
Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos vuxna och barn – uppdatering

Behandlingsrekommendation

Den 6 november 2003 anordnade Läkemedelsverket i samarbete med Referensgruppen för Antiviral terapi, RAV, ett expertmöte med syftet att uppdatera behandlingsrekommendationen för Hepatit B från 2001. Bakgrunden till behovet av en ny rekommendation är godkännandet av ett nytt antiviralt läkemedel, adefovir, samt att ett stort intresse har riktats mot pegylerade interferonpreparat vilka fortfarande är under utvärdering på denna indikation.

Förekomst

Hepatit B-virus (HBV) infektioner utgör ett stort globalt hälsoproblem. Cirka 1/3 av jordens befolkning har varit eller är infekterade och cirka 350 miljoner är kroniska bärare. Under 90-talet anmäldes årligen i Sverige cirka 200 patienter med akut hepatit B. De senaste åren har anmälningarna ökat beroende på spridning bland intravenösa missbrukare och under 2003 anmäldes 372 fall. Vid akut HBV-infektion är de dominerande smittvägarna i Sverige sexuella kontakter eller intravenöst missbruk.

Då det gäller kronisk hepatit B-infektion är mörkertalet stort och det verkliga antalet kroniskt infekterade personer i Sverige är inte känt. Smittskyddsinstitutet (SMI) fick under perioden 1990 - 2003 rapporter om sammanlagt drygt 17 000 fall av kronisk hepatit B-infektion. Enligt en försiktig uppskattning kan upp till 20 % av individer med kronisk HBV-infektion i Sverige komma att utveckla allvarlig leversjukdom under sin livstid. I andra delar av världen, såsom Sydostasien, är denna siffra betydligt högre. Majoriteten av individer med kronisk HBV-infektion i Sverige är av utländsk härkomst, och sannolikt smittade tidigt i livet.

Naturalförlopp

Akut HBV-infektion läker vanligtvis ut hos immunkompetenta vuxna personer och endast några få (mindre än 5 %) utvecklar kronisk hepatit. Hos barn, personer med nedsatt immunsvår och sannolikt även äldre vuxna personer är risken för kronisk infektion större. Omkring 90 % av de barn som smittas perinatalt utvecklar kronisk infektion och enligt en rapport även en stor del av dem som smittats när de är över 75 år. Kronisk HBV-infektion karakteriseras av att förloppet genomgår olika stadier. Detta är särskilt tydligt vid perinatalt förvärvad infektion.

Stadier: Det första stadiet, *immuntoleransfasen*, kännetecknas av hög virusreplikation och obetydlig leverinflammation. Detta stadium kan pågå från något år till flera decennier och övergår i merparten av fallen till en *immunaktiveringsfas* med en ökad inflammatorisk reaktion i levern. Denna fas följs i gynnsamma fall av en *immunövervakningsfas* med låg virusreplikation och ringa leverinflammation (se Faktaruta 1). Även om majoriteten uppnår en bestående immunövervakningsfas förekommer reaktivering med transaminasstegring i upp till 20 % av fallen.

Mutationer: Mutationer i HBV-genomet detekteras i regel ej under toleransstadiet utan framför allt under den immunaktiva fasen då upp till 1 % av nukleotiderna kan förändras. I vad mån mutationer påverkar det kliniska förloppet och terapivaret är ännu oklart. Detta gäller även så kallade precore-mutanter som har ett stoppkodon i den gen som kodar för HBeAg. Denna mutation medför att HBeAg inte uttrycks trots att hepatit B-virus bildas, vilket har klinisk betydelse eftersom tolkningen av HBeAg/anti-HBe försvåras. En del patienter med precore-mutant kan ha höga virusnivåer och vara smittsamma även om HBeAg inte påvisas i blodet. Merparten av patienterna med precore-mutant har dock låga HBV-DNA-nivåer och mild leverinflammation.

Prognos: Störst risk för att utveckla allvarlig leversjukdom i form av levercirrhos och hepatocellulär cancer (HCC) föreligger hos de personer som inte når en varaktig immunologisk kontroll utan uppvisar kontinuerlig eller intermitterande immunaktivering. Behandling av kronisk HBV-infektion syftar till att minska risken för leverskada hos dessa patienter. Cirka 2 % av patienterna med kraftig leverinflammation utvecklar årligen cirrhos. Femårsöverlevnaden vid kompenserad cirrhos är cirka 80 %, medan den vid dekompenenserad cirrhos bara är 35 %.

Smittsambet: Smittsambeten hos kroniskt HBV-infekterade patienter korrelerar till virus-nivåerna i plasma. Påvisande av HBeAg innebär i majoriteten av fallen en hög virusmängd (i allmänhet >10⁷ HBV-DNA-kopior/mL plasma) och således hög smittsamhet. Även anti-HBe-positiva patienter kan vara smittsamma, speciellt om de har höga virusnivåer i plasma vilket främst ses vid infektion med precore-mutant.

Faktaruta 1

Karaktäristik och stadiindelning av kronisk hepatit B-infektion

Faktorer	Immunologiskt stadium		
	Immuntolerans	Immunaktivering	Immunologisk övervakning
Viremi grad (HBV-DNA kopior/mL* plasma)	Hög (>10 ⁷)	Sjunkande (från >10 ⁷ till 10 ⁵)	Låg <10 ⁵
Leverinflammation	Ingen eller minimal	Mild till svår	Ingen eller minimal
S-ALAT	Normal eller lätt förhöjd	Kontinuerligt eller intermittent förhöjd	Normal eller lätt förhöjd
HBeAg	Positiv	Positiv eller negativ	Negativ
Prognos	Osäker (gynnsam för de flesta)	Initialt god, men vid utdragen inflammationsfas risk för cirrhos och HCC	I regel god, eventuellt ökad risk för HCC efter tidigare långdragen inflammation
Smittorisk	Hög	Hög, sjunkande	Låg

* Nivåerna kan vara metodberoende. Här refereras till kvantitativ PCR (Amplicor, Roche)

Utredning för att fastställa diagnosen och bedöma prognosen vid kronisk HBV-infektion

Personer med sannolik kronisk hepatit B, det vill säga HBsAg-positiva patienter utan tecken på akut infektion utreds enligt följande (Faktaruta 2).

Faktaruta 2

Primär utredning för att fastställa diagnos och stadium av HBV-infektionen

<p><i>Vid första besök:</i> Anamnes och klinisk undersökning Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter, B-trombocyter samt S-albumin, S-IgG Leverstatus: S-ASAT, S-ALAT, S-ALP, S-bilirubin, PK (INR) HBV-virologi: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc Övrig virologi: Serologi för hepatit A, C, D och HIV</p> <p><i>Efter tre månader:</i> S-ASAT, S-ALAT, PK (INR) Övrig provtagning med ledning av fynd vid första besöket</p> <p><i>Efter sex månader:</i> S-ASAT, S-ALAT, PK (INR), B-trombocyter HBsAg, HBeAg, anti-HBe HBV-DNA-kvantifiering bör utföras när kronisk hepatit B konstaterats Infektionen betraktas som kronisk om patienten är fortsatt HBsAg-positiv efter sex månaders uppföljning. Fortsatt uppföljning sker enligt nedan (se Faktaruta 3).</p>
--

Bedömning av utredningsresultat, handläggning och uppföljning

A. Patient med normalt leverstatus

HBeAg-positiv: Patienter som är HBeAg-positiva och har normalt leverstatus är sannolikt i immunologisk toleransfas och rekommenderas ej antiviral behandling. Uppföljning en till två gånger per år rekommenderas för att upptäcka en övergång till immunaktiveringsfas (se Faktaruta 3).

