

# Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2023 – Behandlingsrekommendation

Läkemedelsverket tog i samverkan med Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) fram en ny behandlingsrekommendation för hepatit C vid ett expertmöte i april 2015. Denna har uppdaterats flera gånger under perioden 2016-2021 och har nu genomgått en större revision under vintern 2022-23.

## De viktigaste förändringarna i denna nya version är:

- Handläggning i enlighet med nyligen publicerad nationell plan för eliminering av hepatit C som hälsoproblem i Sverige.
- Läkemedel som inte längre är tillgängliga i Sverige har tagits bort ur rekommendationen
- Tillägg av rekommendation om förenklad utredning och behandling i utvalda fall.

## Innehåll

1. Förekomst och prognos .....	2
2. Eliminering av hepatit C.....	2
3. Akut HCV-infektion.....	2
4. Kronisk HCV-infektion.....	2
4.1 Bedömning av fibrosstadium och övrig utredning .....	2
4.2 Indikation för behandling.....	3
4.3 Bedömning av faktorer som påverkar behandlingsval och sannolikhet för SVR .....	3
4.4 Resistens mot antivirala läkemedel.....	3
4.5 Inför behandling av kronisk HCV-infektion .....	3
4.6 Provtagning.....	4
5. Behandling av kronisk HCV-infektion .....	4
5.1 Behandling vid kompenserad leversjukdom hos patienter utan tidigare erfarenhet av DAA-behandling .....	4
5.2 Behandling vid dekompenenserad levercirros (Child-Pugh B eller C).....	5
5.3 Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner vid behandling med DAA.....	5
5.4 Kontraindikationer och biverkningar .....	6
5.5 Monitorering under behandlingen.....	6
5.6 Uppföljning efter behandling .....	6
5.7 Behandling av patienter som tidigare fått DAA behandling (återbehandling) .....	6
6. Behandling av särskilda patientgrupper .....	7
6.1 Antiviral behandling av patienter som accepterats för levertransplantation .....	7
Rekommendation för provtagning under tiden på väntelista för transplantation.....	7
Handläggning vid transplantation .....	7
Behandling efter levertransplantation .....	8
6.2 Behandling före eller efter annan organ- eller stamcellstransplantation.....	8
6.3 Behandling av patienter med njurinsufficiens .....	8
DAA vid nedsatt njurfunktion.....	8
6.4 Behandling av patienter med samtidig infektion med HCV och Hepatit B virus.....	9
6.5 Behandling av patienter med samtidig infektion med HCV och HIV .....	9
6.6 Patienter med pågående eller nyligen avslutat substansbruk.....	9
6.7 Barn och ungdomar (<18 år) med kronisk HCV-infektion.....	10
Utredning och ställningstagande till behandling .....	10
7. Förkortningar .....	11
8. Referenser.....	12

## 1. Förekomst och prognos

Världshälsoorganisationen (WHO) beräknar att det globalt finns ungefär 58 miljoner hepatit C virus (HCV)-infekterade (1). I Sverige beräknas prevalensen av pågående HCV-infektion vara ca: 0,3 % (ca 30 000 personer) efter att drygt 20 000 personer redan botats. De senaste åren har antalet diagnostiserade infektioner minskat något, nu är det omkring 1 000 patienter med nyupptäckt HCV-infektion som årligen anmäls enligt smittskyddslagen i Sverige. Injektionsmissbruk är den dominerande smittvägen i västvärlden. Omkring 75 % av dem som smittas med HCV utvecklar en kronisk infektion med hepatit, vilken i allmänhet har en långsam progress (2). Dock bedöms närmare 20 % (4–24 %) av dem med kronisk HCV-infektion utveckla levercirros inom 20 år från smittotillfället (3). Kronisk hepatit C med levercirros innebär risk för allvarliga komplikationer som leversvikt med portal hypertension, esofagusvaricer, ascites och leverencefalopati samt även en årlig risk på 3–4 % att utveckla levercancer (3). Kronisk hepatit C har varit en vanlig orsak till levertransplantation, men sedan introduktionen av direktverkande antiviral terapi 2014 minskar andelen med leversvikt pga hepatit C bland dem som transplanteras.

## 2. Eliminering av hepatit C

WHO offentliggjorde 2016 ett måldokument med avsikten att reducera incidensen av kronisk viral hepatit (B och C) med 90% och dödligheten i dessa sjukdomar med 65%, från år 2015 till 2030 (4). En nationell plan för eliminering av hepatit C i Sverige har nyligen utarbetats och publicerats (5). Här fastslås mål för intensifierad screening för att identifiera individer med hepatit C. Alla patienter som har hepatit C-diagnos ska rekommenderas antiviral behandling så snart som möjligt och erbjudas det stöd de behöver för att genomföra den. Personer som får recidiv efter behandling eller blir återsmittade ska erbjudas upprepad behandling.

## 3. Akut HCV-infektion

I ljuset av WHO:s målbild för eliminering av hepatit C som globalt hälsoproblem till 2030, finns anledning att genom behandling under akutskedet minska risken för smittspridning. Expertgruppen rekommenderar därför, trots att chansen till spontan utläkning vid akut infektion uppgår till minst 25%, att akut hepatit C bör behandlas på samma sätt och med samma regimer som vid kronisk HCV-infektion (Rekommendationsgrad B1). Detta är särskilt angeläget hos patienter med riskbeteende för smittspridning.

## 4. Kronisk HCV-infektion

Målet för behandling av *kronisk* HCV-infektion på individnivå är framför allt att förhindra utveckling av cirros, eftersom cirros medför betydande risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Det direkta behandlingsmålet definieras som *sustained virologic response* (SVR) och innebär i klinisk praxis omätbart HCV-RNA i plasma  $\geq 12$  veckor efter avslutad behandling och motsvarar en botad infektion.

Hos patienter som redan utvecklat cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och hepatocellulär cancer (HCC). Vid cirros kvarstår en förhöjd risk för HCC även efter virologisk utläkning (cirka 1 % årlig risk). Övergången från fibrosstadium F3 (bryggfibros) till F4 (cirros) kan vara svår att diagnostisera särskilt med icke-invasiva metoder, och detta gäller i ännu högre grad övergången mellan F2 (måttlig fibros) och F3. Även vid fibrosstadium F3 kan en ökad risk för HCC föreligga och det är därför viktigt att ge behandling innan stadium F3 nåtts. För att undvika allvarlig fibros och HCC rekommenderas att behandling ges till alla patienter med HCV-infektion så snart som detta är praktiskt möjligt (Rekommendationsgrad A1).

