

Behandling av kronisk hepatit C hos vuxna och barn

Uppdaterade rekommendationer

Hösten 1999 presenterade Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) behandlingsrekommendationer för kronisk hepatit C hos vuxna och barn. Pegylerade interferoner har nu introducerats på marknaden, vilket föranledde ett förnyat expertmöte den 9 oktober 2002. Vid mötet reviderades de tidigare rekommendationerna. De pegylerade interferonerna i kombination med ribavirin rekommenderas nu som förstahandsterapi.

Hepatit C är en spridd infektion med en genomsnittlig prevalens i världen på 3%, med stora variationer mellan länder. Globalt beräknas det finnas minst 170 miljoner hepatit C-bärare. I vissa högen-demiska områden, t.ex. i Egypten och Syditalien föreligger lokalt en prevalens på upp emot 30%. I Sverige uppskattas prevalensen till närmare 0,5% vilket motsvarar totalt cirka 40 000 personer. I västvärlden svarar hepatit C för cirka 20% av akut hepatit, 70% av kronisk hepatit, 40% av ”end-stage” cirros och 60% av hepatocellulär cancer. Cirka 30% av alla levertransplantationer är en följd av hepatit C. I västvärlden är idag intravenöst missbruk den dominerande smittvägen.

Hepatit C är en infektion med varierande förlopp och prognos. Studier har visat att 15–40% spontant läker ut sin infektion inom ett år efter smittotillfället, övriga blir kroniskt infekterade. Den kroniska infektionen har i allmänhet en långsam progress. Upp emot 25% av patienterna med hepatit C förblir asymtomatiska med normala transaminaser vid upprepade tillfällen och oftast lindriga förändringar i levern. Även en stor del patienter med förhöjda transaminaser har mild till moderat leverinflammation. Närmare 30% av patienterna med kronisk hepatit C bedöms dock utveckla cirros inom 20 år från smittotillfället. Dessa patienter riskerar därmed på sikt att behöva levertransplanteras eller att dö till följd av sin sjukdom. Ett mindre antal kan utveckla cirros redan inom några få år. Barn och unga kvinnor tycks ha en långsammare progressionstakt, där cirka 2–4% uppvisar cirrosutveckling efter 20 år. Av patienterna med cirros insjuknar 1–4% i hepatocellulär cancer per år. Hög ålder vid smittotillfället och manligt kön samt co-faktorerna alkoholkonsumtion, kronisk hepatit B samt hiv är av ogynnsam prognostisk betydelse. Genotyp eller virusnivå har däremot

ingen säkerställd prognostisk betydelse för naturalförloppet.

Vilka patienter bör behandlas?

Det övergripande målet för behandling är att förhindra cirrosutveckling, dekompenenserad leversjukdom och att minska risken för levercancer. Vilka patienter som bör behandlas är dock en komplex fråga där, förutom cirrosrisk, ett flertal faktorer såsom patientens ålder, hälsotillstånd och andra faktorer som kan påverka patientens förväntade livslängd samt patientens eget önskemål måste vägas in. Sannolikheten för gynnsamt terapisvar, risken för biverkningar och patientens förmåga att genomföra behandlingen skall också beaktas inför ställningstagande till behandling.

Inför terapi krävs att HCV-RNA påvisas med PCR-test. HCV-genotyp är den viktigaste prediktiva faktorn för behandlingssvar. Leverbiopsi bör göras framför allt hos patienter med genotyp 1 för bedömning av fibrosstadium och inflammationsgrad. Ett nationellt accepterat scoringsystem bör användas (se Tabell I) där fibros (stadium) och inflammation (grad) värderas separat, enligt detta förslag, i en skala 0 till 4. Inflammation (grad) är en sammanvägning av tre komponenter, portal, periportal och lobulär inflammation.

Fibros är en viktig faktor för ställningstagande till behandling. Vid fibrosstadium >2 bör terapi alltid rekommenderas om inflammation föreligger. Vid mild fibros (stadium 1) bör framför allt vid genotyp 1, behandling övervägas endast om samtidig påtaglig inflammation (>2) föreligger. Andra för patienten avgörande faktorer (förutom leverhistologin) som måste beaktas är livskvalitet och psykosocial situation.

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

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

Behandling av patienter med *akut* hepatit C bör övervägas då den förhindrar utveckling av kronisk hepatit. Ungefär hälften av patienterna med symptomatisk akut hepatit C tycks läka spontant inom loppet av fyra månader från symptomdebut. Värdering av utläkning bör baseras på upprepad bestämning med kvantitativ PCR HCV-RNA vid tre tillfällen med en månads mellanrum för att utesluta fluktuerande virusnivåer. Patienter som spontanläker har sjunkande virusnivåer till skillnad från patienter med kronisk utveckling. Om utläkning inom fyra månader efter sjukdomsdebut uteblir rekommenderas behandling vid denna tidpunkt. Patienter med asymtomatisk akut hepatit C förefaller läka ut mer sällan, varför behandling då rekommenderas redan vid upptäckt.

