Läkemedelsbehandling av kronisk hepatit C 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.

Behandling av vuxna patienter – individualiserade behandlingstider, relapsers, non-responders samt patienter med cirros

Ola Weiland

Standardbehandling av kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion utgörs alltjämt av pegylerat (peg) interferon (IFN) (peg-IFN) i kombination med ribavirin (RBV) (1,2), främst baserat på resultaten från tre stora randomiserade kontrollerade studier (3,4,5). Behandlingstidens längd varierar beroende på genotyp, så att genotyp 2 och 3 vanligen behandlas 24 veckor och genotyp 1 och 4 under 48 veckor, baserat på resultaten i dessa studier.

Peg-IFN som används är vanligen viktsbaserad för peg-IFN alfa-2b (1,5 mikrogram/kg kroppsvikt per vecka) och fixerad för peg-IFN alfa-2a (180 mikrogram/vecka). Vad gäller valet av peg-IFN är peg-IFN alfa-2a och alfa-2b likvärdiga enligt en studie omfattande mer än 3 000 patienter (IDEAL-studien) (6). I denna studie jämfördes 3 armar: arm 1 peg-IFN alfa-2b 1,5 mikrogram/kg kroppsvikt per vecka + RBV 800–1 400 mg dagligen, arm 2 peg-IFN alfa-2b 1 mikrogram/kg kroppsvikt per vecka + RBV samma dos som arm 1, och arm 3 peg-IFN alfa-2a 180 mikrogram per vecka + RBV 1 000/1 200 mg dagligen. Denna studie indikerar att peg-IFN alfa-2b kan doseras med antingen 1,5 mikrogram/kg eller 1 mikrogram/kg med likvärdigt resultat, möjligen med undantag av patienter med genotyp 1 och höga basala virustal (6).

För genotyp 2 och 3 används i Sverige ofta en lägre dos peg-IFN (peg-IFN alfa-2b 1 mikrogram/kg och 135 mikrogram peg-IFN alfa-2a), baserat på randomiserade kontrollerade monoterapistudier som visat att likvärdiga eller bättre resultat kan uppnås med den lägre doseringen (7,8). Vidare finns nu svenska kohortstudier som bekräftar att goda resultat, väl i paritet med de resultat som uppnåtts i de stora registreringsstudierna kan erhållas med denna lägre dosering, när den kombineras med RBV doserat ≥ 11 mg/ kg kroppsvikt (9,10).

De tidigare studierna fastslog att 24 veckors kombinationsbehandling var tillräckligt för genotyp 2- och 3-orsakade infektioner men att 48 veckors behandling krävs för genotyp 1- och 4-orsakade infektioner (4). Senare tids studier indikerar nu att en mer individualiserad behandlingsprincip är möjlig där behandlingstidens längd istället bör avgöras av hur tidigt individen blir virusfri (HCV-RNA-negativ) under behandlingen. Det möjliggör en kortare behandling för vissa patientgrupper som tidigt blir virusfria och medför då en kostnadsbesparing (11). Detta gäller till exempel patienter som uppnår rapid viral response (RVR), definierat som icke påvisat virus i serum efter fyra veckors behandling, särskilt om de basalt har låga virusmängder och saknar andra demografiska faktorer som indikerar sämre behandlingssvar (12). Helt logiskt gäller följaktligen också att patienter som uppnår virusfrihet sent, främst för patienter med genotyp 1, kan ha nytta av en förlängd behandling då den reducerar risken för återfall efter avslutad behandling (13,14,15).

I det följande belyses data som berör en mer individualiserad behandling för patienter med kronisk hepatit C baserat på genotyp och om det är en akut eller kronisk hepatit C-infektion.

Behandling av akut hepatit C

Vid behandling av hepatit C i det subakuta skedet uppnås läkning i upp emot 90 % med både standard-IFN och peg-IFN monoterapi oberoende av genotyp, i motsats till vid behandling av kronisk hepatit C där RBV är nödvändigt att kombinera med peg-IFN för att uppnå goda resultat (16–20). Många patienter läker sin akuta hepatit C-infektion spontant inom tre månader efter insjuknandet, särskilt de som har påtagliga kliniska symtom (16). På grund av detta tillämpas på många håll behandling först efter de initiala tolv veckorna för att undvika behandling av patienter som ändå spontant skulle läka sin infektion. Detta medför hög läkningsfrekvens jämförbar med den som erhålls om behandling startas omedelbart vid insjuknandet (18). Att ytterligare senarelägga behandlingsstarten efter vecka 12 upp till 20 veckor efter insjuknandet medför sämre läkningsfrekvens, särskilt för patienter med genotyp 1 och höga basala virusmängder (18).

Vanligen ges idag behandling med peg-IFN under 24 veckor men studier har visat att kortare behandling kan vara tillräcklig för patienter med genotyp 2 och 3 som uppnår RVR behandlingsvecka 4, och kanske också för patienter med genotyp 4, men att 24 veckor behövs för patienter med genotyp 1-orsakad akut hepatit C-infektion (20,21).

Kortare behandlingstid för kronisk hepatit C

Standardbehandling har hittills varit 24 veckor för genotyp 2/3 och 48 veckor för genotyp 1/4 (22). Flera nyare studier har visat att vissa patientgrupper som blir virusfria redan behandlingsvecka 4 (RVR) kan behandlas med upp till 50 % kortare behandlingstid än den standard som gäller, med endast måttligt sänkt läkningsfrekvens. Detta gäller både vid genotyp 2 och 3 (23–29) och genotyp 1 och 4 (21,30,31). Förkortad behandling är attraktiv för patienter med RVR eftersom behandlingen är förenad med biverkningar och kortare behandling reducerar dessa och medför kostnadsbesparingar (11).

Kortare behandling för genotyp 2 och 3

Ett flertal tidiga studier har utvärderat kortare behandling (12–16 veckor) för patienter med genotyp 2- och 3-infektion. Dessa har utnyttjat olika dosering och typ av peg-IFN och RBV varför en direkt jämförelse försvåras. Läkningsfrekvensen (sustained viral response (SVR) för ett flertal okontrollerade och kontrollerade studier anges i Tabell I.

De tidigaste studierna indikerade att patienter som uppnått RVR kunde behandlas 12–16 veckor och uppnå nästan samma SVR-svar som de med standardbehandling (23,28,32). Undantaget var möjligen patienter med genotyp 3 och höga basala virustal som svarade sämre i en studie (29). Känsligheten i HCV-RNA-testen som använts för att avgöra om RVR erhållits var dock sämre i denna studie än i övriga (600 IU/mL jämfört med 50 IU/mL) en faktor som påverkar resultatet påtagligt enligt en svensk studie (33). Nyligen har tre stora randomiserade kontrollerade studier publicerats som alla indikerar ett något sämre svar med kortare behandling (12–16 veckor) än med 24 veckors standardbehandling vid intention-

Tabell I. Sustained viral response (SVR) med kortare behandling jämfört med standardbehandling för patienter med genotyp 2 och 3 med rapid viral response (RVR).

	Kort behandling (12–16 veckor)		Standard behandling (24 veckor)		
	Genotyp 2	**Genotyp 3**	**Genotyp 2**	**Genotyp 3**	**Referens**
Dalgard et, al.[a] n = 122	91 %	89 %	1/2	56 %	(23)
Mangia, et al.[b] n = 283	87 %	77 %	89 %	100 %	(28)
von Wagner[c] n = 153	95 %	76 %	95 %	75 %	(29)
Yu, et al.[d] n = 150	94 %	–	95 %	–	(32)
Dalgard, et al.[e] n = 285	93 %	84 %	97 %	92 %	(24)
Shiffman, et al.[f] n = 1465	62 %	62 %	75 %	66 %	(35)
Lagging, et al.[g] n = 380	56 %	58 %	82 %	78 %	(34)

[a] Kort behandling 14 veckor för patienter med RVR och 24 veckor för patienter utan RVR icke-randomiserad studie PEG-IFN alfa-2b dos 1,5 mikrogram/kg per vecka; RBV dos 800–1 400 mg dagligen; RVR < 50 IU/mL.
[b] Kort behandling 12 veckor; PEG-IFN alfa-2b dose 1,0 mikrogram/kg per vecka och RBV dos 1 000/1 200 mg dagligen; för genotyp 3-patienter; RVR < 50 IU/mL.
[c] Kort behandling 16 veckor; PEG-IFN alfa-2a 180 mikrogram per vecka och RBV 800–1 200 mg dagligen; RVR = < 600 IU/mL.
[d] Kort behandling 16 veckor; PEG-IFN alfa-2a 180 mikrogram per vecka och RBV 1 000–1200 mg dagligen; RVR = < 50 IU/mL.
[e] Kort behandling 14 veckor. Endast patienter med RVR visas; PEG-IFN alfa-2b dos 1,5 mikrogram/kg per vecka; RBV-dos 800–1 400 mg dagligen; RVR < 50 IU/mL.
[f] Kort behandling 16 veckor, icke-randomiserad studie för RVR; PEG-IFN alfa-2a 180 mikrogram per vecka och RBV 800 dagligen.
[g] Kort behandling arm 12 veckor, icke-randomiserad studie för RVR; PEG-IFN alfa-2a 180 mikrogram per vecka och RBV 800 dagligen.

to-treat-analys (24,34,35). Återigen är upplägget olika och bara en av studierna randomiserad på basen av om RVR erhållits eller inte (24). Även doseringen av RBV skiljer sig åt liksom den typ av peg-IFN som använts. Översiktligt var SVR-frekvensen cirka 10 procentenheter sämre i den grupp som behandlats under kortare tid än den som erhållit standardbehandling. Man kan således dra slutsatsen att behandling bör ges under 24 veckor för att nå en högre utläkning. Patienter med RVR (mätt med en teknik som har en känslighet av 50 IU/mL eller mindre) och som är kvinnor yngre än 40 år och inte har avancerad leverskada uppnådde dock nästan lika bra SVR-frekvens med 12–16 veckors som med 24 veckors behandling (24,34).

Enligt svenska erfarenheter kan man vid 24 veckors behandling använda en lägre dosering av peg-IFN kombinerat med RBV doserat 11 mg/kg kroppsvikt dagligen, vilket ger hög följsamhet till behandlingen och hög SVR-frekvens, i storleksordningen 90 % (9,10,36). En nordisk multicenterstudie indikerar vidare att patienter med genotyp 2 och 3-infektion, som uppnår mycket snabbt virussvar (very rapid viral response [VRVR]) med HCV-RNA-nivåer mindre än 1 000 IU/mL dag 7, innan andra peg-IFN-dosen ges, kan behandlas under bara tolv veckor med gott resultat (34). Den kortare behandlingen kan således användas för speciellt utvalda grupper och ger hos dessa goda resultat varför den är en möjlighet särskilt för patienter med besvärande biverkningar.

Kortare behandling för genotyp 1 och 4

Tre studier har utvärderat 24 veckors behandling jämfört med 48 veckors behandling hos genotyp 1 (och 4)-patienter med låga basala virustal och funnit att för de patienter som uppnår RVR (HCV-RNA < 50 IU/mL) ger 24 veckors behandling samma SVR-frekvens som 48 veckors behandling (30,31,37). I den ena studien gav Zeuzem och medarbetare peg-IFN alfa-2b 1,5 mikrogram/kg kroppsvikt dagligen i kombination med RVR viktsbaserat (800–1 400 mg per dag) i 24 veckor. Dessa patienter jämfördes med historiska kontroller behandlade i 48 veckor men med en lägre RBV-dos (5). Bland de patienter som uppvisade RVR uppnåddes SVR hos 89 % som behandlats 24 veckor och 85 % som behandlats 48 veckor, en icke signifikant skillnad (31). I de två andra studierna gavs peg-IFN alfa-2a 180 mikrogram per vecka i kombination med en variabel RBV-dos (30,37). SVR sågs hos 80–90 % oberoende av vilken RBV-dos och om 24 eller 48 veckors behandling getts. Patienter som inte uppnår RVR å andra sidan kan inte behandlas kortare tid utan att resultaten försämras avsevärt. Allmänt sett gäller att patienter som uppnår RVR vanligen har låga basala virusnivåer (< 600 000 IU/mL). I de tre studierna som evaluerat kortare behandling för genotyp 1-patienter med RVR har denna cut-off-nivå på basala virusnivåer använts för inklusion i två, men en lägre nivå (< 400 000 IU/mL) i en studie där även genotyp 4 inkluderades (37). Den subgrupp av genotyp 1-patienter som har låga basala virusnivåer och som uppnår RVR kan således behandlas i 24 veckor och uppnå samma resultat som med 48 veckors behandling (30,31,37). Den andel patienter med genotyp 1 och 4 som uppnår detta utgör cirka 20 % av den totala gruppen. Numera finns ett godkännande från läkemedelsmyndigheten för en kortare 24 veckors behandling av genotyp 1 med RVR som har låga basala virusnivåer.

