

Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos vuxna och barn

– Uppdaterad behandlingsrekommendation

Den 19 april 2007 anordnade Läkemedelsverket i samarbete med Referensgruppen för Antiviral terapi, RAV, ett expertmöte för att uppdatera behandlingsrekommendationen för Hepatit B (HBV) från 2004.

Flera nya läkemedel har tillkommit sedan föregående behandlingsrekommendation. Pegylerat interferon alfa-2a är nu godkänt för HBV-behandling och bland nukleosid/nukleotidanalogenerna är inte längre lamuvidin ett förstahandsalternativ. Nyttillkomna avsnitt är HBV-behandling av immunsupprimerade patienter inkluderande hiv-infekterade patienter samt indikationer för hepatit A-vaccination av kroniskt HBV-infekterade personer.

Förekomst och naturalförlopp

HBV-infektioner utgör ett stort globalt hälsoproblem. Cirka en tredjedel av jordens befolkning har varit eller är infekterade och cirka 400 miljoner är kroniska bärare. Vid akut HBV-infektion är de dominerande smittvägarna i Sverige sexuella kontakter eller intravenöst missbruk. Akut HBV-infektion läker vanligtvis ut hos immunkompetenta vuxna personer. Omkring 90 % av de barn som smittas perinatalt utvecklar kronisk infektion, medan färre än 5 % av dem som insjuknar som vuxna gör det. Personer med nedsatt immunsvär, och sannolikt även vuxna över 70 år, löper dock större risk att utveckla kronisk infektion.

De flesta individer med kronisk HBV-infektion i Sverige är av utländsk härkomst och sannolikt smittade tidigt i livet. Smittskyddsinstitutet (SMI) fick under perioden 1990–2006 rapporter om sammanlagt 20 400 fall av kronisk hepatit B-infektion. Enligt

en försiktig uppskattning kommer upp till 20 % av individer med kronisk HBV-infektion i Sverige att utveckla allvarlig leversjukdom under sin livstid. I andra delar av världen, såsom Sydostasien, är denna siffra betydligt högre.

Stadieindelning (Tabell I)

Kronisk HBV-infektion karakteriseras av att förloppet genomgår olika stadier, vilket är särskilt tydligt vid perinatalt förvärvad infektion. Det första stadiet, **immuntoleransfasen**, kännetecknas av hög virusreplikation och obetydlig leverinflammation. Detta stadium kan pågå från något år till flera decennier och övergår i merparten av fallen till en **immunaktiveringsfas** med ökad inflammatorisk reaktion i levern. Inflammationen och även virusreplikationen kan fluktuera under denna fas. Markanta reaktiveringar

Tabell I. Karaktäristik och stadieindelning av kronisk hepatit B-infektion.

Faktorer	Immunologiskt stadium			
	Immuntolerans	Immunaktivering/ Reaktivering	Immunologisk övervakning	Resolutions- fas
HBsAg	Positiv	Positiv	Positiv	Negativ
Viremi grad (HBV-DNA IU/mL* plasma)	Hög (> 10 ⁷)	Sjunkande, fluktuerande (från > 10 ⁷ till 2 × 10 ³)	Låg (< 2 × 10 ³)	Ej detekterbart
Leverinflammation	Ingen eller minimal	Mild till svår	Ingen eller minimal	Ingen
S-ALAT	Normal	Kontinuerligt eller intermittent förhöjd	Normal	Normal
HBeAg	Positiv	Positiv eller negativ	Negativ	Negativ
Prognos	Osäker (gynnsam för de flesta)	Initialt god, men vid utdragen inflammationsfas risk för cirros och HCC	I regel god, eventuellt ökad risk för HCC efter tidigare långdragen inflammation	God
Smittorisk	Hög	Hög, sjunkande	Låg	Ingen

*Nivåerna kan vara metodberoende. Här refereras till Cobas Taqman, för vilken 1 IU angivits motsvara 5,82 kopior.

förekommer också ofta efter perioder med normala ALAT/ASAT- och låga HBV-DNA-mängder. Denna fas följs oftast av en **immunövervakningsfas** med låg virusreplikation och ringa leverinflammation, varav majoriteten patienter så småningom uppnår en stabil immunövervakningsfas. En **resolutionsfas** med Hb-sAg-negativitet och utveckling av antikroppar (anti-HBs) ses årligen hos 1–2 % av de kroniska bärarna.

Hos patienter i stabil övervakningsfas och till och med i resolutionsfas kan hepatit B-infektionen reaktiveras vid immunsuppression, till exempel i samband med transplantation eller behandling av maligna sjukdomar.

Mutationer

Mutationer i HBV-genomet detekteras i regel ej under toleransfasen utan framför allt under den immunaktiva fasen, då upp till 1 % av nukleotiderna kan förändras. Det är inte klarlagt i vad mån mutationer påverkar det kliniska förloppet och terapivaret. Detta gäller även så kallade precore-mutanter som medför att HBeAg inte uttrycks trots att hepatit B-virus bildas i stor mängd, vilket har klinisk betydelse för tolkningen av markörerna HBeAg/anti-HBe. En del patienter med precore-mutant kan således ha höga virusnivåer och vara höggradigt smittsamma även om HBeAg inte påvisas i blodet. Merparten av patienterna med precore-mutant har dock låga HBV-DNA-nivåer och mild leverinflammation.

Prognos

Höggradig virusreplikation och långdragen inflammation är de faktorer som har störst betydelse för en sämre prognos. Störst risk för levercirros eller hepatocellulär cancer (HCC) föreligger hos de personer som inte uppnår en varaktig immunologisk kontroll utan uppvisar kontinuerlig eller intermitterant immunaktivering. Hos dessa individer ökar risken för progressiv leverskada med ökande HBV-DNA-nivå. Även virusreplikation på relativt låg nivå bedöms numera som en riskfaktor vid långvarig infektion, speciellt efter perinatal smitta. Cirka 2 % av patienterna med långdragen kraftig leverinflammation utvecklar årligen cirros.

Cirros kan förekomma även hos patienter som nått en stabil övervakningsfas. Femårsöverlevnaden vid kompenserad cirros är cirka 80 %, medan den vid dekompenenserad cirros bara är 35 %.

Smittsamhet

HBeAg-positivitet innebär i majoriteten av fallen en hög virusmängd och således hög smittsamhet. Även anti-HBe-positiva patienter kan vara smittsamma om de har höga virusnivåer i plasma, vilket främst ses vid infektion med precore-mutant.

Utredning för att diagnostisera och bedöma prognosen vid kronisk HBV-infektion

Personer med nyupptäckt kronisk HBV-infektion, det vill säga HBsAg-positiva patienter utan tecken på

akut infektion, utreds enligt Faktaruta 1. Infektionen betraktas som kronisk om patienten fortsätter att vara HBsAg-positiv efter sex månaders uppföljning.

Faktaruta 1. Primär utredning för att fastställa diagnos och stadium av HBV-infektionen.

Vid första besök:

Anamnes och klinisk undersökning
Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter, B-trombocyter samt S-albumin, (S-IgG).

Leverstatus: S-ASAT, S-ALAT, S-ALP, S-bilirubin, PK (INR).

HBV-virologi: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc.

HBV-DNA-kvantifiering bör utföras om kronisk hepatit B konstaterats.

Övrig virologi: Serologi för hepatit A, C, D och hiv.

Efter tre månader:

S-ASAT, S-ALAT, PK (INR)

Övrig provtagning med ledning av fynd vid första besöket.

Efter sex månader:

S-ASAT, S-ALAT, PK (INR), B-trombocyter
HBsAg, HBeAg, anti-HBe.

HBV-DNA-kvantifiering bör utföras om kronisk hepatit B konstaterats.

Fortsatt handläggning och uppföljning (Tabell II)

A. Patient med normalt leverstatus

HBeAg-positiv: Patienten är sannolikt i immunologisk toleransfas och rekommenderas ej antiviral behandling. Uppföljning en till två gånger per år rekommenderas för att upptäcka en övergång till immunaktiveringsfas.

HBeAg-negativ: Patient med upprepade normala leverstatus är sannolikt i immunövervakningsfas med god prognos. Dessa patienter har i regel låga HBV-DNA-nivåer, vanligen under 2 000 IU/mL. För denna grupp rekommenderas inte antiviral behandling. Fortsatt uppföljning kan ske enligt riktlinjer i Tabell II. Det kan tidigt vara svårt att skilja dessa ”inaktiva” HBV-bärare från den mindre andel som har en intermitterant inflammation och andra som har en kompenserad inaktiv cirros. Upprepad provtagning är därför viktigt. Vid oklarhet om cirros bör leverbiopsi utföras.

B. Patient med patologiskt leverstatus

Patienter med förhöjt ALAT kontrolleras två till tre gånger per år. Om blodprover eller status ger misstanke om uttalad inflammation eller fibros bör leverbiopsi utföras för bättre bedömning av behandlingsindikation och prognos. Vid påvisad levercirros bör patienterna övervakas enligt fotnot Tabell II.

Hög HBV-replikation och utdragen immunaktiveringsfas eller upprepade reaktiveringar är de viktigaste prognostiskt ogynnsamma faktorerna. Andra faktorer har också betydelse, vilket sammanfattas i Faktaruta 2.

Risken för progressiv leverskada är liten hos HBeAg-negativa patienter om HBV-DNA < 2 000 IU/mL och relativt stor om HBV-DNA > 20 000 IU/mL. Inom gruppen HBeAg-positiva har skillnader i virusnivå ingen dokumenterad betydelse för prognosen avseende inflammation och fibros, men möjligen för cancerrisken.

Behandling av hepatit B

Akut hepatit B-infektion

Få studier har utvärderat antiviral behandling vid akut HBV-infektion. Erfarenhet talar dock för att patienter med fulminant hepatit skall behandlas med antivirala medel och dessa fall bör handläggas i samråd med transplantationsenhet (Rekommendationsgrad C).

