



# Behandling ved kronisk hepatitt C

**Hepatitt C-virus er en viktig årsak til kronisk leversykdom. Forutsetning for behandling er påvisning av HCV-RNA i serum, forhøyet nivå av serum-transaminaser (ALAT) i minst seks måneder og histologiske forandringer forenlig med kronisk hepatitt. Standardbehandling er interferon- $\alpha$  kombinert med ribavirin. 70–80 % av pasientene med virus av genotype 2 eller 3 og 30–40 % av dem med virus av genotype 1 blir kvitt viruset. Nye langtidsvirkende pegylerede interferoner, som gis en gang ukentlig og sammen med ribavirin, øker sjansen for vellykket behandling.**

Hepatitt C-virus (HCV) er en de vanligste årsaker til kronisk leversykdom. Prevalensen av HCV-antistoff varierer betydelig og er rapportert å være 1,8 % i USA, 3,2 % i Nord-Italia og hele 25 % i Egypt. I Oslo er det funnet en prevalens på 0,7%. Vanligste smitteåte er via blod, og om lag to tredeler av pasientene er smittet ved intravenøst misbruk av rusmidler.

## Hvem bør få behandling?

Hensikten med behandling er å stoppe betennelsesprosessen i leveren og dermed forebygge cirrhose med komplikasjoner. Forutsetning for behandling er påvisning av HCV-RNA i serum, forhøyet nivå av serumtransaminaser (ALAT) i minst seks måneder og histologiske forandringer forenlig med kronisk hepatitt. Det må gis grundig informasjon, og pasienten må være godt motivert. Behandlende lege må gi seg god tid til å bli kjent med vedkommende før avgjørelsen om behandling tas. Det er sjelden grunnlag for å behandle personer over 65–70 år.

## Kombinasjonsbehandling med interferon og ribavirin

Interferon- $\alpha$  har en antiviral og immunmodulerende effekt og gis subkutant tre ganger per uke à 3–6 millioner enheter. Man får et raskt fall i ALAT-nivået i serum. Etter seks måneder har ca. 50 % av pasientene normalt nivå av ALAT, og HCV-RNA lar seg ikke påvise. Etter avsluttet behandling kommer det imidlertid tilbakefall hos ca. halvparten, slik at varig virologisk og biokjemisk respons oppnås hos kun 10–25 %. Med varig (sustained) virologisk respons menes at HCV-RNA ikke påvises seks måneder etter

### Helge Bell

helge.bell@ioks.uio.no

### Olav Dalgard

Seksjon for leversykdommer  
Medisinsk klinikk  
Aker universitetssykehus  
0514 Oslo

### Kristian Bjørø

Medisinsk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

### Kjell Block Hellum

Medisinsk avdeling  
Akershus universitetssykehus  
1374 Nordbyhagen

### Bjørn Myrvang

Infeksjonsmedisinsk avdeling  
Ullevål universitetssykehus  
0402 Oslo

avsluttet behandling. På det norske marked finnes to nokså like preparater: interferon- $\alpha$ 2a (Roche) og interferon- $\alpha$ 2b (Schering-Plough). Effekten av disse to preparatene synes å være svært lik.

Ribavirin er en syntetisk nukleosidanalogue som gis som tablett. Hos pasienter med kronisk hepatitt C fører midlet til et signifikant fall i ALAT-nivået i serum, men det har ingen effekt på HCV-RNA-nivået. Dersom ribavirin gis sammen med interferon- $\alpha$ , har det en antiviral effekt. Kombinasjonsbehandling med ribavirin og interferon- $\alpha$  har vist seg mer effektivt enn interferon- $\alpha$  alene

(1–4). I to store randomiserte studier, hvor pasientene fikk en slik kombinasjonsbehandling, ble vel 40 % varig virusfri. Effekten var best for pasienter med virus av genotype 2 eller 3, hvor over 60 % ble kvitt virus. Dette skjedde uavhengig av om behandlingens lengde var 24 eller 48 uker (3) og uavhengig av virusmengden (3, 4). Disse undersøkelser har dannet basis for en konsensusuttalelse om at pasienter med virus av genotype 2 eller 3 skal ha kombinasjonsbehandling i seks måneder, uavhengig av virusmengden (5). Hos personer med genotype 1 er seks måneders behandling nok dersom virusmengden er lav (< 2 millioner kopier per ml), mens 12 måneders behandling anbefales for pasienter med høy virusmengde.

