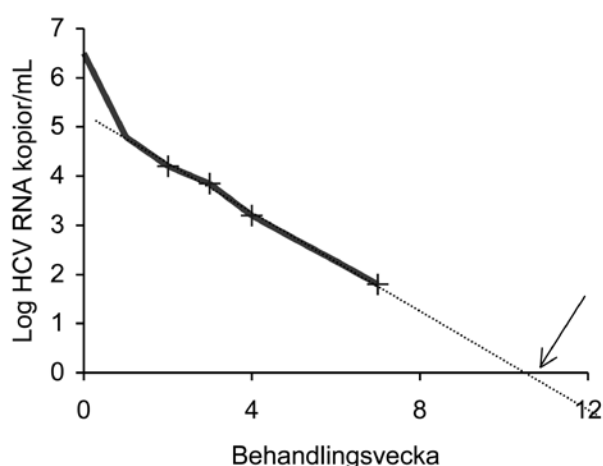
Med ledning av resultaten utvecklades en modell för individualiserad behandling med en behandlingsduration som styrdes av viruskinetiken. I denna modell beräknas behandlingstiden med ledning av den tidpunkt när en regressionslinje för andra fasens nedgång av HCV-RNA skär X-axeln (Figur 5), det vill säga när log HCV-RNA är 0 (≈ 1 kopia/mL). Modellen innebär att behandlingstiden kan variera dynamiskt mellan 24 och 72 veckor och inte är beroende av provtagningsdag eller analysmetodens sensitivitet. Denna modell har nyligen utvärderats i en randomiserad multicenterstudie i vilken peg-IFN-alfa2a och ribavirin gavs dynamiskt eller stegvis 24, 48 eller 72 veckor. Resultaten visar att behandlingseffektiviteten i form av behandlingsveckor per botad patient reducerades med cirka 20 % och att botandefrekvensen (% SVR) var jämförbar med standardbehandling. Studien visade att individualiserad behandling är effektiv och kan ges på ett sätt som är anpassat till den stora biologiska variationen i behandlingssvar. Detta dokumenterades även i en nyligen genomförd tysk studie som på liknande vis gav varierad behandlingsduration med ledning av HCV-RNA-negativitet vecka 4, 6, 8, 12, 24 eller 30 (Sarrazin, Gastroenterology 2011, Epub).

Baseline-faktorer och kinetiken

Flera faktorer påverkar sannolikheten för terapiframgång. Sedan länge har man känt till betydelsen av ålder, BMI (body mass index), fibrosstadium och HCV-RNA-nivå före behandlingsstart. De senaste två åren har humangenetisk variation i anslutning till IL28B-genen (5,6) och nivån av interferonstimulerade gener såsom IP-10 (7) visats ha stor betydelse för chansen att uppnå SVR. Med ledning av kunskap om alla dessa faktorer kan man före behandlingsstart relativt väl skatta sannolikheten till terapissvar. Det är dock tveksamt om denna information tillför något till bedömningar som baseras på observerad effekt på HCV-RNA tidigt

under behandling. Snarast är det så att viruskinetikens beskrivning av behandlingseffekten väger in även de prediktiva faktorerna (4,8). Undantaget verkar vara HCV-RNA-nivån före behandling eftersom denna, förutom att vara associerad med nedgången av HCV-RNA i både första och andra fasen, verkar påverka chansen till SVR, delvis oberoende av observerad HCV-RNA-minskning. (9). Detta kan i viss mån bero på att HCV-RNA före behandling avspeglar andelen infekterade hepatocyter (viral load i levern), och ha praktisk betydelse genom att påverka den behandlingstid som krävs, på så vis att patienter med hög viral load tycks behöva längre behandlingsduration.

Figur 5. En regressionslinje för andra fasens minskning visar när log-nivån i blodet når 0 log-kopior/mL (pilen), vilket kan användas i en algoritm för att beräkna behandlingstiden.