För patienter med genotyp 4 gäller samma sak enligt två studier (30,37). I ytterligare en studie av genotyp 4 har man också visat att 36 och 48 veckors behandling leder till samma SVR-frekvens, 66 % respektive 69 %, medan patienter som behandlades bara 24 veckor hade lägre SVR-frekvens 29 % ($p < 0,001$) (38). I denna studie beskrevs inte patienter som uppnådde RVR separat. De med låga basala virusnivåer (< 2 miljoner kopior/mL = 800 000 IU/mL) svarade mycket bättre än de med högre basala nivåer. Det är således troligt att också patienter med genotyp 4, särskilt de med låga basala virusnivåer som uppnår RVR, kan behandlas 24 veckor med likvärdiga resultat som med 48 veckors behandling.

Förlängd behandling till patienter med långsamt virussvar

Tre studier har evaluerat förlängd behandling hos patienter med långsamt virussvar (slow viral response) definierat som partiellt early viral response (pEVR) med minst 2 $\log_{10}$-nedgång i HCV-RNA från behandlingsstarten till vecka tolv, men inte virusfrihet förrän vecka 24 (13,14,15). Återigen är studieupplägget variabelt och endast en studie har randomiserat patienter med uteslutande genotyp 1 med slow viral response" till 48 eller 72 veckors behandling (14). Den studien visar dock entydigt att förlängd behandling av patienter med genotyp 1 som har ett slow viral reponse ger högre SVR-frekvens främst beroende på minskad återfallsfrekvens efter avslutad behandling. Således läkte 38 % i den förlängda armen, 72 veckor, jämfört med 18 % i armen som behandlats 48 veckor (14). Cirka 20 % av patienter med genotyp 1 tillhör den kategori som har slow viral reponse och kan tjäna på förlängd behandling.

Högre ribavirindos än standard under erytropoetinskydd

En kontrollerad studie har jämfört peg-IFN alfa-2b doserat 1,5 mikrogram per kg kroppsvikt per vecka i kombination med RBV doserat 13 mg per kg kroppsvikt med eller utan erytropoetin (EPO) 40 000 IE per vecka, med RBV doserat 15 mg per kg kroppsvikt tillsammans med EPO hos 150 patienter med genotyp 1-infektion (39). Man erhöll samma resultat vid end-of-treatment med de olika RBV-doserna men

avsevärt lägre återfallsfrekvens med den högre doseringen. Detta resulterade i högre SVR-frekvens än hos de två grupperna som fick den lägre standarddosen av RBV, 49 % respektive 22–34 %, $p < 0,05$ (39).

Behandling av patienter med återfall eller uteblivet svar på tidigare behandling

Denna patientkategori är mycket heterogen men består idag främst av relapsers och non-responders efter behandling med peg-IFN i kombination med RBV. Allmänt gäller att relapsers har större chans att uppnå SVR än non-responders och att ju mindre effektiv behandling som getts tidigare desto större chans till ett gynnsamt behandlingssvar finns vid re-behandling. Chansen till behandlingssvar hos patienter med tidigare behandling med peg-IFN + RBV, standard IFN + RBV, respektive monoterapi med IFN, är således ökande. Övriga inverkande faktorer anges i Tabell II.

Patienter med återfall och non-respons på en tidigare behandling är således en mycket heterogen grupp. Vad gäller behandlingseffekten talar man om 80/80/80-regeln som innebär att om patienten klarar av 80 % av den avsedda peg-IFN-dosen och RBV-dosen och 80 % av den tilltänkta behandlingstiden så är chansen till läkning högre än om han/hon inte klarat att uppfylla denna regel (40).

Flera studier som pågår eller nyligen har avslutats varav några endast rapporterade i abstraktform har evaluerat förnyad behandling av patienter med tidigare återfall och non-respons som HALT-C, EPIC-3 och REPEAT-studierna.

Inledningsfasen till HALT-C-studien har publicerats, men den berör inte patienter med non-respons eller relaps efter peg-IFN + RBV-behandling. I HALT-C-studien behandlades patienter med avancerad fibros eller kompenserad cirros som varit non-responders på standard IFN-baserad behandling med eller utan RBV med peg-IFN alfa-2a + RBV 1 000/1 200 mg per dag (41). 34 % av patienterna var HCV-RNA-negativa behandlingsvecka 20. Dessa erhöll 48 veckors behandling med 24 veckors uppföljning efter avslutad behandling. Av dessa uppnådde 18 % SVR. Faktorer som var associerade med SVR var tidigare monoterapi med IFN, genotyp 2 eller 3 och bibehållen RBV och peg-IFN-dosering under de första 20 veckorna.

I REPEAT-studien behandlades 942 patienter som tidigare inte svarat med virusfrihet på peg-IFN alfa-2b + RBV-behandling under minst tolv veckor på nytt med peg-IFN alfa-2a + RBV 1 000/1 200 mg dagligen i 4 armar som jämförde standard med dubbeldos peg-IFN (180 mikrogram mot 360 mikrogram per vecka) de första tolv veckornas behandling därefter standarddos (180 mikrogram per vecka) i kombination med RBV 1 000/1 200 mg per dag givet under 48 eller 72 veckor. SVR uppnåddes av 16 % i de båda sammanslagna förlängda armarna med 72 veckors behandling, oberoende av vilken initial dos peg-IFN alfa-2a som getts, men i bara 8 % i de sammanslagna armarna med kortare behandlingstid (42). I denna studie var 91 % infekterade med genotyp 1 och patienter med höga basala virusmängder (> 800 000 IU/mL) svarade sämre än de med låga virusmängder.

I EPIC-3-studien behandlades 2 312 patienter med tidigare relaps eller non-respons på standard IFN eller peg-IFN i kombination med RBV på nytt med peg-IFN alfa-2b 1,5 mikrogram/kg per vecka + RBV 800–1 400 mg dagligen. Cirka en tredjedel vardera hade fibrosstadium F2–F4. Totalt uppnåddes SVR hos 14 % av tidigare NR-patienter och 38 % av tidigare relapsers (43). Genotyp 1 svarade sämst särskilt de med tidigare non-respons på peg-IFN + RBV, varav endast cirka 5 % uppnådde SVR. Motsvarande siffra för relapsers var 10–30 %, beroende på fibrosstadiet. Genotyp 2/3 svarade bättre: Tidigare non-responders på peg-IFN + RBV i cirka 30–50 % beroende på fibrosstadium och patienter med tidigare relaps i 35–75 % beroende på fibrosstadium (43).

Tabell II. Faktorer som påverkar behandlingssvaret fördelaktigt och negativt vid förnyad behandling.

Faktor	Fördelaktigt	Negativt
Genotyp	2 eller 3	1
	2	3
Basal virusmängd	Låg	Hög
Fibrosstadium	Lågt	Högt
Cirros	Nej	Ja
Tidigare behandlingssvar	Relaps	Non-respons
Tidigare terapi	IFN-monoterapi	IFN + RBV
Tidigare peg-IFN-dos	Suboptimal	Optimal
Tidigare RBV-dos	Suboptimal	Optimal
Behandlingstid	Avkortad	Optimal
Biverkningar	Åtgärdbara	Icke åtgärdbara

Behandling av patienter med cirros

Patienter med redan utvecklad cirros svarar sämre än patienter med mindre avancerad leverskada (44,45,46). Patienter med avancerad fibros, men ännu inte fullt utvecklad cirros, svarar däremot bra på behandling och tolererar densamma som patienter med mindre avancerad leverskada (3,4,5). Behandlingssvaret hos patienter med fullt utvecklad cirros korrelerar till hur avancerad cirrosen är. Således svarar patienter med Child A-cirros bättre än patienter med Child B- eller C-cirros (46). Patienter med avancerad cirros och Child B och framför allt Child C-cirros, löper stor risk att utveckla allvarliga komplikationer som dekompensation och infektioner under peg-IFN + RBV-behandling (44–48). Patienter med Child B- och C-cirrhos bör därför endast behandlas av specialister med stor vana att behandla patienter med cirros och behandlingen bör göras i nära samarbete med transplantationskirurgisk enhet. Detta för att transplantation kan komma att behövas om dekompensation utvecklas under pågående behandling (46). Everson och medarbetare använde sig av en långsamt stegrad dosering av IFN, peg-IFN och RBV för att öka toleransen, men många patienter tolererade ändå inte normala doser och full behandlingstid och i slutändan läkte endast 13 % med genotyp 1 och 50 % med genotyp non-1, sämst de med Child C-cirros. För patienter med cirros som läker sin kroniska hepatit C förbättras prognosen avsevärt. Således minskar risken att utveckla dekompensation och hepatocellulär cancer (48).

Referenser

1. Behandling av kronisk hepatit C hos vuxna opch barn – uppdaterade rekommendationer. Information från Läkemedelsverket 2003;13:18–28.
2. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, et al. Chronic hepatitis C: updated Swedish consensus. Scand J Infect Dis 2003;35:445–51.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975–82.
4. 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.
5. 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.
6. Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman M, et al. Final results of the IDEAL (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIB study. Journal of Hepatology 2008;48(suppl 2):370–1, abstract 991.
7. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 2001;34(2):395–403.
8. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, et al. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2004;99(7):1298–305.
9. Weiland O, Hollander A, Frisell K, et al. Cost-effective therapy for genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38(Suppl 1):739A.
10. Weiland O, Hollander A, Mattsson L, et al. Lower-than-standard dose peg-IFN alfa-2a for chronic hepatitis C caused by genotype 2 and 3 is sufficient when given in combination with weight-based ribavirin. J Viral Hepat 2008;15:641–5.
11. Lidgren M, Hollander A, Weiland O, et al. Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life. Scandinavian Journal of gastroenterology 2007;42:in press.
12. Craxi A, Camma C. Treating patients with HCV genotype 1 and low viraemia: more than meets the eye. J Hepatol 2006;44(1):4–7.
13. Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. Gastroenterology 2006;130(4):1086–97.
14. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. Hepatology 2007;46(6):1688–94.
15. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. Gastroenterology 2006;131(2):451–60.
16. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. Gastroenterology 2003;125(1):80–8.
17. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 2001;345(20): p1452-7.
18. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. Gastroenterology 2006;130(3):632–8.
19. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. Hepatology 2004;39(6):1721–31.
20. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. Hepatology 2006;43(5):923–31.
21. Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know. Hepatology 2008;47(4):1371–83.
22. Anonymous. NIH consensus development conference statement:management of hepatitis C 2002 (June 10–12, 2002). Hepatology 2002;36 (suppl 1):3–20.
23. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavarin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. Hepatology 2004;40(6):1260–5.
24. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. Hepatology 2008;47(1):35–42.
25. Dalgard O, Mangia A. Short-term therapy for patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. Drugs 2006;66(14):1807–15.
26. Mangia A. Short-duration therapy for hepatitis C: suitable for all? J Viral Hepat 2007;14(4):221–7.
27. Mangia A, Minerva N, Bacca D, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. Hepatology 2008;47(1):43–50.
28. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005;352(25):2609–17.
29. von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;129(2):522–7.

30. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. Hepatology 2006;43(5):954–60.
31. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. J Hepatol 2006;44(1):97–103.
32. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 vs 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. Gut 2007;56:553–9.
33. Carlsson T, Quist A, Weiland O. Rapid viral response and treatment outcome in genotype 2 and 3 chronic hepatitis C – comparison between two HCV-RNA quantification methods. Journal of Medicla Virology 2008:in press.
34. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. Hepatology 2008;47(6):1837–45.
35. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2007;357(2):124–34.
36. Weiland O, Schvarcz R, Mattsson L, et al. 135 µg peg-IFN in combination with weight-based ribavirin for genotype 2 and 3 is highly efficacious. J Hepatology 2006;44(Suppl 2):230.
37. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 24 Weeks in Hepatitis C Type 1 and 4 Patients With Rapid Virological Response. Gastroenterology 2008.
38. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, et al. Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. Gut 2005;54(6):858–66.
39. Shiffman M, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotyope 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. Hepatology 2007;46:371–9.
40. Mc Hutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002;123(4):1061–9.
41. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. Gastroenterology 2004;126(4):1015–23; discussion 947.
42. Jensen D, Freilich B, Andreone P, et al. Pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in prior non-responders to pegylated interferon alfa-2b/ribavirin: final efficacy and safety outcomes of the REPEAT study. Hepatology 2007;46(Suppl 1):LB4, 291A.
43. Poynard T, Schiff E, Terg R, et al. Sustained viral response (SVR) is dependent on baseline characteristics in the retreatment ofprevious laf interferon/ribavirin (I/R) nonresponders (R): Final results from the EPIC3 program. Journal of Hepatology 2008;48(Suppl 2):369, abstract 988.
44. 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. J Viral Hepat 2006;13(12):811–20.
45. 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.
46. 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.
47. Horoldt B, Haydon G, O'Donnell K, et al. Results of combination treatment with pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic patients with hepatitis C infection. Liver Int 2006;26(6):650–9.
48. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. J Hepatol 2007;46(2):206–12.