## Norske behandlingsstudier

Flere norske behandlingsstudier er publisert (6–8). Resultatene har vært vel så gode som i store internasjonale studier fordi vi i Norge har flere pasienter med virus av genotype 2 og 3 og fordi pasientene er yngre og har kortere sykdomsvarighet. I AHA-studien (8) ble vel 70 % av pasientene med virus av genotype 2 eller 3 kvitt virus etter kombinasjonsbehandling i seks måneder. Det samme skjedde med ca. 30 % av pasienter med genotype 1.

Etter vellykket behandling er det meget sjelden med tilbakefall av hepatitt C (9). En ny multisenterstudie med såkalt pegylert interferon- $\alpha$ 2b og ribavirin, der man ønsker å se om tre måneders behandling er tilstrekkelig for pasienter med virus av genotype 2 eller 3, er nylig startet.

## Behandling med pegylert interferon

Interferon- $\alpha$  som er kovalent bundet til grenkjedet polyetylen glykol, kalles pegylert interferon- $\alpha$ . Stoffet absorberes langsomt og har en annen farmakokinetisk profil enn standard interferon- $\alpha$ . Pegylert interferon- $\alpha$  har betydelig lengre halveringstid og kan injiseres subkutant en gang ukentlig. Det er derfor mer praktisk for pasientene. 54–56 % av dem som fikk pegylert interferon- $\alpha$  kombinert med ribavirin, ble kvitt hepatitt C-viruset, mot 45–47 % av dem som fikk konvensjonelt interferon- $\alpha$  og ribavirin (10, 11). Resultater fra disse to studiene tyder på at ca. 80 % av pasienter med genotype 2 og 3 blir kvitt viruset med pegylert interferon- $\alpha$  og ribavirin, det samme skjer med ca. 45 % av dem med genotype 1.

### Hovedbudskap

- Kronisk hepatitt C kan i dag helbredes med interferon- $\alpha$  kombinert med ribavirin
- Før behandling skal pasienten ha fått påvist hepatitt C med forhøyede transaminaser i minst seks måneder. Leverbiopsi skal ha vist forandringer forenlig med kronisk hepatitt C
- De viktigste prediktorer for vellykket behandling er infeksjon med virus av genotype 2 og 3 og kort sykdomsvarighet av kronisk hepatitt

Det er ikke gjort sammenliknende studier av pegylert interferon- $\alpha$ 2a og interferon- $\alpha$ 2b, men effekten av medikamentene synes å være likeverdig, selv om molekylvekt og farmakokinetiske egenskaper er noe ulike. Interferon- $\alpha$ 2a gis i fast dose uavhengig av kroppsvekt (180  $\mu$ g), mens interferon- $\alpha$ 2b doseres i henhold til kroppsvekt (1,0 til 1,5  $\mu$ g/kg). Pegylert interferon- $\alpha$ 2b (PegIntron, Schering-Plough) er i dag registrert i Norge, interferon- $\alpha$ 2a (Pegasys, F Hoffmann-La Roche) forventes å bli registrert i løpet av 2002.

### Ikke-respondere

Pasienter som ikke blir kvitt hepatitt C-virus etter behandling med interferon- $\alpha$  alene, omtales gjerne som ikke-respondere. En meta-analyse viste at ca. 15 % av slike pasienter kan bli kvitt viruset etter ny behandling med interferon- $\alpha$  og ribavirin (12). Bruk av pegylert interferon vil kanskje gi enda bedre resultat.

### Behandling av spesielle pasientgrupper

Det er særlig viktig å behandle pasienter med kompensert cirrhose, selv om effekten er dårligere enn hos dem uten cirrhose. I en studie ble 30 % av denne typen pasienter virusfrie etter monoterapi med pegylert interferon- $\alpha$ 2a i 48 uker (13). Kombinasjonsbehandling med pegylert interferon- $\alpha$  og ribavirin ville trolig gi enda bedre resultat.

Ved samtidig HIV- og HCV-infeksjon bør behandling overveies dersom HIV-infeksjonen er under kontroll. Akutt symptomgivende HCV-infeksjon er sjeldent, og spontan remisjon er vanligere enn hos smittede uten symptomer. En fersk studie fra Tyskland viste at interferon- $\alpha$ -behandling som ble gitt innen tre måneder etter symptomdebut, førte til «varig» virustap hos 43 av 44 pasienter (14).