Kronisk hepatit B-infektion

Övergripande behandlingsmål

- Förhindra progress av leverskadan till cirros

- Förhindra andra senkomplikationer (dekompensation eller HCC)

Behandlingsindikationer

- Måttlig eller uttalad leverfibros (motsvarande stadium ≥ 2 i en histologisk 4-gradig skala enligt Ludwig och Batts) och pågående inflammation (förhöjt ALAT vid upprepade tillfällen)
- Måttlig till uttalad inflammation oberoende av fibrosstadium vid utdraget förlopp
- Levercirros och kvarvarande virusreplikation (> 200 IU/mL) oberoende av ALAT-nivå

Generellt bör behandling begränsas till patienter med fortgående aktiv infektion, dvs. HBV-DNA > 2 000 IU/mL vid HBeAg-negativ kronisk hepatit och HBV-DNA > 20 000 IU/mL vid HBeAg-positiv kronisk hepatit B (Rekommendationsgrad A).

Behandling bör särskilt övervägas för patienter med hög risk för cancerutveckling, dvs. vertikalt smittade män över 35–40 år och vertikalt smittade kvinnor över 45–50 år (Rekommendationsgrad B).

Vid bedömning av behandlingsindikation för kronisk hepatit B skall, förutom leverskadans svårighetsgrad och förväntat naturlförlopp, också san-

Tabell II. Uppföljning och provtagning vid kronisk HBV-infektion.

	Immunologiskt stadium		
	Immuntolerans	Immunaktivering	Immunologisk övervakning
Uppföljning	1 till 2 gånger/år	2 till 3 gånger/år*	1 gång/år**
Provtagning	S-ASAT/ S-ALAT HBeAg/anti-HBe HBV-DNA-kvantifiering bör utföras vid några tillfällen	S-ASAT/S-ALAT, S-albumin, AFP, PK (INR), B-trombocyter HBeAg/antiHBe, HBV-DNA-kvantifiering***	S-ASAT/S-ALAT, PK (INR), B-trombocyter HBsAg, (eventuellt anti-HBs), HBV-DNA-kvantifiering bör utföras vid några tillfällen

* Patienter med cirros bör dessutom följas två gånger per år med ultraljud lever samt alfa-fetoprotein (AFP) för påvisande av eventuell HCC och vart tredje år med endoskopi med avseende på utveckling av esofagusvaricer (Rekommendationsgrad B). Även utan cirros kan ultraljud två gånger per år övervägas för män över 40 år och kvinnor över 50 år med kronisk hepatit B förvärvad i barndomen och en virusnivå över 2 000 IU/mL (Rekommendationsgrad D).

** Individer i stabil övervakningsfas utan tecken på leverskada (dokumenterat med stabilt låg HBV-DNA-nivå och upprepade normala leverstatus), så kallad "inaktiv" HBV-bärare, kan efter några års kontroll på specialistiklinik remitteras till primärvården för uppföljning tills serokonversion från HBsAg till anti-HBs uppnåtts.

*** HBV-DNA bör analyseras flera gånger årligen, och glesare hos dem som tycks ha en stabil övervakningsfas.

Faktaruta 2. Faktorer som innebär ökad risk för utveckling av progressiv leversjukdom.

- Utdragen immunaktiveringsfas (> 2 år) eller upprepade reaktiveringar
- Hög virusreplikation, särskilt i kombination med lång infektionsduration/hög ålder (över 40 år)
- Samtidig annan infektion, framför allt hepatit C, hepatit D, hiv
- Immunsuppression
- Hög alkoholkonsumtion
- Manligt kön
- Genotyp C

nolikheten för terapivar, risken för biverkningar och resistensutveckling samt förväntad följsamhet till behandlingen, vägas in.

Faktorer som predikterar ett bestående terapivar

- HBeAg-positiv infektion och HBV-DNA-nivå < 100 miljoner IU/mL
- Hög S-ALAT-nivå (> 2–5 ggr övre normalvärdet)
- Aktiv inflammation i levervävnaden

Kort sjukdomsduration och kvinnligt kön är associerat med bättre behandlingssvar, men har lägre prediktivt värde än ovan angivna faktorer. Samtidig hiv-infektion eller immunosuppression är ofördelaktiga faktorer.

Mätbara behandlingsmål

- Eliminering eller bestående reduktion av HBV-DNA-nivån i serum
- Serokonversion från HBeAg till anti-HBe
- Normalisering av S-ALAT
- Förbättrad leverhistologi med minskad inflammation och fibros
- Serokonversion från HBsAg till anti-HBs

Läkemedel

Det finns idag sex läkemedel med olika verkningsmekanismer som är godkända för behandling av kronisk hepatit B: alfa-interferon (IFN), pegylerat IFN alfa-2a (Peg-IFN), lamivudin (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV) och telbivudin (TBV). Emtricitabin och tenofovir har potent aktivitet mot HBV, men är ännu endast godkända för behandling av hiv-infektion. En kombinationstablett av de två läkemedlen (Truvada) finns också godkänd för hiv och har studerats vid behandling av patienter som är samtidigt infekterade med HBV och hiv.

Peg-IFN har ersatt konventionellt IFN och ges som subkutan injektion. Interferon har antiviral, immunmodulerande och antifibrotisk effekt. Ett bestående terapivar (med serokonvertering till anti-HBe) uppnås hos cirka 30 % av HBeAg-positiva patienter. Vid HBeAg-negativ hepatit är behandlingseffekten mer svårbedömd eftersom den endast kan bedömas biokemiskt, histologiskt och virologiskt. Här ses ett något sämre bestående terapivar på grund av frekventa återfall när behandlingen avslutats.

Behandling med Peg-IFN-behandling under 48 veckor har i kliniska studier utvärderats både för HBeAg-positiv och för HBeAg-negativ kronisk hepatit B. Reduktionen av HBV-DNA-nivån under behandlingen är mer uttalad när peg-IFN ges i kombination med lamivudin, men denna effekt är ej kvarstående efter behandlingens avslutande.

Lamivudin, emtricitabin, entecavir och telbivudin är nukleosidanaloger, medan adefovir och tenofovir är nukleotidanaloger, som alla ges peroralt. Nukleos(t)idanaloger har direkt antiviral effekt mot HBV genom hämning av DNA-polymeras. Under pågående terapi uppnås ofta terapieffekter som icke-detekterbar virusnivå, histologisk förbättring, HBeAg-serokon-

version och normalisering av ALAT-värden, men hur länge effekten kvarstår sedan behandlingen avslutats är ofullständigt belyst.

Alfa-interferon

Behandling med Peg-IFN alfa-2a i dosen 180 µg subkutan en gång/vecka under 48 veckor ger kvarstående behandlingssvar hos cirka 30 % av behandlade patienter med HBeAg-positiv och HBeAg-negativ kronisk hepatit B. HBeAg-positiv kronisk hepatit B orsakad av genotyp A och B svarar bättre än infektioner med genotyp C och D. Optimal behandlingstid för HBeAg-positiv kronisk hepatit B är inte fullständigt utvärderad och kortare behandlingduration (24 veckor) än 48 veckor, som rekommenderas idag, bör studeras. För HBeAg-negativ kronisk hepatit B bör däremot längre behandling än 48 veckor utvärderas ytterligare.

Studiedata antyder att Peg-IFN alfa-2a ger bättre svar än konventionellt IFN hos patienter med hög-replikativ infektion och endast lätt förhöjda ALAT-värden.

Eftersom biverkningarna är påtagliga bör i första hand patienter med hög sannolikhet för behandlingssvar behandlas med Peg-IFN. Kontraindikationer måste beaktas (se SPC/FASS).

Behandlingskontroll vid interferonbehandling av kronisk hepatit B

Inför behandlingen kontrolleras patienten och följs med regelbundna provtagningar under och närmaste månaderna efter behandlingen. Behandlingen är tidsbegränsad. HBV-DNA-nivå, HBeAg/anti-HBe och S-ALAT bör mätas när behandlingen avslutas. Terapisvaret bedöms sex månader efter avslutad behandling. Behandlingsresultatet utvärderas med leverstatus, HBsAg, HBeAg/anti-HBe och kvantitativt HBV-DNA. Fortsatt långtidsuppföljning beror på terapisvaret.

Nukleos(t)idanaloger

För ytterligare detaljer kring de olika preparaten, se kapitlet Antivirala läkemedel för behandling av kronisk hepatit B.

Lamivudin

Rekommenderad dos är 100 mg peroralt en gång dagligen, vilket ger minskning av HBV-DNA 4–5 log efter 52 veckors behandling. Ett års behandling med lamivudin ger signifikant bättre viral suppression, histologisk förbättring och HBeAg-serokonversion än placebobehandling. En sänkning av HBV-DNA till < 2 000 IU/mL inom fyra veckor efter terapistarten predikterar ett gott svar på lång sikt. Hos HBeAg-negativa patienter uppnås icke-detekterbart HBV-DNA (< 10–50 IU/mL) hos 60–70 % efter ett års behandling, men majoriteten av dem som svarat får virologiskt återfall när behandlingen utsätts, varför längre tids behandling krävs. Resistens mot lami-

Faktaruta 3. Behandlingskontroller vid alfa-interferonbehandling.*Provtagning före behandling*

Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller B-neutro), B-trombocyter
 Leverstatus: S-bilirubin, S-ALP, S-ASAT, S-ALAT, S-albumin, PK (INR)
 Virologi: Genotypning, HBsAg, HBeAg, anti-HBe och HBV-DNA-kvantifiering
 Övrigt: S-IgG, P-TSH, P-T4, S-ANA*, S-SMA**

Provtagning under behandling

Klinisk kontroll (inklusive vikt) var tredje månad.
 Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller B-neutro), PK-INR och B-trombocyter var fjärde vecka (initialt även vecka 2) fram till vecka 12, därefter varannan månad
 Leverstatus: S-bilirubin, S-ASAT/S-ALAT var fjärde vecka fram till vecka 12, därefter varannan månad
 Virologi: HBeAg och anti-HBe för primärt HBeAg-positiva, HBV-DNA-kvantifiering var tredje månad samt när behandlingen avslutas
 Övrigt: P-TSH, P-T4 var tredje månad

Provtagning 1, 3, och 6 månader efter avslutad behandling

Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller B-neutro), B-trombocyter
 Leverstatus: S-bilirubin, S-ASAT/S-ALAT

Provtagning 6 månader efter avslutad behandling

Virologi: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA-kvantifiering.