Användning av tillväxtfaktorer

Robert Schvarcz

Bakgrund

Det är väl känt att behandling med interferon och ribavirin ofta orsakar anemi, neutropeni samt trombocytopeni. Dessa biverkningar kan bli så uttalade att de kräver dosreduktion och ibland utsättande av läkemedlen. Det är visat att dosreduktion minskar möjligheten att åstadkomma ett varaktigt virussvar, med andra ord att behandlingsresultatet blir sämre.

Användning av erytropoietin mot anemi

Mest uppmärksammat och studerat är anemi som biverkan av behandling mot kronisk hepatit C. Den orsakas av en kombination av ribavirininducerad anemi (framför allt hemolytisk anemi) samt interferonorsakad benmärgssuppression. Anemi är den vanligaste orsaken till att man behöver dosreducera eller sätta ut behandlingen.

2001 visades i en öppen prospektiv studie att behandling med epoetin alfa kunde öka hemoglobinkoncentrationen hos patienter som kombinationsbehandlades (1).

I senare prospektiva, blindade, randomiserade studier fann man att behandling med epoetin alfa ledde till att man inte behövde reducera dosen av ribavirin, att hemoglobinkoncentrationen kunde uppehållas samt att patienterna upplevde en förbättrad livskvalité i jämförelse med placebo (2,3,4). Epoetin alfa (40 000 IE subkutant per vecka) eller placebo gavs till patienter som under HCV-behandling utvecklade anemi (Hb < 120g/L). I epoetingruppen steg Hb med i genomsnitt 22 g/L och 12 % behövde dosreducera ribavirin, att jämföra med placebogruppen där Hb steg 1 g/L och hela 40 % behövde dosreducera ribavirin. Inga allvarliga biverkningar noterades. Vanligaste biverkningar var annars huvudvärk och illamående.

I en nyligen publicerad studie fann Younossi, et al. liknande effekt av darbepoetin alfa (5).

Schiffman fann att patienter som behandlades med pegylerat interferon i kombination med en hög dos av ribavirin (1 000–1 600 mg/dag *vs* 800–1 400 mg/dag) samt epoetin alfa (40 000 IE subkutant per vecka) uppnådde en högre grad av virologisk utläkning (6). Den främsta effekten av den högre ribavirindoseringen var en minskad relapsfrekvens efter avslutad behandling, någon skillnad på end-of-treatment resultaten sågs inte.

I en öppen okontrollerad studie fann vi att behandling med epoetin beta (9 000–30 000 IE subkutant per vecka) var en förutsättning för att möjliggöra behandling med mycket hög ribavirindosering (genomsnittligt 2 500 mg per dag) (7).

Läkemedelsverket utfärdade nyligen behandlingsrekommendationer för användning av erytropoietin vid cancerrelaterad anemi där risken för allvarliga biverkningar vid användning av erytropoietin diskuteras (www.lakemedelsverket.se)

Då behandling med erytropoietin är dyrt måste eventuell nytta av behandlingen vägas mot kostnaderna.

Sammanfattningsvis minskar behandling med erytropoietin risken att behöva dosreducera ribavirin. Därmed ökar möjligheten till utläkning för de patienter där det är viktigt med en hög ribavirindosering för att uppnå utläkning. För patientgrupper där en hög och bibehållen ribavirindos inte är lika nödvändig är den eventuella nyttan av erytropoietin mer tveksam.

Användning av läkemedel mot neutropeni och trombocytopeni

I flera länder används granulocyte colony-stimulating factor, filgrastim (G-CSF) mot neutropeni, trots att övertygande dokumentation saknas (8). Younussi, et al. fann att behandling med G-CSF signifikant ökade antalet neutrofila blodkroppar under behandling mot kronisk hepatit C (5).

Eltrombopag är en ny substans som går att ge per oralt och som visats kunna öka trombocyttalet, genom att stimulera trombocytopoesen hos patienter med cirros orsakad av hepatit C (9).

Referenser

1. Talal AH, Weisz K, Hau T, et al. A preliminary study of erythropoietin for anaemia associated with ribavirin and interferon-alfa. Am J Gastroenterology 2001;96:2802–3.
2. Dieterich DT, Wasserman R, Bräu N, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anaemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. Am J Gastroenterology 2003;98:2491–9.
3. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: A prospective, double-blind, randomized controlled study. Gastroenterology 2004;126:1302–11.
4. Pockros PJ, Schiffman ML, Schiff ER, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anaemic HCV-infected patients receiving combination therapy. Hepatology 2004;40:1450–8.

5. Younossi ZM, Nader FH, Bai C, et al. A phase II dose finding study of darbepoetin alpha and filgrastim for the management of anemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment. J Viral Hepatitis 2007 elektroniskt publicerad.
6. Schiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin and epoetin alpha. Hepatology 2007;46:371–9.
7. Lindahl K, Ståhle L, Bruchfeld A, et al. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41:275–9.
8. Thevenot T, Cadranel JF, Di Martino V, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. Hepatology 2007;45:377–83.
9. Mc Hutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med 2007;357:2227–36.

Prenumerera på nyheter från Läkemedelsverket
www.lakemedelsverket.se

Behandling av hepatit C-virusinfektion hos barn

Björn Fischler

Den samlade kunskapen om hepatit C-virus (HCV)-infektion hos barn och ungdomar är fortfarande begränsad jämfört med den för vuxna patienter. Här sammanfattas tillgänglig information rörande epidemiologi, naturalförlopp och behandling vid pediatrisk HCV-infektion.

Epidemiologi

Befintliga seroprevalensstudier anger en låg förekomst av antikroppar (< 0,5 %) mot HCV bland förmodat friska barn i såväl Sydeuropa som Sydostasien och USA (1–4), något högre (0,5–1 %) i bland annat Mexico och Saudiarabien (5,6) och upp till 10 % i delar av Afrika (7,8,9). Svenska prevalensstudier saknas, däremot finns data angående anmälda fall till Smittskyddsintitutet (10). Under perioden 1998–2007 utgjorde individer i åldern 0–19 år 2–4 % av det totala antalet anmälda fall på mellan 2 500–4 000. Av dessa barn och ungdomar fanns majoriteten i gruppen 15–19 år.

Den tidigare beskrivna riskökningen för HCV-smitta bland barn behandlade med blodprodukter har sjunkit i och med införandet av adekvata screeningmetoder för blod- och plasmadonatorer. Sålunda sågs redan i slutet av 1990-talet i Italien att denna smittvägs relativa betydelse i förhållande till vertikal (mor–barn) överförd smitta minskat (11). Risken för överföring från HCV-infekterad mor till barn har i ett stort antal undersökningar legat kring 5 %, med en ökning till upp emot 25 % vid samtidig, obehandlad maternell hiv-infektion (12). Betydelsen av maternell hiv som riskfaktor minskar dock i betydelse om modern erhåller adekvat hiv-behandling under graviditeten (13). Det finns idag inga entydiga data rörande mödrar med enbart HCV-infektion som stödjer vare sig rutinmässig kejsarsnittsförlossning eller avhållsamhet från amning (14). Sådana åtgärder kan däremot av värde vid samtidig obehandlad maternell hiv-infektion (15). Bristen på möjliga interventionsstrategier gör att allmän screening för anti-HCV bland gravida mödrar ej praktiseras i Sverige idag (14). Endast gravida inom så kallade riskgrupper testas. Detta innebär i sin tur att ett visst antal oidentifierade barn årligen smittas. Med ett årligt födelsetal på 100 000, en maternell seroprevalens på 0,5 % och överföringsfrekvens på 5 % skulle sålunda 25 barn per år smittas.

Klinisk och histopatologisk utveckling

Risken för utveckling av kronicitet efter erhållen HCV-infektion tycks inte vara lägre hos barn än hos vuxna. I de studier där ett adekvat antal patienter följts anges risken ligga på 55–80 % (16,17). Kliniska symtom i form av ikterus tillhör undantagen vid pediatrisk HCV-infektion (18). Däremot är det vanligt med måttliga, fluktuerande transaminasstegringar (17).

Den histopatologiska utvecklingen är framför allt studerad hos patienter med transaminasstegring. Studier på patienter utan annan åkomma än HCV visar på förekomst av milda–måttliga förändringar såväl avseende inflammation (grad 1–2 av 4) som fibrosutveckling (stadium 1–2 av 4) vid biopsi utfört 4–8 år efter förmodat smittotillfälle (19,20). I en multicenterstudie från Italien och Spanien utfördes leverbiopsi på 118 infekterade barn och ungdomar som var antingen smittade via blodtransfusion eller vertikalt. Patienter äldre än 15 år hade signifikant mer fibros i sin biopsi jämfört med yngre patienter och en patient hade utvecklat cirros (21). En nylig amerikansk studie av 121 patienter visar liknande progress av fibros med tilltagande ålder och duration, samt antyder att övervikt och steatos kan utgöra bidragande faktorer (22). I en italiensk uppföljning av idag vuxna patienter som smittats via så kallade mikrotransfusioner i neonatalperioden uppvisade två av tio avancerad fibros (23). I en ofta citerad tysk undersökning av ett stort antal barn som genomgått hjärtoperation före 1991 sågs avancerad fibros hos tre av 17 långtidsuppföljda unga vuxna (16). I två av dessa fall kan kvarstående hjärtpåverkan delvis ha bidragit till progress av leversjukdomen.

Hepatit C leder sällan till levertransplantation i barnaåldern. I en publikation från ett regionalt center för pediatrisk hepatologi i USA poängteras dock att sådant behov emellanåt kan föreligga (24). Av 91 patienter som remitterades för avancerad hepatit C hade sju cirros vid presentation (medelålder 11,7 år). Fyra av dessa genomgick transplantation där samtliga fick HCV-recidiv och två sedermera avled (24). I den amerikanska databasen för transplantation angavs för perioden 1988–2005 att HCV-relaterad cirros stod för knappt 1 % (totalt 80 av 9 354 patienter) av alla barn i åldern 0–17 år som levertransplanterades (25).

Även om majoriteten barn med hepatit C är helt asymtomatiska visar en nyligen publicerad australiensisk undersökning på försämrad livskvalitet. Barn i åldern 9–18 år som smittats under första levnadsåret (vertikalt eller via transfusion) och som följdes på specialistklinik uppvisade, jämfört med en jämnårig frisk normalgrupp, signifikant lägre hälsorelaterad livskvalitet (26).

Behandling

Det som talar för behandling redan i barnaåldern är bland annat möjligheten att tidigt stoppa en sannolik

Tabell I. Utvalda behandlingsstudier, hepatit C hos barn.

Studie (referens)	Antal patienter	Behandling	SVR (%)		
			Alla genotyper	Genotyp 1	Genotyp 2/3
Christensson (28)	11	Interferon-ribavirin	7/11 (64)	2/5 (40)	5/5 (100)
Lackner (29)	12	Interferon-ribavirin	6/12 (50)	6/12 (50)	–
Wirth (30)	41	Interferon-ribavirin	25/41 (61)	18/34 (53)	7/7 (100)
González-Peralta (31)	118	Interferon-ribavirin	54 (46)	33/92 (36)	21/25 (84)
Schwarz (34)	14	Peginterferon	6/13 (38)	6/13 (46)	–
Wirth (32)	59	Peginterferon-ribavirin	35/59 (59)	22/46 (48)	13/13 (100)

sjukdomsprogress, barnets relativa avsaknad av försämrande faktorer såsom alkoholmissbruk och möjligen bättre behandlingssvar. Faktorer som kan tänkas tala emot är de signifikanta biverkningarna vid behandling av en sjukdom som är asymtomatisk samt att sjukdomsprogressen är så långsam att utvecklingen av andra, potentiellt mer effektiva behandlingar skulle kunna inväntas (3). I likhet med situationen för flertalet andra sjukdomstillstånd har pediatrisk HCV-behandling studerats mindre ingående än motsvarande för vuxna.

Den mest väldokumenterade behandlingen till barn utgörs av monoterapi med konventionellt interferon (IFN). I en meta-analys av 27 tillgängliga studier med totalt 366 behandlade barn noterades kvarstående virologiskt svar (sustained viral response, SVR) vid uppföljning minst sex månader efter avslutad behandling hos 36 % i hela gruppen (27 % om genotyp 1, 70 % om annan genotyp). Endast fem av 105 (5 %) obehandlade kontrollbarn blev av med viruset spontant (27). Noterbart är att andelen utan virologiskt svar (non-responders) bland patienter med genotyp 1 var under 50 %. Doseringen av α-IFN var i de flesta studier 3 miljoner enheter per m^2 kroppsyta, tre gånger/vecka och behandlingstiden tolv månader. Sammantaget tycks dessa resultat bättre än motsvarande för vuxna.