### Hvem bør ikke få behandling for HCV-infeksjon?

Pasienter som er avhengige av alkohol, bør ikke behandles. Det samme gjelder dem som bruker andre rusmidler, selv om det er vist at heroinavhengige noen ganger kan behandles med suksess. Narkomane som får substitusjonsbehandling med metadon, er unntaksvis blitt behandlet for hepatitt C. Hittil har man forlangt at pasienten skal ha vært rusfri i seks måneder før behandling.

Pasienter med dekompensert cirrhose bør ikke gis antiviral behandling pga. fare for alvorlige infeksjoner og leversvikt. Noen pasienter med hepatitt C har normale transaminaser. Disse har dårlig effekt av behandling, og prognosen er meget god uten behandling. De viktigste kontraindikasjoner mot interferon- $\alpha$  og ribavirin går frem av tabell 1 (15).

### Bivirkninger av interferon- $\alpha$ og ribavirin

Interferon- $\alpha$  gir ofte mange og plagsomme bivirkninger (tab 2) (15). Man bør være var-

**Tabell 1** Kontraindikasjoner mot behandling med interferon- $\alpha$  eller ribavirin. Modifisert etter Lauer & Walker (15)

Kontra-indikasjoner	Interferon- $\alpha$	Ribavirin
Absolutte	Alkohol-/narkotikamisbruk siste seks måneder Psykose Alvorlig depresjon Nøytro-/trombocytopeni Symptomgivende hjertesvikt Epilepsi, ukontrollert Dekompensert cirrhose	Graviditet Mangelfull prevensjon Nyresvikt Anemi Hemoglobinopati Hjertesvikt
Relative	Autoimmun sykdom Dårlig regulert diabetes	Hypertensjon Høy alder

som med å gi midlet til pasienter som har vært behandlet for depresjon, fordi tilstanden kan dukke opp igjen og i verste fall føre til suicidforsøk. Ca. 10 % kan utvikle thyreoideasykdom, både hypo- og hypertyreose, men som regel er dette reversibelt og behandlingen kan ofte fortsette. Bivirkningene av pegylert interferon- $\alpha$  er de samme som ved standard interferon- $\alpha$ , men nøytropeni sees noe hyppigere.

Den viktigste bivirkning av ribavirin er

anemi pga. reversibel hemolyse (tab 2). Pga. faren for fosterskader av ribavirin er effektiv prevensjon påkrevd både for pasient og seksualpartner.

### Oppfølging og kontroll av behandling

Regelmessig oppfølging er viktig – første gang etter to uker, senere hver fjerde uke og så en, tre og seks måneder etter avsluttet behandling. Hemoglobinnivå, telling av hvite

**Tabell 2** Oversikt over de vanligste bivirkninger av Interferon- $\alpha$  og ribavirin. Modifisert etter Lauer & Walker (15)

Hyppighet	Interferon- $\alpha$	Ribavirin
> 30 %	Influensasymptomer Hodepine Feber Tretthet Myalgier Trombocytopeni	Hemolyse Kvalme
1–30 %	Anoreksi Erytem ved innstikkssted Søvnløshet Alopecia Mangel på motivasjon Konsentrasjonsvansker Emosjonell labilitet Depresjon Diaré Thyreoideasykdom Induksjon av andre autoimmune sykdommer Leukocytopeni Smaksforandring	Anemi Nesettethet Kløe
< 1 %	Polynevropati Suicidaltanker Diabetes mellitus Retinopati Optikusnevritt Hørselsnedsettelse Kramper Redusert libido Kardiotoksitet	Urinsyregikt

blodceller, nøytrofile granulocytter og trombocytter kontrolleres, da dosejustering kan bli nødvendig.

Trass i mange bivirkninger greier ca. 90 % av pasientene å gjennomføre behandlingen, som må overvåkes nøye. Vi mener at slik behandling bør utføres av leger med spesiell kompetanse, som regel av spesialister i fordøyelsessykdommer eller infeksjonsmedisin. Allmennleger vil ha for få pasienter til å få tilstrekkelig erfaring.