Vilka patienter bör inte behandlas?

Alla patienter med kronisk hepatit C-infektion behöver inte antiviral terapi. I vissa fall kommer sjukdomen inte att påverka vare sig livslängd eller livskvalitet. Dagens behandling är långvarig och behäftad med avsevärda biverkningar. Det är därför viktigt att i varje enskilt fall ta ställning till huruvida patienten har nytta av och kommer att klara av behandlingen.

Patienter med uppenbara kontraindikationer (se nedan) och patienter för vilka sannolikheten är låg att infektionen kommer att påverka framtida morbiditet och mortalitet bör inte a priori rekommenderas behandling.

Genotypning behövs för ställningstagande till behandlingstid och dosering. Då genotyp 2 och 3 är mera lättbehandlade kan dessa patienter behandlas oberoende av leverskadans omfattning, varför behovet av leverbiopsi för denna grupp är mindre. Vid de mer svårbehandlade genotyperna 1 och 4 bör hänsyn tas till den histologiska leverskadans omfatt-

ning. Vid fibrosstadium ≤ 1 och inflammationsgrad < 2 kan man vid dessa genotyper avvaka med terapi i samförstånd med patienten. Om man avstår från behandling bör dessa patienter kontrolleras årligen och följas upp med förnyad leverbiopsi inom tre till fem år.

Majoriteten av patienterna med upprepade normala transaminaser under en tidsperiod av minst sex månader har lindriga histologiska leverförändringar. Prognosen för dessa patienter tycks vara gynnsam, även om rapporter om övergång i mer aktiv infektion finns efter långtidsuppföljning. Dokumentationen avseende behandling av patienter med normala transaminaser indikerar dock att dessa svarar lika bra på kombinationsbehandling som patienter med förhöjda transaminaser. Därför bör man överväga samma behandling för denna patientgrupp som för patienter med förhöjda transaminaser.

Utredning före behandling

Anamnesen inför ställningstagande till behandling syftar till att klarlägga infektionens duration och förekomst av eventuella kontraindikationer.

Grundförutsättningen för behandling är:

- att det föreligger kronisk HCV-infektion med viremi fastställt med kvalitativt PCR-test avseende HCV-RNA
- att inga kontraindikationer för behandling föreligger

Om grundförutsättningen för behandling är uppfylld bör utredningen gå vidare med:

- Genotypning
- HCV-RNA kvantifiering vid terapistart (alternativt att ett serum- eller plasmaproov tages, avskiljes

Behandling av kronisk hepatit C hos vuxna och barn

Den laboratoriemässiga undersökningen för att utvärdera eventuell förekomst av co-infektioner, kontra-indikationer och för att ge basinformation inför eventuella biverkningar av behandling bör omfatta:

Anti-HIV, HBsAg

B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller differentialräkning av B-celler), B-trombocyter

S-albumin, PK-INR och S-kreatinin med beräkning av clearance

S-ASAT, S-ALAT, S-Alk fosfatas, S-bilirubin

P-IgG (för att detektera eventuell autoimmun hepatit)

Autoantikroppar (ANA, SMA och AMA)

P-TSH, P-T4

S-Urat

och fryses för eventuell senare analys efter tolv veckors behandling)

- Leverbiopsi kan i det okomplicerade fallet avvaras för patienter infekterade med genotyp 2 och 3, men är alltid av värde för de som är infekterade med genotyp 1 och 4

Biopsin kan värdera hepatitens svårighetsgrad liksom sjukdomens progress ställd i relation till infektionens duration.

Före behandlingsstart är det viktigt att patienten är välinformerad om biverkningar och behovet av god följsamhet och täta kontroller. Även om dosreduktion blir nödvändig läker ofta infektionen ut och det är därför viktigt att i det läget motivera patienten att fullfölja behandlingen tiden ut.

Vilken behandling bör ges till den vuxna patienten ?

Två nya långverkande interferonberedningar, pegylerat IFN (peg-IFN), har godkänts för behandling av hepatit C. Peg-IFN är ett kovalent konjugat av interferon och polyteylenglykol (peg). Den ena beredningen har en 12kiloDalton (kDa) linjär peg-molekyl bundet till IFN alfa-2b (PegIntron, Schering-Plough). Den andra beredningen har en 40kDa grenad peg-molekyl bundet till IFN alfa-2a (Pegasys, Roche). Peg-IFN har ändrade farmakokinetiska egenskaper med förlängd absorption, långsammare eliminering, och förlängd halveringstid jämfört med konventionellt IFN, vilket medger dosering en gång i veckan för de pegylerade formerna. Peg-IFN alfa-2b (12kDa) doseras efter kroppsvikt medan peg-IFN alfa-2a (40kDa) doseras oberoende av kroppsvikt.

