

Biverkningar av pegIFN

Interferonbehandling är förenat med ”influenzalika” biverkningar såsom feber, trötthet, huvudvärk, muskel- och ledvärk. Därutöver är viktnedgång och hårfall vanliga symtom. Psykiatriska biverkningar är vanliga, framför allt depression och oro. Allvarigare psykiatriska symtom kan förekomma, inklusive självmordstankar, beteendeförändringar och förvirring. Hypotyreos uppträder hos cirka fem procent av patienterna (se nedan). Interferoner är cytokiner, och behandling med preparat ur denna grupp har associerats med en mångfald autoimmuna syndrom som kan utlösas eller förvärras, exempelvis hypertyreos, diabetes mellitus, pneumonit och psoriasis. PegIFN ger hematologiska biverkningar såsom trombocytopeni och neutropeni, vilket kan föranleda dossänkning och i några fall utsättning. Vid behandling av patienter med avancerad leversjukdom finns risk för allvarliga bakteriella infektioner och dekomensation. För en fullständig lista över biverkningsprofilen, se produktresumén för respektive interferonpreparat.

Påverkan på tyreoidfunktionen

Cirka 5 % av behandlade patienter utvecklar tyreoidafunktionsstörningar, vanligen hypotyreos. Detta är kopplat till behandlingen med pegIFN. Vid hypotyreos kan man oftast fortsätta den antivirala behandlingen med tillägg av substitutionsterapi. Behandlingsorsakad hypotyreos kan ibland vara reversibel efter avslutad HCV-behandling. Hypertyreos skall föranleda kontakt med endokrinolog.

Biverkningar av ribavirin

Den viktigaste biverkan av ribavirin är hemolytisk anemi; en genomsnittlig nedgång i Hb om cirka 20 g/L ses vid behandling. Därutöver kan ribavirin ge hudutslag och klåda. För en fullständig lista över biverkningar, se relevanta produktresuméer.

Faktaruta 6. Basal monitorering under och efter behandlingen (för rekommenderad provtagning inför behandlingen, se Faktaruta 1).

Prov	Tidpunkt
HCV-RNA kvantifiering	<i>(metod med detektionsgräns på 10–15 IU/mL)</i>
Behandling	
<i>Telaprevirbaserad</i>	efter 0, 4, 8, 12, och 24 veckor (och vid behandlingsslut om längre) *
<i>Boceprevirbaserad</i>	efter 0, 4 (post lead-in) 8, 12, 16, 24 och 28 veckors behandling (och vid behandlingsslut om längre)*
	<i>HCV-proteashämmare: Ett prov bör sparas i frys (-70 °C) från tidpunkten för avslutad behandling eller vid konstaterad relaps, för eventuell senare analys av resistensmutationer</i>
<i>PegIFN/RBV utan HCV-proteashämmare</i>	efter 4, 12 och 24 veckor, samt vid behandlingens slut om längre än 24 veckor. Även dag 7 (direkt före pegIFN dos 2 om förkortad behandling övervägs vid genotyp 2–3)
Uppföljande kontroll, alla	24 veckor efter avslutad behandling, samt vid ytterligare ett tillfälle, för att fastställa om SVR uppnåtts
Klinisk undersökning (inklusive vikt)	var tredje månad, samt vid behov
Blodstatus (B-Hb, B-LPK, B-Neutrofiler, B-TPK)	vecka 1, 2 och 4 och därefter minst var fjärde vecka
Leverstatus S-Bilirubin, S-ALAT	var fjärde vecka, oftare vid cirros
PK-INR, albumin	var fjärde vecka hos patienter med cirros
Tyreoidastatus (P-TSH, P-T4 fritt)	var tredje månad, samt sex månader efter avslutad behandling
Elektrolyter m.m. (Na, K, kreatinin, urat)	var fjärde vecka
P-ribavirin	överväg vid behandlingssvikt

*En mer intensiv initial HCV-RNA-provtagning (exempelvis vecka 1, 2 och 3 (telaprevir) respektive 5, 6 och 7 (boceprevir)) kan övervägas för att mer noggrant karaktärisera den initiala viruskinetiken. Observera att det för närvarande saknas data till stöd för att modifiera algoritmer (inklusive duration) för behandling med HCV-proteashämmarbehandling, på basis av sådan viruskinetik.

Monitorering och dosjustering under och efter behandlingen

I Faktaruta 6 ges förslag på lämplig basal monitorering under behandlingen.