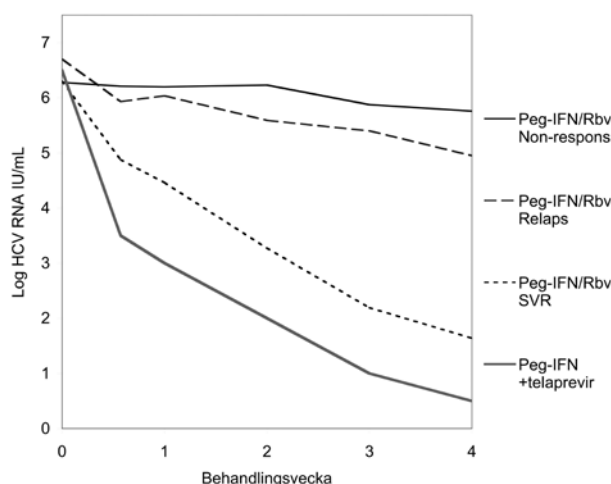
Kinetik vid proteashämmarbehandling

Vid utvärdering av proteashämmare gavs initialt dessa medel ensamma. Man såg en kraftig initial nedgång, men även frekventa tidiga genombrott med stigande HCV-RNA till följd av selektion av resistent virus (10,11). Denna erfarenhet ledde till slutsatsen att proteashämmare (så länge tröskeln för resistensmutationer inte höjs) måste ges i kombination med andra medel. Det finns ännu relativt få publikationer med detaljerade uppgifter om viruskinetiken vid behandling med direktverkande antiviraler (DAA) i kombination med peg-IFN och ribavirin. Det är dock klart att den antivirala effektiviteten är kraftigare (Figur 6), vilket medför att första fasens nedgång är mer uttalad, ofta mer än 3 log (> 99,9 %), och även den andra fasens nedgång har visat sig brantare (vanligen cirka 1 log/vecka) än för peg-IFN/ribavirin ensamt (12,13).

Den kraftiga effekten av dessa nya medel, och förekomsten av resistensutveckling, har lett till att nya kinetikmodeller utvecklats (14). Även om dessa modeller kan förklara alternativa förlopp är den biologiska mekanismen för den andra fasens kraftiga HCV-RNA-minskning delvis oklar.

Det har redan tidigare föreslagits att DAA har effekter som minskar HCV intracellulärt, det vill säga att antalet infekterade celler kan minska utan att hepatocyterna dör. Den branta andra fasen indikerar att så kort behandling som tolv veckor kan vara möjlig för många patienter (15), men det är ännu oklart hur dessa patienter ska identifieras.

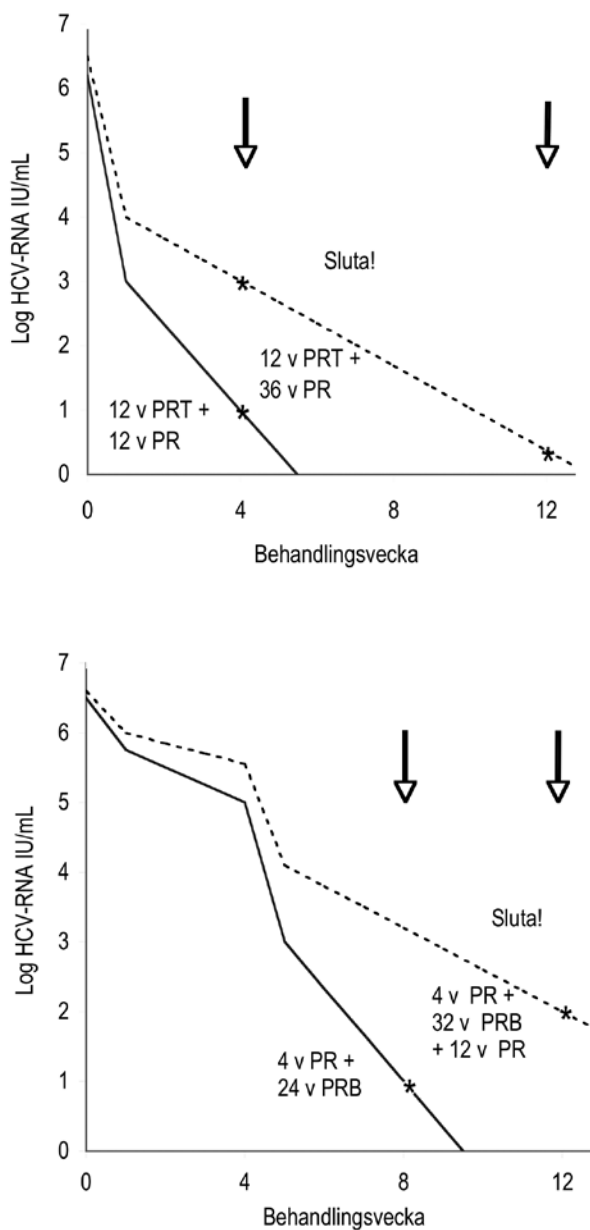
Figur 6. Nedgång av HCV-RNA vid tillägg av proteashämmare jämfört med förlopp hos patienter (4) som uppnått eller inte uppnått SVR vid behandling med peg-IFN/ribavirin.



