

Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn

– kunskapsunderlag

Utvecklingen inom hepatit-C-området går mycket snabbt. Sedan 2011 har sofosbuvir, den första RNA-polymeras-hämmaren, och simeprevir, en andra generationens proteashämmare, godkänts och ytterligare ett antal HCV-läkemedel är under utredning av den europeiska läkemedelsmyndigheten. För att möta sjukvårdens behov av ett uppdaterat kunskapsunderlag ordnade därför Läkemedelsverket och Referensgruppen för antiviral terapi ett expertmöte i april 2014. Utifrån detta möte har nedanstående kunskapsunderlag sammanställts.

Förkortningar

HCC: Hepatocellulär cancer

HCV: Hepatit C-virus

PegIFN: Peginterferon alfa

SVR: *Sustained virologic response*. Omätbar virusnivå i plasma 12–24 veckor efter avslutad behandling.

DAA: Direktverkande antiviral substans

Läkemedelsutveckling för behandling av hepatit C-virusinfektion

Hösten 1999 presenterade Läkemedelsverket och Referensgruppen för antiviral terapi behandlingsrekommendationer för hepatit C-virus (HCV)-infektion hos vuxna och barn. Rekommendationerna uppdaterades 2002, 2008 och 2011.

De senaste åren har utvecklingen av direktverkande antivirala läkemedel för behandling av hepatit C-virusinfektion (HCV) varit mycket dynamisk. Med direktverkande antivirala läkemedel menas preparat som verkar genom att direkt påverka något steg i virusets replikationscykel.

Under första halvåret 2014 godkändes nukleotidanalogen sofosbuvir och NS3/4A-proteashämmaren simeprevir i Europa. Flera andra läkemedel är för närvarande under regulatorisk bedömning inom EU. För dessa har fas III-studier publicerats i vetenskapliga tidskrifter samt presenterats på kongresser. Flera av dessa studier har visat på bättre resultat av läkemedelskombinationer utan interferon än vad som tidigare uppnåtts med interferonbaserade behandlingar. Interferonfria behandlingar har även stora fördelar ur biverknings- och säkerhetshänseende. Mot bakgrund av detta har expertgruppen tagit ställning för att behandling med läkemedelskombinationer utan peg-IFN generellt sett är att föredra som förstahandsalternativ.

I en del situationer har expertgruppen valt att på basen av offentligt tillgängliga data diskutera användning av läkemedel som inte är godkända vid tidpunkten för publikation av

detta kunskapsunderlag och därför inte är tillgängliga annat än genom *compassionate use*-program alternativt licensförskrivning. I båda fallen förutsätter detta att godkända alternativ inte är lämpliga och att företaget tillhandahåller läkemedlet. För mer information om licensförskrivning och *compassionate use* hänvisas till Läkemedelsverkets föreskrift LVFS 2012:21 (licensförskrivning) och www.lakemedelsverket.se.

Förekomst och prognos

HCV-infektion har en genomsnittlig prevalens i världen på drygt 2 %, med stora variationer mellan olika länder och regioner. Världshälsoorganisationen (WHO) beräknar att det globalt finns ungefär 170 miljoner HCV-infekterade. I Sverige uppskattas prevalensen till $\leq 0,5$ % vilket motsvarar cirka 45 000 personer. Omkring 2 000 nya patienter med HCV anmäls enligt smittskyddslagen årligen i Sverige. In-travenöst missbruk är idag den dominerande smittvägen i västvärlden.

HCV-infektioner har varierande förlopp och prognos (1). Studier har visat att cirka 25 % spontant läker ut sin infektion inom 6–12 månader efter smittotillfället, men utläkningsfrekvensen varierar och är högre hos kvinnor och unga individer. Övriga 75 % utvecklar en kronisk infektion, som i allmänhet har en långsam progress. Många patienter med kronisk HCV-infektion förblir asymtomatiska under lång tid, med normala transaminaser vid upprepade tillfällen och oftast lindrig leverskada. Även en stor andel av patienterna med förhöjda transaminaser har lindriga till måttliga leverförändringar under lång tid. Närmare 20 % (4–24 %) av de med kronisk HCV-infektion bedöms dock utveckla levercirros redan inom 20 år från smittotillfället. Fibrosutvecklingen anses inte vara linjär, utan progressionstakten förefaller öka med stigande ålder och infektionsduration. Riskfaktorer för cirrosutveckling är framförallt hög/måttlig alkoholkonsumtion, hög ålder vid smittotillfället, hög inflammatorisk aktivitet i levern (ALAT-nivå eller histologisk inflammationsgrad), manligt kön och co-infektion med kronisk hepatit B eller hiv. Även fetma och diabetes mellitus försämrar prognosen. Virusnivån i plasma har inte en säker-

ställd prognostisk betydelse för naturalförloppet. Infektion med HCV-genotyp 3 tycks ge en snabbare fibroprogression än övriga genotyper.

Bland patienterna med cirros insjuknar 1–4 % per år i hepatocellulär cancer (HCC). I Europa och i USA ses en femårig kumulativ risk för HCC på 17 % (2). Levercirros eller levercancer till följd av HCV-infektion ökar i Sverige (3) och nu utförs nästan 30 % av alla levertransplantationer i Sverige på hepatit C-infekterade individer (4).

Förutom leverkomplikationer hos patienter med etablerad cirros kan även extrahepatiska sjukdomsmanifestationer av HCV-infektionen ha betydelse för patientens hälsa. Exempel på sådana är kryoglobulinemi-associerad vaskulit och utveckling av non-Hodgkin lymfom efter flera decenniers sjukdomsförlopp. Flera studier har också påvisat sämre livskvalitet hos patienter med kronisk HCV-infektion, med kognitiv dysfunktion, trötthet och depression.

Vilka patienter bör behandlas?

Behandling vid akut HCV-infektion

Behandling av patienter med akut HCV-infektion kan förhindra utveckling av kronisk hepatit (5).

Tidigare har rekommendationen varit att vissa patienter med akut HCV-infektion bör behandlas med pegIFN i 24 veckor. Detta gäller inte längre, då behandling av kronisk infektion förväntas vara effektiv även vid ett senare skede om det blir nödvändigt (evidens-/rekommendationsgrad B2).

Behandling vid kronisk HCV-infektion

Målet för behandling av *kronisk* HCV-infektion är att förhindra utveckling av cirros, eftersom det medför signifikant risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Hos patienter som redan utvecklats cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och HCC. När cirros väl har utvecklats föreligger en bestående, förhöjd risk för HCC även efter virologisk utläkning. Det är alltså centralt att patienter som ännu inte har cirros behandlas innan cirros har uppstått. Hänsyn bör också tas till att övergången från fibrosstadium F3 (bryggfibros, se nedan) till F4 (cirros) kan vara svår att diagnostisera exakt. Behandling ska därför inte fördröjas för patienter med fibrosstadium F3, och helst ges redan innan F3 nåtts.

Fram tills nyligen ingick ett alfa-interferonpreparat i alla godkända behandlingsregimer för HCV-infektion. Interferoner är kontraindicerade vid dekompenenserad leversjukdom. Effekten av interferonbaserad behandling är nedsatt hos patienter med avancerad leversjukdom, bland annat på grund av låg tolerabilitet. Detta gäller även patienter som genomgått levertransplantation; utan behandling ses alltid återfall av HCV-infektion i transplantatet. Den ökade möjligheten att behandla patienter med dekompenenserad leversjukdom är en betydelsefull vidgning av behandlingsindikationen för HCV-infektion jämfört med tidigare (se vidare nedan).