HBeAg-negativ: Patienter som är HBeAg-negativa och har upprepade normala leverstatus är sannolikt i immunövervakningsfas och har god prognos. Dessa patienter har i regel låga HBV-DNA-nivåer, vanligen

under 10 000 kopior/mL. För denna grupp rekommenderas inte antiviral behandling. Fortsatt uppföljning kan ske enligt riktlinjer i Faktaruta 3. En liten del av dessa patienter kan ha intermittent inflammation och andra kan ha en kompenserad inaktiv cirrhos. Vid misstanke om cirrhos bör leverbiopsi utföras. För patienter med konstaterad cirrhos och HBV-DNA-nivåer över 10 000 kopior/mL rekommenderas antiviral behandling.

Faktaruta 3

Uppföljning och provtagning vid kronisk HBV-infektion

	Immunologiskt stadium		
	Immuntolerans	Immunaktivering	Immunologisk övervakning
Uppföljning	1 till 2 gånger/år	2 till 3 gånger/år*	1 gång/år **
Provtagning	S-ASAT/S-ALAT	S-ASAT/S-ALAT, S-albumin, AFP, PK (INR), B-trombocyter	S-ASAT/S-ALAT, PK (INR), B-trombocyter
	HBeAg/anti-HBe	HBeAg/antiHBe, HBV-DNA-kvantifiering vid ställningstagande till behandling	HBsAg, (eventuellt anti-HBs), HBV-DNA-kvantifiering bör utföras vid några tillfällen

* Patienter med cirrhos bör följas dessutom två gånger per år med ultraljud samt alfa-fetoprotein (AFP) för påvisande av eventuell HCC och vart tredje år med endoskopi avseende på utveckling av esofagusvaricer.

** Individer med lågaktiv infektion utan tecken på leverskada (dokumenterat med stabilt låg HBV-DNA-nivå och upprepade normala leverstatus), så kallad "friska" HBV-bärare kan efter några års kontroll på specialistklinik remitteras till primärvården för uppföljning tills serokonversion från HBsAg till anti-HBs.

B. Patient med patologiskt leverstatus

Patienter med förhöjt ALAT kontrolleras två till tre gånger per år enligt Faktaruta 3. Om blodprover eller status ger misstanke på uttalad inflammation eller fibros görs leverbiopsi för bättre bedömning av behandlingsindikation och prognos. HBV-replikation med leverinflammation vid utdragen immunaktiveringsfas eller upprepade reaktiveringar är de viktigaste prognostiskt ogynnsamma faktorerna. Andra faktorer har också betydelse vilket sammanfattas i Faktaruta 4.

Vid påvisad levercirrhos bör patienterna övervakas enligt Faktaruta 3 med alfa-fetoprotein samt ultraljudsundersökning av levern halvårsvis. Påvisad cirrhos motiverar också endoskopi med frågeställning behandlingskrävande esofagusvaricer.

Kontroller av AFP kan även rekommenderas för högreplicativa HBeAg-positiva patienter utan cirrhos med förhöjt ALAT i utdragen immunaktiveringsfas.

Faktaruta 4

Faktorer som innebär ökad risk för utveckling av progressiv leversjukdom

- * Utdragen immunaktiveringsfas (>2 år) eller upprepade reaktiveringar
- * Hög virusreplikation *
- * Samtidig annan infektion, framför allt hepatit D, hiv
- * Immunosuppression
- * Hög alkoholkonsumtion
- * Manligt kön
- * Genotyp C

* *Risken för progressiv leverskada är liten hos HBeAg-negativa patienter om HBV-DNA <10⁴ kopior/mL och relativt stor om HBV-DNA >10⁵ kopior/mL. För HBeAg-positiva har virusnivån ingen dokumenterad betydelse för fibrosrisken, men möjligen för cancerrisken.*

Antiviral behandling av kronisk hepatit B

Övergripande mål

- * Förhindra progress av leverskadan till cirrhos
- * Förhindra andra senkomplikationer (dekompensation och HCC)
- * Minska smittsamheten.

Direkta mätbara behandlingsmål

- * Eliminering eller signifikant reduktion av HBV-DNA-nivån i serum
- * Normalisering av S-ALAT
- * Serokonversion från HBeAg till anti-HBe
- * Minskad inflammation och fibros i levern.

Behandlingsförutsättningar

- * Kronisk HBV-infektion utredd enligt Faktaruta 2 och med HBV-DNA-quantifiering och leverhistologi
- * Bedömning av andra bidragande orsaker till leverskadan (exempelvis HCV, HDV, alkohol)
- * Uteslutande av kontraindikationer för behandling (enligt Faktaruta 8).

Behandlingsindikation

Behandling rekommenderas på medicinska grunder till patienter med säkerställd kronisk hepatit B i immunaktivt stadium, det vill säga med:

1. Förhöjt S-ALAT vid upprepade tillfällen
2. Påvisad virusreplikation (HBeAg-positivitet eller HBV-DNA >10⁴ vid HBeAg-negativ kronisk hepatit
3. Tecken på påtaglig leverskada bedömd med histologi.

Vid bedömning av behandlingsindikation för kronisk hepatit B skall förutom leverskadans svårighetsgrad och förväntat naturalförlopp, sannolikheten för terapisvar (se Faktaruta 5, 6) och risken för biverkningar och resistensutveckling vägas in.

Dokumentation för antiviral behandling vid akut hepatit B oavsett svårighetsgrad saknas. Patienter med fulminant hepatit skall handläggas i samråd med transplantationsenhet.

Faktaruta 5

Patientgrupper för vilka antiviral terapi är indicerad

- * Patient med cirrhos och kvarvarande virusreplikation (HBV DNA >10 000 kopior/mL) bör erbjudas behandling oberoende av ALAT-nivå
- * Patient med måttlig eller uttalad fibros (motsvarande stadium ≥ 2 i en histologisk 4-gradig skala enligt Batts och Ludwig), pågående inflammation och virusreplikation bör erbjudas behandling
- * Patient med måttlig eller uttalad inflammation, oberoende av fibrosstadium, kan erbjudas behandling om förloppet är utdraget
- * Behandling kan vara motiverad även vid mindre avancerad sjukdom om patienten har positiva prediktiva faktorer för terapisvar (se Faktaruta 7).

Faktaruta 6**Patientgrupper för vilka antiviral terapi inte rekommenderas**

- * Patienter med kontraindikation för behandling med aktuella antivirala läkemedel
- * Patienter i immuntoleransfas, på grund av att sannolikheten för varaktigt behandlingssvar är låg
- * Patienter i stabil immunövervakningsfas eftersom prognosen utan behandling är god
- * Patienter med ringa fibros och inflammationsgrad vid histologisk bedömning
- * Patienter med påtaglig risk för bristande behandlingsföljsamhet.

Läkemedel

Det finns idag tre läkemedel med olika verkningsmekanismer som är godkända för behandling av kronisk hepatit B; alfa-interferon (IFN), lamivudin (LAM) och adefovir (ADV). Nyligen har långverkande, pegylerade interferon (Peg-IFN) preparat introducerats på marknaden för behandling av hepatit C. För närvarande pågår studier av Peg-IFNs effektivitet vid kronisk hepatit B.

IFN ges som subkutan injektion och är immunmodulerande med antiviral och antifibrotisk effekt. Varaktigt terapisvar (inkluderande serokonvertering till anti-HBe) uppnås hos cirka 30-40 % av HBeAg-positiva patienter. Däremot är effekten av IFN-behandling vid HBeAg-negativ hepatit mer svårbedömd. Här ses ofta ett sämre bestående terapisvar på grund av återfall efter avslutande av behandling. Effekten av Peg-IFN är ännu ej fullständigt dokumenterad, men är sannolikt bättre än för konventionellt IFN.