Fortsatta kontroller efter 6 månader beroende av terapiutfall (se senare avsnitt).

*S-ANA = anti nucleus antibodies; ** S-SMA = smooth muscle antibodies

vudin (YMDD-mutation) ökar dock med tilltagande behandlingstid från 15–30 % efter ett år till 70 % efter fyra års behandling. När resistens utvecklas kan leverfunktionen försämrats med ALAT-stegring (s.k. flare-reaktion) och på sikt förloras uppnådd behandlingseffekt. I studier av patienter med avancerad leversjukdom/cirros har behandling med lamivudin visats reducera både sjukdomsprogress och incidensen av allvarliga komplikationer. Denna effekt minskar om YMDD-mutation uppkommer.

Adefovirdipivoxil

Rekommenderad dos är 10 mg peroralt en gång dagligen, vilket ger en HBV-DNA-minskning med 3,5–4 log efter 48 veckors behandling. Med fortsatt behandling ses ytterligare nytta med HBeAg-serokonversion och icke-detekterbar HBV-DNA hos 46 % respektive 48 % av patienterna efter tre år. Hos HBeAg-negativa patienter uppnår 71 % icke-detekterbar HBV-DNA-nivå efter två år, en effekt som med fortsatt behandling kvarstår upp till fem år. Emellertid ses ett suboptimalt terapivar med < 2 log reduktion av HBV-DNA inom 24 veckor hos cirka 30 % av patienterna, varför terapin hos dessa behöver modifieras. Adefovir medför lägre risk för resistens än lamivudin (< 2 % efter två år jämfört med 38 % för lamivudin). Resistensutvecklingen ökar dock med tilltagande behandlingstid (11 % efter tre år, 18 % efter fyra år och 29 % efter fem år). Patienter med lamivudinresistent virus utvecklar adefovirresistens snabbare (18–25 % efter ett till två år).

Adefovir medför en risk för njurbiverkningar, vilken bör beaktas särskilt hos patienter som har nedsatt

njurfunktion eller står på potentiellt njurtoxiska läkemedel. Njurfunktionen bör kontrolleras var tredje månad under terapi. Vid kreatininclearance < 50 mL/min bör dosen modifieras enligt SPC/FASS.

Entecavir

Rekommenderad dos är 0,5 mg en gång dagligen till behandlingsnaiva patienter och 1 mg en gång dagligen till patienter med lamivudinresistenta stammar. Entecavir är den hittills mest potenta nukleosid-analogen som har aktivitet också mot lamivudinresistenta stammar, men med 8-faldigt lägre aktivitet än mot vildtypsvirus. Entecavir har i kliniska studier visats mer effektivt än lamivudin. Entecavir reducerar HBV-DNA med över 6 log efter 48 veckors behandling av naiva HBeAg-positiva patienter och 90 % uppnår icke-detekterbara HBV-DNA-nivåer efter tre års behandling. För naiva HBeAg-negativa patienter uppnås en reduktion av HBV-DNA med över 5 log vid vecka 48. Hos patienter med lamivudinresistenta HBV-stammar är effekten sämre och endast 40 % uppnår icke-mätbar HBV-DNA-nivå vecka 144. Bland tidigare obehandlade patienter utvecklar < 1 % resistens efter tre års behandling, medan patienter med lamivudinresistenta HBV-stammar oftare utvecklar resistens (6 % efter ett år, 8 % efter två år och 19 % efter tre år). Entecavir bör därför inte ges som förstahandsalternativ till patienter med lamivudinresistent virus. Entecavirresistenta stammar är *in vitro* känsliga för adefovir och tenofovir.

Dosjustering bör ske hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 mL/min). Behandlingsnaiva patienter kan ta entecavir (0,5 mg)

med eller utan föda, medan patienter med lamivudinresistent HBV rekommenderas att inta dosen (1,0 mg) på fastande mage (mer än två timmar före eller två timmar efter måltid). Vid intag av entecavir med föda minskar biotillgängligheten, vilket är mer kritiskt hos lamivudinresistenta patienter.

Telbivudin

Rekommenderad dos är 600 mg en gång dagligen. Hos tidigare obehandlade patienter reduceras HBV-DNA med 5–6 log efter ett års behandling. Telbivudin har i kliniska studier visats mer effektivt än lamivudin. Efter två års behandling med telbivudin uppnås icke-detekterbar HBV-DNA-nivå hos 54 % av HBeAg-positiva och 79 % av HBeAg-negativa patienter. Telbivudin har i en behandlingsstudie visats mer effektivt än adefovir. Resistensutveckling efter ett års behandling är lägre än för lamivudin, 5 % hos HBeAg-positiva och 2 % hos HBeAg-negativa patienter och efter två års behandling 22 % respektive 9 %. Dessa frekvenser är högre än de som rapporterats för entecavir och adefovir. Lamivudinresistenta stammar är resistenta även mot telbivudin (korsresistens).

Tenofovir

Tenofovirdisoproxilfumarat är för närvarande endast godkänt för behandling av hiv-infektion som Viread eller som Truvada (tenofovir plus emtricitabin i en kombinationstablett). Tenofovir är besläktat med adefovir och medlen har *in vitro* likvärdig aktivitet mot HBV. Kliniska studier har bekräftat medlets antivirala effekt på hepatit B med 4–6 log-reduktion av HBV-DNA efter 48 veckors behandling. De flesta studier var retrospektiva analyser av HBV/hiv co-infekterade patienter eller inkluderade ett begränsat antal patienter med lamivudinresistent HBV. I flera små jämförande studier har tenofovir visats resultera i mer markerad HBV-DNA-suppression än adefovir. Data talar för att tenofovir har högre antiviral effekt än adefovir, sannolikt beroende på att tenofovir kan ges i högre dos än adefovir (245 mg vs. 10 mg) på grund av dess lägre njurtoxicitet. Utveckling av resistens mot tenofovir är ofullständigt studerad, men har hittills påvisats i mycket låg frekvens. För närvarande pågår studier av effekt och säkerhet på hepatit B-patienter, men tillgängliga data och erfarenhet, om än begränsade, talar för att tenofovir kan vara ett bättre terapialternativ än adefovir, trots att läkemedlet ännu inte formellt är godkänt för behandling av HBV.

Säkerheten av tenofovir är välundersökt på hiv-indikationen. Risken för njurbiverkningar bör beaktas särskilt hos patienter som har nedsatt njurfunktion eller står på potentiellt njurtoxiska läkemedel. Njurfunktionen bör kontrolleras var tredje månad under terapi. Vid kreatininclearance < 50 mL/min bör dosen modifieras enligt SPC/FASS.

Emtricitabin

Emtricitabin är för närvarande endast godkänt för behandling av hiv-infektion som Emtriva eller som Truvada (emtricitabin plus tenofovir i en kombina-

tionstablett). Emtricitabin har strukturell likhet med lamivudin och därmed liknande resistensprofil. I en placebokontrollerad fas III-studie (n = 248) utvärderades emtricitabin i dosen 200 mg dagligen mot kronisk hepatit B. Efter 48 veckors behandling uppnådde 54 % av patienterna icke-mätbar HBV-DNA mot 2 % av placebopatienterna. Resistensutveckling noterades hos 13 % av patienterna efter ett års behandling och hos 18 % efter två års behandling. Emtricitabin är inte godkänd på hepatit B-indikationen och förefaller inte som monoterapi ha några fördelar framför lamivudin.

Generella principer vid behandling med nukleos(t)idanaloger

Kontroll under behandling

Alla patienter som behandlas med nukleos(t)idanaloger bör noggrant monitoreras för virologiskt svar och tecken på svikt under behandlingen samt för duration av terapivar och virologiskt återfall efter behandlingens avslutande. Resistensutveckling, biverkningar och behandlingsföljsamhet bör övervakas kontinuerligt under hela behandlingen.

Kontroller under behandlingen avser framför allt att identifiera:

- *Primär terapivikt ("non-response")*: < 1 log₁₀ IU/mL reduktion av HBV-DNA efter 24 veckors behandling
- *Sekundär terapivikt*: ≥ 1 log₁₀-ökning av HBV-DNA från nadir i två konsekutiva prover med en månads mellanrum, vanligen indikerande utvecklingen av *virologisk resistens* om patienten varit följsam till behandlingen
- *Biokemiskt genombrott*: ALAT-stegring (> 2 × övre normalvärdet) under behandlingen hos en patient som tidigare uppnått normala nivåer. Vid samtidig HBV-DNA-ökning och/eller genotypisk resistens indikerar ALAT-stegringen *klinisk resistens*

Kontroll av ALAT/ASAT, kvantitativt HBV-DNA samt HBeAg och anti-HBe (om patienten primärt är HBeAg-positiv) bör ske var tredje månad (se Fakturata 4). En tidig och uttalad HBV-DNA-sänkning indikerar ett långsiktigt fördelaktigt terapivar med lägre risk för resistensutveckling. Primär terapivikt efter 24 veckors behandling bör föranleda terapiändring. Otillräckligt virologiskt svar efter 24 veckors behandling (HBV-DNA ≥ 2 000 IU/mL) bör leda till att behandlingen ändras eller kompletteras för att öka terapieffekten och minska risken för resistensutveckling. Vid ökning av HBV-DNA-nivån med 1 log över nadir ska terapin ändras/justeras innan utveckling av klinisk resistens. Dessutom rekommenderas att genotypisk resistensanalys utförs. Det är viktigt att ta ställning till om otillräcklig effekt kan bero på dålig behandlingsföljsamhet.

