

Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion

En guideline

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af

**Dansk Selskab for Infektionsmedicin
Dansk Gastroenterologisk Selskab og
Dansk Hepatologisk Selskab**

Medlemmer

Afdelingslæge, ph.d. Nina Weis (formand)
Infektionsmedicinsk afdeling
Hvidovre Hospital

Overlæge, dr.med. Mette Rye Clausen
Hepatologisk afdeling
Rigshospitalet

Overlæge, ph.d. Peer Brehm Christensen
Infektionsmedicinsk afdeling
Odense Universitetshospital

Overlæge, ph.d. Henrik Krarup
Gastroenterologisk afdeling og
Afsnit for Molekylær Diagnostik,
FBE Klinisk Biokemi Syd
Ålborg Sygehus

Overlæge, dr.med. Alex Lund Laursen
Infektionsmedicinsk afdeling
Skejby Sygehus

Overlæge, dr.med. Poul Schlichting
Gastroenterologisk afdeling
Herlev Hospital

2. udgave august 2010

HBV guideline

1. Forekomst

Forekomsten af hepatitis B i Danmark er ukendt, men formodes at være lav. Der er aldrig foretaget en undersøgelse på et repræsentativt udsnit af befolkningen, hvorfor udbredelsen må baseres på et skøn. Kronisk hepatitis B har kun været anmeldelsespligtig siden år 2000, og der er anmeldt ca. 2.000 personer frem til 2009. I Sverige, hvor man har haft anmeldelsespligt siden 1980, er der i perioden 1980–2007 registeret ca. 30.000 patienter med kronisk hepatitis B. Dette svarer til 17.500 patienter i en befolkning som den danske. Blandt 140.000 gravide kvinder i Danmark blev 0,26% fundet positive for HBsAg ved systematisk testning i en 2 års periode fra 2005-2007. Dette svarer til 13.500 personer på landsplan. Et forsigtigt estimat er, at der er 10-15.000 patienter med kronisk hepatitis B, og at halvdelen af disse er udiagnosticerede. Hovedparten af disse patienter har anden etnisk oprindelse end dansk. Ca. halvdelen af patienterne stammer fra landene omkring Middelhavet og den nære orient, især Tyrkiet, mens ca. en tredjedel kommer fra Fjernøsten, mest Vietnam, Thailand og Kina. Patienterne formodes langt overvejende smittet ved fødslen eller tidligt i barndommen. Blandt etniske danskere er den hyppigste smitemåde seksuel kontakt. Grupper med øget forekomst fremgår af nedenstående liste.

2. Udredning

Følgende bør undersøges med henblik på kronisk hepatitis B:

- Indvandrere fra højrisiko områder
- Mænd, der har sex med mænd
- Stofmisbrugere
- Seksualpartnere til personer med kronisk hepatitis B infektion
- Husstandsmedlemmer til personer med kronisk hepatitis B infektion
- Personer med Down's syndrom, også hjemmeboende
- Alle beboere i institutioner for udviklingshæmmede, der bor under husstandslignende forhold sammen med personer med kronisk hepatitis B infektion
- Patienter i kronisk hæmodialysebehandling
- Patienter med hæmofili, som har modtaget faktorpræparater før effektiv varmebehandling (1984)
- Patienter forud for behandling med biologiske stoffer (fx monoklonale antistoffer, TNF-alfa- og interleukin 1 blokerende behandling)
- Patienter forud for kemoterapi
- Patienter med forhøjet ALAT (>50 IU/l mænd og 35 IU/l kvinder)
- Patienter med cirrose

3. Normal området for ALAT ved kronisk viral hepatitis

Der er i Skandinavien indført nyt normalområde for ALAT, hvor øvre normalgrænse er 70 IU/l hos mænd og 50 IU/l hos kvinder. Disse grænser er u hensigtsmæssige til vurdering af leversygdom. Internationalt har flere store studier vist, at normale personer og hepatitis patienter helbredt for infektion har en øvre normalgrænse på 30 IU/l for mænd og 19 IU/l

for kvinder. Imidlertid er de fleste behandlingsstudier gennemført med normalgrænser på 50 IU/l for mænd og 35 IU/l for kvinder, og det er disse grænser, der lægges til grund for nærværende rekommandationer.

4. Forløb

Kronisk hepatitis B er en dynamisk sygdom, hvis forløb kan inddeles i 4 – 5 faser.

Immuntolerance fasen er kendetegnet ved, at patienterne er HBeAg positive, har højt serum HBV-DNA ($\geq 10^8$ IU/ml), har normal eller kun let forhøjet ALAT (K ≤ 35 U/l; M ≤ 50 U/l) og en leverbiopsi med ingen eller kun let inflammatorisk aktivitet og ingen eller let fibrose. I denne fase findes børn, som er smittet vertikalt eller horisontalt tidligt i barndommen.

Den immunreaktive fase er kendetegnet ved, at patienterne er HBeAg positive, har lavere serum HBV-DNA (10^6 – 10^7 IU/ml), har forhøjet eller svingende ALAT og en leverbiopsi med moderat eller svær inflammatorisk aktivitet og udvikling af fibrose. Denne tilstand kan vare fra uger til år. Typisk vil patienter gå fra immuntolerance fasen over i denne fase, ligesom patienter smittet som voksne ofte går direkte over i denne fase.

Den inaktive HBV bærertilstand kan følge HBeAg serokonvertering til anti-HBe og er kendetegnet ved, at patienterne har lavt ($\leq 10^3$ IU/ml) eller umåleligt serum HBV-DNA, har normal ALAT og en leverbiopsi med minimal inflammatorisk aktivitet og varierende grader af fibrose, fra let fibrose til cirrose. Denne tilstand er for de fleste patienter stationær og lig med en god prognose. En halv til 3% pr. år vil spontant serokonvertere fra HBsAg til anti-HBs.