Forfatterne har mottatt støtte til nasjonale multi-senterstudier med hepatitt C-pasienter fra legemiddelfirmaene Roche og Schering-Plough.

*Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge*



Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

#### Litteratur

1. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier J-H, Sønnerborg A, Weiland O for the Swedish Study Group. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of interferon  $\alpha$ -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83–7.
2. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493–9.
3. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon  $\alpha$ 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426–32.
4. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.
5. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Paris 26–27 February 1999. Consensus Statement. *J Hepatology* 1999; 31 (suppl 1): 3–8.
6. Bjørø K, Krarup H, Bell H, Christoffersen P, Evensen S, Frøland S et al. Two dose regimens of recombinant interferon-alpha-2b in chronic hepatitis C infection. *Biochemistry, hepatitis C virus RNA, and liver histology as response indices. Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1119–24.
7. Bell H, Hellum K, Harthug S, Mæland A, Ritland S, Myrvang B et al. Genotype and virus load as independent predictors of treatment outcome of interferon  $\alpha$ 2a treatment in patients with chronic hepatitis C. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 17–22.
8. Bjørø K, Bell H, Hellum KB, Skaug K, Raknerud N, Sandvei P et al. The effect of combined interferon- $\alpha$  induction therapy and ribavirin on chronic hepatitis C virus infection. A randomised multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 226–32.
9. Dalgard O, Bjørø K, Hellum K, Myrvang B, Skaug K, Gutigard BG et al. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years follow-up. *Eur Addict Res* 2002; 1: 45–9.

10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Schiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. A randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.

11. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marino G, Gonsales F et al. Pegylated (40kDa) interferon alfa-2a (Pegasys) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from phase III, randomised, actively-controlled multicenter study. *Gastroenterology* 2001; 120 (suppl): A-55.

12. Kjærgaard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001; 23: 1151–5.

13. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2001; 343: 1673–80.

14. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452–7.

15. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41–52.

## Den mellommenneskelige interaksjon – vår viktigste droge

Dixon M, Sweeney K

### The human effect in medicine

Theory, research and practice. 157 s, tab.

Oxon: Radcliffe Medical Press, 2000.

Pris GBP 20

ISBN 1-85775-369-0

Denne kortfattede boken omhandler terapeutiske effekter knyttet til den mellommenneskelige interaksjon mellom behandler og pasient, og den enkelte pasients selvhelbredende, iboende krefter. Bokens målgruppe er alle som behandler mennesker med helseproblemer, ikke minst allmennpraktikere, men den er også relevant for politikere, helseadministratorer og for pasientene selv. Forfatterne er britiske allmennpraktikere tilknyttet universitetet i Exeter, henholdsvis som forsker og lærer.

Boken består av tre hoveddeler. Del 1 er en kortfattet innføring (ikke helt lettlest) i medisinsk historie og filosofi. Del 2 tar for seg placebofenomenet og hvordan dette kan forklares, og ikke minst dets potensial. Her savnes imidlertid en omtale av nocebobegrepet og dets implikasjoner. Viktig forskning blir gjennomgått, blant annet innen psyko-neuroimmunologi. Del 3 beskriver hvorledes teorien kan omsettes i praksis. Dette gjelder eksempelvis hvordan lege-pasientforholdet kan optimaliseres ved å spille på og utnytte «magiske knep», terapeutisk autoritet, empati, kroppskontakt, humor, styrke pasientens selvbylde og å indusere håp. Det gis også innføring i teknikker som pasienter kan bruke selv, slik som selvhypnose, kreativ og positiv tenkning, visualisering og bruk av selvhjelpsgrupper.

Boken er lettlest og gir en god gjennomgang av viktig forskning med omtale av spesielt relevante studier, som man også kan fortelle om til pasientene. Den gir en overbevisende argumentasjon for betydningen av å inkludere mellommenneskelig interaksjonseffekter i medisinsk tenkning og handlemåte. Ikke minst viktig er dette som en påminning om ikke bare å la seg styre av en rivede teknologisk utvikling, der «maskinfeil og reparasjon» lett kan bli stående i sentrum. Dessuten kan disse effektene utnyttes i ethvert møte mellom behandler og pasient – helt gratis! Boken anbefales til alle som vil lære om og utnytte denne drogen i seg selv.

Even Lærum

Formidlingsenheten

Nasjonalt ryggnettverk

Oslo