Kombinationsbehandling med konventionellt α-IFN och ribavirin ger bättre utfall än monoterapi, med 40–60 % SVR för hela gruppen och 80–100 % SVR för genotyp 2/3 (28–31, se även Tabell I). I de hittills begränsade studierna avseende pegylerat-IFN i kombination med ribavirin ses liknande resultat (32,33). I en pilotstudie med enbart peg-IFN α-2a kalkylerades den adekvata dosen till 180 µg/m^2. Något förvånande sågs SVR hos sex av 13 patienter med genotyp 1 (34). Dessa data har föranlett en nu pågående studie där barn med hepatit C ges pegylerat-IFN utan eller med tillägg av ribavirin.

I ovanstående studier behandlades patienter med genotyp 1 i ett år och de med genotyp 2/3 i ett halvår. I förekommande fall doserades ribavirin 15 mg/kg/d fördelat på två doser.

Subjektiva biverkningar av IFN, såsom sjukdomskänsla, feber, trötthet och nedsatt aptit tycks relativt vanliga, men leder sällan till avbrytande av behandlingen (35). Dock tycks aptitminskningen, eventuellt i kombination med interferonets tillväxthämmande effekt, påverka såväl vikt- som längdutveckling. Denna negativa effekt försvinner efter avslutad behandling, men åtminstone vid tolv månaders behandling, vilket använts i de flesta studier, ses hos en mindre andel patienter ingen fullständig återhämtning till ursprunglig tillväxtkanal (35). Därav rekommenderas att man avstår från behandling i tillväxtintensiva perioder, såsom före tre års ålder och i puberteten (3).

Vid kombinationsbehandling ses förväntade additiva biverkningar i form av hemolys, vilket i sig sällan föranleder avbrytande. Avbrytande är överlag ovanligt, dels för att allvarliga biverkningar är ovanliga, dels för att såväl barnet som vårdnadshavare ofta är högmotiverade till behandlingen.

Referenser

1. Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, et al. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. J Med Virol 2001;65:688–93.
2. Tanaka E, Kiyosawa K, Soeyama T, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: comparison with adult blood donors. Am J Trop Med Hyg 1992;46:460–4.
3. Narkewicz MR, Cabrera R, Gonzalez-Peralta RP. The "C" of viral hepatitis in children. Semin Liv Dis 2007;27:295–311.
4. Romano L, Azara A, Chiaramonte M, et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. Infection 1994;22(5):350–2.
5. Ramirez-Mayans J, Cervantes-Bustamante R, Zarate-Mondragon F, et al. Hepatitis C virus antibodies in a Mexican population. Pediatr Infect Dis J 1998;17(2):169–70.
6. Al-Faleh FZ, Ayoola EA, al-Jeffry M, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi Arabian children: a community-based study. Hepatology 1991;14(2):215–8.
7. el-Nanawy AA, el Azzouni OF, Soliman AT, et al. Prevalence of hepatitis C antibody seropositivity in healthy Egyptian children and four high risk groups. J Trop Pediatr 1995;41(6):341–3.
8. Ngatchu T, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Seroprevalence of anti-HCV in an urban child population: a pilot survey in a developing area, Cameroon. J Trop Med Hyg 1992;95(1):57–61.
9. Kitundu J, Msengi A, Matee M, et al. Post-transfusion hepatitis C seroprevalence in Tanzanian children. Ann Trop Paediatr 2001;4:343–8.
10. www.smittskyddsinstitutet.se/statistik
11. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, et al. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. J Pediatr 1998;133(3):378–81.
12. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viremia or human immunodeficiency virus infection. Int J Epidemiol 1998;27:108–17.

13. European paediatric HCV network (EPHN). A significant sex - but not elective Cesarean section - effect on mother-to-child transmission of hepatitis C infection. J Infect Dis 2005;192:1872–9.
14. European paediatric HCV network (EPHN). Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. The management of HCV infected pregnant women and their children. European paediatric HCV network. J Hepatol 2005;43:515–25.
15. Tovo PA, Pembrey L, Newell ML. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection Network (EPHN). Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. Br J Obstetr Gynaecol 2001;108:371–7.
16. Vogt M, Lang T, Frosner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. N Engl J Med 1999;341(12):866–70.
17. European paediatric HCV network (EPHN).Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2005;41(1):45–51.
18. Gonzalez-Peralta RP, Andres JM, Fang JW, et al. Hepatitis C virus infection in pediatric cholestatic diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21(2):240–2.
19. Lai ME, De Virgilis S, Argiolu F, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a long-term prospective study of posttransfusion hepatitis among thalassemic children: comparison between first- and second-generation assay. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16(4):458–64.
20. Inui A, Fujisawa T, Miyagawa Y, et al. Histologic activity of the liver in children with transfusion-associated chronic hepatitis C. J Hepatol 1994;21(5):748–53.
21. Jara P, Resti M, Hierro L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. Clin Infect Dis 2003;36(3):275–80.
22. Goodman ZD, Makhlouf HR, Liu L, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: Liver biopsy findings in the Peds-C trial. Hepatology 2008;47(3):836–43.
23. Casiraghi MA, De Paschale M, Romano L, et al. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. Hepatology 2004;39:90–6.
24. Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH, et al. Hepatitis C in children: A quaternary referral center perspective. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:209–16.
25. UNOS available at www.ptn.org/latest.
26. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:226–30.
27. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, et al. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:52–8.
28. Christensson B, Wiebe T, Åkesson A, et al. Interferon-α and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. Clin Infect Dis 2000;30:585–6.
29. Lackner H, Moser A, Deutsch J. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. Pediatrics 2000;106:E53.
30. Wirth S, Lang T, Gehring S, et al. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36(5):1280–4.
31. Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: Efficacy, safety, and pharmacokinetics. Hepatology 2005;42(5):1010–8.
32. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41(5):1013–8.
33. Jara P, Hierro L, de la Vega A, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis c infection. Pediatr Infect Dis J 2008;27(2):142–8.
34. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, et al. Safety, efficacy abd pharmacokinetics of peginterferon α2a (40kd) in children with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:499–505.
35. Iorio R, Pensati P, Botta S, et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health related quality of life in children with chronic viral hepatitis. Pediatr Infect Dis 1997;16:1049–53.

Vaccination mot hepatit A och hepatit B vid kronisk hepatit C-virusinfektion

Rune Wejstål

Effektiva vaccin mot hepatit A och B och vetskapen om risk för allvarligare sjukdom vid underliggande kronisk hepatit C har gjort att flera institut och organisationer rekommenderar vaccination till patienter med kronisk hepatit C-virusinfektion (CDC, NIH och American Liver Foundation) (1,2). Olika hepatitvirus delar dessutom samma riskfaktorer för spridning vilket understryker behovet av vaccination.

Hepatit A

Hepatit A är i allmänhet en självbegränsande sjukdom som läker ut inom några månader. Flera studier har dock visat att risken för fulminant hepatit A ökar vid underliggande leversjukdom. I en stor epidemiologisk sammanställning från USA av 115 000 fall av akut hepatit A var dödligheten 4,6 % hos leversjuka jämfört med 0,2 % om tidigare leverfrisk (3). Dödligheten drabbade särskilt äldre individer. Här fanns dock inga data avseende underliggande hepatit C eftersom materialet samlades in under 80-talet. I en prospektiv studie från Italien (4) sågs en särskilt hög dödlighet vid akut hepatit A och kronisk hepatit C (35 % av 17 fall), däremot inte vid underliggande kronisk hepatit B (ingen av tio avled). Liknande höga mortalitetssiffror har dock inte konfirmerats i andra rapporter (5–10), vilket lett till tvivel angående den italienska studiens resultat. Skillnader i resultat kan bero på avsaknaden av underliggande histologiska data och i studier från tertiära centra ses ofta underliggande kronisk leversjukdom och cirrhos i fall av fulminant hepatit A (11).

Hepatit B

Det finns få studier som tittat på akut hepatit B-virusinfektion överlagrad kronisk hepatit C (12,13,14) men i enstaka fall förefaller risken för allvarligare sjukdom vara större vid underliggande hepatit C. I en dansk studie av 16 hepatit C-patienter med överlagrad akut hepatit B läkte dock alla ut utan problem (15). Samtidigt har i vissa fall den överlagrade hepatit B-virusinfektionen lett till eradikering av hepatit C-virusinfektionen. Flera studier visar att samtidig kronisk hepatit B- och C-virusinfektion (co-infektion) oftare leder till cirrhos, leversvikt och hepatocellulär cancer (16,17).

Vaccination mot hepatit A och B

I allmänhet ses ett mycket gott svar på de vacciner som finns på marknaden. Vid hepatit A-vaccination till patienter med underliggande leversjukdom sågs i en stor studie (18) generellt ett bra svar, men något sämre jämfört med friska kontroller (speciellt efter första dosen). Bland dem med underliggande hepatit C-infektion (n = 87) fick 94,3 % ett fullgott svar efter två doser Havrix, jämfört med 98,2 % i den friska kontrollgruppen. Ingen hade dock dekompenserad leversjukdom. Tsang och Sung (19) fann en något lägre andel serokonversion efter första hepatit A-vaccindosen vid hepatit B (80 %) jämfört med 89 % av friska kontroller (ej signifikant); däremot blev antikroppsnivåerna lägre. Cirrhotiker svarade långsammare efter första dosen jämfört med icke-cirrhotiker.

Betydligt sämre svar har man sett vid hepatit A-vaccination av individer med dekompenserad leversjukdom (65,7 %) (20), av individer som står på väntelista för levertransplantation (48,6 %) (21) eller efter levertransplantation (26,1 %) (22).

Publicerade studier avseende hepatit B-vaccination vid underliggande kronisk leversjukdom visar i stort sett samma sak som vid hepatit A-vaccination (18,23,24). Ju svårare leversjukdom, desto sämre serologiskt vaccinsvar. Med vaccindosen 10 µg erhöll Wiedman, et al. (23) seroprotektion hos 69 % med kronisk hepatit C. Genom att öka dosen från 10 till 20 µg (normaldos) uppnås ett bättre vaccinsvar, så att vid underliggande hepatit C sågs 100 % seroprotektion hos individer med kliniskt mild till måttlig hepatit C (18). Hos levertransplanterade patienter eller patienter som väntar på transplantation är serokonversionsfrekvensen betydligt lägre även om ännu högre vaccindoser används (25).

Referenser

1. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendation and reports: hepatitis A and B vaccines. MMWR 2003;52(RR01):34–6.
2. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: management of hepatitis C: 2002. Hepatology 2002;36(Suppl 1):3–20.
3. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? Am J Gastroenterol 1995;01:201–5.
4. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;338:286–90.
5. Mele A, Tosti ME, Stroffolini T. Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C (letter). N Engl J Med 1998;338:1771.
6. Leino T, Pebody , Leinikki P. Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C (letter). N Engl J Med 1998;338:1772.
7. Hasle G, Hoel T, Jensenius M. Mortality in hepatitis A in adults with hepatitis C antibodies (letter). Lancet 1998;351:1888.
8. Devalle S, de Paula VS, de Oliviera JM, et al. Hepatitis A virus infection in hepatitis C Brazilian patients. J Infect 2003;47:125–8.

9. Battegay M, Naef M, Bucher HC. Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C (letter). N Engl J Med 1998;338:1771–2.
10. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. Hepatology 2003;38:613–8.
11. Kyrlagkitsis I, Cramp ME, Smithe H, et al. Acute hepatitis A virus infection: a review of prognostic factors from 25 years experience in a tertiary referral center. Hepatogastroenterology 2002;49:524–8.
12. Liaw YF, Yeh CT, Tsai SL. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 2000;95:2978–80.
13. Wietzke P, Schott P, Braun F, et al. Clearance of HCV-RNA in a chronic hepatitis C virus-infected patient during acute hepatitis B virus superinfection. Liver 1999;19:348–53.
14. Féray C, Gigou M, Samuel D, et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. Gastroenterol 1993;104:549–55.
15. Krogsgaard K, Wantzin P, Mathiesen L, et al. Chronic evolution of acute hepatitis B: the significance of simultaneous infections with hepatitis C and D. Scand J Gastroenterol 1991;42:275–80.
16. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. J Hepatol 1998;28:27–33.
17. Mohamed Ael S, al Karawi MA, Mesa GA. Dual infection with hepatitis C and B viruses: clinical and histological study in Saudi patients. Hepatogastroenterology 1997;44:1404–6.
18. Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology 1998;27:881–6.
19. Tsang SW, Sung JJ. Inactivated hepatitis A vaccine in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1445–9.
20. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated cirrhotic patients. Hepatology 2001;34:28–31.
21. Smallwood GA, Coloura CT, Martinez, et al. Can patients awaiting livertransplantation elicit an immune response to the hepatitis A vaccine? Transplant Proc 2002;34:3289–90.
22. Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, et al. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. Transplantation 2001;72:272–6.
23. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen H, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. Hepatology 2000;31:230–4.
24. Lee SD, Chan CY, Yu MI, et al. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. J Med Virol 1999;59:463–8.
25. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, et al. Doubledose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. Liver Transplant 2001;7:314–20.