Lamivudin och adefovir ges peroralt och är en nukleosidanalog (cytidin) respektive nukleotidanalog (adenosin). Båda har direkt antiviral effekt mot HBV genom hämning av DNA-polymeras och därmed blockering av virusförökningen. Therapieffekter som låg virusnivå, histologisk förbättring och HBeAg-serokonversion ses under pågående terapi, men varaktigheten av terapivaret efter behandlingens avslutande är ofullständigt belyst.

Faktaruta 7**Faktorer som predikerar ett fördelaktigt svar på alfa-interferonbehandling**

- * HBeAg-positiv infektion med HBV-DNA-nivå $<1 - 5 \times 10^8$ kopior/mL
- * Hög S-ALAT-nivå ($>2 - 5$ ggr över normalvärdet)
- * Aktiv inflammation i levervävnaden.

Kort sjukdomsduration och även kvinnligt kön är associerat med bättre behandlingssvar men har lägre prediktivt värde än ovan angivna faktorer. Nyligen har i asiatiska studier visats att genotyp B svarar bättre än genotyp C. Samtidig hiv-infektion eller immunsuppression är ofördelaktiga faktorer.

Eftersom biverkningarna är påtagliga bör särskilt

Alfa-interferon

Rekommenderad dos av konventionellt IFN är 5 miljoner IE dagligen subkutan eller (5-)10 miljoner IE tre gånger per vecka (se nedan). Vid utebliven antiviral effekt, dokumenterad som oförändrade HBV-DNA-nivåer efter fyra månader, kan avbrytande av terapin eventuellt övervägas. Enstaka studier indikerar att Peg-IFN givet under 24 - 48 veckor ger bättre behandlingssvar än konventionellt IFN. Peg-IFN doseras en gång/vecka, vilket är fördelaktigt och praktiskt för patienten. Doseringen av Peg-IFN är inte slutligt fastställt, men för Peg-IFN alfa-2a har 180 mikrogram/vecka använts. Dosen för Peg-IFN alfa-2b har varierat mellan viktsbaserat 1,5 mikrogram/kg och fast dosering 50 - 100 mikrogram/vecka.

Data från en kontrollerad studie indikerar att Peg-IFN alfa-2a ger bättre svar än konventionellt IFN hos patienter med högprekativ infektion och lågt ALAT.

patienter med hög sannolikhet för behandlingssvar behandlas med alfa-interferon. I Faktaruta 8a och b anges när alfa-interferon är kontraindicerat och när läkemedlet endast ska ges med stor försiktighet. Interferonbiverkningar anges i Faktaruta 9.

Faktaruta 8a

Kontraindikationer för alfa-interferon

- * Känd överkänslighet mot interferon/hjälpämnen
- * Dekompenserad leversjukdom
- * Autoimmun hepatit
- * Organtransplantation (undantag levertransplantation)
- * Allvarlig psykisk sjukdom/depression
- * Allvarlig hjärtsjukdom.

Faktaruta 8b

Stor försiktighet för alfa- interferon

- CNS-dysfunktion/epilepsi (om instabil)
- Depression, annan psykisk sjukdom (pågående eller tidigare)
- Neutropeni ($<0,75 \times 10^9/L$)
- Trombocytopeni ($<50 \times 10^9/L$)
- Nedsatt njurfunktion
- Ej välinställd tyreoidesjukdom
- Ej välinställd diabetes
- Annan manifest autoimmun sjukdom
- Pågående eller nyligen avslutat missbruk.

Faktaruta 9

Biverkningar av alfa-interferon

Allmänna

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

Psykiska

Depression, oro, irritabilitet, koncentrationssvårigheter, sömnsvårigheter, förvirring

Neurologiska

Yrsel, kramper, tinnitus, dimsyn

Hematologiska

Leuko/granulocytopeni, trombocytopeni, måttlig anemi

Autoimmuna/immunologiska

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

Övriga

Exacerbation av leversjukdom, hjärtarytmi, pneumonit, njurinsufficiens, psoriasis.

Behandlingskontroll

Kontroll av leverenzym (S-ALAT) skall ske regelbundet under pågående samt efter avslutad behandling (se Faktaruta 10). Stegrade enzymer (s.k. flare-reaktion) under behandlingen eller inom sex månader efter avslutad behandling kan tyda på fördelaktigt

behandlings svar och anses bero på aktivering av individens immunsvär. Behandlingsresultatet bör följas med leverstatus; HBeAg/anti-HBe och HBV-DNA före och under behandlingen samt vid uppföljningen efter avslutad behandling (Faktaruta 10).

Faktaruta 10

Behandlingskontroller vid alfa-interferonbehandling

<p>Provtagning före behandling Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller B-neutro), B-trombocyter Leverstatus: S-bilirubin, S-ALP, S-ASAT, S-ALAT, S-albumin, PK (INR) Virologi: HBsAg, HBeAg, anti-HBe och HBV-DNA-kvantifiering Övrigt: S-IgG, P-TSH, P-T4, S-ANA*, S-SMA**.</p>
<p>Provtagning under behandling Klinisk kontroll (inklusive vikt) var tredje månad Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller B-neutro) och B-trombocyter var fjärde vecka (initialt även vecka två) Leverstatus: S-bilirubin, S-ASAT/S-ALAT var fjärde vecka Virologi: HBeAg och anti-HBe för primärt HBeAg-positiva, HBV-DNA-kvantifiering var tredje månad Övrigt: P-TSH. P-T4 var tredje månad.</p>
<p>Provtagning 1, 3, och 6 till 12 månader efter avslutad behandling Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller B-neutro), B-trombocyter Leverstatus: S-bilirubin, S-ASAT/S-ALAT Virologi: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA-kvantifiering.</p>

* S-ANA = *anti nucleus antibodies*

** S-SMA = *smooth muscle antibodies*

Förbehandling med steroider (så kallad steroid-priming) och efterföljande IFN-behandling tycks kunna öka chansen till HBeAg-serokonversion hos en del patienter. Steroid-priming har dock inte entydigt visats ha effekt och kan vara riskfylld hos patienter med avancerad sjukdom hos vilka den kan provocera leversvikt. Denna behandlingsmodell bör därför utvärderas i ytterligare kliniska studier innan detaljerade riktlinjer kan ges. Steroid-priming har inte studerats vid behandling med Peg-IFN.

Lamivudin

Rekommenderad dos av lamivudin är 100 mg peroralt en gång dagligen. Virusmängden reduceras i allmänhet kraftigt inom åtta veckor efter insatt behandling. Det råder dock oklarhet om hos hur stor andel av patienterna virusmängden sjunker ner till icke-detekterbar HBV-DNA-nivå (<100 kopior/mL).

Lamivudinbehandling för HBeAg-positiva patienter rekommenderas under minst ett år eller tills serokonversion från HBeAg till anti-HBe uppnåtts i två på varandra följande plasmaprover (med fyra till sex månaders mellanrum). Enhetliga riktlinjer för behandling av patienter som ej uppnår serokonversion inom ett till två år finns ännu inte.

Hos HBeAg-negativa patienter är den optimala behandlingstiden inte väl definierad. Hos patienter med terapisvar bör behandlingen fortgå tills vidare. Lamivudin kan utsättas hos de få patienter som serokonverterar för HBsAg till anti-HBs. Vid uteblivet terapisvar och vid förnyad stegring HBV-DNA-nivåer under pågående behandling bör utsättning av

lamivudin övervägas. Hos patienter med avancerad cirrhos och/eller dekompenenserad leversjukdom bör adefovir ges innan lamivudinbehandlingen avbrytes för att undvika svår leversvikt i samband med stigande virusnivåer.

