

Behandling av kronisk hepatit C hos vuxna och barn

Rekommendationen är framtagen i samarbete mellan LäkeMedelsverket och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV).

OBS!

Tillägg angående histopatologisk leverdiagnostik.

Hepatit C är ett globalt problem med en genomsnittlig prevalens i världen på 3% (varierar mellan 0,1 och 0,5%) med undantag av vissa högendemiska områden i Egypten och Syditalien med siffror upp till 30%. I Sverige varierar prevalensen av kronisk hepatit C mellan 0,1 och 0,5% och motsvarar totalt cirka 40.000 personer. Globalt beräknas det finnas minst 150 miljoner hepatit C-bärare. I västvärlden svarar hepatit C för cirka 20% av akut hepatit, 70% av kronisk hepatit, 40% av "end-stage" cirrhos och 60% av hepatocellulär cancer. Cirka 30% av alla levertransplantationer är en följd av hepatit C. Majoriteten av dem som infekteras idag tillhör gruppen intravenösa missbrukare.

Hepatit C är en sjukdom med varierande förlopp och prognos. Cirka 15% läker spontant ut sin infektion. Generellt har sjukdomen en långsam progress. Uppemot 25% av kroniskt infekterade 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. Uppemot 30% av patienterna med kronisk hepatit C bedöms utveckla cirrhos inom 20 år från smittotillfället, företrädesvis patienter med högre inflammationsgrad. Dessa patienter riskerar därmed att behöva levertransplanteras eller dö av sin sjukdom. Ett mindre antal kan utveckla cirrhos redan inom några år efter smitta. Hos patienter med cirrhos är incidensen av hepatocellulär cancer cirka 1-4% per år. Hög ålder och manligt kön samt co-faktorerna alkoholkonsumtion, kronisk hepatit B samt HIV är av ogynnsam prognostisk betydelse. Genotyp eller virusnivå har ej säkerställd prognostisk betydelse för naturalförloppet.

Vilka patienter skall behandlas?

Det övergripande målet för behandling är att förhindra cirrhosutveckling och att minska risken för levercancer. Vilka patienter som skall behandlas är dock en komplex fråga där, förutom cirrhosrisk, ett flertal faktorer måste vägas in såsom patientens ålder, hälsotillstånd och andra faktorer som kan påverka patientens

förväntade livslängd. Sannolikheten för terapi svar och risken för eventuella biverkningar skall också beaktas inför ställningstagande till behandling.

För terapi krävs att förhöjda transaminaser föreligger och att viremi verifieras, vilket görs genom påvisande av HCV-RNA med PCR-test eller annan molekylärbiologisk metod. Prediktiva faktorer för progress av sjukdomen bör identifieras, t ex hög ålder vid debut av infektionen, hög alkoholkonsumtion och interkurrent infektion med hepatit B. En viktig aspekt att beakta är patientens förmåga att genomföra behandlingen. Utredning med leverbiopsi bör göras med bedömning av fibrosstadium och gradering av inflammation med användande av ett nationellt accepterat scoringsystem. (se Tabell I) Tre komponenter av inflammation, portal, periportal och lobulär, värderas separat från 0-4 och sammanvägs till en gradering av total inflammatorisk aktivitet (graden). Även fibrosen värderas i en skala 0 till 4 (stage).

Fibros är den avgjort viktigaste faktorn för ställningstagande till behandling. Vid fibrosstadium ≥ 2 bör terapi alltid rekommenderas om inflammation, oavsett grad, föreligger. Vid mild fibros (stadium 1) bör behandling övervägas endast om samtidig påtaglig inflammation med ≥ 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	Cirrhos med noduli

Vilka patienter skall 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 göra en bedömning 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 erbjudas behandling.

Hos patienter med fibrosstadium ≤ 1 och inflammationsgrad < 2 kan man avvakta med terapi i samförstånd med patienten. Dessa patienter bör kontrolleras regelbundet, i regel 1-2 gånger per år. Patienter med okänd tidpunkt för smittdebut bör följas med ny biopsi inom några år. Om smittotillfället är känt och ligger långt tillbaka i tiden, kan man avvakta med ny biopsi cirka fem år för att möjliggöra en omvärdering av behandlingsindikationen och därvid även beakta eventuella nya förbättrade behandlingsmöjligheter.

