

Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos vuxna och barn

– Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delar därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Antivirala läkemedel för behandling av kronisk hepatit B

Ingrid Uhmoo

Bakgrund

För behandling av kronisk hepatit B finns idag sex olika läkemedel tillhörande två olika läkemedelsklasser: alfa-interferoner (IFN) och nukleosid-/nukleotidanaloger (NA). IFN verkar främst som en immunmodulator, medan NA har en direkt antiviral aktivitet mot hepatit B-virus (HBV)-replikationen. Vid tidigare workshop arrangerad av Läkemedelsverket och Referensgruppen för AntiViral terapi (RAV) i november 2003 fanns tre godkända läkemedel interferon-alfa (Roferon, Introna), lamivudin (Zeffix) och adefovir dipivoxil (Hepsera).

Läkemedelsutvecklingen har fortskridit och tre nya hepatit B-preparat har godkänts på den europeiska marknaden: pegylerat interferon alfa-2a (Pegasys), entecavir (Baraclude) och telbivudin (Sebivo). Ytterligare nukleos(t)idanaloger är under utveckling.

Utöver dessa läkemedel finns två preparat godkända för behandling av hiv, som också har aktivitet mot hepatit B-virus, emtricitabin (Emtriva) och tenofovir disoproxilfumarat (Viread) samt ett kombinationspreparat (Truvada) av de två. Dessa läkemedel har inte formellt utvärderats för behandling av kronisk hepatit B hos monoinfekterade patienter, men har prövats på hiv-infekterade patienter med samtidig HBV-infektion (se kapitlet Behandling av kronisk hepatit B hos patienter med samtidig hiv-infektion).

Tidigare godkända läkemedel

För utförlig information om lamivudin och adefovir hänvisas till tidigare publicerade behandlingsrekommendationer (1,2) och EPAR (European Publication Assessment Report) www.emea.europa.se

Lamivudin

Lamivudin (LAM) var den första nukleosidanalogen som år 1999 godkändes i Europa för behandling av kronisk hepatit B och har ansetts som standardterapi. Det finns en bred klinisk erfarenhet av läkemed-

let och säkerhetsprofilen är mycket godartad. Den största nackdelen med LAM är frekvent resistensutveckling (YMDD-mutationer (rtM204V/I +/- rtL180M) som ökar med tilltagande behandlingstid från 15–30 % efter ett år till 70 % efter fyra års behandling (3). När resistens utvecklas minskar och försvinner uppnådd behandlingseffekt och det finns risk för uppkomst av flare-reaktion med försämrad leverfunktion och ALAT-stegring. Rekommenderad dos är 100 mg peroralt en gång dagligen, vilket ger en minskning av HBV-DNA med 4–5 log₁₀ efter 52 veckors behandling och HBeAg-serokonversion hos 16–18 % av patienterna. Vid långtidsbehandling ökar andelen HBeAg-serokonversion med tiden till 47 % efter fyra år (4). En sänkning av HBV-DNA-nivån till < 2 000 IU/mL inom fyra veckor efter terapistart predikterar ett gott svar på lång sikt (5). HBeAg-negativa patienter uppvisar ett bra svar efter ett års behandling med negativ HBV-DNA hos 60–70 %, men mer än 90 % fick återfall vid avbrytande av terapin (6). Förlängd LAM-behandling under 4–5 år ledde till successivt ökande selektion av YMDD-varianter och bibehållet virologiskt svar sågs hos endast 35 % av patienterna. Uppföljningsstudier har utvärderat duration av uppnått terapisvar sedan LAM-behandling avslutats, vilka visat att 77 % (30/39) av icke-asiatiska HBeAg-positiva patienter och 50–60 % av asiatiska patienter hade ett kvarstående svar (7,8). Hos HBeAg-negativa var andelen lägre.

Hos patienter med avancerad fibros/cirros som uppnår omätbara HBV-DNA-nivåer ses reduktion av både sjukdomsprogress, incidensen av allvarliga komplikationer och signifikant minskning av hepatocellulär cancer; denna effekt minskar dock och försvinner om resistens uppkommer (9). Studier på patienter med dekompenenserad cirros har visat att LAM tolereras väl och kan stabilisera och förbättra leverfunk-

tionen och därmed förhindra/fördröja behovet av levertransplantation (10).

Vid lamivudinresistens ses korsresistens mot andra pyrimidinanaloger såsom emtricitabin, telbivudin och clevudin. Vid behandling av LAM-resistent HBV har flera studier visat att tillägg av adefovir till lamivudin är mer effektivt än byte till adefovir monoterapi för att förhindra efterföljande adefovirresistens (11,12). Data talar för att adefovir bör läggas till så snart genotypisk resistens upptäcks innan höga HBV-DNA-nivåer och klinisk resistens uppkommit för att uppnå bäst effekt. Tenofovir har också rapporterats vara effektivt mot LAM-resistent HBV (13) och i en studie överlägset adefovir (14). I studierna konkluderas att vid uppkomst av LAM-resistens (stegring av HBV-DNA 1 log över nadir) bör tillägg av (inte byte till) adefovir eller tenofovir göras. Entecavir har i förhöjd dos (1,0 mg) uppvisat god klinisk effekt, men på grund av att pre-existerande LAM-resistensmutationer ökar risken för resistensutveckling mot entecavir (15) anses det inte vara ett optimalt val.

Konklusion

Frekvent selektion av LAM-resistenta mutationer är den viktigaste nackdelen med lamivudin. Resistensutvecklingen ökar med tiden och efter fyra till fem år härbärgerar ~ 70 % av patienterna YMMD-mutationer. Lamivudin i monoterapi lämpar sig därför inte för långtidsbehandling (> 1 år). Den ökade tillgången till nya nukleosidanaloger med en förbättrad resistensprofil gör att lamivudin inte längre är ett förstahandsmedel för behandling av kronisk hepatit B.

Adefovir dipivoxil

Adefovir (ADV) var den andra nukleosidanalogen som godkändes för hepatit B-behandling i EU år 2003. De studier som låg till grund för godkännandet har beskrivits utförligt i tidigare behandlingsrekommendationer (2) och refereras inte här. Det viktigaste användningsområdet har varit för behandling av LAM-resistent HBV. Rekommenderad dos är 10 mg peroralt en gång dagligen, vilket hos naiva patienter ger en HBV-DNA-minskning med 3,5–4 log efter 48 veckors behandling. Vid fortsatt behandling ses HBeAg-serokonversion och omätbar HBV-DNA hos 46 % respektive 48 % av patienterna efter tre år (16). Längre tids data finns på HBeAg-negativa patienter där 71 % efter två års terapi uppnådde icke-detekterbar HBV-DNA-nivå, en effekt som med fortsatt behandling kvarstod upp till fem år (17). Signifikant och ökande förbättringar av fibros sågs hos 71 % under behandlingen och 5 % (n = 6) av patienterna blev HbsAg-negativa. Kumulativa frekvensen av resistensmutationer efter fem år var 29 %. Långtidssäkerheten med adefovir var god – 3 % av patienterna hade serumkreatininstegring. Uppföljningsstudier har utvärderat durationen av uppnått terapisvar sedan ADV-behandling avslutats. Hos HBeAg-positiva patienter hade 92 % (69/76) av patienterna kvarstående HBeAg serokonversion. Få (8 %) av HBeAg-negativa

patienter som slutade med terapin efter ett år hade kvarstående svar (18).

ADV har inte studerats som primärbehandling hos patienter med dekomenserad HBV-cirros. I öppna behandlingsstudier av lamivudinresistent HBV hos levertransplantationspatienter har ADV visats vara effektivt med förbättrad leverfunktion, överlevnad och minskat behov av transplantation (19). Hos dessa patienter gav tillägg av adefovir en sänkning av HBV-DNA med 3–4 log efter 48 veckor och bibehållen virussuppression hos 65 % efter 96 veckors behandling (20).

Ett suboptimalt initialt terapisvar definierat som < 2 log-reduktion av HBV-DNA inom 24 veckors adefovirbehandling har rapporterats hos cirka 30 % av patienterna som behandlas med ADV (21). I den initiala fas III-studien av HBeAg-positiva patienter jämfördes 10 mg med en högre dos (30 mg) som gav signifikant bättre virussuppression, men samtidigt mer njurtoxiska biverkningar (22). Nyligen utvärderades en ökning av ADV-dosen till 20 mg hos fem patienter med HBeAg-positiv lamivudinresistent HBV, som uppvisat ett otillräckligt terapisvar på 10 mg (23). Samtliga patienter hade en signifikant förbättrad antiviral effekt på den högre dosen och ingen ökning av biverkningar noterades. Sammantaget tyder data på att den godkända dosen 10 mg är suboptimal. Emellertid behövs större studier för att utvärdera säkerheten av 20 mg-dosen.

Vid behandling med adefovir finns risk för njurtoxiska biverkningar. Risken är låg hos patient med normal njurfunktion, men bör beaktas för patienter som har nedsatt njurfunktion eller står på potentiellt njurtoxiska läkemedel. Njurfunktionen bör kontrolleras var tredje månad under terapi. Dosen bör modifieras vid kreatininclearance < 50 mL/min.

Adefovir medför fördröjd (0 % efter ett år) och lägre risk för resistensutveckling än lamivudin (3 % efter två år jämfört med 38 % för LAM). ADV-resistensen ökar dock med tilltagande behandlingstid (11 % efter tre år, 18 % efter fyra år och 29 % efter fem år) (17). En HBV-DNA-nivå > 1 000 kopior/mL vid vecka 48 har i en långtidsstudie visats prediktera senare resistensutveckling (24). Patienter med LAM-resistent virus utvecklar ADV-resistens snabbare (18–25 % efter 1–2 år) (25). ADV-resistens orsakas av mutationer i polymerasgenen (rtN236T och rtA181V/T) (26). Dessa stammar är *in vitro* fullt känsliga för lamivudin, emtricitabin och entecavir. Telbivudin är *in vitro* verksamt mot rtN236T-mutanten, medan rtA181V-mutationen uppvisade en tre- till femfaldig reduktion av känsligheten för telbivudin. Lamivudin och entecavir är *in vitro* aktiva mot ADV-resistent HBV och utgör tänkbara behandlingsalternativ.

Konklusion

Den viktigaste nackdelen med adefovir är att data indikerar att den godkända dosen 10 mg inte är optimal. En ansevärd del av ADV-behandlade patienter

har ett suboptimalt svar, vilket kräver modifiering av terapin efter 24–48 veckor. ADV har lägre risk för resistensutveckling än lamivudin och är aktivt mot lamivudinresistent HBV, vilket är en fördel. Begränsade data indikerar dock att tenofovir i dosen 245 mg kan vara ett bättre val än adefovir i godkänd dosering, även om medlet ännu inte är formellt godkänt på hepatit B-indikationen. Tenofovir förefaller också ha en mer fördelaktig resistensprofil (se nedan under rubriken Tenofovir).

Nya godkända läkemedel

Entecavir

Entecavir (ETV) är en guanosin-nukleosidanalog med aktivitet mot HBV-DNA-polymeras. ETV inhiberar alla tre enzymatiska funktioner av det virala polymeraset (priming, omvänt transkriptions och DNA-beroende DNA-syntes) (27). ETV har mer potent *in vitro*-aktivitet mot HBV än lamivudin och adefovir och är effektivt mot lamivudinresistent virus, även om aktiviteten är cirka åttafaldigt lägre än mot vildtypsvirus. Högre ETV-dos rekommenderas därför för patienter med lamivudinresistent HBV, 1,0 mg per dag, medan rekommenderad dos för nukleosid-naiva patienter är 0,5 mg per dag. Dessa doser bör modifieras hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 mL/min). ETV är *in vitro* aktivt mot adefovirresistent HBV med mutationerna N236T eller A181V.

Initiala *in vitro*-studier visade att ETV inte var aktivt mot hiv (laboratorieisolat), men färsk kliniska data är motsägande. Hos en patient med samtidig hiv- och HBV-infektion selekterades en hiv-variant (M184V) fram under ETV-behandling (28). I totalt tre patientfall, som inte samtidigt behandlades med högaktiv antiretroviral terapi, noterades en 1- \log_{10} -reduktion av hiv-RNA under ETV-behandling. Fyn-

den är föremål för vidare studier, men indikerar att ETV inte ska användas för behandling av kronisk hepatit B i en hiv/HBV co-infekterad population som inte samtidigt får effektiv antiretroviral terapi.

Kliniska studier

Det kliniska programmet, som låg till grund för godkännandet av entecavir, omfattade elva kliniska studier. I de primära studierna – tre fas III och en fas II-studie – jämfördes effekten av ETV och lamivudin (LAM). Studierna rekryterade ett brett spektrum av HBV-patienter med kompenserad leversjukdom inkluderande nukleosidnaiva HBeAg-positiva patienter (studie 022), nukleosidnaiva HBeAg-negativa (studie 027) och lamivudinrefraktära HBeAg-positiva patienter (studie 026) (EPAR, www.emea.europa.eu). Utvärderingen av antiviral effekt baserades på histologiska (primär endpoint), virologiska, biokemiska och serologiska svar efter 48 veckors behandling. Data från 96 veckor blev tillgängliga under proceduren. Preliminära resultat från studier hos särskilt svårbehandlade populationer såsom co-infekterade hiv/HBV-patienter (n = 68), LAM-refraktära levertransplantationspatienter (n = 9) och patienter med dekompenenserad leversjukdom (n = 45) redovisades också. Genotypisk och fenotypisk resistens utvärderades under studierna hos alla patienter med virologiskt återfall ($\geq 1 \log_{10}$ -ökning av HBV-DNA från lägsta värdet) och hos patienter med detekterbart HBV-DNA vid vecka 48, 96, 144 och vid terapiavbrott. Resistensdata finns tillgängliga efter tre års behandling.

Klinisk effekt – nukleosidnaiva HBV-patienter

HBeAg-positiv hepatit B

En randomiserad dubbelblind studie (studie 022) omfattande 715 HBeAg-positiva patienter publicerades i NEJM 2006, där resultaten efter de initiala 48 veckorna av behandling med ETV 0,5 mg \times 1 och LAM 100 mg \times 1 redovisades (29). Signifikant fler

Tabell I. Effektergebnat vecka 48 – nukleosidnaiva patienter (studie 022 och 026.)

Svarsparameter	Nukleosidnaiva			
	HBeAg-positiva (studie 022)		HBeAg-negativa (studie 027)	
	ETV 0,5 mg en gång dagligen	LAM 100 mg en gång dagligen	ETV 0,5 mg en gång dagligen	LAM 100 mg en gång dagligen
n	314a	314a	296a	287a
Histologisk förbättring ^b	72 %*	62 %	70 %*	61 %
n	354	355	325	313
Reduktion av virusmängd (\log_{10} kopior/mL) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA ej påvisbar (< 300 kopior/mL) ^c	67 %*	36 %	90 %*	72 %
ALAT-normalisering (≤ 1 gång ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HbeAg-serokonversion	21 %	18 %	-	-

*p-värde vs lamivudin < 0,05; ^a patienter med utvärderingsbar ingångshistologi (ingångsvärde i Knodells nekroinflammationsskala ≥ 2 poäng); ^b primär endpoint; ^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopior/mL).

patienter i ETV-gruppen uppnådde histologisk förbättring (definierad som ≥ 2 poängs reduktion i Knodells inflammationsskala utan försämring i Knodells fibrosskala), minskning av HBV-DNA-nivåerna och normalisering av ALAT än i LAM-gruppen (Tabell I). Frekvensen av HBeAg-serokonversion var emellertid lika i behandlingsgrupperna.

Prediktiva faktorer för ett behandlingssvar hos nukleosidnaiva HBeAg-positiva patienter inkluderade höga ingångsvärden i Knodells nekroinflammations-skala (> 10), ALAT-nivåer $\geq 2 \times$ ULN och låga HBV-DNA-nivåer $\leq 9,0 \log_{10}$ -kopior/mL.

Av de patienter som fortsatte behandlingen till två år ($n = 243$ ETV; $n = 164$ LAM) uppnådde 11 % i ETV-gruppen jämfört med 13 % i LAM-gruppen HBeAg-serokonversion (kumulativ frekvens vecka 96: 31 % vs. 26 %). Negativ HBV-DNA vid vecka 96 förelåg hos 81 % vs. 39 % av LAM-patienterna och ALAT-normalisering hos 79 % respektive 68 %. Två procent av patienterna i båda grupperna uppvisade HbsAg-serokonversion. Hos patienter som uppnådde protokolldefinierade svarskriterier och avbröt terapin kvarstod svaret 24 veckor efter behandlingens avslutande hos 75 % (83/111) av patienter som svarade på ETV och hos 31 % (68/93) av dem som svarade på LAM.

HBeAg-negativ hepatit B

HBeAg-negativa patienter utvärderades i en fas III-studie (studie 027) där 648 patienter randomiserades till ETV 0,5 mg \times 1 eller LAM 100 mg \times 1 (30). Efter de initiala 48 veckorna av behandling hade signifikant fler patienter i ETV-gruppen uppnått histologisk förbättring, HBV-DNA-suppression och ALAT-normalisering än i LAM-gruppen (Tabell I).

Av de patienter som fortsatte behandlingen under andra året ($n = 26$ ETV; $n = 28$ LAM) hade 96 % av ETV-behandlade och 64 % av LAM-behandlade HBV-DNA < 300 kopior/mL, medan ALAT-normalisering sågs hos 27 % respektive 21 %. Hos patienter som uppnådde protokolldefinierade svarskriterier kvarstod terapivaret 24 veckor efter behandlingens

avslutande hos 46 % (131/286) av patienter som svarade på ETV och 31 % (79/253) av patienter som svarade på LAM. Vid fortsatt uppföljning till 48 veckor efter behandlingens avslutande förlorade dock en majoritet av patienterna sitt terapivärde och endast 17 % av ETV-patienterna och 12 % av LAM-patienterna hade ett kvarstående virologiskt svar.

Resistensutveckling hos nukleosidnaiva patienter

Totalt hade 24 patienter virologiskt återfall, men bara en patient utvecklade ETV-resistens under tre års behandling. Denna patient hade LAM-resistent HBV vid baseline och utvecklade en rt202G-substitution vid vecka 48 (31).