Möjlig användning av kinetikstyrd behandling vid trippelterapi

Behandlingsdurationen vid trippelterapi baseras på HCV-RNA-bestämningar vecka 4 och 12 (telaprevir) eller vecka 8 och 12 (boceprevir). Kinetikmönster som motsvarar gränserna för olika behandlingsdurationer beskrivs i Figur 7. Det finns sannolikt utrymme för optimering av proteashämmarbehandling i form av kortare behandling än 24 veckor för många patienter och längre behandling än 24 veckor för en del. Det behövs dock ytterligare studier för att undersöka hur behandlingen kan individualiseras: Vilka patienter ska få kortare eller längre behandling? Hur kan kinetiken användas för att avgöra lämplig duration? Sannolikt är sådan styrning möjlig eftersom behandlingseffekten även med DAA-behandling kan mätas i form av antiviral effekt, ϵ , och minskning av infekterade celler, δ . Även om förloppet är komprimerat jämfört med tidigare kan kinetikstyrning fungera bättre än vid tillägg av DAA eftersom den högre antivirala effekten medför att andra fasens lutning minskning (λ) säkrare än vid peg-IFN/ribavirin ensamt avspeglar minskningen av replikerande enheter, δ . Det finns alltså förutsättningar för att anpassa behandlingstidens längd med ledning av kinetiken, men det är ännu inte känt hur det ska göras. Redan nu kan man dock genom upprepade tidiga HCV-RNA-bestämningar få en bättre uppfattning om behandlingseffekten än om analyser görs enbart vecka 4 eller senare.

Figur 7. Kinetikmönster som representerar gränser för olika behandlingsduration vid behandling med telaprevir (övre) och boceprevir (nedre). Pilarna indikerar de provtagningsstillfällena som styr rekommenderade behandlingsdurationser, asteriskerna de gränsvärden som styr denna rekommendation. P, peg-IFN; R, ribavirin; T, telaprevir; B, boceprevir.



Sammanfattning

HCV-RNA-kvantifieringar under de första tolv veckorna av behandling av hepatit C ger värdefull information om behandlingseffekten och kan användas för att individualisera behandlingen. Vid trippelbehandling som omfattar proteashämmare ses hos de flesta patienter en snabb minskning av HCV-RNA så att över 50 % uppnår RVR. Genom frekventa mätningar av HCV-RNA tidigt under behandlingen kan man i detalj kvan-

tifiera behandlingseffekten för att individualisera terapin. Eftersom en så stor andel patienter svarar och blir HCV-RNA-negativa vecka 4 bör analyserna utföras i provtagna tidigt. Tidpunkten för provtagning bör anpassas så att man erhåller tre mätpunkter med kvantifierbar nivå i den andra fasen av terapivaret. Dessutom bör prov tas före behandling samt vecka 4 och 12 för att kunna klassificera behandlingssvaret i RVR och så kallad eRVR (extended RVR). Sannolikt är lämpliga tidpunkter vid behandlingsstart och efter 1, 2, 3, 4 och 12 veckors behandling. Fortsatta studier och systematisk uppföljning av behandling given i klinisk rutin är viktiga för att ge kunskap om hur HCV-RNA-mätningar kan användas för att optimera behandlingseffekten.