Resistensutveckling

En stor nackdel med lamivudinbehandling är resistensutveckling med mutationer i YMDD-motivet i DNA-polymerasgenen. Patienter som utvecklar YMDD-mutanter får oftast förhöjda S-ALAT- och HBV-DNA-nivåer, som dock vanligen ligger lägre än före terapistart. Den uppnådda histologiska förbättringen tycks på sikt gå förlorad om lamivudinbehandlingen fortsätter. Vissa patienter kan försämrats i sin leverfunktion på grund av flare-reaktion i samband med uppkomsten av resistens, ett fenomen som tycks vara vanligare hos immunsupprimerade. Vid uppkomst av resistens bör byte till eller tillägg av adefovir ske, då adefovir är verksamt mot lamivudinresistenta stammar.

Markörer som predikterar ett fördelaktigt svar på lamivudinbehandling är desamma som för alfa-interferon, det vill säga låg HBV-DNA-nivå, höga S-ALAT-värden och aktiv leverinflammation (se Faktaruta 7).

Kontraindikationer

Inga kända kontraindikationer finns, förutom överkänslighet mot lamivudin. Dosen reduceras vid kreatininclearance <50 mL/minut. Vid samtidig hiv-infektion bör risken för resistensutveckling av hiv mot

lamivudin beaktas och lamivudin bör då ges i dosen 150 mg x 2 dagligen som del i en kombinationsterapi mot hiv. Möjligheten för läkemedelsinteraktioner bör beaktas och samtidig behandling med zalcitabin och lamivudin rekommenderas ej.

Behandlingskontroll

Kontroll av leverenzymerna bör ske regelbundet under behandlingen, minst var tredje månad. HBeAg, anti-HBe (om patienten primärt är HBeAg-positiv) samt kvantitativt HBV-DNA kontrolleras med tre till sex månaders intervall. Rutinmässig bestämning av eventuell resistensutveckling anses idag inte motiverad. Vid bristfällig effekt, dokumenterad som stigande HBV-DNA och S-ALAT under pågående behandling, bör dock analys avseende YMDD-mutation utföras. Vid uppkomst av resistens bör byte till eller tillägg av adefovir ske.

Kontroller vid avslutande av terapi

Efter utsättande av lamivudin kan försämrad leverfunktion med stegring av S-ALAT och bilirubin förekomma (så kallad flare-reaktion). I sällsynta fall kan allvarliga reaktioner uppkomma, och patienterna bör därför följas upp under minst fyra månader efter utsatt behandling. Flare-reaktioner drabbar särskilt immunsupprimerade patienter och för denna grupp är särskild försiktighet påkallad om lamivudin sätts ut. För uppföljning av terapivärde var god se avsnittet ”Uppföljning efter behandling”.

Adefovir (ADV)

Rekommenderad dos av adefovir är 10 mg peroralt en gång dagligen. Virusmängden reduceras i allmänhet 3 - 4 log efter 48 veckors behandling. Riktlinjerna för behandling med adefovir sammanfaller i stort med dem som gäller för lamivudin.

Resistensutveckling

En stor fördel jämfört med lamivudin är låg risk för utveckling av resistens (<2 % efter två år jämfört med 38 % för lamivudin). De virusstammar med resistensmutation i polymerasgenen (N236T) som påvisats hos dessa patienter är dock fullt känsliga för lamivudin.

Kontraindikationer

Inga kända kontraindikationer finns förutom överkänslighet för adefovir. Behandling med adefovir kan leda till nedsatt njurfunktion. Risken för njurpåverkan är låg hos patient med normal njurfunktion, men bör beaktas för patienter som har nedsatt njurfunktion eller står på potentiellt njurtoxiska läkemedel. Njurfunktionen bör kontrolleras var tredje månad under terapi. Vid kreatininclearance <50 mL/min hänvisas till FASS för dosmodifiering.

Behandlingskontroll

Se lamivudin.

Överväganden vid val av läkemedel

IFN-behandling begränsas av preparatets biverkningar och att det inte kan ges till patienter med avancerad cirrhos och/eller redan utvecklad leversvikt. Effekten är dock god hos vissa patientgrupper (Faktaruta 5 och 7) och ett positivt terapivärde blir som regel bestående. Behandlingsperioden är relativt väl definierad. Preliminära data tyder på bättre effekt av Peg-IFN, vilket gör att Peg-IFN håller på att ersätta konventionellt IFN.

Lamivudin och adefovir har jämförts med IFN få biverkningar och kan användas även till svårt lever sjuka patienter. Den optimala behandlingstiden är inte definierad och osäkerhet råder om hur länge uppnådd behandlingseffekt kvarstår efter utsättandet av terapi. En stor nackdel med lamivudinbehandling är resistensutveckling med YMDD-mutationer. Resistensutvecklingen blir i regel virologiskt och kliniskt mätbar först efter sex månaders terapi och ökar sedan i frekvens med behandlingstidens längd. Adefovir medför betydligt lägre risk för resistensutveckling och är verksamt även mot lamivudinresistenta stammar.

Adefovir är påtagligt dyrare än lamivudin och erfarenheten av medlet är ännu begränsad. Varaktigheten av terapivärde, säkerheten vid långtidsbehandling och risken för resistensutveckling på lång sikt återstår att klargöras. Adefovir rekommenderas därför i nuläget i första hand för patienter med lamivudinresistent hepatit B-infektion.

Bland patienter med stor sannolikhet att svara på IFN-behandling bör denna föredras framför behandling med lamivudin eller adefovir då behandlingsperioden är bättre avgränsad och terapivärdet oftast kvarstår efter avslutad terapi.

Sammanfattande rekommendation för läkemedelsbehandling

HBeAg-positiv kronisk hepatit B

- *Immuntoleranta patienter med normala leverenzymerna eller patienter med obetydlig histologisk leversjukdom*

Ingen behandling.

- *Patienter med moderat/svår leverskada* (se Faktaruta 5)
 - a) I avvaktan på studier med pegylerade interferoner rekommenderas för närvarande i första hand konventionellt IFN 5 miljoner IE dagligen alternativt 10 miljoner IE tre gånger /vecka under (fyra till sex månader (Evidensgrad A).
 - b) Om behandling med IFN är kontraindicerad, ineffektiv eller behäftad med svåra biverkningar rekommenderas lamivudin 100 mg en gång dagligen under minst ett år eller tills HBeAg-serokonversion uppnåtts i två på varandra följande plasmaprover (med fyra till sex månaders mellan-

rum) (Evidensgrad A). Om terapin utsättes och patienten får återfall av hepatit bör återinsättande av lamivudin övervägas. Vid uteblivet terapisvar efter ett år bör i regel behandling sättas ut.

- c) Vid påvisad resistens mot lamivudin rekommenderas byte till eller tillägg av adefovir (Evidensgrad B).

- *Patienter med cirrhos* (var god se nedan)

HBeAg-negativ kronisk hepatit B

- *Patienter med normala leverenzymmer i övervakningsfas eller patienter med obetydlig histologisk leversjukdom*

Ingen behandling.

- *Patienter med moderat/svår leverskada* (se Faktaruta 5)

- a) I avvaktan på studier med pegylerade interferoner rekommenderas för närvarande behandling med konventionellt IFN 6 miljoner IE tre gånger/vecka under 12 - 24 månader (Evidensgrad B).

- b) Om behandling med IFN är kontraindicerad, ineffektiv eller ej genomförbar pga. biverkningar eller andra orsaker rekommenderas lamivudin 100 mg en gång dagligen. Inga riktlinjer finns för optimal behandlingsduration och terapin bör i regel fortgå tills vidare (Evidensgrad B). Om serokonversion från HBsAg till anti-HBs inträffar kan behandlingen utsättas. Om terapin avbryts tidigare och patienten får återfall av sin hepatit bör lamivudin återinsättas.