Vid extrahepatiska manifestationer, som kryoglobulinorsakad vaskulit eller glomerulonefrit, är antiviral behandling också angelägen och kan medföra att de immunrelaterade sjukdomsmanifestationerna går i regress.

En framgångsrik behandling innebär inte enbart att risken för allvarlig leversjukdom eller andra sjukdomar minskar eller försvinner. SVR innebär även att patienten blir smittfri. Därmed elimineras riskerna för till exempel mor-barnsmitta vid graviditet och förlossning (1–5 % risk), för sexuell smitta, och för smitta om injektionsverktyg delas.

Inför beslut om behandling bör andra faktorer, såsom patientens ålder, hälsotillstånd och annat som kan påverka den förväntade livslängden vägas in, liksom patientens egna önskemål. Patientens förmåga att genomföra behandlingen ska också beaktas. Hos patienter med pågående missbruk, där man misstänker att följsamhetsproblem kan uppstå, bör strukturerade stödinsatser ges.

### 4.1 Bedömning av fibrosstadium och övrig utredning

Fibrosstadium i levervävnaden ska bedömas hos alla patienter med kronisk HCV-infektion eftersom den har betydelse för fortsatt handläggning (Rekommendationsgrad A1). Denna skattning utförs numera oftast genom icke-invasiv fibrosskattning eller i utvalda fall genom leverbiopsi. Leverelasticitetsmätning

(med exempelvis FibroScan) anses ge en tillräckligt god fibrosskattning och kan för säkrare bedömning även kombineras med validerade biomarkörer i blod (6, 7). Frånvaro av fibros (F0) eller närvaro av cirros (F4), diagnosteras med relativt hög säkerhet genom icke-invasiv leverelasticitetsmätning. Bedömning med icke-invasiva mätningar refererar till samma histologiska fibrosstadiindelning som leverbiopsi.

Icke-invasiv fibrosskattning med lever-elasticitetsmätning är således standardmetod för de flesta patienter med hepatit C. Metoden är dock behäftad med viss osäkerhet, framför allt vad gäller att skilja fibrosstadierna F2 och F3.

Vid redan utvecklad cirros rekommenderas regelbundna, vanligen halvårsvisa, undersökningar med ultraljud för tidig upptäckt av eventuell HCC-utveckling, både inför och efter avslutad behandling (Rekommendationsgrad B2). Se även avsnittet "Uppföljning efter behandling".

Patienter med levercirros har ofta portalhypertension och bör därför även erbjudas gastroskopi för diagnostik av eventuella esofagusvaricer och därefter fortsatt uppföljning enligt lokala rutiner och vårdprogram för övervakning av varicer vid levercirros. I fall där trombocyter är över  $150 \times 10^9/L$  och leverelasticitet (mätt med Fibroscan) under 20 kPa kan man dock i normalfallet avstå gastroskopi (8). För patienter med HCV-orsakad cirros men som inte haft varicer är det inte nödvändigt med fortsatta gastroskopikontroller efter utläkning av HCV-infektionen. Om och när gastroskopikontroller kan avslutas bör dock bedömas från fall till fall med hänsyn till andra riskfaktorer för cirrosprogress (Rekommendationsgrad C2).

#### **4.2 Indikation för behandling**

**Expertgruppen rekommenderar behandling tidigt i förloppet för alla patienter med hepatit C, för att minska risken för allvarliga komplikationer, smittspridning och stigmatisering. (Rekommendationsgrad A1)**

För att påverka incidens av hepatit C krävs att man behandlar de individer som riskerar att sprida smitta, i Sverige i första hand personer med aktivt injektionsmissbruk.

#### **4.3 Bedömning av faktorer som påverkar behandlingsval och sannolikhet för SVR**

Med idag tillgängliga direktverkande antivirala läkemedel (DAA) är sannolikheten för SVR hög oavsett kliniska och virologiska bakgrundsfaktorer hos patienten, förutsatt att rätt behandling ges med rätt duration. Viral genotyp och om patienten har cirros är faktorer som styr behandlingsval.

HCV-genotyp bör bestämmas innan behandling påbörjas eftersom den påverkar preparatval och behandlingstid. Undantag kan göras om väntan på provsvar påtagligt fördröjer handläggningen. En ny bestämning av HCV-genotyp bör även göras inför ny behandling efter relaps (se avsnitt om återbehandling).

- Om man inte har möjlighet att invänta svar på genotyp, är pangenotypisk behandling att föredra.
- Fibrosstadiet kan påverka val av preparat och behandlingstid. Tecken till svår cirros (låga trombocyter och lågt albumin) och relaps efter tidigare behandling påverkar chansen till SVR.
- Följsamhet till behandling är av stor vikt.

#### **4.4 Resistens mot antivirala läkemedel**

Naturligt förekommande virusvarianter som ger upphov till nedsatt känslighet för främst NS5A-hämmare påverkar till viss del sannolikheten för SVR, framför allt vid infektion med genotyp 1a eller 3 och i synnerhet vid behandling av genotyp 1a med kombinationen grazoprevir/elbasvir. Analys av resistens-varianter/substitutioner (RAVs/RASs) är en relativt komplicerad analys som endast är tillgänglig vid ett begränsat antal virologiska laboratorier. Rutinmässig resistensbestämning inför behandling rekommenderas inte.

Resistensbestämning kan bli aktuell i följande situationer:

- Inför behandling av HCV genotyp 1a med grazoprevir/elbasvir, som kan ges i 12 veckor om inte RAVs/RASs kan påvisas.
- Inför behandling av patient med genotyp 3 och kompenserad cirros med sofosbuvir/velpatasvir, där förlängd behandling eller annan regim kan bli aktuell vid påvisad resistens.
- Inför återbehandling av patienter med dekomparerad cirros då de inte bör behandlas med proteashämmare
- Efter relaps efter behandlingsförsök med trippel DAA-terapi.

#### **4.5 Inför behandling av kronisk HCV-infektion**

Före behandlingsstart är det viktigt att patienten är välinformerad om behandlingen och förstår betydelsen av god följsamhet och kontroller. En noggrann genomgång och dokumentation av patientens övriga läkemedel är viktig med tanke på risken för läkemedelsinteraktioner (se avsnitt om läkemedelsinteraktioner).