Behandling av akut hepatit C-infektion

Tillgänglig dokumentation talar för att behandling av akut HCV-infektion med IFN leder till utläkning hos i stort sett samtliga patienter (evidensgrad 2b). Spontan utläkning förekommer framför allt bland patienter med symtomatisk infektion i det akuta skedet, varför behandling påbörjas först om patienten är fortsatt HCV-RNA positiv tre till fyra månader efter symtomdebut. Patienter med asymtomatisk akut hepatit C läker sällan varför behandling då rekommenderas redan vid upptäckt. Hittills har man använt konventionellt IFN 5 miljoner enheter dagligen under fyra veckor följt av 5 miljoner enheter tre gånger i veckan under 20 veckor (rekommendationsgrad B). Sannolikt bör konventionellt IFN ersättas av peg-IFN alfa-2a (40kDa) 180 mikrogram/vecka eller peg-IFN alfa-2b (12kDa) 1,5 mikrogram per kg kroppsvikt/vecka under 24 veckor.

Behandling av kronisk hepatit C

- Tidigare obehandlad hepatit C

I stora kontrollerade studier av tidigare obehandlade hepatit C-patienter har effekten av peg-IFN jämförts med konventionellt IFN, både i monoterapi och i kombination med ribavirin. Andelen patienter med kvarstående virologisk utläkning efter monoterapi med peg-IFN var cirka två gånger så hög jämfört med konventionellt IFN. Resultaten av kombinationsbehandling med pegIFN och ribavirin redovisas i Tabell II.

De viktigaste faktorerna som medförde ett sämre terapivar var infektion med genotyp 1, hög vikt, hög ålder och hög virusmängd före behandling.

Tabell II Kvarstående virologisk utläkning (%) efter kombinationsbehandling med peg-IFN och ribavirin eller IFN och ribavirin. Resultat från två kontrollerade, randomiserade 48-veckors studier

	Studie 1 [#]		Studie 2 ^{##}	
	Peg-IFN (12kDa) 1,5 µg/kg/v + ribavirin 800 mg (n=511)	IFN-2b 3MU 3 ggr/v + ribavirin 1–1,2 g (n=505)	Peg-IFN (40kDa) 180 µg/v + ribavirin 1–1,2 g (n=453)	IFN-2b 3MU 3 ggr/v + ribavirin 1–1,2 g (n=444)
Alla	54	47	56	44
Genotyp 1	42	33	46	36
Högt virustal*	30	29	41	33
Lågt virustal**	73	45	56	43
Genotyp 2/3	82	79	76	61
Genotyp 4/5/6	50	38	77	36

[#] Manns MP et al, Lancet 2001;358:958–65,

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

* HCV-RNA nivå i serum före terapi >2 miljoner kopior/mL (= >800 000 IU/mL) (Roche Cobas Amplicor test).

** HCV-RNA nivå i serum före terapi <2 miljoner kopior/mL (= <800 000 IU/mL) (Roche Cobas Amplicor test).

För peg-IFN alfa-2a (40kDa) har effekten av olika behandlingstider och olika ribavirindoser också studerats. Resultaten sammanfattas i Tabell III.

Med stöd av dessa studier rekommenderas kombinationsbehandling med peg-IFN och ribavirin till samtliga hepatit C-patienter där behandlingsindikation föreligger (rekommendationsgrad A). Behandlingstiden bör vara 48 veckor vid genotyp 1 och 24 veckor vid genotyp 2 och 3, oberoende av virusmängd i serum före terapi (rekommendationsgrad A). Patienter med genotyp 4 bör, i avsaknad av större konklusiva studier, behandlas som patienter med genotyp 1 (rekommendationsgrad B). Samma behandlingsrekommendation gäller för patienter med de mer sällsynta HCV-genotyperna 5 och 6, där kunskapen ännu är mycket begränsad (rekommendationsgrad C).

För 24-veckors behandling av patienter med genotyp 2 och 3 finns effekt dokumenterad endast för peg-IFN alfa-2a (40kDa) i kombination med ribavirin (evidensgrad 1b). Extrapolering av resultat från 24-veckors studier med IFN och ribavirin (evidensgrad 1b), 48-veckors studier med IFN i mono-

terapi, och resultat från fallserier där peg-IFN alfa-2b (12kDa) och ribavirin använts (4), gör emellertid att 24-veckors behandling av patienter med genotyp 2 och 3 kan övervägas även för peg-IFN alfa-2b (12kDa) i dosen 1 mikrogram/kg/vecka i kombination med ribavirin (rekommendationsgrad C).