- c) Vid påvisad resistens mot lamivudin rekommenderas byte till eller tillägg av adefovir (Evidensgrad B).

Hepatit B cirrhos/dekompenserad leversjukdom

- *Patienter med kompenserad cirrhos och kvarstående virusreplikation ($>10^4$ kopior/mL)*

Lamivudin 100 mg en gång dagligen (Evidensgrad B). Vid påvisad resistens rekommenderas byte till eller tillägg av adefovir (Evidensgrad B). Behandlingen med lamivudin eller adefovir bör fortgå tills vidare. Försiktighet skall iakttas på grund av risken för allvarliga hepatit-flare reaktioner och dekompenstation vid antiviral resistensutveckling eller efter utsättande av terapin.

- *Patienter med dekompenenserad leversjukdom*

Patient som är transplantationskandidat skall på ett tidigt stadium handläggas och behandlas i samråd med transplantationsklinik.

Uppföljning efter behandling

Kriterier för bestående behandlingseffekt

Kvarstående terapisvar utvärderas sex till (12) månader efter avslutad behandling. I regel utvärderas behandlingssvaret med en sammanlagd bedömning av virologiskt, serologiskt och biokemiskt utfall:

- 1) virologiskt svar: eliminering av HBV-DNA (<100 kopior/mL) eller kraftig reduktion av HBV-DNA-nivån till mindre än 10^4 kopior/mL
- 2) serologiskt svar: HBeAg-serokonversion till anti-HBe, respektive konversion av HBsAg till anti-HBs (komplett svar)
- 3) biokemiskt svar: normalisering av S-ALAT.

I kliniska prövningsstudier utvärderas också :

- 4) histologiskt svar: Minskning av inflammationsgrad och fibros.

Om ett bestående terapisvar (HbeAg-serokonversion och låga ($\leq 10^4$ kopior/mL) till omätbart HBV-DNA och normala leverenzymmer) uppnås följs patienten därefter som i stabil immunövervakningsfas så länge HBsAg är positivt. Övriga patienter med ett partiellt/uteblivet terapisvar kontrolleras som patienter i immunaktiveringsfas. (Se Faktaruta 3).

Kombinationsbehandling och andra framtida behandlingsstrategier

Pegylerade interferoner, som medger dosering en gång per vecka, håller på att ersätta dagens kortverkande IFN-beredningar eftersom initiala studier vid behandling av kronisk HBV-infektion visat förbättrade behandlingsresultat. Preliminära data visar ingen övertygande nytta av kombinationsbehandling med Peg-IFN och lamivudin jämfört med monoterapi med Peg-IFN. Kombinationsbehandling med lamivudin och adefovir hos naiva patienter har ej studerats. Flera nya nukleosidanaloger genomgår för närvarande kliniska prövningar och har visat lovande resultat. Även andra immunmodulerande terapier (terapeutisk vaccination, cytokiner) är under utvärdering.

Hepatit B-virusinfektioner hos barn/ungdomar

Förekomst

Hepatit B hos barn/ungdomar i Sverige förekommer framför allt hos individer som är födda i eller har en förälder från hög- eller mellanendemiska HBV-områden såsom Sydostasien, subsahariska Afrika, Östeuropa, Mellanöstern och Balkan. De senaste 15 åren har totalt cirka 3 850 personer mellan 0 - 19 år med kronisk hepatit B rapporterats till smittskyddsmyndigheterna i Sverige. Liksom hos vuxna är mörkertalet sannolikt stort.

Naturalförlopp

Barn smittas i allmänhet av modern i samband med förlossning (vertikal smitta) eller under småbarnsåren (horisontell smitta). Vid mor-till-barnsmitta är risken 90 % för att utveckla en kronisk hepatit B. Risken för kronisk infektion avtar därefter och är från tidig skolålder samma som hos vuxna, det vill säga endast några procent. Sydeuropeiska barn, som till stor del är horisontellt smittade, serokonverterar spontant med avseende på HBeAg före vuxen ålder i drygt 80 % av fallen. Andelen med spontan HBeAg-serokonversion är betydligt lägre hos sydostasiatiska barn som oftare är vertikalt smittade. Under immunaktiveringsfasen ses ofta transaminasstegring och tecken på leverinflammation medan kliniska symtom är ovanligt. Cirrhos och hepatocellulär cancer förekommer i enstaka fall redan i barnåren men är oftast ett resultat av en långdragen kronisk leverinflammation och ses därför vanligen hos vuxna bärare som infekterats tidigt i livet.

Utredning och uppföljning av barn med kronisk HBV-infektion

Alla patienter och vårdnadshavare skall erhålla upprepad information om smittsamhet och förhållningsregler samt informeras om att särskilda åtgärder kan bli aktuella såsom vaccinering av familjemedlemmar, sexualpartner och framtida barn.

Avsikten med uppföljningskontrollerna är att kontinuerligt värdera och informera om smittsamhet, samt att identifiera leverpåverkan och eventuell behandlingsbehov.

Vid nyupptäckt infektion:

Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter, B-trombocyter, S-albumin samt S-IgG

Leverstatus: S-ASAT, S-ALAT, S-bilirubin, PK (INR)

HBV-virologi: HBsAg, HBeAg, anti-HBe. HBV-DNA-quantifiering inför antiviral behandling samt för att bedöma smittsamhet hos anti-HBe-positiva patienter. Övrig virologi: Serologi för hepatit A (för att bedöma behovet av vaccination) C, D eventuellt hiv.

Analys vid fortsatta kontroller:

Barn i toleransfas

Följs en gång per år med HBsAg, HBeAg, anti-HBe, ASAT, ALAT, PK (INR) och trombocyter. Kontrollerna under toleransfasen syftar till att identifiera övergång till immunaktiveringsfas.

Barn i immunaktiveringsfas

Kontroller varje halvår med HBeAg, anti-HBe, S-ASAT, S-ALAT, PK (INR) och TPK. Utveckling av hepatocellulär cancer kan i sällsynta fall förekomma i detta stadium. Alfa-fetoprotein (AFP) är möjligt att använda som tumörmarkör även om det vetenskapliga stödet för detta är tveksamt. Kvantitativ HBV-DNA-analys bör göras vid ställningstagande till behandling och för att bedöma virusaktivitet och smittsamhet hos HBeAg-negativa individer för vilka den ofta behöver upprepas. Kontroller under immunaktiveringsfas syftar till att identifiera behandlingsbehov respektive spontan övergång till övervakningsfas.

Barn i immunövervakningsfas

Årlig kontroll av HBsAg, HBeAg, anti-HBe, S-ASAT, S-ALAT, PK (INR) samt kvantitativ HBV-DNA-analys vid konstaterad anti-HBe-positivitet. Denna bör upprepas efter ett år och senare vid behov. Uppföljningen i immunövervakningsfas syftar till att identifiera eventuell reaktivering, samt att kunna smittfriförklara dem som blir HBsAg-negativa. Vid oförändrad bild med upprepat normala biokemiska markörer bedöms patienten vara i stabil immunövervakningsfas (så kallad ”frisk” HBV-bärare) och följs regelbundet och informeras om förhållningsregler tills patienten är myndig. Därefter uppföljning enligt rekommendationer för vuxna.

Barn med utvecklad cirrhos bör skötas på specialistenhet och följas med kontroller som innefattar syntesmarkörer, AFP och ultraljud av lever och mjälte. Alfa-fetoprotein kontrolleras två till fyra gånger/år för att upptäcka utveckling av hepatocellulär cancer, vilket främst förekommer hos patienter med etablerad cirrhos.