Klinisk effekt – lamivudinresistenta HBV-patienter

HBeAg-positiva lamivudinresistenta patienter utvärderades i en fas III-studie (studie 026), där 85 % av patienterna uppvisade LAM-resistensmutationer vid ingång i studien. Behandling med ETV 1 mg \times 1 ($n = 141$) jämfördes med fortsatt LAM 100 mg \times 1 ($n = 145$) (32). Resultaten vid 48 veckor presenteras i Tabell II.

Av de 77 patienter som fortsatte med ETV under andra året uppnådde 40 % HBV-DNA < 300 kopior/mL, 81 % ALAT-normalisering och 11 % HBeAg-serokonversion.

Resistensutveckling hos lamivudinresistenta patienter

De resistensmutationer som identifierats associerade med ETV innefattar rtT184, rtS202 och/eller rtM250 med eller utan en rtI169-substitution i HBV-polymeraset. *In vitro*-data har visat att ETV-resistenssubstitutionerna i sig ger minimal påverkan på känsligheten mot ETV, medan närvaro av samtidiga LAM-resistensmutationer reducerar känsligheten 10- till 250-faldigt och närvaro av ≥ 2 ETV-mutationer över 500-faldigt. Data visar att ETV-mutationerna kräver samtidig närvaro av primär LAM-resistens (rtM204 och/eller rtL180) för att resultera i nedsatt känslighet för ETV.

Baserat på poolade resistensdata från studier av

Tabell II. Effekteresultat vecka 48 – lamivudinrefraktära patienter (studie 027).

Svarsparameter	Lamivudinresistenta	
	HBeAg-positiva (studie 026)	
	ETV 1,0 mg en gång dagligen	LAM 100 mg en gång dagligen
n	124	116
Histologisk förbättring	55 %*	28 %
n	141	145
Reduktion av virusmängd (\log_{10} kopior/mL)	-5,11*	-0,48
HBV-DNA ej påvisbar (< 300 kopior/mL)	19 %*	1 %
ALAT-normalisering (≤ 1 gång ULN)	61 %*	15 %
HbeAg-serokonversion	8 %	3 %

*p-värde vs. lamivudin $< 0,05$.

LAM-resistenta patienter påvisades ETV-mutationer under behandlingen hos 6 % av patienterna under första året, 8 % andra året och 19 % tredje året, medan virologiskt återfall på grund av ETV-mutationer sågs hos 1 %, 9 % respektive 16 % (33). Den kumulativa sannolikheten för ETV-resistens blir då 6 %, 15 % och 35 % under första, andra respektive tredje året av behandling. Sex procent av patienterna hade ETV-mutationer redan innan behandlingen startades, vilket talar för att tidigare LAM-behandling i sig också kan selektera fram ETV-resistensmutationer.

In vitro-studier och mycket begränsade kliniska data indikerar att ETV-resistent HBV är känslig för adefovir.

Säkerhet

Säkerhetsprofilen för ETV var jämförbar med LAM i fas III-studierna. De vanligaste rapporterade biverkningarna, möjligen relaterade till ETV, var huvudvärk (9 %), trötthet (6 %), yrsel (4 %) och illamående (3 %). ALAT flare ($> 10 \times \text{ULN}$) under behandlingen förekom hos 2 % av nukleosidnaiva ETV-patienter mot 4 % av LAM-patienterna. I studier med LAM-resistenta patienter var motsvarande 2 % respektive 11 %. Hos ETV-behandlade patienter var ALAT-flare i majoriteten av fall förenade med en reduktion av HBV-DNA-nivån ($> 2 \log_{10}$). Efter avslutad behandling rapporterade 6 % av ETV-behandlade nukleosidnaiva patienter ALAT-ökningar jämfört med 10 % av LAM-behandlade. Motsvarande siffror hos LAM-resistenta patienter var 11 % respektive 0 %. Liksom för andra nukleosidanaloger rekommenderas minst sex månaders uppföljning av leverfunktionen efter avslutad ETV-behandling.

Begränsade säkerhetsdata på patienter med dekompenenserad HBV-cirros (Child-Pugh score ≥ 7) behandlade med ETV visar på en högre frekvens av allvarliga leverreaktioner än de med kompenenserad HBV.

I studier på möss observerades öknings i förekomsten av lungtumörer vid jämförelsevis låga ETV-exponeringar. Studier i andra djurarter visade också på en ökad incidens av tumörer i hjärna och lever, dock endast vid höga ETV-exponeringar. Fyndens relevans för människa är okänd. I de kliniska tvåårsstudierna sågs ingen ökad tumörförekomst hos ETV-behandlade patienter jämfört med hos LAM-behandlade patienter, men observationstiden är ännu kort. Långtidsuppföljning av tumörincidensen hos ETV-behandlade patienter kommer att ske i en stor kontrollerad post-marketing-studie.

Konklusion

Entecavir bedöms vara ett värdefullt tillskott till den tillgängliga arsenalen av antiviraler för behandling av kronisk hepatit B, framför allt för nukleosidnaiva patienter. ETV är det hittills mest potenta HBV-läkemedlet med snabb och hög frekvens av virologiskt svar och signifikanta förbättringar av leverhistologin i kliniska studier. ETV visades vara överlägset lamivud-

in, även om frekvensen av HBeAg-serokonversion var lika i båda behandlingsgrupperna, 31 % för ETV och 26 % för LAM efter två års behandling. Hos nukleosidnaiva patienter var kumulativ frekvens av icke-detekterbart HBV-DNA (< 300 kopior/mL) efter två års ETV-behandling 80 % för HBeAg-positiva och 94 % för HBeAg-negativa patienter. Klinisk effekt av ETV var lägre hos lamivudinresistenta patienter med 30 % uppvisande av icke-detekterbart HBV-DNA efter 96 veckors behandling.

Resultat från en jämförande studie hos HBeAg-positiva patienter visade att 48 veckors behandling med entecavir resulterade i en signifikant bättre effekt än adefovir med en HBV-DNA-reduktion på 7,28 vs. 5,08 \log_{10} -kopior/mL (34).

Säkerhetsprofilen förefaller vara godartad på kort sikt, men data på långtidssäkerhet (> 2 års behandling) behöver utvärderas. Tumörfynd associerade med ETV hos gnagare har föranlett att en stor kontrollerad post-marketing-studie utförs för att avgöra om dessa fynd är av signifikans för människa på lång sikt.

En viktig fördel med ETV jämfört med tillgängliga medel är en hög genetisk barriär mot resistensutveckling (≥ 3 mutationer krävs), vilket i kombination med potent viral suppression predikterar begränsad uppkomst av resistens. Primär LAM-resistens (M204V/I +/- rtL180M) är en förutsättning för uppkomst av ETV-associerade resistensmutationer (rtT184, rtS202 och/eller rtM250). LAM-behandling i sig kan också selektera fram ETV-mutationerna. Begränsade data antyder att ytterligare polymerasmutationer som förbättrar "viral fitness" hos LAM-resistent virus kan selekteras fram i närvaro av ETV. Baserat på dessa fynd bör LAM-behandling avslutas vid övergång till ETV.

Antiviral resistens mot ETV påvisades hos < 1 % av nukleosidnaiva patienter efter tre års behandling. Hos LAM-resistenta patienter detekterades dock ETV-resistens i stigande frekvens från 6 % efter ett års behandling, 8 % efter två år till 19 % efter tre år. Detta motsvarar en kumulativ risk för ETV-resistens på 6 %, 15 % respektive 35 %. Ytterligare långtidsstudier behövs för att fastställa incidensen och den kliniska betydelsen av ETV-resistens hos både nukleosidnaiva och LAM-resistenta patienter.

Liksom för andra nukleosidanaloger är inte optimal duration av ETV-behandling fastställd. De kliniska studierna talar för att behandlingen bör fortgå minst ett år för HBeAg-positiva och minst två år för HBeAg-negativa patienter. De generiska stoppkriterier som används för andra nukleosidanaloger, det vill säga kvarstående HBeAg-serokonversion under minst (3–) 6 månader för HBeAg-positiva och HBsAg-serokonversion för HBeAg-negativa, rekommenderas gälla även för ETV. Duration av terapi efter ETV-behandlingens avslutande är inte helt fastställd och fordrar ytterligare data.

Frågan om ETV bör användas i kombination med andra nukelos(t)idanaloger eller i monoterapi kom-

mer att adresseras i en planerad studie. Resultat från en pågående studie av dekompenenserade HBV-patienter där entecavir jämförs med adefovir inväntas. ETV kommer i framtiden också att utvärderas i studier hos barn.

Telbivudin

Telbivudin (TBV) är en L-nukleosidanalog av tymidin med aktivitet mot HBV-DNA-polymeras. Efter intracellulär fosforylering inkorporeras TBV-trifosfatet som en falsk byggsten i viralt DNA och orsakar ett kedjeavbrott, vilket resulterar i hämning av den virala replikationen. Den antivirala aktiviteten är specifik för HBV och ingen *in vitro*-aktivitet mot hiv har påvisats. TBV har låg toxicitet och mutagenicitet.

TBV är *in vitro* aktivt mot HBV-stammar innehållande LAM-mutationen rtM204V, men däremot inte mot virus med dubbelmutationen rtM204/L180M eller rtM204I. LAM-resistensmutationerna resulterade i en mer än tusenfaldig reduktion av känsligheten för TBV. På basis av dessa data rekommenderas inte TBV för behandling av lamivudinresistenta patienter. *In vitro* är TBV aktivt mot adefovirresistent HBV innehållande mutationen N236T, medan substitutio-

nen A181V medförde en tre- till femfaldig reduktion i känsligheten. Inga kliniska data finns tillgängliga för TBV-behandling av adefovirresistenta patienter.

Den rekommenderade dosen av TBV är 600 mg × 1 dagligen. Doseringen bör modifieras hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 mL/min).

Kliniska studier

Säkerhet och effekt av telbivudin utvärderades i en kontrollerad fas III-studie (GLOBE-studien) inkluderande 1 367 nukleosidnaiva patienter med kompenenserad kronisk hepatit B (35). Patienterna stratifierades för HBeAg-status och klinisk effekt analyserades separat för HBeAg-positiva (n = 921) och HBeAg-negativa (n = 446) patienter. Telbivudin 600 mg × 1 jämfördes med LAM 100 mg × 1 under 52 veckors initial behandling. Planerad duration av studien är 104 veckor och preliminära tvåårsdata presenterades under utredning inför godkännande. Majoriteten av patienterna var av asiatiskt ursprung och endast 98 kaukasiska patienter behandlades med TBV. Primär endpoint var sammansatt och innefattade suppressi-

Tabell III. Virologisk, biokemisk, serologisk och histologisk endpoint vid vecka 52 (GLOBE-studien).

Svarsparameter	HBeAg-positiva (n = 921)		HBeAg-negativa (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)*	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Terapeutisk respons	75 %*	67 %	75 %	77 %
HBV-DNA-reduktion från baseline (log ₁₀ kopior/mL)	-6,45 (0,11)*	-5,54 (0,11)	-5,23 (0,13)*	-4,40 (0,13)
% HBV-DNA-negativa (≤ 300 kopior/mL)	60 %*	40 %	88 %*	71 %
ALAT-normalisering	77 %	75 %	74 %	79 %
HBeAg-serokonversion	23 %	22 %	-	-
	N = 384	N = 386	N = 199	N = 207
Histologisk förbättring ¹	71 %*	61 %	71 %	70 %

¹Histologiskt svar definierat som en reduktion med ≥ 2 poäng enligt Knodells nekroinflammationsskala jämfört med ingångsvärdet, och utan försämring i Knodells fibrosskala, *p < 0,050.

Tabell IV. Virologisk, biokemisk och serologisk endpoint vid vecka 104 (GLOBE-studien).

Svarsparameter	HBeAg-positiva (n = 921)		HBeAg-negativa (n = 446)	
	Telbivudin 600 mg (n = 458)	Lamivudin 100 mg (n = 463)	Telbivudin 600 mg (n = 222)	Lamivudin 100 mg (n = 224)
Terapeutiskt svar	61 %*	47 %	74 %*	67 %
HBV-DNA-reduktion från baseline (log ₁₀ kopior/mL)	-5,7*	-4,4	-5,0*	-4,2
% HBV-DNA-negativa (≤ 300 kopior/mL)	54 %*	38 %	79 %*	53 %
ALAT-normalisering	67 %	61 %	75 %	67 %
HBeAg-serokonversion	29 %	24 %	-	-

*p-värde vs lamivudin < 0,05

on av HBV-DNA till $< 5 \log_{10}$ -kopior/mL i förening med antingen förlust av HBeAg eller normaliserat ALAT-värde. Histologiskt svar utvärderades som en sekundär endpoint. Resultaten av GLOBE-studien presenteras i Tabell III.

Hos HBeAg-positiva patienter var primära terapivaret för TBV överlägset LAM ($p = 0,0047$). Frekvensen av HBeAg serokonversion var emellertid lika i båda grupperna. Hos HBeAg-negativa patienter var TBV inte sämre än LAM ($p = 0,6187$) i den primära endpointen. Kaukasisk etnicitet var associerat med lägre behandlingssvar mot båda medlen, men baseras på begränsade data

Prediktiva faktorer för HBeAg-serokonversion innefattade ALAT $> 2 \times$ ULN och HBV-DNA $< 9 \log_{10}$ -kopior/mL vid baseline. Patienter som uppnådde icke-detekterbar HBV-DNA vid 24 veckor var mer benägna att svara vid vecka 52 och 104 med HBeAg-serokonversion, icke-detekterbar HBV-DNA, normaliserade ALAT och låg resistensutveckling (36).

Terapivaret vid vecka 104 visar att TBV hade generell bättre kvarstående effekt än LAM (Tabell IV).

I en liten fas II-studie där två olika doser av TBV utvärderades ingick också en arm med kombinationsbehandling av TBV + LAM (37). Anmärkningsvärt är att data inte visade på någon bättre effekt av kombinationsbehandling utan snarare på en negativ interaktion mellan medlen.

Resistensutveckling mot telbivudin

Virologiskt genombrott ($\geq 1 \log_{10}$ -ökning av HBV-DNA från lägsta värdet) i TBV-gruppen observerades vid 48 veckor hos 5,9 % (27/458) av HBeAg-positiva och hos 2,3 % (5/222) av HBeAg-negativa patienter. Totalt 5 % ($n = 23$) respektive 2,3 % hade resistensmutationer. rtM204I identifierades genotypiskt och fenotypiskt som nyckelresistensmutationen för TBV, enskilt eller i kombination med rtL180V.

Preliminära data på resistensutveckling efter två års TBV-behandling visar att 21,6 % av HBeAg-positiva och 8,6 % av HBeAg-negativa patienter hade virologiskt återfall med fynd av mutationen M204. I LAM-gruppen sågs resistensutveckling hos 35 % respektive 21,9 %.

Säkerhet

Säkerhetsdatabasen för TBV härrörde framför allt från GLOBE-studien med majoriteten av patienterna från Asien och HBeAg-positiva män. Kaukasier representerade 15 % av studiepopulationen. Säkerhetsprofilen var i stort jämförbar med LAM. De vanligast förekommande biverkningarna i TBV-gruppen var serumkreatinkinas (CK)-förhöjningar, trötthet, huvudvärk, illamående, yrsel, hudutslag och förhöjning av serumlipas/amylas. Kaukasiska patienter hade något högre risk för biverkningar. CK-förhöjningar identifierades som den viktigaste biverkan som var associerad med TBV och utvärderades särskilt noggrant.

Lindriga CK-förhöjningar rapporterades hos 60 %

av TBV-patienterna mot 7,5 % av LAM-patienterna och mer uttalade förhöjningar sågs hos 36 % respektive 3 %. De flesta CK-förhöjningar inträffade efter sex månader och normaliserades spontant trots fortsatt behandling. Det fanns ingen association till specifika kliniska symtom. Fall av myopati och myalgi hos TBV-behandlade patienter har dock rapporterats. Patienter med sådana symtom tillråds avbryta behandlingen. Det är inte känt om risken för myopati är förhöjd om TBV ges samtidigt med andra läkemedel som associeras med myopati (t.ex. statiner, fibriter eller ciklosporin).

ALAT-flares under behandlingen rapporterades framför allt under de första sex månaderna och sågs hos 10 % av TBV-behandlade patienter och 13 % av LAM-behandlade. Under det andra året var frekvensen av ALAT-flares något lägre. Data saknas för incidensen av ALAT-förhöjningar efter det att terapin avslutats. Liksom för andra nukleosidanaloger, rekommenderas dock minst sex månaders uppföljning av leverfunktionen efter avslutad TBV-behandling.

Konklusion

Den kliniska erfarenheten av TBV är begränsad till nukleosidnaiva HBV-patienter med kompenserad sjukdom. Lamivudinresistenta patienter har inte studerats eftersom kors-resistens mot TBV föreligger. I GLOBE-studien var effekten av TBV jämfört med LAM överlägsen hos HBeAg-positiva patienter och inte sämre än hos HBeAg-negativa patienter. Intressant nog visades att tidigt virologiskt svar (HBV-DNA < 300 kopior/mL) vid 24 veckor var prediktivt för ett optimalt terapivärde vid vecka 52 och 104. Detta fynd behöver konfirmeras i framtida studier. I en jämförande randomiserad studie inkluderande HBeAg-positiva patienter visades TBV vara mer effektivt än adefovir; efter 24 veckor hade HBV-DNA-nivån reducerats med 6,3 vs. 4,97 \log_{10} -kopior/mL. Byte till TBV hos patienter med suboptimalt initialt svar på adefovir gav en påtaglig tilläggseffekt på virusuppressjonen upp till vecka 76 (38).

Resistensutveckling mot TBV i GLOBE-studien sågs hos 5 % hos HBeAg-positiva och 2 % hos HBeAg-negativa patienter vid vecka 52 och hos 22 % respektive 9 % efter två års terapi, vilket är högre än vad som observerats för entecavir och adefovir. Fas III-studier som direkt jämför TBV med ETV och adefovir pågår. Ytterligare studier adresserar också behandling av patienter som sviktat på tillgänglig terapi.