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

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

- *Behandling av patienter med behandlingssvikt på IFN-monoterapi*

Relapsers på tidigare IFN-monoterapi svarar på kombinationsbehandling med IFN och ribavirin som tidigare obehandlade patienter (evidensgrad 1b). För peg-IFN finns endast preliminära resultat tillgängliga för denna patientgrupp, vilka dock indi-

Tabell III Kvarstående virologisk utläkning (%) efter kombinationsbehandling med peg-IFN (40kDa) och ribavirin – effekt av behandlingstid och ribavirindos.###

	PegIFN(40kDa) 180 µg/v 24 v		PegIFN (40kDa) 180 µg/v 48 v	
	Ribavirin 800 mg (n=207)	Ribavirin 1 000–1 200 mg (n=280)	Ribavirin 800 mg (n=361)	Ribavirin 1 000–1 200 mg (n=436)
Genotyptyp 1	29	41	40	51
högt virustal*	16	26	35	46
lågt virustal**	41	51	53	61
Genotyptyp non-1	78	78	73	77

Hadziyannis SJ, J Hepatol, 2002;36: suppl 1:1A.

* HCV-RNA nivå i serum före terapi >2 miljoner kopior/mL (= >800 000 IU/mL) (Roche Cobas Amplicor test).

** HCV-RNA nivå i serum före terapi <2 miljoner kopior/mL (= <800 000 IU/mL) (Roche Cobas Amplicor test).

Faktaruta 1. Behandlingsrekommendation

• **Genotyp 1 och 4 (48-veckors behandling)**

Peg-IFN alfa-2a (40kDa) 180 µg/vecka (rekommendationsgrad A) +
ribavirin 1 000 mg/dag vid vikt <75 kg eller 1 200 mg/dag vid vikt >75 kg (rekommendationsgrad A)
alternativt

Peg-IFN alfa-2b (12kDa) 1,5 µg/kg kroppsvikt/vecka (rekommendationsgrad A) +
ribavirin 1 000 mg/dag vid vikt <75 kg eller 1 200 mg/dag vid vikt >75 kg (rekommendationsgrad A)

• **Genotyp 2 eller 3 (24-veckors behandling)**

Peg-IFN alfa-2a (40kDa) 180 µg/vecka (A) + ribavirin 800 mg/dag (rekommendationsgrad A)
alternativt

Peg-IFN alfa-2b (12kDa) 1,0 µg/kg kroppsvikt/vecka (rekommendationsgrad C) +
ribavirin 800 mg/dag (rekommendationsgrad A)

kerar en bättre effekt än med konventionellt IFN. Genom extrapolering av terapieresultaten från studier på behandlingsnaiva kan IFN-relapsers rekommenderas behandling med peg-IFN och ribavirin enligt ovanstående rekommendation (rekommendationsgrad D).

Non-responders på tidigare IFN-monoterapi svarar sämre än IFN-relapsers på kombinationsbehandling med IFN och ribavirin (evidensgrad 1b). Trots detta, kan man i analogi med resonemanget ovan, rekommendera behandling med peg-IFN och ribavirin även till denna patientkategori, men prelimi-

nära data indikerar endast cirka 10–15% kvarstående svar i denna grupp (rekommendationsgrad D).

- *Behandling av patienter med terapisivikt på IFN i kombination med ribavirin*

Relapsers och *nonresponders* på tidigare kombinationsterapi rekommenderas behandling med peg-IFN och ribavirin, vilket bör ske främst inom ramen för kliniska prövningar, då data på behandlingseffekt med ytterligare IFN eller peg-IFN i kombination med ribavirin till dessa patientkategorier är begrän-

sad (rekommendationsgrad B). Man kan dock anta att utläkningsfrekvensen vid förnyad kombinationsterapi är högre för relapsers än för non-responders, framför allt om behandlingstiden förlängs (rekommendationsgrad D).

- *Behandling av patienter med levercirros*

Patienter med levercirros, som inte är eller inte har varit dekompenierade, behandlas enligt ovanstående allmänna behandlingsrekommendation (rekommendationsgrad B). Dokumentationen av effekt och risker vid behandling av patienter med cirros är begränsad, men tillgängliga data talar generellt för ett något sämre resultat jämfört med om cirros inte föreligger. Dokumentationen är mer omfattande för peg-IFN alfa-2a (40kDa) än för peg-IFN alfa-2b (12kDa). Resultaten antyder något bättre effekt för peg-IFN alfa-2a (40kDa) (evidensgrad 2b), men jämförande studier mellan de båda peg-IFN-preparaten saknas. Icke kompenserad levercirros är en kontraindikation för behandling. Patienter som har varit dekompenierade bör endast behandlas efter särskilda överväganden, som t.ex. vid ställningstagande till levertransplantation (rekommendationsgrad B).

