

Terapianbefaling:

Behandling av hepatitt C hos voksne og barn

Denne terapianbefalingen er laget på bakgrunn av en svensk terapianbefaling om behandling av kronisk hepatitt C hos voksne og barn, som ble publisert av det svenske Läkemedelsverket i januar 2003. Statens legemiddelverk har oversatt og tilpasset den svenske anbefalingen til norske forhold i samarbeid med norske eksperter innenfor området:

Professor dr.med. Helge Bell, Aker Universitetssykehus, Oslo

Overlege dr.med. Kristian Bjøro, Rikshospitalet, Oslo

Professor dr.med. Jon Florholmen, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø

Seksjonsoverlege dr.med. Kjell B. Hellum, Akershus Universitetssykehus, Oslo

Overlege dr.med. Steinar Skrede, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Professor dr.med. Bjørn Myrvang, Ullevål Universitetssykehus, Oslo

Seksjonsoverlege Bjørg Viggan, St. Olavs Hospital HF, Trondheim

Sammendrag:

Pegylerte interferonpreparater i kombinasjon med ribavirin anbefales nå som førstevalg ved behandling av kronisk hepatitt C. Der behandling av pasienter etter disse retningslinjene vurderes aktuelt, bør det henvises til spesialist i infeksjonsmedisin, fordøvelsessykdommer eller barnesykdommer som skal ha ansvaret for å initiere og gjennomføre behandlingen.

Over halvparten av hepatitt C-pasienter som får behandling, blir i dag helbredet.

Hepatitt C er en utbredt infeksjon med en gjennomsnittlig prevalens på verdensbasis på 3%, med store variasjoner mellom ulike land. Globalt er det beregnet å finnes minst 170 millioner mennesker som er infisert med hepatitt C virus (HCV). I enkelte høyendemiske områder, f.eks. Egypt og Sør Italia, er den lokale prevalensen inntil 30%. I Norge og Sverige vurderes prevalensen til 0,5%–0,7%, som tilsvarer 20 000–30 000 personer i Norge og 40 000–50 000 personer i Sverige. Fordelingen av HCV-genotyper hos norske pasienter er cirka 40% av genotype 1, ca 60% av genotypene 2 og 3, samt enkelte tilfeller av genotypene 4, 5 og 6.

I den vestlige verden er infeksjon med HCV årsaken til 20% av alle tilfeller med akutt hepatitt, 70% av tilfellene av kronisk hepatitt, 40% av «end-stage» cirrhose og 60% av hepatocellulær cancer. I Norge skjer cirka 10–15% av alle levertransplantasjoner i dag hos personer med hepatitt C, mens det på

verdensbasis er cirka 30%. I den vestlige verden er intravenøst stoffmisbruk den dominerende smitteveien.

Hepatitt C er en infeksjon med varierende forløp og prognose. Studier har vist at 15–40% spontanhelbredes innen ett år etter smitte, mens resten får kronisk infeksjon. Den kroniske infeksjonen progredierer vanligvis langsomt. Opp mot 25% av pasientene med hepatitt C forblir asymptomatiske med normale transaminaseverdier ved gjentatte målinger og vanligvis med ubetydelige forandringer i leveren. En stor del pasienter med forhøyede transaminaser har mild til moderat leverinflammasjon. Man regner med at nærmere 30% av pasientene med kronisk hepatitt C vil utvikle cirrhose innen 20 år etter smitte. Disse pasientene risikerer dermed på sikt å ha behov for levertransplantasjon eller å dø som følge av sykdommen. Et mindre antall kan utvikle cirrhose i løpet av noen få år. Barn og unge kvinner synes å ha en langsommere progresjon, og kun 2–4% viser utvikling av cirrhose etter 20 år. 1–4% av pasientene med cirrhose utvikler hepatocellulær cancer per år. Høy alder ved smitte og mannlig kjønn, samt ko-faktorene alkoholkonsum, kronisk hepatitt B og HIV-infeksjon, er ugunstig mht prognose. Genotype eller virusnivå har derimot ingen sikker prognostisk betydning for sykdommens naturlige forløp.

Hvilke pasienter bør vurderes for behandling?

Kronisk hepatitt C

Hovedmålet med behandling er å forhindre utvikling av cirrhose og dekompensert leversykdom, samt å redusere risikoen for leverkreft. Hvilke pasienter som bør behandles, er likevel et komplisert spørsmål. Foruten risikoen for cirrhose, må faktorer som pasientens alder, helsetilstand og andre faktorer som kan påvirke pasientens forventede levetid, livskvalitet og psykososiale situasjon, samt pasientens eget ønske, tas hensyn til. Smittevern hensyn er også en avgjørende faktor som må tas med i vurderingen. Sannsynligheten for gunstig behandlingsrespons, risiko for bivirkninger og pasientens evne til å gjennomføre behandlingen skal også vurderes før det tas stilling til behandling.

Genotyping: Innen terapi igangsettes, kreves påvisning av HCV-RNA med PCR-test. HCV-genotypen er den viktigste prediktive faktoren for behandlingsrespons og er nødvendig for å kunne ta stilling til behandlingstid og dosering.