Utredning inför ställningstagande till behandling

Vid utdragen immunaktiveringsfas (>1 - 2 år) eller upprepade reaktiveringar hos barn bör behandling övervägas. Inför behandling bör leverbiopsi genomföras. Leverbiopsi är viktig för att bedöma leverskada och för att ge underlag för behandlingsdiskussion. Behandling kan övervägas om histologisk klassificering visar minst måttlig inflammation eller mild inflammation med minst måttlig fibros (Rekommendationsgrad B). Prediktiva faktorer för ett fördelaktigt

behandlingsvar är desamma som för vuxna, det vill säga förhöjt S-ALAT, lågt HBV-DNA eller hög grad av inflammation i leverhistologi.

Behandlingsregim

I enlighet med det europeiska konsensusdokumentet från 1999 rekommenderas 5 miljoner IE/m² alfa-interferon subkutant tre gånger/vecka i sex månader (Rekommendationsgrad A). Förbehandling med prednisolon rekommenderas ej. Utredning inför behandling är densamma som hos vuxna. Behandlingen monitoreras också som hos vuxna (Faktaruta 10). Därutöver bör vikt kontrolleras vid varje provtagningstillfälle och längdtillväxt bör följas var tredje månad.

Lamivudin är inte godkänt för behandling av barn men i en nylig publikation visades lamivudin ha en sannolikt jämförbar antiviral effekt hos barn som hos vuxna (Rekommendationsgrad A). Biverkningsrisken tycks låg, medan risken för resistensutveckling möjligen är högre (45 % efter 18 månader) jämfört med den hos vuxna. Långtidsuppföljning av barn efter lamivudinbehandling föreligger ej. Behandling kan vara aktuell till barn som uppfyller behandlingsindikationen enligt ovan, men där interferon ej givit önskad effekt, ej tolererats på grund av biverkningar eller där medicinska kontraindikationer för interferonbehandling föreligger. Dosen lamivudin som användes i studierna var 3 mg/kg och dygn (max 100 mg/dygn) till barn två till elva år och 100 mg en gång dagligen till barn >12 år. Publicerade studier avseende Peg-IFN eller adefovir till barn med hepatit B föreligger ej.

Uppföljning efter behandling

Uppföljningen av barn efter behandlingens avslutande bör ske på samma sätt som för vuxna (se avsnittet för vuxna).

Behandlingseffekter

Serokonversion av HBeAg till anti-HBe samt normalisering av leverstatus kan förväntas hos cirka 30 % av interferonbehandlade. Vid interferonbehandling har man även visat att HBsAg försvinner oftare jämfört med hos obehandlade. Långtidsvinster avseende utveckling av cirrhos och hepatocellulär cancer kan ännu inte värderas på grund av för korta uppföljningstider. Interferonbehandling är på grund av biverkningar krävande men trots detta är behandlingsavbrott sällsynta. Interferonbehandling leder ofta till anorexi med viktnedgång och risk för påverkan på längdtillväxt och bör därför undvikas under perioder med kraftig tillväxt, dvs. före tre års ålder och under puberteten.

Serokonversion till anti-HBe med lamivudinbehandling sågs hos 22 % av patienterna efter 12 månaders behandling vilket inte skilde sig från placebo (13 %) ($p = 0,06$).

Rekommendationer för postexpositionsprofylax mot hepatit B

Bakgrund

Smittrisk vid exposition för hepatit B

HBsAg-positiva kvinnor kan överföra hepatit B till sitt nyfödda barn, huvudsakligen genom expositionen i anslutning till förlossningen. Risken för infektion varierar med moderns smittsamhet vilket korrelerar väl med HBeAg/anti-HBe-status hos modern. Utan profylax blir 70 - 90 % av HBeAg-positiva kvinnors nyfödda barn kroniska hepatit B-bärare. Om modern är HBeAg-negativ blir endast några procent av de nyfödda barnen kroniskt infekterade, cirka 10 % får en övergående infektion, och 80 - 90 % utvecklar inga serologiska tecken på hepatit B-exposition. Fulminant hepatit B efter födelsen finns beskrivet. Vid akut hepatit B under graviditet föreligger en betydande risk för att hepatit B överförs till barnet framför allt om modern insjuknar i hepatit under tredje trimestern.

Accidentell exposition för blod från HBeAg-positiv smittkälla genom nålstick, skärskador eller öppna sår, leder till hepatit B-infektion i 20 - 30 % av fallen om profylax ej ges. Om smittkällan är HBeAg-negativ är infektionsincidensen endast några procent utan profylax.

Sannolikheten för sexuell överföring av hepatit B är stor vid upprepade sexuella kontakter med person med HBeAg-positiv hepatit, men betydligt lägre vid HBeAg-negativ hepatit. Tillförlitliga uppgifter vad gäller risken vid enstaka sexuella kontakter saknas.

Mängden hepatit B-virus-DNA i blod skiljer sig kraftigt mellan HBeAg-positiva respektive HBeAg-negativa HBsAg-bärare, vilket är huvudförklaringen till skillnader i överföring från dessa två kategorier. Mängden HBV-DNA kan också variera avsevärt mellan personer inom respektive grupp. Korrelationen mellan exakta HBV-DNA-mängder hos smittkällan och utfall av postexpositionsprofylax är inte studerat på sådant sätt att detta kan ligga till grund för generella rekommendationer.

Hepatit B-immunglobulin och hepatit B-vaccin

Hepatit B-immunglobulin med hög halt av antikroppar (anti-HBs) mot hepatit B-ytantigen (HBsAg) finns godkänt för postexpositionsprofylax för att förhindra infektion av hepatit B. Anti-HBs är riktad mot den så kallade a-determinanten på HBsAg, vilken är gemensam för alla hepatit B-virusgenotyper. Vid intramuskulär tillförsel av hepatit B-immunglobulin nås höga halter av anti-HBs i blodet inom några dygn. Effekten av postexpositionsprofylax med immunglobulin är bäst dokumenterad som profylax till nyfödda i kombination med hepatit B-vaccin.

Två vacciner finns för närvarande godkända i Sverige som profylax mot hepatit B. Endast Engerix-B är godkänt för vaccination av barn.

Vaccinerna innehåller HBsAg som är framställt från jästceller med rekombinantteknik och vid tillförel av vaccinet utvecklas ett antikroppssvar med anti-HBs. Efter genomförd pre-expositionsprofylax anges anti-HBs-nivå över 10 IU/L vara skyddande. Personer som ej utvecklar ett antikroppssvar kallas ”non-responders”.

Mer än 95 % av immunologiskt normala barn, ungdomar och vuxna uppnår seroprotektionsnivån 10 IU/L efter fullföljd tredosvaccination mot hepatit B. Antikroppssvaret vid vaccination är dock sämre vid högre ålder, hos rökare, vid övervikt och bland män samt vid vissa kroniska sjukdomar. Upp till 5 % betraktas som äkta ”non-responders”, vilka inte utvecklar antikroppar efter tillförel av konventionellt vaccin. Sannolikt är orsaken till detta genetiskt/immunologiskt betingat.

Personer som uppnått skyddande antikropps-nivå >10 IU/L efter genomförd vaccination har skydd mot klinisk infektion vid exposition mer än 15 år efter genomförd primärvaccination, sannolikt ännu längre tid. Antikropps-nivån kan sjunka under detektions-nivå, men ett immunologiskt minne bidrar till att

skyddseffekten kvarstår.

Hos tidigare ovaccinerade erhålles ett gott skydd med enbart vaccination efter exposition för lågvire-miska smittkällor under förutsättning att vaccinet ges snabbt efter exposition. Vaccinationsprofylaxen kompletteras med immunglobulintillförel vid expo-sition för högviremiska smittkällor (HbeAg-positiva individer).

Kontraindikation för tillförel av hepatit B-vaccinet är känd överkänslighet mot komponenter ingående i hepatit B-vaccinet. Allvarliga bieffekter är mycket sällsynta. Tillförel av hepatit B-immunglobulin skall ske med yttersta försiktighet till patienter med känd hypogammaglobulinemi.