Det virologiska målet är att nå *sustained virologic response* (SVR). I klinisk praxis definieras SVR som omätbart HCV-RNA i plasma 12–24 veckor efter avslutad behandling och motsvarar en botad infektion. Vid extrahepatiska manifestationer, som kryoglobulinorsakad vaskulit eller glomerulonefrit, är antiviral behandling också angelägen och kan innebära att de immunrelaterade sjukdomsmanifestationerna går i regress. En lyckad behandling innebär inte enbart att risken för allvarlig leversjukdom eller andra sjukdomar minskar eller försvinner. SVR innebär även att patienten blir smittfri. Detta har särskilt stor betydelse för att eliminera risken för till exempel mor-barn smitta vid graviditet och förlösning (1–5 % risk) eller för sexuell smitta.

Det är viktigt att i varje enskilt fall ta ställning till om patienten har nytta av behandlingen redan nu, eller om det går att avvakta. Förutom graden av leverskada bör andra faktorer, som patientens ålder, hälsotillstånd och annat som kan påverka den förväntade livslängden, vägas in, liksom patientens egna önskemål. Sannolikheten för gynnsamt terapisvar, risken för biverkningar och patientens förmåga att genomföra behandlingen ska också beaktas. De nya, interferonfria behandlingarna medför mycket enklare tablettbaserad behandling under relativt kort tid och utan de uttalade biverkningar som karakteriserar interferonbaserad behandling. Fler patienter kommer därför nu att kunna genomgå en behandling.

Bedömning av fibrosstadium

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk HCV-infektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framför allt fibrosstadium har stor betydelse. Denna skattning har vanligen gjorts med hjälp av leverbiopsi. På senare tid har det blivit allt vanligare att icke-invasiv fibrosskattning ersätter leverbiopsi. Med en kombination av validerade biomarkörer i blod och leverelasticitetsmätning (med exempelvis FibroScan) kan en tillräckligt god fibrosskattning ofta göras (6,7). Framför allt diagnostiseras frånvaro av fibros samt cirros med relativt hög säkerhet genom icke-invasiv leverelasticitetsmätning (8). Bedömning med icke-invasiva mätningar refererar till samma histologiska fibrosstadiindelning som leverbiopsi. Fibrosstadiet anges enligt Batts och Ludwig eller Metavir i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros (9,10). Leverbiopsi ger mer information än endast fibrosskattning och är dessutom av värde när icke-invasiv fibrosbedömning fallerar, eller om andra orsaker till leversjukdom än kronisk hepatit C misstänks. Vid leverbiopsi är det väsentligt att en erfaren leverpatolog gör bedömningen, att biopsimaterialet är tillräckligt och att risken för så kallad *sampling error* (att provmaterialet inte är representativt för resten av levern) beaktas när biopsifunden vägs in i behandlingsbeslutet.

Prioritering för behandling enligt fibrosstadium

- *Patienter med fibrosstadium 3–4 (F3, F4):* Då bryggfibros (F3) eller cirros (F4) föreligger bör patienten behandlas vid tidigaste lämpliga tillfälle (evidens-/rekommendationsgrad A1).

- *Patienter med fibrosstadium 2 (F2)*: Behandling är av stort medicinskt värde för att förhindra fortsatt sjukdomsutveckling. Behandlingsstarten kan i de flesta fall senareläggas något eller några år utan att det påverkar prognos eller behandlingsresultat (evidens-/rekommendationsgrad B1).
- *Patienter med fibrosstadium 0–1 (F0, F1)*: Detta innebär ingen eller obetydlig fibros. Vid dessa fibrosstadier kan man vanligen avvakta med behandling och följa patienten avseende eventuell progress av sjukdomen (evidens-/rekommendationsgrad B2). Patienter med dessa fibrosstadier är utifrån levermedicinska grunder lågt prioriterade för behandling (evidens-/rekommendationsgrad B1).

Övriga behandlingsindikationer

- Levertransplanterade bör behandlas vid tidigaste lämpliga tillfälle (se nedan, evidens-/rekommendationsgrad A1). Övriga organtransplanterade bör handläggas på samma sätt, eftersom snabbare fibrosutveckling förväntas även hos dessa patienter på grund av given immunosuppression (evidens-/rekommendationsgrad B1).
- Vid extrahepatiska manifestationer, till exempel symptomgivande kryoglobulinemi med vaskulit eller glomerulonefrit, rekommenderas behandling oberoende av fibrosstadium (evidens-/rekommendationsgrad A1).
- Kvinnor som önskar bli gravida (inklusive IVF-behandling) bör, om det inte ur fertilitetssynpunkt eller av annat skäl är olämpligt, behandlas före graviditeten för att inte riskera att barnet smittas i samband med förlösningen (evidens-/rekommendationsgrad A1). I dessa fall rekommenderas om möjligt ribavirinfri behandling (evidens-/rekommendationsgrad A1). Erfarenhet av behandling av HCV under graviditet saknas, och rekommenderas inte i det generella fallet.
- Patienter som upplever att HCV-infektionen har en stark negativ påverkan på livskvalitet eller psykosocial situation, kan i utvalda fall behandlas oberoende av fibrosstadium (evidens-/rekommendationsgrad B2).

Bedömning av faktorer som påverkar behandlingsval och sannolikhet för SVR

HCV-genotyp ska bestämmas innan behandling eftersom den påverkar preparatval, behandlingstid och sannolikheten för SVR. En ny bestämning av HCV-genotyp kan vara aktuell inför ny behandling efter relaps (se nedan). En annan faktor som påverkar behandlingssvaret är genetisk polymorfism vid IL28B. Detta har betydelse för det virologiska svaret framför allt när interferon ingår i behandling av infektion med genotyp 1 (se bakgrundsdokument). Andra faktorer som kan påverka behandlingsutfall, med varierande betydelse beroende av klinisk situation och behandlingsmodalitet, är ålder (bättre utfall för yngre patienter), viruskoncentration i plasma (bättre utfall vid låg nivå), fibrosgrad (sämre utfall vid avancerad fibros) och förekomst av metabolt syndrom (prognostiskt negativt). Vid behandling med rekommenderade interferonfria regi-

mer har dessa faktorer dock betydligt mindre (i vissa fall ingen) påverkan på behandlingsresultatet än med tidigare interferonbaserade behandlingar.

Före behandlingsstart är det viktigt att patienten är välinformerad om biverkningar och förstår betydelsen av god följsamhet och täta kontroller. Patienten bör avstå från alkohol under behandlingen. En noggrann genomgång och dokumentation av patientens övriga läkemedel är viktig med tanke på risken för interaktioner (se nedan). På grund av ribavirins teratogenicitet är det också mycket viktigt att patienten förstår nödvändigheten av att undvika graviditet (se avsnitt om kontraindikationer). Även vid behandling med andra antivirala läkemedel bör graviditet undvikas, eftersom erfarenhet av behandling under graviditet saknas.