Kontraindikationer

Kontraindikationer för kombinationsbehandling

- Graviditet eller icke optimal kontraception^{*)}
- Allvarlig psykisk sjukdom/depression
- Allvarlig hjärtsjukdom
- Dekompenserad leversjukdom (interferon)
- Grav njurinsufficiens (se text)
- Organtransplanterade (undantag levertransplantation) (interferon)
- Obehandlad svår anemi (ribavirin)
- Hemoglobinopatier (ribavirin)
- Autoimmun hepatit (interferon)

^{*)} Säker antikonception för både män och kvinnor är viktig under hela behandlingsperioden samt sex månader efter avslutad behandling eftersom ribavirin har teratogen effekt.

Peg-IFN alfa-2b (12kDa) är kontraindicerat till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 mL/min) på grund av risken för ackumulering. Peg-IFN alfa-2a (40kDa) kan dock användas och ges i normaldos 180 µg/vecka till patienter med ett kreatininclearance på >20 mL/min. Hos patienter

Stor försiktighet vid:

- CNS-dysfunktion/epilepsi (om instabil)
- Depression, annan psykisk sjukdom (pågående eller tidigare)
- Hjärtsjukdom
- Anemi (<100 g/L)
- Neutropeni (poly <0,75×10⁹/L)
- Trombocytopeni (<50×10⁹/L)
- Njurinsufficiens (kreatininclearance <50 mL/min, se text)
- Ej välinställd tyreoidesjukdom
- Ej välinställd diabetes mellitus
- Annan manifesterad autoimmun sjukdom
- Pågående eller nyligen avslutat missbruk

med mer avancerad njursvikt (clearance <20–30 ml/min) och vid hemodialys bör en reducerad startdos på 135 µg/vecka användas (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B). Oavsett peg-IFN (40kDa) dos eller graden av njurfunktionsnedsättning bör patienterna övervakas noga och dosen minskas om biverkningar uppträder.

Ribavirin var tidigare kontraindicerat hos patienter med sviktande njurfunktion (clearance <50 mL/min) på grund av risken för ackumulering och därmed toxiska biverkningar (framför allt svår anemi). Nyligen har begränsad dokumentation på patienter med njursvikt och/eller pågående hemodialys, som behandlats med konventionellt IFN och ribavirin i reducerad dos, publicerats (evidensgrad 4). Förutsättningarna för att kunna ge ribavirin vid nedsatt njurfunktion är att dosen reduceras (graden av dosreduktion beror av graden av njursvikt) och att monitorering och titrering av ribavirindosen görs med plasmakoncentrationsbestämningar i steady-state (farmakologiska laboratoriet, Huddinge Universitetssjukhus). Tills vidare bör denna behandling ske inom ramen för kliniska prövningar.

Biverkningar

Biverkningsprofilen för pegylerat interferon tycks inte skilja sig från konventionellt interferon, men frekvensen av lokala hudbiverkningar, neutropeni (20% <0,75×10⁹/L) och trombocytopeni (3–5% <50×10⁹/L) är högre med de pegylerade formerna. Direkta jämförelser avseende biverkningsfrekvens mellan de två peg-interferon preparaten saknas. Biverkningar av kombinationsterapi med peg-interferon och ribavirin är vanliga. I kliniska studier har

Behandling av kronisk hepatit C hos vuxna och barn

upp till 15% av patienterna avbrutit terapin i förtid på grund av biverkningar och hos mer än 20% krävdes dosjustering, främst till följd av anemi och neutropeni. En reduktion (till 50–75% av fulldos) av interferondosen vid sjunkande nivåer av neutrofila ($<0,75 \times 10^9/L$) eller trombocyter ($<50 \times 10^9/L$) rekommenderas (evidensgrad Ib, rekommendationsgrad A). Om neutrofila sjunker under $0,5 \times 10^9/L$ respektive trombocyter under $25 \times 10^9/L$ rekommenderas temporärt utsättande av interferon (evidensgrad Ib, rekommendationsgrad A). Ribavirindosen bör sänkas vid B-Hb <100 g/L och temporärt sättas ut vid B-Hb <85 g/L (evidensgrad Ib, rekommendationsgrad A). Det är tillrådligt att sänka dosen redan tidigare om ett påtagligt B-Hb-fall på 20–30 g uppträder redan inom de första två till tre behandlingsveckor. Högre Hb-gränser för dosreducering/avbrott gäller för riskpatienter, t.ex. de med koronarkärlsjukdom. För detaljer, se information i produktresuméerna för respektive preparat.

Förutom dosjusteringar kan andra åtgärder bli aktuella under behandling. Frekventa och stödjande samtal med behandlande läkare eller sjuksköterska och eventuellt kurator, underlättar behandlingens genomförande. Antidepressiva medel kan övervägas vid lindrig depression under fortsatt antiviral behandling. Vid hypotyreos kan man överväga fortsatt antiviral behandling med tillägg av substitutionsterapi.