Postexpositionsprofylax

Postexpositionsprofylax mot hepatit B är indicerad som post partumprofylax till nyfödda, vid accidentell parenteral exposition där huden penetrerats samt vid sexuell exposition för hepatit B.

Faktaruta 10

Riktlinjer för postpartumprofylax

Post partumprofylax till fullgångna barn

Fullgånget barn fött av moder med kronisk hepatit B skall ha postexpositionsprofylax snarast efter förlossningen. Vaccin och hepatit B-immunglobulin ges intramuskulärt anterolateralt i låret i olika extremiteter.

Om modern är HBeAg-positiv

Hepatit B-immunglobulin: 1 mL Aunativ i.m. samt
Vaccin: 10 mikrogram/0,5 mL Engerix-B i.m.

Vaccin ges med ytterligare tre doser efter en, två och 12 månader, alternativt efter två och sex veckor samt 12 månader. (Rekommendationsgrad A).

Med post partumprofylax uppnås cirka 95 % skyddseffekt.

Om modern är HBeAg-negativ

Vaccin: 10 mikrogram/0,5 mL Engerix-B i.m.

Vaccin ges med ytterligare tre doser efter en, två och 12 månader, alternativt efter två och sex veckor samt 12 månader. (Rekommendationsgrad A).

Med post partumprofylax uppnås cirka 98 % skyddseffekt.

Om modern har akut hepatit B pågående under förlossning:

Hepatit B-immunglobulin: Aunativ 1 mL i.m. samt
Vaccin: 10 mikrogram/0,5 mL Engerix-B i.m.

Vaccinationen fullföljes med ytterligare doser efter en, två och 12 månader, alternativt efter två och sex veckor samt 12 månader. (Rekommendationsgrad B).

Specialfall: postpartumprofylax till prematura barn:

Prematura barn med födelsevikt under 2000 g alternativt graviditetslängd kortare än 34 veckor bör, oavsett moderns HBeAg-status, erhålla:

Hepatit B-immunglobulin: Aunativ 1 mL i.m. samt
Vaccin: 10 mikrogram/0,5 mL Engerix-B i.m.

Vaccinationen fullföljes med ytterligare doser efter en, två och 12 månader, alternativt efter två och sex veckor samt 12 månader. (Rekommendationsgrad B).

Immunglobulintillförsel kan upprepas efter en månad vid hög grad av prematuritet (graviditetslängd kortare än 24 veckor) eller vid mycket hög virusmängd hos modern.

Specialfall: postpartumprofylax till barn vars moder har nedsatt immunförsvar

Om modern har tillstånd som påverkar immunförsvaret (immunsuppressiv behandling, hiv m.m.) kan profylax inkluderande hepatit B-immunglobulin övervägas till barnet, oberoende av moderns HBeAg-status.

Uppföljning efter post partumprofylax

HBsAg och anti-HBs kontrolleras i anslutning till 12-månadersvaccinationen alternativt en månad efter vaccinationen för att bedöma effekten av profylaxen.

Eventuell HBV-DNA-quantifiering hos modern för att bestämma val av post partumprofylax om enbart vaccin eller vaccin + hepatit B-immunglobulin ska ges bör evalueras i studieform. Eventuell användning av antiviral terapi för att minska smittsamheten hos modern under sista delen av graviditeten bör också utvärderas i kliniska prövningar.

Accidentell exposition för blod eller kroppsvätskor

Vid exposition för blod eller kroppsvätskor som kan vara smittförande med hepatit B bör eventuell profylax påbörjas snarast, helst inom ett dygn.

Samtidigt tas HBsAg, anti-HBc och anti-HBs (samt hiv- och hepatit C-serologi) på den eventuella smittkällan och den exponerade personen.

Tidigare ovaccinerad person

Om smittkällan visas ha hepatit B (HBsAg-positiv) och den exponerade saknar hepatit B-märkörer, ges hepatit B-vaccin direkt följt av ytterligare doser enligt snabbvaccinationsschema efter två och sex veckor samt 12 månader (alternativt en och tre veckor samt 12 månader) (Rekommendationsgrad B).

Vaccinet ges intramuskulärt i rekommenderad FASS-dos. Till personer med förväntat dåligt svar på vaccination bör dubbel vaccindos övervägas (Rekommendationsgrad B).

Om man ej kan fastställa hepatit B-status hos smittkällan så fullföljes vaccinationen enligt ovan.

Om smittkällan har känd hepatit B-infektion med HBeAg-positivitet (sannolikt höggradigt smittsam), ges vaccination enligt ovan samt en dos (= 5 mL till en vuxen) hepatit B-immunglobulin i.m. inom 24 timmar.

Ju tidigare postexpositionspylax påbörjas, desto större sannolikhet för god effekt. Skyddseffekt vid accidentell exposition är ej säkert dokumenterad om postexpositionspylax med hepatit B-immunoglobulin givits senare än tre dygn efter exposition. Vaccination upp till en vecka efter exposition tillämpas ibland (Rekommendationsgrad D).

Tidigare vaccinerad person

Om tidigare hepatit B-vaccination givit dokumenterat skyddande anti-HBs-nivå (>10 IU/mL) så krävs ingen profylaxåtgärd mot hepatit B. Uppföljning av övriga eventuella blodsmitteagens (hiv, hepatit C) skall ske enligt gängse rutin. (Rekommendationsgrad A).

Om vaccinationseffekten är okänd eller otillräcklig ges en boosterdos. Samtidigt tas prov för hepatit B-serologi. Om immunitet påvisas krävs ingen ytterligare åtgärd mot HBV-smitta, men om immunitet

saknas trots tidigare vaccination, rekommenderas handläggning såsom för ovaccinerad. (Rekommendationsgrad A).

Uppföljning

Kontroll av HBsAg, anti-HBc och anti-HBs rekommenderas efter tre och sex månader för bedömning om smitta skett/vaccinationseffekt. Om särskilda skäl föreligger finns möjlighet att analysera HBV-DNA med PCR-teknik i ett tidigare skede.

Sexuell exposition

Sexualpartner till patient med akut eller kronisk hepatit B bör hepatit B-vaccineras enligt ”snabbvaccinationsschema” förslagsvis noll, två, sex veckor (alternativt noll, en, tre veckor) och 12 månader. Uppföljning bör ske som vid accidentell exposition. (Rekommendationsgrad B).

Profylax och behandling av hepatit B vid levertransplantation

Inledning

Det har tidigare rått stor tveksamhet beträffande det ändamålsenliga i att transplantera patienter med hepatit B. Tveksamheten baserades främst på den höga risk (cirka 90 %) för HBV-recidiv som föreligger vid levertransplantation om ej samtidig antiviral behandling ges. Bland de patienter som tidigare fick recidiv avled cirka hälften inom två år efter transplantationen. En bidragande faktor till det snabba förloppet vid reinfektion är att den immunosuppressiva terapin som ges efter levertransplantation leder till ökad HBV-replikation.

Under senare år har emellertid en dramatisk förändring skett genom användningen av specifik antiviral och immunologisk behandling. Tillkomsten av nya läkemedel med antiviral effekt mot HBV har lett till att det idag finns möjlighet att ge såväl profylax mot som behandling av rekurrent HBV-infektion vid levertransplantation.

Det är viktigt att understryka att prospektiva kontrollerade kliniska prövningar av behandling av hepatit B i samband med transplantation är begränsade i antal och omfattning men data visar entydigt på god effekt av profylax där antiviral behandling kombineras med HBIG. Behandling med hepatit B-immunoglobulin (HBIG) har enbart utvärderats i retrospektiva studier.