Vaccination mot hepatit A och B

Patienter med kronisk HCV-infektion riskerar allvarligare förlopp om de drabbas av hepatit A eller B än leverfriska personer. Av denna anledning rekommenderas hepatit A- och hepatit B-vaccination till personer med kronisk HCV-infektion (evidens-/rekommendationsgrad B2).

Provtagning inför behandling

Basal utredning ska vara utförd och kompletteras vid behov inför behandlingsstart (se Faktaruta 1).

Faktaruta 1. Basal utredning och provtagning då kronisk hepatit C-infektion konstaterats

HCV-RNA-kvantifiering i plasma

HCV-genotypning

Anti-hiv, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HAV

Autoantikroppar (ANA, SMA, AMA)

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

S-albumin, S-bilirubin, PK-INR

S-ASAT, S-ALAT, S-ALP, S-GGT

S-Na, S-K, samt S-kreatinin för beräkning av kreatininclearance

S-järn, S-TIBC/järnmättnad, S-ferritin

P-elfores

P-glukos

Fibrosskattning (se ovan)

Vid cirros ska screening för esofagusvaricer och HCC utföras (gastroskopi, ultraljud)

Innan behandling av patient med HCV-infektion påbörjas bör dessutom följande prover tas

Graviditetstest hos kvinnor

IL28B-genotyp (när den förväntas påverka val av behandling)

Om interferonbaserad behandling planeras

P-TSH, P-T4

Urinsticka

Behandling av kronisk HCV-infektion

Behandling bör skötas på specialistklinik. Följande rekommendation gäller för patienter med kompenserad leversjukdom. I Tabell I ges en preparatöversikt.

Genotyp 1

I första hand bör sofosbuvir ges i kombination med proteas-hämmaren simeprevir eller med en NS5A-hämmare, daklatasvir eller ledipasvir (evidens-/rekommendationsgrad A1). Kombinationen av ABT-450, ombitasvir och dasabuvir, tre peroral direkt verkande antivirala läkemedel med olika verkningmekanism, har i studier visat likartad effekt som dessa sofosbuvirbaserade förstahandsalternativ. Behandlingen bör i allmänhet ges i 12 veckor. Hos patienter med cirros bör behandlingstiden vara 12–24 veckor i enlighet

med produktinformationen för respektive preparat. Ribavirintillägg bör ges i enlighet med produktresumé.

Rekommendationen ovan gäller behandlingsnaiva patienter samt patienter som tidigare behandlats med pegIFN och ribavirin. Det är dock oklart om simeprevir och andra kommande NS3/4A-proteas-hämmare har full aktivitet hos patienter som tidigare behandlats med telaprevir eller boceprevir men inte läkt ut. Till dessa patienter rekommenderas därför sofosbuvir + NS5A-hämmare i 12 veckor (evidens-/rekommendationsgrad A1). Hos patienter med cirros och andra negativa prognostiska faktorer har högre relapsfrekvens setts vid 12 än vid 24 veckors behandling (se respektive preparats produktresumé för rekommenderad behandlingstid samt för information om när ribavirintillägg bör övervägas).

Tabell I. Direktverkande antivirala läkemedel mot HCV som antingen är godkända eller är under utredning för godkännande inom EU.

Substansklass	Specificitet	Kombinationer
Hämmare av NS5B (RNA-polymeras)		
<i>Nukleotidanalogue (NUC)</i>		
Sofosbuvir (Sovaldi, godkänd januari 2014)	Hög aktivitet mot alla genotyper. Mycket hög resistensbarriär	Utvärderad i kombination med ribavirin, pegIFN och ribavirin, samt med simeprevir, daklatasvir eller ledipasvir, med eller utan ribavirin.
<i>Icke-nukleos(t)id hämmare</i>		
Dasabuvir (under regulatorisk bedömning)	Aktivitet mot genotyp 1. Låg resistensbarriär.	Utvärderad i kombination med ABT-450 och ombitasvir, med och utan ribavirin.
Hämmare av NS3/4A (proteas)		
Telaprevir (Incivo, godkänd 2011)	Godkänd för behandling av genotyp 1. Ej aktuell för andra genotyper. Låg resistensbarriär.	Ges i kombination med pegIFN och ribavirin.
Boceprevir (Victrelis, godkänd 2011)	Godkänd för behandling av genotyp 1. Ej aktuell för andra genotyper. Låg resistensbarriär.	Ges i kombination med pegIFN och ribavirin.
Simeprevir (Olysio, godkänd maj 2014)	Hög aktivitet mot genotyp 1 och 4. Ingen aktivitet mot genotyp 3. Låg resistensbarriär.	Utvärderad i kombination med sofosbuvir, med och utan ribavirin, samt i kombination med pegIFN och ribavirin
ABT-450 (under regulatorisk bedömning)	Hög aktivitet mot genotyp 1 och 4. Nedsatt aktivitet mot genotyp 3. Låg resistensbarriär.	Utvärderad i kombination med ombitasvir, med eller utan dasabuvir, med och utan ribavirin. Kommer endast co-formulerad med ombitasvir och ritonavir (farmakokinetisk enhancer)
Hämmare av NS5A (multifunktionellt protein)		
Daklatasvir (under regulatorisk bedömning)	Hög aktivitet mot genotyp 1 och 4. Genotyp 2 och 3 är något mindre känsliga <i>in vitro</i> . Låg resistensbarriär.	Utvärderad i kombination med sofosbuvir, med och utan ribavirin, samt i kombination med pegIFN och ribavirin
Ledipasvir (under regulatorisk bedömning)	Hög aktivitet mot genotyp 1 och sannolikt även 4. Genotyp 2 och 3 är mindre känsliga <i>in vitro</i> . Låg resistensbarriär.	Utvärderad i kombination med sofosbuvir, med och utan ribavirin. Kommer endast co-formulerad med sofosbuvir
Ombitasvir (under regulatorisk bedömning)	Hög aktivitet mot genotyp 1 och 4. Sannolikt aktivitet mot genotyp 2 och 3. Låg resistensbarriär.	Utvärderad i kombination med ABT-450, med eller utan dasabuvir, med och utan ribavirin. Kommer endast co-formulerad med ABT-450 och ritonavir (farmakokinetisk enhancer).

Ett alternativ till patienter som inte har cirros och som antas tåla interferon är sofosbuvir + pegIFN + ribavirin i 12 veckor (evidens-/rekommendationsgrad B1). Detta rekommenderas dock inte i första hand eftersom behandling med pegIFN inte tolereras lika väl som behandlingar utan, och det finns viss risk för allvarliga, bestående biverkningar.

Genotyp 2

I första hand bör sofosbuvir + ribavirin ges i 12 veckor (evidens-/rekommendationsgrad A1). Ökad relapsfrekvens har setts hos patienter med cirros och andra negativa prognostiska faktorer, som tidigare svikt på interferonbaserad behandling (bakgrundsdokument publiceras senare). Förlängning till 16–24 veckor kan övervägas i sådana fall. Den absoluta nyttan med detta är dock dåligt definierad (evidens-/rekommendationsgrad C2).

Ett alternativ till patienter som inte har cirros, antas tåla interferon och har andra gynnsamma faktorer för virologisk respons är peginterferon + ribavirin i 12–16 veckor (evidens-/rekommendationsgrad A2). Detta bedöms dock inte vara ett förstahandsalternativ eftersom behandling med pegIFN inte tolereras lika väl som behandlingar utan, och det finns viss risk för allvarliga, bestående biverkningar.