• Interferonbiverkningar

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.

• Ribavirinbiverkningar

Allmänna

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

Hematologiska

Hemolytisk anemi.

Psykiska

Irritabilitet, oro, depression, sömnsvårigheter.

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

Samtliga patienter undersöks med kvalitativt HCV-RNA behandlingsvecka tolv. Vid förekomst av HCV-RNA vid denna tidpunkt undersöks även med kvantitativ HCV-RNA huruvida virusnivån minskat med minst 2 log (99%). Om denna effekt ej uppnåtts är sannolikheten att fullföljd behandling leder till virusfrihet mycket låg (0–3%), varför tera-

Monitorering under behandlingen

Den basala monitoreringen består av:	
Klinisk undersökning (inkl vikt)	var tredje månad
Blodstatus (B-Hb, B-Leukocyter, Poly/mono eller B-Neutro, B-trombocyter)	initialt vecka 1, 2 och 4 och därefter minst var fjärde vecka
Leverstatus (S-Bilirubin, S-ALAT)	var fjärde vecka
P-TSH, P-T4	var tredje månad

pin bör avbrytas (evidensgrad 1b, rekommendationsgrad A).

För patienter som inte blivit HCV-RNA negativa vecka tolv, men där behandlingen fortsatt görs ny kvalitativ HCV-RNA analys vecka 24. Kvarstående viremi vid denna tidpunkt motiverar avbrytande av behandlingen (evidensgrad 1b, rekommendationsgrad A).

HCV-RNA bör analyseras vid avslutandet av den planerade behandlingsperioden (24 respektive 48 veckor). Patienter med negativ HCV-RNA uppföljes med ALAT efter en och tre månader. Vid stigande transaminasnivåer bör HCV-RNA kontrolleras. I övrigt kontrolleras HCV-RNA sex månader och 12–18 månader efter avslutad terapi.

Patienter som är HCV-RNA negativa under denna uppföljningsperiod kan anses smittfria och utläkta. Patienterna är dock fortsatt antikroppspositiva och får därför inte lämna blod eller vara organdonatorer. De bör också upplysas om att de inte är immuna mot ny HCV-infektion.

Barn med kronisk hepatit C

Förekomsten av kronisk hepatit C-virusinfektion hos europeiska barn är låg, d.v.s. under 0,5%, medan den i vissa delar av Afrika är upp till 10%. Svenska prevalensstudier saknas fortfarande, men i en enkät till svenska barn- och infektionskliniker identifierades år 2001 ca 80 barn under 18 år med kronisk hepatit C.

Eftersom smittöverföring av hepatit C via blodprodukter i stort sett upphört sedan 1990-talets början kommer med tiden den relativa betydelsen av mor-barn överförd smitta att öka. I en sammanställning av europeiska studier anges den risken till cirka 5%.

Kliniskt kännetecknas såväl akut som kronisk hepatit C hos barn av få eller inga symtom. Risken för utveckling av kronicitet förefaller vara lika stor (60–80%) som hos vuxna. Spontan virologisk utläkning tycks förekomma i liten omfattning. Av biopsierade barn uppvisar endast enstaka cirros, men fibros förekommer i minst en tredjedel av fallen, vilket kan förebåda cirros i ett senare skede. De histologiska förändringarna är mer uttalade vid samtidig förekomst av andra sjukdomar, t.ex. thalassemi och malignitet.

Utredning

För diagnostik av kronisk hepatit C gäller samma rekommendationer som för vuxna. Tolkningen av

serologisk diagnostik hos barn till HCV-infekterade mödrar försåras dock av kvarvarande maternella antikroppar upp till 15 månaders ålder.

Inför eventuell behandling är det viktigt att beakta kontraindikationer som är desamma som för vuxna. Därutöver tillkommer risken för tillväxtrubbning, varför behandling ej rekommenderas under de mest intensiva tillväxtfaserna (före tre års ålder och under puberteten). För behandling krävs en väl-motiverad familj där barnet kan få adekvat stöd.

Om kontraindikationer för behandling saknas och förhöjda transaminaser föreligger bör leverbiopsi utföras inför ställningstagande till antiviral terapi. Data rörande histologi och behandlingsutfall hos barn med normala transaminaser saknas. Indikation för behandling föreligger vid fibros (stadium ≥ 1), särskilt vid inflammation av påtaglig grad (grad ≥ 2) (rekommendationsgrad C). Även hos barn bör genotypning göras inför behandling. Informationen har sannolikt betydelse för prognostisering av behandlingsutfall och kan tjäna som stöd för att uppskjuta behandling i avvaktan på resultatet från pågående behandlingsstudier.