Referenser

1. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998;282(5386):103-7.
2. Dahari H, Ribeiro RM, Perelson AS. Triphasic decline of hepatitis C virus RNA during antiviral therapy. *Hepatology* 2007;46(1):16-21.
3. Dahari H, Shudo E, Cotler SJ, et al. Modelling hepatitis C virus kinetics: the relationship between the infected cell loss rate and the final slope of viral decay. *Antivir Ther* 2009;14(3):459-64.
4. Lindh M, Alestig E, Arnholm B, et al. Response prediction and treatment tailoring for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Clin Microbiol* 2007;45(8):2439-45.
5. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461(7262):399-401.
6. Lindh M, Lagging M, Arnholm B, et al. IL28B polymorphisms determine early viral kinetics and treatment outcome in patients receiving peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat* 2011;18(7):e325-31.
7. Romero AI, Lagging M, Westin J, et al. Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2006;194(7):895-903.
8. Lindh M, Arnholm B, Eilard A, et al. Hepatitis C treatment response kinetics and impact of baseline predictors. *J Viral Hepat* 2011;18(6):400-7.
9. Dahari H, Layden-Almer JE, Kallwitz E, et al. A mathematical model of hepatitis C virus dynamics in patients with high baseline viral loads or advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136(4):1402-9.
10. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006;131(4):997-1002.
11. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132(5):1767-77.
12. Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007;46(3):640-8.
13. Adiwijaya BS, Hare B, Caron PR, et al. Rapid decrease of wild-type hepatitis C virus on telaprevir treatment. *Antivir Ther* 2009;14(4):591-5.
14. Guedj J, Neumann AU. Understanding hepatitis C viral dynamics with direct-acting antiviral agents due to the interplay between intracellular replication and cellular infection dynamics. *J Theor Biol* 2010;267(3):330-40.
15. Guedj J, Perelson AS. Second-phase hepatitis C virus RNA decline during telaprevir-based therapy increases with drug effectiveness: implications for treatment duration. *Hepatology* 2011;53(6):1801-8.

Behandling av patienter med hepatit C-orsakad levercirros

Soo Aleman

Syftet med all behandling mot hepatit C-virus (HCV)-infektion är att minska risker för leverkomplikationer, hepatocellulär cancer (HCC) och leverrelaterad död. Patienter med levercirros är speciellt utsatta för dessa risker. Behandling mot HCV-infektion kan ske hos patienter med Child-Pugh A cirros, medan Child-Pugh B-cirros endast bör behandlas inför levertransplantation. HCV-infektion är den vanligaste orsaken till levertransplantation i Sverige idag. Efter levertransplantation återfår alla HCV-infektion om de inte är virusfria innan transplantationen och progress av leverfibrosen är betydligt snabbare efter transplantation på grund av immunosuppressionen (1). Det är därför mycket angeläget att uppnå viruseradikation hos patienter med cirros.

Behandlingsresultat för patienter med levercirros (F4, METAVIR) har ofta redovisats ihop med F3 (avancerad fibros). Det finns få randomiserade studier som utvärderat behandlingar mot etablerad levercirros. Då utläkning hos patienter med cirros är lägre, rekommenderas alltid 48 veckors behandling oavsett genotyp. Detta gäller också när proteashämmare som telaprevir och boceprevir används som tillägg till peg-IFN och ribavirin.