Reaktiveringsfasen eller "HBeAg negativ kronisk aktiv HBV" er karakteriseret ved periodevis reaktivering eller vedvarende aktiv kronisk HBV med svingende ALAT, serum HBV-DNA ($\geq 10^4$ IU/ml), lejlighedsvis reversering af anti-HBe til HBeAg og leverbiopsi med progression af fibrose til cirrose og risiko for udvikling af komplikationer, som dekomenseret cirrose eller hepatocellulært carcinom. For med sikkerhed at kunne skelne Den inaktive HBV bærertilstand fra Reaktiveringsfasen er en nøje monitorering af patienterne nødvendig. Kontrol af ALAT og HBV-DNA hver 3. måned i et år og derefter hver 3.–12. måned, afhængig af sygdomsaktivitet.

Okkult hepatitis B eller "Den HBsAg negative fase" efter tab af HBsAg i blodet forekommer med lavt til umåleligt serum HBV-DNA, med påviselig HBV-DNA i levervævet. Den kliniske relevans af okkult hepatitis B er usikker, men i forbindelse med immunsuppression kan tilstanden reaktiveres.

5. Akut hepatitis B

Diagnosen stilles i de fleste tilfælde på baggrund af anamnese og påvisning af HBsAg. I enkelte tilfælde kan der være behov for at supplere med anti-HBc IgM, hvis der er en mistanke om hepatitis B, og patienten er HBsAg negativ (befinder sig i det diagnostiske vindue, hvor HBsAg er blevet negativ og anti-HBs endnu ikke positiv). Der er nu under 30 anmeldte tilfælde af akut hepatitis B om året i Danmark. Mortaliteten er $<1\%$. Patienterne

vurderes ud fra klinik og leverens syntesefunktion, leverbiopsi er ikke indiceret. Ved koagulationsfaktorer under 0.40 (INR >1.7) bør patienten indlægges til observation på specialafdeling. Behandlingen er symptomatisk, men ved mistanke om begyndende fulminant hepatitis (koagulationsfaktorer <0.25 eller begyndende hepatisk encefalopati) bør patienten overflyttes til transplantationsafdeling.

6. Opfølgning af patienter med kronisk hepatitis B

Alle patienter positive for HBsAg eller HBV-DNA skal vurderes på afdeling med specialfunktion. I forbindelse med journaloptagelse klarlægges smitteforhold og tidspunkt om muligt, misbrugsproblemer, co-morbiditet og sociale forhold.

Leverstatus vurderes ved objektiv undersøgelse og ud fra biokemi: ALAT (evt. ASAT), bilirubin, basisk fosfatase, koagulationsfaktor II, VII, X /INR, albumin og alfa-føtoprotein (AFP). Der bør desuden ske en vurdering af hæmatologiske forhold med hæmoglobin, trombocytter og leukocytal.

Kontrol af serum HBV-DNA er vigtig for diagnosen, behandlingsindikation og efterfølgende monitorering. Der bør anvendes en real-time PCR metode til kvantitering, og serum HBV-DNA koncentrationer bør udtrykkes i IU/ml efter WHO standard. Den samme analyse bør anvendes til den samme patient ved monitorering af antiviral effekt af behandling.

Patienten skal screenes for HCV og HIV co-infektion, samt evt. HDV, og udredes for samtidig alkoholisk, autoimmun eller metabolisk leversygdom. Patienten bør screenes for eventuel anden underliggende leverlidelse med immunoglobuliner, ANA, SMA, AMA og ferritin. Desuden tilrådes undersøgelse for tidligere hepatitis A.

Leverbiopsi anbefales til afklaring af behandlingsindikation hos alle patienter med ALAT over øvre normalniveau (K ≤35 U/l; M ≤50 U/l) og/eller serum HBV-DNA >2.000 IU/ml, med mindre patienten har klinisk cirrose, eller man har besluttet at behandle uanset resultatet af en biopsi. Non-invasive metoder til bestemmelse af fibrose kan i nogle tilfælde erstatte biopsi ved udredning for leverfibrose.

Da visse grupper af patienter med kronisk hepatitis B har øget forekomst af hepatocellulært carcinom (HCC) også uden at have udviklet cirrose, bør man for patienter med familiær ophobning af HCC, asiatiske patienter over 40-50 år og afrikanske patienter over 20 -25 år overveje screening med alfa-føtoprotein (AFP) og UL-scanning af leveren, som anført under cirrose.

7. Opfølgning af patienter med kronisk hepatitis B og cirrose

Alle patienter med HBV cirrose bør behandles (se nedenfor). Foruden almindelig blodprøvekontrol med ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, PP/INR, albumin, hæmoglobin, trombocyt - og leukocytal, kontrolleres AFP halvårligt, UL-scanning af leveren årligt og gastroskopi med henblik på varicer hvert 2. år.

Patienter med dekomenseret cirrose bør vurderes af gastroenterolog/hepatolog med henblik på indikation for transplantation.

8. Behandling

Evaluering, kontrol og i særdeleshed behandling af patienter med hepatitis B kræver ekspertise og skal foregå på afdelinger med specialfunktion.

Formålet med behandling er at forhindre cirroseudvikling, dekomensation og HCC. Disse mål kan i et vist omfang opnås ved at reducere serum HBV-DNA til <10-20 IU/ml, hvilket medfører reduktion i histologisk aktivitet og normalisering af ALAT. Derimod synes fuldstændig eradikation af HBV endnu ikke mulig på grund af tilstedeværelsen af cccDNA i leveren.

Indikation for behandling

Indikationerne for behandling er de samme for HBeAg positiv og anti-HBe positiv kronisk hepatitis B og baseres på kombinationen af 3 kriterier: serum HBV-DNA niveau, ALAT niveau og histologisk vurdering (inflammatorisk grad og fibrose stadie).

- Behandling skal overvejes, hvis en biopsi viser inflammationsgrad $\geq A2$ og/eller fibrosetadium $\geq F2$ (modificeret METAVIR score, <http://www.patobank.dk/Snomed/Hepatitisklassifikation.pdf>) og der er enten HBV DNA > 2000 IU/ml eller ALAT over øvre normal grænse. Behandling bør også overvejes, hvis patienten har en familieanamnese med HCC.