Resistensutvecklingen begränsar användbarheten av TBV som monoterapi, men medlet utgör ur denna aspekt ändå ett bättre alternativ än lamivudin. Sannolikt kommer TBV att vara mest intressant som en del i kombinationsbehandling med andra antiviraler. Behandlingsstudier med kombination av TBV och adefovir pågår hos LAM-resistenta patienter och är planerade hos behandlingsnaiva HBeAg-negativa patienter. Dekompenserade hepatit B-patienter utvärderas också i en pågående studie. Resultaten av dessa

studier kommer att visa hur TBV bäst ska användas i behandlingen av HBV.

Nukleos(t)idanaloger under utveckling

Det finns en lång rad nukleos(t)idanaloger i tidig preklinisk/klinisk utveckling, varav ett urval som kommit lite längre presenteras nedan.

Tenofovir

Tenofovir disoproxilfumarat är en nuklotidanalog som är godkänd för behandling av hiv-infektion, men som också har potent aktivitet mot hepatit B. Tenofovir har strukturella likheter med adefovir, och *in vitro* är de två medlen ekvipotenta mot HBV. Klinisk erfarenhet av medlets effekt på hepatit B kommer framför allt från begränsade behandlingsstudier av patienter samtidigt infekterade med hiv (39). Fallstudier på monoinfekterade HBV-patienter har publicerats, främst på lamivudinresistenta patienter (40). Resultaten från flera små studier tyder på att tenofovir är mer potent än adefovir, möjligen relaterat till den högre dosen som används 245 mg vs. 10 mg. I en studie av 20 patienter med lamivudinresistent HBV som hade inkomplett virologiskt svar (HBV-DNA > 10⁴ kopior/mL) efter 15 månaders adefovir-behandling visades att byte till tenofovir resulterade i icke-detekterbar HBV-DNA inom 3,5 månader (41). I en jämförande studie inkluderande 53 lamivudinresistenta patienter med mer än 48 veckors uppföljning uppnådde alla 35 tenofovirbehandlade patienter negativ HBV-DNA (< 400 kopior/mL) mot endast 44 % (7 av 15) av adefovirbehandlade (14). HBV-DNA reducerades med 5,5 log₁₀ i tenofovirgruppen jämfört med 2,8 log₁₀ i adefovirgruppen. Ingen resistensutveckling observerades fram till behandlingsvecka 130. Sammantaget indikerar data att tenofovir kan vara ett bättre alternativ än adefovir för behandling av kronisk hepatit B, framför allt för lamivudinresistent HBV. Effekt och säkerhetsdata från pågående fas III-studier inväntas.

Resistensutveckling mot tenofovir har endast detekterats i ett fåtal fall med HBV/hiv-co-infektion. Mutation rtA194T i kombination med underliggande lamivudinresistens identifierades i en studie hos två (5 %) av 43 studiepersoner (42). Den kliniska signifikansen av rtA194T-mutationen behöver utvärderas i ytterligare studier

Säkerhetsprofilen av medlet är väl dokumenterad hos hiv-patienter. Vid behandling med tenofovir finns en risk för njurtoxiska biverkningar. Långtidsbehandling kan också vara förenad med benförlust och reducerad bentäthet. Risken för njurpåverkan är låg hos patienter med normal njurfunktion, men bör beaktas för patienter som har nedsatt njurfunktion eller står på potentiellt njurtoxiska läkemedel. Njurfunktionen bör kontrolleras var tredje månad under terapi. Dosen bör modifieras vid kreatininclearance < 50 mL/min.

Ett kombinationspreparat med tenofovir och em-

tricitabin (Truvada) finns godkänt för behandling av hiv-infektion och har kommit att användas för behandling av co-infekterade HBV/hiv-patienter (se kapitlet Behandling av kronisk hepatit B hos patienter med samtidig hiv-infektion)).

Clevudin (L-FMAU)

Clevudin är en pyrimidin nukleosidanalog som i cellkultur och i kliniska fas I/II-studier visat potent antiviral effekt mot hepatit B (43). Lamivudinresistens medför korsresistens mot clevudin, vilket också *in vitro*-studier tyder på. En unik egenskap är att medlet visats ge ett förlängt kvarstående virologiskt och biokemiskt svar efter avslutad terapi. Effekt och säkerhet av clevudin i dosen 30 mg har utvärderats i en randomiserad placebokontrollerad fas III-studie involverande 243 HBeAg-positiva patienter (44). Vid behandlingens slut vid 24 veckor hade HBV-DNA sjunkit med 5,1 log₁₀ vs. 0,3 log₁₀ i placebogruppen och 59 % vs. 0 % hade omätbar nivå (< 300 kopior/mL). ALAT normaliserades hos 65 % vs. 18 %. Emellertid sågs ingen skillnad vad gäller HBeAg-serokonversion (7,6 % vs. 8,8 %). Viral suppression och biokemiskt svar kvarstod hos majoriteten av patienter 24 veckor efter avslutad terapi. Ingen resistensutveckling noterades, men detta bör följas upp i pågående långtidsstudier. Biverkningsprofilen var jämförbar med placebo. Liknande terapisvar på clevudin har dokumenterats hos HBeAg-negativa patienter.

Emtricitabin (FTC)

Emtricitabin är en pyrimidin nukleosidanalog som har strukturell likhet med lamivudin och därmed liknande resistensprofil. FTC har effekt mot både HBV och hiv och är godkänt för behandling av hiv-infektion. I en nylig placebokontrollerad fas III-studie, inkluderande 248 nukleosidnaiva patienter, utvärderades medlets effekt mot hepatit B efter 48 veckors behandling (45). FTC-behandling i dosen 200 mg × 1 var överlägset placebo med avseende på histologisk förbättring (62 % vs. 20 %), icke-detekterbar HBV-DNA (< 400 kopior/mL) (54 % vs. 2 %) och normalisering av ALAT-värden (65 % vs. 25 %), medan frekvensen av HBeAg-serokonversion var lika i grupperna (12 %). Biverkningsprofilen var jämförbar med placebo. Resistensmutationer (rtL526M +/- rtM550V/I) mot FTC påvisades hos 13 % av patienterna. Data efter två års behandling från en tidigare fas II-studie visade på 18 % resistensutveckling (46). I en direkt uppföljning till fas III-studien randomiserades patienterna efter 48 veckor till kombinationsbehandling med clevudin + FTC eller placebo + FTC under 24 veckor. Virologisk och biokemisk respons var högre i kombinationsgruppen än i monoterapigruppen (47). FTC i kombination med adefovir visades också vara mer effektivt med snabbare och mer potent antiviral effekt än adefovir i monoterapi i en studie inkluderande 30 HBeAg-positiva patienter (48). Resultaten avseende kombinationsterapi med FTC bör konfirmeras i större studier.

Valtorcitabin (Val-LdC)

LdC är en naturlig L-nukleosidanalogue av cytosin med aktivitet mot HBV. LdC har i cellkultur och i djurstudier visats ha synergistiska effekter med telbivudin (LdT), varför substansen främst utvärderas för kombinationsterapi (49).

Pradefovir

Pradefovir liksom adefovir är prodroger och konverteras snabbt till PMEA, som är den aktiva substansen mot HBV. ADV konverteras till PMEA i njuren, vilket i höga doser medför njurtoxiska effekter. Pradefovir konverteras i levern och har uppvisat en bättre säkerhetsprofil än ADV i djurmodeller. I en pågående fas II-studie utvärderas olika doser av pradefovir jämfört med adefovir 10 mg \times 1. Efter 48 veckors behandling uppvisade patienterna i pradefovirgruppen med den högsta dosen (30 mg) snabbare och bättre suppression av HBV-DNA jämfört med adefovir (50).

Kombinationsbehandling

Kombinationsterapi med flera HBV-aktiva medel är en förväntad framtidsstrategi för att undvika den resistensutveckling som förr eller senare selekteras fram under lång tids monoterapi med nukleos(t)idanaloger. Detta koncept har framgångsrikt etablerats för behandling av hiv-infektion. Företrädesvis bör medel med olika verkningsmekanismer väljas för kombinationsbehandling. De potentiella fördelarna med kombinationsterapi är additiva/synergistiska effekter av olika medel och en reducerad resistensutveckling. Möjliga nackdelar innefattar ökade kostnader, mer biverkningar och läkemedelsinteraktioner.

Idag finns ett begränsat antal studier som undersökt kombinationsbehandling för kronisk hepatit B och få som jämfört kombinationen mot monoterapi med varje preparat för sig (se kapitlet Behandling av hepatit B med pegylerat interferon (peg-IFN) och kombinationer av läkemedel).

I en pilotstudie inkluderande 115 nukleosidnaiva HBeAg-positiva patienter jämfördes kombinationen lamivudin och adefovir (LAM+ADV) med LAM monoterapi (51). Data efter två års behandling visade inte på några direkta synergistiska eller additiva antivirala effekter i kombinationsgruppen, men resistensutveckling mot LAM reducerades i högre grad (15 % vs. 43 %). I en annan studie av nukleosidnaiva patienter visades att kombinationen av LAM + TBV var något sämre än monoterapi med telbivudin (37). Kombinationen av adefovir med emtricitabin jämfört med adefovir monoterapi visades i en liten kontrollerad studie (n = 38) ge mer markerad virusuppression vid slutet av behandlingen, men samma frekvens av HBeAg-serokonversion (48). Sammantaget tyder de aktuella studierna på att kombinationen av två nukleos(t)idanaloger inte är mer effektiv än monoterapi med preparaten var för sig vad gäller HBV-DNA-suppression, men att kombinationen är associerad med lägre resistensutveckling. Durationen av studierna har dock varit begränsad och långtids-

studier behövs för att analysera resistensutvecklingen på sikt.

Kombinationsterapi har studerats mest på patienter med lamivudinresistent HBV. En studie innefattande dekompenenserade LAM-resistenta patienter visade att kombinationen ADV + LAM inte var överlägsen monoterapi med ADV vad gäller viral suppression, men att ALAT-flare inom tolv veckor efter terapiändring var mindre frekventa i gruppen där ADV lades till LAM jämfört i gruppen där LAM ersattes av ADV (52). Mer nyliga data har visat att fortsatt LAM i kombination med ADV reducerar resistensutvecklingen mot ADV (11,12,53). Således rekommenderas att vid behandling av LAM-resistent HBV ska ADV adderas till LAM och inte bytas till ADV monoterapi.

För närvarande finns inget evidensbaserat stöd för rekommendation av kombinationsterapi med flera nukleos(t)idanaloger med undantag för lamivudinresistenta patienter, där kombinationen av adefovir och lamivudin förordas framför monoterapi med adefovir. För allvarligt leversjuka patienter där resistensutveckling med hepatit-flare kan resultera i livshotande tillstånd kan initial kombinationsbehandling vara att föredra. Emellertid behövs långtidsstudier för att klargöra om kombinationsterapi förhindrar resistensutveckling och leder till ett mer långvarigt terapi svar än monoterapi med tillgängliga medel.

Konklusion

Terapiarsenalen för kronisk hepatit B har utökats med pegylerat IFN och två nya nukleosidanalogue. Ett flertal nya läkemedel är under utveckling. Entecavir är väldokumenterat och bedöms vara ett värdefullt tillskott, framför allt för nukleosidnaiva patienter. Telbivudins plats i terapin behöver klargöras mer efter att ytterligare studiedata blir tillgängliga. Den kliniska erfarenheten av entecavir och telbivudin är ännu begränsad och ett omfattande utvecklingsprogram pågår med långtidsuppföljningar av fas III-studierna samt studier av särskilt svårbehandlade HBV-populationer såsom dekompenenserade patienter, levertransplantationspatienter, HBV/hiv-co-infekterade patienter och patienter med terapivikt och HBV-resistensmutationer. Sedan många år har kombinationsterapi bedömts vara den mest optimala strategin för att uppnå bättre suppression av HBV-DNA, reducera resistensutvecklingen och förbättra den virologiska kontrollen på lång sikt, men ännu finns inte tillräckligt med evidens för detta. Ett flertal studier med olika kombinationer av nukleos(t)idanaloger pågår dock, och framtiden får utvisa vilka kombinationer som är effektiva och vilka som bör undvikas på grund av antagonistiska effekter.

Referenser

1. Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos barn och vuxna. Information från Läkemedelsverket. 2001;4:5-49.
2. Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos barn och vuxna - uppdatering. Information från Läkemedelsverket. 2004;4:11-27, 33-55.

3. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714–22.
4. Chang TT, Lai CH, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276–82.
5. Hadziyannis AS, Hadziyannis S. Early HBV DNA suppression during treatment with lamivudine for HBeAg negative chronic hepatitis B leads to maintenance of response under treatment (abstr). *J Hepatol* 2007;46(Suppl 1):188.
6. Santantino T, Mazzola M, Iacovazzi T, et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300–6.
7. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, et al. Durability of serological response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:748–55.
8. Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803–6.
9. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–31.
10. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207–10.
11. Snow A, Thibault V, Qi X, et al. Combination of Adefovir Dipivoxil (ADV) and Lamivudine (LAM) prevented emergence of ADV resistance mutations in chronic hepatitis B (CHB) with LAM-resistant HBV. *Gastroenterology* 2005;128:945.
12. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching to adefovir therapy in lamivudine resistant HB e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307–13.
13. Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:266–72.
14. van Bömmel F, Wunsch T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B infection. *Hepatology* 2004;40:1421–5.
15. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498–3507.
16. Marcellin P, Chang T, Lim S, et al. Increasing serologic, viologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients (abstr.) *J Hepatol* 2005;42:31.
17. Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Heathcote J, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil treatment for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–51.
18. Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673–81.
19. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419–27.
20. Schiff ER, Lai CL, Neuhaus P, et al. Adefovir dipivoxil (ADV) provides significant clinical benefit, reduces meld scores and prevents transplantation in chronic hepatitis B patients wait-listed for liver transplantation (OLT) with Lamivudine-Resistance (LAM-R) (Abstract). *J Hepatol* 2005;42(Suppl 1):5.
21. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283–90.
22. Marcellin P, Chnag TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen- positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–16.
23. Hezode C, Cheavliez S, Bouvier-Alias M, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil 20 mg daily in HBeAg positive patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus and sub-optimal response to adefovir dipivoxil 10 mg daily. *J Hepatol* 2007;46:791–6.
24. Locarini S, Qi X, Aerterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during 4 years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB) abstr. *J Hepatol* 2005;42(Suppl 2):17.
25. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385–91.
26. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292–7.
27. Langeley DR, Walsh AW, Baldick CJ, et al. Inhibition of hepatitis B polymerase by entecavir. *J Virol* 2007;81:3992–4001.
28. MA Machon, Benjamin BS, Jilek, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *New Engl J Med* 356;25:2614–21.
29. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine in HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–10.
30. Lai CH, Shouval D, Lok A, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HbeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–20.
31. Collonno RJ, Pose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:1656–65.
32. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039–49.
33. Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, et al. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2006;4(Suppl 1):229A. Abstract 110.
34. Leung N, Sherman M, Peng CY. Entecavir (ETV) results in higher HBV-DNA reduction vs adefovir (ADV) in chronically infected HBeAg(+) antiviral-naïve adults: 48-week results (E.a.R.L.Y. study). *Gastroenterology* 2007;132 A-764 (1773).
35. Lai C-L, Gane E, Hsu C-W, et al. Two-year results from the Globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LDT) vs. lamivudine. *Hepatology*, 2006;4(Suppl 1):222A. Abstract 91.
36. DiBisceglie A, Lai C-L, Gane E, et al. Telbivudine Globe trial: maximum early HBV suppression is predictive of optimal 2-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. *Hepatology*, 2006;4(Suppl 1):231A. Abstract 112.
37. Lai CL, Leung N, Teo EH, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528–36.
38. Bzowej N, Marcellin P, Chan HLY, et al. A randomised trial of telbivudine vs adefovir for HBeAg- positive chronic hepatitis B through week 76, predictors of response and effects of switching to telbivudine. *Gastroenterology* 2007;132A-764:(1774).
39. Benhamou Y, Tubiana, Thibault V, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med* 2003;348:177–8.
40. Wong SN, Lok AS. Editorial: Tenofovir disoproxil fumarate: Role in hepatitis B treatment. *Hepatology* 2006;44:309–10.
41. van Bommel F, Zöllner B Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection with high HBV DNA level using adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318–25.

42. Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005;10:727–34.
43. Lee H-S, Chung Y-H, Lee KS, et al. A 12-week clevudine therapy showed potent and durable antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:982–8.
44. Yoo BC, Kim JH, Chung YH, et al. Twenty-four week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:1172–8.
45. Lim SG, Ng TM, Kung N, et al. A double-blind placebo-controlled trial of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006;166:49–56.
46. Gish RG, Trinh H, Leung N, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study. *Hepatology* 2005;43:60–6.
47. Lim SG, Krastev Z, Ng TM, et al. Randomized double-blind study of emtricitabine (FTC) plus clevudine versus FTC alone in treatment of chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1642–8.
48. Lau G, Cooksley H, Roberio RM, et al. Randomised double-blind study comparing adefovir dipivoxil (ADV) plus emtricitabine (FTC) combination therapy versus ADV alone in HBeAg-positive chronic hepatitis B: efficacy and mechanism of treatment response. (Abstract) *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):272.
49. Lim SG, Lai CL, Myers M, et al. Final results of a phase I/II dose escalation trial of valtorcitabine in patients with chronic hepatitis B. 40th EASL, Paris. 2005, Abstract 34.
50. Lee KS, Lim SG, Chuang WL, et al. Safety, tolerability and antiviral activity of pradefovir mesylate in patients with chronic hepatitis B virus infection: 48-week analysis of a phase 2 study. 41st EASL Vienna. April 2006, Abstract 741.
51. Sung JY, Lai JY, Zeuzem S, et al. Randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment of naïve patients with chronic hepatitis B (CHB). (Abstract) *J Hepatol* 2003;38 (Suppl 2):25.
52. Peters MG, Hann H, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91–101.
53. Lampertico P, Marzano A, Levrero M, et al. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. (Abstract) *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):693.