Vid behandling med antivirala läkemedel bör graviditet undvikas, eftersom erfarenhet av behandling under graviditet saknas.

#### 4.6 Provtagning

Basal utredning ska vara utförd enligt lokala rutiner inför behandlingsstart. Inför start av HCV-behandling rekommenderas provtagning enligt Faktaruta 1.

##### Faktaruta 1. Provtagning inför HCV-behandling.

HCV-RNA-kvantifiering i plasma  
HCV-genotypning  
Hepatit B-serologi (HBsAg och anti-HBc)  
B-Hb, B-trombocyter  
S-albumin, S-bilirubin, PK-INR  
S-ASAT, S-ALAT  
S-kreatinin, för beräkning av kreatininclearance  
Graviditetstest hos fertila kvinnor  
Bedömning av leverfibrosstadium

##### Förenklad rutin

I situationer där behandling försvåras eller fördröjs av provtagning och utredning kan en förenklad rutin användas, inkluderande följande moment:

- Uteslutande av cirros med hjälp av non-invasiva metoder eller biokemiska index som t ex APRI.
- Verifiering av viremi genom påvisning av HCV-RNA (eller HCV-antigen) i plasma
- Kontroll av ev läkemedelsinteraktioner
- Uteslutande av grav njursvikt med GFR < 30

Ett rutinlabstatus, inkl hepatit B-serologi, enligt faktaruta ovan kan dock ofta vara av stort värde. Dessa prover kan därför med fördel tas inför behandling men resultaten behöver inte vara klara före behandlingsstart.

**Tabell 1.** Direktverkande antivirala läkemedel (DAA) mot HCV-infektion som är godkända inom EU och tillgängliga i Sverige för användning vid interferonfri behandling. Behandling med DAA ska alltid bestå av en kombination av minst två substanser

Tillgänglig	Preparat	NS5B-polymeras-hämmare	NS5A-hämmare	NS3/4A-proteas-hämmare	Rek. för genotyp
Jan 2014	Sovaldi* 1x1	sofosbuvir (NUC)	--	--	1 - 6
Nov 2014	Harvoni 1x1	sofosbuvir	ledipasvir	--	1 och 4
Höst 2016	Epclusa 1x1	sofosbuvir	velpatasvir	--	1 - 6
Höst 2016	Zepatier 1x1	--	elbasvir	grazoprevir	1 och 4
Aug 2017	Maviret 3x1	--	pibrentasvir	glekaprevir	1 - 6
Aug 2017	Vosevi 1x1	sofosbuvir	velpatasvir	voxilaprevir	1 - 6

\* Kombineras alltid med DAA ur annan grupp

#### 5. Behandling av kronisk HCV-infektion

Behandling bör initieras och följas upp av läkare på enhet med erfarenhet av hepatit C-behandling (eller i nära samråd med läkare på sådan enhet). I Tabell 1 ges en aktuell översikt över godkända och tillgängliga HCV-läkemedel i Sverige 2022.

##### 5.1 Behandling vid kompenserad leversjukdom (F0-F3) inklusive kompenserad cirros (F4; Child-Pugh A) hos patienter utan tidigare erfarenhet av DAA-behandling.

Nedanstående behandlingsalternativ rekommenderas (Rekommendationsgrad A1 om ej annat anges) och bedöms som likvärdiga ur

effektsynpunkt. Val av förstahandspreparat styrs i praktiken i hög grad av TLVs subventioner och nationella prisöverenskommelser, vilka kan bli föremål för omförhandlingar och ändringar.

##### Samtliga genotyper (även vid okänd genotyp)

Behandling utan föregående genotypning kan bli aktuell i situationer där genotyp saknas eller där sådan provtagning kan antas fördröja eller försvåra behandling.

##### Fibrosstadium F0-F4

- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor.
- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor är godkänt på denna indikation men ingår för närvarande inte i TLVs förmånssystem och tillgängligheten kan vara begränsad.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir är godkänt för behandling av alla genotyper men rekommenderas inte som förstahandsval till tidigare obehandlade. Kombinationen bör i nuläget i första hand användas i minst 12 veckor vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling, se avsnitt om återbehandling.

### Genotyp 1 och 4

#### **Fibrosstadium F0-F4**

- Grazoprevir/elbasvir i 12 veckor vid genotyp 1b, samt vid genotyp 1a eller 4 med låg virusnivå (<800000 IU/ml). Om resistensbestämning gjorts och RAVs/RASs (resistensmutationer i NS5A-regionen) inte kan påvisas är 12 veckor tillräckligt oavsett virusnivå.
- Sofosbuvir/ledipasvir i 12 veckor, 8 veckor kan övervägas för patienter utan cirros. (9)
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor
- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor är godkänt på denna indikation men ingår för närvarande inte i TLVs förmånssystem och tillgängligheten kan vara begränsad.

### Genotyp 2

#### **Fibrosstadium F0-F4**

- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor.
- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor är godkänt på denna indikation men ingår för närvarande inte i TLVs förmånssystem och tillgängligheten kan vara begränsad.

### Genotyp 3

#### **Fibrosstadium F0-F3**

- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor.
- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor är godkänt på denna indikation men ingår för närvarande inte i TLVs förmånssystem och tillgängligheten kan vara begränsad.

#### **Fibrosstadium F4**

- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor, för patienter utan NS5A-resistens.
- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor.