Behandlingsmål

- Umåleligt serum HBV-DNA (<10-20 IU/ml)
- Serokonvertering HBeAg/anti-HBe
- Normalisering af ALAT
- Normalisering af leverhistologi
- Serokonvertering HBsAg/anti-HBs

Prædiktorer for respons

- Faktorer, der før behandling er prædiktive for HBeAg serokonvertering, er lavt HBV-DNA ($\leq 10^7$ IU/ml), højt ALAT (≥ 3 x øvre normalniveau) og høj aktivitetsscore på leverbiopsi ($\geq A2$).
- HBV genotype A og B responderer bedre på interferonbehandling sammenlignet med genotype C og D. HBV genotyper har ingen indflydelse på respons ved nukleosidbehandling.

Behandlingsstrategi

Behandling kan være tidsbegrænset eller vedvarende. Kun med interferon er der en endelig tidsbegrænsning, fx 48 uger. Behandling med nukleosidanaloger kan gøres tidsbegrænset til fx 12 måneders behandling efter HBeAg serokonvertering, men der kan ikke sættes nogen tidsgrænse forud for behandlingen. Cirrose- og anti-HBe positive patienter, der sættes i behandling med nukleosidanalog, må forventes at skulle behandles livslangt, med mindre der opnås HBsAg serokonvertering.

Behandlingskontrol

Hos patienter i interferonbehandling kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X /INR, albumin, TSH og HBV-DNA niveau. Hæmatologi,

levertal og nyrefunktion kontrolleres efter 1, 2 og 4 uger, herefter hver 4. uge til behandlingsophør. TSH kontrolleres hver 3. måned, ligesom HBV-DNA niveauet kontrolleres hver 3. måned.

Hos patienter i nukleosid analog behandling kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X /INR, albumin og HBV-DNA niveau. Hæmatologi, levertal og nyrefunktion kontrolleres 1 måned efter start og herefter hver 3. måned. HBV-DNA niveauet kontrolleres hver 3. måned.

Behandlingssvigt

Ved behandlingssvigt vurderes altid patientens kompliance. Forudsat patienterne er kompatible, skelnes der ved nukleosid/tid analoger mellem 3 forskellige situationer:

1) Primært non-respons, hvor HBV-DNA er uændret eller falder $<1 \log_{10}$ efter 12 ugers behandling. I dette tilfælde bør den givne behandling skiftes eller suppleres med et mere potent stof.

2) Partielt virologisk respons, hvor HBV-DNA fortsat er positiv efter 24 ugers behandling. Også i dette tilfælde bør den givne behandling skiftes eller suppleres med et mere potent stof. For patienter i behandling med entecavir eller tenofovir med betydeligt fald i HBV DNA efter 24 ugers behandling, kan denne fortsættes til 48 uger før behandlingen ændres.

3) Virologisk resistensudvikling (*virological breakthrough*) under behandling ses som virologisk gennembrud med stigning i HBV-DNA med $>1 \log_{10}$ over nadir efter at have opnået initialt respons. Ved tæt monitorering kan resistensudvikling påvises før biokemisk gennembrud med vedvarende stigning i ALAT under behandling. Ved genotypisk resistens påvises i polymerasegenet mutation, som har været vist at medføre nedsat følsomhed for behandlingen. Endelig taler man om fænotypisk resistens, hvis mutationen i polymerasegenet i en *in vitro* test er vist at nedsætte følsomheden for behandlingen. Ved virologisk resistensudvikling er suppleret med et ekstra stof (*adding-on*) uden krydsresistens, den eneste effektive strategi. For at undgå yderligere resistensudvikling, herunder krydsresistens, er det vigtigt at ændre behandlingen, straks resistensudvikling er påvist.

Præparatvalg

Interferon

Pegylet interferon alfa-2a: 180 µg/uge i 48 uger.

Nukleos(t)idanaloger

Entecavir: 0.5 - 1 mg/dagligt

Tenofovir: 245 mg/dagligt

Adefovir: 10 mg/dagligt

Lamivudin: 100 mg/dagligt

Telbivudin: 600 mg/dagligt

Pegylet interferon alfa-2a har den fordel, at behandlingen er tidsbegrænset. Der er ikke resistensudvikling, og HBeAg serokonvertering er vedvarende og ses hos op til 30% af behandlede patienter. Interferon bør ikke bruges til patienter med cirrose. Som anført responderer HBV genotype A og B bedre på interferonbehandling sammenlignet med genotype C og D. Behandlingsvalg bør dog ikke udelukkende baseres på HBV genotype.

Entecavir er særdeles potent med meget begrænset resistensudvikling hos tidligere ubehandlede patienter. De fleste opnår umåleligt HBV-DNA (< 10-20 IU/ml) under behandling. Patienter med lamivudinresistens behandles med 1 mg/dagligt, men alligevel ses resistensudvikling. Entecavir er derfor ikke førstevalgsbehandling til patienter med lamivudinresistens. Der er få bivirkninger.

Tenofovir er beslægtet med adefovir, men på grund af mindre nefrotoksicitet kan stoffet gives i højere dosis og har vist sig at være særdeles potent med ringe resistensudvikling på linie med entecavir. De fleste opnår umåleligt HBV-DNA (<10-20 IU/ml) under behandling. Lamivudinresistente stammer er fuldt følsomme for tenofovir, hvorfor tenofovir i dag er førstevalgsbehandling ved lamivudinresistens. Nyrefunktionen og s-fosfat skal monitoreres under behandling, men i øvrigt er der meget få bivirkninger.

Adefovir bør ikke anvendes de novo. Præparatet har været anvendt i en periode, men på grund af nefrotoksicitet har dosis været for lav med deraf følgende utilstrækkeligt respons og resistensudvikling. Partielt respons ses hos >30 % af de behandlede patienter. Der er meget få bivirkninger, men nyrefunktionen skal overvåges nøje.