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

Koncentrationsbestämning av ribavirin

Det saknas idag evidens för att rutinmässig plasmakoncentrationsstyrd dosering av ribavirin skulle öka sannolikheten för behandlingsrespons eller minska biverkningarna. Således finns i nuläget inget underlag för att rekommendera rutinmässig monitorering av ribavirinkoncentration vid behandling av HCV-infektion. Ribavirinkoncentrationsbestämning kan dock övervägas i händelse av behandlingssvikt eller avbruten behandling, då denna information kan ha värde vid nytt behandlingsförsök (Rekommendationsgrad C2).

Plasmakoncentrationsbestämning av ribavirin är indicerad när farmakokinetiken förväntas vara avvikande och den adekvata doseringen därför är oklar – exempelvis vid njurfunktionsnedsättning (se ovan) eller vid kraftigt avvikande kroppsstorlek. I dessa fall torde lämplig målkoncentration i allmänhet vara den som ses vid rekommenderade doser under vanliga farmakokinetiska förhållanden.

Vid steady-state, som inträder efter mer än fyra veckor hos njurfriska, nås vid viktbaserad dosering 1 000/1 200 mg/d (< > 75 kg) vanligen dalkoncentrationer på omkring 2 000–3 000 ng/mL (cirka 8–12 µmol/L). Hos individer med njurfunktionsnedsättning är halveringstiden förlängd och därmed också tiden till steady-state, som vid svår njurfunktionsnedsättning kan uppgå till flera månader. Hänsyn till detta bör tas vid tolkning av plasmakoncentrationsvärden.

Plasmakoncentration av ribavirin analyseras vid Avdelningen för Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm. Om möjligt bör prov tas vid slutet av dosintervall, strax före ny dos (dalvärde).

Dosjustering på grund av biverkningar

Dosreduktion påverkar sannolikheten för SVR i mindre grad än behandlingsuppehåll, som därför bör undvikas om möjligt.

Neutropeni och/eller trombocytopeni

I registreringsstudierna för pegIFN-preparaten har följande regler för dosreduktion använts:

- Vid neutrofilnivåer < 0,75 × 10⁹/L eller trombocytinivå < 50 × 10⁹/L: reduktion till 50–75 % av fulldos.
- Vid neutrofilnivåer under 0,5 × 10⁹/L respektive trombocytinivå under 25 × 10⁹/L, temporärt utsättande av interferon.

I klinisk praxis fortsätts dock ofta fulldosbehandling även vid lägre nivåer än dessa. Allvarliga infektionstillstånd till följd av neutropeni är ovanliga hos i övrigt friska individer. Eventuell dosreduktion bör göras efter individuell bedömning. Patienter med cirros är mer känsliga för infektioner och mycket låga neutrofilnivåer bör undvikas vid behandling av denna patientgrupp. Temporärt utsättande av interferon medför försämrat behandlingsresultat, och bör helst undvikas.

Anemi

I enlighet med produktinformationen för respektive ribavirinpreparat, baserat på registreringsstudierna, bör dosen sänkas vid B-Hb < 100 g/L och temporärt sättas ut vid B-Hb < 85 g/L. För att undvika stora dosreduktioner eller behandlingsuppehåll bör en snabb och tidig nedgång av hemoglobin (> 20–30 g/L under de första två till tre behandlingsveckorna) föranleda en tidig men måttlig sänkning av ribavirindosen med 200 mg. Högre Hb-gränser för dosreduktion/avbrott gäller för riskpatienter, till exempel de med koronarkärlssjukdom.

Telaprevir och boceprevir skall aldrig dosreduceras, och behandlingen måste avbrytas om pegIFN- eller ribavirinbehandlingen avslutas. Om ribavirinbehandlingen avbryts temporärt, men ej mer än cirka tio dagar (Rekommendationsgrad C2), kan HCV-proteashämmarbehandlingen dock fortsätta.

Användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer

Resultat från studier på senare år, både avseende pegIFN + ribavirin och avseende trippelbehandling med HCV-proteas-hämmare, har visat att sänkningar av ribavirindosen enligt produktresuméer på grund av interventionskrävande anemi inte påverkar sannolikheten för SVR hos patienter med normalt hemoglobin vid behandlingsstart (10,11,38). Detta gäller även patienter med cirros. Orsaken till detta torde vara att anemi är kopplat till högre ribavirinexponering. Därför kan erytropoesstimulerande behandling inte generellt rekommenderas vid HCV-behandling, utan sänkning av ribavirindosen är förstahandsstrategi vid interventionskrävande anemi. I andra hand kan erytropoesstimulerande behandling ges, om detta kan förhindra att ribavirin måste sättas ut.