Genotypene 2 og 3 har særlig gunstig behandlingsrespons. Disse pasientene kan behandles uavhengig av leverskadens utbredelse, og behovet for leverbiopsi for denne gruppen pasienter er mindre. Ved infeksjon med genotypene 1 og 4, som er vanskeligere å behandle, bør det tas hensyn til leverskadens

alvorlighetsgrad ved histologisk undersøkelse. Om man avstår fra å behandle, bør disse pasientene kontrolleres årlig og ny leverbiopsi bør tas etter tre til fem år.

Leverbiopsi gir altså særlig viktig informasjon hos pasienter med genotype 1, samt hos alle pasienter med *normale* transaminaser uansett genotype (se under). Biopsien gir grunnlag for å vurdere fibrosestadium og inflammasjonsgrad, som begge er viktige faktorer når det skal tas stilling til behandling.

Leverbiopsi fra pasienter med genotype 2 og 3 med *forhøyde* transaminaser ansees internasjonalt ikke nødvendig å gjøres rutinemessig.

Majoriteten av pasientene som har gjentatte *normale* transaminaser i løpet av en tidsperiode på minst seks måneder, har ubetydelige histologiske leverforandringer. Prognosen for disse pasientene synes å være god, selv om det forekommer rapporter om overgang til mer aktiv infeksjon etter langtidsoppfølging. Det foreligger dokumentasjon som indikerer at pasienter med normale transaminaser responderer like bra på kombinasjonsbehandling som pasienter med *forhøyde* transaminaser (evidensgrad 1b). Derfor bør man overveie samme behandling for denne pasientgruppen som for pasienter med forhøyde transaminaser.

Akutt hepatitt C

Pasienter med bilde av akutt hepatitt C bør følges nøye og vurderes for behandling etter seks måneder (anbefalingsgrad C). Omtrent halvparten av pasientene med symptomatisk akutt hepatitt C synes å spontanelbredes i løpet av fire til seks måneder fra symptomdebut (evidensgrad 5). Vurdering av helbredelse/remisjon bør baseres på gjentatte målinger (tre ganger med én måneds mellomrom) med kvalitativ HCV-RNA PCR. Pasienter som spontanelbredes, har synkende virusnivåer til forskjell fra pasienter med kronisk utvikling.

Hvilke pasienter bør ikke behandles?

Alle pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon behøver ikke antiviral terapi. I enkelte tilfeller kommer sykdommen ikke til å påvirke verken levetid eller livskvalitet. Dagens behandling er langvarig og kan medføre betydelige bivirkninger. Det er derfor viktig i hvert enkelt tilfelle å ta stilling til hvorvidt pasienten vil ha nytte av, og vil kunne gjennomføre, behandlingen.

Pasienter med kontraindikasjoner eller hvor særlig forsiktighet må utvises (se Kontraindikasjoner og forsiktighetsregler), og pasienter hvor det er liten sannsynlighet for at infeksjonen vil påvirke fremtidig morbiditet og mortalitet, bør ikke nødvendigvis anbefales behandling.

Utredning

Det er viktig å klarlegge infeksjonens varighet og forekomst av eventuelle kontraindikasjoner.

Grunnforutsetningene for behandling er:

- det foreligger kronisk HCV-infeksjon med viremi bestemt med kvalitativt PCR-test med hensyn til HCV-RNA
- ingen kontraindikasjoner for behandling foreligger

Den laboratoriemessige undersøkelsen for å utrede eventuell forekomst av ko-infeksjoner, leverskade av annen årsak, kontraindikasjoner, og for å gi basisinformasjon for eventuelle bivirkninger av behandlingen, bør omfatte:

- Anti-HIV, HBsAg
- Hb, leukocytter (differensialtelling), trombocytter
- albumin, INR og kreatinin
- ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase, bilirubin, gamma GT
- IgG, autoantistoffer (ANA, SMA og AMA)
- TSH, fritt T4
- Urat
- Blodsukker, eventuelt HbA1c
- Ferritin, S-jern, TIBC (transferrin)

Om grunnforutsetningene for behandling er oppfylt, bør utredningen gå videre med:

- Genotyping
- HCV-RNA kvantitering ved terapistart og etter 12 uker for genotype 1. For genotype 2 og 3 er kvantitering ikke nødvendig (evidensgrad 1a). For disse pasientene er kvalitativ HCV-RNA PCR etter 12 uker tilstrekkelig for å vurdere behandlingsrespons. Unntak kan være ko-infiserte, immun-supprimerte og pasienter med mistanke om cirrhose.
- Leverbiopsi (se under «Hvilke pasienter bør vurderes for behandling?»)

Før behandlingsstart er det viktig at pasienten er velinformert om HCV-sykdommens naturlige forløp, behandlingsmuligheter og personlig smittevern. Pasienten bør få skriftlig informasjon om hepatitt C. Flere informasjonsbrosjyrer rettet til pasienter og til helsepersonell er tilgjengelige (blant annet ved Aker universitetssykehus og Universitetssykehuset i Nord-Norge). Pasienten må også være informert om bivirkninger og behovet for god etterlevelse/compliance og hyppige kontroller. Selv om dosereduksjon blir nødvendig, helbredes ofte infeksjonen, og det er derfor viktig å motivere pasienten til å fullføre behandlingen tiden ut. Rådgivnings- og monitoreringstilbudet bør være godt organisert. Man skal kunne dokumentere at pasienten har fått informasjon som nevnt over; spesielt om bivirkninger og om behovet for bruk av prevensjon under og seks måneder etter kombinasjonsbehandling.