Vid närvaro av NS5A-resistens (Y93H) ger sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor något sämre utfall jämfört med för patienter utan resistens. I dessa fall bör istället glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor ses som förstahandsalternativ, om resistensbestämning inte gjorts, trots att detta preparat för närvarande inte ingår i TLVs förmånssystem och tillgängligheten kan vara begränsad. Vid samtidig infektion med HIV eller HBV eller samtidig HCC bör behandling med glekaprevir/pibrentasvir förlängas till 12-16 veckor. (10, 11)

### **5.2 Behandling vid dekompenserad levercirros (Child-Pugh B eller C)**

Dessa patienter bör handläggas i samråd med erfaren hepatolog och behandlas på samma sätt oavsett om de står på transplantationsväntelista eller inte. Monitorering under behandlingen bör ske tätare än vid kompenserad leversjukdom. Behandlingsval styrs av genotyp. Patienter som har kort beräknad överlevnad och inte är aktuella för transplantation har sannolikt ingen positiv effekt av antiviral behandling. Patienter med hepatit C och hepatocellulär cancer (HCC) bör behandlas på samma indikationer som patienter utan HCC (se nedan angående patienter som behandlats för HCC tidigare). Om patienten med HCC står på väntelista för transplantation, kan antiviral behandling skjutas upp till efter transplantationen om beräknad väntetid är kort (se nedan). Preparat som innehållande proteashämmare rekommenderas ej vid Child-Pugh B och är kontraindicerade vid Child-Pugh C. Effekten av sofosbuvir/ledipasvir (genotyp 1 eller 4) eller sofosbuvir/velpatasvir (alla genotyper) i kombination med ribavirin är väldokumenterad vid dekompenserad cirros. Ribavirin är dock i praktiken för närvarande inte längre tillgängligt i Sverige. Utan ribavirintillägg bör DAA-behandlingen alltid förlängas till 24 veckor för patienter med dekompenserad levercirros (12). (Rekommendationsgrad B1).

#### **Alla genotyper**

- Sofosbuvir/velpatasvir i 24 veckor

### **5.3 Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner vid behandling med DAA**

Interaktionsriskerna med läkemedel för behandling av HCV skiljer sig åt mellan preparaten. Detta gäller både hur de påverkar exponeringen för andra läkemedel och hur de själva påverkas. Inför behandlingen måste man noggrant gå igenom patientens aktuella läkemedelslista. Läkemedelsanamnesen bör innefatta alla läkemedel, kosttillskott och andra hälsopreparat som patienten använder. Om mest lämplig DAA kombination ur interaktions-synpunkt är olämplig eller kräver dosanpassning, bör man i första hand överväga om man under behandlingsperioden kan justera patientens stående medicinering. Ett annat alternativ är att om möjligt göra uppehåll med interagerande medicinering under HCV-behandlingen. Endast om detta inte är möjligt bör alternativ eller i vissa fall dosanpassad hepatit C behandling övervägas.

För information om interaktioner, se avsnitt 4.5 i produktresumén för de antivirala läkemedel

som ska ges. Om detta inte ger tillräcklig klarhet om lämplighet och eventuella dosjusteringar vid samförskrivning rekommenderas den avgiftsfria interaktionsdatabasen **www.hep-druginteractions.org** som drivs av University of Liverpool (finns även som app). Ett alternativ är att rådfråga klinisk farmakolog.

#### 5.4 Kontraindikationer och biverkningar

##### Kontraindikationer för DAA

Kontraindikationerna är få och varierar något från preparat till preparat – se respektive produktresumé. Proteashämmare rekommenderas ej vid Child-Pugh stadium B och är kontraindicerade vid stadium C.

##### Biverkningar av DAA

Biverkningsprofilen för DAA skiljer sig från preparat till preparat, men de hittills beskrivna biverkningarna är få och vanligen lindriga. Andelen patienter som avslutar behandlingen i förtid på grund av biverkningar har i de kliniska studierna varit mycket låg och jämförbar med placebo, se aktuella produktresuméer.

#### 5.5 Monitorering under behandlingen

Monitorering av behandlingseffekt under behandling är inte nödvändigt i okomplicerade fall. Vid kompenserad leversjukdom räcker det att HCV-RNA finns analyserat före behandling och helst vid avslutande av behandlingen (eventuellt kan ett prov för HCV-RNA i stället frysas för senare analys vid eventuell relaps av infektionen).

För patienter med dekompenenserad cirros bör tätare provtagning inkluderande leverstatus, PK, albumin och bilirubin göras. Vid co-infektion med obehandlad hepatit B krävs särskild monitorering (se 6.4)

Monitorering och uppföljning kan lämpligen skötas av särskild sjuksköterska som håller kontakt med såväl patient som läkare, informerar patienterna om provsvar och registrerar eventuella biverkningar.

Följsamhet är central för ett bra behandlingsresultat och vissa patienter kan behöva monitoreras mer noggrant och erbjudas extra stöd för att genomföra behandlingen.

#### 5.6 Uppföljning efter behandling

HCV-RNA i plasma ska analyseras tidigast 12 veckor efter avslutad behandling för bedömning av utläkning (SVR). Samtidigt bör även ALAT kontrolleras. Det positiva prediktiva värdet av SVR 12 veckor efter behandling (SVR12) är >99% för kvarstående SVR efter 24 veckor (SVR24) och i praktiken är således ett negativt HCV-RNA taget minst 3 månader efter avslutad behandling tillräckligt för att definiera utläkt infektion.

Ytterligare ett negativt prov kan vara av värde i vissa fall för att utesluta felbedömning pga förväxling av prover, annat fel i analysprocessen eller sen relaps (vilket är mycket ovanligt).

Patienter som uppnår SVR är fortfarande antikroppspositiva (anti-HCV pos i serologi) och kan därför i normalfallet inte accepteras som blodgivare. Patienterna bör också upplysas om att de inte är immuna mot en ny HCV-infektion.

Risken för HCC minskar från 3-4 % per år till cirka 1-2 % per år efter utläkning med SVR hos patienter med cirros innan behandling (13). Det rekommenderas därför att dessa patienter, även efter utläkt infektion, fortsätter HCC-surveillance med ultraljudsundersökning, och eventuell kontroll av alfa-fetoprotein, var sjätte månad. (Rekommendationsgrad B1).

Patienter som behandlas för hepatit C eller följs upp efter avslutad HCV-behandling bör registreras i kvalitetsregistret InfCare Hepatit för att ingå i strukturerad uppföljning av DAA-behandling.

#### 5.7 Behandling av patienter som tidigare fått DAA-behandling (återbehandling)

Vid behandlingssvikt med DAA ses ofta en selektion av virusvarianter med nedsatt känslighet för någon av substanserna i det använda läkemedlet. Undantaget är sofosbuvir, där selektion av varianter med nedsatt känslighet är mycket ovanligt.

Selekterad NS3/4A-proteashämmarresistens tenderar att revertera (den selekterade resistent viruspopulationen konkurreras ut av icke-resistenta varianter efter avslutad läkemedelsexponering) över en period om 1–3 år. NS3/4A-proteashämmare kan alltså sannolikt ge ett betydelsefullt bidrag till den nya regimen aktivitet förutsatt att reversion av resistent varianter skett.