Erytropoesstimulerande behandling rekommenderas till patienter med lågt hemoglobinvärde vid behandlingsstart eller med annan sjuklighet som ökar risken för att utveckla anemi av betydelse, exempelvis patienter med njursjukdom och patienter som är organtransplanterade (Rekommendationsgrad C2). Det finns i dagsläget ingen godkänd dosering för erythropoietin givet i samband med behandling av kronisk HCV. Bäst underlag finns för erythropoietin i dosen 10 000 IE upp till 40 000 IE subkutant per vecka (Rekommendationsgrad B2). Det är dock sannolikt att darbepoetin-alfa givet i motsvarande doser (50–150 µg/vecka) har likvärdig effekt (39) (Rekommendationsgrad C2). Vid insättning av erytropoesstimulerande behandling ska kontraindikationer liksom speciella biverkningar, till exempel aplasi av röda blodkroppar (PRCA) och tromboemboliska komplikationer, som i sällsynta fall kan uppträda i samband med behandling, beaktas.

Vad gäller användning av tillväxtfaktorer mot neutropeni och trombocytopeni är det inte möjligt att utfärda några generella behandlingsrekommendationer, då tillräckliga underlag saknas.

Uppföljning efter behandling

Bestämning av "sustained virological response" (SVR)

HCV-RNA bör analyseras vid behandlingens avslutande. Därefter kontrolleras HCV-RNA sex månader efter avslutad behandling, samt vid ytterligare ett tillfälle. Patienter som är HCV-RNA-negativa under denna uppföljningsperiod har nått SVR och anses smittfria och utläkta. Patienterna är dock fortsatt antikroppspositiva och får därför inte lämna blod eller vara organdonatorer. Patienterna bör också upplysas om att de inte är immuna mot ny HCV-infektion.

Resistens mot hepatit C-proteashämmare

Vid infektion med HCV föreligger viruset i form av en mångfald kvasispecies, varav den dominerande stammen sällan är HCV-proteashämmarresistent. HCV-stammar med resistensmutationer mot i nuläget tillgängliga HCV-proteashämmare förekommer dock i låga nivåer hos i princip alla patienter, även innan behandling. Hos 3–7 % av patienterna kan sådana detekteras med populationssekvensering, som är den metod som vanligen används vid klinisk resistensbestämning (10,11). Endast då interferonsvaret är mycket dåligt, exempelvis hos tidigare null responders, förefaller sådan baselineresistens minska sannolikheten för SVR. Bestämning av resistens vid baseline rekommenderas därför inte hos patienter som inte tidigare behandlats med en HCV-proteashämmare.

Vid behandling med HCV-proteashämmare sker en selektion av resistentastammar. Om behandlingen inte är kurativ utgör resistentastammar vanligen den dominerande populationen vid tiden för behandlingssvikt, vilket detekteras med populationssekvensering. Vid två års uppföljning kan sådan selekterad resistens i majoriteten av fallen inte längre detekteras (10,11). Det är för närvarande oklart om selekterad resistens vid icke-kurativ behandling med HCV-proteashämmare har några konsekvenser, exempelvis vid återbehandling med en läkemedelskombination som inkluderar samma eller korsresistent läkemedel.

Det rekommenderas att prov för resistensbestämning säkras vid konstaterad behandlingssvikt (avbruten behandling, virologiskt genombrott, relaps) för analys i händelse av att ny behandling planeras. Då ny behandling planeras för en patient som genomgått icke-kurativ exponering för HCV-proteashämmare bör även ny resistensbestämning göras.

Barn och ungdomar med kronisk HCV-infektion

Förekomsten av kronisk HCV-infektion hos europeiska barn är mindre än 0,5 %. Under det senaste decenniet har, enligt statistik från SMI, cirka 50 HCV-smittade i åldern 0–18 år anmälts årligen. Hälften av dessa var yngre än 16 år. Med

tanke på det förväntade antalet årligt smittade via mor-barnöverföring av viruset samt antalet barn som flyttar till Sverige från länder med högre prevalens av HCV-infektion, återspeglar denna siffra troligen en viss underdiagnostik.

Kliniskt kännetecknas HCV hos barn av få eller inga symtom. Risken för utveckling av kronicitet förefaller vara lika stor (55–80 %) som hos vuxna. Spontan virologisk utläkning efter vertikal smitta förekommer i begränsad omfattning fram till fem års ålder och har i en studie visat sig vara relaterat till barnets IL28B-genotyp (40).

Utredning och ställningstagande till behandling

Vid diagnostik av kronisk HCV gäller samma provtagningar som för vuxna. Tolkningen av serologisk diagnostik hos barn till HCV-infekterade mödrar försvåras dock av kvarvarande maternella antikroppar upp till 15 månaders ålder. Anti-HCV-prov vid 18 månaders ålder rekommenderas för screening av barn till smittade mödrar, och vid positivt utfall skall infektion konfirmeras med PCR för HCV-RNA. Barn med verifierad kronisk HCV bör följas årligen avseende HCV-RNA och leverfunktionsprover. Ställningstagande till antiviral terapi bör göras i samarbete med specialistklinik med erfarenhet av behandling av barn med kronisk HCV.