Behandlingsduration

Nukleos(t)idbehandling av HBeAg-positiva patienter rekommenderas under minst ett år eller tills serokon-

version från HBeAg till anti-HBe uppnått och konsoliderats under 6–12 månader. Det saknas för närvarande dokumentation om hur länge behandlingen ska fortgå hos patienter som ej uppnår serokonversion inom ett till två år.

HBeAg-negativa patienter med terapisvar bör fortsätta behandlingen tills vidare. Terapin kan avslutas hos de få patienter som serokonverterar för HBsAg och utvecklar anti-HBs.

Vid uteblivet terapisvar och vid förnyad stegring av HBV-DNA-nivåer under pågående behandling bör resistensbestämning utföras och utsättning av läkemedlet övervägas. Följsamhet till behandling bör noggrant utvärderas. Hos patienter med avancerad cirros och/eller dekompenenserad leversjukdom bör behandlingen inte avbrytas på grund av risken för allvarlig försämring/leversvikt i samband med stigande virusnivåer. Baserat på resistensanalys kan terapin i dessa fall kompletteras med nytt läkemedel.

Behandlingsmonitorering

Faktaruta 4. Behandlingskontroll vid behandling med nukleos(t)idanaloger.

Provtagning under behandling

Efter en månads behandling kontroll av S-ASAT/ALAT samt HBV-DNA-kvantifiering.

Därefter kontroll med provtagning var tredje månad av:

Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller B-neutro) och B-trombocyter. Leverstatus: S-bilirubin, S-ASAT/S-ALAT, S-albumin, PK (INR).

Njurfunktion: S-kreatinin vid adefovir- och tenofovirbehandling.

Virologi: HBeAg och anti-HBe för primärt HBeAg-positiva, HBV-DNA-kvantifiering.

Övrigt: Vid tecken på behandlingssvikt, kontroll av följsamhet, tillägg/byte av preparat och analys för resistensbestämning.

Provtagning 1, 3, och 6–12 månader efter avslutad behandling

Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter (poly/mono eller B-neutro), B-trombocyter

Leverstatus: S-bilirubin, S-ASAT/S-ALAT, S-albumin, PK (INR).

Virologi: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA-kvantifiering.

Fortsatta provtagningskontroller efter 12 månader bestäms beroende av terapiutfall (se senare avsnitt).

Kontroller vid avslutande av terapi

Vid behandlingens avslutande bör leverstatus och HBV-DNA alltid kontrolleras. I efterföljandet finns risk för virologiskt återfall med försämrad leverfunktion, stegring av S-ALAT och bilirubin (så kallad fla-

re-reaktion), och i sällsynta fall allvarliga reaktioner, varför patienterna noggrant bör följas upp under sex till tolv månader efter utsatt behandling.

Överväganden vid val av läkemedel

Peg-IFN-behandling begränsas av preparatets biverkningar och att det inte kan ges till patienter med avancerad cirros och/eller redan utvecklad leversvikt. Effekten är god hos vissa patientgrupper och ett positivt terapisvar blir som regel bestående efter utsatt behandling. Peg-IFN-behandling ges i regel under 48 veckor (Rekommendationsgrad A). För HBeAg-positiv hepatit B kan också 24 veckors behandling övervägas (Rekommendationsgrad D), medan minst 48 veckor rekommenderas för HBeAg-negativ kronisk hepatit B.

Nukleos(t)idanaloger har få eller inga biverkningar och kan ges även till svårt leversjuka patienter. Den optimala behandlingstiden är inte definierad, och osäkerhet råder om hur länge uppnådd behandlingseffekt kvarstår efter utsättandet av terapin. Eftersom behandlingen ges under lång tid (> 1–5 år) är resistensutveckling ett problem. Högst risk för resistens har lamivudin och emtricitabin följt av telbivudin. Lågst risk har entecavir och tenofovir medan risken vid adefovir ligger däremellan. På grund av den höga frekvensen av resistensutveckling rekommenderas inte längre lamivudin som förstahandsmedel vid behandling av kronisk HBV-infektion. Medlet kan dock användas vid kortvarig profylax/pre-emptiv behandling under 6–12 månader, där också telbivudin är ett bra alternativ.

Kombinationsbehandling

Nukleos(t)idanaloger i tillägg till Peg-IFN ger inte ett ökat behandlingssvar och rekommenderas därför inte. Initial kombinationsbehandling med flera nukleos(t)idanaloger kan övervägas till patienter där resistensutveckling kan orsaka livshotande tillstånd som hos dekompenenserade patienter. Om kombinationsterapi bedöms starkt indicerad bör man använda läkemedel ur olika klasser för att undvika antagonism. Tänkbara alternativ är lamivudin + adefovir, emtricitabin + tenofovir (Truvada), lamivudin + tenofovir eller telbivudin + tenofovir. Långtidssäkerheten av olika typer av kombinationsbehandling har ännu inte utvärderats.

Sammanfattande rekommendation för läkemedelsbehandling

HBeAg-positiv kronisk hepatit B (utan cirros) med indikation för behandling

- Peg-IFN alfa 2a, doserat 180 µg subkutant en gång per vecka under 48 veckor, rekommenderas som förstahandsval, särskilt för patienter infekterade med genotyp A eller B (Rekommendationsgrad A). Möjligen är 24 veckors behandling tillräcklig i vissa situationer (Rekommendationsgrad D).
- Om behandling med Peg-IFN är kontraindicerad, ineffektiv eller ger oacceptabla biverkningar eller

om patienten föredrar annan behandling rekommenderas i första hand entecavir 0,5 mg under minst ett år eller tills HBsAg-serokonversion uppnåtts och konsoliderats under 6–12 månader (Rekommendationsgrad A). Adefovir i godkänd dos har lägre antiviral effekt än tenofovir, varför tenofovir kan vara ett bättre andrahandsalternativ (Rekommendationsgrad B). Lamivudin rekommenderas inte längre för långtidsbehandling på grund av den höga risken för resistensutveckling. Av samma skäl rekommenderas inte heller telbivudin annat än för korttidsterapi (< 1 år) i utvalda fall.

Om terapin avslutas och patienten får återfall bör återinsättande av behandlingen övervägas. Vid suboptimal behandlingseffekt efter 24 veckor bör behandlingen justeras eller kompletteras för att uppnå bättre antiviral effekt (se nedan).

HBsAg-negativ kronisk hepatit B (utan cirros) med indikation för behandling

- Peg-IFN alfa 2a rekommenderas i dosen 180 µg per vecka under 48 veckor (Rekommendationsgrad A), längre behandling kan övervägas (Rekommendationsgrad D).
- Om behandling med Peg-IFN är kontraindicerad, ineffektiv eller ej genomförbar på grund av oacceptabla biverkningar eller om patienten föredrar annan behandling, rekommenderas i första hand entecavir (Rekommendationsgrad A) och i andra hand adefovir (Rekommendationsgrad A) alternativt tenofovir (Rekommendationsgrad B). Inga data finns avseende optimal behandlingsduration och terapin bör i regel fortgå tills vidare. Patienter med låg basal virusmängd och med förväntat snabbt behandlingssvar kan behandlas med lamivudin eller telbivudin och fortsätta denna terapi om HBV-DNA-nivån efter 24 veckor är under detektionsnivån (Rekommendationsgrad A).

Om serokonversion från HBsAg till anti-HBs inträffar kan behandlingen utsättas. Om terapin avbryts tidigare och patienten får återfall av sin hepatit bör behandlingen återinsättas. Vid resistensutveckling, se nedan.

Hepatit B med cirros/dekompenserad leversjukdom

Patienter med kompenserad cirros och kvarstående virusreplikation (> 200 IU/mL)

rekommenderas lamivudin 100 mg i kombination med adefovir 10 mg (Rekommendationsgrad B) eller entecavir 0,5 (–1,0) mg en gång dagligen (Rekommendationsgrad C). Truvada (emtricitabin + tenofovir) är ett möjligt alternativ (Rekommendationsgrad D). Behandlingen bör fortgå tills vidare. Försiktighet skall iaktas vid antiviral resistensutveckling och vid utsättande av terapin på grund av risken för allvarliga flare-reaktioner och dekomensation.

Patienter med dekomenserad leversjukdom

Patient som är transplantationskandidat skall på ett

tidigt stadium handläggas och behandlas i samråd med transplantationsklinik.

Val av läkemedel för patienter med otillräcklig antiviral effekt eller resistensutveckling

Hos patienter med antiviral resistens måste hänsyn tas till patientens tidigare behandlingshistoria, virologiskt svar på tidigare terapi, resistensmönstret vid tiden för svikt och olika medels antiviral aktivitet mot HBV-varianter med de påvisade resistensmutationerna. Data talar för att terapibyten/tillägg bör ske så snart genotypisk resistens och/eller ett virologiskt genombrott konstaterats och innan klinisk resistens utvecklats. Olika nukleosidanalogs *in vitro*-aktivitet mot HBV-varianter med definierade resistensmutationer finns dokumenterad, men den kliniska erfarenheten inklusive behandlingsstudier är ännu begränsad. Endast lamivudinresistent HBV har studerats mer omfattande.