Genotyp 3

Chansen för SVR med de interferonfria behandlingar som är godkända i nuläget är lägre vid genotyp 3-infektion än vid andra genotyper. Därför rekommenderas behandling i första hand för dem som har fibrosstadium \geq F3. De med lägre fibrosstadium bör vänta tills effektivare interferonfria behandlingar är tillgängliga om interferonfri behandling är indicerad.

Till patienter med avancerad leversjukdom (F3/F4, kompenserad leversjukdom) bör sofosbuvir ges i kombination med NS5A-hämmare och ribavirin i 12–24 veckor (evidens-/rekommendationsgrad C1). Alternativ till detta inkluderar sofosbuvir + ribavirin i 24 veckor (evidens-/rekommendationsgrad A1) eller sofosbuvir + pegIFN + ribavirin i 12 veckor om patienten bedöms tåla interferon (evidens-/rekommendationsgrad A1).

Ett alternativ för patienter som inte har cirros, antas tåla interferon och har andra gynnsamma faktorer för virologisk respons är pegIFN + ribavirin i 12–16 veckor (evidens-/rekommendationsgrad A2). Detta bedöms dock inte vara ett förstahandsalternativ eftersom behandling med pegIFN inte tolereras lika väl som behandlingar utan, och det finns viss risk för allvarliga, bestående biverkningar.

Genotyp 4

I första hand bör sofosbuvir ges i kombination med simeprevir i 12 veckor (evidens-/rekommendationsgrad C1). Förlängd behandling till 24 veckor, samt ribavirintillägg, kan övervägas till patienter med cirros och andra negativa prognostiska faktorer. Ett alternativ för patienter som inte har cirros och som antas tåla interferon (både tidigare behandlade och obehandlade), är sofosbuvir + pegIFN + ribavirin i 12 veckor (evidens-/rekommendationsgrad B1). Detta bedöms dock inte vara ett förstahandsalternativ eftersom behandling med pegIFN inte tolereras lika väl som behandlingar utan, och det finns viss risk för allvarliga, bestående biverkningar.

Speciella patientkategorier

Behandling av patienter med kompenserad levercirros

Dessa patienter löper en högre risk än andra att få allvarliga biverkningar av interferon på grund av uttalad trombocytopeni och neutropeni, varför interferonfria behandlingar starkt rekommenderas (evidens-/rekommendationsgrad A1). Generellt gäller att behandlingsresultaten är sämre för patienter med cirros än för patienter med lägre fibrosgrad, även vid interferonfria behandlingar. Regelbundna, vanligen halvårsvisa, kontrollundersökningar med ultraljud för bedömning av eventuell HCC-utveckling rekommenderas fortgå även vid utläkning (evidens-/rekommendationsgrad B2). Patienter med konstaterad levercirros bör erbjudas undersökning med gastroskopi för att diagnosticera eventuella varicer och därefter fortsatt uppföljning enligt lokala rutiner och vårdprogram för övervakning av varicer vid levercirros. För patienter med HCV-orsakad cirros men som inte haft varicer är det förmodligen i det generella fallet inte nödvändigt med fortsatta gastroskopikontroller efter utläkning av HCV-infektionen. Om och när gastroskopikontroller ska avslutas bör dock bedömas från fall till fall med hänsyn till andra riskfaktorer för cirrosprogress (evidens-/rekommendationsgrad C2).

Behandling av patienter med dekomparerad levercirros

Dessa patienter bör skötas i samråd med leverspecialist på ett levertransplantationscentrum och levertransplantation bör övervägas. Det föreligger en omedelbar behandlingsindikation och pegIFN-behandling är kontraindicerat på grund av risk för allvarliga bakteriella infektioner och ökad dekomparation, med ökad mortalitet som följd (evidens-/rekommendationsgrad A1).

Genotyp 1

Förstahandsbehandling är sofosbuvir + NS5A-hämmare + ribavirin i 24 veckor (evidens-/rekommendationsgrad C2). Det är i nuläget oklart om ribavirin ger en tilläggsseffekt i denna situation men i brist på data är rekommendationen att ribavirin ges som del i behandlingen om patienten förväntas tåla det.

Alternativt kan simeprevir användas i kombination med sofosbuvir, med eller utan ribavirin, förutsatt att patienten inte tidigare har fått telaprevir eller boceprevir (på grund av trolig korsresistens, evidens-/rekommendationsgrad C2). Vid simeprevirbehandling ses ofta en ökning av bilirubinkoncentration i plasma utan transaminasstegring eftersom simeprevir hämmar det konjugerade bilirubinet utsöndring via gallan. Detta kan möjligtvis utgöra en differentialdiagnostisk svårighet vid leverfunktionsbedömning.

Kombinationen av ABT-450, ombitasvir, dasabuvir och ribavirin har studerats hos patienter med kompenserad cirros och genotyp 1-infektion. Vid Child-Pugh B-, och framför allt C-cirros, ökar dock exponeringen för ABT-450. Då ABT-450 uppvisat dosberoende, och därmed exponeringsberoende, tendens att ge transaminasstegringar, rekommenderas i nuläget inte denna kombination till patienter med dekompenenserad leversjukdom.

Genotyp 2

Förstahandsbehandling är sofosbuvir + ribavirin i 12–24 veckor (evidens-/rekommendationsgrad B2).

Genotyp 3

Förstahandsbehandling är sofosbuvir + NS5A-hämmare tillsammans med ribavirin i 24 veckor (evidens-/rekommendationsgrad C2). Simeprevir ska inte användas vid behandling av genotyp 3-infektion.

Genotyp 4

Behandlingsalternativen är sofosbuvir + ribavirin i 24 veckor eller sofosbuvir + NS5A-hämmare med eller utan ribavirin i 12–24 veckor (evidens-/rekommendationsgrad C2). Sofosbuvir + simeprevir, med eller utan ribavirin, i 12–24 veckor kan också ges efter övervägande, med uppmärksamhet på risker för bilirubinstegringar.

Behandling av patienter med njurinsufficiens

Njurtransplantation är en kontraindikation till interferonbehandling. Det är därför i vissa fall angeläget att behandla HCV-infektionen före en eventuell transplantation, oavsett om övriga behandlingsindikationer föreligger. Detta kan komma att förändras då interferonfria läkemedelskombinationer finns tillgängliga. I dagsläget finns ringa erfarenhet av behandling av njursviktiga eller njurtransplanterade med interferonfria läkemedelskombinationer.

Sofosbuvirdosen behöver inte justeras vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns idag ingen erfarenhet av att ge sofosbuvir till patienter med gravt nedsatt njurfunktion

(< 30 mL/min i kreatininclearance) eller hemodialys.

Vad gäller interferoner rekommenderas i första hand pegIFN-2a, som kan ges i normaldos till patienter med ett kreatininclearance på 20–40 mL/min. Till patienter med avancerad njursvikt som genomgår hemodialys bör doser över 135 µg/vecka inte ges (evidens-/rekommendationsgrad B2). PegIFN-2b bör användas med stor försiktighet och ges i reducerad dos till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 mL/min) på grund av risken för ackumulation (se produktresumén).