Effekten av kombinationsbehandling med pegIFN och ribavirin har nyligen beskrivits i tre studier med sammanlagt knappt 300 barn och ungdomar. I vardera en studie från USA respektive Europa gavs pegIFN-2a, och i en annan från Europa användes pegIFN-2b. Den sistnämnda ligger till grund för registreringen av pegIFN-2b för behandling av barn över tre års ålder med kronisk HCV i Sverige. Resultaten från de tre studierna bekräftar att behandlingseffekten för barn och ungdomar är aningen bättre än i vuxenstudier, med SVR på 50–60 % för genotyp 1 och 4, samt 80–90 % för genotyp 2 och 3 (41–43). Data saknas rörande förhållandet mellan IL28B-genotyp och behandlingssvar hos barn.

Kontraindikationer för behandling av barn är desamma som för vuxna (se ovan). Därutöver tillkommer risken för tillväxtrubbning, varför behandling inte rekommenderas under de mest intensiva tillväxtfaserna, det vill säga före tre års ålder och under puberteten. För behandling krävs en välmotiverad familj där barnet kan få adekvat stöd.

Om kontraindikationer för behandling saknas bör antiviral terapi lämpligen ges i den tidiga skolåldern. Viral genotypning har betydelse för prognostisering av behandlingssvikt och för planerad behandlingssvikt. Med tanke på potentiellt allvarlig långtidsprognos och gott behandlingssvar bör behandling övervägas till alla patienter med infektion med genotyp 2 och 3 (Rekommendationsgrad A1). För patienter med infektion med genotyp 1 och 4, där endast hälften av patienterna får kvarstående virologiskt svar vid behandling, kan leverbiopsi användas för att bedöma graden av leverskada och därigenom selektera patienter för behandling respektive fortsatt monitorering i avvaktan på framtida bättre behandlingsmöjligheter (Rekommendationsgrad B1).

Preparatval vid behandling av barn med kronisk HCV

Det finns ingen pediatrik studie som jämför pegIFN-2a med pegIFN-2b. Däremot är endast det sistnämnda preparat registrerat för barn med HCV i Sverige. I den studie som ligger till grund för registreringen användes dosen 60 µg/m²/vecka, vilket hos tonåringar ungefär motsvarar 1,5 µg/kg/vecka. För pegIFN-2a finns data som anger optimal dos till 100 µg/m²/vecka. Godkänd ribavirindos till barn är 15 mg/kg/dag.

För provtagning före och under behandling hänvisas till rekommendationen för vuxna. Dessutom ska längd- och viktutveckling följas vid varje provtagningstillfälle.

För närvarande finns inga för oss kända behandlingsstudier rörande HCV-proteashämmare till HCV-infekterade barn och ungdomar. Sådan behandling bör i nuläget endast ges inom ramen för kliniska prövningar.

Co-infektion med HCV och HIV

I en tid av välfungerande HIV-behandling är komplikationer till kronisk HCV en betydande orsak till morbiditet och mortalitet bland HIV-patienter. I Sverige uppvisar 15 % av HIV-patienterna antikroppar mot HCV.

Vem ska behandlas och när i förhållande till start av HIV-behandling?

- Samma rekommendationer avseende indikation och kontraindikationer för HCV-behandling gäller som för patienter utan samtidig HIV (Rekommendationsgrad A1). I ljuset av den läkemedelsutveckling som pågår är det framför allt patienter med F3–F4-fibros hos vilka behandling i nuläget bör övervägas. Prediktorer för behandlingsutfall är desamma som för patienter utan samtidig HIV (HCV-genotyp, IL-28B-genotyp, virusmängd, fibrosgrad, plasma IP-10 < 150 pg/mL vid baseline) (44).
- För patienter som inte påbörjat HIV-medicinering (antiretroviral terapi = ART) ges med fördel hepatitis C-behandling före insättning av antiretroviral behandling (ART) – förutsatt att hepatitis C-behandlingen bedöms vara avslutad innan immunstatus motiverar start av HIV-behandling. Härmed undviks läkemedelsinteraktioner och en potentiellt hög tabletbörda, i synnerhet när behandlingen innefattar nya HCV-proteashämmare (HCV-genotyp 1).
- Patienter med pågående ART ska ha stabil klinisk och virologisk kontroll avseende HIV-infektionen. Läkemedelsinteraktioner mellan antriretrovirala läkemedel

och HCV-proteashämmare skall noggrant beaktas (se stycke nedan). CD4-talet vid start av HCV-behandling (peg-IFN + ribavirin) har inte korrelerat till terapiutfallet för co-infekterade patienter med HCV-genotyp 2/3 (45). För patienter med infektion med genotyp 1 är behandlingssvaret (peg-IFN + ribavirin) sannolikt något sämre vid låga CD4-tal (46). Ett lågt CD4-tal trots längre tids framgångsrik virologisk kontroll utgör dock inte en kontraindikation för hepatitis C-behandling. Pågående eller nyligen genomgången opportunistisk infektion utgör däremot kontraindikation för hepatitis C-behandling.