Behandling av barn med kronisk hepatit C

Behandling med IFN i monoterapi ger ett bättre kvarstående virologiskt svar än motsvarande behandling hos vuxna. Detta gäller såväl för hela gruppen infekterade (36% kvarstående terapi-svar) som för varje genotyp för sig (27% för genotyp 1 och 70% för annan genotyp). Den vanligast använda doseringen är 3 MU/m² tre ggr/vecka i tolv månader (evidensgrad 2a).

Hittills publicerade pilotstudier avseende kombinationsbehandling med IFN och ribavirin uppvisar lovande resultat med 50–60% kvarstående virusfrihet, dock med reservationen att totala antalet behandlade barn är litet (evidensgrad 2b). Publicerade studier avseende behandling med peg-IFN saknas helt.

För provtagning före och under behandling hänvisas till rekommendationen för vuxna. Dessutom bör längd- och viktutveckling följas vid varje provtagningstillfälle. För virologisk monitorering vid behandling med konventionellt IFN i monoterapi föreslås bestämning av HCV-RNA efter tolv veckors behandling. Vid kvarstående viremi rekommenderas att behandlingen avbrytes (evidensgrad 2a).

Dokumentationen avseende kombinationsbehandling av interferon med ribavirin är mycket begränsad, och sådan behandling bör helst utvärde-

Behandling av kronisk hepatit C hos vuxna och barn

ras inom ramen för kliniska prövningar. Med ledning av vuxenstudierna kan man dock anta att kombinationsbehandling är betydligt effektivare än IFN i monoterapi. För peg-IFN finns inga publicerade data. Ställningstagande till antiviral terapi bör alltid göras i samarbete med specialistklinik med erfarenhet av behandling av barn med kronisk hepatit C (rekommendationsgrad B).

Behandling av HCV vid samtidig hiv-infektion

Den förväntade livslängden hos hiv-infekterade personer har ökat påtagligt sedan introduktionen av effektiv antiretroviral behandling (ART) i mitten av 1990-talet. Under senare år har dock morbiditet och mortalitet hos patienter med samtidig kronisk hepatit C ökat. Behovet av behandling i denna patientkategori har därför blivit större. Co-infekterade med lindrigt till måttligt påverkat immunstatus (CD4-tal >500) tycks ha samma utläkningfrekvens som icke hiv-infekterade. Pågående studier har som mål att utvärdera terapivaret hos patienter med mer påverkat immunstatus, samt att undersöka eventuella läkemedelsinteraktioner mellan peg-IFN/ribavirin och ART. Biverkningar av ART är mer uttalade hos hiv-patienter med samtidig hepatit C-infektion, vilket försvårar den antiretrovirala behandlingen. För framgångsrik terapi krävs optimal handläggning av båda infektionerna.

Allmänt gäller att man bör sträva efter att behandla hepatit C-infektionen innan antiretroviral terapi för hiv-infektionen påbörjas. Behandling av hepatit C enligt ovanstående rekommendation bör övervägas till samtliga, oavsett leverhistologi, där kontraindikation saknas (rekommendationsgrad C). Kunskapen om lämplig behandlingsregim är dock begränsad, speciellt avseende behandlingstidens

längd. Till patienter med pågående ART är hepatit C-behandlingen komplicerad på grund av risker för läkemedelsinteraktioner och biverkningar. Denna dubbelbehandling bör endast ske i samråd med hiv-specialist.

Utredning

För utredning inför hepatit C-behandling gäller samma rekommendationer som för mono-infekterade. Kartläggning av hiv-infektionens stadium med bland annat CD4-tal och hiv-RNA mängd tillkommer. Leverbiopsi bör utföras vid minsta misstanke på avancerad leverfibros, eftersom cirros är en relativ kontraindikation till HCV-behandling.

Kontraindikationer

De kontraindikationer som gäller för övriga hepatit C-patienter gäller även för hiv-patienter. Därutöver utgör pågående opportunistisk infektion en kontraindikation. Vid låga CD4-tal (under 300–350) är sannolikheten för utläkning av hepatit C-infektionen liten och risken för biverkningar stor, varför denna situation utgör en relativ kontraindikation (evidensgrad 4, rekommendationsgrad C) (faktaruta 3).

Biverkningar

Biverkningarna av ribavirin och interferon är desamma hos hiv-patienter som hos övriga hepatit C-patienter. Vid samtidig antiretroviral behandling kan det föreligga en ökad risk för mitokondrietoxicitet och därmed risk för utveckling av laktacidosis, vilket kräver särskild uppmärksamhet (se monitorering nedan).

Faktaruta 2

Vilka patienter är aktuella för behandling?