Behandling av hepatit B med pegylerat interferon (peg-IFN) och kombinationer av läkemedel

Ola Weiland

För närvarande finns flera interferoner (IFN) och nukleos(t)idanaloger (NA) registrerade och tillgängliga för behandling av kronisk hepatit B-virus (HBV)-infektion. Således finns två standardinterferoner, IFN alfa-2a (Roferon) och IFN alfa-2b (Introna), och ett pegylerat (peg) interferon, peg-IFN alfa-2a (Pegasys), registrerade. Ytterligare ett interferon, peg-IFN alfa-2a (PegIntron), finns men är för närvarande bara registrerat för behandling av kronisk hepatit C. Bland NA finns lamivudin (Zeffix), adefovir (Hepasera) och entekavir (Baraclude) registrerade för behandling av kronisk hepatit B samt emtricitabin (Emtriva), tenofovir (Viread) och kombinationen av de två sistnämnda (Truvada) för hiv- och HBV-co-infektioner. Tillgången på läkemedel har därför på senare år förbättrats väsentligt och flera ytterligare NA väntas snart tillkomma som telbivudin och clevudin.

Syftet med behandlingen

Syftet med den antivirala behandlingen har varit att:

- minska risken för fortsatt leverskada
- minska risken för senkomplikationer som levercirros och hepatocellulär cancer (HCC)
- minska smittsamheten och eliminera infektionen.

Dessa mål har varit svåra att visa i randomiserade kontrollerade studier (RCT), varför man i dessa oftast använt surrogatmarkörer i form av HBeAg-förlust och serokonversion, HBsAg-förlust och serokonversion, HBV-DNA-minskning, normalisering av leverenzym (ALAT) samt minskad histologisk inflammation som effektmått.

Patienter med aktiv virusreplikation, höga HBV-DNA-nivåer och förhöjda ALAT-nivåer har vanligen en progressiv sjukdom med mindre fördelaktigt förlopp än patienter med låg virusreplikation och normala ALAT-nivåer. Bestående förlust av markörer för aktiv virusreplikation (HBeAg och HBV-DNA testat med liquid hybridisation) spontant eller genom behandling medför förbättring och remission av leverskadan, vilket avspeglas genom att den biokemiska, kliniska och histologiska bilden förbättras. Total elimination av infektionen kan vanligen inte uppnås med antiviral behandling, om någonsin, varför behandlingsmålet vanligen får bli eliminering/minskning av virusreplikationen och normalisering/minskning av ALAT-nivåerna och därmed minskning av den histologiska leverskadan.

Två långtidsstudier har visat att IFN-inducerad eller spontan eliminering av HBeAg, med åtföljande minskning av HBV-DNA-mängden, förbättrar långtidsprognosen och minskar risken för senkomplikationer som levercirros och HCC både bland kaukasiska patienter (1) och asiatiska patienter (2).

I studien bland asiatiska patienter visade sig också förbehandling med steroider med efterföljande IFN-behandling signifikant förbättra prognosen under de efterföljande 15 årens uppföljning (2). Man har vidare visat att minskningen av HBV-DNA-mängden korrelerar till den histologiska förbättringen, varför maximal varaktig minskning av HBV-DNA-mängden är ett primärt behandlingsmål (3).

Behandling med IFN eller NA

Fördelarna med IFN- eller peg-IFN-behandling jämfört med NA-behandling är flera. Framför allt är interferonbehandlingen avgränsad i tiden, medan NA-behandling innebär en långvarig – i vissa fall livslång – behandling, som därför kräver regelbunden monitorering under lång tid. Vidare är utveckling av resistens ett påtagligt problem med NA-behandling men saknas för interferonbehandling. Nackdelen med interferonbehandling, å andra sidan, är de frekventa ibland besvärande biverkningarna denna medför, vilka i stort sett helt saknas för NA, där biverkningarna är jämförbara med dem man ser vid placebobehandling. Resultaten vid peg-IFN-behandling tycks variera beroende på HBV-genotyp. Således svarar genotyp A och B bättre än C och D, medan sådana skillnader inte tycks föreligga vid behandling med NA (4).

Behandling med standard-IFN

Standard-IFN-doseringen är 5 MU dagligen eller 10 MU tre gånger per vecka (tiw) subkutant. Behandlingen ges vanligen under 16 veckor i USA, men om denna förlängs till 32 veckor så uppnås bättre resultat (5). I en metaanalys av 15 RCT-studier visade Wong och medarbetare att tre till sex månaders IFN-behandling av patienter med kronisk HBeAg-positiv hepatit B medförde förlust av HBeAg, ej mätbart HBV-DNA mätt med hybridiseringstest och förlust av HBsAg hos 33 %, 37 % respektive 8 % av IFN-behandlade. Detta var klart signifikant bättre än de 12 %, 17 % och 2 % man såg hos de obehandlade kontrollerna (6). Antalet patienter som gör sig av med HBsAg och utvecklar anti-HBs är få men klart fler efter behandling med IFN än efter spontan serokonversion och tycks också öka med tiden efter en IFN-inducerad HBeAg serokonversion (7).

Behandling med peg-IFN

Flera RCT-studier har belyst effekten av peg-IFN givet som monoterapi eller kombinerat med lamivudin vid HBeAg-positiv kronisk hepatit B (8–11) och en vid HBeAg-negativ kronisk hepatit B (12). Upplägget och behandlingstidens längd har varierat starkt mellan dessa studier.

HBeAg-positiv kronisk hepatit B

Endast en randomiserad öppen fas II-studie har jämfört peg-IFN alfa-2a med standard IFN alfa-2a givet som monoterapi under sex månader vid kronisk HBeAg-positiv hepatit B (9). I denna studie visades att peg-IFN alfa-2a i dosen 180 eller 90 mikrogram per vecka gav en bättre effekt än IFN alfa-2a (4,5 MIU tre gånger per vecka) vad gäller den sammanlagda effekten HBeAg-förlust, HBV-DNA-suppression till < 20 000 IU/mL (< 10⁵ kopior/mL) och ALAT-normalisering. Således uppnådde 27 % peg-IFN-behandlade detta, medan bara 11 % av de standard-IFN-behandlade. I studien ingick huvudsakligen asiatiska patienter med genotyp B och C. Patienter med genotyp B svarade bättre än de med genotyp C (13). Studien har kritiserats, eftersom lägre än de gängse doserna för standard-IFN användes, vilket kan ha påverkat behandlingsresultaten till standard-IFNs nackdel. Den valda dosen var dock den som gäller för asiatiska patienter som vanligen väger mindre än framför allt amerikanska. Flera argument stärker dock fördelarna med peg-IFN som bekväm dosering och bättre tolerabilitet.

Tre RCT-studier har jämfört peg-IFN som monoterapi och kombinerat med lamivudin mot lamivudin, alla med olika upplägg men med behandlingstider varierande mellan 48 och 60 veckor (8,10,11). Lau, et

al. (11) jämförde peg-IFN alfa-2a 180 mikrogram per vecka som monoterapi med peg-IFN alfa-2a i kombination med lamivudin och med lamivudin monoterapi. Janssen, et al. (10) jämförde peg-IFN alfa-2b monoterapi med peg-IFN alfa-2b i kombination med lamivudin och Chan, et al. (8) jämförde peg-IFN alfa-2b kombinerat överlappande med lamivudin med lamivudin monoterapi (se Tabell I). Sammantaget visar dessa studier att peg-IFN i kombination med lamivudin ger en större minskning av HBV-DNA-mängden än peg-IFN monoterapi och lamivudin monoterapi vid end-of-treatment. Denna skillnad försvinner vid uppföljningen 24 veckor efter avslutad behandling, då de peg-IFN-innehållande armarna uppvisar signifikant bättre resultat än lamivudin monoterapi men ingen skillnad om lamivudin adderats till peg-IFN eller inte. Förlust av HBsAg, som indikerande en mer uttalad antiviral behandlingseffekt sågs bara i de behandlingsgrupper som erhållit peg-IFN (Tabell I). När behandlingsresultaten relateras till hepatit B-virusgenotyp finner man att främst genotyp A och i viss mån B svarar bättre än genotyp C och särskilt D (8,10,11). Allra bäst svarar genotyp A, där hela 14 % uppnådde förlust av HBsAg jämfört med endast 2 % som hade genotyp D (4). Majoriteten av de cirka 30 % av patienter som med ett års behandling uppnår HBeAg serokonversion, låga HBV-DNA-nivåer och normalisering av ALAT-nivåerna får kvarstående be-

Tabell 1.

Studie	Lau, et al.	Janssen, et al.	Chan, et al.
Ref nr			
Upplägg	RCT partiellt dubbelblind	RCT dubbelblind	RCT öppen
Peg-IFN	alfa-2a	Alfa-2b	Alfa-2b
Dos	180 mcg +/-Lam	100 mcg 32 ve sedan 50 mcg 20 ve +/-Lam	1,5 mcg/kg max 100 mcg 32 ve +Lam ve 8-60
Genotyp (%)			
A	7	34	0
B	28	9	31
C	29	15	63
D	5	39	0
Basalt. ALAT (x ULN)	1-10	> 2	1,3-5
HBV-DNA log10 kopior/mL initialt	9,9-10,1	9,1	7,67-8,04
HbeAg-förlust	28-34 %	35-36 %	36 %
HBV-DNA < 20 000 IU/mL 24 veckor efter avslutad behandling	32-34 %	27-32 %	36 %*
Normalt ALAT	39-41 %	32-35 %	50 %
HBsAg-förlust	3-4 %	7 %	2 %

*HBV-DNA < 500 000 kopior/mL.

handlings svar under uppföljning upp till två år efter avslutad behandling (14). Behandlingssvaret tycks således vara mer kvarstående efter interferon- än efter nukleosid(t)analogbehandling (15).

Den optimala behandlingstiden för HBeAg-positiv kronisk hepatit B är inte känd och de ovan citerade studierna där behandlingstiden varierar mellan 24 och 60 veckor är inte upplagda för att utvärdera behandlingstidens längd. Således kan man med dagens evidensdata inte fastställa den optimala behandlingstiden. I de bäst upplagda studierna gavs 48 veckors behandling, vilket har blivit den för närvarande gällande behandlingstiden. Kortare behandlingstid belystes dock helt nyligen i en studie som jämförde peg-IFN alfa-2b i en lägre dos (1 mikrogram/kg kroppsvikt) med standard-IFN alfa-2b i en lägre dos (3 MU tre gånger per vecka) givna under 24 veckor (16). I studien ingick 230 kinesiska patienter med HBeAg-positiv kronisk hepatit B orsakad av genotyp B eller C som randomiserades till peg-IFN eller standard-IFN-behandling. Patienter med genotyp B och i åldrarna under 25 år svarade bäst och uppvisade HBeAg-serokonversion i drygt 40 % (16). Totalt uppvisade fler peg-IFN-behandlade patienter än standard-IFN-behandlade förlust av HBeAg (24 % jämfört med 14 %, $p = 0,04$) 24 veckor efter avslutad behandling, medan signifikanta skillnader ej uppnåddes vad gäller HBeAg serokonversion och ALAT-normalisering. I den peg-IFN-behandlade gruppen uppnådde fler patienter än i den IFN-behandlade gruppen en HBV-DNA-minskning till mindre än 100 000 kopior/mL (20 000 IU/mL), 29 % jämfört med 19 %, $p = 0,06$, en skillnad som nästan var signifikant. Denna studie indikerar att en kortare behandlingstid och lägre dos peg-IFN kan vara tillräcklig för HBeAg-positiv kronisk hepatit B orsakad av genotyp B.

HBeAg-negativ kronisk hepatit B

Behandling av HBeAg-negativ kronisk hepatit B med standard-IFN är svårare att utvärdera då man inte kan använda HBeAg-serokonversion som ett effektmått utan är hänvisad till biokemiskt och histologiskt svar och sänkning av HBV-DNA-nivåerna. Varaktigheten av ett behandlingssvar vid HBeAg-negativ kronisk hepatit B är också sämre än efter behandling av HBeAg-positiv kronisk hepatit B (14). Standardbehandling med IFN har omfattat tre till sex månader men längre behandling upp till två år tycks leda till ökat behandlingssvar (17–20). Kvarstående behandlingssvar med låga HBV-DNA-nivåer och normaliserade ALAT-nivåer efter utsatt behandling uppnås i cirka 15–30 % (14). Bland patienter med kvarstående svar uppnås HbsAg-serokonversion under långtidsuppföljning hos cirka 20 % (20,21).

Endast en randomiserad studie finns där peg-IFN alfa-2a som monoterapi jämförs med peg-IFN alfa-2a i kombination med lamivudin och med lamivudin monoterapi givet under 48 veckor (12). Vid end-of-treatment var HBV-DNA-sänkningen störst för kom-

binationsbehandlingen, en skillnad som försvann vid uppföljningen. Således uppvisade bägge grupperna med peg-IFN signifikant större HBV-DNA-sänkning vid uppföljning 24 veckor efter avslutad behandling än de som fick lamivudin monoterapi. Virologiskt svar mätt som HBV-DNA $< 4\ 000$ IU/mL ($< 20\ 000$ kopior/mL) sågs hos 43–44 % och biokemiskt svar mätt som normalisering av ALAT hos 59–60 % i peg-IFN-armarna signifikant bättre än de 29 % respektive 44 % man uppnådde med lamivudin monoterapi. Motsvarande svar för ej mätbart HBV-DNA (< 400 kopior/mL) var 19–20 % för peg-IFN-grupperna jämfört med 7 % för som erhöll lamivudin monoterapi, $p < 0,001$ (12). HBsAg förlust sågs bara i peg-IFN-armarna hos 3 %.

Den optimala behandlingstiden för HBeAg-negativ kronisk hepatit B är inte känd men torde vara minst 48 veckors behandling.

Kombinationsbehandling

Kombinationsbehandling med peg-IFN och en NA vanligen lamivudin i RCT-studier har inte lett till ökat kvarstående virusvar 24 veckor efter utsatt behandling vare sig för HBeAg-positiv eller -negativ kronisk hepatit B. Däremot är virusminskningen vid behandlingens avslutning signifikant mer uttalad vid kombinationsbehandling än vid monoterapi med peg-IFN, men den mer uttalade minskningen leder således inte till ökat kvarstående svar efter avslutad behandling (10–12).

Huruvida andra kombinationer kan leda till ett bättre behandlingssvar är ofullständigt utrett. En mindre okontrollerad, ej randomiserad studie har belyst kombinationen peg-IFN alfa-2b och adefovir givet under 48 veckor till 26 hepatit B-patienter, varav 15 HBeAg-positiva (22). Man kunde visa en kraftig nedgång av cccDNA på 2,4 \log_{10} från biopsin före till biopsin efter avslutad behandling. Man visade också en minskning i HbsAg-positiva och HBeAg-positiva hepatocyter med 2,5 respektive 2,3 gånger och en minskning av HBV-DNA till < 100 kopior hos 54 % av de behandlade patienterna. Den kraftiga minskningen av HBV-DNA resulterade i HBeAg-förlust hos 53 %, HBeAg-serokonversion hos 33 % och HbsAg-serokonversion hos 17 %. Sammantaget har det dock varit svårt att kunna visa på förväntade fördelar med kombinationsbehandling mellan immunmodulerande behandling med peg-IFN och antiviral behandling med NA. Kombinationen resulterar dock i minskad resistensutveckling mot använd NA.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis indikerar RCT-studier att peg-IFN givet som monoterapi är en lämplig förstahandsbehandling för både HBeAg-positiv och -negativ kronisk hepatit B. Med en definierad behandlingstid på 24–48 veckor serokonverterar cirka 30 % av patienterna med kronisk HBeAg-positiv hepatit B i HBeAg ett svar som blir bestående under långtidsuppföljning

hos majoriteten. Denna behandling är mest lämpad för patienter med genotyp A och B, medan sämre resultat ses hos patienter med främst genotyp D. Hos patienter med HBeAg-negativ kronisk hepatit B kan bestående behandlingssvar med normaliserade ALAT-nivåer och stabilt låga HBV-DNA-nivåer uppnås hos cirka 20 %.

Den optimala behandlingstiden för patienter med kronisk hepatit B är inte känd men kan förväntas vara kortare (24 veckor) för den HBeAg-positiva formen och sannolikt längre för den HBeAg-negativa formen. Tillägg av nukleos(t)idanalogue till peg-IFN-behandling leder till ökad HBV-DNA-suppression under pågående terapi, vilken inte blir bestående efter behandlingens utsättning. Addering av lamivudin till peg-IFN förbättrar således inte terapivaret jämfört med monoterapi med peg-IFN.

Referenser

1. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422–7.
2. Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45–52.
3. Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, et al. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309–19.
4. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297–303.
5. Janssen HL, Gerken G, Carreno V, et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999;30:238–43.
6. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312–23.
7. Korenman J, Baker B, Waggoner J, et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991;114:629–34.
8. Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:240–50.
9. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298–305.
10. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–9.
11. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–95.
12. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–17.
13. Hui AY, Chan HL, Cheung AY, et al. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:519–28.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39.
15. van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420–4.
16. Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clin Infect Dis* 2007;44:541–8.
17. Fattovich G, Farci P, Rugge M, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992;15:584–9.
18. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):617–24.
19. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997;26:1621–5.
20. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306–13.
21. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101–9.
22. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:675–84.

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

Olle Karlström

Vid behandling av kronisk hepatit B (HBV) hos patienter med hiv-infektion måste flera problem beaktas: HBV-läkemedlets eventuella hiv-aktivitet, risken för interaktion mellan HBV- och hiv-läkemedel respektive hiv-infektionens påverkan på behandlingsutfall. Studier som belyser behandlingsutfall för co-infekterade är till största delen retrospektiva med små patientmaterial. Sålunda måste behandlingsrekommendationer för patienter co-infekterade med HBV/hiv vara pragmatiska och utgå ifrån kunskaper genererade i studier av patienter med och utan hiv-infektion.