Bedömning av fibrosstadium och diagnos av levercirros

Referensmetod vid bedömning av fibrosstadium är leverbiopsi. Under senare år har icke-invasiva metoder som leverelasticitetsmätning (Fibroscan) i kombination med biomarkörer visats kunna ge en tillräckligt god fibrosskattning. Leverbiopsi erbjuder dock mer information än endast fibrosskattning. Biopsiutvärdering kräver en erfaren leverpatolog samt en adekvat biopsi (minst 10 portazoner). Med leverelasticitetsmätning kan avancerad ärrbildning (F3/F4) särskiljas från icke avancerad ärr bildning (\leq F2) och diagnostiseras med god säkerhet (2). Falskt negativa och i lite högre grad falskt positiva värden kan förekomma. Positivt prediktivt värde (PPV = andel som är sant positiva) är 87 % för F3 och 74–77 % för F4, medan negativt prediktivt värde (NPV = andel som är sant negativa) är 81 % för F3 och 96–97 % för F4 (3,4). Falskt negativa värden vid F4 har visats sig bero mest på inaktiv eller makronodulär cirros (3). Fibrosstadium 2 (där behandling är av värde för att förhindra fortsatt progress) är svårare att urskilja med icke invasiva metoder. Fibrosstadium 0–1 kan däremot diagnostiseras med god säkerhet. För adekvat bedömning av fibrosstadiet krävs att leverelasticitetsvärdet ska stämma överens med patientens kliniska bild.

Tabell I. Stadielinindelning av fibros i leverbiopsi enligt METAVIR (5) och motsvarande värden som används för tolkning av leverelasticitetsmätning med Fibroscan.

Fibrosstadium enligt METAVIR	Leverelasticitet (kPa)
F0 = ingen fibros	F0–F1: 2,5–7
F1 = portal fibros utan septa	
F2 = portal fibros med några septa	7–9,5
F3 = flertal septa utan cirros	9,5–12,5
F4 = cirros	> 12,5

Diagnos av levercirros kan också ställas kliniskt. Om den sammantagna bilden av kliniska fynd (dekomensation som ascites, varicerblödning eller leverencefalopati), och/eller fynd av varicer eller portal hypertensiv gastropati vid gastroscopi, biokemiska påverkade leverfunktionsprover (albumin, PK-INR, bilirubin) och röntgenbild, är förenliga med cirros kan diagnosen fastställas utan biopsi. Omvänd ASAT/ALAT-kvot på > 1 och låga trombocytantal talar för cirros.

Klassifikation av levercirros för prognostisering

Child-Pugh-klassifikation används hos patienter med levercirros oavsett genes för prognostisering av överlevnad. Fem-årsöverlevnad är 80 % för Child-Pugh A, 50 % för Child-Pugh B och 35 % för Child-Pugh C. Tabell II anger hur man beräknar Child-Pugh-poäng. Varicerblödning saknas i denna klassifikation, då systemet ursprungligen var skapat för att utvärdera risker vid shuntoperationer hos patienter med cirros och varicerblödning. I klinisk praxis får ascites som endast kan påvisas på röntgen men inte kliniskt 0 poäng, och ascites som behandlats bort med diuretika 1 poäng. MELD är ett annat score-system för att prognostisera överlevnaden på kort sikt som endast används inför transplantationsbeslut i Sverige.

Naturalförlopp och risker vid cirros

Risken att utveckla cirros efter 20 års duration av HCV-infektion är cirka 20 % (6). Riskfaktorer för snabbare progress till cirros är alkohol (även moderat intag), manligt kön, hög ålder vid smittotillfället, leversteatos, och co-infektion med humant immundefekt virus (HIV) eller hepatit B (7).

Hos patienter med Child-Pugh A-cirros har hepatocellulär cancer (HCC) visat sig vara den vanligaste första komplikationen, följt av ascites, varicerblödning och leverencefalopati i nämnd ordning (8). Årlig risk för att utveckla dekompen-

Tabell II. Child-Pugh-klassifikation vid levercirros delar in patienterna i klasserna A, B och C, vilket motsvarar poängen 5–6, 7–9 respektive 10–15.

Poäng	1	2	3
Encefalopati	Ingen	Grad 1–2	Grad 3–4
Ascites	Ingen	Lätt	Svår
Bilirubin (mikromol/L)	< 35	35–51	> 51
Albumin (g/L)	> 35	28–35	< 28
PK-INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3

tion är cirka 5 % hos patienter med kompenserad cirros (6,9). Hos svenska patienter med Child-Pugh A sågs en årlig risk för HCC på 2 %, för ascites 2 %, för varicerblödning 0,7 %, för leverencefalopati 0,4 % och för död 2 % (10). Prognosen blir markant sämre när dekompenstation inträffar och fem-årsöverlevnaden sjunker till 50 % (9).