För behandling av lamivudin(LAM)-resistent HBV har det visats att tillägg av adefovir till lamivudin är mer effektivt än byte till adefovir monoterapi för att förhindra efterföljande adefovirresistens. Tenofovir har också rapporterats effektivt mot LAM-resistent HBV i kliniska studier. Entecavir har i den högre dosen 1,0 mg god klinisk effekt, men pre-existerande LAM-resistensmutationer ökar risken för resistensutveckling mot entecavir, varför det inte är ett förstahandsalternativ. Om entecavir används bör lamivudin utsättas. För patienter med telbivudinresistens finns få data, men med tanke på korsresistens är handläggningen densamma som för LAM-resistens.

Adefovirresistent HBV är *in vitro* känsligt för lamivudin och entecavir. Ett fåtal fallstudier har bekräftat dessa preparats kliniska effekt, men behandlingssvarets duration och risken för efterföljande resistensutveckling är ej klarlagd. Tenofovir är partiellt korsresistent mot adefovir, men är mer potent och kan möjligen ha en viss effekt i kombination med lamivudin. Kliniska data för Truvada saknas.

Entecavirresistent HBV är *in vitro* känsligt för adefovir och tenofovir, men kliniska data på effekt saknas för närvarande.

Selektion av multiresistent HBV hos patienter som fått sekventiell nukleosid(t)idanalogs terapi har rapporterats.

Uppföljning efter behandling

Kvarstående terapivar utvärderas sex (till tolv) månader efter avslutad behandling med en sammanlagd bedömning av virologiskt, serologiskt och biokemiskt utfall:

- Virologiskt svar: I första hand eftersträvas reduktion av HBV-DNA-nivån i upprepade mätningar till mindre än 2 000 IU/mL. Slutmålet är att uppnå icke-detekterbar nivå (< 10–50 IU/mL, beroende på metod)
- Serologiskt svar: HBsAg-serokonversion till anti-

HBe, respektive konversion av HBsAg till anti-HBs (komplett svar)

- Biokemiskt svar: normalisering av ALAT
- Om ett bestående terapivar (HBeAg-serokonversion och omätbart HBV-DNA eller $\leq 2\ 000$ IU/mL och normala leverenzym) uppnås följs patienten därefter som i stabil immun-övervakningsfas så länge HBsAg är positivt. Övriga patienter med ett partiellt/uteblivet terapivar kontrolleras som patienter i immunaktiveringsfas (se Tabell II).

Faktaruta 5. Behandling av antiviralresistent hepatit B.

- *Lamivudin- eller telbivudinresistens:*
Tillägg av adefovir eller tenofovir
alternativt
byte till Truvada (emtricitabin + tenofovir)
i andra hand byte till entecavir
- *Adefovirresistens:*
Tillägg av lamivudin
alternativt
tillägg av entecavir
alternativt
byte till Truvada (emtricitabin + tenofovir)
- *Entecavirresistent:*
Byte till tenofovir eller adefovir
- *Multiresistens mot flera nukleos(t)idanaloger*
Adefovir- + lamivudinresistens
Byte till Truvada (emtricitabin + tenofovir)
alternativt
byte till tenofovir + entecavir
Lamivudin + entecavirresistens
Byte till tenofovir
alternativt
byte till Truvada (emtricitabin + tenofovir)

Kronisk hepatit B och vaccination mot hepatit A

Dödligheten vid akut hepatit A är större vid underliggande kronisk hepatit B-virusinfektion än hos leverfriska. Detta gäller särskilt de som har avancerad histologisk sjukdom och vid hög ålder. Samtidigt svarar patienter med mycket avancerad sjukdom sämre på vaccinet. Risken att smittas med hepatit A är låg i Sverige, men större hos intravenösa missbrukare och vid utlandsresor.

Rekommendation

- HBsAg-positiva individer i stabil övervakningsfas och utan påvisad histologisk sjukdom behöver inte vaccineras i högre omfattning än andra leverfriska svenskar.
- HBsAg-positiva individer med påvisad eller sannolik histologisk kronisk hepatit bör vaccineras mot hepatit A (Rekommendationsgrad B). Detta är särskilt viktigt inför utlandsresa eller hos intra-

venösa missbrukare. Invandrare med högre sannolikhet för tidigare exposition och immunitet mot hepatit A bör testas för anti-HAV om inte detta tidigare gjorts. Vid mer avancerad leversjukdom bör det serologiska svaret efter vaccination kontrolleras.

Hepatit B-virusinfektion hos patienter som planeras för immunsuppressiv behandling

En viktig indikation för antiviral terapi är att förhindra hepatit B-reakivering under immunsuppressiv behandling. Kliniskt spektrum vid en HBV-reakivering är brett, från asymtomatisk ALAT-stegring till allvarlig fulminant hepatit och leversvikt. Risken för reaktivering beror av värdfaktorer, grad av immunsuppression och typ av läkemedel som används.

Följande strategier rekommenderas vid HBV-infektion och immunhämmande behandling:

Screening och prevention

Alla patienter som planeras insättas på immunsuppressiv behandling bör screenas avseende pågående, okkult (negativ för HBV-serologiska markörer men låga HBV-DNA-nivåer påvisbara i serum och levervävnad) eller ”utläkt” HBV-infektion (anti-HBc med eller utan anti-HBs). Även grupper som ges immunmodifierande terapi där inte en malign diagnos föreligger, såsom patienter med reumatologisk sjukdom eller inflammatorisk tarmsjukdom, bör screenas för HBV-markörer. I synnerhet gäller detta patienter som kommer från mellan- eller högendemiskt område för HBV-infektion.

Det är en fördel att identifiera aktuellt HBV-status före insättande av immunsuppressiv behandling framför att senare behöva ta ställning till detta i samband med en eventuell reaktivering av hepatit B. Påvisar screening att individen är seronegativ kan vaccinering mot hepatit B (0,1 respektive 6 månader) övervägas hos speciella riskpatienter. Om det inte finns tid att invänta ett immunsvaret efter det vanliga vaccinations-schemat kan snabbvaccination (0; 1 respektive 3 veckor) övervägas. En boosterdos bör då ges några månader efter det att den immunhämmande behandlingen upphört. Monitorering av anti-HBs svar rekommenderas.

Behandling

Alla patienter som ska genomgå hematopoetisk stamcellstransplantation, lymfombehandling, kurativt syftande kemoterapi vid tumörsjukdom eller organtransplantation och som har en HBsAg-positiv infektion eller replikativ HBV-infektion ska erbjudas profylaktisk så kallad *pre-emptiv* behandling (Rekommendationsgrad B). Antiviral terapi bör inledas en vecka innan den immunhämmande behandlingen startas och bör pågå så länge immunhämningen kvarstår eller tre (till sex) månader efter det att den avslutats.

Hos patienter med lägre risk än ovan ska antiviral terapi alltid övervägas vid kronisk HBsAg-positiv

infektion. Vid ockult eller ”utläkt” HBV-infektion bör behandling övervägas alternativt kan regelbunden monitorering av HBV-DNA ske varannan till var tredje månad. Tidig antiviral behandling kan då sättas in vid tecken på stigande HBV-DNA-nivåer innan klinisk reaktivering uppkommit.

Val av preparat

Störst erfarenhet finns för lamivudin som har väldokumenterad effekt och säkerhet (Rekommendationsgrad A), men har en hög risk för resistensutveckling vid längre tids behandling. Lamivudin, bör därför förbehållas patienter med planerad kort behandlingsperiod (6–12 månader) och låg (< 2 000 IU/mL) eller ingen virusreplikation vid behandlingsstart. Alternativt kan telbivudin användas. Vid högre HBV-DNA-nivåer (över 2 000 IU/mL) och i fall där prolongerad behandling planeras, rekommenderas entecavir (Rekommendationsgrad B).

Monitorering

HBsAg-positiva och HBV-DNA-positiva patienter ska följas med HBV-DNA-nivåer och ALAT/ASAT varannan till var tredje månad. Om HBV-DNA stiger under pågående antiviral terapi med motsvarande 1 log eller mer bör resistens eller bristande följsamhet uteslutas och åtgärdas. Efter utsättande av antiviral behandling bör patienterna noggrant följas upp under sex till tolv månader på grund av risken för hepatit flare.

Behandling av kronisk hepatit B hos patienter med samtidig hiv-infektion

Vid behandling av kronisk hepatit B hos patienter med hiv-infektion måste flera problem beaktas såsom HBV-läkemedlets eventuella hiv-aktivitet, risken för interaktion mellan HBV- och hiv-läkemedel och hiv-infektionens påverkan på behandlingsutfall. Studier som belyser behandlingsutfall för HBV/hiv-co-infekterade är till största delen retrospektiva med små

patientmaterial.

Nukleos(t)idanaloger rekommenderas ej utan samtidig hiv-behandling, då hiv-aktivitet med tillhörande risk för resistensutveckling inte kan uteslutas.

Patient utan hiv-behandling, men med behandlingsindikation för hepatit B

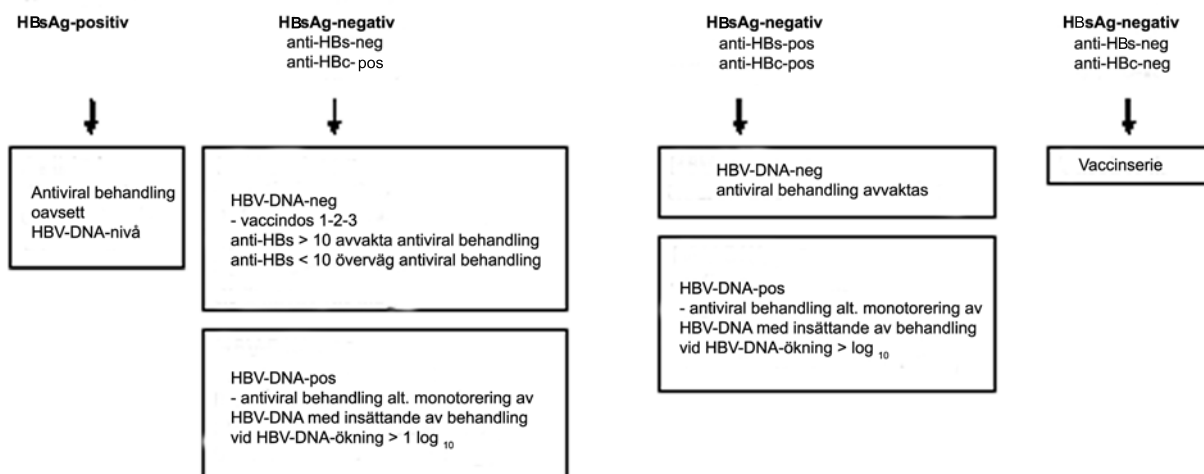
Behandlingsindikationen för hepatit B föreligger enligt samma riktlinjer som för hiv-negativa patienter. Eftersom ALAT-nivåer i medeltal är lägre, men fibrosgrad i genomsnitt högre hos dessa patienter, rekommenderas leverbiopsi i alla tveksamma fall som en del i utredningen.