Reversion förefaller enligt tillgängliga data inte ske vid NS5A-hämmarresistens. Däremot förefaller NS5A-hämmare behålla en partiell aktivitet även vid närvaro av resistent virusvarianter, och kan sannolikt ge viss effekt som en del i en återbehandling.

DAA-behandling är mycket effektiv men en liten grupp har, oavsett regim, kvarstående viremi/relaps efter behandling (non-SVR). Denna grupp bör handläggas i samråd med expert med erfarenhet av patientgruppen. Tillgång till kombinationer innehållande tre olika antiviraler med olika verkningsmekanism har dock förenklat handläggningen.

Följande alternativ till trippelbehandling finns:

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- Sofosbuvir + elbasvir/grazoprevir
- Sofosbuvir + glekaprevir/pibrentasvir

Av dessa kombinationer är i nuläget endast sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir registrerad för användning i EU för tolv veckors behandling. Övriga kombinationer har potentiellt god effekt (elbasvir/grazoprevir endast genotyp 1 och 4) men begränsad dokumentation.

Patienter med genotyp 3, cirros och misstänkt eller verifierad NS5A-hämmarresistens har något sämre utfall efter behandling med trippelkombination än övriga patienter. Förlängd behandling (till exempelvis 24 veckor) kan därför övervägas i dessa fall men evidens saknas.

Föregående bestämning av specifika resistensmutationer bedöms i normalfallet inte nödvändig inför återbehandling. Resistens mot preparat ingående i den tidigare misslyckade regimen får antas föreligga men förefaller inte påverka resultatet vid trippelbehandling. Skulle även återbehandling med ovanstående regimer misslyckas krävs noggrann utredning inkluderande bestämning av resistensmutationer. Bristande följsamhet måste i sådana fall också uteslutas.

Patienter med relaps och dekompenenserad cirros, där proteashämmare inte kan användas, bör ges minst 24 veckors behandling innehållande sofosbuvir och NS5A-hämmare. Här bör resistensbestämning ingå i utredningen redan inför en första återbehandling.

## 6. Behandling av särskilda patientgrupper

### 6.1 Antiviral behandling av patienter som accepterats för levertransplantation

Dessa patienter bör skötas i samråd med leverspecialist på ett levertransplantationscentrum. Det föreligger vanligen en omedelbar behandlingsindikation. Om omständigheterna tillåter (såsom njur- och leverfunktion) kan därför patienter med HCV-infektion som ställs på väntelista för levertransplantation få antiviral behandling. Om antiviral behandling inte är möjlig före transplantation av något skäl, kan behandling ges efter transplantation.

Patienterna som accepterats för levertransplantation kan grovt delas upp i två grupper: patienter med kompenserad cirros och HCC, där tumören är grundorsaken till transplantationsbehovet, samt patienter med dekompenenserad cirros, med eller utan HCC, där den gravt nedsatta leverfunktionen i sig motiverar åtgärden.

- Om leversjukdomen är kompenserad bör behandlingsrekommendationer för kompenserad cirros följas.

- Om dekomensation föreligger bör patienten behandlas som övriga dekompenenserade patienter (se avsnitt om behandling av patienter med dekompenenserad cirros).

Om ciklosporin, sirolimus eller tacrolimus planeras som immunsuppression bör man noga beakta kontraindikationer och interaktioner med tilltänkt DAA-preparat (vg se tabell 2 eller Liverpool HEP Interactions).

### Rekommendation för provtagning under tiden på väntelista för transplantation

Utöver sedvanliga prover på leversjuk patient analyseras:

#### Under HCV-behandlingen

- HCV-RNA-kvantifiering med PCR vid behandlingsstart, det vill säga vecka 0. Därefter tas HCV-RNA var 4:e vecka under behandlingen.
- Om transplantation inträffar under behandlingsperioden tas ett extra HCV RNA vid transplantationstillfället.

#### Efter avslutad HCV-behandling

- HCV-RNA tas 2 respektive 4 veckor efter avslutad HCV-behandling
- Därefter tas HCV-RNA var fjärde vecka fram till transplantationen, eller vid lång väntetid, fram till SVR12.

Vid eventuell relaps efter behandlingsförsök under tiden på väntelista bör eventuell ny HCV-behandling före transplantationen diskuteras med hepatolog/infektionsläkare knuten till transplantationsenheten. Ett alternativ till detta är att göra ett nytt behandlingsförsök efter transplantationen.

Information om HCV-RNA-nivåer måste kontinuerligt meddelas till aktuell transplantationsenhet, eftersom hepatolog/transplantationskirurg måste fatta beslut om HCV-behandlingen ska fortsätta att ges i det peri- och postoperativa skedet.

### Handläggning vid transplantation

#### Om patienten varit virusfri i $\geq 4$ veckor före transplantationen:

Avsluta behandlingen vid operationen även om inte full behandlingslängd hunnit ges. (Rekommendationsgrad B1).

#### Om patienten varit virusfri $< 4$ veckor före transplantationen:

Fortsätt att ge behandlingen, utan avbrott, fram till 8-12 veckor efter transplantationen. (Rekommendationsgrad B1).

**Behandling efter levertransplantationen**

Alla patienter som är viremiska vid tidpunkten för transplantationen får relaps redan när cirkulationen till den nyinsatta levern släpps på. Den HCV-orsakade leversjukdomen har en snabbare progress hos levertransplanterade än hos icke-transplanterade. Alla transplanterade patienter med HCV-infektion ska därför erbjudas behandling. Behandlingsval gäller enligt samma principer som för icke-transplanterade, med hänsyn tagen till genotyp, fibrosstadium och njurfunktion. Potentiella läkemedelsinteraktioner med immunsuppressiva läkemedel ska beaktas (vg se tabell 2 eller Liverpool HEP Interactions).

Vid samtidig behandling med DAA och immunsuppressiva läkemedel måste man vara observant på läkemedelsinteraktioner, se tabell 2.

Om patienten före transplantationen genomgått full behandlingsomgång med DAA men recidiverat bör hänsyn till detta tas vid behandlingsval (se avsnitt om återbehandling). Till följd av potentiella interaktioner och leverfunktionsförbättring (ökad metabolisering) rekommenderas tätare koncentrationsbestämning av immunsuppressiva läkemedel både vid start och avslutning av DAA-behandlingen.