Regelbunden kontroll med gastroskopi för att påvisa varicer rekommenderas årligen – vart tredje år, beroende på hur avancerad cirrosen är och hur den endoskopiska bilden sett ut. HCC-risken minskar markant men försvinner inte helt efter utläkning (SVR) med en risk på 0,7–1,2 % per år som kvarstår, varför fortsatt övervakning med ultraljud rekommenderas även efter att SVR uppnåtts (11,12). I ett svenskt material sågs en kvarvarande HCC-risk på 1 % efter det att SVR uppnåtts (5).

Före behandlingsstart bör patienten ha genomgått ultraljud de senaste sex månaderna. En gastroskopi ska ha utförts de senaste två åren innan behandlingsstart. Ställningstagande till behandling mot kända varicer ska göras innan antiviral behandling påbörjas. Om små varicer påvisats tidigare rekommenderas en förnyad gastroskopi inför behandlingsstart om senaste undersökning utförts mer än ett år tidigare. Ascites skall ha åtgärdats innan behandlingen påbörjas.

Standardbehandling med peg-IFN och ribavirin

Registreringsstudier med peg-IFN alfa-2a/2b hos behandlingsnaiva patienter inkluderade 5–7 % F3/F4-patienter. Dessa uppnådde SVR i 10–16 % lägre omfattning än patienter med mindre uttalad fibros (13–15). Skillnaden var mest uttalad för patienter med genotyp 1 där 16 % skillnad sågs (15). I tabell III anges SVR-utfall för genotyp 2 och 3 (15–26). Cirrospatienter med genotyp 3 uppnår SVR i < 50 % och har tio gånger högre risk för återfall (relaps) än de med mildare fibros (27). I en svensk studie med cirrospatienter som behandlades enligt klinisk rutin, uppnåddes en SVR-frekvens på 13 % för genotyp 1 och 60 % för genotyp 2/3 bland naiva patienter (24).

Vid re-behandling med peg-IFN alfa-2a och ribavirin av 391 cirrospatienter, med genotyp 1 i mer än 90 %, sågs SVR hos endast 9–10 % i HALT-C-studien (28).

Förekomst av lågt trombocytantal och andra tecken på portal hypertension är associerad med lägre SVR hos patienter med Child-Pugh A-cirros (28,29).

Behandlingstid

Det finns inga studier som specifikt har utvärderat vilken behandlingstid som är optimal för patienter med cirros. Hos F3/F4-patienter med genotyp 1 var SVR lägre vid 24 än med 48 veckors behandling med peg-IFN och ribavirin (41 % vs 26 %) (13–15).

Rapid virological response (RVR = negativ HCV-RNA behandlingsvecka 4) sågs hos 6 % av F4-patienter med genotyp 1 i en metaanalys (20). Hos patienter med genotyp 1 och mild fibros brukar RVR medföra ett högt PPV (95 %) för SVR och utgöra grund för en förkortad behandling framför allt hos patienter med låg virusmängd (< 600 000 IU/mL) innan behandlingsstart. Vid cirros och genotyp 1 är RVR inte lika prediktivt för SVR (PPV 50 %) varför förkortad behandling inte rekommenderas.

Även hos patienter med genotyp 2/3 med cirros, är den rekommenderade behandlingstiden 48 veckor. För genotyp 2/3-patienter med cirros och RVR i kombination med fördelaktiga basala demografiska faktorer (lågt BMI, låg ålder och CC på IL28-B) kan förkortning till 24 veckor övervägas särskilt om genotyp 2-infektion föreligger.

Biverkningar av peg-IFN och ribavirin

Biverkningar under behandling med peg-IFN och ribavirin är vanligare hos patienter med F4 än hos dem med mildare fibros. Således ses anemi hos 35 % med F4 vs. 15 % hos dem med mild fibros. Motsvarande siffror vid neutropeni är (38 % vs. 6 %) och trombocytopeni (24 % vs. 17 %) (30). Svårare anemier och trombocytopenier ses främst hos patienter med cirros (20). Infektioner förekommer bland patienter med F4 hos cirka 1 % jämfört med < 1 % hos patienter med mildare fibros. Med tanke på framför allt cytopenier måste behandlingen monitoreras tätare hos patienter med cirros.