- För patienter utan egentligt behov av hiv-behandling under längre tid (Cd4-tal > 500, låga-måttliga hiv-RNA-nivåer) rekommenderas Peg-interferon alfa-2a 180 µg subkutant en gång/vecka i (6–) 12 månader (Rekommendationsgrad B). Om behandlingsmålet ej uppnås efter genomförd behandling med Peg-IFN, bör ställningstagande till påbörjande av antiretroviral behandling inkluderande tenofovir/emtricitabin (Truvada) göras (Rekommendationsgrad D).
- För övriga patienter (Cd4 350–500, måttliga-höga hiv-RNA-nivåer och behandlingsbehov av hepatit B) rekommenderas start av antiretroviral behandling, se nedan (Rekommendationsgrad C).

Patient med behov av/pågående hiv-behandling

- Som grundrekommendation bör tenofovir/emtricitabin (Truvada) ingå i behandlingen, oavsett HBeAg-status/HBV-status. Rekommendationen gäller även om patienten har bekräftad/misstänkt lamivudinresistent HBV (Rekommendationsgrad C).
- För anti-HBe-positiva patienter med negativt HBV-DNA och pågående hiv-behandling inkluderande endast lamivudin rekommenderas oförändrad behandling (Rekommendationsgrad C).

Figur 1. Screening och riktlinjer för prevention av hepatit B-virusreakivering vid immunsuppressiv behandling.



För patienter där tenofovir av specifik anledning ej önskas som del i hiv-behandlingen (biverkningar etc.) rekommenderas att entecavir ersätter tenofovir vid lamivudinkänslig HBV (det vill säga fullt känslig för entecavir) (Rekommendationsgrad C). Detta med reservationen för att erfarenheten med entecavir vid samtidig antiretroviral behandling är begränsad och att interaktionsstudier med hiv-nukleosidanaloger inte kan anses fullständiga. Adefovir bör ersätta tenofovir (vid biverkningar andra än njurtoxicitet) vid lamivudinresistent HBV även om interaktionsstudier med hiv-nukleosidanaloger inte heller här är fullständiga.

- För patienter som serokonverterar till anti-HBs kan tenofovirbehandling avslutas om så önskas av andra skäl.

I linje med RAV:s behandlingsrekommendation för hiv rekommenderas vid behandling med tenofovir i första hand efavirenz som tredje läkemedel, då viss osäkerhet råder avseende långtidssäkerhet för tenofovir i kombination med bostrad proteashämmare (se www.rav.nu).

Provtagning

Patient utan samtidig HBV-behandling (i samband med hiv-monitorering)

- ALAT, GT, albumin: varje provtagning
- PK-INR årligen
- HBeAg, anti-HBe, HBsAg årligen (tills eventuell serokonversion till anti-HBs uppnåtts)
- HBV-DNA beroende på stadium av hepatit B-infektionen var tredje månad

Patient med HBV-behandling

- Samma provtagning som hiv-negativa patienter (se Tabell II). Dessutom rekommenderas Cd4-tal inför behandling och var tredje månad under interferonbehandling (hiv-RNA var sjätte månad som vanligt).

Profylax och behandling av hepatit B vid levertransplantation

Prospektiva kontrollerade kliniska prövningar av behandling av hepatit B i samband med levertransplantation är få, men data visar entydigt på god effekt av profylax där antiviral behandling kombineras med hepatit B-immunoglobulin (HBIG). Behandling med HBIG har enbart utvärderats i retrospektiva studier. Sedan 1990 har 66 patienter i Sverige genomgått levertransplantation på grund av levercirros orsakad av hepatit B och 25 patienter på grund av akut fulminant B-hepatit. Under de senaste åren har antalet levertransplantationer som utförts på indikationen hepatit B-cirros ökat.

Utredning inför levertransplantation

Inför ställningstagandet till levertransplantation är det viktigt att utreda och karaktärisera patientens HBV-infektion för att kunna bedöma den individu-

ella patientens prognos och risk för hepatit B-recidiv. Utredningen skall innefatta markörer för hepatit B, C och D (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HCV, anti-HDV) och kvantifiering av HBV-DNA. Risken för hepatit B-recidiv efter transplantation korrelerar till graden av HBV-replikation hos mottagaren vid tiden för levertransplantation.

Förebyggande antiviral hepatit B-behandling

Preoperativ behandling

Preoperativ hepatit B antiviral behandling med nukleos(t)idanaloger skall ges och bör initieras i samråd med transplantationsklinik. Idag rekommenderas behandling med lamivudin 100 mg × 1 till patienter med planerad korttidsbehandling (< 6 månader) (Rekommendationsgrad B). Vid misstänkt/manifest resistens bör tillägg av adefovir 10 mg × 1 (doserna kan behöva justeras vid nedsatt njurfunktion) ske. Om längre tids antiviral behandling planeras rekommenderas kombinationsbehandling med lamivudin + adefovir alternativt monoterapi med entecavir 0,5 mg × 1 (Rekommendationsgrad C). Behandlingen bör helst startas minst två månader före levertransplantationen.

Effekten av behandlingen bör dokumenteras med kvantitativ HBV-DNA-bestämning varannan månad under pågående behandling före transplantationen. Interferon skall inte användas till patienter med dekompenenserad cirros på grund av risken för att ytterligare förvärra patientens leversvikt (Rekommendationsgrad A).

Peroperativ behandling

HBIG: Hepatit B-immunoglobulin (HBIG) administreras peroperativt under anhepatisk fas i en dos av 10 000 IE (Omri-Hep-B 50 IU/mL, 200 mL i.v.) (Rekommendationsgrad B).

Postoperativ behandling

HBIG: Omri-Hep-B i dosen 2 500 IE per dag ges under första veckan efter transplantation som i.v. infusion (kan också ges som 5 000 IE varannan dag), (Rekommendationsgrad B).

Hittillsvarande svensk praxis har varit att därefter ge HBIG 5 000 IE i.v., så att anti-HBs titern hålls på en nivå över 100 IU/mL. Konvertering till intramuskulär administrering av HBIG (P. Behring, 200 IU anti-HBs/mL) kan övervägas vid normalt PK (INR) och B-trombocyter > 50 × 10⁹/L under noggrann monitorering av anti-HBs titrar.

Antiviral behandling: Den preoperativa antivirala behandlingen återinsätts efter transplantationen så snart det är praktiskt möjligt att återuppta peroral behandling (Rekommendationsgrad B).

Behandlingsduration

Förebyggande behandling med HBIG och lamivudin/adefovir/entecavir kan efter transplantation inte förväntas leda till permanent eradikering av vi-

rus utan endast till suppression av virusreplikationen. Dokumentation saknas i nuläget om hur länge behandlingen ska fortgå. För närvarande ges HBIG och nukleos(t)idanaloger livslångt. Studier pågår avseende utsättning alternativt minskning av HBIG-behandlingen hos recipienter som är HBV-DNA-negativa vid transplantationen med fortsatt terapi med enbart lamivudin/adefovir efter ett års kombinationsbehandling med lamivudin och HBIG.

Hepatit B-vaccination kan övervägas, men dess roll är för närvarande inte klarlagd. Kortikosteroiddosen bör hållas så låg som transplantatets tillstånd tillåter i syfte att minimera stimuleringen av HBV-replikation (Rekommendationsgrad B).

Patienter med akut fulminant hepatit B

Antiviral behandling av akut fulminant hepatit B rekommenderas. Om sjukdomen leder till levertransplantation ges per- och postoperativ behandling enligt ovanstående riktlinjer (Rekommendationsgrad B).

Patienter med recidiv av hepatit B efter levertransplantation

Genesen till recidiv måste utredas och HBIG-behandling sätts ut eftersom den saknar effekt i denna situation. Behandling med lamivudin + adefovir bör fortsättas vid lamivudinresistens. Vid recidiv av hepatit B efter levertransplantation måste behandlingsföljksamhet utredas. Om behandlingssuppehåll gjorts bör nukleos(t)idanaloger återinsättas. Recidiv kan leda till olika kliniska tillstånd där den kolestatiska fibrotiserande hepatiten har dålig prognos och ofta kräver re-transplantation, då framgång med antiviral behandling av dessa patienter är låg.

Hepatit B-virus i donerade organ

Organ från en donator som är HBsAg-positiv används inte. Om donatorn är HBsAg-negativ men anti-HBc-positiv kan levern användas till recipient med hepatit B, men även till en recipient som är negativ för hepatit B-markörer om behovet är akut. Leverrecipienten skall då behandlas som vid transplantation av patient med kronisk hepatit B.