Hepatit C/hiv co-infektion

Olle Karlström

Nya data vid co-infektion visar att ribavirindoseringen skall vara hög även vid genotyp 2 och 3, då detta möjliggör en kortare behandlingstid (24 veckor) för flertalet patienter med dessa genotyper. Vidare att hiv-behandlingen skall optimeras för att undvika interaktion mellan hiv-behandlingen och ribavirin.

Data avseende kombinationsbehandling (peg-IFN + ribavirin) av kronisk hepatit C hos co-infekterade patienter är fortfarande begränsade. Många studier är små och/eller retrospektiva, och de större prospektiva studierna har klara begränsningar, till exempel på grund av suboptimal dosering av ribavirin eller stort bortfall. Vid utformandet av behandlingsrekommendationer för denna patientgrupp måste således även hänsyn tas till resultat från studier av hiv-negativa patienter. Vid jämförelser av resultat mellan studier av co-infekterade och HCV mono-infekterade bör man beakta att selektion till behandling sannolikt kan skilja sig markant mellan grupperna.

Allmänt

Cirka 25–30 % av hiv-patienterna i Europa och USA är även kroniskt infekterade med hepatit C, och i vissa regioner är siffran högre – upp mot 50 %. I Sverige uppvisar cirka 15 % av hiv-patienterna antikroppar mot hepatit C (INFCare hiv, data on file [n = 3536], juni 2008).

Vid obehandlad hiv-infektion, och framför allt vid lågt antal CD4+ T-celler, sker fibrosprogressionen signifikant snabbare hos co-infekterade patienter än hos patienter med endast hepatit C (1,2). Vid framgångsrik hiv-behandling är däremot skillnaden i progresstakt sannolikt inte relevant (3). Det råder dock inte konsensus om huruvida co-infekterade patienter bör påbörja hiv-behandling tidigare än vad som annars rekommenderas.

Orsaken till snabbare fibrosutveckling hos co-infekterade patienter är sannolikt multifaktoriell. För detaljer inom detta komplexa område hänvisas till annan litteratur, till exempel (4) (fri tillgång elektroniskt).

Hepatit C påverkar dock sannolikt inte signifikant förloppet av hiv-infektionen (5).

Större randomiserade studier – basen för aktuell rekommendation

Ett fåtal större prospektiva randomiserade studier avseende behandling med peg-IFN och ribavirin summeras i Tabell I. Endast studier av kombinationsbehandling med peg-IFN och ribavirin kommenteras och som jämförelse även en större studie gällande HCV mono-infekterade (kolumnen längst till höger).

Apricot-studien var den första stora studien av co-infekterade patienter. I denna studie behandlades alla patienter i 48 veckor, vilket lade grunden till rekommendationen om 48 veckors duration för co-infekterade – oavsett genotyp. Att notera är att ribavirindosen var låg i Apricot, 800 mg oavsett genotyp. Den spanska Presco-studien var avsedd att besvara viktiga frågor avseende behandlingsduration. Denna studie hade sannolikt en bättre dosering – en högre ribavirindos – men fallerade att ge entydiga svar då bortfallet var oacceptabelt högt. Viktiga data kan ändå hämtas ur denna studie.

Det är numera accepterat att ”rapid viral response” (RVR, definierat som HCV-RNA < 50 IU/mL behandlingsvecka 4), har ett högt positivt prediktivt värde för virologisk utläkning – förutsatt att patienten fullföljer behandlingen med adekvat dosering och god följsamhet. Information om RVR från de genomförda studierna ger stöd för en rekommendation om behandlingstidens längd vid genotyp 2 eller 3 (Tabell II). Att notera är att endast ribavirindoseringen skiljer sig åt mellan studierna och att inom varje studie var dosen densamma oavsett genotyp. Samma detektionsmetod för HCV-RNA användes i samtliga studier (RVR = < 50 IU/mL).

Av data framgår att andelen med RVR ökar med högre ribavirindosering, oavsett genotyp. Denna analys av virologiskt svar gäller vecka 4, en tidpunkt då ett mycket litet antal patienter hade avslutat behandling (i Presco till exempel).

24 veckors behandling med peg-IFN plus ribavirin (1 000/1 200 mg) vid genotyp 2 eller 3

För patienter med genotyp 2 eller 3, som i Apricot-studien fick 48 veckors behandling med peg-IFN och ribavirin (800 mg/d), var frekvensen av relaps låg, endast cirka 2 %. I flera mindre studier, prospektiva och retrospektiva, rapporterades däremot en högre relapsfrekvens upp mot 30 %, när peg-IFN och ribavirin gavs under 24 veckor till co-infekterade patienter (10,11,12). I dessa studier gavs samma ribavirindos som i Apricot (800 mg/d). Baserat på dessa data har fortsatt lång behandling av alla genotyper rekommenderats.

I Presco, där ribavirindosen var högre men peg-IFN-dosen densamma, sågs ingen skillnad i utfall med 24 eller 48 veckors behandling (genotyp 2 eller 3) med ITT-analys, men det stora bortfallet försvårar tolkningen av den studien. Andelen patienter som inte fullföljer behandlingen är erfarenhetsmässigt mycket lägre på svenska kliniker. Att studera utfallet i Presco-studien med ”on-treatment”-analys kan då

Tabell I. Behandling med peg-IFN och ribavirin – HCV/hiv co-infekterade eller HCV-mono-infekterade.

	Apricot (6) co-inf	**Ribavic (7) co-inf**	**Presco (8) co-inf**	**PISG (9) HCV mono-inf**
Behandling Peg-IFN	180 µg (alfa-2a)	1,5 µg/kg (alfa-2b)	180 µg (alfa-2a)	180 µg (alfa-2a)
RBV	800 mg	800 mg	1 000–1 200 mg	1 000–1 200 mg
Duration	Alla: 48 v	Alla: 48 v	GT 1/4: 48–72 v GT 2/3: 24–48 v	Alla: 48 v
Antal, n	289	205	389	453
Ålder, median	40	39	40	43
Cirrhos, %	15	18	9	12
CD4-tal vid baseline, median (/µL blod)	520	525	546	–
Avbröt behandling (%). Varav ”safety reasons”	25 % 60 %	36 % 41 %	33 % # 8 %	22 % 21 %
SVR (ITT) Genotyp 1/4 Genotyp 2/3	 29 % 62 %	 17 % 44 %	 36 % 72 %	 46 % 76 %

Andel som bröt innan v 24 (GT 2/3) eller v 48 (GT 1/4). Av patienter randomiserade till förlängd behandling fullföljde totalt endast 36/56 patienter 48 v (GT 2/3), respektive 9/45 patienter 72 v (GT 1/4).

Tabell II. RVR i relation till dos av ribavirin, givet med Peg-IFN 2a 180 ug/vecka.

Studie, hiv-status	**Antal patienter**		**Ribavirindos**		**Andel (%) med RVR**	
	GT 1	GT 2/3	mg/d (median mg/kg vid baseline)		GT 1	GT 2/3
APRICOT, +	166	88	800	(11)	13	37
PRESCO , +	166	144	1 000/1 200	(16)	33	84
PISG , –	285	137	1 000/1 200	(14)	31	84

Tabell III. Utfall med 24 respektive 48 veckors behandling av genotyp 2 eller 3 (Presco, OT-analys).

	24 veckors behandling	**48 veckors behandling**
SVR		
Alla	78 %	82 %
Patient med RVR	89 %	93 %
Patient utan RVR	4/8	4/6

OT: endast inkluderande patienter som fullföljde den randomiserade behandlingstiden.

Tabell IV. Utfall i förhållande till immunstatus; patienter med genotyp 1, Apricotstudien.

	Status CD4+ T-celler vid behandlingsstart			
Kvartil % CD4+ T-celler	Q1 (2,5–19 %) (n = 38)	Q2 (19–25 %) (n = 34)	Q3 (25–31 %) (n = 44)	Q4 (31–56 %) (n = 34)
SVR	16 %	29 %	34 %	27 %
CD4+ T-celler (/µL blod)	< 200 (n = 8)	200–≤ 350 (n = 31)	> 350 (n = 136)	
SVR	13 %	19 %	32 %	

Endast inkluderat patienter som erhöll peg-IFN + ribavirin (800 mg/d).

vara värdefullt (Tabell III). Inte heller då sågs någon skillnad i behandlingsresultat med 24 jämfört med 48 veckors behandling (13).

Sammanfattningsvis, med hänsyn taget till jämförelser av RVR i relation till ribavirindos och utfallet i Presco, förefaller det mest rimligt att behandla co-infekterade patienter med genotyp 2 eller 3 under 24 veckor, under förutsättning att en adekvat viktbaserad dosering av ribavirin (1 000–1 200 mg) kan upprätthållas.

Huruvida 48 veckors behandling ger någon förbättrad chans till SVR hos patienter utan RVR är oklart – i dessa fall måste beslut tas från fall till fall. Om ribavirindosering av någon anledning inte kan hållas adekvat hög (1 000–1 200 mg) får man däremot sannolikt lägre andel relaps med 48 veckors behandling.

48 (eller 72) veckors behandling vid genotyp 1

Till följd av den höga andelen tidiga avbrott i Prescostudien finns det ingen studie som jämfört 48 med 72 veckors behandling av co-infekterade patienter med genotyp 1. Data från HCV mono-infekterade patienter visar emellertid att 72 veckors behandling medför en relevant ökning av SVR för patienter som behandlingsvecka 12 har detekterbart HCV-RNA men har uppnått > 2 $\log_{10}$-reduktion jämfört med baseline (sk. partiellt EVR), förutsatt att negativt HCV-RNA uppnåtts vecka 24 (se första avsnittet ”Behandling av vuxna patienter ”).

Prognostiska faktorer och läkemedelsinteraktioner

Samma prognostiska faktorer för behandlingsutfallet som rapporterats för HCV mono-infekterade (HCV-RNA-nivå, genotyp etc.), gäller även för co-infekterade patienter (14), varför basal utredning inför behandling är densamma.

Låga CD4+ T-celler är i sig ingen kontraindikation för HCV-behandling, till exempel för en patient som trots längre tids hiv-behandling inte har stigit till mer önskvärda nivåer. I en retrospektiv analys av Apricot-studien, sågs ingen korrelation mellan CD4-tal vid behandlingsstart och virologiskt utfall för patienter med genotyp 2 eller 3 (15). För patienter med genotyp 1 var dock utläkningen sämre bland patienterna i den lägsta CD4 procentkvartilen (Tabell IV). Emellertid var patientantalet relativt begränsat, och en suboptimal dos av ribavirin användes (800 mg för alla genotyper). Hur utfallet blir för patienter med lågt CD4-tal och genotyp 1 med adekvat dos ribavirin har ej studerats.

Som tidigare framhållits har ribavirindoseringen stor betydelse för utfallet. Ribavirin är en nukleosidanalog (guanosinanalog) och har härmed potential att interagera med hiv-läkemedel.

Följande hiv-läkemedel har associerats med ogynnsamma effekter på hepatit C-behandlingen:

- *zidovudin* (Retrovir, Combivir, Trizivir) medförde i Apricotstudien en fördubblad risk för moderat–svår anemi hos de IFN/ribavirinbehandlade patienterna (16).
- *didanosin* (Videx) har associerats till risk för laktacidos och dekompensation vid samtidig behandling med ribavirin hos patienter med uttalad fibros (17). Ribavirin höjer koncentrationerna av aktivt didanosin intracellulärt med ökad mitokondrietoxicitet som följd (18).
- *abacavir* (Ziagen, Kivexa, Trizivir) har i flera studier korrelerat till lägre grad av utläkning av hepatit C-infektionen (19–22). Både abacavir och ribavirin är guanosinanaloger, varför de sannolikt interagerar intracellulärt – med lägre koncentrationer av fosforylerat (aktivt) ribavirin som följd.

Tenofovir (Viread, Truvada), som liksom didanosin är en adenosinanalog, potentieras inte av ribavirin. Stavudin (Zerit), som liksom didanosin uppvisar en hög grad av mitokondrietoxicitet, påverkas inte av ribavirin (18).

Inga data finns avseende eventuell påverkan eller interaktion med nyare hiv-läkemedel såsom maraviroc och raltegravir. Teoretiskt skulle CCR5-hämmaren maraviroc kunna ha en negativ påverkan på behandlingsutfallet ur ett mekanistiskt perspektiv, då den hämmar CCR5-signalering vid terapeutiska koncentrationer. Risken för inverkan av raltegravir är låg rent mekanistiskt, men någon formell interaktionsstudie med ribavirin har inte utförts.