Lamivudin har været det mest anvendte stof i behandlingen af hepatitis B, men er ikke længere førstevalgsbehandling. Op mod 70% opnår umåleligt HBV-DNA (<10-20 IU/ml) under behandling, men hovedparten udvikler resistent under vedvarende behandling. Ved planlagt kort profylaktisk behandling, fx patienter som skal i immun suppressiv behandling eller i kombinationsbehandling, kan lamivudin stadig have en plads. Der er få bivirkninger.

Telbivudin har ikke været anvendt til behandling i Danmark. Det er mere potent end lamivudin og adefovir, men på grund af betydelig resistensudvikling og krydsresistens med lamivudin vil stoffet formentlig få en begrænset plads i behandlingen.

9. Konklusion vedrørende behandling

HBeAg positiv kronisk hepatitis B uden cirrose, men med indikation for behandling.

Pegylet interferon alfa-2a 180 µg/uge i 48 uger anbefales, hvis patienten har genotype A eller B. Alternativ behandling er entecavir 0,5 mg/dagligt eller tenofovir 245 mg/dagligt i mindst 1 år eller til 6–12 måneder efter HBeAg serokonvertering.

HBeAg negativ kronisk hepatitis B uden cirrose, men med indikation for behandling.

Pegylet interferon alfa-2a 180 µg/uge i 48 uger anbefales, især hvis patienten har genotype A eller B. Alternativ er entecavir 0,5 mg/dagligt eller tenofovir 245 mg/dagligt. Der findes ikke data vedrørende behandlingsvarighed, som bør være vedvarende. Hvis

der kommer serokonvertering af HBsAg til anti-HBs kan behandlingen stoppes 6 måneder efter serokonvertering.

Kronisk hepatitis B med cirrose.

Alle patienter med cirrose og positiv HBV-DNA bør behandles, uanset HBV-DNA og ALAT niveau. Førstevalgsbehandling er entecavir 0,5 mg/dagligt eller tenofovir 245 mg/dagligt. Ved tidligere lamivudinbehandling er tenofovir førstevalg. Behandlingen bør være vedvarende. Hvis der kommer serokonvertering af HBsAg til anti-HBs kan behandlingen stoppes 6 måneder efter serokonvertering.

10. Behandling af særlige patientgrupper

Patienter med samtidig HCV infektion

Ved vanlig indikation bør den dominerende infektion bedømt på HBV-DNA og HCV-RNA niveau behandles. Dette vil hyppigt være HCV. Behandlingsresultatet af HCV ved co-infektion med HBV er stort set som ved HCV infektion alene. Efter endt behandling for HCV kan ses en opblussen i HBV, som bør følges nøje og evt. behandles med nukleosid analog efter gældende anbefalinger, men det ses også, at patienten serokonverterer eller forbliver i den inaktive HBV bærertilstand.

Patienter med samtidig HDV infektion

Co-infektion med HDV bedømmes på positiv HDV-RNA. Kun interferonbehandling er effektiv over for HDV. Behandlingen er som interferonbehandling af HBV. Blodprøvekontrollen suppleres med HDV-RNA. Der kan være behov for at behandle mere end et år. HDV-RNA vil ofte blive umålelig (<100 kopier/ml) under behandling. Behandling med nukleosid analoger synes ikke at påvirke HDV replikationen.

Patienter med samtidig HIV infektion

HIV-positive patienter co-inficerede med HBV har en øget risiko for udvikling af cirrose. Indikationen for behandling af HBV er den samme som for HIV negative patienter. Det anbefales, at co-inficerede patienter behandles samtidig for både HBV og HIV *de novo*. En kombinationsbehandling af tenofovir og emtricitabin (Truvada) plus et tredje stof anbefales. Entecavir er kontraindiceret som monoterapi, da den også har aktivitet mod HIV og kan medføre resistensudvikling.

Behandling af gravide og graviditet under behandling

Der er betydelig erfaring med behandling af HIV-positive gravide kvinder med lamivudin og tenofovir. Lamivudin, adefovir og entecavir er af FDA listet som kategori C medikamenter, mens tenofovir er listet som kategori B (http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html). Selv om behandling med disse stoffer tilsyneladende er sikker, er der behov for yderligere undersøgelser og erfaring, og behandling er en specialisopgave.

Forebyggende behandling før immun suppressiv behandling

Patienter, som skal sættes i immun suppressiv behandling, bør screenes for pågående, okkult eller tidligere HBV infektion med HBsAg og anti-HBc. Tidligere uvaccinerede patienter bør også screenes for anti-HBs og vaccineres. Ved blot én positiv markør bør forebyggende (*preemptive*) behandling overvejes. HBsAg-positive patienter bør sættes i forebyggende behandling før start af kemoterapi. Lamivudin er det stof, der er størst erfaring med, men på grund af risiko for resistensudvikling bør entecavir eller tenofovir anvendes ved behov for længerevarende behandling (>6 måneder) eller ved højt HBV-DNA niveau. Anti-HBc positive og uvaccinerede anti-HBs positive patienter bør overvåges tæt med HBV-DNA målinger hver måned, så forebyggende behandling kan indsættes før biokemisk opblussen, hvis patienten bliver positiv for HBV-DNA. I disse tilfælde er lamivudin formentlig tilstrækkelig behandling.

11. Valg af behandling ved resistent hepatitis B

- Lamivudin- eller telbuvudinresistens, suppler med tenofovir.
- Adefovirresistens, skift til tenofovir plus lamivudin.
- Entecavirresistens, skift til tenofovir.
- Ved multiresistens overfor flere nukleos(t)idanaloger kan entecavir plus tenofovir forsøges. Der er dog meget begrænsede erfaringer med denne kombination og langtidseffekten er ukendt.