Hvilken behandling bør gis til den voksne pasienten?

To nye langtidsvirkende interferonpreparater, pegylert IFN (peg-IFN), er per november 2003 godkjent for behandling av hepatitt C. Peg-IFN er et kovalent konjugat av polyetylen glykol (peg) og interferon (INF). Peg-IFN har endrede farmakokinetiske egenskaper med forlenget absorpsjon, langsommere eliminasjon og forlenget halveringstid sammenlignet med konvensjonelt IFN, hvilket medfører dosering én gang i uken for de pegylerte formene.

Det ene midlet har et 12 kiloDalton (kDa) lineært peg-molekyl bundet til IFN alfa-2b (PegIntron®, «Schering-Plough») og doseres etter kroppsvekt.

Det andre midlet har et 40 kDa grenet peg-molekyl bundet til IFN alfa-2a (Pegasys®, «Roche») og doseres uavhengig av kroppsvekt. Det pågår studier om særlig overvektige skal ha vektjustert dose av peg-IFN alfa-2a.

Behandling av akutt hepatitt C-infeksjon

Bruk av konvensjonelt IFN (monoterapi) 5 millioner enheter daglig i fire uker, etterfulgt av 5 millioner enheter tre ganger i uken i 20 uker er dokumentert. Trolig bør konvensjonelt IFN erstattes av peg-IFN alfa-2a (40kDa) 180 µg/uke eller peg-IFN alfa-2b (12kDa) 1,5 µg/kg/uke i 24 uker (evidensgrad 5 anbefalingsgrad D) (se også side 2, Akutt hepatitt C).

Behandling av kronisk hepatitt C

• Tidligere ubehandlet hepatitt C

I store, kontrollerte studier med tidligere ubehandlede hepatitt C-pasienter har effekten av peg-IFN blitt sammenlignet med konvensjonelt IFN, både i monoterapi og i kombinasjon med ribavirin. Andelen pasienter med varig virologisk respons etter monoterapi med peg-IFN var cirka to ganger så høy sammenlignet med konvensjonell IFN-behandling. Resultatene av kombinasjonsbehandling med peg-IFN og ribavirin er fremstilt i Tabell I, og unntatt for genotype 2 og 3 i studie 1, er de vesentlig bedre enn med konvensjonelt IFN og ribavirin.

De viktigste faktorene som ga dårligere terapirespons, var infeksjon med genotype 1, høy vekt, høy alder og høy virusmengde før behandling. For peg-IFN alfa-2a (40 kDa) har effekten av ulike behandlingstider og ulike ribavirindoser også blitt studert. Resultatene er sammenfattet i Tabell II.

Tabell I

Varig virologisk respons (%) etter kombinasjonsbehandling med peg-IFN og ribavirin eller konvensjonelt IFN og ribavirin. Resultater fra to kontrollerte, randomiserte studier med 48 ukers behandlingstid.

	Studie 1 [#]		Studie 2 ^{##}	
	Peg-IFN alfa-2b (12 kDa, PegIntron®) 1,5 µg/kg/uke + ribavirin 800 mg (n=511)	IFN alfa-2b 3MU 3 ggr/uke + ribavirin 1–1,2 g (n=505)	Peg-IFN alfa-2a (40 kDa Pegasys®) 180 µg/uke + ribavirin 1–1,2 g (n=453)	IFN alfa-2b 3MU 3 ggr/uke + ribavirin 1–1,2 g (n=444)
Alle	54	47	56	34
Genotype 1	42	33	46	36
Høyt virustall ¹	30	29	41	33
Lavt virustall ²	73	45	56	43
Genotype 2 og 3	82	79	76	61
Genotype 4, 5 og 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

¹ HCV-RNA nivå i serum før terapi >2 millioner kopier/ml (= >800 000 IU/ml) (Roche Cobas Amplicor test)

² HCV-RNA nivå i serum før terapi <2 millioner kopier/ml (= <800 000 IU/ml) (Roche Cobas Amplicor test)

Tabell II

Varig virologisk respons (%) etter kombinasjonsbehandling med peg-IFN alfa-2a (40 kDa)¹ og ribavirin – effekt av behandlingstid og ribavirindose. ###

	Peg-IFN (40 kDa) ¹ 180 µg/uke 24 uker		Peg-IFN (40 kDa) ¹ 180 µg/uke 48 uker	
	Ribavirin 800 mg (n=207)	Ribavirin 1000–1200 mg (n=280)	Ribavirin 800 mg (n=361)	Ribavirin 1000–1200 mg (n=436)
Genotype 1	29	41	40	51
Høyt virustall*	16	26	35	46
Lavt virustall**	41	51	53	61
Genotype non-1	78	78	73	77

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

* HCV-RNA nivå i serum før terapi >2 millioner kopier/ml (>800 000 IU/ml) (Roche Cobas Amplicor test)

** HCV-RNA nivå i serum før terapi <2 millioner kopier/ml (<800 000 IU/ml) (Roche Cobas Amplicor test)

¹ Peg-IFN alfa-2a (40 kDa): preparat med markedsføringstillatelse Pegasys® (per november 2003)

Med støtte av disse studiene anbefales kombinasjonsbehandling med peg-IFN og ribavirin til samtlige hepatitt C-pasienter der behandlingsindikasjon foreligger (anbefalingsgrad A).