- Hiv-infekterade där ART ännu inte påbörjats (optimalt)
- Hiv-infekterade som redan står på ART och där denna är stabil avseende effekt, tolerans, följsamhet och sannolikt ej behöver ändras under hepatit C-behandlingen
- Hiv-patienter med HCV-genotyp 2 och 3 där kontraindikationer inte föreligger
- Hiv-patienter med HCV-genotyp 1 (och 4–6) där kontraindikationer inte föreligger. Här bör leverbiopsi utföras och vid lindrig histologisk skada kan man i samråd med patienten avvakta med behandling, detta i väntan på mer effektiv behandling för denna genotyp

Faktaruta 3

Relativa kontraindikationer

- Patienter med CD4-tal under 350 – generellt dåligt svar på behandling
- Patienter med pågående ART och CD4-tal under 350 – ökad risk för toxicitet
- Patienter med cirros, speciellt om pågående ART – risk för laktacidosis, leversvikt

Monitorering

Utöver sedvanlig monitorering under hepatit C-behandling tas även CK, amylas och LD hos patienter med samtidig ART som inkluderar nukleosidanaloger (evidensgrad 4, rekommendationsgrad C). Dessa parametrar följs för att tidigt upptäcka laktacidosis och andra följdillstånd av mitokondriotoxicitet. Denna patientgrupp bör även vara föremål för tät klinisk uppföljning så att symtom på laktacidosis kan upptäckas. HIV-RNA och CD4-tal tas 12 och 24 veckor efter påbörjad behandling i syfte att upptäcka en eventuell försämring av hiv-infektionen. Tätare provtagning kan övervägas vid samtidig antiretroviral behandling för att detektera eventuella problem med följsamhet till behandlingen och läkemedelsinteraktioner. Behandlingen bör skötas i samråd med hiv-specialist.

Framtidsperspektiv avseende antiviral behandling av hepatit C

Den idag tillgängliga behandlingen för patienter med hepatit C genotyp 1 är otillräcklig och behov finns av nya medel och alternativa behandlingsregimer. Nya läkemedel såsom proteashämmare och polymerashämmare samt immunmodifierande terapi kommer sannolikt framgent att förbättra behandlingsresultaten. Det pågår även studier där man i stället för det virologiska svaret som utvärderingsvariabel ser till interferonets antifibrotiska och antiproliferativa effekt. Interferon prövas därför som underhållsbehandling till patienter som har en allvarlig hepatit C-sjukdom och som inte läker ut virologiskt på sedvanlig terapi.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>)

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

Deltagarförteckning

Specialist-läkare	Jane Ahlqvist Rastad	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA	Docent	Olle Reichard	Infektionskliniken Karolinska sjukhuset 171 76 STOCKHOLM
Överläkare	Annette Alaeus	Infektionskliniken Karolinska sjukhuset 171 76 STOCKHOLM	Docent	Robert Schvarcz	Infektionskliniken Huddinge Universitets- sjukhus 141 86 STOCKHOLM
Docent	Jan Albert	Kliniskt virolog lab F68 Huddinge Universitets- sjukhus 141 86 STOCKHOLM	Docent	Lars Ståhle	Klinisk farmakologi Huddinge Universitets- sjukhus 141 86 STOCKHOLM
Professor	Björn Beermann	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA	Professor	Anders Sönnerborg	Infektionskliniken I73 Huddinge Universitets- sjukhus 141 86 STOCKHOLM
Docent	Jean-Henrik Braconier	Infektionskliniken Universitetssjukhuset 221 85 LUND	Docent	Ingrid Uhnöo	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA
Projekt-samordnare	Christina Brandt	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA			Infektionskliniken Akademiska sjukhuset 751 85 UPPSALA
Bitr över-läkare	Ann-Sofi Duberg	Infektionskliniken Universitetssjukhuset 701 85 ÖREBRO	Professor	Ola Weiland	Infektionskliniken Huddinge Universitets- sjukhus 141 86 STOCKHOLM
Överläkare	Björn Fischler	Huddinge Universitets- sjukhus 141 86 STOCKHOLM	Docent	Rune Wejstål	Infektionskliniken Sahlgrenska Univer- sitetsjukhuset/Östra 416 85 GÖTEBORG
Professor	Stefan Lindgren	Sektionen för gastroenterologi Medicinkliniken Universitetssjukhuset MAS 205 02 MALMÖ	Docent	Anders Widell	Klinisk mikrobiologi Ing 78 Universitetssjukhuset MAS 205 02 MALMÖ
Docent	Lars Lööf	Centrum för klinisk forskning Centrallasarettet 721 89 Västerås	Docent	Johan Wiström	Infektionskliniken Norrlands Universitets- sjukhus 901 85 UMEÅ
Professor	Björn Myrvang	Infeksjonsmedisinsk avdelning Ullevål Universitets- sykehus N-0407 Oslo			