HCV guideline

1. Forekomst

Forekomsten af hepatitis C i Danmark er ukendt, men formodes at være lav. I Norge, Sverige og Tyskland er prævalensen af kronisk hepatitis C fundet at være ca. 0,5% af den voksne befolkning med højeste forekomst i gruppen 40-50 år. Overført til Danmark svarer dette til ca. 21.000 personer. Der er anmeldt ca. 4.000 personer frem til 2009. HCV smitter næsten udelukkende ved blodkontakt, og den altdominerende gruppe af smittede er stiknarkomaner. Blandt disse er forekomsten af antistoffer mod HCV 70% og ca. 50% har kronisk infektion. Ud over stofmisbrugere har dialyse- og hæmofili patienter, multitransfunderede og indvandrere fra højendemiske områder øget forekomst af kronisk hepatitis C. Et samlet skøn er derfor, at der i Danmark findes ca. 25.000 personer med kronisk hepatitis C. Heraf er kun halvdelen diagnosticeret, og 20% går til kontrol på specialafdeling.

2. Udredning

Følgende personer bør undersøges for hepatitis C:

- Nuværende eller tidligere stofmisbrugere
- Patienter, der har modtaget blod og organer før indførelse af screening (1991)
- Hæmofili patienter som har modtaget faktorpræparater før effektiv varmebehandling (1984)
- Dialysepatienter
- Børn født af HCV-inficerede kvinder
- Indvandrere fra endemiske områder
- Sundhedspersonale udsat for stikuheld
- Patienter med uforklaret forhøjelse af ALAT (>50 IU/l mænd og >35 IU/l kvinder)
- HIV-inficerede patienter
- Patienter med cirrose

For dialyse- og HIV-inficerede patienters vedkommende kan antistoftesten være negativ trods kronisk infektion. Hos disse patienter med påvirkede levertal og negativ HCV antistof test bør derfor undersøges for HCV-RNA.

Personer, som lever i et monogamt forhold med en HCV inficeret partner, har i de fleste undersøgelser en ringe risiko for smitte, hvorimod personer med vekslende seksualpartnere har en øget risiko og bør tilbydes test for hepatitis C.

Testning udføres med ELISA-teknik, og prøver med positivt resultat undersøges med PCR for tilstedeværelse af virus. Prøver negativ ved PCR teknik skal genundersøges efter 3-6 måneder.

3. Normal området for ALAT ved kronisk viral hepatitis

Der er i Skandinavien indført nyt normalområde for ALAT, hvor øvre normalgrænse er 70 IU/l hos mænd og 50 IU/l hos kvinder. Disse grænser er uhensigtsmæssige til vurdering af

leversygdom. Internationalt har flere store studier vist, at normale personer og hepatitis patienter helbredt for infektion har en øvre normalgrænse på 30 IU/l for mænd og 19 IU/l for kvinder. Imidlertid er de fleste behandlingsstudier gennemført med normalgrænser på 50 IU/l for mænd og 35 IU/l for kvinder, og det er disse grænser, der lægges til grund for nærværende rekommandationer.

4. Forløb

Risikoen for infektion afhænger af smitemåden, formentlig på grund af varierende inoculum, og er størst ved transfusion med blod fra HCV smittet person. Gennemsnitlig risiko for kronisk infektion efter transmission er 50—80%. Risikoen for såvel smitte som udvikling af sygdommen er vanskelig at studere, da den akutte fase er symptomfri/svag i ca. 80% af tilfældene, og de efterfølgende tal er derfor usikre.

Kronisk HCV infektion er som regel en symptomfattig tilstand, som kan medføre fibrose og cirrose. Yngre alder på smittetidspunktet og kvindeligt køn disponerer til langsom fibroseudvikling, mens alkoholindtag over 50 g daglig (i enkelte undersøgelser lavere), co-infektion med HBV og HIV, immun suppression og konkurrerende leverlidelser øger fibroseudviklingen. Fibroseudviklingen er muligvis ikke lineær, men tiltager i visse undersøgelser eksponentielt med alderen.

Risikoen for cirrose varierer i forskellige opgørelser mellem 4 og 20% over en 20-årig periode. Når cirrosen er etableret, ses en stærkt øget morbiditet og mortalitet. Således er risikoen for udvikling af hepatocellulært carcinom (HCC) over en 5 års periode omkring 7%, mens risikoen for dekompenisering (udvikling af ascites, portal hypertension, esophagusvaricer, hepatisk encefalopati) over en tilsvarende periode ligger omkring 18%. Har patienten udviklet dekompeniseret cirrose, falder overlevelsen markant til en 5-års overlevelse på godt 50%.

5. Akut hepatitis C

Smitte med hepatitis C udvikler sig kronisk i ca. 2/3 af tilfældene. Det akutte forløb er sjældent symptomatisk og diagnosticeres derfor kun undtagelsesvist. Symptombgivende infektioner medfører mindre hyppigt kronisk infektion end subkliniske. Flere serier af behandling i den akutte fase af patienter med ikke-pegylet interferon er publiceret; men der foreligger ingen randomiserede studier. Resultaterne fra disse patientserier viser effekt af behandlingen i den akutte fase, og ud fra et større tysk arbejde anbefales at observere nysmittede patienter i 3 måneder og ved fortsat målelig HCV-RNA på dette tidspunkt at påbegynde behandling. Pegylet interferon anbefales, selvom der ikke foreligger data på denne type interferon. Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser til vejledning vedrørende varighed, men i det største arbejde er anvendt 6 måneder, hvilket anbefales. Det er uafklaret om supplerende behandling med ribavirin forbedrer behandlingsresponset.

6. Opfølgning af patienter med kronisk hepatitis C

I forbindelse med journaloptagelse klarlægges smitteforhold og tidspunkt om muligt, misbrugsproblemer, co-morbiditet og sociale forhold.