In vitro hämmar ribavirin moderat effekten av abacavir och tenofovir, medan en relativt uttalad hämning ses för lamivudin, emtricitabin, stavudin och framför allt zidovudin (18). Den kliniska relevansen av detta är inte visad; hos patienter med pågående hiv-behandling har man inte sett någon signifikant påverkan av den virologiska kontrollen (hiv) vid insättning av hepatit-C behandling (6).

I praktiken, och med hänsyn tagen till aktuella behandlingsrekommendationer för hiv, kan till exempel tenofovir/emtricitabin (Truvada) i kombination med efavirenz (Stocrin) eller lopinavir/ritonavir (Kaletra) vara lämpliga behandlingsalternativ under samtidig HCV-behandling.

Referenser

1. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. Hepatology 1999;30(4):1054–8.
2. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. Gut 2003;52(7):1035–40.
3. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. Journal of hepatology 2006;44(1):47–55.

4. Klenerman P, Kim A. HCV-HIV coinfection: simple messages from a complex disease. PLoS medicine. 2007;4(10):e240.
5. Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. Journal of hepatology 2006;44(Suppl 1):25–7.
6. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. N Engl J Med 2004;351(5):438–50.
7. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. Jama 2004;292(23):2839–48.
8. Nunez M, Miralles C, Berdún M, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. AIDS Res Human Retroviruses 2007;in press.
9. 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.
10. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS (London, England) 2003;17(7):1023–8.
11. Soriano V, Nunez M, Camino N, et al. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. Antiviral therapy 2004;9(4):505–9.
12. Voigt E, Schulz C, Klausen G, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. The Journal of infection 2006;53(1):36–42.
13. Martin-Carbonero L, Nunez M, Marino A, et al. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C. AIDS (London, England) 2008;22(1):15–21.
14. Dore GJ, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, et al. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. AIDS (London, England) 2007;21(12):1555–9.
15. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). 2008;47(1):36–49.
16. Bani-Sadr F, Goderel I, Penalba C, et al. Risk factors for anaemia in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin. Journal of viral hepatitis 2007;14(9):639–44.
17. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. AIDS (London, England) 2004;18(13):21–5.
18. Margot NA, Miller MD. In vitro combination studies of tenofovir and other nucleoside analogues with ribavirin against HIV-1. Antiviral therapy 2005;10(2):343–8.
19. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999) 2007;45(1):123–5.
20. Barreiro P. Abacavir-containing HAART reduces the chances for sustained virological response to pegylated-interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. Third International Workshop on HIV and Hepatitis Coinfection. Paris 2007.
21. González-Garcia J. The use of tenofovir plus 3TC/FTC is associated with an improved response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-HCV co-infected patients receiving HAART. The Gesida 50/06 study. Abstract 1076. CROI Boston 2008.
22. Mira J. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. Abstract 1074. CROI Boston 2008.

Hepatit C och levertransplantation

Styrbjörn Friman, Per Sangfelt

Idag är cirros beroende på hepatit C-virusinfektion en av de vanligaste indikationerna för levertransplantation i Europa. Även i Sverige har en ökad andel av levertransplantationerna utförts på patienter med hepatit C-relaterad leversjukdom (1–3).

Resultaten efter levertransplantation

Resultaten har förbättrats genom åren och idag uppvisar de flesta centra en ettårsöverlevnad nära 90 % för en icke-akut, icke-malign indikation. Idag görs ofta bedömning av patientens sjukdomsgrad med hjälp av s.k. MELD-score som hjälper till att bedöma när det kan vara av värde för patienten att genomföra en levertransplantation. När det gäller patienter med hepatit C-relaterad leversjukdom måste man också väga in den höga incidensen av hepatocellulär cancer (HCC). Vid en genomgång av patienter transplanterade i de skandinaviska länderna för hepatit C-relaterad leversjukdom fann man en HCC i 38 % av de explanterade levrarna (3). Om dessa ibland incidentella tumörer är mindre än 3 cm påverkar det i allmänhet inte patientöverlevnaden och det är därför viktigt att patienter med HCC genomgår transplantation i ett tidigt stadium.

I början på 90-talet rapporterade flera grupper transplantation av patienter med hepatit C-cirros. Man noterade återfall av hepatit C efter transplantationen, men rapporterade att detta inte innebar något kliniskt problem (4). Inte förrän Sallie et al. 1994 beskrev tolv HCV-RNA-positiva patienter där tre fick allvarlig symtomatisk kronisk aktiv hepatit i den transplanterade levern började man identifiera ett nytt problem, och man konstaterade att det fanns en risk för en betydande morbiditet hos en del patienter (5).

I början rapporterade man den initiala överlevnaden trots recidiv vara jämförbar med överlevnad för patienter med annan cirrosgenes. Många tidigare rapporter hade dock inte tillräcklig långtidsuppföljning och när resultat med fem års uppföljning började presenteras så fann man att patientöverlevnaden var lägre för transplanterade hepatit C-patienter än för andra grupper transplanterade för cirros (6). I ELTR:s databas kan man se att tioårsöverlevnaden för transplantation av primär biliär cirros är 70 % medan patientöverlevnaden är 50–55 % för dem som är transplanterade för hepatit C (1). Liknande data presenterades också vid AST 2001 ifrån det samlade amerikanska materialet (UNOS) där man visade en graftöverlevnad som var lägre för patienter transplanterade för hepatit C jämfört med annan cirros, 57 % mot 66 % (7). Samma skillnad ses i den nyligen publicerade skandinaviska studien (3).

År 2000 kom också en rapport från gruppen i Valencia som redovisade alarmerande data där patientöverlevnaden de sista åren för hepatit C-patienterna försämrats (8). Detta har senare kunnat bekräftas i andra studier. I vårt nordiska material, nyligen publicerat, kan man se att treårsöverlevnaden är jämförbar mellan icke viral cirros och patienter med hepatit C utan cancer, men därefter sjunker överlevnaden för patienter med hepatit C och tioårsöverlevnaden kan beräknas till 75 % för gruppen med icke viral cirros medan den är under 50 % för patienter med hepatit C utan HCC (3).

Återfall av hepatit C efter levertransplantation

HCV-viremi är universell efter levertransplantation. Uppskattningsvis hälften av patienterna utvecklar också histologiska tecken på recidiverande hepatit inom det första året. I en studie från Mayokliniken rapporterade man en klar korrelation mellan höga preoperativa HCV-RNA-nivåer och fibrosgrad 3 tidigt efter transplantation (9). Berenguer et al. har kalkylerat mediantiden från hepatit C-återfall till manifest cirros till tio år (8). Det står klart att hepatit C-sjukdomen är mer aggressiv i en transplanterad population än hos patienter som inte får någon immunsuppressiv behandling. Tidigare ansåg man att endast få patienter fick ett aggressivt förlopp efter levertransplantation, men som tidigare påpekats så har vi de senaste åren sett alltmer aggressiva hepatit C-recidiv. Anledningen till detta är fortfarande oklar.

Man har spekulerat i en ändrad immunsuppression och att man på senare år använt alltmer marginella och äldre donatorer. Det är möjligt att levergrafter från marginella donatorer som både är äldre och som kan ha mer inslag av fett är mera känsliga för hepatit C-recidiv.

Betydelsen av genotyp och virusmängd både före och efter transplantationen har ofta diskuterats (10–12). Data tyder på att en hög virusmängd tidigt efter transplantation är associerad med mer aggressivt recidiv (12). Frågan om genotypen är en riskfaktor för rekurrens är fortfarande kontroversiell. Man har föreslagit att genotyp 1b kan vara associerad med en högre frekvens av hepatit C-recidiv i en mer allvarlig form, men data är här inte konklusiva (11–12).

Immunsuppression

När det gäller immunsuppression och recidiv så är det klart att patienter som är immunsupprimerade har en snabbare utveckling ifrån recidiv till cirros än en icke immunsupprimerad patient. Standard är att försöka

reducera kortikosteroiderna så tidigt som möjligt. Detta är ett dogma, som ibland har blivit ifrågasatt. Klara entydiga bevis för att man med ett protokoll utan steroider skulle minska på antalet recidiv alternativt deras förlopp saknas.

Nyligen redovisades ettårsdata från en multicenterstudie i USA, där man hade en kortisonfri arm och där man inte kunde se någon skillnad i histologisk recidivfrekvens av hepatit C (13).

Användandet av monoklonala antikroppar mot CD3 (OKT-3) har identifierats som en möjlig riskfaktor för hepatit C-återfall liksom episoder av en akut rejektion som krävt bolusdoser steroider (14–15). Rapporter om effekten av behandling med MMF (Cellcept) på recidivfrekvensen har varit kontroversiella och i den nyutkomna rapporten (HCV-3) med tre armar där ena armen var utan MMF och en var utan steroider var det ingen skillnad vid ett år (13). Man får dock avvakta resultat ifrån 2–3 år i denna studie. Den preliminära rapporten från senaste AASLD-mötet 2007 på treårsdata från denna studie talade fortfarande inte för någon skillnad i de tre armarna vad gäller recidivfrekvens, men möjligen en lägre fibrosgrad i den kortisonfria armen. Här får man avvakta den definitiva publikationen.

När det gäller val av kalcineurininhibitor (takrolimus eller ciklosporin), kom 2004 en randomiserad studie, där man adresserade frågan primärt och där man hade protokollbiopsier. I denna studie fann man ingen signifikant skillnad mellan de två behandlingsarmarna i histologiskt diagnostiserat HCV-återfall eller patientöverlevnad (14).

Sammanfattningsvis finns inga konklusiva data hur olika immunsuppressiva protokoll influerar risken för recidiv och allvarlighetsgraden av recidiv (14–16). Det är troligt att en hög nivå på den immunsuppressiva behandlingen är en riskfaktor och för närvarande är praxis att försöka minimera immunsuppressionen framför allt genom att reducera kortisonnivåerna, men också att hålla immunsuppressionen så låg som möjligt utan att riskera en akut cellulär avstötning. Det har nyligen postulerats att en kraftig ändring/snabb utsättning av kortison skulle ha en negativ inverkan på hepatit C-recidivet (17).

Antiviral terapi före transplantation

Det är idag väldigt få data tillgängliga av effekten av antiviral behandling före transplantation. Biverkningarna och drop out-frekvensen är sannolikt mycket hög hos patienter med dekompenserad cirros. I en studie från Denver har man dock behandlat patienter med avancerad levercirros där merparten snart kom på väntelistan för levertransplantation. Man bör dock hålla i minnet att författarna skriver att det var 1/4–1/6 av patienterna som remitterades till den kliniken med hepatit C och cirros, som blev föremål för denna behandling. Man fick SVR i 13 % av patienterna med genotyp 1 och i hela 50 % av patienter med non-1-genotyp. Tolv av de 15 patienter som var HCV-RNA-negativa före levertransplantation fortsatte att vara HCV-RNA-negativa sex månader efter transplantationen (18). Vi har idag inte klara data som gör att man generellt kan rekommendera försök till behandling, men det är naturligtvis en fördel om patienterna är virusfria vid transplantation och även om det är en mindre del av patienterna som tolererar behandlingen bör man ändå ha diskuterat denna möjlighet innan patienten sätts upp på väntelistan för levertransplantation. Patienter där det kan löna sig är patienter med Child Pugh-A med misstänkt cancer. Då får man dock väga risken med att vänta ytterligare kanske 6–12 månader på en transplantation.

Antiviral behandling av recidiv

Det finns en rad publikationer från senare hälften av 90-talet med monoterapi med såväl interferon som ribavirin, med icke uppmuntrande resultat (19–21). Den första rapporten med kombinationsbehandling kom 1997 och följdes av en rad rapporter – inga randomiserade – inkluderande 5–32 patienter, med SVR varierande från 0 till 24 % (22–25).

Idag är kombinationsterapi med peg-IFN och ribavirin den förhärskande behandlingen liksom för icke-transplanterade patienter. Till skillnad ifrån icke-transplanterade patienter är de flesta studierna dock okontrollerade och av en betydligt mindre volym. En av orsakerna har varit svårigheter att inkludera patienter tidigt efter levertransplantation, bestämma sig för vilken som är den optimala tidpunkten att starta behandling och bekymmersam hög drop out-rate.

Pre-emptive/tidig behandling

Tanken bakom detta koncept kommer från kunskapen att låga virusnivåer är en faktor som talar för respons/SVR (26). Dessa låga virusnivåer är oftast redan fyra veckor post-LT tillbaka på nivåer som förelåg före LT och efter ytterligare ett par månader vanligen 1–2 log högre (27).