Behandlingstiden bør være 48 uker ved genotype 1, og 24 uker ved genotype 2 og 3, uavhengig av virusmengde i serum før behandlingsstart (anbefalingsgrad A). Pasienter med genotype 4 bør, i mangel av større konklusive studier, behandles som pasienter med genotype 1 (anbefalingsgrad B). Samme behandlingsanbefaling gjelder for pasienter med de mer sjeldne HCV-genotypene 5 og 6, der kunnskapen ennå er meget begrenset (anbefalingsgrad C).

For 24 ukers behandling av pasienter med genotypene 2 og 3 finnes det kun dokumentert effekt for peg-IFN alfa-2a (40 kDa) i kombinasjon med ribavirin (evidensgrad 1b)(tabell II). Ekstrapolering av resultater fra 24-ukers studier med IFN og ribavirin (evidensgrad 1b), 48-ukers studier med IFN i monoterapi, og resultater fra fire serier med kasuistikker der peg-IFN alfa-2b (12 kDa) og ribavirin er brukt, gjør imidlertid at 24 ukers behandling av pasienter med genotypene 2 og 3 anbefales også for peg-IFN alfa-2b (12 kDa) i dosen 1,5 µg/kg/uke i kombinasjon med ribavirin (anbefalingsgrad A). Lavere dose peg-IFN alfa-2b (1,0 µg/kg) i kombinasjon med ribavirin er under utprøving. Kortere behandlingstid for genotype 2 og 3 er også under utprøving.

Faktarute 1. Behandlingsanbefaling

Genotype 1 og 4 (48 ukers behandling)

• Peg-IFN alfa-2a (40 kDa)¹ 180 µg/uke + ribavirin^{2*} 1000 mg/dag ved vekt <75 kg eller 1200 mg/dag ved vekt >75 kg (anbefalingsgrad A).

alternativt

• Peg-IFN alfa-2b (12 kDa)³ 1,5 µg/kg kroppsvekt/uke + ribavirin^{4*} 800 mg/dag ved vekt < 65 kg, 1000 mg/dag ved vekt fra 65–85 kg, og 1200 mg/dag ved vekt >85 kg (anbefalingsgrad A).

Genotype 2 eller 3 (24 ukers behandling)

• Peg-IFN alfa-2a (40 kDa)¹ 180 µg/uke + ribavirin^{2*} 800 mg/dag (anbefalingsgrad A).

alternativt

• Peg-IFN alfa-2b (12kDa)³ 1,5 µg/kg kroppsvekt/uke + ribavirin^{4*} 800 mg/dag ved vekt <65 kg, 1000 mg/dag ved vekt fra 65–85 kg, og 1200 mg/dag ved vekt >85 kg (anbefalingsgrad A).

¹ Peg-IFN alfa-2a (40 kDa): preparat per november 2003 er Pegasys®, «Roche»

² ribavirin: preparatet Copegus®, «Roche»

³ Peg-IFN alfa-2b (12 kDa): preparat per november 2003 er PegIntron®, «Schering-Plough»

⁴ ribavirin: preparatet Rebetol®, «Schering-Plough»

* to ribavirin preparater per nov 2003 er registrert (Rebetol® og Copegus®)

Generelt gjelder det at pasienten skal oppfordres til å avstå fra alkohol under behandlingen fordi alkohol svekker behandlingsresultatet.

Ved kontraindikasjon for ribavirin anbefales peg-IFN monoterapi i 48 uker uansett genotype (anbefalingsgrad A). Ved kontraindikasjon for IFN mangler man for tiden dokumenterte behandlingalternativ.

• Behandling av pasienter med behandlingssvikt på IFN-monoterapi

Pasienter som får tilbakefall etter tidligere IFN-monoterapi, responderer på kombinasjonsbehandling med IFN og ribavirin tilsvarende tidligere ubehandlede pasienter (evidensgrad 1b). For peg-IFN finnes bare preliminære resultater tilgjengelig for denne pasientgruppen, men disse indikerer imidlertid en bedre effekt enn med konvensjonelt IFN. Basert på ekstrapolering av terapieresultatene fra studier med tidligere ubehandlede pasienter, kan pasienter som får tilbakefall etter tidligere IFN-monoterapi, anbefales behandling med peg-IFN og ribavirin (anbefalingsgrad D).

Non-respondere på tidligere IFN-monoterapi responderer dårligere på kombinasjonsbehandling med IFN og ribavirin enn de pasientene som har fått tilbakefall etter tidligere IFN-monoterapi (evidensgrad 1b). Tross dette kan man i analogi med resonnementet over anbefale behandling med peg-IFN og ribavirin også til denne pasientkategorien, selv om preliminære data kun indikerer cirka 10–15% varig respons i denne gruppen (anbefalingsgrad D).