Leverstatus vurderes ved objektiv undersøgelse og ud fra biokemi: ALAT (evt. ASAT), bilirubin, basisk fosfatase, koagulationsfaktor II, VII og X/INR og albumin samt alfa-føtoprotein (AFP). Der bør desuden ske en vurdering af hæmatologiske forhold med hæmoglobin, trombocytter og leukocytaltal med fordeling og thyreoideastatus. Med mindre der forligger PCR undersøgelse for HCV RNA ved første besøg, udføres kvantitret HCV-RNA suppleret med genotype med henblik på eventuel senere behandling. Der bør anvendes en real-time PCR metode til kvantitrering, og WHO har defineret en international standard til normalisering af udtrykket af HCV-RNA koncentrationer. Serum HCV-RNA koncentrationer bør udtrykkes i IU/ml for at sikre sammenlignelighed, og den samme analyse bør anvendes til den samme patient ved monitorering af antiviral effekt af behandling.

Patienten skal screenes for HBV og HIV co-infektion og udredes for samtidig alkoholisk, autoimmun eller metabolisk leversygdom. Patienten bør screenes for eventuel anden underliggende leverlidelse med immunoglobuliner, ANA, SMA, AMA og ferritin. Desuden tilrådes undersøgelse for tidligere hepatitis A.

Efter de initiale undersøgelser vil man i de fleste tilfælde undersøge for tilstedeværelsen af fibrose/cirrose. Dette kan gøres ved en leverbiopsi med mindre der foreligger klinisk cirrose eller der er behandlingsindikation uanset graden af fibrose. Non-invasive metoder, der vil i nogle tilfælde vil kunne erstatte leverbiopsi til bestemmelse af fibrose er under udvikling.

Patienter, for hvem der ikke er behandlingsindikation, kontrolleres efterfølgende med lever tal og hæmatologi hver 6. til 12. måned. Vurdering af fibroseprogression er indtil nu foretaget ved rebiopsi hver 3-5 år, men i fremtiden vil dette formentlig kunne ske med non-invasive metoder.

7. Opfølgning af patienter med påvist cirrose

Foruden almindelig blodprøvekontrol med ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X/INR, albumin, hæmoglobin, trombocyt - og leukocytaltal, kontrolleres AFP halvårligt, UL-scanning af leveren årligt og gastroskopi med henblik på varicer hvert 2. år.

Patienter med dekomenseret cirrose bør vurderes af gastroenterolog/hepatolog med henblik på indikation for transplantation.

8. Behandling

Formålet med behandlingen af kronisk hepatitis C er at forhindre udvikling af cirrose og levercancer ved at fjerne den tilgrundliggende virale årsag. En succesfuld behandling defineres som opnåelse af et vedvarende tab af HCV-RNA (*sustained virologic response* – SVR). Patienter, der fortsat har umålelig virus i plasma 6 måneder efter endt behandling, betragtes således som helbredte for hepatitis C.

Behandling er gradvis forbedret over de seneste godt 15 år, først med tillæg af ribavirin og senere ved kobling af polyetylenglykol (PEG) til interferon-alfa-2a eller interferon-alfa-2b. Peg-interferon alfa-2a doseres med fast dosis 180 µg/uge og peg-interferon alfa-2b doseres vægtbaseret 1,5 µg/kg/uge.

Forhold korreleret til et godt behandlingsrespons er genotype, hvor genotype 2 og 3 responderer bedre end 1 og 4, lavt HCV RNA niveau, kvindeligt køn, beskeden fibrose og yngre alder.

Indikation for behandling

Behandling skal overvejes, hvis en patient har

- Positiv HCV-RNA og
- leverbiopsi viser inflammationsgrad \geq A2 og/eller fibrosestadium \geq F2 (modifieret METAVIR score, <http://www.patobank.dk/Snomed/Hepatitisklassifikation.pdf>) eller fibroskanning indikerer svær fibrose
- Behandling kan dog være indiceret ved lavere stadium, såfremt sygdommen er en stor belastning for patienten eller der foreligger co-morbiditet, hvor det kan være af betydning at behandle HCV.

For patienter med genotype 1 og 4 vurderes behovet for behandling ud fra fibrosegrad på grund af det dårligere respons (SVR ca. 50%), behovet for længerevarende behandling (48 uger) og de betydelige bivirkninger, der er knyttet til behandlingen med interferon og ribavirin.

Leverbiopsi kan efter skøn undlades ved behandling af patienter inficerede med genotype 2 eller 3 på grund af det gode respons (70-80%) og den kortere behandlingstid (24 uger). Man skal dog være klar over, at fibrosegraden også har betydning for valg af opfølgingsstrategi, idet påvisning af levercirrose medfører, at patienten skal følges hyppigere (også efter eradikation af virus).

Kontraindikationer mod behandling

Absolutte kontraindikationer er: Svær ukontrolleret psykisk lidelse, dekomenseret cirrose, fremskreden kardial eller pulmonal lidelse, autoimmun leverlidelse, insufficient behandlet epilepsi, ubehandlet svær anæmi og dysreguleret diabetes.

Ribavirin har medført fosterskader i dyreforsøg. Graviditet eller utilstrækkelig antikonception er kontraindikationer for behandling. Sikker antikonception skal anvendes indtil 6 måneder efter ophør af behandling for kvinder og indtil 7 måneder for mænd.

Ved nyresufficiens med creatininclearance under 50 ml/min er ribavirin i princippet kontraindiceret. Behandling med lav dosis ribavirin under tæt kontrol af hæmoglobin og måling af plasma ribavirin kan dog overvejes i enkelte tilfælde.

Forsigtighed skal udvises hos cirrotiske patienter, som tidligere har været dekomenserede, ved neutropeni $<0,75 \times 10^9/l$ eller trombocytopeni $<50 \times 10^9/l$ og ved dysreguleret diabetes.

Patienter med betydende alkoholforbrug og/eller aktivt stofmisbrug vil ofte have betydelige problemer med kompliance. Alkohol kan desuden nedsætte sandsynligheden for respons af behandlingen, og intravenøse stofmisbrugere kan have øget risiko for reinfektion. Det anbefales derfor, at misbrugsproblemerne håndteres først, og at man venter med hepatitis C behandling, til patienten er stabiliseret.

Metadon, buprenorfin eller antabusbehandling udgør ikke nogen kontraindikation for behandling.