Val av hepatitis C-behandling till patienter med HCV-HIV co-infektion**Behandling av HCV-genotyp 1**

HCV-proteashämmare är vid tidpunkten för denna rekommendation inte specifikt godkända för HIV-infekterade patienter; effekt- och säkerhetsstudier pågår. Preliminära data avseende behandling med telaprevir visar dock tidig respons (till och med vecka 24) som förefaller jämförbar med den man uppvisat hos HCV-monoinfekterade patienter (47). De studier som för närvarande pågår omfattar relativt få patienter och följer samma behandlingsalgoritmer (inklusive behandlingsdurationer) som nu är godkända för HCV-monoinfekterade. Slutresultat av kliniska prövningar för telaprevir eller boceprevir (eller andra direktverkande antivirala substanser) föreligger inte i skrivande stund. Om möjligt bör därför patienter med HCV/HIV-co-infektion behandlas i kliniska prövningar.

Om behandling i klinisk prövning inte är möjlig rekommenderas att HIV-infekterade patienter med genotyp 1 och stort behandlingsbehov (fibrosgrad F3–F4) behandlas på samma sätt som anges för HCV-monoinfekterade patienter (Rekommendationsgrad B2). För närvarande förordas på samma sätt telaprevir framför boceprevir. Samma stoppregler, behandlingsdurationer och doseringar av pegIFN och ribavirin rekommenderas som för patienter utan HIV-infektion (Rekommendationsgrad C2).

Det är av största vikt att HIV-behandlingen justeras som anges nedan, för att undvika olämpliga läkemedelsinteraktioner.

Behandling vid HCV-genotyp non-1

Dessa patienter behandlas på samma sätt som vid mono-infektion med HCV (se ovan).

Faktaruta 7. Behandlingstid och preparatval vid kronisk HCV hos barn.

	Genotyp 1 och 4	Genotyp 2 och 3
Behandlingstid	48 veckor	24 veckor
Dos pegIFN subkutant	pegIFN-2a, 100 µg/m ² /vecka eller pegIFN-2b, 60 µg/m ² /vecka	pegIFN-2a, 100 µg/m ² /vecka eller pegIFN-2b, 60 µg/m ² /vecka
Dos ribavirin per os	15 mg/kg och dygn delat på 2 doser	15 mg/kg och dygn delat på 2 doser

Förberedelse inför behandling**– justering av HIV-behandling**

Ett flertal HIV-läkemedel bör undvikas under HCV-behandling på grund av interaktioner. Vid behandling av HCV genotyp 1, som inkluderar HCV-proteashämmare, är problemet särskilt påtagligt, och endast ett fåtal HIV-regimer kan för närvarande rekommenderas.

Ribavirin och HIV-läkemedel

- Zidovudin medför markant ökad risk för anemi under hepatit C-behandling med ribavirin och skall undvikas (Rekommendationsgrad A1).
- Bakavir har i flera studier, men inte alla, korrelerat till sämre behandlingssvar vid behandling av HCV genotyp 1-infektion och bör undvikas (Rekommendationsgrad C2). Detta skulle kunna bero på en intracellulär interaktion då både abakavir och ribavirin är guanosinanaloger.
- Didanosin medför markant ökad risk för laktacidosis, varför didanosin ej skall ges (Rekommendationsgrad A1).
- Atazanavir hämmar bilirubinets konjugering. Risken för manifest ikterus ökar under sambehandling med ribavirin (hemolys).

HCV-proteashämmare och HIV-läkemedel

Om telaprevir eller boceprevir används finns ett antal läkemedelsinteraktioner att ta hänsyn till, och urvalet HIV-läkemedel som kan ingå i HIV-regimen är klart begränsat.