Förekomst

I västvärlden förekommer kronisk HBV hos cirka 5 % av hiv-patienterna; prevalensen är högre bland homosexuella män (6–10 %), något lägre bland patienter med intravenös smitta och betydligt lägre bland heterosexuellt smittade hiv-patienter (1). Bland 2 400 patienter som kontrollerade sin hiv-infektion vid kliniker i Stockholm och Göteborg var prevalensen 4 % (Inf Care, November 2006). Man bör dock beakta att prevalensen HBV-infektion är hög i länder där hiv förekommer frekvent och att andelen dubbelinfektion ur ett globalt perspektiv inte är klarlagd.

Naturalförlopp

Risken för att akut HBV övergår i kronisk form är mångdubbelt högre vid samtidig hiv-infektion (2). Sjukdomsförloppet med och utan samtidig hiv är studerat i tvärsnitts- och fall-kontroll-studier, vilket alltid medför viss osäkerhet. Sammantaget förefaller co-infekterade patienter ha en signifikant högre HBV-DNA-nivå, en något lägre transaminasstegegring och en snabbare fibrosutveckling än HBV mono-infekterade patienter (2,3). I en större fransk studie (n = 132) av homosexuella män med kronisk hepatit B (+/- hiv-infektion) var frekvensen av manifest cirros dubblerad (28 vs. 13 %) vid samtidig hiv-infektion,

trots mycket liknande patientkaraktistika avseende ålder, HBV-duration och alkoholvanor (3).

HBV-läkemedel ur ett hiv-perspektiv

Ett antal direktverkande läkemedel finns nu för behandling av hepatit B. Vid användandet av dessa läkemedel hos patienter med HBV/hiv-co-infektion bör två problem specifikt beaktas:

- 1) *För patienter utan samtidig hiv-behandling*: eventuell hiv-aktivitet (med potentiell risk för utveckling av resistens mot antiretrovirala läkemedel), Tabell I. För att adekvat kunna besvara denna fråga måste *in vitro*-studier utföras på ett adekvat sätt, inklusive studier på ett stort antal olika virusisolat (både lab-stammar och kliniska isolat), eftersom en eventuell effekt kan skilja sig markant mellan typ av isolat. Negativa fynd bör sedan bekräftas *in vivo*.
- 2) *För patienter med samtidig hiv-behandling*: eventuell interaktion med hiv-läkemedel (dvs. nukleosidanaloger).

Adefovir

Hiv-aktivitet

I en aktuell europeisk guideline och vissa publikationer anser man att adefovir inte har någon "relevant" hiv-aktivitet i den givna dosen (10 mg per dag) och att härmed adefovir kan vara ett lämpligt alternativ för behandling av hiv-patienter utan samtidig antiretroviral behandling (4). Emellertid bör en sådan rekommendation hanteras med försiktighet; de kliniska studier där man utvärderat om adefovir driver fram hiv-resistens (RT-mutation K65R) har utförts på patienter med pågående hiv-behandling innehållande sedvanliga nukleosidanaloger, inklusive tymidinanaloger (5,6). En sådan pågående behandling omöjliggör en adekvat analys av frågeställningen, eftersom den eventuella mutationen (K65R) är mer eller mindre oförenlig med samtidig behandling med zidovudin (och sannolikt stavudin). Endast en retro-

Tabell I. Hiv-aktivitet hos direktverkande läkemedel med indikation HBV.

Läkemedel	Hiv-aktivitet	Kommentar
Adefovir	Ja	Togs fram som hiv-läkemedel initialt. In vitro utvecklar hiv-I-mutation K65R (nyckelmutationen tenofovir) vid hög dosering.
Entecavir	Ja	Tidigare negerades aktivitet. Nu har konstaterats att signifikant hiv-aktivitet sannolikt föreligger <i>in vivo</i> , med utveckling av RT-mutation 184 (lamivudinresistens)
Lamivudin/ emtricitabin	Ja	
Telbivudin	Nej (?)	Oklart om detta studerats adekvat <i>in vitro</i> , vad gäller typ av isolat etc. Ej undersökts <i>in vivo</i> (på hiv-patienter i monoterapi).

spektiv studie (n = 6) har publicerats avseende adefovir 10 mg i monoterapi till behandlingsnaiva HBV/hiv-co-infekterade patienter (7). Visserligen såg man inga nyttkomna mutationer i hiv-genomet, men antalet patienter var litet, och inga data finns avseende utfall med eventuellt kommande hiv-behandling. Sammanfattningsvis finns inga solida data som utesluter möjligheten att adefovir inducerar korsresistensutveckling mot hiv-läkemedel hos HBV/hiv-patienter utan pågående antiretroviral terapi. Risken för ett sämre utfall med kommande hiv-behandling (för närvarande i praktiken tenofovir + emtricitabin, se behandlingsrekommendation) kan ej uteslutas.

Interaktion med hiv-läkemedel

In vivo har man med aktuell dos (10 mg) ej sett någon signifikant påverkan av adefovir på hiv-nukleosidanaloger (plasmakoncentrationer). Aktivitetsstudier *in vitro* förefaller ej ha utförts. Det sistnämnda innebär en osäkerhet, då man härmed ej kan utesluta intracellulär interaktion. Ett sådant exempel är ribavirin-didanosin, där man ej ser någon förändring av plasmanivåer, men koncentrationen av intracellulärt aktiverat didanosin-3P ökar kraftigt – vilket kan avläsas i form av ökad hiv-aktivitet i *in vitro*-försök (8,9).

Entecavir

Hiv-aktivitet

I aktuella publikationer och guidelines publicerade till och med februari 2007 anges entecavir som ett lämpligt alternativ till HBV/hiv-patienter utan pågående hiv-behandling, då man negerat en hiv-aktivitet baserat på *in vitro*-försök. Emellertid har nu flera fallrapporter, gällande patienter som behandlats med entecavir utan samtidig hiv-behandling, visat att detta med stor sannolikhet är felaktigt (10). Hos dessa patienter har hiv-RNA-nivån sjunkit med cirka 1 log₁₀ och man har påvisat en selektion av mutation M184V i hiv-genomet (lamivudinresistens). Detta kan tills vidare endast tolkas som att entecavir har hiv-aktivitet, och kan ge upphov till resistens för lamivudin. Entecavir lämpar sig således ej som behandling av HBV/hiv-infekterade patienter utan pågående hiv-behandling.

Interaktion med hiv-läkemedel

Interaktionsstudier *in vivo* (plasmakoncentrationer) finns ej presenterade. I cellkultur (3 hiv-isolat) sågs ingen påverkan på HBV- respektive hiv-aktivitet vid samadministrering av hiv-NRTI.

Telbivudin

Hiv-aktivitet

Denna nyligen godkända nukleosidanalog har ej hiv-aktivitet i de *in vitro*-försök som utförts, men inga *in vivo*-försök har utförts (jämför entecavir). Vid behandling av HBV i monoterapi (ej hiv-infekterade HBV-patienter) utvecklar HBV telbivudinresistens, med tillhörande kors-resistens för lamivudin, i så hög grad att monoterapi inte är att rekommendera (11).

Interaktion med hiv-läkemedel

Interaktionsstudier *in vivo* (plasmakoncentrationer) finns ej presenterade. I cellkultur sågs ingen antagonistisk effekt på HBV- respektive hiv-aktivitet vid samadministrering av hiv-NRTI.

Dubbelverkande läkemedel

Tre hiv-läkemedel har även uttalad effekt på HBV: lamivudin, emtricitabin respektive tenofovir.

Lamivudin och emtricitabin

HBV utvecklar snabbt resistens mot dessa läkemedel vid monoterapi. Denna utveckling går ännu fortare vid samtidig hiv-infektion, sannolikt beroende på högre HBV-DNA-nivåer hos dessa patienter. Hos HBV/hiv-co-infekterade anges frekvensen av lamivudinresistens vara cirka 90 % efter fyra års monoterapi (12). Resistensutveckling ses i hög grad även hos patienter med HBe-antigennegativ hepatit B (13).

Tenofovir

Tenofovir är ekvipotent med adefovir *in vitro* (14). Dosen som ges vid hiv-behandling (300 mg per dygn) medför en uttalat god HBV-effekt, och det är konstaterat att i aktuella doseringar är den kliniska effekten av tenofovir bättre än den med adefovir (15).

Behandlingsresultat med interferon

Vid behandling med alfa-interferon i monoterapi förefaller behandlingssvaret vara sämre vid samtidig hiv-infektion (16). För närvarande finns ingen studie publicerad avseende resultat med pegylerat interferon.

Hos hiv-negativa patienter är frekvensen av serokonversion (HbeAg) densamma med peg-interferon i monoterapi som med peg-interferon + lamivudin (17). Studier med peg-interferon +/- nyare mer potent nukleosidanalog finns ej rapporterade. Således finns i dagsläget ej stöd för tillägg av nukleosidanalog vid behandling med peg-interferon.

Peg-interferon under senare fas av hepatit B-behandling (dvs. efter längre tids effektiv behandling med nukleosidanaloger) i syfte att påskynda serokonversion är ej studerat. Sannolikheten för att detta skulle vara framgångsrikt ses som mindre troligt, då sådan respons ses i mycket låg frekvens vid primär peg-interferonbehandling av patienter med låg inflammationsnivå och låga virustal.

Behandlingsresultat med tenofovir + 3TC/FTC

Eftersom hiv för närvarande behandlas kontinuerligt, och tenofovir respektive 3TC/FTC har mycket god effekt på båda virus, är behandlingsstrategin speciell för hiv/HBV-co-infekterade patienter. Tenofovir/FTC (Truvada) blir härigenom ett naturligt val för dessa patienter – förutsatt att vi med tillräckligt hög säkerhet kan säga att risken för resistensutveckling (hepatit B) är mer eller mindre försumbar. Eftersom data är begränsade föreligger ett specifikt problem; för hiv har man kunnat utvärdera att hiv-RNA < 50

Tabell II. Utfall med tenofovir +/- 3TC/FTC hos HBV/hiv-patienter (HBeAg-positiva).

	Schmutz ¹	Benhamou ²	Van Bömmel ³
Antal	75	54	35 (31 HBeAg+)
Hiv-status	Positiv	Positiv	Positiv 21 Negativ 14 Varav Transpl 5
Pre-existerande 3TC-resistens	100 %	70 %	100 %
Design	Retrospektiv: Med (25) eller utan (50) 3TC.	Retrospektiv: 3TC med i 80 % av fallen.	Retrospektiv: 3TC med i 10/21 hiv-patienter.
Duration, median (range) mån.	30 (6–52)	12 (8–17)	(18–32)
Odetekterbar HBV-DNA (det limit, cps/mL)	Vecka 24: 100 % Vecka 48: 100 % ($< 1\ 000$ kopior/mL)	16/54 uppnådde odet. HBV-DNA (< 200); samtliga dessa hade sedan kvarstående odetekterbart HBV-DNA.	Vecka 24: 78 % Vecka 48: 100 % (< 400 kopior)
Andel HBeAg-loss Tid till HBeAg-loss Anti-HBe HBsAg-loss	21/75 (28 %) Cirka 12 månader (7–24) N/A N/A ?	4/54 (7 %) N/A 2/4 0	11/31 (35 %) 11 (6–17) N/A 5/31
Kommentar	Ingen skillnad i resultat +/- 3TC. Ingen tenofovirresistens sågs.	Ingen tenofovirresistens sågs.	Ingen tenofovirresistens sågs.

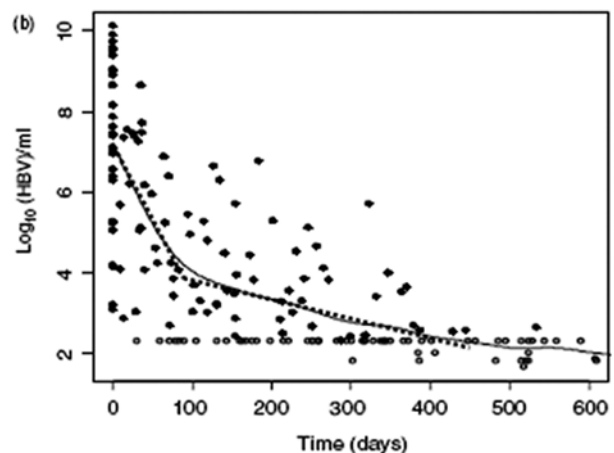
¹ Schmutz (18)² Benhamou (19)³ van Bömmel (20)

kopior korrelerar väl med fortsatt framgångsrik behandling – utan resistensutveckling. Vid kronisk hepatit B finns inte den typen av kunskap ännu tillgänglig för behandling med nyare nukleosidanaloger under långa tidsperioder. Nedgången av HBV-DNA med tenofovir (+/- 3TC) är relativt långsam; patienter fortsätter att bli odetekterbara (< 200 respektive < 400 kopior/mL) också i intervallet sex till tolv månader. Med de känsligaste metoderna hittas HBV-DNA i plasma hos majoriteten av patienterna även efter längre tids behandling, emedan i princip alla hamnar < 400 kopior/mL efter nio till tolv månaders behandling. I ytterligare en långtidsuppföljning (ej i Tabell II) följdes 28 patienter (varav 24 HBeAg + och de flesta med lamivudinresistent virus), med tenofovirbehandling under sex månader till två och ett halvt år; HBV-nedgången var bifasisk och tid till odetekterbart HBV-DNA (< 200 kopior/mL) var median nio månader – beroende på hur hög virusmängden var basalt, Figur 1 (21). Inte heller i denna studie sågs viralt rebound, eller resistensutveckling.

Om kvarvarande låg virusnivå innebär en risk för resistensutveckling i det långa loppet kan för närvarande ej säkert besvaras, men det samlade intrycket blir att risken för resistensutveckling är mycket liten. Förlust av HBeAg är betydligt långsammare, och än mer så utveckling av anti-HBe – som kan vara en markör för mer stabil övergång till ej replikerande HBV.

I de studier som finns presenterade med lång uppföljning (> 2 år) rapporteras ingen resistensutveckling för tenofovir, trots att det rör sig om patienter med pre-existerande lamivudinresistens. I den enda studie som mera systematiskt studerat den eventuella nyttan av att ha med lamivudin tillsammans med tenofovir hos patienter med pre-existerande lamivudinresistens sågs ingen skillnad i resultat. För HBV monoinfekte-

Figur 1. HBV-DNA över tid under behandling med tenofovir (+/- lamivudin). 28 co-infekterade patienter, varav 24 initialt HBeAg-positiva. Ofyllda ringar: odetekterbart HBV-DNA (< 200 kopior/mL).



rade ska alltid adefovir ges som tilläggsterapi till lamivudin vid lamivudinresistens (22). Detsamma bör gälla för tenofovir.

En studie har retrospektivt specifikt granskat resistensutveckling hos hiv/HBV-patienter med kvarstående detekterbart HBV-DNA trots pågående tenofovirbehandling i minimum sex månader (range 6–18 månader) (23). Metoder med mycket låg detektionsnivå användes (Real-tids PCR; Roche respektive Artus). Två av 43 studerade patienter (varav 35 HbeAg+, 23 med pre-existerande lamivudinresistens) utvecklade resistens mot tenofovir (mutation rtA194T) (båda HbeAg+, pre-existerande lamivudinresistens) efter cirka ett års behandling.

Sammanfattningsvis förefaller resistensutveckling mot tenofovir (givet i funktionell monoterapi) vara mycket ovanlig trots patientuppföljning i över fyra år. Den mutation som hittats (rtA194T) ger resistens *in vitro*, men den kliniska konsekvensen är oklar. Inga data föreligger avseende långtidsbehandling med tenofovir + lamivudin/emtricitabin hos patienter utan pre-existerande lamivudinresistens. Ur ett teoretiskt perspektiv borde risken för resistensutvecklingen vid sådan behandling vara ännu lägre.

Inflammation (flare) under behandling

Under behandling av HBV hos hiv-negativa patienter är det vanligt förekommande med ökad grad av inflammation, som noteras i form av stigande transaminaser. Cirka en fjärdedel av hiv-negativa patienter får en eller fler sådana ”flares” under standardbehandling med peg-interferon med eller utan lamivudin (24). ”Flare” kopplad till samtidig nedgång i HBV-DNA (cirka en tredjedel av fallen) var associerad till ökad utläkning. Förekomsten av denna reaktion är inte systematiskt studerad hos HBV/hiv-co-infekterade, men får antas förekomma. Utöver detta förekommer leverreaktioner vid nyinsatt *antiretroviral terapi* hos co-infekterade (HCV såväl som HBV) med låga CD4-tal, i form av immun-responsreaktion vid stigande CD4-tal (25). Risken för allvarlig ”flare” i samband med insättning av antiretroviral terapi kan tänkas vara lägre om regimen innehåller HBV-aktiva läkemedel, även om inte detta är systematiskt utvärderat.

Konklusion och behandlingsstrategi

Vid behandling av hepatit B hos patienter med samtidig hiv-infektion blir strategin annorlunda eftersom det finns läkemedel med uttalat god effekt på båda virus (tenofovir/emtricitabin som finns som kombinationstablett Truvada, respektive lamivudin), och tillgängliga data talar för att risken för resistensutveckling mot dessa medel i kombination är mycket liten. Användande av direktverkande HBV-läkemedel utan samtidig hiv-behandling kan för närvarande ej rekommenderas, då risk för resistensutveckling mot antiretrovirala läkemedel inte kan uteslutas.

Som bakgrund till aktuell behandlingsrekommendationen beaktas följande:

- Lamivudin/emtricitabin bör i praktiken alltid ingå i hiv-behandling, genom preparatens goda effekt och låga biverkningsprofil. Detta gäller även då det föreligger lamivudinresistens (RT-mutation 184), då en positiv effekt ändå anses föreligga genom reducerad viral fitness (se RAV:s Behandlingsrekommendation för hiv, version 2007 www.RAV.nu).
- Hepatit B, oavsett HBeAg-status, bör aldrig behandlas med endast lamivudin/emtricitabin eftersom resistens snabbt uppkommer.
- HBV-förloppet kan fluktuera på ett svårprediktivt sätt, inte minst under initial fas av hiv-behandling. Därför rekommenderas inte antiretroviral behandling utan samtidig HBV-effekt.
- 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.