Risken att en recipient får hepatit B från andra transplanterade organ, om donatorn är HBsAg-negativ, men anti-HBc-positiv, är låg. Om donatorn är HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv och anti-HBs-positiv är sannolikheten för smitta mycket låg och för närvarande ges inte någon antiviral profylax till recipienten i denna situation. I fall där donatorn är HBsAg-negativ och anti-HBc-positiv, men anti-HBs-negativ bör antiviral profylax till recipienten ges i form av HBIG i samband med reperfusionen, eventuellt med tillägg av nukleos(t)idanaloger

Hepatit B-virusinfektioner hos barn/ungdomar

Förekomst och naturlöslöpp

Hepatit B hos barn/ungdomar i Sverige förekommer

framför allt hos individer som är födda i eller har en förälder från hög- eller mellanendemiska HBV-områden såsom Sydostasien, subsahariska Afrika, Östeuropa, Mellanöstern och Balkan. De senaste 15 åren har totalt 3 261 personer mellan 0 och 19 år med kronisk hepatit B rapporterats till SMI. Liksom hos vuxna är mörkertalet sannolikt stort.

Barn smittas i allmänhet av modern perinatalt (vertikal smitta) eller under småbarnsåren (horisontell smitta). Vid mor-barnsmitta är risken 90 % för att utveckla en kronisk hepatit B. Risken för kronisk infektion avtar därefter och är från tidig skolålder mindre än 5 %, som hos vuxna.

Sydeuropeiska barn, som till stor del är horisontellt smittade, serokonverterar spontant till anti-HBe före vuxen ålder i drygt 80 % av fallen. Andelen med spontan HBeAg-serokonversion är betydligt lägre hos sydostasiatiska barn som oftare är perinatalt smittade. Under immunaktiveringsfasen ses ofta transaminasstegring och tecken på leverinflammation medan kliniska symtom är ovanliga. Cirros och hepatocellulär cancer förekommer i enstaka fall redan i barnåren men vanligen först betydligt senare.

Utredning och uppföljning av barn med kronisk HBV-infektion

Alla patienter och vårdnadshavare bör få upprepad information om smittsamhet och förhållningsregler samt informeras om att särskilda åtgärder såsom vaccinering av familjemedlemmar, sexualpartner och framtida barn kan bli aktuella.

Provtagning vid nyupptäckt infektion

Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter, B-trombocyter, S-albumin samt S-IgG.

Leverstatus: S-ASAT, S-ALAT, S-bilirubin, GT, ALP, PK-INR.

Hepatitserologi: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HAV och anti-HCV.

Virologi: HBV-DNA-quantifiering bör ske inför eventuell antiviral behandling och för att bedöma smittsamhet hos anti-HBe-positiva patienter.

Provtagning under fortsatt uppföljning

Barn bör följas på samma sätt som vuxna och beroende på i vilket stadium infektionen är (se Tabell I och II).

Utveckling av hepatocellulär cancer kan i sällsynta fall förekomma hos barn eller ungdomar i immunaktiveringsfas. Alfa-fetoprotein (AFP) är möjligt att använda som tumörmarkör även om det vetenskapliga stödet för detta är tveksamt. Kvantitativ HBV-DNA-analys bör göras vid ställningstagande till behandling och för att bedöma virusaktivitet och smittsamhet hos HBeAg-negativa individer.

Barn med utvecklad cirros bör skötas på specialistenhet och följas med kontroller som innefattar syntesmarkörer (S-albumin, PK-INR), trombocyter, AFP och ultraljud lever samt, i förekommande fall, gastroskopi.

Utredning inför ställningstagande till behandling

Vid utdragen immunaktiveringsfas (> 1–2 år) eller upprepade reaktiveringar hos barn bör behandling övervägas. Inför behandling bör leverbiopsi genomföras för att bedöma leverskada och för att ge underlag för behandlingsdiskussion. Behandling kan övervägas om histologisk klassificering visar minst måttlig inflammation eller mild inflammation med minst måttlig fibros (Rekommendationsgrad B). Prediktiva faktorer för ett fördelaktigt behandlingssvar är desamma som för vuxna.

Behandlingsregim

I enlighet med det europeiska konsensusdokumentet från 1999 rekommenderas 5 miljoner IE/m² alfa-interferon subkutant tre gånger per vecka i sex månader (Rekommendationsgrad A). Förbehandling med prednisolon rekommenderas ej. Utredning inför behandling är densamma som hos vuxna. Behandlingen monitoreras också som hos vuxna. Därutöver bör vikt kontrolleras vid varje provtagningsstillfälle och längdtillväxt bör följas var tredje månad.

Pegylaterinterferon erbjuder sannolikt något bättre möjligheter till serokonversion än konventionell alfa-interferon, utan ytterligare biverkningar och är mer praktisk. Baserat på motsvarande behandlingsstudier för barn med hepatit C kan doseringen 100 µg/m² för peg-interferon alfa-2a med en behandlingstid på sex månader rekommenderas (Rekommendationsgrad D).

Lamivudin har jämförbar antiviral effekt hos barn som hos vuxna (Evidensgrad 1b). Lamivudin doseras 3 mg/kg och dygn (max 100 mg/dygn) till barn två till elva år och 100 mg en gång dagligen till barn > 12 år. Biverkningsrisken tycks låg, medan risken för resistensutveckling möjligen är högre (45 % efter 18 månader) jämfört med den hos vuxna. Långtidsbehandling ger tilltagande frekvens av resistensutveckling, varför monoterapi med lamivudin inte rekommenderas. När interferon anses olämpligt kan lamivudin i kombination med adefovir övervägas (Rekommendationsgrad D), dock med förbehållet att dos-effektstudier för adefovir vid hepatit B hos barn saknas. Sistnämnda problematik gäller även för entecavir och tenofovir.

Uppföljning efter behandling

Uppföljningen av barn efter behandlingens avslutande bör ske på samma sätt som för vuxna (se avsnittet för vuxna).

Behandlingseffekter

Serokonversion av HBeAg till anti-HBe samt normalisering av leverstatus kan förväntas hos cirka 30 % av interferonbehandlade. Vid interferonbehandling har man även visat att HBsAg försvinner oftare jämfört med hos obehandlade. Långtidsvinster avseende utveckling av cirros och hepatocellulär cancer kan ännu inte värderas på grund av för korta uppföljningstider.

Interferonbehandlingen är på grund av biverkningar krävande, men trots detta är behandlingsavbrott sällsynta. Interferonbehandlingen leder ofta till anorexi med viktnedgång och risk för påverkan på längdtillväxt och bör därför undvikas under perioder med kraftig tillväxt, det vill säga före tre års ålder och under puberteten.

Rekommendationer för postexpositionsprofylax mot hepatit B

Bakgrund

Smittrisk vid exposition för hepatit B

HBsAg-positiva kvinnor kan överföra hepatit B till sitt nyfödda barn, huvudsakligen genom expositionen i anslutning till förlossningen. Risken för infektion varierar med moderns smittsamhet, vilket korrelerar väl med HBeAg/anti-HBe-status hos modern. Utan profylax blir 70–90 % av HBeAg-positiva kvinnors nyfödda barn kroniska hepatit B-bärare. Om modern är HBeAg-negativ blir endast några procent av de nyfödda barnen kroniskt infekterade, cirka 10 % får en övergående infektion, och 80–90 % utvecklar inga serologiska tecken på hepatit B-exposition. Fulminant hepatit B efter födseln finns beskrivet.

HBV-infektion överförs trots rekommenderad kombinationsprofylax med vaccin och Hepatit B-immunglobulin (HBIG) till cirka 20–25 % av barn vars mödrar är HBeAg-positiva med HBV-DNA-nivå över $\sim 2 \times 10^8$ IU/mL. Vid akut hepatit B under graviditet föreligger en betydande risk för att hepatit B överförs till barnet, framför allt om modern insjuknar under tredje trimestern.

Accidentell exposition för blod från HBeAg-positiv smittkälla genom nålstick, skärskador eller öppna sår, leder till hepatit B-infektion i 20–30 % av fallen om profylax ej ges. Om smittkällan är HBeAg-negativ är infektionsincidensen endast några procent utan profylax.

Sannolikheten för sexuell överföring av hepatit B är stor vid upprepade sexuella kontakter med person med HBeAg-positiv hepatit, men betydligt lägre vid HBeAg-negativ hepatit. Tillförlitliga uppgifter vad gäller risken vid enstaka sexuella kontakter saknas.

Mängden HBV-DNA i blod skiljer sig kraftigt mellan HBeAg-positiva respektive HBeAg-negativa patienter, vilket är huvudförklaringen till skillnader i överföring från dessa två kategorier. Mängden HBV-DNA kan också variera avsevärt mellan personer inom respektive grupp. Korrelationen mellan exakta HBV-DNA-nivåer hos smittkällan och utfall av post-expositionsprofylax är inte studerad på sådant sätt att detta kan ligga till grund för generella rekommendationer.

Hepatit B-immunglobulin och hepatit B-vaccin

HBIG med hög halt av antikroppar (anti-HBs) finns godkänt för postexpositionsprofylax för att förhindra infektion av hepatit B. Anti-HBs är riktad mot a-terminanten på HBsAg, vilken är gemensam för alla

hepatit B-virusgenotyper. Vid intramuskulär tillförsel av HBIG nås höga halter av anti-HBs i blodet inom några dygn. Effekten av postexpositionsprofylax med immunglobulin är bäst dokumenterad som profylax till nyfödda i kombination med hepatit B-vaccin.

Två vacciner finns för närvarande godkända i Sverige som profylax mot hepatit B (Engerix-B och HB-VAXPRO). Rekommenderad vaccindos för Engerix är 20 µg (1 mL) till vuxna och 10 µg (0,5 mL) till personer yngre än 15 år. HBVAXPRO tillhandahålls i Sverige för närvarande bara för vuxna > 16 år i dosen 10 µg(1 mL).