Tyvärr är dock få patienter lämpliga för antiviral behandling direkt efter LT då flertalet har maximal immunsuppression med medföljande cytopenier, njurfunktionsinskränkning, dåligt allmäntillstånd, hög risk för akuta rejektioner och infektioner. År 1998 kom de två första publikationerna på tidig/pre-emptive behandling där patienterna randomiserades till interferon monoterapi i sex månader i den första (28) och tolv månader i den andra studien (29). I studien på sex månader såg man ingen skillnad i frekvensen återfall av hepatit, men i den andra studien noterades 27 % rekurrent hepatit bland de behandlade och 54 % rekurrent hepatit bland de icke behandlade ($p < 0,02$). Notabelt från båda studierna var avsaknad av någon skillnad mellan grupperna vad gäller virusnivåer vid studiernas slut och bara 16 % rapporterades virusfria trots ett års behandling. SVR beaktades inte

i studierna och det är oklart hur patienterna rekryterades. Den första pre-emptive-studien med kombinationsbehandling interferon och ribavirin presenterades av Mazzaferro och medarbetare (30). Studien var inte randomiserad. Man behandlade 21 patienter i tolv månader med start redan två veckor post-LT och uppnådde SVR i 19 %. År 2005 publicerades två studier med peg-IFN i det pre-emptiva upplägget. I den ena studien randomiserades mellan ingen behandling kontra monoterapi med peg-IFN alfa 2a 180 mikrogram per vecka i 48 veckor. SVR uppnåddes i bara 8 % av behandlade patienter (31). I den andra studien användes peg-IFN alfa 2b 1,5 mikrogram/kg och vecka eller standardinterferon med eller utan ribavirin som titrerades upp (600–1 200 mg dagligen) (32). Även i denna studie nådde man SVR på 9 %, med fördel för dem som fick kombinationen med ribavirin. Utmärkande för båda dessa studier var att majoriteten av de transplanterade patienterna inte kunde inkluderas på grund av kontraindikationer, det vill säga de flesta var för sjuka.

Konklusionen vad gäller tidig/pre-emptive behandling är att ett fåtal patienter lämpar sig för detta och upp mot 50 % tvingas dosmodifiera eller prematurt avsluta behandlingen med nedslående SVR som resultat och vi saknar idag data som stödjer ökad graftöverlevnad eller minskad mortalitet. Möjligen kan enskilda patienter komma ifråga, till exempel de som går till retransplantation på grund av snabbt förlöpande rekurrent infektion.

Behandling av akut eller etablerat hepatit C-recidiv

Eftersom den tidiga/pre-emptiva behandlingen inte visat sig vara ett gångbart koncept intar idag de flesta transplantationcentra en avvaktande attityd, dvs. man inväntar ett signifikant recidiv innan behandling startas. I många publikationer saknas uppdelningen i akut hepatit C-recidiv, som vanligen kommer inom det första halvåret, och det mer etablerade kroniska hepatit C-recidivet. En icke-randomiserad men kontrollerad studie på genotyp 1b-patienter från Italien inkluderade 24 kontrollpatienter och lika många behandlade med akut hepatit C-recidiv (verifierat med virologi, biokemi och histologi) där behandling initierades 2–7 månader post-LT. Behandling gavs i minst sex månader med kombinationen peg-IFN alfa-2b och ribavirin. SVR nåddes i 34,7 %. Ingen utan EVR nådde SVR (33).

De flesta studier där behandling studerats inbegriper dock patientgrupper med mer etablerad infektion. Diagnostiken bygger på seriella leverbiopsier enligt protokoll, men också vid klinisk misstanke och då inte minst för att utesluta att rejektion föreligger. Utöver histologi (fibros ≥ 2, inflammation > 2 på en 4-gradig skala) är höga virusnivåer och övriga laboratorieparametrar av vikt för att bestämma sig för om recidivet är signifikant nog för att starta behandling.

Peg-IFN i monoterapi har studerats i en randomiserad studie av Chalasani et al. där peg-IFN alfa-2a 180 mikrogram per vecka gavs i 48 veckor till 34 patienter och 33 obehandlade patienter i kontrollgruppen (31). Upp till 29 % fick avbryta behandlingen i förtid och SVR nåddes i 12 % vs. 0 %. Ingen histologisk förbättring noterades mellan grupperna.

Standard-IFN och ribavirin i kombination har studerats i flera små, oftast icke-randomiserade studier. I en systematisk genomgång av dessa fann författarna cirka 1 200 patienter som hade behandlats, med ”end of treatment” (EOT) virusfrihet på 30 % och SVR på 20 % (23) En randomiserad studie av Samuel et al. studerade 28 patienter med kombinationen IFN (3 MU tre gånger per vecka) och ribavirin (1 000–1 200 mg dagligen) mot ingen behandling alls i kontrollarmen. Behandling gavs i tolv månader. Hela 43 % fick avsluta behandlingen i förtid, framför allt på grund av anemi. Vid studiens slut noterades EOT virusfrihet på 32 % mot 0 % och SVR i 21 % vs. 0 % i kontrollarmen. Författarna kunde dock inte notera signifikant förbättring i histologin mellan grupperna vid studiens slut (34).

Pegylerat IFN och ribavirin i kombination finns nu studerat i ett stort antal patienter post-LT, men bara en publicerad artikel där randomisering skett mellan aktiv behandling och kontroller (35). I denna studie hade Carrion et al. delat in patienterna i tre grupper: A) mild fibros (n = 27); B) mild fibros (n = 27); C) svårt recidiv (fibros 3–4/4 eller kolestatiskt hepatitrecidiv) (n = 27). Grupp A randomiserades till kontroll och grupp B till aktiv behandling med peg-IFN alfa-2b och ribavirin och i grupp C fick alla behandling. SVR nåddes i 48 % av de behandlade patienterna i grupp B och 18,5 % i grupp C. Ett bättre histologiskt utfall noterades bland de behandlade i grupp B vs. de obehandlade i grupp A och den enda oberoende variabeln för fibrosförbättring var aktiv behandling. I en nyligen publicerad retrospektiv studie av Berenguer et al. visade man att hos 89 behandlade patienter jämfört med 75 obehandlade, men i övrigt matchade patienter, sågs en ökad överlevnad sju år efter LT, 74 % vs. 62 %. Av de behandlade nådde 48 % SVR om peg-IFN + ribavirin gavs vs. 16 % om standard-IFN + ribavirin gavs. Om SVR uppnåddes var det vid femårsdata en ökad överlevnad vs. NR (93 % vs. 69 %) (36).

Sammantaget verkar det som om etablerad modern hepatit C-behandling med peg-IFN och ribavirin i kombination är bäst, även för levertransplanterade patienter och att behandling ges först mot det mer etablerade hepatit C-recidivet. Svårare är att uttala sig om doser och duration av behandling samt fördelar med stödjande behandling som tillväxtfaktorer mot framför allt anemi. Man har också funnit, att om man inte når early viral response (EVR v. 12), så blir SVR mycket lågt (37). Då de transplanterade patienterna ibland har svårt att följa behandlingen är EVR av stor

vikt för att bedöma om det är lönt att fortsätta terapin. Här är det möjligt att initial bedömning av viruskinetik kan bli av värde i framtiden (38). I en nylig genomförd mindre studie av svenska patienter gavs ribavirinet i sakta stigande doser och man erhöll då inga dropouts vilket annars är ett stort problem (39).

Rejektion

Risken att utlösa akut, alternativt kronisk, rejektion har alltid funnits i bakgrunden när det gäller transplanterade patienter. Interferonbehandling anses fortfarande vara kontraindicerat bland annat på njurtransplanterade patienter med pågående immunsuppressiv behandling. När Bismuth et al.:s rapport kom i mitten på 90-talet, där man påtalade en stor risk att utlösa kronisk rejektion, så gjorde det att man länge var mycket försiktig med att initiera interferonbehandling (20). Risken för akut och kronisk rejektion diskuteras fortfarande och måste alltid vägas mot risken att låta bli att behandla ett kliniskt hepatit C-recidiv. Nyligen publicerades data från Lyon där man noterade att 21 % av de behandlade patienterna hade utvecklat någon form av rejektion. Rejektionerna var framgångsrikt behandlade i 87 % av fallen. Inget fall av kronisk rejektion eller graftförlust rapporterades (40).

Re-transplantation

När recidivet har lett till ny cirros och dekompenserad leverfunktion så är re-transplantation det enda alternativet. Förloppet för en transplanterad patient är ofta mycket snabbare än för den icke transplanterade populationen. Det är viktigt att man tidigt tar ställning till om en re-transplantation skall göras sedan patienterna visat tecken på dekompensation (41–2). Resultaten av re-transplantation är för de flesta diagnoser sämre än för en primär transplantation, men hepatit C är också en oberoende riskfaktor för död efter re-transplantation jämfört med andra indikationer. I en nylig sammanställning från Mayokliniken fann man att andelen av re-transplantationspopulationen som har hepatit C, hade ökat från perioden 1994–97 till perioden 2000–2005 från 36 % till nu 41 %, samtidigt som man noterade förbättrade resultat vad gäller ettårsöverlevnaden efter re-transplantation för icke hepatit C-patienter från 65 % till 71 %. Även hepatit C-patienternas överlevnad efter re-transplantation hade förbättrats från 54 till 66 %. Hepatit C var endast en riskfaktor för minskad patientöverlevnad om re-transplantation skedde mer än 90 dagar efter första transplantationen. Trots allt diskuteras nyttan av re-transplantation av hepatit C-populationen, framför allt när patienterna är i ett sämre skick, dvs. med kraftig hyperbilirubinemi och njursvikt (43).

I en situation där vi idag inte har tillräckligt med organ står vi inför ett dilemma med ett stort antal patienter som primärt behöver levertransplanteras och en växande andel som behöver bli föremål för re-transplantation.

Referenser

1. European Liver Transplant Registry (ELTR). www.eltr.org.
2. Nordic Liver Transplant Registry (NLTR). www.scandiatransplant.org.
3. Melum E, Friman S, Bjoro K et al. Liver transplantation for anti-HCV positive patients in the Nordic countries, recurrent hepatitis and hepatocellular carcinoma severely impairs survival. J Hepatol 2007;47:777–83.
4. Hart J, Busuttil RW, Lewin KJ. Disease recurrence following liver transplantation. Am J Surg Pathol 1990;14Suppl1:79–91.
5. Sallie R, Cohen AT, Tibbs CJ, et al. Recurrence of hepatitis C following orthotopic liver transplantation: a polymerase chain reaction and histological study. J Hepatol 1994;21:536–42.
6. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. Hepatology 2000;32:852–8.
7. Forman LM, Lucey MR. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: analysis of allograft survival using the UNOS database (Abstract). American Society of Transplantation, Chicago. May 2001.
8. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. J Hepatol 2000;32:673–84.
9. Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y, et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 2000;32:1125–30.
10. Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, et al. Hepatitis C-induced hepatic allograft injury is associated with pretransplantation elevated viral replication rate. Hepatology 2000;32:433–5.
11. Gordon FD, Poterucha JJ, Germer J, et al. Relationship between hepatitis C genotype and severity of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Transplantation 1997;63:1419-23.
12. Zhou S, Terrault NA, Ferrell L, et al. Severity of liver disease in liver transplantation recipients with hepatitis C virus infection: relationship to genotype and level of viremia. Hepatology 1996;24:1041–6. J Hepatol 2006;12:1067–76.
13. Klintmalm GB, Washburn WK, Rudich SM, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV(+) liver transplant recipients: 1-year interim results of the HCV-3 study. Liver Transpl 2007;13:1521–31.
14. Martin P, Busuttil RW, Goldstein RM, et al. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: A prospective, randomized trial. Liver Transpl 2004;10:1258–62.
15. Papatheodorides G, Patch D, Dusheiko G. The outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation: Is it influenced by the type of immunosuppression? J Hepatol 1999;30:731–8.
16. Charlton M, Seaberg E. Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Liver Transpl Surg 1999;5:S107-14.
17. Berenguer M, Aquilera V, Prieto M, et al Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. J Hepatol 2006;44:717–22.
18. Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. Hepatology 2005;42:255–62.
19. Wright HI, Gavaler JS, Van Theil DH. Preliminary experience with alpha-2b-interferon therapy of viral hepatitis in liver allograft recipients. Transplantation 1992;53:121–4.
20. Féray C, Samuel D, Gigou M, et al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. Hepatology 1995;22:1084–9.
21. Gane EJ, Tibbs CJ, Ramage JK, et al. Ribavirin therapy for hepatitis C infection following liver transplantation. Transpl Int 1995;8:61–4.

22. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, et al. Pilot study of the combination of interferon-alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 1997;26:500–4.
23. Götz G, Schon MR, Haefker A, et al. Treatment of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation with IFN and ribavirin. Transplant Proc 1998;30:2104–6.
24. Fischer L, Sternek M, Valentin-Gamazo C, et al. Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation with ribavirin plus interferon-alpha. Transplant Proc 1999;31:494–5.
25. Wietzke P, Braun F, Ringe B, et al. Interferon alfa-2A and ribavirin therapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. Transplant Proc 2000;32:2539–42.
26. 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;358:958–65.
27. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. Hepatology 2002;35:680–7.
28. Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF, et al. Interferon for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients. Transplantation 1998;65:82–6.
29. Sheiner PA, Boros P, Klion FM, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 1998;28:831–8.
30. Mazzaferro V, Regalia E, Pulvirenti A, et al. Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation: effect of an interferon-ribavirin combination. Transplant Proc 1997;29:519–21.
31. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. Hepatology 2005;41:289–98.
32. Shergill AK, Khalili M, Straley S, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. Am J Transplant 2005;5:118–24.
33. Castells L, Vargas V, Allende H, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. J Hepatol 2005;43:53–9.
34. Samuel D, Bizollon T, Feray C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. Gastroenterology 2003;124:642–50.
35. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. Gastroenterology 2007;132:1746–56.
36. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, et al. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. Am J Transplant 2008;8:679–87.
37. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, et al. A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. J Hepatol 2007:46:1009–17.
38. 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;45:2439–45.
39. Hörnfeldt E, Gjertsen H, Weiland O. High adherence with a low initial ribavirin dose in combination with pegylated-IFN alpha-2a for treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Scand J Infect Dis 2007:1–7.
40. Walter T, Dumortier J, Guillaud O, et al. Rejection under alpha interferon therapy in liver transplant recipients. Am J Transplant 2007;7:177–84.
41. Rosen HR. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. Liver Transpl 2000;6:S41–6.
42. Ghobrial RM, Farmer DG, Baquerizo A, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: Outcome, effect of immunosuppression and causes of re-transplantation during an 8-year single-centre experience. Ann Surg 1999;116:824–33.
43. Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. Am J Transplant 2008;8:404–11.

Plasmakoncentrationsstyrd behandling med ribavirin – nuvarande status och framtida perspektiv

Filip Josephson

Introduktion

Ribavirin är en guanosinanalog som uppvisar aktivitet *in vitro* mot flera RNA- och DNA-virus. Verkningsmekanismen vid kombinationsbehandling med IFN eller pegylerat IFN mot HCV är dock inte klarlagd. I likhet med andra nukleosidanaloger fosforyleras ribavirin intracellulärt, och sannolikt utgör ribavirintrifosfat den aktiva substansen. Eliminationen sker både renalt och via metabolism (som dock inte katalyseras av cytokrom P450-enzymer). Ribavirin har en stor distributionsvolym, bland annat på grund av sekvestrering i röda blodkroppar. Som en följd av detta är halveringstiden mycket lång (80–300 timmar). Ribavirins farmakokinetik påverkas inte av hemodialys (1,2).

Indikationer för plasmakoncentrationsbestämning

Plasmakoncentrationsbestämningar av läkemedel utförs ibland rutinmässigt, med syfte att dosera mot en viss målkoncentration (terapeutiskt intervall) som antas ge maximal sannolikhet för behandlingsrespons. För att detta skall vara rimligt krävs i princip (a) att det finns ett någorlunda väldefinierat terapeutiskt intervall, (b) att en betydande andel av följsamma patienter inte når detta intervall vid rekommenderade doser, samt (c) att nyttan av koncentrationsstyrd behandling är prospektivt validerad. Då det senare sällan är fallet, utnyttjas rutinmässigt koncentrationsstyrd behandling vanligen på basen av endast de två första kriterierna. Ribavirin uppfyller inte dessa kriterier.

Huvudindikation för plasmakoncentrationsbestämning av ribavirin är därför vid förväntad avvikande farmakokinetik, och följande osäkerhet kring dosering. Detta gäller främst vid njurfunktionsnedsättning, men även hos personer med mycket hög eller låg kroppsvikt. I dessa situationer är syftet att ge ledning för dosering, vanligen för att uppnå ”normal” ribavirinexposition (den exposition som ses vid rekommenderade doser under vanliga farmakokinetiska förhållanden). Om möjligt bör ribavirinkoncentrationen bestämmas i slutet av dosintervallet, strax före ny dos (dalvärde).

Vid steady state, som inträder efter cirka fyra veckor hos njurfriska, nås vid viktbaserad dosering 1 000/1 200 mg/d (< 75/≥ 75 kg) vanligen dalkoncentrationer i storleksordningen 2 000–3 000 ng/mL (cirka 8–2 µmol/L) (1–4). Vid tilltagande grad av njurinsufficiens minskar clearance av ribavirin, varvid halveringstiden förlängs ytterligare – och därmed också tid till steady state, som vid svår njursvikt kan uppgå till flera månader (5). Hänsyn till detta bör tas vid tolkning av plasmakoncentrationsvärdet.

HCV-genotypens betydelse

Vid behandling av hepatit C genotyp 2/3 med pegylerat IFN och ribavirin i minst 24 veckor, ger en högre ribavirindos (1 000/1 200 mg/d eller 800–1 400 mg/d) inte klart bättre behandlingssvar än en lägre dos (800 mg/d) (6,7). Detta, ihop med de mycket goda behandlingsresultaten för dessa genotyper, talar emot att rutinmässigt plasmakoncentrationsstyrd behandling skulle kunna förbättra behandlingsresultaten uttalat. Undantaget för detta påstående skulle möjligen vara hos patienter med mycket hög kroppsvikt (7).

Vid behandling av genotyp 1 är situationen annorlunda. Jämförande studier har visat att den högre, viktbaserade dosen av ribavirin är effektivare än den lägre dosen 800 mg/d (6,7), vilket framhålls som evidens för att förhållandet mellan koncentration och effekt för ribavirin förväntas vara olika beroende av viral genotyp. Avseende genotyp 1 finns, förutom nämnda studier, observationer som talar för att ytterligare högre doser av ribavirin hos patienter som tolererar det, kan ge ännu högre sannolikhet för behandlingsrespons (8,9). Det finns alltså stöd för en betydelsefull relation mellan ökad ribavirinexposition inom relevant intervall och ökad effekt vid behandling av genotyp 1.

Samband mellan ribavirinkoncentration och behandlingseffekt

Vid monoterapi har ribavirin endast en måttlig och övergående antiviral effekt (10), varför kliniskt relevant koncentrations–effektsamband för ribavirin avser kombinationsbehandling med IFN. Det förefaller sannolikt att minsta effektiva ribavirinkoncentration är lägre vid kombinationsbehandling med pegylerat IFN än med standard (opegylerat) IFN (se nedan), och det är därför inte klart att koncentrations–effektdata genererade vid behandling med standard IFN även gäller vid pegylerad behandling. Det är också möjligt att en högre exposition för ribavirin kan behövas hos individer som är co-infekterade med hiv än hos andra, kanske på grund av mindre interferoneffekt (11).

Avseende ribavirin i kombination med standard IFN finns koncentrations–effektsamband dokumen-

terat både för genotyp 1 och genotyp 2/3. Vid analys av data från fyra kliniska prövningar med ribavirin och IFN alfa-2b (n = 929) sågs ökande sannolikhet för *sustained virological response* (SVR) för genotyp 2/3 vid stigande dalkoncentrationer upp till åtminstone 3 000 ng/mL (cirka 12 µmol/L), och för genotyp 1 upp till över 4 000 ng/mL (cirka 16 µmol/L) (3). Dessa resultat stöds av en mindre studie av japanska patienter med genotyp 1 (n = 68), där 3 000 ng/mL (cirka 12 µmol/L) föreslås som nedre målvärde i denna patientgrupp (12).

Ribavirins koncentrations–effektsamband i kombination med pegylerat IFN är betydligt sämre dokumenterat. I den publicerade och referentgranskade litteraturen kunde vi inte finna observationellt stöd för ett koncentrations–effektsamband vid behandling av vare sig genotyp 1 eller 2/3 hos patienter som är monoinfekterade med hepatit C. Vid behandling av hepatit C hos patienter som är co-infekterade med HIV finns dock en del data. I ett material (n = 98) var koncentrationer över 2 700 ng/mL associerade med ökad sannolikhet för behandlingsrespons vid vecka 4 och 12. Relation till SVR rapporteras dock inte; ej heller rapporteras separata analyser för relationen mellan koncentration och effekt vid olika genotyp (13). I en annan studie av co-infekterade (n = 52) fann man ingen korrelation mellan koncentration och effekt vid genotyp 2/3, medan man såg signifikant högre sannolikhet för SVR vid genotyp 1/4 om koncentrationen var över 1 600 ng/mL (14). I ytterligare en studie (n = 94) kunde man inte finna något samband mellan koncentration och effekt vid endera genotyp (15).

Ribavirinexposition och anemi

Ett flertal studier har associerat ökande ribavirinexposition med ökad grad av anemi (exempelvis 3;12–14;16). En stor interindividuell variation finns dock för relationen mellan ribavirinexpositionen och Hb-fallets storlek. Därutöver är Hb-fallet vanligen mest uttalat under den första behandlingsmånaden, innan ribavirinkoncentrationen nått steady state. Av dessa skäl är det inte tydligt att rutinmässig bestämning av ribavirinkoncentrationen skulle tillföra något utöver monitorering av blodbild och klinik för handläggningen av ribavirinorsakad anemi.

Koncentrationsstyrd ribavirinbehandling vid njursvikt

I produktresuméerna för ribavirin avrådes från behandling vid beräknat kreatininclearance < 50 mL/min, då dokumentationen i dessa situationer är begränsad (1,2). Sålunda finns där inga generella dosrekommendationer för patienter med njurinsufficiens. Flera mindre kohorter där plasmakoncentrationsstyrd behandling med ribavirin givits till patienter med kronisk njursvikt och hemodialys har dock publicerats (17–20). Algoritmer för initialt dosval och monitorering av plasmakoncentration vid njurinsufficiens finns tillgängliga i den publicerade litteraturen (5,18).

Konklusion

Sammanfattningsvis saknas i nuläget entydigt stöd för något definierat terapeutiskt intervall för ribavirin vid kombinationsbehandling med pegylerat IFN. Koncentrationsbestämning av ribavirin vid behandling av hepatit C är indicerad vid avvikande farmakokinetik, såsom exempelvis vid nedsatt njurfunktion. Däremot saknas evidensgrund för att rekommendera rutinmässig plasmakoncentrationsbestämning hos alla patienter. Möjligen skulle koncentrationsstyrd behandling kunna vara av värde vid behandling av genotyp 1-infektion. Ytterligare studier krävs för att definiera och validera lämpliga målkoncentrationer, och för att avgöra huruvida koncentrationsstyrd behandling ökar behandlingseffekten.

Referenser

1. Rebetol SPC (produktresumé). Tillgänglig via www.fass.se
2. Copegus SPC (produktresumé). Tillgänglig via www.fass.se
3. Jen JF, Glue P, Gupta S, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Ther Drug Monit 2000;22:555–65.
4. Lindahl K, Schwarcz R, Bruchfeld A, et al. Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anaemia. J Viral Hepat 2004;11:84–7.
5. Bruchfeld A, Lindahl K, Schwarcz R. et al. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. Ther Drug Monit 2002;24:701–8.
6. Hadziyannis S, 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;140:346–55.
7. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. Hepatology 2007;46:971–81.
8. Lindahl K, Ståhle L, Bruchfeld A, et al. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41:275–9.
9. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. Hepatology 2007;46:371–9.
10. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2004;126:703–14.
11. Ramos B, Nunez M, Rendon A, et al. Critical role of ribavirin for the achievement of early virological response to HCV therapy in HCV/hiv-coinfected patients. J Viral Hepat 2007;14:387–91.
12. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al. Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. Intervirology 2005;48:138–44.
13. Rendon AL, Nunez M, Romero M, et al. Early monitoring of ribavirin plasma concentrations may predict anemia and early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:401–5.

14. Aguilar Marucco D, Gonzalez de Requena D, Bonora S, et al. The use of trough ribavirin concentration to predict sustained virological response and haematological toxicity in hiv/HCV-co-infected patients treated with ribavirin and pegylated interferon. J Antimicrob Chemother 2008 ;61:919–24.
15. Crespo M, Pou L, Esteban JI, et al. Early monitoring of ribavirin serum concentration is not useful to optimize hepatitis C virus treatment in hiv-coinfected patients. Antivir Ther 2007;12:1217–23.
16. Donnerer J, Grahovac E, Stelzl E, et al. Ribavirin levels and haemoglobin decline in early virological responders and non-responders to hepatitis C virus combination therapy. Pharmacology 2006;76:136–40.
17. Bruchfeld A, Ståhle L, Andersson J, et al. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection – a pilot study. J Viral Hepat 2001;8:287–92.
18. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatits C in hemodialysis patients. J Viral Hepat 2006;13:316–21.
19. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. J Hepatol 2007;46:768–74.
20. Van Leusen R, Adang RP, de Vries RA, et al. Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. Nephrol Dial Transplant 2008;23:721–5.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2008 finns på www.lakemedelsverket.se