**6.2 Behandling före eller efter annan organ- eller stamcellstransplantation**

Patienter som ska transplanteras med annat organ än lever eller genomgå annan immunsuppressiv behandling bör behandlas före start av immunsuppression, om möjligt.

För patienter som organtransplanterats med annat organ än lever gäller att ta hänsyn till samma läkemedelsinteraktioner med immunsuppressiva (vg se tabell 2 eller Liverpool HEP Interactions).

**6.3 Behandling av patienter med njurinsufficiens****DAA vid nedsatt njurfunktion**

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ( $GFR \geq 30$  ml/minut) gäller samma behandlingsval som vid normal njurfunktion.

Följande behandlingsalternativ kan ges oberoende av njurfunktion (även vid hemodialys) och utgör därför förstahandsalternativ vid  $GFR < 30$  mL/minut (Rekommendationsgrad A1):

- Glekaprevir/pibrentasvir (alla genotyper). Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor är godkänt på denna indikation men ingår för närvarande inte i TLVs förmånssystem och tillgängligheten kan vara begränsad. Det är dock möjligt att ordinera när starka skäl finns, exempelvis vid kraftigt nedsatt njurfunktion.

- Grazoprevir/elbasvir vid gt 1 och 4

Samtliga ges enligt samma regimer som för njurfriska.

Det finns idag även viss erfarenhet av att ge behandling innehållande sofosbuvir till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ( $GFR < 30$  ml/minut) eller i hemodialys (14). Exponeringen för sofosbuvirs virologiskt inaktiva huvudmetabolit ökar vid minskande njurfunktion.

Behandling av njurinsufficiënt HCV-patient med sofosbuvirinnehållande regim bör alltid ske under noggrann monitorering och i samråd med expert inom området njurinsufficiens vid hepatit C.



**Tabell 2.** Interaktioner mellan olika DAA och kalcinerinhämmare (CNI)

DAA	Ciklosporin	Takrolimus	Sirolimus
Sofosbuvir/ ledipasvir	Ingen dosjustering krävs	Ingen dosjustering krävs	Ingen dosjustering krävs
Sofosbuvir/ velpatasvir	Ingen dosjustering krävs	Ingen dosjustering krävs	Ingen dosjustering krävs
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	Kontraindicerat	Ingen dosjustering krävs	Sirolimus koncentration kan öka. *
Grazoprevir/ elbasvir	Kontraindicerat	Takrolimus koncentration kan öka. *	Sirolimus koncentration kan öka. *,
Glekaprevir/ pibrentasvir	Rekommenderas inte om ciklosporindos >100mg/d, kan öka koncentration av glekaprevir.	Takrolimus koncentration kan öka. *	Sirolimus koncentration kan öka.*

\*= kräver tätare koncentrationsbestämning och eventuell dosanpassning av immunsuppressiva läkemedlet.

#### **6.4 Behandling av patienter med samtidig infektion med HCV och hepatit B-virus**

Det finns en risk för reaktivering av hepatit B under DAA-behandling mot hepatit C. För HBsAg-positiva patienter varierar risken mellan 2-57% medan risken är mindre än 3% för individer med enbart anti-HBc-antikroppar som tecken på genomgången hepatit B (15).

Patienter som uppfyller kriterier för behandling av hepatit B enligt gällande riktlinjer (16) bör inleda behandling med nukleos(t)idanalogue före hepatit C-behandling.

Patienter med påvisbart HBsAg som inte uppfyller kriterier för behandling av hepatit B bör ändå behandlas med nukleosidanalogue mot hepatit B (tenofovir eller entecavir i första hand, se ref) under pågående DAA-behandling mot hepatit C och 12 veckor därefter.

Patienter med anti-HBc-antikroppar och negativ HBsAg tydande på genomgången hepatit B bör monitoreras med ALAT en gång var 4:e vecka, samt kontroll av HBsAg och HBV-DNA vid ev ALAT-stegring under DAA-behandling eller uppföljning.

#### **6.5 Behandling av patienter med samtidig infektion med HCV och HIV**

Komplikationer till kronisk HCV-infektion är en betydande orsak till morbiditet och mortalitet bland HIV-infekterade individer. I Sverige uppvisar cirka 10 % av HIV-infekterade personer antikroppar mot HCV.

Samma indikation för HCV-behandling gäller som för HCV-monoinfekterade individer (Rekommendationsgrad A1). De utläkningsfrekvenser som setts med DAA-behandling är i paritet med dem som uppnåtts hos HCV-monoinfekterade.

En viktig faktor att ta hänsyn till vid behandling av HIV/HCV co-infekterade är eventuella läkemedelsinteraktioner mellan HIV- och HCV-behandlingarna. I den mån HIV-behandlingen behöver förändras bör detta göras i ett första steg som utvärderas innan HCV-behandlingen påbörjas.

Patienter med pågående HIV-behandling ska ha stabil virologisk kontroll av HIV-infektionen innan HCV-behandling påbörjas. CD4-talet bedöms inte vara av betydelse för chansen att nå SVR.

Vid nyupptäckt HIV-infektion prioriteras handläggandet av denna framför behandling av hepatit C.

Samma rekommendationer för provtagning gäller som för övriga patienter, och HIV-kontrollen kan följa det normala schemat.

Bland HIV-positiva MSM (män som har sex med män) sker en sexuell spridning av HCV. Tidig behandling av HCV-infektionen är därmed angelägen av smittspridningsskäl.

### **6.6 Patienter med pågående eller nyligen avslutat substansbruk**

Pågående eller nyligen avslutat bruk av droger kan innebära speciella utmaningar och patienten bör efter individuell bedömning erbjudas lämpligt stöd för att genomföra behandling och uppföljning.

Antiviral behandling även av patienter med aktivt injektionsbruk är nödvändig för framtida eliminering av HCV. För att uppnå detta mål är samtidig behandling av individer som delar riskbeteende (injektionsverktyg och paraferalia) en fördel.

Inför behandlingsstart kan ett möte mellan berörda aktörer för att samordna behandlingen vara av stor vikt. Studier har visat likvärdiga behandlingsresultat (SVR) vid behandling av patienter som står på opioidsubstitutionsbehandling jämfört med andra patienter.