Ribavirin var tidigare kontraindicerat till patienter med sviktande njurfunktion (kreatininclearance < 50 mL/min) på grund av risken för ackumulation och därmed toxiska biverkningar, framför allt svår anemi. Begränsad dokumentation har publicerats för patienter med njursvikt och/eller pågående hemodialys som behandlats med interferon och ribavirin i reducerad dos. Förutsättningarna för att ribavirin ska kunna ges vid nedsatt njurfunktion är att dosen reduceras (graden av dosreduktion beror av graden av njursvikt) och att monitorering och titrering av ribavirindosen görs med plasmakoncentrationsbestämning (se nedan). Koncentrationsbestämning utförs på Farmakologiska laboratoriet, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Dessutom måste Hb kontrolleras ofta samt erythropoietin och järnsubstitution ges i lämplig dos.

Hos patienter med uttalat nedsatt njurfunktion är kreatininclearance en signifikant bättre prediktor av ribavirinclearance, och därmed av ribavirinkoncentrationen, än kroppsvikten. Ribavirin bör därför huvudsakligen doseras efter njurfunktion och inte enbart efter kroppsvikt (Faktaruta 2; evidens-/rekommendationsgrad A1).

Faktaruta 2. Förslag till startdos för ribavirin vid nedsatt njurfunktion anpassat efter kreatininclearance hos en patient som väger 70 kg.

Kreatininclearance, mL/min	80	60	40	20
Startdos ribavirin, mg/dag	800	600	400	400 tre gånger/vecka

Modifierad efter Bruchfeld, et al. Therapeutic Drug Monitoring 2002;24:701–8.

Behandling av patienter med kreatininclearance < 50 mL/min bör alltid ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av behandlingen.

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner vid behandling med direktverkande antiviraler

Interaktionsriskerna med läkemedel för behandling av HCV skiljer sig åt mellan preparaten. Detta gäller både hur de påverkar exponeringen för andra läkemedel och hur de själva påverkas. När behandling av HCV-infektion planeras bör patientens aktuella medicinlista gås igenom. Läkemedelsanamnesen bör innefatta alla läkemedel, kosttillskott och andra hälsopreparat patienten använder. Se avsnitt 4.5 i produktresumén för de antivirala läkemedel som ska ges. Om olämpliga kombinationer eller kombinationer som kräver dosanpassning är aktuella bör man i första hand överväga om det finns andra alternativ till patientens stående mediciner, snarare än till de antivirala preparaten, eller om det går att göra uppehåll under HCV-behandlingen. Endast om detta inte är möjligt bör alternativ eller i vissa fall dosanpassad antiviral behandling övervägas. Om detta inte ger tillräcklig klarhet om lämplighet och eventuella dosjusteringar vid samförskrivning rekommenderas den avgiftsfria interaktionsdatabasen www.hiv-druginteractions.org som drivs av University of Liverpool. Ett alternativ är att rådfråga klinisk farmakolog via den regionala läkemedelsinformationscentralen.

Vad gäller läkemedelsinteraktioner vid behandling av patienter som är co-infekterade med hiv, se detta avsnitt.

Kontraindikationer och biverkningar

För en fullständig lista över kontraindikationer och biverkningar, se aktuella produktresuméer.

Behandling, i synnerhet interferonfri sådan, ska endast ges till dem med förväntad god följsamhet till behandlingen. Dålig följsamhet kan medföra sämre chans till utläkning, och också potentiella risker för resistensutveckling vilket kan försvåra framtida behandling.

Biverkningar av direktverkande antiviraler

När den kliniska erfarenheten av ett läkemedel är begränsad bör man vara särskilt uppmärksam på nya eller allvarliga biverkningar. Säkerhetsprofilen för icke-godkända läkemedel är för närvarande ofullständigt känd. Biverkningsprofilen för de direktverkande antiviralerna skiljer sig från preparat till preparat, men de hittills beskrivna biverkningarna är vanligen få och lindriga. Andelen patienter som avslutar behandlingen i förtid på grund av biverkningar har i de kliniska studierna generellt sett varit mycket låg, i många fall jämförbar med placebo. För en fullständig lista över biverkningar, se aktuella produktresuméer.

Kontraindikationer för direktverkande antiviraler

Kontraindikationerna är få och varierar något från preparat till preparat – se respektive produktresumé.

Kontraindikationer mot pegIFN och ribavirin

För interferonpreparaten finns ett antal betydelsefulla absoluta eller relativa kontraindikationer som begränsar använd-

ningen, och som bör övervägas då beslut om lämplig behandling tas. Det finns även tillstånd där ribavirin är olämpligt, eller där dosjustering och/eller intensiv monitorering krävs för säker användning. Faktaruta 3 är baserad på informationen i produktresuméerna för pegIFN och ribavirinpreparaten.

Faktaruta 3. Kontraindikationer mot pegIFN och/eller ribavirin.

Absoluta kontraindikationer

- Graviditet eller icke optimal kontraception*
- Dekompenserad leversjukdom (interferon)
- Autoimmun hepatit (interferon – i undantagsfall relativ kontraindikation)
- Organtransplanterade, förutom levertransplanterade (interferon)
- Obehandlad svår anemi (ribavirin)
- Överkänslighet mot aktuellt läkemedel
- Barn under tre år (gäller pegIFN alfa-2a **)

Relativa kontraindikationer

- Depression eller annan allvarlig psykisk sjukdom (pågående eller tidigare)
- CNS-dysfunktion/epilepsi (om instabil)
- Hjärtsjukdom
- Anemi (< 100 g/L)
- Neutropeni (poly < 0,75 × 10⁹/L)
- Trombocytopeni (< 50 × 10⁹/L)
- Hemoglobinopati (ribavirin)
- Njurinsufficiens (kreatininclearance < 50 mL/min; se avsnittet om behandling av patienter med njurinsufficiens)
- Ej välinställd tyreoidasjukdom
- Ej välinställd diabetes mellitus
- Annan manifesterad autoimmun sjukdom
- Svår psoriasis
- Svår sarkoidos
- Pågående eller nyligen avslutat missbruk

*) Säker antikonception för både män och kvinnor är viktig under hela behandlingsperioden, samt efter avslutad behandling under fyra månader för behandlade kvinnor och deras partner, under sju månader för behandlade män och deras partner eftersom ribavirin har teratogen effekt.

**) På grund av att det innehåller hjälpämnet bensylalkohol.

Biverkningar av pegIFN

Interferonbehandling medför influensalika biverkningar, till exempel feber, trötthet, huvudvärk, muskelsmärta och ledvärk. Även viktnedgång och håravfall är vanligt. Psykiatriska biverkningar är vanliga, framför allt depression och oro. Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och beteendeförändringar ses hos vissa patienter under behandling med pegIFN, och även under en sex månaders uppföljningsperiod efter avslutad behandling. Patienterna ska följas noggrant avseende tecken på psykiatrisk sjukdom. Allvarliga sådana symtom ska föranleda kontakt med psykiatriker. Antidepressiva medel kan övervägas vid lindrig depression under fortsatt antiviral behandling.

PegIFN ger hematologiska biverkningar som trombocytopeni och neutropeni, vilket kan föranleda dossänkning och i några fall utsättning.

Interferoner är cytokiner, och behandling med preparat ur denna grupp har kopplats till utlösning/försämring av en mångfald autoimmuna syndrom, exempelvis hypertyreos, diabetes mellitus, pneumonit och psoriasis.