Referenser

1. Nunez M, Soriano V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and hiv. *Lancet Infect Dis* 2005;5:374–82.
2. Puoti M, Torti C, Bruno R, et al. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):65–70.
3. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306–10.
4. Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in hiv-infected patients. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):90–4.
5. Delaugerre C, Marcelin AG, Thibault V, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) Type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV)-hiv-coinfected patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1586–8.
6. Mulato AS, Lamy PD, Miller MD, et al. Genotypic and phenotypic characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants isolated from AIDS patients after prolonged adefovir dipivoxil therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1620–8.
7. Sheldon JA, Corral A, Rodes B, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *Aids* 2005;19:2036–8.
8. Japour AJ, Lertora JJ, Meehan PM, et al. A phase-I study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. AIDS Clinical Trials Group 231 Protocol Team. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13:235–46.
9. Margot NA, Miller MD. In vitro combination studies of tenofovir and other nucleoside analogues with ribavirin against HIV-1. *Antivir Ther* 2005;10:343–8.
10. McMahon. CROI;2007:abstrakt 136LB.
11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39.
12. Wolters LM, Niesters HG, Hansen BE, et al. Development of hepatitis B virus resistance for lamivudine in chronic hepatitis B patients co-infected with the human immunodeficiency virus in a Dutch cohort. *J Clin Virol* 2002;24:173–81.

13. Gaia S, Marzano A, Smedile A, et al. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:281–7.
14. Ying C, De Clercq E, Nicholson W, et al. Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobucavir. *J Viral Hepat* 2000;7:161–5.
15. Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006;44:1110–6.
16. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812–22.
17. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–95.
18. Schmutz G, Nelson M, Lutz T, et al. Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. *Aids* 2006;20:1951–4.
19. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006;43:548–55.
20. van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421–5.
21. Lacombe K, Gozlan J, Boelle PY, et al. Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *Aids* 2005;19:907–15.
22. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414–9.
23. Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005;10:727–34.
24. Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg-interferon {alpha}-2b therapy. *Gut* 2005;54:1604–9.
25. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005;28:53–66.

Antiviral resistens

Magnus Lindh

Bakgrund

Kronisk hepatit B med utdragen inflammation eller leverfibros kan behandlas med antingen pegylerat interferon i subkutan injektion eller med antivirala läkemedel som har fördelen att de tas peroralt. De antivirala medel som hittills använts interagerar med polymeraset och verkar främst på den reversa transkriptionen. Den aktiva fickan i reversa transkriptaset (RT) uppvisar stora likheter med RT i hiv med bland annat ett identiskt YMDD- (tyr-met-asp-asp) motiv (1). Flera antiretrovirala preparat har också visat sig ha god effekt även på HBV. Likaledes har mönstren vid resistensmutationer likheter med dem i hiv-RT.

Lamivudin (3TC, Zeffix) är en nukleosidanalog som 1999 registrerades för HBV-behandling i dosen 100 mg/dag. Den fanns tidigare för hiv-behandling under namnet Epivir. Lamivudin har god antiviral effekt med cirka 4–5 log medianreduktion av viremin, bevisad effekt på kliniskt förlopp (2), mycket god tolerans och relativt lågt pris (Tabell I). Nackdelen har visat sig vara hög frekvens återfall efter avslutad behandling och framför allt snabb resistensutveckling (> 50 % efter tre års monoterapi) (2,3). Ett särskilt

problem är att fulminanta skov av hepatit kan utvecklas efter utsättande av behandlingen eller i samband med resistensutveckling, troligen på grund av att immunsvaret blir särskilt kraftigt när det aktiveras efter att ha varit nedreglerat som en effekt av den låga viremin under behandlingen.

Adefovir (Hepsera) är en nukleosidanalog som 2003 registrerades för HBV-behandling i dosen 10 mg/dag. Det har i rekommenderad dos inte fullt lika god antiviral effekt (3–4 log) som lamivudin och kostnaden är betydligt högre. Toleransen är god utan de problem med njurbiverkan som setts vid högre dosering. Den stora fördelen jämfört med lamivudin är lägre grad av resistensutveckling och god effekt, även om lamivudinresistens redan utvecklats. Det kan förklaras av en annorlunda struktur som tillåter inbindning även i närvaro av de mutationer i YMDD-motivet som förtränger den aktiva fickan. Vid lång tids monoterapi utvecklas dock mutationer i andra, näraliggande positioner (rtA181V och rtN236T) i en frekvens av cirka 5 % per år och dessa mutationer har visat sig åtföljas av stigande viremi och klinisk försämring (4,5).

Tabell I. Priser (2007) på registrerade antivirala medel som kan användas för behandling av hepatit B.

Zeffix (100 mg)	1 531 kr/84 st	6 652 kr/år
Epivir (150 mg och 300 mg)	1 577 kr/50 st	11 512 kr/år
Hepsera (10 mg)	5 162 kr/30 st	62 804 kr/år
Baraclude (0,5 mg och 1 mg)	5 162 kr/30 st	62 804 kr/år
Viread (245 mg)	4 035 kr/30 st	49 092 kr/år
Emtriva (200 mg)	2 082 kr/30 st	25 331 kr/år
Truvada (200 + 245 mg)	6 070 kr/30 st	73 851 kr/år

Entecavir (Baraclude) är en nukleosidanalog som 2006 registrerades för HBV-behandling i dosen 0,5 eller 1 mg/dag. Den har god antiviral effekt (median > 5 log) och har hittills visat låg frekvens av resistensmutationer (6,7), vilka främst utvecklas om behandling tidigare givits med lamivudin (8,9). Det finns en viss korsresistens med lamivudin, vilken förstärks av mutationerna rtT184, rtS202 eller rtM250.

Telbivudin (Sebivo) är en nukleosidanalog som 2007 har registrerats för HBV-behandling i dosen 100 mg/dag. Den har god antiviral effekt (median > 5 log) (10). Utvecklingen av resistensmutationer är ofullständigt känd, men *in vitro* har telbivudin ned-satt effekt på lamivudinresistenta stammar (korsresistens) (11).

Tenofovir (Viread) är en nukleosidanalog som 2002 registrerades för hiv-behandling i dosen 245 mg/dag. Den har även funnits ha mycket god effekt på HBV (> 5 log reduktion) (12). Den antivirala effekten mot HBV har befunnits vara kraftigare än adefovir, med nästan 2 log större medelreduktion av viremin och en sänkning under 10^5 kopior/mL hos 100 % jämfört med 44 % för adefovir (13). Det är oklart i vilken mån skillnaden betingas av att den rekommenderade dosen av adefovir är relativt låg. En doseringsskillnad skulle kunna förklara varför tenofovir i högre grad än adefovir tycks ge njurskada. Tenofovir uppvisar liksom adefovir låg grad av korsresistens med lamivudin (11), och troligen förmedlar mutationer som ger resistens mot adefovir även resistens mot tenofovir. Dessutom har mutationen rtA194T rapporterats mediera resistens om den förekommer ihop med mutationer i aminosyra 204 och 180.

Emtricitabin (Emtriva) är en nukleosidanalog som 2003 registrerades för hiv-behandling i dosen 200 mg/dag. Den har god antiviral effekt (median > 5 log) (14,15), men har nedsatt effekt på lamivudinresistenta stammar (korsresistens) (11). Den ingår tillsammans med tenofovir i kombinationstabletten Truvada.

Clevudin (FMAU), har god antiviral effekt på HBV (15–17), men har ännu inte registrerats. Resistensutveckling är ofullständigt studerad *in vivo*, men troligen föreligger korsresistens med lamivudin (11).

Kombinationsbehandling

Flera studier har utvärderat kombinationsbehandling, främst avseende antiviral och klinisk effekt, i mindre grad avseende resistensutveckling. Kombination av pegylerat interferon och lamivudin tycks ge större sänkning av viremin och lägre frekvens resistens, men inte högre kvarstående behandlingseffekt (18,19). Kombination av lamivudin och adefovir har inte visats förstärka viremireduktionen eller responsfrekvensen (20), men ger troligen lägre frekvens lamivudinresistens – effekten på adefovirresistensen är oklar. Principiellt borde kombination av medel med olika resistensprofil vara fördelaktig, och det finns en trend mot att använda kombinationsbehandling från början för att undvika resistensutveckling. Det som talar emot primär kombinationsbehandling är att kostnaden ökar, att den kliniska nyttan är ofullständigt dokumenterad och att tillägg av alternativt medel när resistens påvisats verkar fungera väl, åtminstone i ett kort perspektiv.

Resistensmutationer

Vid lamivudinbehandling ses främst mutationer som ger förändring av aminosyra 204 i YMDD-motivet, antingen M204I (YIDD), M204V (YVDD) (3) eller, sällan, M204S (YSDD) (21). Mutation i kodon 180 (L180M) är också vanlig, särskilt ihop med M204V (vars effekt förstärks). Dessa mutationer ger också resistens mot flera av de andra medlen (se Tabell II), men inte mot adefovir eller tenofovir. Vid adefovirbehandling är mutationsutvecklingen långsammare; det typiska mönstret tycks vara N236T tillsammans med A181V (4). För flera preparat är resistensmönstren ofullständigt kända, så Tabell II kommer att behöva uppdateras.

Tidigare numrerades aminosyrorna i RT annorlunda, från kodon 1 i Pol-genen. Numera räknar man i stället från första aminosyran i RT (22). Detta förklarar varför resistensmutationerna tidigare hade annan beteckning; M552V/I (numera M204V/I) och L528M (numera L180M).

Tabell II. Relativ betydelse för resistens av ett urval av mutationer i Pol-genen.

	V173L	L180M	A181V	T184G/ A/I/S	S202G/I	M204V/ I/S	Q215S	N236T	M250V
Lamivudin	+	++				+++			
Adefovir			+				+	+	
Tenofovir			+					+	
Emtricitabin		++				+++			
Entecavir				+	+	+			+
Telbivudin						++			
Clevudin		++				++			

Metoder för mutationsanalys

Standardmetoden för påvisande av resistens är sekvensering av det segment av polymerasgenen som kodar för den aktiva delen av RT. Detta segment ligger mellan nukleotid 650 och 850 i genomet (aminosyra 180–181: nt 668–673; aminosyra 204: nt 740–742; aminosyra 236: nt 836–838). Nackdelen med sekvensering är att den är arbetsintensiv och därmed dyr, och att det kan vara svårt att identifiera begynnande resistensutveckling. Alternativa metoder för påvisande av resistensmutationer har beskrivits, t.ex. RFLP (restriktionsmönster) (23), realtids-PCR (24,25), hybridiseringsstrips (Innolipa) (26) och pyrosekvensering (27). Av dessa har de två förstnämnda nackdelen att de kräver mer specialistkunskap för tolkningen. Innolipa är mer lättanvänt för rutindiagnostik (särskilt för laboratorier som använt Innolipa för HCV-genotypning), men är relativt arbetskrävande och dyrt. Pyrosekvensering är främst lämpad för storskaliga studier. Det finns inga studier som systematiskt jämfört de olika metoderna, utan i regel har varje metod jämförts med sekvensering och då uppvisat god överensstämmelse. Sensitiviteten för att påvisa en mindre fraktion av en mutantstam tycks vara något högre för RFLP och Innolipa (> 10 %) än för sekvensering.

Provmaterialet är serum eller plasma. I regel krävs en HBV-DNA-nivå över 1 000–5 000 kopior/mL för att kunna analysera resistensmutation. Kostnaden för analysen är beroende av hur många prover som analyseras tillsammans och blir därför hög om endast enstaka prover körs. I Sverige är efterfrågan på analyser låg och en rimlig prissättning är 1 500 kr för Innolipa och 1 500–2 000 kr för sekvensering. Lamivudinresistens kan påvisas med realtids-PCR till en lägre kostnad, cirka 700 kr.

In vitro-studier av resistens är svåra att göra eftersom HBV i princip inte kan odlas. Effekter av mutationer kan dock undersökas med särskilda transfektionsbaserade system (4,28), men kan inte utföras i klinisk rutin.

Klinisk användning av analys av resistensmutationer

Grunden för resistenspåvisning är regelbunden mätning av ALAT och HBV-DNA, förslagsvis tre till fyra gånger per år från och med sex månaders behandling med lamivudin, kanske glesare vid adefovirbehandling. Vid stigande HBV-DNA-nivå (> 1 log) bör analys avseende resistensmutationer göras. Teoretiskt kan det finnas ett värde i att analysera avseende mutationer redan innan HBV-DNA-nivån stigit, men det rekommenderas inte i nuläget eftersom klinisk nytta inte visats och kostnaden är hög. Upptäckt av resistens och byte eller tillägg av alternativt medel är av särskild vikt vid behandling av patienter med cirros hos vilka resistensutveckling kan åtföljas av leversvikt.

Referenser

1. Das K, Xiong X, Yang H, et al. Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC). *J Virol* 2001;75:4771–9.
2. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–31.
3. Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, et al. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996;24:714–7.
4. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292–7.
5. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–51.
6. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039–49.
7. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–10.
8. Villet S, Ollivet A, Pichoud C, et al. Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient. *J Hepatol* 2007;46:531–8.
9. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:9002–11.
10. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528–36.
11. Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, et al. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* 2005;10:625–33.
12. van Bommel F, Schernick A, Hopf U, et al. Tenofovir disoproxil fumarate exhibits strong antiviral effect in a patient with lamivudine-resistant severe hepatitis B reactivation. *Gastroenterology* 2003;124:586–7.
13. van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421–5.
14. Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2006;42:126–31.
15. Lim SG, Krastev Z, Ng TM, et al. Randomized, double-blind study of emtricitabine (FTC) plus clevudine versus FTC alone in treatment of chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1642–8.
16. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, et al. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;40:140–8.
17. Peek SF, Cote PJ, Jacob JR, et al. Antiviral activity of clevudine [L-FMAU, (1-(2-fluoro-5-methyl-beta, L-arabinofuranosyl) uracil)] against woodchuck hepatitis virus replication and gene expression in chronically infected woodchucks (*Marmota monax*). *Hepatology* 2001;33:254–66.
18. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–9.
19. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–95.
20. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91–101.

21. Niesters HG, De Man RA, Pas SD, et al. Identification of a new variant in the YMDD motif of the hepatitis B virus polymerase gene selected during lamivudine therapy. *J Med Microbiol* 2002;51:695–9.
22. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;33:751–7.
23. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998;27:1711–6.
24. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670–7.
25. Malmström S, Hannoun C, Lindh M. Mutation analysis of lamivudine resistant hepatitis B virus strains by TaqMan PCR. *J Vir Methods* 2007; In press.
26. Stuyver L, Van Geyt C, De Gendt S, et al. Line probe assay for monitoring drug resistance in hepatitis B virus-infected patients during antiviral therapy. *J Clin Microbiol* 2000;38:702–7.
27. Lindstrom A, Odeberg J, Albert J. Pyrosequencing for detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus. *J Clin Microbiol* 2004;42:4788–95.
28. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41:1391–8.

Kronisk hepatit B och vaccination mot hepatit A

Rune Wejstål

Det finns relativt få artiklar som beskriver behovet av hepatit A-vaccination vid kronisk hepatit B. CDC rekommenderar dock vaccination (1) även om ämnet inte alls berörs i de olika hepatit B-guidelines som tagits fram av t.ex. AASLD (2), EASL(3) och RAV i samarbete med Läkemedelsverket (4).

Innebär hepatit A en ökad risk för svårare leversjukdom hos individer med kronisk hepatit B?

Hepatit A är i allmänhet en självläkande akut infektion utan risk för kroniska resttillstånd och med en relativt låg dödlighet. I en stor epidemiologisk sammanställning från 1995 (5) av 115 000 fall konstateras dock att akut hepatit A i USA oftare innebär en risk för individer med underliggande kronisk leversjukdom (dödlighet 6,4 % jämfört med 0,2 % om ej underliggande leversjukdom). Dödligheten drabbade dock särskilt äldre individer och 72 % var över 49 år. Här beräknade man att dödligheten vid akut hepatit A hos individer med kronisk hepatit B-virusinfektion (HbsAg-positivitet) var så hög som 11,7 % jämfört med 0,2 % utan underliggande hepatit B. Beräkningarna byggde på en skattad förekomst av HbsAg-positivitet i gruppen som insjuknat i hepatit A. I en stor kinesisk studie från ett hepatit A utbrott i Shanghai med 310 000 insjuknade beräknades på samma sätt risken för dödlig utgång vara 5,6 gånger högre om den drabbade var HbsAg-positiv (6). I denna studie var dock dödligheten generellt låg vilket sannolikt återspeglade den låga åldern hos de insjuknade (genomsnittsålder 28 år). I dessa studier finns inga histologiska data angående underliggande svårighetsgrad av hepatit B. Det finns även några mindre studier, som inte är helt konklusiva, men som pekar mot att ju svårare underliggande sjukdom desto större risk. Det finns även en koppling till högre ålder men studierna kan inte säkert differentiera mellan hög ålder och samtidigt mer avancerad histologisk sjukdom.

Blir skyddseffekten vid hepatit A-vaccination lika bra hos individer med kronisk hepatit B?

Detta undersöktes i en studie med svenskt deltagande som publicerades 1998 (7). I allmänhet svarar individer med leversjukdom bra på vaccinet, men ju svårare leversjukdom desto sämre svar (speciellt efter första dosen). Hos de i studien ingående patienterna med kronisk hepatit B (n = 46) fick dock 98 % ett fullgott serologiskt svar efter två doser Havrix. Ingen hade dekompenenserad leversjukdom. Tsang och Sung fann en något lägre andel serokonversion efter första hepatit A-vaccindosen vid hepatit B (80 %) jämfört med 89 % hos friska kontroller (ej signifikant); däremot blev antikroppsniivåerna lägre (8). Cirrotiker svarade långsammare efter första dosen jämfört med icke-cirrotiker.

Betydligt sämre serologiskt svar har man sett vid hepatit A-vaccination av individer med dekompenenserad leversjukdom (65,7 %) (9), av individer som står på väntelista för levertransplantation (48,6 %) (10) eller efter levertransplantation (26,1 %) (11).

Bör vi införa vaccination mot hepatit A hos individer med kronisk hepatit B-virusinfektion?