Patienter med pågående injektionsbruk som botats från sin HCV-infektion bör erbjudas lämpliga stödåtgärder, för att skyddas mot att smittas på nytt. Bäst skydd mot reinfektion hos personer med opioidbruk har uppnåtts med kombinerad opioidagonistbehandling och sprututbytesprogram, medan enbart sprututbyte har en begränsad effekt. Aktiva insatser krävs för att minska smittspridningen i gruppen. Fortsatt regelbunden uppföljning med provtagning för att utesluta eller identifiera återsmitta (ny infektion) hos patienter med pågående riskbeteende är nödvändigt efter framgångsrik antiviral behandling.

Riskbruk av alkohol medför ökad risk för progress av leverskada vid kronisk hepatit C. Att patienten får hjälp med att avsluta eller reducera sitt alkoholintag kan därför ha avgörande betydelse för sjukdomsförloppet.

### **6.7 Barn och ungdomar (<18 år) med kronisk HCV-infektion**

Förekomsten av kronisk hepatit C är mindre än 0,5 % bland europeiska barn. Under det senaste decenniet har, enligt statistik från Folkhälsomyndigheten, omkring ett femtiotal smittade i åldrarna 0–18 år anmälts årligen, något färre de senaste åren. Hälften av dem var yngre än 16 år. Med tanke på det förväntade antal som årligen smittas via mor-barnöverföring samt

antalet barn som flyttar till Sverige från länder med högre prevalens av HCV-infektion, återspeglar denna siffra möjligen en viss underdiagnostik.

Kliniskt kännetecknas infektionen hos barn av få eller inga symtom. Risken för utveckling av kronicitet förefaller vara lika stor (55–80 %) som hos vuxna. Spontan virologisk utläkning efter vertikal smitta förekommer i begränsad omfattning fram till fem års ålder och har visat sig vara relaterad till barnets IL28B-genotyp (17). Hos dem som förblir kroniskt infekterade sker en successiv fibrosutveckling med tiden. Bland tonåringar som smittats tidigt i livet har i studier 2-3% hunnit utveckla cirros, och vissa av dem har behövt levertransplanteras.

### **Utredning och ställningstagande till behandling**

Vid diagnostik av kronisk HCV-infektion gäller samma provtagningar som för vuxna. Tolkningen av serologisk diagnostik hos barn till infekterade mödrar försvåras dock av kvarvarande maternella antikroppar upp till 15 månaders ålder. Anti-HCV-prov vid 18 månaders ålder rekommenderas som screening av barn till smittade mödrar, och vid positivt utfall ska infektionen bekräftas med PCR för HCV-RNA. Barn med verifierad kronisk HCV-infektion bör följas årligen med leverfunktionsprover och HCV-RNA med 2 till 3 års intervall. Ställningstagande till antiviral behandling bör tas i samarbete med specialistklinik med erfarenhet av att ge sådan behandling till barn.

Registreringsstudier rörande ungdomar i åldrarna 12-17 år gav mycket goda resultat med SVR 12 veckor efter avslutad behandling på 98-100%. I dessa studier gavs vuxendosering och biverkningsprofilen var såsom hos vuxna (18-20). Erfarenheten efter flera års rutin användning är oförändrat mycket god. Under 2020 godkändes även flera kombinationer för yngre barn, efter publicerade studier i åldersgrupperna 6-11 år respektive 3-5 år (21).

Det är angeläget att behandla samtliga kroniskt infekterade barn och ungdomar, eftersom de har en förväntat lång sjukdomsduration och en lyckad behandling dessutom minskar risken för smittspridning i vuxen ålder. Optimal ålder för behandlingsstart t.ex. för barn som smittats av sin moder och därmed är viremiska tidigt i livet är inte klarlagd. I de flesta fall rekommenderas behandling av hepatit C hos barn från 6 års ålder (A1). I utvalda fall kan yngre barn, t.ex. med bakomliggande allvarlig sjukdom som kan tänkas förvärra förloppet av HCV-infektionen, komma ifråga för behandling redan från 3 års ålder, vid infektion

med genotyp 1, 4, 5 eller 6 (B2). För de yngsta barnen finns granulatberedningar.

Fibrosgraden hos barn kan antingen värderas genom leverbiopsi eller genom elastografi. För det sistnämnda krävs dock en storleksanpassad

barnprobe. Förhållandet mellan histologisk fibros och elastografiresultat är mindre välutrett hos barn, men sannolikt kan liknande cut off-nivåer som för vuxna användas.

**Tabell 4.** Rekommenderade preparatval vid behandling av barn med kronisk HCV-infektion.

Preparat	Genotyp	Ålder, dosering
Sofosbuvir/ledipasvir	1,4,5,6	12-18 år: Tablett 400/90mg x 1
		6-11 år: Tablett 200/45 mg x 1
		3-5 år: Granulat 150/33,75 mg x 1
Sofosbuvir /velpatasvir	Alla	12-18 år: Tablett 400/100mg x 1
		6-11 år: Tablett 200/50mg x 1
Glecaprevir/pibrentasvir*	Alla	12-18 år: Tablett 100/40mg, 3 tabletter x 1
Elbasvir/Grazoprevir	1 och 4	12-18 år: Tablett 50/100 mg x 1

\* Glecaprevir/pibrentasvir är godkänt på denna indikation men ingår för närvarande inte i TLVs förmånssystem och tillgängligheten kan vara begränsad.

Behandlingsduration 12 veckor för alla kombinationer utom glecaprevir/pibrentasvir (8 veckor).