Cirka 5 % av de interferonbehandlade patienterna utvecklar tyreoidaefunktionsstörningar, vanligen hypotyreos. Vid hypotyreos kan man oftast fortsätta den antivirala behandlingen och lägga till substitutionsterapi. Behandlingsorsakad hypotyreos kan ibland vara reversibel efter avslutad HCV-behandling. Vid hypertyreos ska kontakt tas med endokrinolog.

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 pegIFN-preparat.

Följsamhet till behandlingen är av stor betydelse för behandlingsresultatet. Tillgång till multidisciplinärt team med behandlande läkare, psykiatriker, sjuksköterska, kurator och dietist underlättar behandling med pegIFN.

Biverkningar av ribavirin

Den viktigaste biverkningen 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. Hosta samt neuropsykiatriska biverkningar, till exempel insomni, är vanligare hos patienter som behandlas med ribavirin än hos patienter som får ribavirinfri behandling. För en fullständig lista över biverkningar, se aktuella produktresuméer.

Monitorering och dosjustering under och efter behandlingen

I Faktaruta 4 ges förslag på lämpliga grundläggande kontroller under behandlingen.

Den basala monitoreringen kompletteras vid samtidig annan sjukdom som hiv (se nedan), diabetes mellitus eller njursjukdom. Monitoreringen kan lämpligen skötas av särskild sköterska som håller kontakt med såväl patient som läkare och informerar patienterna om provsvar och registrerar biverkningar. Följsamhet är centralt för ett bra behandlingsresultat och varje klinik som behandlar patienter med HCV bör upparbeta rutiner för att följa compliance hos de behandlade patienterna.

Faktaruta 4. Grundläggande kontroller under behandling (för rekommenderad provtagning inför behandlingen, se faktaruta 1).

Prov	Tidpunkt
HCV-RNA kvantifiering (metod med detektionsgräns på 10–15 IU/mL)	Vid behandlingsstart samt efter 2; 4 och 8 veckor samt vid avslutad behandling. Kvantifierbart HCV-RNA vid vecka 4 eller senare kan föranleda misstanke om bristande följsamhet till behandlingen.
<i>Vid behandling med DAA (med eller utan pegIFN)</i>	Vid behandlingsstart samt efter 4; 12 och 24 veckor, samt vid behandlingens slut om den varar längre än 24 veckor. Även dag 7 (direkt före pegIFN dos 2 om förkortad behandling övervägs vid genotyp 2–3).
<i>Vid behandling med pegIFN/RBV utan DAA</i>	12–24 veckor efter avslutad behandling, samt vid ytterligare ett tillfälle för att fastställa om SVR uppnåtts.
Uppföljande kontroll, alla	
Klinisk undersökning (inklusive vikt)	Var tredje månad, samt vid behov
Blodstatus (B-Hb, neutrofiler, B-TPK)	Vecka 2 och 4 och därefter var fjärde vecka, tätare vid behov
Leverstatus S-bilirubin, S-ALAT PK-INR, albumin, kreatinin	Vecka 2 och 4 och därefter var fjärde vecka, tätare vid behov Vecka 4; 12 och 24 hos patienter med cirros, tätare vid behov
Tyroideastatus (vid pegIFN-baserad behandling) (P-TSH, P-T4 fritt)	Var tredje månad, samt sex månader efter avslutad behandling
P-ribavirin	Överväg analys vid behandlingssvikt

Dosjustering på grund av biverkningar

Neutropeni och/eller trombocytopeni vid behandling med pegIFN.

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

- Vid neutrofilnivåer $< 0,75 \times 10^9/L$ eller trombocytnivå $< 50 \times 10^9/L$: reduktion till 50–75 % av fulldos.
- Vid neutrofilnivåer under $0,5 \times 10^9/L$ respektive trombocytnivå under $25 \times 10^9/L$: temporär utsättning av interferon.

I klinisk praxis fortsätts dock ofta fulldosbehandling även vid lägre nivåer än dessa. Allvarliga infektionstillstånd till följd av neutropeni är ovanliga hos patienter utan cirros. 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. Temporär utsättning av interferon kan försämra behandlingsresultatet och bör helst undvikas.

Anemi

I enlighet med produktinformationen för respektive ribavirinpreparat 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 2–3 behandlingsveckorna) föranleda en tidig men måttlig sänkning av ribavirindosen med 200–400 mg. Högre Hb-gränser för dosreduktion/avbrott gäller för riskpatienter, till exempel dem med kranskärslsjukdom. De dosreduktionsalgoritmer som använts i registreringsstudierna för de direktverkande antiviralerna har i allmänhet följt produktresuméerna för respektive pegIFN- och ribavirinpreparat.

Behovet av adjuvant behandling med tillväxtfaktorer kommer att minska kraftigt när pegIFN-behandling fasis ut. Erytropoesstimulerande behandling kan fortfarande vara aktuell till patienter som behandlas med ribavirin och har hög risk att utveckla anemi av betydelse, exempelvis organtransplanterade patienter med njursjukdom (evidens-/rekommendationsgrad C2).

Plasmakoncentrationsbestämning av ribavirin är indicerad vid behandling av patienter med signifikant njurinsufficiens (skattat kreatininclearance < 50 mL/min). I dessa fall borde 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/dag ($< > 75$ kg) vanligen dalkoncentrationer på omkring 2 000–3 000 ng/mL (cirka 8–12 $\mu\text{mol/L}$). Hos individer med njurfunktionsnedsättning är halveringstiden förlängd och därmed också tiden till steady-state. Vid svår njurfunktionsnedsättning kan det ta flera månader. Hänsyn till detta bör tas vid tolkning av plasmakoncentrationsvärden.

Därutöver kan koncentrationsbestämning övervägas vid kraftiga Hb-fall. Plasmanivåer kan vara till stöd för vidare handläggning. I sådana fall bör koncentrationen inte överstiga 10 $\mu\text{mol/L}$.

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

Uppföljning efter behandling

Bestämning av "sustained virologic response" (SVR)

HCV-RNA bör analyseras när behandlingen avslutas. Där efter kontrolleras HCV-RNA 12–24 veckor efter avslutad behandling, samt vid ytterligare ett tillfälle. Studier har visat att kontroll av HCV-RNA tre månader efter avslutad behandling är i det närmaste lika säkert som det inarbetade sexmånadersprovet. Den uppföljande kontrollen kan alltså vid behov tidigareläggas. Patienter som är HCV-RNA-negativa under denna uppföljningsperiod har nått SVR och anses smittfria och utläkta. Patienterna är dock fortfarande antikroppspositiva och får därför inte lämna blod eller vara organondonatorer. Patienterna bör också upplysas om att de inte är immuna mot en ny HCV-infektion.

Risken för HCC sjunker från upp till 4 % per år till cirka 1 % per år vid SVR hos patienter med kompenserad cirros (3-5). Patienter med cirros som efter behandling uppnått SVR bör även fortsättningsvis kontrolleras med ultraljudsundersökning var sjätte månad på grund av kvarstående risk för HCC (evidens-/rekommendationsgrad B2).

Data om patienter som behandlas för hepatit C eller följs upp efter avslutad HCV-behandling bör föras in i nationellt kvalitetsregister.