• Behandling av pasienter med terapissvikt på IFN i kombinasjon med ribavirin

Hos non-respondere og pasienter som får tilbakefall etter tidligere kombinasjonsterapi, anbefales behandling med peg-IFN og ribavirin. Behandlingen bør fortrinnsvis skje innenfor rammen av kliniske utprøvinger ettersom data på behandlingseffekt av ytterligere IFN, eller peg-IFN i kombinasjon med ribavirin til disse pasientkategoriene er begrenset (anbefalingsgrad B). Man kan likevel anta at helbredelsesfrekvensen ved fornyet kombinasjonsterapi er høyere for pasienter som får tilbakefall enn for non-respondere, fremfor alt om behandlingstiden forlenges (anbefalingsgrad D).

• Behandling av pasienter med levercirrhose

Pasienter med levercirrhose som ikke er eller ikke har vært dekompensert, behandles i følge ovenstående allmenne anbefaling (anbefalingsgrad B). Dokumentasjonen av effekt og risiko ved behandling av pasienter med brodannende fibrose og cirrhose er fortsatt begrenset. Tilgjengelige data taler for at pasienter med brodannende fibrose/cirrhose responderer omtrent som pasienter uten cirrhose (evidensgrad 1a). Dekompensert levercirrhose er en kontraindikasjon for behandling. Pasienter som har vært dekompensert, bør kun behandles etter særskilt vurdering, som for eksempel når det skal tas stilling til levertransplantasjon (anbefalingsgrad B).

Kontraindikasjoner og forsiktighetsregler

Kontraindikasjoner for kombinasjonsbehandling

- Pågående eller nylig avsluttet alkohol-/stoffmisbruk
- Graviditet eller ikke optimal kontrasepsjon*)
- Alvorlig psykisk sykdom /depresjon
- Alvorlig hjertesykdom
- Dekompensert leversykdom (interferon)
- Alvorlig nyreinsuffisiens (se tekst)
- Organtransplanterte (unntatt levertransplantasjon) (interferon)
- Ubehandlet alvorlig anemi (ribavirin)
- Hemoglobinopati (ribavirin)
- Autoimmun hepatitt (interferon)

*) Sikker antikonsepsjon for både menn og kvinner er viktig under hele behandlingsperioden, samt seks måneder etter avsluttet behandling, fordi ribavirin har teratogen effekt.

Stor forsiktighet ved

- CNS-dysfunksjon/epilepsi (ustabil)
- Depresjon, annen psykisk sykdom (pågående eller tidligere)
- Hjertesykdom
- Anemi (<10 g/100 ml)
- Neutropeni (poly <0,75x10⁹/l)
- Trombocytopeni (<50x10⁹/l)
- Nyreinsuffisiens (kreatininclearance <50 ml/min, se tekst)
- Ikke velkontrollert tyreoidesykdom
- Ikke velkontrollert diabetes mellitus
- Annen manifest autoimmun sykdom

Peg-IFN alfa-2b (12 kDa) er kontraindisert til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/min) på grunn av risiko for akkumulering. Peg-IFN alfa-2a (40 kDa) kan likevel brukes og gis i normaldose 180 µg/uke til pasienter med kreatininclearance på >20 ml/min. Hos pasienter med mer avansert nyresvikt (clearance <20–30 ml/min) og ved hemodialyse, bør en redusert startdose på 135 µg/uke brukes (evidensgrad 3b, anbefalingsgrad B). Uansett peg-IFN (40 kDa) dose eller grad av nyrefunksjonsnedsettelse, bør pasientene overvåkes nøye og dosen reduseres om bivirkninger oppstår.

Ribavirin var tidligere kontraindisert hos pasienter med sviktende nyrefunksjon (clearance <50 ml/min) på grunn av risiko for akkumulering og dermed toksiske bivirkninger (fremfor alt alvorlig anemi).

Nylig har begrenset dokumentasjon hos pasienter med nyresvikt og/eller pågående hemodialyse, som behandles med konvensjonelt IFN og ribavirin i reduserte doser, blitt publisert (evidensgrad 4). Forutsetningene for å kunne gi ribavirin ved nedsatt nyrefunksjon er at dosen reduseres (graden av dose-reduksjon er avhengig av graden av nyresvikt). Monitorering og titrering av ribavirindosen kan gjøres etter plasmakonsentrasjonsbestemmelser i steady-state (farmakologisk laboratorium, Huddinge Universitetssjukhus). Inntil videre bør denne behandlingen kun skje ved sykehus med særlig kompetanse.

Bivirkninger

Bivirkningsprofilen for pegylert interferon synes ikke å skille seg fra konvensjonelt interferon, men frekvensen av lokale hudbivirkninger, neutropeni (20% <0,75 x 10⁹/l) og trombocytopeni (3–5% <50 x 10⁹/l) er høyere med de pegylerte formene.