## 7. Förkortningar

HCC: Hepatocellulär cancer

HCV: Hepatit C-virus

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

DAA: direktverkande antiviral substans

**Rekommendationernas styrka och underliggande evidens har graderats enligt EASL:s skala, baserad på GRADE-systemet (16).**

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

## 8. Referenser

- WHO. Hepatitis C 2022 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- Seeff L. B. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1(0 1):89-99.
- Freeman A. J., Dore G. J., Law M. G., Thorpe M., Von Overbeck J., Lloyd A. R., Marinou G., Kaldor J. M. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2001;34(4 Pt 1):809-16.
- WHO. Eliminate hepatitis 2017 [Available from: <https://www.who.int/news/item/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who>.
- Nationellt system för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård. Nationell elimineringsplan - Plan för eliminering av hepatit C 2022 [Available from: <https://kunskapsstyrningvard.se/download/18.31c7bff8182e8f4deddb8b76/1663316858243/Hepatit-C-elimineringplan-220915.pdf>
- Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1293-302 e4.
- Statens Beredning för medicinsk Utredning SBU. Transient elastografi vid misstänkt leverfibros och levercirros. 2013.
- Faculty de Franchis R; Baveno VI. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63(3):743-52.
- Kowdley K. V., Gordon S. C., Reddy K. R., Rossaro L., Bernstein D. E., Lawitz E., Shiffman M. L., Schiff E., Ghalib R., Ryan M., Rustgi V., Chojkier M., Herring R., Di Bisceglie A. M., Pockros P. J., Subramanian G. M., An D., Svarovskaia E., Hyland R. H., Pang P. S., Symonds W. T., McHutchison J. G., Muir A. J., Pound D., Fried M. W., Investigators I. O. N. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1879-88.
- Brown R. S., Jr., Buti M., Rodrigues L., Chulanov V., Chuang W. L., Aguilar H., Horvath G., Zuckerman E., Carrion B. R., Rodriguez-Perez F., Urbanek P., Abergel A., Cohen E., Lovell S. S., Schnell G., Lin C. W., Zha J., Wang S., Trinh R., Mensa F. J., Burroughs M., Felizarta F. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol.* 2020;72(3):441-9.
- Foster G. R., Afdhal N., Roberts S. K., Brau N., Gane E. J., Pianko S., Lawitz E., Thompson A., Shiffman M. L., Cooper C., Towner W. J., Conway B., Ruane P., Bourliere M., Asselah T., Berg T., Zeuzem S., Rosenberg W., Agarwal K., Stedman C. A., Mo H., Dvory-Sobol H., Han L., Wang J., McNally J., Osinusi A., Brainard D. M., McHutchison J. G., Mazzotta F., Tran T. T., Gordon S. C., Patel K., Reau N., Mangia A., Sulkowski M., Investigators Astral-, Investigators Astral-. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-17.
- Curry M. P., O'Leary J. G., Bzowej N., Muir A. J., Korenblat K. M., Fenkel J. M., Reddy K. R., Lawitz E., Flamm S. L., Schiano T., Teperman L., Fontana R., Schiff E., Fried M., Doehle B., An D., McNally J., Osinusi A., Brainard D. M., McHutchison J. G., Brown R. S., Jr., Charlton M., Investigators Astral-. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618-28.
- Ioannou G. N., Beste L. A., Green P. K., Singal A. G., Tapper E. B., Waljee A. K., Sterling R. K., Feld J. J., Kaplan D. E., Taddei T. H., Berry K. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1264-78 e4.
- Sulkowski M., Telep L. E., Colombo M., Durand F., Reddy K. R., Lawitz E., Bourliere M., Cheinquer N., Scherbakovsky S., Ni L., Force L., Ramroth H., Gaggar A., Chokkalingam A. P., Sise M. E. Sofosbuvir and risk of estimated glomerular filtration rate decline or end-stage renal disease in patients with renal impairment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(9):1169-78.
- Pisaturo M., Macera M., Alessio L., Calo F., Coppola N. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation Following Pharmacological Eradication of Hepatitis C Virus (HCV). *Viruses.* 2019;11(9).
- Referensgruppen för Antiviral terapi RAV. Behandling av kronisk hepatit B-infektion hos vuxna och barn – Rekommendation 2019 2019 [Available from: <https://www.sls.se/rav/rekommendationer/hepatit-b-virus/>.
- Ruiz-Extremera A., Munoz-Gamez J. A., Salmeron-Ruiz M. A., de Rueda P. M., Quiles-Perez R., Gila-Medina A., Casado J., Belen Martin A., Sanjuan-Nunez L., Carazo A., Pavon E. J., Ocete-Hita E., Leon J., Salmeron J. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and

- spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology*. 2011;53(6):1830-8.
18. Balistreri W. F., Murray K. F., Rosenthal P., Bansal S., Lin C. H., Kersey K., Massetto B., Zhu Y., Kanwar B., German P., Svarovskaia E., Brainard D. M., Wen J., Gonzalez-Peralta R. P., Jonas M. M., Schwarz K. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371-8.
19. Wirth S., Rosenthal P., Gonzalez-Peralta R. P., Jonas M. M., Balistreri W. F., Lin C. H., Hardikar W., Kersey K., Massetto B., Kanwar B., Brainard D. M., Shao J., Svarovskaia E., Kirby B., Arnon R., Murray K. F., Schwarz K. B. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102-10.
20. Gonzalez-Peralta R. P., Wirth S., Squires R. H., Mutschler F., Lang T., Pawlowska M., Sluzewski W., Majda-Stanislawska E., Fischler B., Balistreri W. F., Jonas M. M., Blondet N., Rosenthal P., Alkhouri N., Romero R., Grandhi A., Castronuovo P., Caro L., Du L., Rosenbloom D. I. S., Haber B. A. Elbasvir/grazoprevir in children aged 3-18 years with chronic HCV genotype 1 or 4 infection: a pharmacokinetic modeling study. *Hepatology Commun*. 2023;7(3):e0031.
21. Nicastro E., Norsa L., Di Giorgio A., Indolfi G., D'Antiga L. Breakthroughs and challenges in the management of pediatric viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(20):2474-94.

## 9. Deltagarlista

Bitr. överläkare, docent Soo Aleman  
Gastrocentrum Medicin/Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset  
171 76 Stockholm

Överläkare, professor Per Björkman  
Infektionskliniken  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Malmö

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

Överläkare, med dr Karolin Falconer  
Infektionskliniken/Venhälsan  
Södersjukhuset  
118 83 Stockholm

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

Överläkare, med. dr. Martin Kåberg  
Beroendecentrum Stockholm  
112 81 Stockholm

Professor Martin Lagging  
Klinisk mikrobiologi och Infektion  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 46 Göteborg

Överläkare, med. dr Karin Lindahl  
Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Överläkare, professor Magnus Lindh  
Klinisk mikrobiologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 46 Göteborg

Överläkare, docent Rune Wejstål  
Infektionskliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
sjukhuset  
416 85 Göteborg

Överläkare, med dr Lisa Swartling  
Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Överläkare, professor Johan Westin  
Infektion och Klinisk Virologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 45 Göteborg

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer  
finns tillgängliga på förfrågan till ordförande  
för RAV, Johan Westin