Även om hepatit A-dödligheten tycks vara större vid underliggande kronisk hepatit B-virusinfektion än hos leverfriska är det flera faktorer att ta hänsyn till inför ställningstagande till allmän hepatit A-vaccination i denna grupp. Studierna enligt ovan tyder på att risken för allvarlig hepatit A framför allt förekommer vid histologiskt avancerad underliggande sjukdom och hög ålder. HbsAg-”bärare” i stabil övervakningsfas och utan påvisad histologisk sjukdom har sannolikt inte större risk för fulminant hepatit A än normalbefolkningen. Risken att bli infekterad med hepatit A i Sverige är mycket liten. Däremot bör man givetvis precis som i normalbefolkningen rekommendera

dera hepatit A-vaccination vid vistelse i länder med större risk. Risken att smittas med hepatit A är dock större för missbrukare, även i Sverige. En stor del av de i Sverige boende HBsAg-positiva individerna är invandrare och i stor utsträckning redan immuna mot hepatit A, varför eventuell vaccination bör föregås av immunitetstestning. Skall man vaccinera tycks bäst serologiskt svar erhållas om den underliggande leversjukdomen är lindrig. Vid mer avancerad leversjukdom bör därför det serologiska svaret efter vaccination kontrolleras.

Referenser

MMWR 1999;48:RR-12, p 27.

1. Lok A, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857–61.
2. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:533–40.
3. Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos vuxna och barn – uppdatering. Information från Läkemiddelsverket 2004;15(4).

4. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995;90:201–5.
5. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shanghai epidemic. I: *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H (eds.). Baltimore:Williams & Wilkins 1991:76–78.
6. Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27:881–6.
7. Tsang SW, Sung JJ. Inactivated hepatitis A vaccine in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1445–9.
8. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001;34:28–31.
9. Smallwood GA, Coloura CT, Martinez E, et al. Can patients awaiting liver transplantation elicit an immune response to the hepatitis A vaccine? *Transplant proc* 2002;34:3289–90.
10. Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, et al. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001;72:272–6.

Hepatit B-virusinfektion och immunsuppression

Per Sangfelt

Bakgrund

Pågående eller ockult hepatit B-virus (HBV)-infektion kan vara en farlig situation för immunsupprimeerade patienter, men är möjlig att förebygga. Denna genomgång syftar till att sammanfatta studier och rekommendationer för patienter med kombinationen HBV och immunsuppressiv behandling. Merparten av data är inhämtade från patienter med hematologiska maligniteter.

Globalt sett uppskattas 2 miljarder individer vara infekterade med HBV med över 350 miljoner kroniskt infekterade (1,2). I högendemiska områden (Sydostasien och Afrika) bedöms över 8 % vara bärare av HBV-ytantigen (HBsAg) till skillnad från människor från USA och Västeuropa med siffror på < 0,5 %. I Sverige beräknas mindre än 1 % vara bärare, varav de flesta finns bland våra immigranter (3).

Individer med kroniskt bärarskap av HBsAg löper 15–40 % risk för framtida komplikationer som kronisk hepatit, levercirros och hepatocellulär cancer (HCC) (4–6). De flesta bärare är dock kliniskt tysta utan tecken på allvarlig leverskada. En del bärare serokonverterar med förlust av HBsAg men kvarvarande antikroppar mot core-antigen (anti-HBc) med ibland lågt men mätbart HBV-DNA, så kallad ockult HBV-infektion. Denna grupp med ockult infektion har på senare år tilldragit sig ett ökat intresse, då fler och fler rapporter har funnit att vissa kan re-konvertera till att återigen bli HBsAg-positiva med ökad mängd HBV-DNA och även aktiv leverinflammation.

Patienter med immunsuppressiv behandling i allmänhet och i synnerhet patienter med hematologiska

sjukdomar kräver speciell hänsyn av flera skäl:

1. Pågående eller ockult HBV-infektion kan behandlas med framgång om den upptäcks. Optimalt är att detta sker innan immunsuppressiv terapi startas, så att så kallad pre-emptiv antiviral behandling kan starta före behandlingen av grundsjukdomen. På detta vis minimeras risken för reaktivering med risk för allvarlig leverskada.
2. Ett viktigt skäl att upptäcka HBV-infektion hos dessa patienter är att de har en klart ökad risk för allvarlig reaktivering med rapporter på 20–50 % bland HBsAg-bärare (7).
3. Påtaglig HBV-reaktivering kan leda till att den övriga behandlingen måste skjutas upp eller avhållas patienten, vilket ger ökad risk för sämre behandling av grundsjukdomen.

Hepatit B-virus "naturalförlopp" vid immunsuppressiv behandling

Individer med kronisk HBV-infektion definierat som HBsAg-bärare genomgår vanligen fyra faser av den kroniska infektionen:

1. Initial tolerant fas (ökad viral replikering med högt HBV-DNA och HBeAg i serum utan eller med beskedliga tecken på leverinflammation).
2. Aktiv immunclearance-fas (sjunkande eller svängande HBV-DNA-nivåer, konvertering till anti-HBe och mer eller mindre tecken på leverinflammation).
3. Immunologiskt inaktiv fas (låga HBV-DNA-nivåer, normala levervärden, konstant anti-HBe-positivitet).

4. Reaktivering med ånyo tecken på leverinflammation, oftast föregånget av stigande HBV-DNA-nivåer (8). Dessa reaktiveringar är potentiellt allvarliga, oavsett om de är inducerade av kemoterapi/immunsuppression eller sker spontant. Inte bara individer med en klassisk kronisk HBV-infektion kan drabbas av dessa reaktiveringar utan även de med ockult och till synes "utläkt" HBV-infektion, även om det är ovanligt.

Riskfaktorer

Riskfaktorer för allvarlig reaktivering av HBV-infektion (kronisk eller ockult) gäller alla patienter som drabbas av blodmaligniteter men även individer med solida tumörer som är kandidater för immunhämmande behandling. I synnerhet de med högt HBV-DNA, manligt kön och i vissa studier förhöjda leverenzymerna bör beaktas (7,9–12).

Läkemedel med ökad association till HBV-reaktivering är steroider och antracykliner (10,13,14). HBV-genomet innehåller ett glukokortikoidkänsligt element som underlättar replikationen, och antracykliner har visats stimulera HBV-DNA-sekretionen (15,16). Naturligt nog verkar det som att ju tyngre immunhämmande behandling patienterna utsätts för desto större är risken för reaktivering (17). De patientgrupper som löper högst risk är de med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation, där frekvenssiffror upp till 50 % rapporterats (18–20). Inom denna högriskgrupp ansåg man att kortikosteroider, avsaknad av anti-HBs hos donatorn och graft versus host (GVHD) var viktiga indikatorer för reaktivering.

Även andra grupper icke-maligna diagnoser som behandlas med immunsuppression (inklusive systemisk steroidbehandling) kan riskera att reaktivera HBV-infektion. Nya terapeutiska monoklonala anti-

kroppar med påtaglig och långvarig immunhämmande effekt som infliximab (anti-TNF), alemtuzumab (anti-CD52) och rituximab (anti-CD20) har alla associerats med reaktivering hos HBsAg-bärare men också hos dem med ockult infektion (21–26).

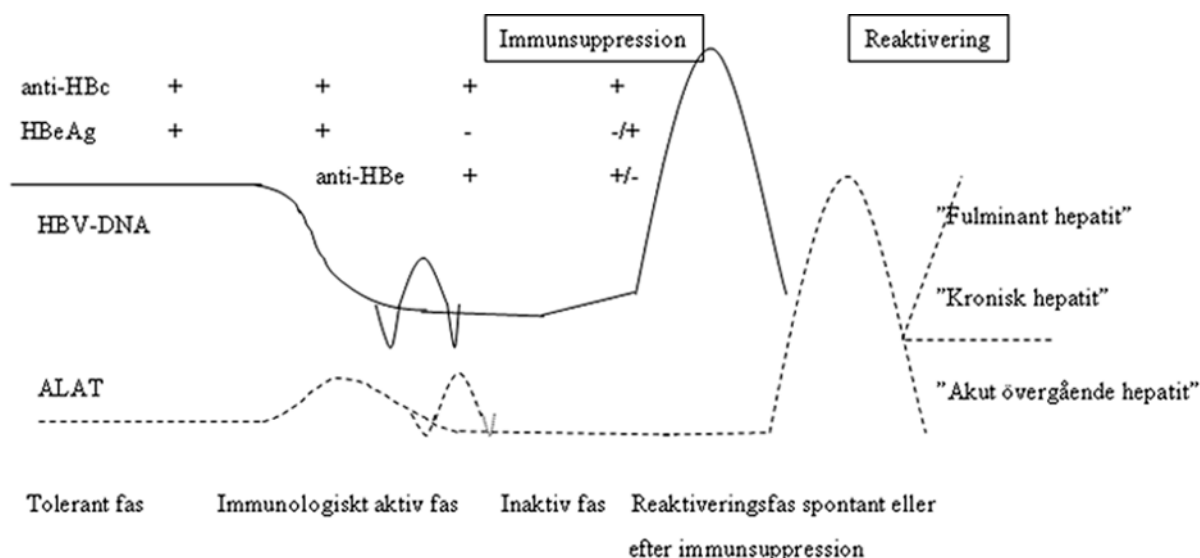
Förebyggande av HBV-reaktivering hos immunhämmande patienter

Preventiva åtgärder bygger på att alla patienter som riskerar att utsättas för immunhämmande behandling screenas serologiskt för HBV-markörer. Vitsen är att de som har tecken på pågående eller ockult infektion ska erbjudas specifik antiviral behandling och att de som inte har tecken på endera ska kunna erbjudas vaccinering (inkluderande donatorer för benmärg och stamceller).

Screening och prevention

Alla patienter som kommer att genomgå benmärgs- eller organtransplantation rekommenderas idag att screenas för HBV-markörer. I första hand analyseras anti-HBc, HBsAg och anti-HBs. Om patienten är seronegativ kan vaccinering övervägas. Eftersom många av dessa patienter inte kan invänta ett vaccinsvar innan den immunhämmande behandlingen startas kan snabbvaccination (0, 1 respektive 3 veckor) övervägas samt att en senare boosterdos ges ett par månader efter det att den immunsupprimerande behandlingen upphört. Monitorering av vaccinsvaret rekommenderas (anti-HBs > 10 IU/L anses vara svar på vaccination). HBsAg-positiva patienter (kroniskt bärarskap där akut infektion inte misstänks) bör skyddas med specifik antiviral behandling före insatt immunhämmande behandling, så kallad pre-emptiv behandling. Hos alla patienter med serologiska tecken på pågående eller ockult/tidigare genomgången HBV-infektion bör kompletterande analyser av HBeAg/anti-HBe (anti-HBc IgM) och HBV-DNA lik-

Figur 1. "Naturalförlopp" vid kronisk HBV-infektion och reaktivering efter immunhämmande behandling med serologimönster, HBV-DNA-nivåer, och ALAT-nivåer.



som leverenzymmer/funktion göras.

Ett speciellt problem är de patienter som uppvisar enbart ett positivt anti-HBc-test men där HBV-DNA är negativt liksom övriga serologiska markörer. Om detta står för ett falskt positivt anti-HBc eller om det signalerar en ockult infektion (cccDNA inkorporerat i hepatocyterna) med risk för senare reaktivering kan vara svårt att avgöra. Denna patient rekommenderas en boosterdos HBV-vaccin med analys av anti-HBs-svaret två till fyra veckor senare. Om patienten uppvisar ett anti-HBs-svar > 10 IU/L indikerar detta kvarvarande immunitet mot tidigare infektion och en låg men inte utesluten risk för reaktivering.

Behandling av pågående eller ockult HBV-infektion vid immunsuppression

Nyligen har nya och högpotenta antivirala läkemedel klart förbättrat våra möjligheter att behandla och förebygga HBV-reaktivering hos immunsupprimerade patienter. Standardbehandling har varit lamivudin, en nukleosidanalog, som vi nu har över tio års erfarenhet av. Detta preparat har en snabb och effektiv antiviral effekt med minimala toxiska bieffekter men har en hög risk för resistensutveckling. Utöver lamivudin har under senare år flera nya preparat lanserats och idag finns adefovirdipivoxil samt entecavir tillgängliga. Av dessa tre preparat verkar entecavir ha högst antiviral potens. Risken för resistensutveckling är lägre för de senare preparaten jämfört med lamivudin, åtminstone under de första åren, och de är fortsatt effektiva vid lamivudinresistenta virusstammar (27–29).

Interferon-alfa är på grund av sina bieffekter med trombocytopeni och leukopeni mindre lämpligt för denna kategori patienter även om vissa studier visat viss effekt under kemoterapi (30).

Behandling av reaktivering

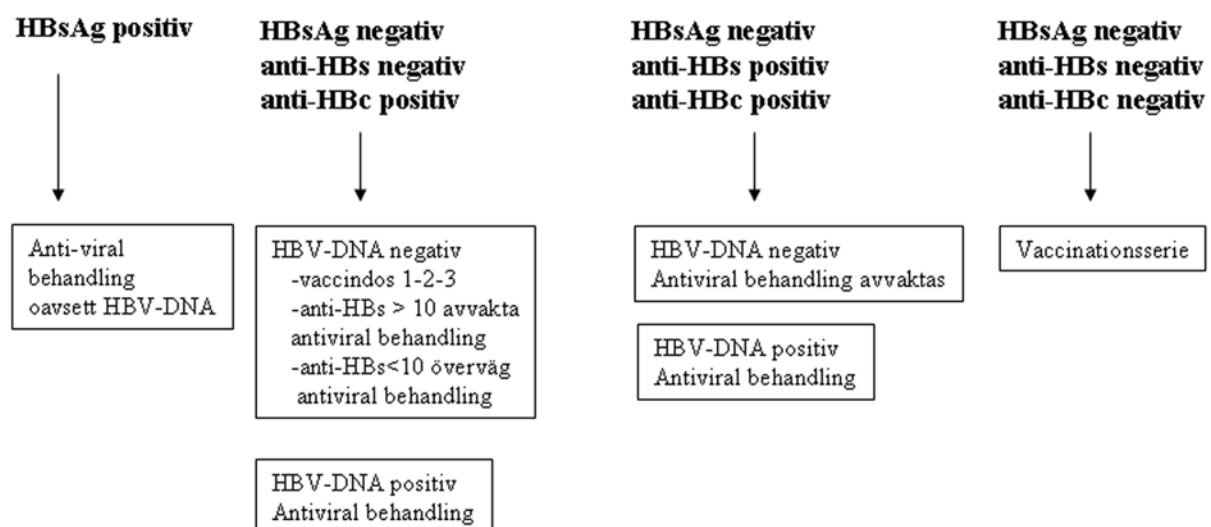
Det saknas prospektiva placebokontrollerade studier avseende denna patientkategori och det lär inte heller vara etiskt att utföra dylika framgent, då belägg ändå är starka för att snabbt insatt antiviral behandling vid en reaktivering snabbt hämmar virusreplikationen och minskar risken för leverskada och möjliggör fortsatt immunhämmande behandling. Vid mer uttalad leverskada/dekompensation är det inte säkert att den antivirala behandlingen är tillräcklig och mortalitet upp till 40 % finns rapporterat (31). Slutsatsen blir att så snart reaktivering konstateras ska specifik antiviral behandling startas.

Pre-emptiv behandling

Flera rapporter pekar på fördelar med pre-emptiv behandling. I tolv olika studier med över 200 patienter med risk för reaktivering gavs pre-emptiv behandling med lamivudin och en beräknad reduktion från 25–85 % till 0–9 % beräknades uppnås jämfört med historiska kontroller (32).

Det saknas data för när den pre-emptiva behandlingen ska startas, men med tanke på den antivirala kinetiken med initial snabb virusminskning torde tre till fyra veckor före immunsuppression vara tillräckligt, åtminstone före start av densamma. Likväl som tidpunkt för start av den antivirala behandlingen vet vi inte hur länge behandlingen ska pågå sedan immunhämmande terapi avslutats. Faktorer som HBV-DNA-nivåer och serologiskt mönster och eventuell leverskada och kvarvarande immunitetsläge får sammanvägas och generella rekommendationer synes svåra att ge idag, varför individualisering rekommenderas i det enskilda fallet.

Figur 2. Screening och riktlinjer för prevention av hepatit B-virusreaktivering vid immunsuppressiv behandling.



Referenser

1. Margolis HS. Hepatitis B virus infection. *Bull World Health Organ* 1998;76(Suppl 2):152–3.
2. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395–403.
3. Struve J, Giesecke J, Olcen P, et al. Prevalence of hepatitis B virus markers in Sweden: a community-based serosurvey of 4,000 young Swedish adults. *Am J Epidemiol* 1992;135:409–17.
4. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2(8256):1129–33.
5. Hall AJ, Winter PD, Wright R. Mortality of hepatitis B positive blood donors in England and Wales. *Lancet* 1985;1(8420):91–3.
6. Dodd RY, Nath N. Increased risk for lethal forms of liver disease among HBsAg-positive blood donors in the United States. *J Virol Methods* 1987;17:81–94.
7. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299–307.
8. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):173–81.
9. Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306–11.
10. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182–8.
11. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324–30.
12. Zhong S, Yeo W, Schroder C, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat* 2004;11:55–9.
13. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320–8.
14. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209–20.
15. Hsu CH, Hsu HC, Chen HL, et al. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004;24(5A):3035–40.
16. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaal Y, et al. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1627–31.
17. Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:14–20.
18. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998;66:616–9.
19. Knoll A, Boehm S, Hahn J, et al. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:925–9.
20. Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005;79:616–9.
21. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006;65:983–9.
22. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005;74:254–8.
23. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102:1930.
24. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, et al. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1085–9.
25. Niscola P, Del Principe ML, Maurillo L, et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen-negative patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia after rituximab therapy. *Leukemia* 2005;19:1840–1.
26. Sarrecchia C, Cappelli A, Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J Infect Chemother* 2005;11:189–91.
27. Chang TT, Lai CL. Hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006;355:322–3; author reply 323.
28. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–20.
29. Osborn MK, Lok AS. Antiviral options for the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1030–4.
30. Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, et al. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004;83:270–5.
31. Markovic S, Drozina G, Vovk M, et al. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2925–30.
32. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699–712.

Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos barn

Björn Fischler, uppdatering av ursprunglig version skriven av Ann Söderström 2000

Bakgrund

De flesta barn med hepatit B smittas tidigt i livet antingen i samband med förlossning (vanlig smittväg i Asien där fertila kvinnor i hög grad är HBeAg-positiva) eller under småbarnsåren. Risken att utveckla en kronisk infektion är omvänt proportionell till ålder vid smittotillfället, < 1 år 90 % risk, > 5 år 5–10 % risk. Barn som smittas med hepatit B-virus tidigt i livet går in i en toleransfas med höga virusnivåer men sparsamt med inflammation i levern. Studier från Sydeuropa visar att 80 % av barnen, efter en immunaktiveringsfas, spontant serokonverterar före vuxen ålder, med en årlig frekvens HBeAg-serokonversion på 15 % (1,2). Långtidsuppföljning från Asien visar lägre motsvarande årlig frekvens på 2–5 % (3). Barn som ej tar sig ur immunaktiveringsfasen löper risk för bestående leverskada som ett resultat av den pågående inflammationen i levern.

Hepatit B-smitta tidigt under barnåren ger sällan upphov till kliniska symtom, vilket innebär att infektionen ofta kan pågå obemärkt. Från skolåldern och framför allt i tonåren ger däremot förvärvad hepatit B upphov till mer påtagliga och "vuxenlika" kliniska symtom.

Även om kronisk hepatit B-virus (HBV)-infektion hos barn vanligen är asymtomatisk förekommer i enstaka fall tidig utveckling av cirros och/eller levercancer (1,2).

Behandling med konventionellt interferon leder hos cirka 30 % av patienterna (jämförbara resultat vuxna och barn) till serokonversion (clearance av HBeAg och utvecklande av anti-HBe), normalisering av ALAT, sänkning av eller odetekterbara HBV-DNA-nivåer och minskad inflammatorisk aktivitet i levern. Liknande eller något sämre effekt erhålls vid behandling med lamivudin. Kombinationen av dessa båda preparat tycks inte erbjuda någon förbättring i utfall (4,5).

Vilka barn ska behandlas?

De barn som svarar bäst på behandling är de som har tecken på immunaktivering i form av förhöjt ALAT, medelhögt HBV-DNA (< 100 pg/mL alternativt < 300 miljoner kopior/mL) eller högre grad av inflammation i leverbiopsi (6–8). Dessa parametrar är också de som antyder god chans till spontan serokonversion från HBeAg till anti-HBe. En statistisk modell för att försöka särskilja prediktiva faktorer för spontan serokonversion och för serokonversion efter interferonbehandling har publicerats (9).

Flera studier visar att interferonbehandling accelererar spontan serokonversion, men vid långtids-

uppföljning finner man ingen signifikant skillnad i frekvens av serokonversion mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp (10,11). Vinsten med att tidigarelägga serokonversionen med antiviral behandling skulle vara att minska risken för leverskada genom att bryta inflammationsprocessen i levern tidigare och att minska integrationen av HBV-DNA i hepatocytterna. Därutöver ses en högre frekvens av HBsAg-negativitet i behandlingsgrupp jämfört med kontrollgrupp vid långtidsuppföljning. Detta gäller speciellt de barn som serokonverterar tidigt under behandling (10). Långtidsstudier hos vuxna visar att interferonbehandling förbättrar överlevnad och minskar risken för cirrosutveckling (12,13). En nyligen publicerad långtidsuppföljning hos barn kunde inte påvisa någon inverkan på cirrosutveckling (10). Å andra sidan är hepatit B-associerad cirros hos barn sällsynt och förefaller snarare vara en tidig komplikation än resultat av en långvarig kronisk inflammation i levern (1). Trots serokonversion kan cirros och hepatocellulär cancer utvecklas senare i livet (3,12). Någon bra markör för att välja ut de barn som löper störst risk att utveckla leverskada saknas. I en studie från Asien visade man att ett år efter det att man noterat det första förhöjda ALAT-värdet har ungefär 50 % av barnen serokonverterat; frekvensen ökar desto högre ALAT (15). Barn som serokonverterat antingen spontant eller efter interferonbehandling har låga virusmängder och normala ALAT-nivåer. Till skillnad från vuxna är det hos barn ovanligt med aktiv hepatit efter serokonversion till anti-HBe och erfarenhet av behandling av anti-HBe-positiva barn saknas.

Behandlingsschema

Störst erfarenhet finns fortfarande för konventionellt interferon, där rekommenderad dos är 5 MU/m² alfa-interferon subkutant tre gånger/vecka i sex månader (6). Förbehandling med prednisolon rekommenderas ej. Med ledning av publicerade vuxenstudier är det rimligt att anta att behandling med pegylerat interferon dels skulle vara mer effektivt och dels erbjuda vissa praktiska fördelar framför konventionellt interferon även vid pediatrik behandling. I en nyligen publicerad studie avseende farmakokinetik och behandlingsutfall vid monoterapi med peg-interferon alfa2a (40 kd) för pediatrik hepatit C-behandling visade sig dosen 100 µg/m² vara adekvat vid behandling av barn i åldern 6–18 år (17).

Varken behandling med lamivudin ensamt eller i kombination med någon av interferonsorterna tycks erbjuda vinster jämfört med enbart interferon (4,5).

Behandlingsresultat

Behandlingsresultaten i flera kontrollerade studier ligger mellan 3 och 66 % räknat i HBsAg-serokonversion (Tabell I). Den stora skillnaden i behandlingsresultat kan sannolikt förklaras av olika grad av immunaktivering hos barnen vid inklusion i de olika studierna. Den genomsnittliga siffran för serokonversion i studierna som redovisas i tabellen är 30 % för behandlade barn (109 av 364) och motsvarande siffra för obehandlade kontroller blir 12 % (32 av 273). Längre uppföljningstid ger i allmänhet en högre frekvens serokonversion i kontrollgruppen. I de europeiska studierna är huvudsakligen barn med förhöjda transaminaser inkluderade, medan de asiatiska studierna framför allt beskriver barn med normala transaminaser. Barn som är vertikalt smittade har ofta en längre toleransfas och svarar sämre på behandling. Bruguera, et al. (20) visade att ingen av de vertikalt smittade jämfört med 72 % av de horisontellt smittade barnen i deras studie svarade på behandling. En nyligen publicerad studie från London antyder att sekventiell behandling till barn i toleransfas med först lamivudin i två månader och därefter tillägg av interferon till sammanlagt ett års behandling kan ge bättre utfall avseende kvarstående virologisk respons än monoterapi med ettdera av dessa preparat (21).

Hos barn förefaller HBsAg-serokonversion och ALAT-normalisering vara stabila såväl efter interferonbehandling som efter spontan serokonversion (22). I konsensusutlåtande från 1999 (6) rapporterades relaps i form av återkomst av HBV-DNA tillsammans med ALAT-stegring hos 1–6 % av barnen som serokonverterat. HBsAg-serokonversion noterades hos 3–20 % i de olika studierna i Tabell I. Sammantaget blev 4,9 % av barnen i behandlingsgrupperna jämfört med 0,3 % i kontrollgrupperna HBsAg-negativa.

Leverbiopsier före och efter behandling visar en signifikant skillnad i histologi mellan responders och non-responders (23,24). Någon skillnad mellan behandlade och obehandlade barn som serokonverterat i form av reaktivering eller histologisk förbättring kunde ej påvisas. Förekomst av precore-mutationer hos barn har inte visat någon påverkan på behandlingsresultat med interferon (25). Det finns få cost-benefit-analyser av interferonbehandling av barn med kronisk hepatit B-infektion (26) och det är svårt att värdera medicinska vinster med att tidigarelägga serokonversion. Det är inte visat att frekvensen av cirros eller levercancer minskar hos interferonbehandlade barn; sådana studier är å andra sidan svår genomförbara. Genom att påskynda serokonversion förkortar man den högviremiska fasen som innebär ökad risk för smitta, vilket är en faktor som också bör beaktas.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid interferonbehandling är feber och influensaliknande symtom, som uppträder hos cirka 80 % under de första veckorna

av behandlingen men som därefter brukar försvinna. Besvären kan dämpas med paracetamol. Anorexi och viktnedgång uppträder hos cirka en tredjedel av barnen och asteni och/eller huvudvärk hos cirka 20 %. Hårfall ses hos cirka 10 %. Den sammanlagda erfarenheten från konsensusutlåtandet 1999 var att endast 18 av 1 122 interferonbehandlade barn ej kunnat fullfölja behandlingen. Den vanligaste orsaken till avbrytande var feberkramper (6). Den vanligaste orsaken till dosreduktion eller utsättande av behandling är neutropeni som i ett poolat material uppträdde i en frekvens av 22 % (6). Biverkningarna är reversibla. Jämfört med vuxna ses färre allvarliga biverkningar som hjärt-, lung- eller njurbiverkningar, autoimmuna sjukdomar och hypo- eller hypertyreoidism.

Gottrand, et al. studerade viktutveckling hos elva barn 4–16 år gamla som fick interferon i doser 5–10 MU/m² tre gånger per vecka under sex månader (27). Viktnedgången var i medeltal 1,4 kg vilket motsvarade 4,5 % av ingångsvikten. Maximal vikt-nedgång noterades efter tre månaders behandling. Tredje till sjätte behandlingsmånaden ökade vikten igen men var ej normaliserad förrän sex månader efter avslutad behandling. Avseende längdtillväxt sågs i två olika studier ingen säker påverkan efter sex månaders behandling med interferon i doser mellan 5 och 10 MU/m² tre gånger per vecka. Om man utsträckte behandlingen till tolv månader så föll 40–50 % av patienterna en standarddeviation (8,28). De flesta hade dock en återhämtning efter utsatt behandling men ännu efter tolv månader hade inte alla barn återgått till sin längdkurva. De flesta författare förordar därför att man undviker behandling under perioder med kraftig tillväxt, det vill säga före tre års ålder och i samband med puberteten.

Nyare preparat

I en randomiserad studie behandlades 199 barn i åldern 2–17 år i ett år med lamivudin i dosen 3 mg/kg, dock maximalt 100 mg/dag, och 97 med placebo. Virologisk respons (definierat som förlust av HBsAg vid prov efter avslutad behandling) sågs hos 23 % i behandlingsgruppen och 13 % i placebogruppen ($p = 0,04$). Bäst behandlingseffekt sågs hos patienter med ALAT > 5 gånger övre normalområdesgränsen före behandlingsstart (29). Fortsatt behandling med lamivudin under ytterligare två år gav ytterligare fall med virologisk respons, men samtidigt även tilltagande andel patienter med YMMD-mutanter (30).

Det finns idag inga publicerade studier avseende användning av adefovir, entecavir eller tenofovir till barn med hepatit B. Sistnämnda preparat har dock givits i kontrollerade studier till hiv-infekterade barn. Med en dosering av 175–300 mg/m² sågs påtaglig transaminasstegring som föranledde avbrytande hos två av 18 patienter och signifikant minskning av bendensitet hos ytterligare två patienter (36).

Tabell I. Kontrollerade behandlingsstudier med interferon +/- prednisolon till barn med kronisk hepatit B-infektion.

Behandlingsschema							
Ref	Antal patienter	IFN dos 3 ggr/vecka	Beh-tid	(Beräknad total-dos)	Uppföljningstid (mån)	HbeAg-clearance (HBV-DNA under detektionsnivå) %	Typ av IFN
(18)	12	IFN 10 MU/m ² Kontrollgrupp	3,5 mån	(330 MU/m ²)	15	8 (17)	r-IFN alfa 2a
	12					8 (17)	
(19)	31	Prednisolon 6 v IFN 5 MU/m ² IFN 5 MU/m ² Kontrollgrupp	4 mån	(240 MU/m ²)	18	13 (16)	r-IFN alfa 2b
	29		4 mån	(240 MU/m ²)		3 (3)	
	30					0	
(23)	12	IFN 10 MU/m ² Kontrollgrupp	3 mån	(360 MU/m ²)	15	33 (33)	r-IFN alfa 2a
	12					25 (25)	
(24)	12	IFN 10 MU/m ² IFN 5 MU/m ² Kontrollgrupp	6 mån	(720 MU/m ²)	9	58 (58)	r-IFN alfa 2b
	12		6 mån	(360 MU/m ²)		42 (42)	
	12					17 (17)	
(31)	10	IFN 3 MU IFN (ej doserat/ m ²) Kontrollgrupp	12 mån	(468 MU)	6	20 (30)	r-IFN alfa 2a
	10					10 (10)	
(32)	29	IFN 9 MU/m ² kontrollgrupp	4 mån	(450 MU/m ²)	8	38 (48)	r-IFN alfa 2b
	25					8 (8)	
(33)	22 21	Prednisolon 4 v IFN 3 MU/m ² Kontrollgrupp	12 mån	(468 MU/m ²)	8	41 (41) 9,5 (9,5)	r-IFN alfa 2a
(34)	20	IFN 7,5 MU/m ² IFN 3 MU/m ² Kontrollgrupp	6 mån	(585 MU/m ²)	12	30 (35)	r-IFN alfa 2a
	19		6 mån	(234 MU/m ²)		21 (37)	
	37					13,5 (21)	
(10)	9	Prednisolon 6 v IFN 10 MU/m ² IFN 10 MU/m ² Kontrollgrupp	12 mån	(1 560 MU/m ²)	24	56 (56)	r-IFN alfa 2b
	12		12 mån	(1 560 MU/m ²)		66 (66)	
	9					33 (44)	
(16)	34	Prednisolon 4 v IFN 5 MU/m ² IFN 5 MU/m ² Kontrollgrupp	3 mån	(190 MU/m ²)	18	38 (41)	lymf-IFN alfa-n1
	30		3 mån	(190 MU/m ²)		40 (37)	
	31					16 (26)	
(35)	70	IFN 6 MU/m ² Kontrollgrupp	4-6 mån	(297-441 MU/m ²)	6	26 (26)	r-IFN alfa 2b
	74		11 (11)				

Referenser

- Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol* 1998;29:184-90.
- Bortolotti F, Cuido M, Bartolacci S, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: Final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43:556-62.
- Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, et al. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92.
- Sokucu S, Gokce S, Suoglu OD, et al. Comparison of interferon monotherapy with interferon-lamivudin combination treatment in children with chronic hepatitis B. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:136-9.
- Ozgenç F, Dikici B, Targan S, et al. Comparison of antiviral effect of lamivudin with interferon-alpha2a versus -alpha2b in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2004;9:23-6.
- Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children (see comments). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:163-70.
- Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:131-7.
- Vajro P, Migliaro F, Fontanella A, et al. Interferon: a meta-analysis of published studies in pediatric chronic hepatitis B. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61:219-23.

9. Comanor L, Minor J, Conjeevaram HS, et al. Statistical models for predicting response to interferon-alpha and spontaneous seroconversion in children with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2000;7:144-52.
10. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B (see comments). *Gut* 2000;46:715-8.
11. Vo Thi Diem H, Bourgeois A, Bontems P, et al. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:141-5.
12. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-7.
13. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B (see comments). *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
14. Fujisawa T, Komatsu H, Inui A, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:201-6.
15. Lee PI, Chang MH, Lee CY, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12:657-60.
16. Gregorio GV, Jara P, Hierro L, et al. Lymphoblastoid interferon alfa with or without steroid pre-treatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996;23:700-7.
17. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:499-505.
18. Lai CL, Lok AS, Lin HJ, et al. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987;2(8564):877-80.
19. Lai CL, Lin HJ, Lau JN, et al. Effect of recombinant alpha 2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med* 1991;78(286):155-63.
20. Bruguera M, Amat L, Garcia O, et al. Treatment of chronic hepatitis B in children with recombinant alfa interferon. Different response according to age at infection. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:296-9.
21. D'Antiga L, Aw M, Atkins M, et al. Combined lamivudin/interferon-alpha treatment in «immunotolerant» children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr* 2006;148:228-33.
22. Ruiz-Moreno M, Otero M, Millan A, et al. Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:572-5.
23. Ruiz Moreno M, Jimenez J, Porres JC, et al. A controlled trial of recombinant interferon-alpha in Caucasian children with chronic hepatitis B. *Digestion* 1990;45:26-33.
24. Ruiz Moreno M, Rua MJ, Molina J, et al. Prospective, randomized controlled trial of interferon-alpha in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991;13:1035-9.
25. Cabrerizo M, Bartolome J, Ruiz-Moreno M, et al. Distribution of the predominant hepatitis B virus precore variants in hepatitis B e antigen-positive children and their effect on treatment response. *Pediatr Res* 1996;39:980-4.
26. Louis Jacques O, Olson AD. Cost-benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:25-32.
27. Gottrand F, Michaud L, Guimber D, et al. Influence of recombinant interferon alpha on nutritional status and growth pattern in children with chronic viral hepatitis. *Eur J Pediatr* 1996;155:1031-4.
28. Iorio R, Pensati P, Botta S, et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:984-90.
29. Jonas M, Kelly DA, Mizerski J, et al. Clinical trial of lamivudin in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-13.
30. Sokal EM, Kelly DA, Badia IB, et al. Long-term Lamivudin therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225-32.
31. Utili R, Sagnelli E, Galanti B, et al. Prolonged treatment of children with chronic hepatitis B with recombinant alpha 2a-interferon: a controlled, randomized study. *Am J Gastroenterol* 1991;86:327-30.
32. Sokal EM, Wirth S, Goyens P, et al. Interferon alfa-2b therapy in children with chronic hepatitis B. *Gut* 1993;34(Suppl 2):87-90.
33. Utili R, Sagnelli E, Gaeta GB, et al. Treatment of chronic hepatitis B in children with prednisone followed by alfa-interferon: a controlled randomized study. *J Hepatol* 1994;20:163-7.
34. Barbera C, Bortolotti F, Crivellaro C, et al. Recombinant interferon- alpha 2a hastens the rate of HBeAg clearance in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1994;20:287-90.
35. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-95.
36. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics* 2005;116:846-54.