- Efavirenz kan ges i normal dosering tillsammans med telaprevir i ökad dos (1 125 mg × 3). Dosrekommendation för boceprevir givet med efavirenz saknas.
- Atazanavir/r kan användas med telaprevir utan dosjusteringar. Preliminära data indikerar att telaprevir medför ytterligare bilirubinstegring utöver den ökning som ribavirin/atazanavir medför, vilket medför risk för ikterus.
- Övriga HIV-proteashämmare kan för närvarande inte rekommenderas på grund av sänkta läkemedelskoncentrationer för både HIV-proteashämmarna och telaprevir, medan data för boceprevir saknas.
- Maraviroc är uttalat interaktionsbenäget (CYP3A respektive p-gp) och kan i avsaknad av data inte rekommenderas.
- Det finns ingen kliniskt signifikant interaktion mellan telaprevir och raltegravir, medan data saknas avseende eventuell interaktion mellan boceprevir och raltegravir.

Rekommenderad HIV-behandling då HCV-proteashämmare ges

- Vid telaprevirbaserad regim rekommenderas därmed i första hand tenofovir/emtricitabin + atazanavir/r (inga dosjusteringar), tenofovir + emtricitabin + efavirenz (med ökad dos telaprevir, se produktresumé Incivo) eller tenofovir + emtricitabin + raltegravir. Dessa rekommendationer förutsätter att rekommenderad HIV-behandling förväntas vara effektiv, på basen av behandlingshistoria och resistensbestämning.

- Vid boceprevirbaserad regim saknas för närvarande en specifik, modern HIV-behandlingsregim som är tillräckligt dokumenterad i interaktionshänseende.

Provtagning under behandling

Behandling med pegIFN och ribavirin medför ingen negativ effekt på den virologiska kontrollen av HIV; tvärtom ses ofta en sänkning av HIV-RNA-nivåerna om cirka 0,5 log₁₀ hos obehandlade patienter. Under behandling med pegIFN sjunker ofta absolutantalet CD4+ T-celler, vilket dock inte försämrar immunförsvaret; CD4 % förblir oförändrat eller stiger något. Således rekommenderas:

- gängse monitorering av HIV-RNA och T-celler (var fjärde till var sjätte månad)
- övrig provtagning som vid HCV-behandling av monoinfekterade patienter.

Behandling av HCV-infektion före och efter levertransplantation**Behandling före levertransplantation**

Möjlighet till behandling av HCV-infektionen före transplantation bör diskuteras med transplantationsenhet. Detta gäller särskilt patienter med hepatocellulär cancer och cirrosstadium Child-Pugh A, där behandlingsmålet är virusfrihet inför transplantation. Dessa patienter bör erbjudas HCV-proteashämmarbaserad behandling vid genotyp 1, enligt samma regim som övriga cirrospatienter. Som regel ska behandling ges fram till transplantationstillfället, eller om detta dröjer, en full behandlingsomgång.

Behandling av patienter med mer avancerad leverskada, Child-Pugh B, medför risker för svåra livshotande bakteriella infektioner och ytterligare dekomensation, och bör bara genomföras då utsikter till behandlingssvar är rimliga (det vill säga vid genotyp 2 eller 3, eftersom HCV-proteashämmare i nuläget ej kan ges till patienter med dekompen-serad leversjukdom). Patienter med Child-Pugh C ska inte behandlas före transplantation.

Behandling efter levertransplantation**Tidig behandling (4–6 veckor) efter transplantation (pre-emptiv behandling) eller behandling först vid histologiskt recidiv av hepatit?**

Alla patienter som är viremiska inför transplantationen får återfall med viremin redan när cirkulationen släpps på i den nysatta levern (48). För närvarande saknas data som stöder tidig behandling för att undvika ett senare histologiskt recidiv av hepatit (49). Hepatit C-behandling bör därför endast ges då histologiska tecken till recidiv konstaterats. För att diagnostisera histologiska recidiv är det nödvändigt med regelbundna biopsier enligt standardiserat protokoll. Den första görs vanligen vid ettårskontrollen eller tidigare vid biokemiska och kliniska tecken till tidigare recidiv. Härfter görs biopsier förslagsvis årligen. Det första ställningstagandet till behandling bör göras vid ettårsbiopsin, och baseras på fibrosutvecklingen. Behandling rekommenderas om fibrosstadium 1 eller mer konstateras redan vid ettårsbiopsin (Rekommendationsgrad B2).

Levertransplanterade patienter har ofta svårt att genomföra och tåla den antivirala behandlingen. Om man kan genomföra behandlingen kan man förvänta sig SVR i något lägre frekvens än hos icke transplanterade patienter som behandlas med samma regim. Även efter levertransplantation svarar patienter med infektion orsakad av genotyp 2 och 3 bättre än patienter med infektion orsakad av genotyp 1 och 4 vid behandling med pegIFN och ribavirin.

Behandlingsrekommendationer

Behandling ges med pegIFN + ribavirin. Rekommenderad behandlingsduration för genotyp 1 och 4 är 48 veckor, för genotyp 2 och 3 är den 24 veckor med övervägande om förlängd behandling om ett långsamt virus svar erhålls (Rekommendationsgrad B2).