Behandling av patienter med dekompenenserad levercirros

Child-Pugh B- och C-patienter bör behandlas enbart inför transplantation i nära samarbete med klinik där levertransplantation utförs, då infektions- och dekompenstationsrisken vid behandling är stor och medför hög mortalitet. Levertransplantation kan behövas om dekompenstation inträffar under behandling. Patienter med Child-Pugh B- och C-cirros svarar sämre på behandling än de med Child-Pugh A-cirros (31).

Forts. sid 50.

Tabell III. SVR-frekvens hos behandlingsnaiva, genotyp 2/3-patienter med fibrosstadium F3/F4 vid behandling med peginterferon och ribavirin.

Studie	Fibrosstadium	Antal (n)	Behandlingslängd (veckor)	SVR gt2/3 (%)	SVR gt2 (%)	SVR gt3 (%)
Shiffman, et al.	F3/F4	165	24	–	64	49
Bruno, et al.	F4	70	16–24	57	–	–
Floreani, et al.	F4	43	24	72	–	–
Aghemo, et al.	F4	47	24	57	69	33
Rumi, et al.	F4	30	24	64–69	–	–
Syed, et al.*	F4	20	24	60	80	45
Marrache, et al.	F3/F4	18	24	61	–	–
Powis, et al.	F4	21	24–48	43	78	17
Hadziyannis, et al.**	F3/F4	66 111	24 48	74 73	– –	– –
Abergel, et al.	F3/F4	101	48	73	–	–
Hebling, et al.	F3/F4	63	48	72	–	–
Roffi, et al.	F4	56	48	70	–	–

* Egna beräkningar utförda utifrån behandlingslängd. ** Patienter i denna studie ingår delvis i metaanalys av Bruno.

Tabell IV. SVR-frekvenser hos F3/F4-patienter vid 48 veckors standard of care (SOC)-behandling med peginterferon och ribavirin i kombination med proteashämmare (32–38). Behandlingserfarna patienter är redovisade i kategorier av respons vid tidigare behandling.

Patientgrupp med fibrosstadium	SOC + Telaprevir		SOC + Boceprevir	
	Antal	SVR (%)	Antal	SVR (%)
Behandlingsnaiva				
F3	52	62*		
F4	21	62*		
F3/F4	149	63*	42	52
Behandlingserfarna				
Relapser				
F3	62	85		
F4	57	84	18 (F3/F4)	83 (F3/F4)
Partiell responder				
F3	18	56		
F4	32	34	13 (F3/F4)	46 (F3/F4)
Null responder				
F3	38	39	–	–
F4	50	14	–	–

* patienter med både 24 veckors och 48 veckors behandlingar är inkluderade.

Behandling av patienter med dekompenenserad levercirros, forts.

I en studie där långsam upptrappning av behandlingsdoser prövades, tolererade ändå inte många Child-Pugh B- och C-patienter normala doser, och utläkning sågs hos endast 16 % och 28 % av Child-Pugh B-patienter med genotyp 1 respektive non-1 (31).

Behandling med peg-IFN, ribavirin och första generationens proteashämmare vid genotyp 1-infektion

Andelen patienter med cirros i registreringsstudier inkluderande proteashämmare (telaprevir och boceprevir) har varit begränsad (5–26 %). Totalt antal F4-patienter var endast cirka 50–70 patienter per studie (32–36). I teleprevirstudien bland behandlingserfarna patienter inkluderades dock 169 patienter. I studien användes exklusionskriterier för anemi, trombocytantal < 90 × 10⁹/L och dekompenenserad lever-sjukdom. I den kliniska vardagen finns ofta anemi på grund av benmärgshämning eller hypersplenism redan innan behandlingsstart hos patienter med Child-Pugh klass A-cirros (cirka 10 %, egen beräkning utifrån 341 patienter från Karolinska Universitetssjukhusets HCV-cirrosregister). Tillägg av proteashämmare till standardbehandling med peg-IFN och ribavirin medför bättre resultat också för F3/F4-patienter.