Vaccinerna innehåller HBsAg som är framställt från jästceller med rekombinantteknik. Efter genomförd pre-expositionsprofylax anges en anti-HBs-nivå över 10 IU/L vara skyddande. Mer än 95 % av immunologiskt normala barn, ungdomar och vuxna uppnår denna nivå efter fullföljd vaccination. Antikropssvaret vid vaccination är dock sämre vid högre ålder, hos rökare, vid övervikt och bland män samt vid vissa kroniska sjukdomar. Upp till 5 % betraktas som äkta ”non-responders”, vilka inte utvecklar antikroppar

efter tillförsel av minst fyra doser konventionellt vaccin i.m. Sannolikt är orsaken till detta genetiskt/immunologiskt betingat.

Personer som uppnått en skyddande antikropps-nivå > 10 IU/L efter genomförd vaccination har skydd mot klinisk infektion vid exposition i mer än 15 år, sannolikt ännu längre tid. Antikropps-nivån kan sjunka under detektionsnivå, men ett immunologiskt minne bidrar till att skyddseffekten kvarstår.

Hos tidigare ovaccinerade erhålls ett gott skydd med enbart vaccination efter exposition för lågviremiska smittkällor under förutsättning att vaccinet ges snabbt efter exposition. Vaccinationsprofylaxen kompletteras med HBIG-tillförsel vid exposition för högviremiska smittkällor (HBeAg-positiva individer).

Kontraindikation för vaccinering är känd överkänslighet mot komponenter ingående i hepatit B-vaccinet. Allvarliga bieffekter är mycket sällsynta. Tillförsel av hepatit B-immunglobulin skall ske med yttersta försiktighet till patienter med känd hypogammaglobulinemi.

Faktaruta 6. Riktlinjer för postpartumprofylax.

Postpartumprofylax till fullgångna barn

Fullgånget barn fött av moder med kronisk hepatit B skall ha postexpositionsprofylax snarast efter förlossningen. Vaccin och hepatit B-immunglobulin ges intramuskulärt anterolateralt i låret i olika extremiteter.

Om modern är HBeAg-positiv

Hepatit B-immunglobulin: 1 mL* i.m. samt

Vaccin: Engerix 10 µg /0,5 mL i.m.

Vaccin ges med ytterligare tre doser efter en, två och tolv månader, alternativt efter två och sex veckor samt tolv månader (Rekommendationsgrad A).

Om modern är HBeAg-negativ

Vaccin: Engerix 10 µg/0,5 mL i.m.

Vaccin ges med ytterligare tre doser efter en, två och tolv månader, alternativt efter två och sex veckor samt tolv månader (Rekommendationsgrad A).

Om modern har akut hepatit B pågående under förlossning:

Hepatit B-immunglobulin: 1 mL* i.m. samt

Vaccin: Engerix 0 µg/0,5 mL i.m.

Vaccinationen fullföljs med ytterligare doser efter en, två och tolv månader, alternativt efter två och sex veckor samt tolv månader (Rekommendationsgrad B).

Specialfall: postpartumprofylax till prematura barn:

Prematura barn med födelsevikt under 2 000 g alternativt graviditetstid kortare än 34 veckor bör, oavsett moderns HBeAg-status, erhålla:

Hepatit B-immunglobulin: 1 mL* i.m. samt

Vaccin: 10 µg/0,5 mL i.m.

Vaccinationen fullföljs med ytterligare doser efter en, två och tolv månader, alternativt efter två och sex veckor samt tolv månader (Rekommendationsgrad B).

HBIG-tillförsel kan upprepas efter en månad vid hög grad av prematuritet (graviditetstid kortare än 24 veckor) eller vid mycket hög virusmängd hos modern.

Specialfall: postpartumprofylax till barn vars moder har nedsatt immunförsvar

Om modern har tillstånd som påverkar immunförsvaret (immunsuppressiv behandling, hiv m.m.) kan profylax inkluderande hepatit B-immunglobulin övervägas till barnet, oberoende av moderns HBeAg-status.

*Hepatit B Immunglobulin P: Behring: 200 IU anti-HBs/mL (licens).

Postexpositionsprofylax

Postexpositionsprofylax mot hepatit B är indicerad som postpartumprofylax till nyfödda, vid accidentell exposition (nålstick, skärskador, öppna sår eller på slemhinnor) samt vid sexuell exposition för hepatit B.

HBV-DNA-quantifiering hos modern som underlag för val av postpartumprofylax med vaccin eller vaccin plus HBIG bör utvärderas i studieform. Användning av antiviral terapi för att minska smittsamheten hos modern under sista delen av graviditeten bör också utvärderas i kliniska prövningar. Behandling med lamivudin från 32:a veckan av graviditeten används dock vid vissa centra till den blivande modern om hon är HBeAg-positiv med HBV-DNA $> 2 \times 10^8$ IU/mL (som komplement till vaccination och HBIG-profylax till barnet) (Rekommendationsgrad C).

Postpartumprofylax kan också fullföljas av barnhälsovården i det allmänna vaccinationsprogrammet (i linje med rutiner i Stockholms Läns Landsting). Profylaxen påbörjas på förlossningsavdelningen (enligt riktlinjer ovan). Hepatit B-vaccin dos 2 (Engerix-B 0,5 mL i.m.) ges vid en månads ålder. Efterföljande doser ges med ett hepatit B-innehållande kombinationsvaccin, Infanrix hexa 0,5 mL vid tre, fem och tolv månaders ålder.

Uppföljning efter postpartumprofylax

HBsAg och anti-HBs kontrolleras i anslutning till tolv månadersvaccinationen alternativt en månad efter vaccinationen för att bedöma effekten av profylaxen.

Accidentell exposition för blod eller kroppsvätskor

Vid exposition för blod eller kroppsvätskor som kan vara smittförande med hepatit B-virus bör profylax påbörjas snarast, helst inom ett dygn, utan att man inväntar svar på provtagningen. Samtidigt tas HBsAg, anti-HBc och anti-HBs (samt hiv- och hepatit C-serologi) på den möjliga smittkällan och den exponerade personen.

Tidigare ovaccinerad person

Om smittkällan visas ha hepatit B (HBsAg-positiv) och den exponerade saknar hepatit B-markörer, fullföljs hepatit B-vaccinationen med ytterligare doser enligt snabbvaccinationsschema efter två och sex veckor samt tolv månader (alternativt en och tre veckor samt tolv månader) (Rekommendationsgrad B, A).

Vaccinet ges intramuskulärt i rekommenderad dos enligt SPC/FASS. Till personer med förväntat dåligt

svår svar på vaccination bör dubbel vaccindos övervägas (Rekommendationsgrad B).

Om man ej kan fastställa hepatit B-status hos smittkällan bör vaccinationen fullföljas enligt ovan.

Om smittkällan har känd hepatit B-infektion med HBeAg-positivitet (sannolikt höggradigt smittsam), ges vaccination enligt ovan samt en dos (= 5 mL till en vuxen) hepatit B-immunglobulin i.m. (Rekommendationsgrad B, A).

Ju tidigare postexpositionsprofylax påbörjas desto större är sannolikheten för en god effekt. Skyddseffekt vid accidentell exposition är ej säkert dokumenterad om postexpositionsprofylax givits senare än tre dygn efter exposition. Trots det tillämpas ofta profylax upp till en vecka efter exposition (Rekommendationsgrad C).

Tidigare vaccinerad person

Om tidigare hepatit B-vaccination givit dokumenterat skyddande anti-HBs-nivå (> 10 IU/mL) krävs ingen profylaxåtgärd mot hepatit B. Uppföljning av övriga eventuella blodsmitteagens (hiv, hepatit C) skall ske enligt gängse rutin (Rekommendationsgrad A).

Om vaccinationseffekten är okänd ges en boosterdos. Om förprovet sedan påvisar immunitet krävs ingen ytterligare åtgärd mot HBV-smitta, men om immunitet saknas trots tidigare vaccination, rekommenderas handläggning såsom för ovaccinerad (Rekommendationsgrad A).

Om den exponerade är tidigare vaccinerad och dokumenterad "non-responder" övervägs snabb tillförsel av hepatit B-immunglobulin med dos enligt ovan.

Uppföljning

Kontroll av HBsAg, anti-HBc och anti-HBs rekommenderas efter tre och sex månader för bedömning om smitta skett/vaccinationseffekt. Om särskilda skäl föreligger finns möjlighet att analysera HBV-DNA med PCR-teknik i ett tidigare skede. (Hepatit C/hiv-kontroller är beroende av smittkällans status).

Sexuell exposition

Sexualpartner till patient med *akut* eller kronisk hepatit B bör hepatit B-vaccineras enligt "snabbvaccinationsschema", förslagsvis noll, två, sex veckor (alternativt noll, en, tre veckor) och tolv månader. Oskyddat sex ska undvikas tills seroprotektiva antikroppstitrar uppnåtts och dokumenterats. Uppföljning bör ske som vid accidentell exposition (Rekommendationsgrad B).

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Läkemedelsverket.

Senior expert Jane Ahlqvist-Rastad
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Olle Reichard
Infektionskliniken
Centrallasarettet
721 89 Västerås

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Per Sangfelt
Infektionskliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Jonas Bläckberg
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset Lund
221 85 Lund

Smittskyddsläkare Ann Söderström
Smittskyddsenheten
Kaserntorget 11 B
411 18 Göteborg

Överläkare Ann-Sofi Duberg
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Professor Anders Sönnerborg
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Docent Styrbjörn Friman
Enheten för transplantation och leverkirurgi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Professor Ingrid Uhnoo
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, Överläkare Björn Fischler
Barnens sjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Ola Weiland
Infektion I 73
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Infektionsläkare Olle Karlström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Rune Wejstål
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Östra sjukhuset
413 85 Göteborg

Docent Magnus Lindh
Viruslaboratoriet
Guldhedsgatan 10 B
413 46 Göteborg

Docent Johan Wiström
Infektionskliniken
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå

Professor Gunnar Norkrans
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Östra sjukhuset
416 85 Göteborg