Majoriteten av patienterna med normala transaminaser har lindriga histologiska leverförändringar. Långtidsförloppet för dessa patienter tycks också gynnsamt. Dokumentationen avseende behandling av patienter med normala transaminaser är sparsam och för närvarande rekommenderas ingen behandling av denna grupp. De bör dock följas regelbundet, t ex årligen med leverprover och eventuellt med leverbiopsi efter cirka fem år.

Akut hepatit C infektion

Behandling av patienter med akut hepatit C kan övervägas men den kliniska nyttan är för närvarande bristfälligt dokumenterad.

Vilken behandling bör ges till den vuxna patienten ?

Behandling av kronisk hepatit C har hittills varit monoterapi med alfa-interferon i tolv månader. Med denna terapi har kvarstående virologisk utläkning, definierat som HCV-RNA negativitet mätt med PCR sex och tolv månader efter avslutad terapi, uppnåtts i 10-25% av fallen beroende på patientgrupp. Faktorer som påverkar terapisvaret negativt är infektion med HCV-genotyp 1, hög virusmängd före behandling samt förekomst av cirrhos.

På senare år har flera mindre pilotstudier antytt att tillägg av nukleosidanalogen ribavirin till alfa-interferon förbättrar behandlingsresultatet. I tre randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade studier publicerade 1998 klargjordes att

om interferon/ribavirin gavs som kombinationsterapi i 24 eller 48 veckor till patienter som tidigare ej behandlats för hepatit C (naiva patienter), fördubblades antalet patienter med kvarstående virologisk utläkning jämfört med om interferon gavs som monoterapi. Patienter med genotyp non-1 fick, oberoende av virusmängd, ett kvarstående virologiskt behandlingssvar i cirka 60% av fallen, och patienter med genotyp 1 i cirka 30% av fallen. I den sistnämnda gruppen krävdes dock längre behandlingstid (48 veckor) för patienter med hög virusmängd (se tabell).

Tabell. Kvarstående virologiskt svar (procent) relaterat till basal HCV-RNA nivå och genotyp hos cirka 1700 naiva patienter med kronisk hepatit C virus infektion.

Genotyp/Virusmängd	Alfa-IFN	Alfa-IFN + ribavirin	Alfa-IFN + ribavirin
	48 veckor	24 veckor	48 veckor
Ej genotyp 1 Låg virusmängd	36%	61%	64%
Ej genotyp 1 Hög virusmängd	26%	62%	60%
Genotyp 1 Låg virusmängd	25%	32%	33%
Genotyp 1 Hög virusmängd	3%	10%	27%

I en stor placebokontrollerad studie som jämförde interferon i monoterapi med kombinationsbehandling med interferon och ribavirin till patienter som återfallit efter tidigare interferonkur (relapsers) var andelen patienter med kvarstående terapivast tio gånger högre i gruppen som fick kombinationsbehandling.

Med stöd av dessa resultat rekommenderas kombinationsbehandling med interferon och ribavirin till samtliga hepatit C-patienter där behandlingsindikation föreligger.

Behandlingsregim för vuxna:

Inj alfa-interferon s.c. 3 miljoner enheter (MU) 3 ggr /vecka + ribavirin p.o 1000 mg (vikt <75kg) – 1 200 mg (vikt >75kg)

Tidigare obehandlade patienter (naiva)

Alfa-interferon + ribavirin i 24 veckor

Genotyp non-1 (oavsett virusmängd)

Genotyp 1 med virusmängd <2-3 milj kopior/ml* Alfa-interferon + ribavirin i 48 veckor

Genotyp 1 med virusmängd > 2-3 milj kopior/ml* <

Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapsers)

Alfa-interferon + ribavirin 24 veckor**

Patienter som inte svarat virologiskt på tidigare interferonterapi (non-responders)

Tillräcklig dokumentation för behandlingsrekommendation saknas

*) gränsen är osäker, tillräckliga data saknas för att precisera en exakt gräns.

***) hitintills är endast 24 veckors behandlingstid dokumenterad. Det är dock visat att patienter med genotyp 1 och hög virusmängd svarar sämre.

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

Det spelar sannolikt mindre roll vilket alfa-interferon av de nu registrerade som används.