Utfallet med SVR är betydligt bättre hos patienter med tidigare återfall (relaps) än hos patienter med partiell respons och sämst för patienter med null respons (se Tabell IV). Den optimala behandlingens längden för trippelbehandlingen är inte utvärderad specifikt för patienter med cirros. Den rekommenderade totala behandlingens längden för patienter med cirros är därför 48 veckor även för behandling som inkluderar proteashämmare. Telaprevir adderas till standardbehandling under de första tolv veckornas behandling och boceprevir under 44 veckor efter fyra veckors standard of care-behandling.

Vid tillägg av telaprevir eller boceprevir är anemi vanligare och mer uttalad, samt pågår under längre tid för boceprevir. Tillägg av proteashämmare kan därför medföra mer uttalad anemi hos patienter med cirros. Vid anemi före och under behandling bör även järnstatus, B12 och folatnivåer kontrolleras för att utesluta brister.

Referenser

- Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334(13):815–20.
- Wejdmann 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(50–51):3420–3.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128(2):343–50.
- Ganne-Carrie N, Zioli M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44(6):1511–7.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24(2):289–93.

- Shiffman ML. Natural history and risk factors for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellular cancer before liver transplantation. Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2003;9(11):14–20.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349(9055):825–32.
- Benvegnu L, Gios M, Boccato S, et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53(5):744–9.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112(2):463–72.
- 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 18th United European Gastroenterology Week (UEGW 2010) Barcelona, Spain October 23–27 Abstract OP 423.
- 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(5):652–7.
- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45(3):579–87.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958–65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975–82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346–55.
- Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV-genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357(2):124–34.
- Aghemo A, Rumi MG, Monaco S, et al. The pattern of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin treatment failure in cirrhotic patients depends on hepatitis C virus genotype. *Antiviral therapy* 2009;14(4):577–84.
- Abergel A, Hezode C, Leroy V, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. *Journal of viral hepatitis* 2006;13(12):811–20.
- Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108–15.
- Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010;51(2):388–97.
- Floreani A, Baldo V, Rizzotto ER, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology*. [Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008;42(6):734–7.
- Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *Journal of viral hepatitis*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. 2006;13(11):762–9.
- Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. *Antiviral therapy* 2008;13(5):663–73.
- Syed E, Rahbin N, Weiland O, et al. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with Child-Pugh Class A liver cirrhosis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2008;43(11):1378–86.
- Marrache F, Consigny Y, Ripault MP, et al. Safety and efficacy of peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bridging fibrosis or cirrhosis. *Journal of viral hepatitis* 2005;12(4):421–8.
- Powis J, Peltekian KM, Lee SS, et al. Exploring differences in response to treatment with peginterferon alpha 2a (40kD) and ribavirin in chronic hepatitis C between genotypes 2 and 3. *Journal of viral hepatitis* 2008;15(1):52–7.

27. Aghemo A, Rumi MG, Soffredini R, et al. Impaired response to interferon-alpha2b plus ribavirin in cirrhotic patients with genotype 3a hepatitis C virus infection. *Antiviral therapy* 2006;11(6):797–802.
28. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. *Hepatology* 2006;44(6):1675–84.
29. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2007;47(4):484–91.
30. Vezali E, Aghemo A, Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clinical therapeutics* 2010;32(13):2117–38.
31. Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42(2):255–62.
32. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2405–16.
33. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2417–28.
34. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365(11):1014–24.
35. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV-genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195–206.
36. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV-genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1207–17.
37. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. REALIZE Trial Final Results: Telaprevir-based Regimen for Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in Patients with Prior Null Response, Partial Response or Relapse to Peginterferon/Ribavirin 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2011) Berlin, Germany March 30–April 3 Abstract 5.
38. Bruno S, Vierling J, Esteban R, et al. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis: subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2011) Berlin, Germany March 30–April 3 Abstract 195.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2011 finns på
www.lakemedelsverket.se