Barn och ungdomar med kronisk HCV

Förekomsten av kronisk hepatit C är mindre än 0,5 % bland europeiska barn. Under det senaste decenniet har, enligt



statistik från Folkhälsomyndigheten, cirka 50 smittade i åldrarna 0–18 år anmäls årligen. Hälften av dem var yngre än 16 år. Med tanke på det förväntade antal som årligen smittas via mor-barnöverföring samt antalet barn som flyttar till Sverige från länder med högre prevalens av HCV återspeglar denna siffra troligen en viss underdiagnostik.

Kliniskt kännetecknas infektionen 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 visat sig vara relaterad till barnets IL28B-genotyp 11. Hos dem som förblir kroniskt infekterade sker en successiv fibrosutveckling med tiden. Bland tonåringar som smittats tidigt i livet har 2–3 % cirros, och vissa av dem behöver levertransplantation.

Utredning och ställningstagande till behandling alternativt exspektans

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

Resultaten från studier av kombinationsbehandling med pegIFN och ribavirin visar att behandlingseffekten för barn och ungdomar är aningen bättre än för vuxna, med SVR på 50–60 % för genotyp 1 och 4 vid 12 månaders behandling samt 90–95 % för genotyp 2 och 3 vid 6 månaders behandling (12–14). Patienter med genotyp 1 och låg virusmängd (HCV-RNA < 600 000 IU/mL) hade i en studie SVR på över 70 %. Vid IL28B-genotyp CC kan bättre behandling utfall förväntas även hos barn.

Kontraindikationer för behandling av barn med pegIFN och ribavirin är desamma som för vuxna, men risken för tillväxtrubbning tillkommer. Därför rekommenderas inte behandling i mer än 6 månader 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.

I nuläget finns inga pediatrika data om effekt och biverkningar för någondera av de nya HCV-preparaten. Det är angeläget att få sådana data för att på sikt behandla kroniskt

infekterade barn och ungdomar, eftersom de har en förväntad lång sjukdomsduration och lyckad behandling dessutom minskar risken för smittspridning i vuxenåldern. Tills data för de nya preparaten är tillgängliga kan i vissa fall kombinationen pegIFN och ribavirin erbjudas till infekterade barn och ungdomar. Detta gäller framför allt vid genotyp 2 och 3 eller genotyp 1 med låggradig viremi, om fibrosgraden är F2 eller högre. Fibroshalten hos barn kan antingen värderas genom leverbiopsi eller genom elastografi. För det sistnämnda krävs dock en storleksanpassad barnprob. Förhållandet mellan histologisk fibros och elastografiresultat är mindre välutrett hos barn, men sannolikt kan liknande cutoff-nivåer som för vuxna användas.

Om kontraindikationer för behandling saknas kan denna behandling ges från den tidiga skolåldern och uppåt.

Preparatval vid behandling av barn med kronisk HCV

Barn bör i första hand behandlas inom ramen för kliniska prövningar av interferonfria behandlingar (evidens-/rekommendationsgrad C1). Interferonbaserad terapi bör endast i undantagsfall ges till barn.

Till patienter som är 12 år och äldre med fibrosstadium F2 eller mer kan man överväga att ge vuxendoser av sofosbuvir i kombination med viktbaserat ribavirin (se Faktaruta 5 för sistnämnda).

Det finns ingen pediatrik studie som jämför pegIFN-2a med pegIFN-2b. Båda preparaten är numera registrerade för barn i Sverige. För dosering var god se Faktaruta 5.

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

Faktaruta 5. Behandlingstid och preparatval vid kronisk HCV hos barn.

	Genotyp 1 och 4	Genotyp 2 och 3
Behandlingstid	48 veckor	24 veckor
Dos pegIFN (s.c)	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 (p.o.)	15 mg/kg och dygn delat på 2 doser	15 mg/kg och dygn delat på 2 doser



Co-infektion med HCV och hiv

Komplikationer till kronisk HCV är en betydande orsak till morbiditet och mortalitet bland hiv-patienter. I Sverige uppvisar cirka 15 % av hiv-patienterna antikroppar mot HCV.

Samma rekommendationer om indikation och kontraindikationer för HCV-behandling gäller som för patienter utan samtidig hiv-infektion (evidens-/rekommendationsgrad A1).

Vid behandling av co-infekterade patienter med sofosbuvir + ribavirin samt med flera nya direktverkande antiviraler i kombination med pegIFN/ribavirin har utläkningsfrekvensen varit helt i linje med den som setts hos hiv-negativa patienter (15,16). Se även *European Public Assessment Report* (EPAR) för Olysio, Incivo samt Victrelis; www.ema.eu.

Vidare har utläkningsfrekvensen med nya interferonfria regimer varit i stort sett oberoende av tidigare eventuell nullrespons med interferonbaserad behandling hos monoinfekterade. HIV-infektionen, och dess eventuella effekter på immunstatus, bedöms därför nu vara av underordnad betydelse vid diskussionen om HCV-behandling. Av samma skäl bedöms inte CD4-talet vara en betydande prediktor för chansen för SVR (till exempel för patienter med låga CD4-tal trots längre tids suppression av hiv-virusnivåerna).

Patienter med pågående hiv-behandling ska ha stabil virologisk kontroll av hiv-infektionen. Samma rekommendationer för provtagning gäller som för övriga patienter, och hivkontrollen kan följa det normala schemat.

Den viktigaste faktorn att ta hänsyn till vid behandling av co-infekterade är eventuella läkemedelsinteraktioner mellan hiv- och HCV-behandlingarna. Information finns i HCV-läkemedlens produktresuméer. Om patienten av resistensskäl står på en komplex hiv-behandling kan det vara svårt att få en klar bild av interaktionerna, och kontakt med specialist rekommenderas då. I den mån hiv-behandlingen behöver förändras så bör detta göras i ett första steg som utvärderas innan HCV-behandlingen påbörjas. Som översikt kan följande information ges:

- Sofosbuvir bedöms inte ha några kliniskt relevanta interaktioner med hiv-läkemedel.
- Simeprevir kan ges med integrashämmare (dolutegravir och raltegravir) respektive rilpivirin (en NNRTI) utan dosjusteringar. Andra NNRTI (efavirenz, nevirapin och etravirin) och hiv-proteashämmare interagerar påtagligt och bör inte kombineras med simeprevir.
- Data för daklatasvir stöder sambehandling med integr-

ashämmare (utan dosjustering), bostrad hiv-proteashämmare (med reducerad dos daklatasvir, via tillgänglig tablett) och i NNRTI-gruppen rilpivirin (utan dosjustering). Övriga NNRTI-preparat (till exempel efavirenz) kan ges tillsammans med dubblerad dos daklatasvir.

- För ledipasvir och för kombinationen ABT-450, ombitasvir och dasabuvir med ritonavir är interaktionspotentialen i nuläget ofullständigt bedömd.
- Nukleosidanalogen (NRTI-gruppen) har inte några relevanta interaktioner med direktverkande antiviraler mot HCV. I den mån ribavirin ingår i HCV-behandlingen kan man baserat på ett teoretiskt resonemang välja tenofovir framför abacavir. Både abacavir och ribavirin är guanosinanaloger, med möjlig interaktion vid den intracellulära aktiveringen.