Behandlingsnaive patienter

Behandlingsdoser og varighed er fastlagt ud fra 3 store kontrollerede randomiserede studier og afhænger af genotype.

- Patienter med genotype 1 behandles i 48 uger med pegyleret interferon-alfa-2a 180 µg/uge eller pegyleret interferon-alfa-2b 1,5 µg/kg/uge kombineret med vægtbaseret ribavirin 15 mg/kg/døgn, dog minimum 1000 mg/døgn og maksimum 1400 mg/døgn. Der "rundes op til nærmeste hele tablet".
- Patienter med genotype 2 og 3 behandles 24 uger med samme dosis af pegyleret interferon som genotype 1, men med fast dosis ribavirin 800 mg/døgn. Præliminære data tyder på at behandling med pegyleret interferon-alfa-2b 1,0 µg/kg/uge giver samme respons rate som 1,5 µg/kg/uge, men de endelige data er endnu ikke publiceret.
- For genotype 4 tyder eksisterende data på, at behandlingsvarigheden bør være 48 uger. For genotype 5 og 6 foreligger der ikke data til vejledning af optimal dosis og varighed. Behandling som genotype 1 anbefales.
- HCV-RNA niveauet måles ved behandlingsstart, efter 4, 12 og 24 uger, ved behandlingsafslutning, samt 12, 24 og 48 uger efter endt behandling. Patienter som er negative for HCV-RNA 24 uger efter ophør af behandling er helbredte.
- Såfremt HCV RNA ikke er faldet 2 log efter 12 ugers behandling og/eller er umålelig (<50 IU/ml) efter 24 uger, afbrydes behandlingen, idet sandsynligheden for et respons hos disse patienter er <2 %.

"Response guided therapy"

Flere studier har vist, at der er sammenhæng mellem det initiale respons på behandling, varighed af behandling og SVR.

Patienter med genotype 1 og lav virusmængde ved start af behandling (<600.000 IU/ml), hvor HCV-RNA bliver negativ (<50IU/ml) efter 4 uger, kan nøjes med 24 ugers behandling.

I modsætning hertil har flere studier vist, at patienter med genotype 2 og 3, hvor HCV-RNA blev negativ 4 uger efter behandlingsstart ikke kan nøjes med 12-16 ugers behandling, idet dette synes at give en lavere SVR. For patienter med favorable baseline faktorer (ung alder, høj ALAT) og udtalte bivirkninger kan man dog overveje at behandle kortere end 24 uger.

Der synes ikke at kunne opnås højere SVR ved at forlænge behandlingen ud over henholdsvis 48 (genotype 1/4) og 24 uger (genotype 2/3) hos patienter med langsomt fald i HCV-RNA (et fald >2 log uge 12, men fortsat HCV-RNA positive).

En undtagelse er dog patienter med genotype 2/3 og cirrose, hvor man kan overveje 48 ugers behandling. Dette er dog ikke dokumenteret i kontrollerede studier.

Behandlingskontrol

Ved behandlingsstart kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT (evt. ASAT), bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X/INR, albumin, TSH og HCV-RNA niveau.

Hæmatologi, levertal og nyrefunktion kontrolleres efter 1, 2 og 4 uger, herefter hver 4. uge til behandlingsophør. TSH kontrolleres hver måned. HCV-RNA niveauet kontrolleres efter 4, 12 og 24 uger og ved behandlingsophør. Efter behandling anbefales kontrol af HCV RNA efter 12, 24 og evt. 48 uger.

Pegylet interferon dosis bør halveres ved et neutrocyttal på $<0,75 \times 10^9/l$, trombocytal på $<50 \times 10^9/l$ og pauseres ved et neutrocyttal på $<0,5 \times 10^9/l$ og trombocytal på $<25 \times 10^9/l$.

Dosisreduktion af ribavirin sker sædvanligvis i trin á 200 mg og anbefales ved hæmoglobin på 6,5 mmol/l og pausering ved 5,5 mmol/l.

9. Behandling af særlige patientgrupper

Behandling af patienter med svigt på tidligere behandling

En del patienter vil have gennemgået behandling med ikke-pegylet interferon eventuelt kombineret med ribavirin.

Resultat af gentagelse af behandling afhænger, ud over de kendte faktorer, der også gælder for behandlingsnaive patienter, af om patienten har været non-responder eller haft et relaps samt af, hvorvidt der er suppleret med ribavirin.

Ved relapspatienter er responsraten sammenlignelig med, hvad der ses hos behandlingsnaive patienter, hvorimod responset er betydeligt dårligere ved non-respondere behandlet med monoterapi (5-20%) eller kombinationsbehandling (10%). Stillingtagen til genbehandlingsforsøg hos de to sidstnævnte kategorier må ske individuelt og kan ikke generelt anbefales.

Behandling af patienter med kronisk hepatitis C og cirrose

Data vedrørende antiviral behandling af patienter med HCV-relateret cirrose er begrænsede. Generelt er den antivirale behandling af patienter med HCV-relateret cirrose forbundet med et ringere behandlingsrespons samt hyppigere og mere udtalte bivirkninger. Ved behandling af patienter med kompenseret HCV-relateret cirrose (Child-Pugh score A) opnås SVR hos 50-70% af patienter med genotype 2 og 3 og hos 20-30% med genotype 1. Specielt de hæmatologiske bivirkninger (anæmi, neutrocytopeni, trombocytopeni) optræder hyppigt og medfører ofte dosisreduktion eller ophør af behandling. I givet fald kan erythropoetin og/eller granulocytstimulerende faktor forsøges med henblik på at gennemføre behandlingen. Kun ganske få studier har undersøgt behandlingsresponsen hos patienter med dekompenseret cirrose (Child-Pugh score B) behandlet med pegylet interferon og ribavirin. Behandlingen er forbundet med udtalte og ofte alvorlige bivirkninger, og SVR opnås i ringere grad (omkring 50% for genotype 2 og 3 og omkring 10% for genotype 1). Der er kun kasuistiske meddelelser om behandling af patienter med Child-Pugh score C og dette kun for patienter på venteliste til levertransplantation.