Transplantationsindikation – hepatit B

- * Akut fulminant hepatit B
- * Dekompenserad hepatit B-cirrhos
- * Annan primärsak som föranleder transplantation hos patient som samtidigt är infekterad med HBV, t.ex. hepatocellulär cancer.

Sedan 1990 har 54 patienter i Sverige genomgått levertransplantation på grund av levercirrhos orsakad av hepatit B och 17 patienter på grund av akut fulminant B hepatit. Under de senaste åren har antalet levertransplantationer som utförts på indikationen hepatit B-cirrhos ökat.

Utredning inför levertransplantation

Inför ställningstagandet till levertransplantation är det viktigt att utreda och karaktärisera patientens HBV-infektion för att kunna bedöma den individuella patientens prognos och risk för hepatit B-recidiv. Utredningen skall innefatta markörer för hepatit B, C och D (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HCV, anti-HDV) och kvantifiering av HBV-DNA i serum med PCR-teknik. Risken för hepatit B-recidiv efter transplantation korrelerar till graden av HBV-replikation hos mottagaren vid tiden för levertransplantation.

Förebyggande antiviral hepatit B behandling

Preoperativ behandling

Preoperativ hepatit B antiviral behandling skall ges och bör initieras i samråd med transplantationsklinik.

Lamivudin: Behandling i dosen 100 mg x 1 peroralt dagligen bör helst genomföras under minst två månader före levertransplantationen. Effekten av behandlingen bör dokumenteras med kvantitativ HBV-DNA-bestämning varannan månad under pågående behandling. Otillfredsställande antiviral effekt kan vara orsakad av att patienten inte tar läkemedlet, otillräcklig effekt av behandlingen (non-responders) alternativt utveckling av antiviral resistens. Hos patienter med resistens rekommenderas byte till adefovir. Interferon skall inte användas till patienter med dekompenenserad cirrhos på grund av risken att ytterligare förvärra patientens leversvikt (Rekommendationsgrad B).

Peroperativ behandling

HBIG: Hepatit B-immunglobulin (HBIG) administreras peroperativt under anhepatisk fas i en dos av 10 000 IE (Aunativ 200 IE/mL, 40 mL i.v.*)

**Ej godkänd indikation eller administreringsväg (Rekommendationsgrad B).*

Postoperativ behandling

HBIG: Aunativ i dosen 2 500 IE per dag ges under första veckan efter transplantation som i.v. infusion (Rekommendationsgrad B).

Hittillsvarande svensk praxis har varit att därefter ges HBIG 2 500-5 000 IE i.v så att anti-HBs-titern hålls på en nivå över 100 IU/mL. Intramuskulär administrering av HBIG kan övervägas vid normalt PK (INR) och B-trombocyter $>50 \times 10^9/L$.

Antiviral behandling: Lamivudin återinsättes efter transplantationen i dosen 100 mg dagligen så snart det är praktiskt möjligt att återuppta peroral behandling. Adefovir används vid lamivudinresistens (Rekommendationsgrad B).

Behandlingsduration

Förebyggande behandling med HBIG och lamivudin efter transplantation anses inte leda till permanent eradikering av virus utan endast till suppression av virusreplikationen. Klara riktlinjer för durationen av behandlingen saknas i nuläget. För närvarande ges HBIG och lamivudin livslångt. Studier pågår avseende utsättning alternativt minskning av HBIG-behandlingen hos donatorer som är HBV-DNA-negativa vid transplantationen med fortsatt monoterapi med enbart lamivudin (alternativt adefovir) efter ett års kombinationsbehandling med lamivudin och HBIG.

Hepatit B-vaccination kan övervägas men dess roll är för närvarande inte klarlagd. Kortikosteroiddosen bör hållas så låg som transplantatets tillstånd tillåter i syfte att minimera stimuleringen av HBV-replikation (Rekommendationsgrad B).

Patienter med akut fulminant hepatit B

Antiviral behandling av akut fulminant hepatit B saknar idag dokumenterad effekt. Per- och postoperativ behandling för denna patientgrupp följer ovanstående riktlinjer för behandling (Rekommendationsgrad B).

Terapeutisk hepatit B-behandling

Patienter med recidiv av hepatit B efter levertransplantation

Genesen till recidiv måste kartläggas. Tänkbara orsaker inkluderar bristande följsamhet till behandling, uppträdande av HBV-mutationer i surface (S)-antigenets a-determinant och lamivudinresistens. HBIG-behandling utsättes vid recidiv eftersom det saknar effekt i denna situation. Lamivudinbehandling fortsättes och adefovir adderas vid lamivudinresistens. Recidiv av hepatit B efter levertransplantation kan leda till olika kliniska tillstånd där den kolestatiska fibrotiserande hepatiten har dålig prognos och ofta kräver retransplantation. Möjligheten till framgångsrik antiviral behandling av dessa patienter är mycket liten.

Patienter med recidiv är mycket smittsamma vilket motiverar barriärvård i enkelrum.

HBV i donerade organ

Organ från en donator som är HbsAg-positiv används ej. Om donatorn är HbsAg-negativ men anti-HBc-positiv kan levern användas till en recipient som är negativ för hepatit B-markörer om behovet

är akut. Lever-recipienten skall då behandlas som vid transplantation av patient med kronisk hepatit B. Om donatorn är HBsAg-negativ men anti-HBc-positiv kan levern användas till recipient med hepatit B.

Risken att en recipient får hepatit B från andra transplanterade organ, om donatorn är HBsAg-negativ, men anti-HBc-positiv, är låg. Om donatorn är HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv och anti-HBs-

positiv är sannolikheten för smitta mycket låg och för närvarande ges inte någon antiviral profylax till recipienten i denna situation. I fall där donatorn är HBsAg-negativ och anti-HBc-positiv men anti-HBs-negativ bör antiviral profylax till recipienten ges, men klara riktlinjer för hur länge denna profylax skall pågå saknas för närvarande.

Kvalitetsgradering av evidens

efter Oxford-Centre for Evidence Based Medicine, 2001; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller - några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla

- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")

- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier

- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet

- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

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

Deltagarförteckning

Senior expert	Jane Ahlqvist-Rastad Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Överläkare	Per Sangfelt Infektionskliniken Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala
Docent	Jan Albert Virusavdelningen Smittskyddsinstitutet 171 82 Solna	Med dr	Ann Söderström Smittskyddsenheten SU/Östra sjukhuset 416 85 Göteborg
Docent	Jean-Henrik Braconier Infektionskliniken Universitetssjukhuset 221 85 Lund	Professor	Anders Sönnernborg Infektionskliniken Huddinge Universitetssjukhus 141 86 Stockholm
Överläkare	Ann-Sofie Duberg Infektionskliniken Universitetssjukhuset 701 85 Örebro	Docent	Ingrid Uhnoo Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Överläkare	Björn Fischler Barnsjukhuset, B 57 Huddinge Universitetssjukhus 141 86 Stockholm	Professor	Ola Weiland Infektion I 73 Huddinge Universitetssjukhus 141 86 Stockholm
Docent	Styrbjörn Friman Enheten för transplantation & leverkirurgi Sahlgrenska Universitetssjukhuset 413 45 Göteborg	Docent	Rune Wejstål Infektionskliniken SU/Östra sjukhuset 416 85 Göteborg
Docent	Magnus Lindh Viruslab Guldhedsgatan 10 B 413 46 Göteborg	Docent	Johan Wiström Infektionskliniken Norrlands Universitetssjukhus 901 85 Umeå
Professor	Gunnar Norkrans Infektionskliniken SU/Östra sjukhuset 416 85 Göteborg		

Deltagarnas jävsförhållanden har deklarerats och kan rekvireras från Läkemedelsverket.