Behandling av HCV-infektion före och efter levertransplantation

HCV reinfekterar levergraften hos alla patienter med en pågående HCV-infektion vid levertransplantation. Den HCV-orsakade leversjukdomen har en snabbare progress hos levertransplanterade än hos icke-transplanterade, varför det är viktigt att om möjligt behandla infektionen före levertransplantation. Patienter med Child-Pugh B- och C-cirros tål inte pegIFN och ribavirin på grund av biverkningar, så pegIFN-fri behandling bör alltid ges (för en vidare bakgrund av behandling av HCV-infektion före och efter levertransplantation, bakgrundsdokumentation publiceras senare).

Behandling före levertransplantation

Alla patienter med HCV-infektion som ställs på väntelista för levertransplantation bör få antiviral behandling. Dessa patienter bör behandlas på samma sätt som patienter med dekompenserad levercirros (se ovan).

Behandling efter levertransplantation

Alla patienter som är viremiska vid tidpunkten för transplantationen får återfall redan när cirkulationen till den nya levern släpps på. För närvarande saknas data som stöder tidig behandling för att undvika ett senare histologiskt recidiv av HCV, och hittills har HCV-behandling endast getts då histologiska tecken till recidiv konstaterats. Detta kan nu komma att ändras då läkemedel med färre biverkningar blir tillgängliga. Därmed kan alla patienter erbjudas behandling då de stabiliserats kliniskt och får något lägre nivåer av immunsuppressionen. För att diagnostisera histologiska recidiv är regelbundna biopsier enligt standardiserat protokoll nödvändiga. Dessa bör utföras sex och tolv månader efter levertransplantation och sedan årligen.



Samma behandling gäller som för patienter med kompenserad cirros, det vill säga 24 veckors behandling (evidens-/rekommendationsgrad C2). Vid dekomensation gäller samma som vid dekompenenserad leversjukdom hos patienter som inte transplanterats.

Dosjustering av takrolimus eller ciklosporin behöver inte göras före start av samtidig behandling med sofosbuvir, simeprevir eller daclatasvir men tätare koncentrationsbestämning än vanligt av takrolimus eller ciklosporin rekommenderas.

Då ribavirin ingår i behandlingen kan dosen ribavirin, som bör ges var tolfte timme, räknas fram med hjälp av följande formel:

$$\text{Ribavirindosen (mg)} = 0,244 \times \text{målkoncentration} \times T \times (0,122 \times \text{CL}_{\text{CR}} + 0,0414 \times \text{kroppsvikt})$$

Kreatininclearance (CL_{CR}) beräknas enligt Cockcroft-Gaults formel baserat på serumkreatinin, kroppsvikt, kön och ålder (se www.fass.se), och målkoncentrationen för RBV sätts till 10 $\mu\text{mol/L}$. Doseringsintervallet (T) sätts till tolv timmar.

Uppehåll i den antivirala behandlingen ska i möjligaste mån undvikas (evidens-/rekommendationsgrad A1).

HCV-RNA-nivåer ska monitoreras enligt samma schema som hos icke-transplanterade.

Rekommendationernas styrka och underliggande evidens har graderats enligt EASL:s skala, baserat på GRADE-systemet [10].

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. Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:89-99.
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
3. 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(7):531-537.
4. Gjertsen H, Weiland O, Oksanen A, et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2675-2676.
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(1):80-88.
6. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2010;52(2):191-198.
7. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009;49(6):1821-1827.
8. SBU. Transient elastografi vid misstänkt leverfibros och levercirros. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013.
9. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1409-1417.
10. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-293.
11. 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(6):1830-1838.
12. 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(4):501-507.
13. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52(6):827-831.
14. Druyts E, Thorlund K, Wu P, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):961-967.
15. Maggie S, Sulkowski M, Lalezari J, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 1-3 infection in HIV coinfecting patients (PHOTON-1). CROI 2014. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3-6, 2014. Boston. Abstract 26.
16. Dieterich D, Soriano V, Nelson M, et al. STARTVerso 4: High rates of early virologic response in hepatitis C virus genotype 1/HIV co-infected patients treated with faldaprevir + pegylated interferon and ribavirin. Presented March 4, 2013 at the 20th CROI, Atlanta Georgia. Oral Abstract 40LB;

Detta kunskapsunderlag har tagits fram av en expertgrupp i ett samarbete mellan Läkemedelsverket och referensgruppen för antiviral terapi (RAV). Dokumentet har därefter kvalitets-säkrats av Läkemedelsverket.

En intensiv utveckling av nya läkemedel mot hepatit C pågår för närvarande och en sammanfattande bedömning av det aktuella kunskapsläget är starkt efterfrågad av andra myndigheter, sjukvård, patienter och allmänhet. Detta har vägts in i Läkemedelsverkets beslut om att publicera kunskapsunderlaget vid denna tidpunkt.

För att belysa olika möjliga behandlingsstrategier för flertalet av de HCV-infekterade, har expertgruppen valt att inkludera även läkemedel där ansökan om godkännande är inlämnad till läkemedelsmyndighet, men där beslut ännu inte fattats.

Kunskapsunderlaget utgör inte någon förhandsinformation om utfallet av de regulatoriska bedömningar som nu pågår. Det baseras enbart på publikt tillgänglig information och kan komma att ändras vid tillkomst av ny information.

Användning av icke-godkänt läkemedel förutsätter att godkänt alternativ saknas eller inte är lämpligt, att läkemedlet tillhandahålls av tillverkaren, och att tillstånd för användning av läkemedlet inom ramen för licensförskrivning eller *compassionate use*-program beviljats av Läkemedelsverket.

Hälsoekonomiska ställningstaganden eller prioriteringar har inte ingått i expertgruppens uppdrag och kostnader för de olika läkemedelsbehandlingarna har därför inte beaktats vid val av behandling.

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gåtts igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga vid förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Apotekare Kristina Aggefors
Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen
Box 17533, 118 91 Stockholm

Specialistläkare, docent Soo Aleman
Gastrocentrum Medicin/Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Överläkare Per Björkman
Infektionskliniken
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Överläkare, med.dr. Maria Castedal
Transplantationscentrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Överläkare Ann-Sofi Duberg*
Infektionskliniken, Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Överläkare, docent Björn Fischler
Sektionen för barn gastroenterologi, hepatologi
och nutrition, Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
B57
141 86 Stockholm

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket

Specialistläkare Filip Josephson
Läkemedelsverket

Specialistläkare Olle Karlström
Läkemedelsverket

Överläkare, docent Martin Lagging
Mikrobiologen/virologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Överläkare Karin Lindahl
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Magnus Lindh
Klinisk mikrobiologi
Guldhedsgatan 10 B, 413 46 Göteborg

Professor Gunnar Norrans
Infektionskliniken
SU/Östra sjukhuset
416 85 Göteborg

Utredare, med.dr. Peter Rosenberg
Läkemedelsverket

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

Överläkare, smittskyddsläkare Stephan Stenmark
Smittskyddsenheten Västerbotten
90189 Umeå

Professor, senior expert Anders Sönnberg
Infektion och Klinisk mikrobiologi
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Överläkare, docent Hans Verbaan
Sektionen för Med Gastroenterologi/Med klin
UMAS, Postrum 35
205 02 Malmö

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

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

Överläkare, docent Johan Westin
Infektion och Klinisk Virologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 85 Göteborg

Apotekare Pernilla Örtqvist
Läkemedelsverket

**Deltog inte vid expertmötet men bidrog med sin kompetens i efterarbetet.*