Direkte sammenligning med hensyn til bivirkningsfrekvens mellom de to peg-interferon-preparatene mangler. Bivirkninger av kombinasjonsterapi med peg-interferon og ribavirin er vanlige. I kliniske studier har opptil 15% av pasientene avbrutt terapien før tiden på grunn av bivirkninger, og hos flere enn 20% krevdes dosejustering, først og fremst på grunn av anemi og neutropeni. Ved synkende nivåer av neutrofile (<0,75 x 10⁹/l) eller trombocytter (<50 x 10⁹/l) anbefales en reduksjon av interferondosen til 50–75% av full dose (evidensgrad 1b, anbefalingsgrad A). Om neutrofile synker under 0,5 x 10⁹/l, eller trombocytter under 25 x 10⁹/l, anbefales midlertidig seponering av kombinasjonsbehandlingen (evidensgrad 1b, anbefalingsgrad A). Ribavirindosen bør reduseres ved Hb <10 g/100 ml og midlertidig seponeres ved Hb <8,5 g/100 ml (evidensgrad 1b, anbefalingsgrad A). Det er tilrådelig å redusere dosen tidligere om et påtagelig Hb-fall på 2–3 g/100 ml opptrer allerede innen de første to til tre behandlingsuker. Høyere Hb-grenser for doseredusering/seponering gjelder for risikopasienter, for eksempel de med koronarsykdom. For detaljer, se informasjon i preparatomtalene for respektive preparatene (www.legemiddelverket.no)

Andre tiltak utenom dosejusteringer kan bli aktuelle i løpet av behandlingen. Hyppige og støttende samtaler med behandleren, lege eller sykepleier, og eventuelt kurator, bidrar til at behandlingen gjennomføres. Antidepressive midler kan overveies ved lett depresjon under fortsatt antiviral behandling. Ved hyper- og hypotyreose bør man overveie seponering og behandling rettet mot tyreoidesykdommen. Fortsatt antiviral behandling med tillegg av substitusjonsterapi kan vurderes.

Interferonbivirkninger

Allmenne: Feber, tretthet, hodepine, muskel- og leddsmerter, vektreduksjon, uvelhet, mage-tarmsymptom, hårfall, dermatitt, overfølsomhetsreaksjoner.

Psykiske: Depresjon, uro, irritabilitet, konsentrasjonsvansker, søvnvansker, forvirring.

Neurologiske: Svimmelhet, kramper, tinnitus, tåkesyn.

Hematologiske: Leuko-/granulocytopeni, trombocytopeni, moderat anemi.

Autoimmun/immunologiske: Hypotyreose, hypertyreose, diabetes mellitus, hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, SLE-lignende sykdom, Sjögrens syndrom.

Øvrige: Eksaserbasjon av leversykdom, hjertearytmi, pneumoni, nyreinsuffisiens.

Ribavirinbivirkninger

Allmenne: Hodepine, myalgi, mage-tarmsymptom, hoste, hudutslett, kløe.

Hematologiske: Hemolytisk anemi.

Psykiske: Irritabilitet, uro, depresjon, søvnvansker.

Monitorering under behandlingen

Den basale monitoreringen består av:	
Klinisk undersøkelse (inkludert vekt)	hver tredje måned
Blodstatus (Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter)	initialt, uke 2 og 4 og deretter hver fjerde uke
Leverstatus (ALAT, ASAT)	hver fjerde uke
TSH, fritt T4	hver tredje måned eller ved symptomer

Den basale monitoreringen kompletteres ved samtidig annen sykdom som for eksempel HIV (se under), diabetes mellitus eller nyresykdom. Monitoreringen kan tas hånd om av en spesiell sykepleier som holder kontakt med så vel pasient som lege, og som informerer pasienten om prøvesvar og registrerer bivirkninger.

Samtlige pasienter undersøkes med kvalitativt HCV-RNA behandlingsuke 12. Om HCV-RNA er positiv på dette tidspunktet undersøkes genotype 1-pasienter også med kvantitativ HCV-RNA for å avgjøre om virusnivået er redusert med minst 2 log (99%). Er denne effekten ikke oppnådd, er sannsynligheten for at fullført behandling fører til virusfrihet meget lav (0–3%), og terapien bør derfor avbrytes (evidensgrad 1b, anbefalingsgrad A).

Pasienter som står på behandling, får utført kvalitativ HCV-RNA analyse ved uke 12 og 24. Fortsatt viremi ved 24 uker bør føre til seponering av behandlingen (evidensgrad 1b, anbefalingsgrad A).

HCV-RNA bør analyseres ved avslutning av den planlagte behandlingsperioden (24 respektive 48 uker). Både HCV-RNA og ALAT måles 1, 3 og 6 måneder etter seponering av behandling. Pasienter som er HCV-RNA negative i denne oppfølgingsperioden, kan man anse som smittefrie og helbredet. Pasientene er likevel fortsatt antistoff-positive, og vil ikke bli godtatt som blodgivere eller organdonatorer. De bør også opplyses om at de ikke er immune mot ny HCV-infeksjon.

Barn med kronisk hepatitt C

Forekomsten av kronisk hepatitt C-virusinfeksjon hos europeiske barn er lav, det vil si under 0,5%, mens den i visse deler av Afrika er opp til 10%. I en rundspørring til svenske barne- og infeksjonsklinikker ble det år 2001 identifisert cirka 80 barn under 18 år med kronisk hepatitt C. Norske prevalensstudier mangler, men norske data på forekomst av vertikal smitte er publisert (Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1977–80).

Ettersom smitteoverføring av hepatitt C via blodprodukter stort sett opphørte på begynnelsen av 1990-tallet, vil den relative betydningen av mor-barn-smitte øke med tiden. I en sammenstilling av europeiske studier angis denne risikoen til cirka 5%.

Klinisk kjennetegnes så vel akutt som kronisk hepatitt C hos barn av få eller ingen symptom. Risikoen for utvikling av kronisk hepatitt antas å være like stor (60–80%) som hos voksne. Spontan virologisk helbredelse synes å forekomme i liten utstrekning. Biopsier fra barn viser bare enkelte tilfeller av cirrhose, men fibrose forekommer hos minst en tredjedel, hvilket kan videreutvikles til cirrhose på et senere stadium. De histologiske forandringene er mer uttalte ved samtidig forekomst av andre sykdommer, for eksempel thalassemi og malignitet.

Utredning

For diagnostikk av kronisk hepatitt C gjelder de samme anbefalinger som for voksne. Tolkningen av serologisk diagnostikk hos spedbarn av HCV-infiserte mødre vanskeliggjøres av at antistoffer overført fra mor, kan påvises opp til 15 måneders alder. Optimalt tidspunkt for HCV-PCR undersøkelser er fra 6–12 måneder.

Før en eventuell behandling er det viktig å ta hensyn til kontraindikasjoner, som er de samme som for voksne. Dertil

kommer risikoen for vekstforstyrrelser, noe som er årsaken til at behandling ikke anbefales under de mest intensive vekstfasene (før tre års alder og under puberteten). For behandling kreves en velmotivert familie der barnet kan få den nødvendige støtten.

Om det verken foreligger kontraindikasjoner for behandling eller forhøyde transaminaser, bør leverbiopsi utføres før det tas stilling til antiviral terapi. Data vedrørende histologi og behandlingsresultat hos barn med normale transaminaser mangler. Indikasjon for behandling foreligger ved fibrose (stadium ≥ 1), særskilt ved inflammasjon av betydelig grad (grad ≥ 2) (anbefalingsgrad C). Også hos barn bør genotyping gjøres før behandling. Kjennskap til genotype har sannsynligvis betydning for prognostisering av behandlingsresultatet, og det kan tjene som støtte for å utsette behandlingen i påvente av resultater fra pågående behandlingsstudier med barn.

Behandling av barn med kronisk hepatitt C

Når det skal tas stilling til antiviral terapi, bør dette alltid gjøres i samarbeid med spesialist som har erfaring i å behandle barn med kronisk hepatitt C (anbefalingsgrad B).

Behandling med IFN i monoterapi gir en bedre vedvarende virologisk respons enn tilsvarende behandling hos voksne. Dette gjelder så vel for hele gruppen infiserte (36% vedvarende terapirespons) som for hver genotype for seg (27% for genotype 1, 70% for genotype 2 og 3).

Hittil publiserte pilotstudier med kombinasjonsbehandling med IFN og ribavirin viser lovende resultat med 50–60% varig virusfrihet, dog med den reservasjonen at totalt antall behandlede barn er lavt (evidensgrad 2b). Siden dokumentasjonen med hensyn til kombinasjonsbehandling av interferon med ribavirin er svært begrenset, bør slik behandling helst utføres innenfor rammen av kliniske utprøvinger. Ut fra studiene med voksne kan man likevel anta at kombinasjonsbehandling er betydelig mer effektiv enn IFN i monoterapi.

Sannsynligvis bør man også bruke pegylert IFN til barn (evidensgrad 5, anbefalingsgrad D), men publiserte studier med peg-IFN i monoterapi eller kombinasjonsterapi til barn mangler.

For prøvetaking før og under behandling henvises det til anbefalingen for voksne. Dessuten bør lengde- og vektutvikling kontrolleres ved hver prøvetaking. For virologisk monitorering ved behandling med konvensjonelt IFN i monoterapi, foreslås HCV-RNA bestemmelse etter 12 ukers behandling. Ved fortsatt viremi anbefales seponering av behandlingen (evidensgrad 2a).

Behandling av HCV ved samtidig HIV-infeksjon

Den forventede levetiden hos HIV-infiserte personer har økt betydelig siden introduksjonen av effektiv antiretroviral behandling (ART) på midten av 1990-tallet. I de senere år har likevel morbiditet og mortalitet hos pasienter med samtidig kronisk hepatitt C økt. Behovet for behandling i denne pasientkategorien har derfor blitt større. Ko-infiserte med mild til moderat påvirket immunstatus (CD4-tall >500) synes å ha samme helbredelsesfrekvens som ikke-HIV-infiserte. Hos pasienter med mer svekket immunstatus synes behandlingsresponsen å være dårligere. Pågående studier har som mål å utrede terapiresponsen hos pasienter med mer påvirket immunstatus, samt å undersøke eventuelle legemiddelinteraksjoner mellom peg-IFN/ribavirin og ART. Bivirkninger av ART er mer uttalte

hos HIV-pasienter med samtidig hepatitt C-infeksjon, hvilket vanskeliggjør antiretroviral behandling. For vellykket terapi kreves optimal håndtering av begge infeksjonene.

Allment gjelder at man bør bestrebe seg på å behandle hepatitt C-infeksjonen før antiretroviral terapi for HIV-infeksjonen påbegynnes. Behandling av hepatitt C etter ovenstående anbefaling bør overveies til samtlige, uavhengig av leverhistologi, dersom kontraindikasjoner ikke er tilstede (anbefalingsgrad C). Kunnskapen om hensiktsmessige behandlingsregimer er begrenset, spesielt med hensyn til behandlingstidens varighet. Til pasienter med pågående ART er hepatitt C-behandlingen komplisert på grunn av risiko for legemiddelinteraksjoner og bivirkninger. Denne dobbeltbehandlingen bør bare skje i samråd med spesialist i infeksjonsmedisin med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Utredning

For utredning før hepatitt C-behandling gjelder samme anbefalinger som for mono-infiserte. Kartlegging av HIV-infeksjonens stadium med blant annet CD4-tall og HIV-RNA mengde kommer i tillegg. Leverbiopsi bør alltid utføres hos ko-infiserte pasienter.

Bivirkninger

Faktarute 2. Hvilke pasienter er aktuelle for behandling?

- HIV-infiserte der ART ennå ikke er påbegynt (optimalt)
- HIV-infiserte som allerede står på ART og der denne behandlingen er stabil med hensyn til effekt, toleranse, og compliance/etterlevelse, slik at den sannsynligvis ikke behøver å endres under hepatitt C-behandlingen
- HIV-pasienter med HCV-genotypene 2 og 3 der kontraindikasjoner ikke foreligger
- HIV-pasienter med HCV-genotype 1 (og 4–6) der kontraindikasjoner ikke foreligger. Her bør leverbiopsi utføres. Ved mild histologisk skade kan man i samråd med pasienten avvente behandling i påvente av mer effektiv behandling av disse genotypene.

Kontraindikasjoner

De kontraindikasjoner som gjelder for øvrige hepatitt C-pasienter gjelder også for HIV-pasienter. Ut over dette utgjør pågående opportunistisk infeksjon en kontraindikasjon. Ved lave CD4-tall (under 300–350) er sannsynligheten for helbredelse av hepatitt C-infeksjonen liten og risikoen for bivirkninger stor, slik at denne situasjonen utgjør en relativ kontraindikasjon (evidensgrad 4, anbefalingsgrad C) (faktaruta 3).

Faktarute 3. Relative kontraindikasjoner

- Pasienter med CD4-tall under 350: Generelt dårlig respons på behandling.
- Pasienter med pågående ART og CD4-tall under 350: Økt risiko for toksisitet.
- Pasienter med cirrhose, spesielt om pågående ART: Risiko for laktacidose, leversvikt.

Bivirkningene av ribavirin og interferon er de samme hos HIV-pasienter som hos øvrige hepatitt C-pasienter. Ved samtidig antiretroviral behandling kan det foreligge en økt risiko for mitokondrietoksisitet og dermed risiko for utvikling av laktacidose, hvilket krever særskilt oppmerksomhet (se «Monitorering»).

Monitorering

Utover sedvanlig monitorering under hepatitt C-behandling tas også CK, amylase og LD hos pasienter med samtidig ART som inkluderer nukleosidanaloger (evidensgrad 4, anbefalingsgrad C). Disse parameterne kontrolleres for å oppdage laktacidose og andre følgetilstander av mitokondrietoksisitet på et tidlig tidspunkt. Denne pasientgruppen bør ha tett klinisk oppfølging slik at symptom på laktacidose kan oppdages. HIV-RNA og CD4-tall tas 12 og 24 uker etter påbegynt behandling for å oppdage en eventuell forverring av HIV-infeksjonen. Tettere prøvetaking kan overveies ved samtidig antiretroviral behandling for å avdekke complianceproblemer og eventuelle legemiddelinteraksjoner. Behandlingen bør gjennomføres i samråd med spesialist i infeksjonsmedisin med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Fremtidsperspektiv med hensyn til antiviral behandling av hepatitt C

Den behandlingen som er tilgjengelig for pasienter med hepatitt C genotype 1 i dag, er utilstrekkelig. Det er behov for nye midler og alternative behandlingsregimer. Nye legemidler, slik som proteasehemmere og polymerasehemmere, samt immunmodifiserende terapi, kommer sannsynligvis til å forbedre behandlingsresultatene i fremtiden. Det pågår også studier der man i stedet for den virologiske responsen som effektvariabel ser på interferonets antifibrotiske og antiproliferative effekter. Interferon prøves derfor som vedlikeholdsbehandling hos pasienter som har en alvorlig hepatitt C-sykdom, og som ikke helbredes virologisk med det vanlig terapiregimet.

Kontaktperson:

Edel Holene, seniorrådgiver
Avdeling for legemiddelbruk
edel.holene@legemiddelverket.no