Behovet av dossänkning på grund av nedsatt njurfunktion är mindre vid behandling med pegIFN-2a än med pegIFN-2b varför samma dosering som hos icke transplanterade patienter kan användas för pegIFN-2a. Tolerabilitet för ribavirin varierar kraftigt och är generellt sämre än hos icke transplanterade.

Darbepoetin/erythropoietinbehandling med start två veckor före påbörjad antiviral behandling bör ges till alla för att möjliggöra en adekvat ribavirindos (Rekommendationsgrad B2). Undantag är patienter med höga hemoglobinnivåer över eller nära övre normalvärdesgränsen. Ribavirin bör doseras med hänsyn tagen till njurfunktionen och kroppsvikten. Dosen som bör ges *var tolfte timme* kan räknas fram med hjälp av följande formel:

$$\text{Ribavirindosen (mg)} = 0,244 \times \text{koncentrationsmål} \times T \times (0,122 \times \text{Clcreat} + 0,0414 \times \text{kroppsvikt}).$$

Kreatininclearance (Clcreat) beräknas baserat på serum kreatinin, kroppsvikt, kön och ålder, enligt Cockcroft-Gaults formel (se www.fass.se), och målkoncentrationen för ribavirin sätts till 10 µmol/L. Doseringsintervallet (T) sätts till tolv timmar.

Upphåll i den antivirala behandlingen ska undvikas i möjligaste mån (Rekommendationsgrad A1). HCV-RNA-nivåer och viruskinetik ska monitoreras enligt samma schema som hos icke transplanterade. Om HCV-RNA fortfarande är detekterbart (> 10–15 IU/mL) vid behandlingsvecka 12 är sannolikheten för SVR mycket låg trots fortsatt behandling, och utsättning av behandling bör därför övervägas (50) (Rekommendationsgrad A1). Om HCV-RNA är negativt behandlingsvecka 4 och 12 är förutsättningarna för läkning mycket goda.

HCV-proteashämmare och levertransplanterade

Första generationens HCV-proteashämmare bör för närvarande inte generellt användas utanför kliniska studier på transplanterade patienter då läkemedelsinteraktion mellan dessa och kalcineurinhämmare (ciklosporin och takrolimus) är uttalad. Således ökar exponeringen för takrolimus 70-faldigt (sic) vid samtidig behandling med telaprevir, medan exponeringen för ciklosporin ökar 4–5-faldigt. Sannolikt påverkas inte telaprevirexponeringen signifikant (10). Interaktionsdata vid sambehandling med boceprevir och kalcineurinhämmare saknas, men då boceprevir, liksom telaprevir, är en stark CYP3A-hämmare förväntas signifikant ökad kalcineurinhämmarexponering också i detta fall, men möjligen mindre uttalat. Eventuell sambehandling kräver således intensiv monitorering av kalcineurinhämmarkoncentration samt dosjusteringar, både i samband med insättning och utsättning av HCV-proteashämmare. Därutöver saknas för närvarande studier av HCV-proteashämmare hos levertransplanterade, även om sådana i skrivande stund planeras. Det är angeläget att ta fram behandlingsregimer för denna patientgrupp där HCV-proteashämmare kan utnyttjas. I nuläget rekommenderas därför behandling av transplanterade patienter inom studieprotokoll.

Rekommendationernas styrka och underliggande evidens har graderats enligt EASLs skala, baserat på GRADE-systemet (32).

Evidens	Definition	
Hög kvalitet	Det är osannolikt att vidare forskning ändrar tilltron till effektestimatet.	A
Måttlig kvalitet	Det är sannolikt att vidare forskning påverkar tilltron till och bedömningen av effektestimatet.	B
Låg kvalitet	Det är mycket sannolikt att vidare forskning påverkar tilltron till och bedömningen av effektestimatet. Estimatet är att betrakta som osäkert.	C
Rekommendation		
Stark		1
Svag		2