Hos en del patienter föreligger komplicerande faktorer. Den vetenskapliga dokumentationen för handläggningen av dessa är mindre omfattande. Således kan patienter med levercirrhos behöva 48 veckors behandling för optimalt behandlingssvar oavsett genotyp och virusmängd.

För non-responders på tidigare interferonterapi saknas studier som övertygande visar att kombinationsterapi kan ha effekt, även om mindre studier har visat kvarstående virologisk utläkning i vissa fall.

För relapsers och non-responders på tidigare interferon/ribavirin-kombinationsterapi finns idag inget underlag för rekommendation avseende antiviral terapi.

Vid kontraindikation för ribavirin rekommenderas interferon monoterapi i 48 veckor i enlighet med äldre behandlingsrekommendationer. För genotyp 1 med hög virusmängd saknas i denna situation effektiv behandling eftersom få av dessa patienter svarar på monoterapi med interferon.

Vid kontraindikation för interferon saknas för närvarande dokumenterade behandlingsalternativ.

Kontraindikationer för kombinationsbehandling

- Graviditet och icke optimal kontraception*
- Svår hjärtsjukdom
- CNS dysfunktion/epilepsi
- Dekompenserad leversjukdom (interferon)
- Organtransplanterade (undantag levertransplantation) (interferon)
- Grav njurinsufficiens (ribavirin)
- Obehandlad svår anemi
- Hemoglobinopatier (ribavirin)
- Autoimmun hepatit (interferon)
- Pågående eller nyligen avslutat missbruk
- Neutropeni (LPK < $1,5 \times 10^9/l$, poly < $0,75 \times 10^9/l$) eller trombocytopeni (< $50 \times 10^9/l$)

*) Säker antikonception för både män och kvinnor är viktig under hela behandlingsperioden samt 6 månader efter avslutad behandling eftersom ribavirin har teratogen effekt.

Relativa kontraindikationer

- Obehandlad depression och psykotisk sjukdom
- Ej välinställd thyreoideasjukdom eller diabetes mellitus
- Annan manifest autoimmun sjukdom
- Mild benmärgssuppression

Biverkningar

Biverkningar vid kombinationsterapi är vanliga och leder i upp till 20% av fallen till avbrytande av terapin i förtid. I andra fall krävs justering av dosen. Vid hemolys associerad med ribavirinbehandlingen måste dosen ofta minskas. Vid B-Hb <100 g/l rekommenderas minskning av ribavirindosen till 600 mg dagligen och vid B-Hb <85 g/l utsättes ribavirin. Högre Hb-gränser för dosreducering/avbrott gäller för riskpatienter, t ex de med koronarkärlssjukdom. Leukopeni och trombocytopeni bör föranleda justering av interferondosen. För detaljer, se information i produktresuméerna för respektive preparat.

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

Hypothyreos, hyperthyreos, diabetes mellitus, hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, SLE-liknande sjukdom

Övriga

Exacerbation av leversjukdom, hjärtarytmi, pneumonit, njurinsufficiens.

Ribavirinbiverkningar

Hemolytisk anemi

Rash, klåda

CNS-symtom (irritabilitet, oro, depression, svårighet att sova)

Hosta

Mag-tarmsymtom

Myalgi

Huvudvärk

Utredning före behandling

Anamnesen inför ställningstagande till behandling syftar till att belysa smittväg, infektionens duration och förekomst av eventuella kontraindikationer.

Grundförutsättningen för behandling är:

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

Den laboratoriemässiga undersökningen för att utvärdera eventuell förekomst av kontraindikationer och för att ge basinformation inför eventuella biverkningar av behandling bör omfatta:

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

S-albumin, S-kreatinin och P/B-PK (PTK)

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

P-IgG eller S-elektrofores (för att detektera eventuell autoimmun sjukdom)

Autoantikroppar (ANA, SMA och AMA)

S-TSH och S-FT4

S-Urat

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

- Leverbiopsi

Leverbiopsi rekommenderas för bestämning av inflammationsgrad och fibrosstadium. Detta är av värde för att avgöra hepatitens svårighetsgrad liksom sjukdomens progress ställd i relation till infektionens duration.

Det är önskvärt att bedömningen sker i enlighet med det standardiserade nationella scoringsystem som utarbetats nyligen.

- Genotypning
- HCV-RNA-kvantifiering

Genotypning och viruskvantifiering behövs ej för ställningstagande till terapi. Är terapi indicerat utförs genotypning och om genotyp 1 påvisas ger viruskvantifiering information om optimal behandlingstid.

Monitorering under behandlingen

Den basala monitoreringen består av:

Klinisk undersökning (inkl vikt) var 3:e månad

Blodstatus (B-Hb, B-Leukocyter,

Poly/mono eller B-Celler, var 4:e vecka, initialt dessutom vecka 1 och 2

B-trombocyter)

Leverstatus (S-Bilirubin, S-ASAT, var 4:e vecka

S-ALAT)

S-TSH, S-FT4 var 3:e månad

S-Kreatinin, S-Na, S-K och S-Urat vid njurpåverkan

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

Uppföljning av viremi

Patienter som får 24 veckors behandling undersöks lämpligen med kvalitativt HCV-RNA vecka 12. Vid förekomst av HCV-RNA vid denna tidpunkt övervägs i

samråd med patienten avbrytande av behandlingen eftersom sannolikheten att fullföljd behandling leder till virusfrihet är låg (5-10%).

Vid 48 veckors behandling, som ges vid genotyp 1 och höga virusnivåer, bör HCV-RNA analyseras vecka 24. Viremi vid denna tidpunkt motiverar motsvarande övervägande som ovan.

HCV-RNA bör analyseras vid avslutandet av den planerade behandlingsperioden (24 respektive 48 veckor). Patienter med negativ HCV-RNA uppföljes med ASAT och ALAT efter en och tre månader. Vid stigande transaminasnivåer bör HCV-RNA kontrolleras. I övrigt kontrolleras HCV-RNA efter 6 och 12-18 månader.

Patienter som är HCV-RNA-negativa under denna uppföljningsperiod kan anses smittfria men är 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-virus infektion hos barn är låg. Svenska prevalensstudier saknas men från Sydeuropa har rapporterats en prevalens på 0,4% bland förmodat friska barn. Vid utgången av 1998 hade totalt 62 barn under 16 års ålder med kronisk hepatit C rapporterats i Sverige.

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 (85%) som hos vuxna. Spontan virologisk utläkning förekommer i liten omfattning. Av biopserade barn uppvisar endast enstaka cirrhos, men fibros förekommer i minst en tredjedel av fallen, vilket kan förebåda cirrhos i ett senare skede. De histologiska förändringarna är mer uttalade vid samtidig förekomst av andra sjukdomar, t ex thalassemi och malignitet.

Utredning och behandling

För diagnostik av kronisk hepatit C gäller samma rekommendationer som för vuxna. Tolkningen av serologisk diagnostik hos barn till HCV-infekterade mödrar försvåras dock av kvarvarande maternella antikroppar upp till 15 månaders ålder.

Beträffande behandling av barn med kronisk hepatit C finns endast dokumenterad erfarenhet av monoterapi med interferon. Kontrollerade studier avseende dos och behandlingstid saknas emellertid, liksom studier av kombinationsbehandling med ribavirin.

Inför eventuell behandling är det viktigt att beakta kontraindikationerna som är desamma som för vuxna. För behandling krävs en välmotiverad familj där barnet kan få adekvat stöd.

Om kontraindikationer för behandling saknas och förhöjda transaminaser föreligger bör leverbiopsi utföras inför ställningstagande till behandling. 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). Studier antyder att barn med höga virusnivåer och/eller genotyp 1b svarar sämre på behandling. Värdet av genotypning och viruskvantifiering hos barn är begränsat så länge enbart interferonbehandling används. Dock kan informationen ha betydelse vid ställningstagande till behandlingsavbrytande eller som stöd för att skjuta på behandling i avvaktan på resultatet från studier av kombinationsbehandling.

I de flesta publicerade studier har interferon givits i dosen 3-5 MU/m² 3 gånger i veckan i sex eller tolv månader. Utläkningsfrekvensen varierade mellan 25-45%. Erfarenheter från behandling av vuxna talar för att tolv månaders behandling ger högre utläkningsfrekvens än behandling i sex månader. Biverkningarna är väsentligen desamma som hos vuxna. Därutöver ses försämrad längd- och viktutveckling. Denna tillväxtretardation är reversibel, men det är idag oklart om alla barn gör en fullständig återhämtning efter utsatt behandling. Behandling bör därför ej ges under perioder med hög tillväxthastighet, dvs före tre års ålder eller i samband med tillväxtspurt vid puberteten.

För provtagning före och under behandling hänvisas till rekommendationen för vuxna. Dessutom skall längd- och viktutveckling följas vid varje provtagningstillfälle. För virologisk monitorering föreslås bestämning av HCV-RNA efter 12 veckors behandling. Vid kvarstående viremi rekommenderas att behandlingen avbryts.

Dokumentation avseende kombinationsbehandling av barn med interferon/ribavirin saknas och sådan behandling bör utvärderas inom ramen för kliniska läkemedelsprövningar.

Med ledning av vuxenstudier kan man anta att kombinationsbehandling är betydligt effektivare än interferon monoterapi. Av denna anledning kan man överväga att avvakta behandlingsförsök tills konklusiva data från kombinationsstudier föreligger. Ställningstagande till antiviral terapi bör göras i

samarbete med specialistklinik med erfarenhet av behandling av barn med kronisk hepatit C.

Framtidsperspektiv avseende antiviral behandling av hepatit C

Den idag tillgängliga behandlingen av hepatit C är otillräcklig och det finns behov av nya medel och alternativa behandlingsregimer. Den framtida terapin kommer sannolikt att vara individualiserad. Interferon har relativt kort halveringstid i serum och bra vetenskapliga data som stöder den idag gängse varannandagsterapin saknas. Studier pågår med intensifierad terapi där interferon ges dagligen de första veckorna när virusbördan är hög (induktionsterapi). Dessutom pågår studier med så kallade polyetylenglykosylerade interferoner ("pegylerat" eller "peg-interferon") som innebär att interferon kan ges en gång/vecka. Proteas-, helikas- och polymerashämmare är också under utveckling.

Slutligen pågår studier där man i stället för det virologiska svaret som end-point 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.

Deltagarförteckning

Behandling av kronisk hepatit C hos vuxna och barn

Dr Jane Ahlqvist Rastad

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Docent Jan Albert

Smittskyddsinstitutet
SOLNA

Professor Jan Andersson

Avd för infektion, I-63
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Professor Björn Beermann

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Docent Ann-Britt Bohlin Wiechel

Barnkliniken
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Docent Jean-Henrik Braconier

Infektionskliniken
Universitetssjukhuset
221 85 LUND

Sekr Christina Brandt

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Docent Ulrika Broomé

Gastroent. Enheten
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Professor Åke Danielsson

Medicinkliniken
Norrlands univ sjukhus
901 85 UMEÅ

Dr Ann-Sofi Duberg

Infektionskliniken
Regionsjukhuset
701 85 ÖREBRO

Dr Björn Fischler

Barnkliniken
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Docent Aril Frydén

Infektionskliniken
Universitetssjukhuset
581 85 LINKÖPING

Docent Hans Glaumann

Infektionskliniken
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Dr Ingegerd Hökeberg

Infektionskliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 UPPSALA

Docent Stefan Lindgren

Klin för Med gastroenterologi
Universitetssjukhuset MAS
205 02 MALMÖ

Dr Susanne Lindgren

Kvinnokliniken
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Docent Lars Löf

Medicinkliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 UPPSALA

Docent Lars Mattsson

Infektionskliniken
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Docent Gunnar Norkrans

Infektionskliniken
Sahlgrenska Univ sjukhuset/Östra
416 85 GÖTEBORG

Dr Olle Reichard

Infektionskliniken
Karolinska sjukhuset
171 76 STOCKHOLM

Docent Lars Ståhle

Klinisk farmakologi
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Professor Anders Sönnernborg

Avd för Klinisk Virologi
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Docent Ingrid Uhnöo

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Professor Ola Weiland

Infektionskliniken
Huddinge sjukhus
141 86 HUDDINGE

Dr Rune Wejstål

Infektionskliniken
Sahlgrenska Univ sjukhuset/Östra
416 85 GÖTEBORG

Docent Anders Widell

Virologavdelningen
Universitetssjukhuset MAS
205 02 MALMÖ

Dr Johan Wiström
Infektionskliniken
Norrlands Univ sjukhus
901 85 UMEÅ