Behandling af patienter co-inficerede med HIV

HIV/HCV co-inficerede patienter har en hastigere progression af fibrosedannelse ved lave CD4 tal. Det er derfor vigtigt at følge patienterne med gentagen leverbiopsi eller fibro-skanning, såfremt man har valgt at følge patienten uden behandling. Det er ikke afklaret, hvorvidt HIV-behandling påvirker fibrosedannelsen, men de foreliggende data taler for, at effektiv antiretroviral behandling nedsætter fibroseudviklingen.

Generelt er det en fordel at påbegynde behandling mod HCV hos ubehandlede patienter med et højt CD4 tal. Hos patienter med CD4 tal <200 må indikationen for behandling nøje afvejes mod den forventeligt øgede risiko for komplikationer, behandlingen kan indebære. Som ved HCV-monoinficerede patienter med genotype 1 stilles behandlingsindikationen primært ud fra fibrosevurdering, idet fibrosestadium \geq F2 (modificeret Metavir score) indicerer behandling, med mindre der foreligger kontraindikationer. De foreløbige resultater tyder på, at responset hos HIV-patienter co-inficerede med genotype 1 er dårligere end hos HCV-monoinficerede. Der er dog i de fleste studier anvendt ikke vægtbaseret ribavirin dosis på 800 mg, hvilket kan have forringet responset.

For patienter inficerede med genotype 2 eller 3 kan man overveje at undlade leverbiopsi som hos monoinficerede, specielt hos ubehandlede patienter med højt CD4 tal, hvor behandlingen skønnes at være mindre belastende og medføre færre komplikationer end hos patienter i antiretroviral behandling (ART). Behandlingsresultatet hos patienter med disse genotyper synes at være sammenlignelige med det, der kan opnås hos HCV monoinficerede (ved 48 ugers behandling).

Behandling med pegyleret interferon medfører i gennemsnit et fald på ca. 100 CD4 celler. Faldet er udtryk for lymfopeni og er således fordelt ligeligt på CD4 og CD8 positive celler. Det er ikke klart om risikoen for infektioner ved et fald i CD4 tal under disse omstændigheder er den samme, som ses under HIV infektion. Ud fra disse overvejelser kan behandling mod HCV hos patienter med CD4 tal \geq 500 påbegyndes før antiretroviral behandling.

Visse komponenter af antiretroviral behandling interfererer med interferon- og ribavirin behandlingen. Således øges den intracellulære koncentration af fosforyleret didanosin til toksiske niveauer og kan medføre mitokondrietoksicitet og laktatacidose. Stoffet er derfor kontraindiceret under behandling med ribavirin. Stavudin medfører ligeledes en mulig øget risiko for mitokondrieskade, ligesom zidovudin kan forværre den anæmi, der fremkaldes af ribavirin. Zerit® og Retrovir® bør således ligeledes undgås under behandlingen. Co-inficerede patienter behandles, uanset HCV virus genotype, i 48 uger med pegyleret interferon-alfa-2a, 180 µgram x 1 ugentligt, eller pegyleret interferon-alfa-2b 1,5µg/kg x 1 ugentligt suppleret med vægtbaseret ribavirin 1.000-1.200 mg for genotype 1, og 800 mg for genotype 2 og 3. Der foreligger ikke sikre data, som tillader reduktion af behandlingsvarighed 24 uger, som hos monoinficerede, ligesom pegyleret interferon-alfa-2b kun er undersøgt i doseringen 1,5 µg/kg. Der foreligger ikke data på behandling af patienter med genotype 4, 5 og 6. Disse foreslås behandlet som genotype 1 patienter. Kontrol af behandlingen adskiller sig ikke fra monoinficerede, ligesom manglende fald af HCV-RNA med minimum 2 log efter 12 uger eller fortsat HCV-RNA >50 IU/ml efter 24 uger, bør medføre ophør af behandlingen.

Behandling af patienter med nyresvigt

Ved påvirket nyrefunktion skal dosis af pegyleret interferon reduceres.

Ca. 30% af pegyleret interferon-alfa-2b udskilles gennem nyrerne. Dosis reduceres som følge deraf i clearanceintervallet 30-50 ml/min med 25 % og i intervallet 15-29 ml/min med 50%. Bør ikke anvendes ved creatininclearance under 15 ml/min.

Pegyleret interferon-alfa-2a påvirkes i mindre grad af nedsat nyrefunktion. Dosis anbefales dog nedsat til 135 µg ved clearance under 10 ml/min.

Ribavirin udskilles overvejende gennem nyrerne, og stoffet bør sædvanligvis ikke anvendes ved creatininclearance under 50 ml/min.

I enkelte tilfælde kan ribavirin med forsigtighed anvendes under kontrol af hæmoglobin og serumkoncentration af ribavirin, denne behandling foreslås centraliseret til få centre.

Bivirkninger

Såvel interferon og ribavirin medfører en række bivirkninger. Nogle af disse (fx knoglemarvspåvirkning) er mest udtalt hos patienter med fremskreden leversygdom.

For interferons vedkommende ses: Feber, muskel/ledsmerter, kvalme, diarre, psykolabilitet, depression, træthed, knoglemarvspåvirkning, synsforstyrrelser, hyper- eller hypothyreose, dermatitis, alopeci, tørhed af slimhinder, forværring af bestående epilepsi. Ribavirin medfører ofte en dosisafhængig anæmi, desuden ses dyspepsi og udslæt. Fosterskader er påvist i dyreforsøg, hvorfor det anbefales at anvende antikonception under hele behandlingsperioden til og med 6 måneder efter behandlingsophør.

Knoglemarvspåvirkningen kan i nogen grad afhjælpes med vækstfaktorer som G-CSF og erythropoetin eller eventuelt blodtransfusion. Der foreligger dog ikke data, der viser bedre behandlingsresultat ved anvendelse af disse stoffer.