Referenser

1. Strauss R, Torner A, Duberg AS, et al. Hepatocellular carcinoma and other primary liver cancers in hepatitis C patients in Sweden - a low endemic country. *J Viral Hepat* 2008;15: 531-7.
2. Gjertsen H, Weiland O, Oksanen A, et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm. *Transplant Proc* 2006;38: 2675-6.
3. Duberg AS, Pettersson H, Aleman S, et al. The burden of hepatitis C in Sweden: a national study of inpatient care. *J Viral Hepat*; 18:106-18.
4. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;51: 655-66.
5. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125: 80-8.
6. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345: 1452-7.
7. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006;43:923-31.
8. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:557-76.
9. Wejdmark A, Weiland O. [Measurement of liver elasticity can differentiate high and low grade fibrosis. New method can reduce the need of liver biopsy in chronic hepatitis C]. *Lakartidningen* 2009;106:3420-3.
10. European Public Assessment Report (EPAR) Incivo. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2011.
11. European Public Assessment Report (EPAR) Victrelis. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2011.
12. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
13. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011;54:887-93.
14. Boesecke C, Vogel M. HIV and hepatitis C co-infection: acute HCV therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:459-64.
15. Arends JE, van Assen S, Stek CJ, et al. Pegylated interferon-alpha monotherapy leads to low response rates in HIV-infected patients with acute hepatitis C. *Antivir Ther* 2011;16:979-88.
16. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
17. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24.
18. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
19. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;140: 459-68 e1; quiz e14.
20. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376: 705-16.
21. Flamm S, Lawitz E, Jacobson IM, et al. High Sustained Virologic Response Among Genotype 1 Previous Non-responders and Relapsers to Peginterferon/Ribavirin when Re-treated With Boceprevir Plus Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. Poster 1366 EASL, Vienna, Austria 2011.
22. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011;141: 881-9 e1.
23. Weiland O, Hollander A, Mattsson L, et al. Lower-than-standard dose peg-IFN alfa-2a for chronic hepatitis C caused by genotype 2 and 3 is sufficient when given in combination with weight-based ribavirin. *J Viral Hepat* 2008;15: 641-5.
24. Manns M, Zeuzem S, Sood A, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55: 554-63.
25. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008;47:1837-45.
26. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, et al. Weight-adjusted dosing of ribavirin and importance of hepatitis C virus RNA below 1000 IU/mL by day 7 in short-term peginterferon therapy for chronic genotype 2/3 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2008;48:695.
27. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35-42.
28. von Wagner M, Huber M, Berg T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522-7.
29. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553-9.
30. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
31. Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:388-97.
32. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
33. Khattab MA, Ferenci P, Hadziyannis SJ, et al. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *J Hepatol*; 54:1250-62.
34. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
35. Aleman S, Rahbin R, Davidsdottir L, et al. Risk of hepatocellular carcinoma and liver complications in patients with HCV associated liver cirrhosis in a cohort of 490 patients: long-term effects of sustained virological response. Abstract OP 4238th, United European Gastroenterology Week, Barcelona, Spain. 2010.
36. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:652-7.
37. Bruno S, Crosignani A, Faccioto C, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069-76.
38. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology* 2010;139:1602-11, 11 e1.
39. Younossi ZM, Nader FH, Bai C, et al. A phase II dose finding study of darbepoetin alpha and filgrastim for the management of anaemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hepat* 2008;15:370-8.
40. Ruiz-Extremera A, Munoz-Gamez JA, Salmeron-Ruiz MA, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011;53:1830-8.
41. Sokal EM, Bourgeois A, Stephenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827-31.
42. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:450-8 e1.
43. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501-7.
44. Dore GJ, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, et al. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2007;21:1555-9.
45. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:36-49.
46. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.

47. Sherman KE, Rockstroh JK, Dieterich DT, et al. Telaprevir Combination with PegInterferon alfa-2a/Ribavirin in HCV/HIV Coinfected Patients: 24 week Treatment Interim Analysis, Abstract LB-8 AASLD, San Francisco, USA 2011.
48. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–7.
49. Shergill AK, Khalili M, Straley S, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:118–24.
50. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, et al. A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:1009–17.

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemiddelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Specialistläkare, med dr Soo Aleman
Gastrocentrum Medicin/Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, docent Per Björkman
Infektionskliniken Malmö
Skånes universitetssjukhus, Malmö
205 02 Malmö

Överläkare, med dr Ann-Sofi Duberg
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Överläkare, docent Björn Fischler
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare Filip Josephson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare Olle Karlström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare, docent Martin Lagging
Virologen och infektion
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Överläkare Karin Lindahl
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Magnus Lindh
Viruslaboratoriet
Guldhedsgatan 10 B
413 46 Göteborg

Professor Gunnar Norkrans
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra sjukhuset
416 85 Göteborg

Överläkare, docent Robert Schvarcz
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, smittskyddsläkare Stephan Stenmark
Smittskyddsenheten Västerbotten
901 89 Umeå

Överläkare, docent Hans Verbaan
Gastrokliniken
Skånes universitetssjukhus, Malmö
Postrum 35
205 02 Malmö

Professor Ola Weiland
Infektion I 73
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, docent Rune Wejstål
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra sjukhuset
413 85 Göteborg

Överläkare, docent Johan Westin
Infektion och klinisk virologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Apotekare, Farm dr Pernilla Örtqvist
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala