

Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2017

– Behandlingsrekommendation

Läkemedelsverket, i samverkan med Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) tog fram en ny behandlingsrekommendation för hepatit C vid ett expertmöte i april 2015. Denna uppdaterades av RAV 2016. Då nya behandlingsdata och ytterligare två nya läkemedelskombinationer nu godkända i EU och introduceras under 2017, har RAV uppdaterat rekommendationen vid ett nytt expertmöte i oktober 2017.

De viktigaste nyheterna i den nya behandlingsrekommendationen är:

- Behandling anses indicerad för alla patienter med hepatit C för att begränsa morbiditet och smittspridning.
- Två nya pan-genotypiska läkemedelskombinationer har tillkommit och ingår i rekommendationen.
- En mer utförlig diskussion om behandling av patienter med pågående missbruksproblematik för att minska smittspridningen har tillförts behandlingsrekommendationen.

1. Förekomst och prognos

Världshälsoorganisationen (WHO) beräknar att det globalt finns ungefär 70–80 miljoner HCV-infekterade. I Sverige uppskattas prevalensen till $\leq 0,5\%$, vilket motsvarar cirka 45 000 personer. Omkring 2 000 patienter med nyupptäckt HCV-infektion anmäls enligt smittskyddslagen årligen i Sverige. Injektionsmissbruk är idag den dominerande smittvägen i västvärlden. Omkring 75 % av de som smittas med HCV utvecklar en kronisk infektion med hepatit, vilken i allmänhet har en långsam progress [1, 2]. Dock bedöms närmare 20 % (4–24 %) av de med kronisk HCV-infektion utveckla levercirros inom 20 år från smittotillfället [3]. Kronisk hepatit C med levercirros innebär en påtaglig risk för allvarliga komplikationer som leversvikt och portal hypertension med esofagusvaricer, ascites och leverencefalopati samt även en årlig risk på 3–4 % att utveckla levercancer [4]. Kronisk hepatit C är en vanlig orsak till levertransplantation, men sedan introduktionen av ny antiviral terapi 2014 ses nu en minskande andel hepatit C bland de som transplanteras.

2. Akut HCV-infektion

Vid akut infektion läker minst 25 % ut sin infektion spontant inom 6–12 månader, varför man bör avvakta med behandling i akutskedet.

3. Kronisk HCV-infektion

Målet för behandling av *kronisk* HCV-infektion är framförallt 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 ≥ 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 nås. För att undvika allvarlig fibros och HCC rekommenderas att behandling ges till alla patienter med kronisk hepatit C 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.

Innehåll

1. Förekomst och prognos	1
2. Akut HCV-infektion	1
3. Kronisk HCV-infektion.....	1
3.1 Bedömning av fibrosstadium och övrig utredning	3
3.2 Indikation för behandling	3
3.3 Bedömning av faktorer som påverkar behandlingsval och sannolikhet för SVR	3
3.4 Resistens mot antivirala läkemedel	4
3.5 Inför behandling av kronisk HCV-infektion	4
3.6 Provtagning	4
4. Behandling av kronisk HCV-infektion	4
4.1 Behandling vid kompenserad leversjukdom (F0-F3) inklusive kompenserad cirros (F4; Child-Pugh A) hos patienter utan tidigare erfarenhet av DAA-behandling.	5
Genotyp 1	5
Genotyp 2	6
Genotyp 4	6
Fibrosstadium F0-F3	6
Genotyp 4	7
Genotyp 5 och 6.....	7
Genotyp 5 och 6.....	7
4.2 Behandling vid dekompenenserad levercirros (Child-Pugh B eller C)	7
Genotyp 1 eller 4	7
Genotyp 2	7
Genotyp 3	7
4.3 Dosering av ribavirin och behandlingsduration vid dekompenenserad cirros.....	7
4.4 Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner vid behandling med DAA	8
4.5 Kontraindikationer och biverkningar	8
Kontraindikationer för DAA	8
Kontraindikationer för ribavirin	8
Biverkningar av DAA.....	8
Biverkningar av ribavirin.....	8
4.6 Monitorering under behandlingen	9
4.7 Hantering av ribavirinorsakad anemi	9
4.8 Uppföljning efter behandling	9
4.9 Behandling av patienter som tidigare fått DAA behandling (återbehandling)	9
5. Behandling av särskilda patientgrupper	10
5.1 Antiviral behandling av patienter som accepterats för levertransplantation	10
Rekommendation för provtagning under tiden på väntelista för transplantation	10
Handläggning vid transplantation.....	11
Behandling efter levertransplantation	11
5.2 Behandling före eller efter annan organ- eller stamcellstransplantation	11
5.3 Behandling av patienter med njurinsufficiens	11
DAA vid nedsatt njurfunktion	11
Ribavirin vid nedsatt njurfunktion.....	12
5.4 Behandling av patienter med samtidig infektion med HCV och HIV	12
5.5 Patienter med pågående eller nyligen avslutat missbruk	12
5.6 Barn och ungdomar (< 18 år) med kronisk HCV-infektion	13
Utredning och ställningstagande till behandling alternativt exspektans	13
6. Förkortningar	13
7. Referenser	15
8. Deltagarlista	16

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 stödsatser ges.

3.1 Bedömning av fibrosstadium och övrig utredning

Hos alla patienter med kronisk HCV-infektion skall fibrosstadium i levervävnaden bedömas, eftersom detta har stor betydelse för fortsatta handläggning (Rekommendationsgrad A1). Denna skattning gjordes tidigare ofta med hjälp av leverbiopsi. Numera har det blivit allt vanligare att icke-invasiv fibrosskattning ersätter leverbiopsi. Leverelasticitetsmätning (med exempelvis FibroScan) anses ge en tillräckligt god fibrosskattning [5, 6] och kan för säkrare bedömning även kombineras med validerade biomarkörer i blod. Frånvaro av fibros (F0) eller närvaro av cirros (F4), diagnosticeras med relativt hög säkerhet genom icke-invasiv leverelasticitetsmätning [7]. Bedömning med icke-invasiva mätningar refererar till samma histologiska fibrosstadiindelning som leverbiopsi. Fibrosstadiet anges enligt Batts och Ludwig eller Metavir i en skala från F0 till F4, där F4 innebär levercirros [8, 9]. Leverbiopsi ger mer information än endast fibrosskattning och är dessutom av värde när icke-invasiv fibrosbedömning fallerar, eller om andra orsaker till leversjukdom än kronisk hepatit C misstänks. Vid leverbiopsi är det väsentligt att en erfaren leverpatolog gör bedömningen, att biopsimaterialet är tillräckligt och att risken för *sampling error* (att provmaterialet inte är representativt för resten av levern) beaktas.

Icke-invasiv fibrosskattning med leverelasticitetsmätning 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 diagnostisering 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 lever-

elasticitet (mätt med FibroScan) under 20 kPa kan man dock i normalfallet avstå gastroskopi [10]. 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 ska avslutas bör dock bedömas från fall till fall med hänsyn till andra riskfaktorer för cirrosprogress (Rekommendationsgrad C2).

3.2 Indikation för behandling

Expertgruppen rekommenderar behandling redan tidigt i förloppet för alla patienter med kronisk hepatit C, med tanke på risken för allvarliga komplikationer men även för att minska smittspridning och stigmatisering. (Rekommendationsgrad A1)

WHO har nyligen offentliggjort ett måldokument med avsikten att reducera incidensen av kronisk viral hepatit (B och C) med 90% och dödligheten i dessa sjukdomar med 65%, till år 2030 [11]. För att kunna påverka prevalensen av hepatit C krävs att man behandlar alla patienter, inklusive individer som riskerar att sprida smitta. Detta innebär i praktiken att patienter med aktivt injektionsmissbruk av illegala droger måste erbjudas behandling. För att en sådan behandlingsinsats ska bli framgångsrik krävs omfattande resurser och samordning av insatser inom missbruksvård, psykiatri, sociala myndigheter, rättsvårdande instanser och sjukvården. Utöver sådana ökade behandlingsinsatser behövs även åtgärder i form av ökad screening av riskgrupper och återrekrytering av tidigare diagnostiserade patienter som idag inte har någon kontakt med sjukvården.

En riktad satsning för att komma åt denna problematik är nödvändig vilket i sin tur kräver politiska beslut på nationell nivå.

Expertgruppen bedömer således att alla patienter med kronisk hepatit C bör erhålla antiviral behandling även om patienter med avancerad sjukdom bör prioriteras i första hand. Dessa patienter har redan i stor utsträckning behandlats och behandling bör därför nu erbjudas även till andra grupper. Expertgruppen menar att det är mycket angeläget att läkemedelskostnaden per hepatit C-behandling reduceras så att alla patienter kan erbjudas behandling i offentligt finansierad sjukvård, så som skett i flera andra jämförbara europeiska länder.

3.3 Bedömning av faktorer som påverkar behandlingsval och sannolikhet för SVR

Med idag tillgängliga behandlingar (DAA, direktverkande antivirala läkemedel) är sannolikheten för SVR hög oavsett demografiska,

kliniska och virologiska bakgrundsfaktorer hos patienten, förutsatt att rätt behandling ges med rätt duration. Viral genotyp och om patienten har cirros är de viktigaste faktorerna som styr behandlingsval.

- HCV-genotyp ska bestämmas innan behandling påbörjas eftersom den påverkar preparatval och behandlingstid. En ny bestämning av HCV-genotyp kan vara aktuell inför ny behandling efter relaps (se avsnitt om återbehandling).
- 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.
- Andra faktorer som t. ex. virusmängd i plasma spelar roll i vissa fall.
- Följsamhet till behandling är av stor vikt.

3.4 Resistens mot antivirala läkemedel

Naturligt förekommande virusvarianter som ger upphov till nedsatt känslighet för främst NS5A-hämmare påverkar till viss del sannolikheten för SVR, framförallt vid infektion med genotyp 1a eller 3 och i synnerhet vid behandling av genotyp 1a med kombinationen grazoprevir/elbasvir (se bakgrundsdokumentation). Analys av resistensvarianter/substitutioner (RAVs/RASs) är en relativt komplicerad analys som utförs med olika metoder, kräver vana vid tolkning av resultat och som endast är tillgänglig vid ett begränsat antal virologiska laboratorier. Rutinmässig resistensbestämning inför behandling rekommenderas därför enbart för patienter med genotyp 1a inför behandling med grazoprevir/elbasvir, som ges i 12 veckor utan ribavirin om inte RAVs/RASs kan påvisas. Alternativet är 16 veckor med ribavirin vid närvaro av resistensmutationer eller okänt resistensläge. Resistensbestämning rekommenderas även inför återbehandling av patienter med dekompenenserad cirros då de inte bör behandlas med proteas-hämmare samt efter relaps efter ett andra behandlingsförsök med trippel DAA-terapi.

3.5 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).

Ribavirin är potentiellt teratogent, och om detta läkemedel ingår i behandlingen är det mycket viktigt att patienten (oavsett kön) förstår nödvändigheten av antikonception (se avsnitt om kontraindikationer). Även vid behandling med andra antivirala läkemedel bör graviditet undvikas, eftersom erfarenhet av behandling under graviditet saknas.

3.6 Provtagning

Basal utredning, där andra orsaker till transaminasstegring beaktats, 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
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

4. Behandling av kronisk HCV-infektion

Behandling bör initieras och följas upp av läkare på enhet med erfarenhet av hepatit C behandling. I Tabell 1 ges en aktuell preparatöversikt. Kombinationsbehandling med interferon rekommenderas inte på grund av en sämre säkerhetsprofil (Rekommendationsgrad A1). Interferoner är dock godkända läkemedel för behandling av HCV-infektion. Interferoninnehållande behandling bör endast ges i undantagsfall och efter en individuell risk-nyttabedömning. För ytterligare information om behandling av hepatit C med interferoninnehållande behandlingsregimer, var god se produktinformation för dessa läkemedel.

Tabell 1. Direktverkande antivirala läkemedel (DAA) mot HCV-infektion som är godkända inom EU 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
Maj 2014	Olysio* 1x1	--	--	simeprevir	1 och 4
Aug 2014	Daklinza* 1x1	--	daklatasvir	--	1-4
Nov 2014	Harvoni 1x1	sofosbuvir	ledipasvir	--	1 och 4
Jan 2015	Viekirax** 2x1	--	ombitasvir	paritaprevir (+ ritonavir)	1 och 4
Jan 2015	Exviera** 1x2	dasabuvir (non-NUC)	--	--	1
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; ** Viekirax kombineras med Exviera vid gt 1, ev även med ribavirin

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

Nedanstående behandlingsalternativ (angivna i bokstavsordning) rekommenderas (Rekommendationsgrad A1 om ej annat anges) och bedöms som likvärdiga ur effektsynpunkt. Ribavirinfri behandling, kort behandlingstid och mindre komplexa förskrivningsalternativ är att föredra.

Eftersom hepatit C läkemedel är föremål för nationellt ordnat införande, styrs val av förstahandspreparat i hög grad av TLV och NT-rådet efter prisförhandling av läkemedel. Nya riktlinjer väntas vid årsskiftet 2017-18 när dessa förhandlingar är klara.

Genotyp 1 Fibrosstadium F0-F3

- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor
- Grazoprevir/elbasvir. Vid gt 1b i 12 veckor. Vid gt 1a och låg virusnivå (<800.000 IU/ml) i 12 veckor utan ribavirin. Vid gt 1a och hög virusnivå (>800.000IU/ml) rekommenderas 16 veckor med tillägg av ribavirin. Om

resistensbestämning gjorts och RAVs/RASs (resistensmutationer i NS5A-regionen) inte kan påvisas är 12 veckor utan ribavirintillägg tillräckligt oavsett virusnivå.

- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir. Vid genotyp 1b rekommenderas 8 veckor för tidigare obehandlade med fibrosstadium F0-F2, men vid F3 eller tidigare IFN-RBV-behandling rekommenderas 12 veckor. Vid genotyp 1a ges 12 veckor med tillägg av ribavirin.
- Sofosbuvir + daklatasvir i 12 veckor.
- Sofosbuvir/ledipasvir i 12 veckor. Behandling i 8 veckor har visat sig vara lika effektiv hos de flesta patienter utan cirros.
- Sofosbuvir + simeprevir i 12 veckor.
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 veckor är godkänt för genotyp 1 men hade i studier sämre effekt på genotyp 1a än kombinationen sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor och rekommenderas därför inte i första hand. Kombinationen bör i nuläget i första hand användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

Genotyp 1**Kompenserad cirros – fibrosstadium F4**

- Glekaprevir/pibrentasvir i 12 veckor
- Grazoprevir/elbasvir. Vid gt 1b i 12 veckor. Vid gt 1a och låg virusnivå (<800.000 IU/ml) i 12 veckor utan ribavirin. Vid gt 1a och hög virusnivå (>800.000IU/ml) rekommenderas 16 veckor med tillägg av ribavirin. Om resistensbestämning gjorts och RAVs/RASS (resistensmutationer i NS5A-regionen) inte kan påvisas är 12 veckor utan ribavirintillägg tillräckligt oavsett virusnivå.
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +dasabuvir i 12 veckor för genotyp 1b och 24 veckor för genotyp 1a. Vid genotyp 1a tillägg av ribavirin, vid genotyp 1b utan ribavirintillägg.
- Sofosbuvir + daklatasvir + ribavirin i 12 veckor, eller 24 veckor utan ribavirin (Rekommendationsgrad B1).
- Sofosbuvir/ledipasvir + ribavirin i 12 veckor. Ribavirin-fri behandling i 12 veckor kan ges till interferon behandlingsnaiva patienter.
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor är godkänt på indikationen men expertgruppen anser att kombinationen i nuläget i första hand bör användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

Kombinationen sofosbuvir + simeprevir + ribavirin i 12 veckor, eller 24 veckor utan ribavirin finns att tillgå men bedöms som ett sämre alternativ pga sämre effekt vid baslinjeresistens mot proteashämmare.

Genotyp 2**Fibrosstadium F0-F3**

- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 veckor är godkänt på indikationen men expertgruppen anser att kombinationen i nuläget i första hand bör användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

Kompenserad cirros – fibrosstadium F4

- Glekaprevir/pibrentasvir i 12 veckor
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor är godkänt på indikationen men expertgruppen anser att kombinationen i nuläget i första hand bör användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

Genotyp 3**Fibrosstadium F0-F3**

- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor (16 veckors behandling kan övervägas till patienter med tidigare relaps efter interferon-baserad behandling men det vetenskapliga underlaget är begränsat, (Rekommendationsgrad B2)
- Sofosbuvir + daklatasvir i 12 veckor
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 veckor är godkänt på indikationen men expertgruppen anser att kombinationen i nuläget i första hand bör användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

Genotyp 3**Kompenserad cirros – fibrosstadium F4**

- Glekaprevir/pibrentasvir i 12 veckor (16 veckors behandling kan övervägas till patienter med tidigare relaps efter interferon-baserad behandling men det vetenskapliga underlaget är begränsat, (Rekommendationsgrad B2)
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor
- Sofosbuvir + daklatasvir +/- ribavirin i 24 veckor (Rekommendationsgrad B1), 16 veckor (med ribavirin) kan övervägas.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor är godkänt på indikationen men expertgruppen anser att kombinationen i nuläget i första hand bör användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

Genotyp 4**Fibrosstadium F0-F3**

- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor
- Grazoprevir/elbasvir i 12 veckor. Tillägg av ribavirin och 16 veckors behandling bör övervägas vid HCV-RNA > 800 000 IE/ml (Rekommendationsgrad B2)
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin i 12 veckor
- Sofosbuvir + daklatasvir i 12 veckor (Rekommendationsgrad B1)
- Sofosbuvir/ledipasvir i 12 veckor
- Sofosbuvir + simeprevir i 12 veckor (Rekommendationsgrad B1).
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 veckor är godkänt på indikationen men expertgruppen anser att kombinationen i nuläget i första hand bör användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

Genotyp 4**Kompenserad cirros – fibrosstadium F4**

- Glekaprevir/pibrentasvir i 12 veckor (Rekommendationsgrad A2)
- Grazoprevir/elbasvir i 12 veckor. Tillägg av ribavirin och 16 veckors behandling bör övervägas vid HCV-RNA > 800 000 IE/ml (rekommendationsgrad B2).
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin i 12 veckor
- Sofosbuvir + daklatasvir + ribavirin i 12 veckor, eller 24 veckor utan ribavirin
- Sofosbuvir/ledipasvir + ribavirin i 12 veckor, eller 24 veckor utan ribavirin.
- Sofosbuvir + simeprevir + ribavirin i 12 veckor, eller 24 veckor utan ribavirin
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor är godkänt på indikationen men expertgruppen anser att kombinationen i nuläget i första hand bör användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

Genotyp 5 och 6**Fibrosstadium F0-F3**

- Glekaprevir/pibrentasvir i 8 veckor
- Sofosbuvir/ledipasvir i 12 veckor (Rekommendationsgrad B1)
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor (Rekommendationsgrad B1)

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 veckor är godkänt på indikationen men expertgruppen anser att kombinationen i nuläget i första hand bör användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

Genotyp 5 och 6**Kompenserad cirros – fibrosstadium F4**

- Glekaprevir/pibrentasvir i 12 veckor
- Sofosbuvir/ledipasvir +/- ribavirin i 12 veckor (Rekommendationsgrad B2)
- Sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor (Rekommendationsgrad B1)

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor är godkänt på indikationen men expertgruppen anser att kombinationen i nuläget i första hand bör användas vid återbehandling av patienter med relaps efter DAA-behandling.

4.2 Behandling vid dekompenenserad 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 innehållande proteas-hämmare rekommenderas ej vid Child-Pugh B och är kontraindicerade vid Child-Pugh C. Pga detta är tillgången till alternativ för återbehandling begränsade varför förlängd behandling kan övervägas. För patienter som inte tål ribavirin bör 24 veckors behandling ges (Rekommendationsgrad B2).

Genotyp 1 eller 4

- Sofosbuvir/ledipasvir + ribavirin i 12 veckor (Rekommendationsgrad A1).
- Sofosbuvir + daklatasvir + ribavirin i 12 veckor (Rekommendationsgrad B1)
- Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin i 12 veckor (endast studerat vid Child-Pugh B) (Rekommendationsgrad B1)

Genotyp 2

- Sofosbuvir + daklatasvir + ribavirin i 12 veckor (rekommendationsgrad B2)
- Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin i 12 veckor (endast studerat vid Child-Pugh B) (Rekommendationsgrad B1)

Genotyp 3

- Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin i 12 veckor (endast studerat vid Child-Pugh B) (Rekommendationsgrad B1)
- Sofosbuvir + daklatasvir +/- ribavirin i 24 veckor (Rekommendationsgrad B1).

4.3 Dosering av ribavirin och behandlingsduration vid dekompenenserad cirros

Som framgår rekommenderas ribavirin i samtliga regimer för patienter med dekompenenserad cirros, där toleransen för ribavirin samtidigt är sämre. En lägre startdos om 600 mg per dag kan därför övervägas för att successivt höjas till 1000-1200 mg, i mån av tolerabilitet. I ASTRAL 4-studien (som ligger till grund för rekommendationen om sofosbuvir/velpatasvir) har dock viktbaserad dos givits vid behandlingsstart och sänkts vid behov. Om normaldos av ribavirin används vid behandlingsstart, bör snabb dossänkning av ribavirin ske vid utveck-

ling av anemi. Vid lägre dos ökar dock risken för relaps särskilt hos obesa individer.

4.4 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 andra alternativ till patientens stående medicinering, snarare än till de antivirala preparaten. 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 antiviral 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.

4.5 Kontraindikationer och biverkningar

Kontraindikationer för DAA

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

Kontraindikationer för ribavirin

Graviditet, amning och anamnes på eller konstaterad instabil hjärtsjukdom.

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 generellt sett varit mycket låg, i många fall jämförbar med placebo. Se även bakgrundsdokumentationen och för en fullständig lista över biverkningar, se aktuella produktresuméer.

Biverkningar av ribavirin

Den viktigaste biverkningen av ribavirin är hemolytisk anemi; en genomsnittlig nedgång i Hb om cirka 20 g/l ses vid behandling. Därutöver kan ribavirin ge hudutslag och klåda. Hosta samt neuropsykiatriska biverkningar, till exempel insomni, är vanligare hos patienter som behandlas med ribavirin än hos patienter som får ribavirin-fri behandling. För en fullständig lista över biverkningar, se aktuella produktresuméer.

Faktaruta 2. Grundläggande kontroller under behandling (för rekommenderad provtagning inför behandlingen, se Faktaruta 1).

Prov	Tidpunkt
- HCV-RNA-kvantifiering (metod med detektionsgräns på 10–15 IE/ml) - s-ALAT*	Före/vid behandlingsstart, vecka 4 samt vid behandlingsavslut (alternativt kan ett prov frysas vid behandlingsavslut och efteranalyseras vid eventuell relaps) Om kliniskt motiverat kontrolleras HCV-RNA tätare. Vid co-infektion med obehandlad hepatit B bör HBV-DNA monitoreras under behandling pga risk för reaktivering.
Hb (endast vid ribavirininnehållande behandling)	Vecka 2 och 4 och därefter var fjärde vecka, tätare vid behov.
Klinisk undersökning	Om kliniskt motiverat.

*Patienter med dekompenenserad cirros bör följas med utökad provtagning omfattande täta kontroller av leverstatus, PK, albumin och bilirubin.

4.6 Monitorering under behandlingen

I Faktaruta 2 ges förslag på lämpliga grundläggande kontroller under behandlingen. För patienter med dekompenenserad leversjukdom krävs tätare monitorering och patienter som väntar på levertransplantation följs enligt särskild rutin, var god se avsnitt längre fram i texten.

Monitoreringen kan lämpligen skötas av särskild sköterska som håller kontakt med såväl patient som läkare, informerar patienterna om provsvar och registrerar biverkningar.

Följsamhet är centralt för ett bra behandlingsresultat och varje enhet som behandlar patienter med HCV-infektion bör upparbeta rutiner för kontroll av följsamheten hos de behandlade patienterna.

För patienter där virusnivån fortfarande är förhöjd och kvantifierbar efter 4 veckor ska följsamheten på nytt efterfrågas.

4.7 Hantering av ribavirinorsakad anemi

I enlighet med produktinformationen för respektive ribavirinpreparat bör dosen sänkas vid Hb < 100 g/l och temporärt sättas ut vid Hb < 85 g/l.

Dossänkningar av ribavirin har generellt inte visats vara förenade med minskad effekt vid DAA-behandling. Därför kan man vara relativt liberal med att sänka dosen om en patient har svårt att tolerera startdosen.

Specifika överväganden för patienter med dekompenenserad cirros, som genomgått levertransplantation eller har njursvikt framgår i respektive avsnitt. Det är främst i dessa sammanhang som bestämning av ribavirin-koncentration kan vara aktuell.

4.8 Uppföljning efter behandling

HCV-RNA i plasma ska analyseras minst 12 veckor efter avslutad behandling, och enligt nuvarande praxis vid ytterligare ett tillfälle. Det positiva prediktiva värdet av SVR12 för SVR24 är > 99 %, och i praktiken är således ett negativt HCV-RNA taget minst 3 månader efter avslutad behandling tillräckligt för att definiera utläkt infektion (SVR). Ytterligare ett negativt prov kan dock utesluta förväxling av prover eller annat fel i analysprocessen.

Patienterna med SVR är fortfarande anti-kroppspositiva och kan därför inte lämna blod. Organ från anti-HCV positiv donator kan dock i vissa fall accepteras. 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 % per år efter utläkning hos patienter med kompenserad cirros efter interferonbaserad behandling [4]. Också efter interferonfri behandling finns kvarvarande risk för HCC. Till

dess mer data har genererats rekommenderas därför att patienter med cirros och utläkt infektion efter behandling även fortsättningsvis kontrolleras med ultraljudsundersökning, och eventuellt kontroll av alfa-fetoprotein, var sjätte månad. (Rekommendationsgrad B1).

Patienter som behandlas för hepatit C eller följs upp efter avslutad HCV-behandling bör ingå i strukturerad uppföljning och föras in i kvalitetsregistret InfCare Hepatit.

4.9 Behandling av patienter som tidigare fått DAA behandling (återbehandling)

Vid behandlingssvikt med DAA ses ofta en selektion av virusvarianter med nedsatt känslighet mot ett eller flera läkemedel (se bakgrundsdocumentation). Undantaget är sofosbuvir, där selektion av varianter med nedsatt känslighet endast setts i enstaka fall och varit övergående. Sofosbuvir är den enda DAA som klart visats behålla sin fulla effekt vid återbehandling.

Selekterad NS3/4A-resistens 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 (se bakgrundsdocumentation).

DAA-behandling är mycket effektiv men en liten grupp förblir, oavsett regim, viruspositiv efter behandling (non-SVR). Denna grupp bör handläggas i samråd med expert med erfarenhet av patientgruppen. Tillgången 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 men begränsad dokumentation.

Tilllägg av ribavirin bedöms inte vara nödvändigt men kan övervägas särskilt vid genotyp 3 och/eller efter tidigare NS5A-hämmarinne-

hållande behandling. Eftersom NS3-hämmerresistens tenderar att försvinna bör återbehandling helst inledas först 12 månader efter föregående NS3-hämmerinnehållande behandling. Föregående bestämning av specifika resistensmutationer bedöms 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 24 veckors behandling innehållande sofosbuvir, NS5A-hämmare och ribavirin. Här bör resistensbestämning ingå i utredningen redan inför en första återbehandling.

5. Behandling av särskilda patientgrupper

5.1 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.

Patienterna 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).

På grund av interaktionsproblem med immundämpande läkemedel – om HCV-behandlingen behöver fortsätta efter transplantationen – bör paritaprevir/ritonavirbaserad behandling undvikas. Om ciklosporin planeras som immunosuppression bör man noga beakta kontraindikationer och interaktioner med tilltänkt DAA-preparat (se FASS).

Under 2016 publicerades en spansk studie (58 patienter) där man noterade en högre frekvens av tidiga HCC-recidiv hos DAA behandlade patienter med lokoregionalt behandlad HCC (16/55 som överlevt = 29%), än förväntat (12). En nyligen publicerad metaanalys kunde dock inte bekräfta detta fynd. Vid en systematisk genomgång av 41 studier (n=13 875 patienter) där 26 studerade nyinsjuknande i HCC (IFN = 17, DAA = 9; prospektiva = 19, retrospektiva = 5, retrospektiv-prospektiv = 2), och 17 undersökte HCC-recidiv (IFN = 7, DAA = 10; prospektiva = 11, retrospektiva = 5, retrospektiv-prospektiv = 1) kunde man inte finna bevis för någon skillnad i HCC-insjuknande eller HCC-recidiv beroende på om patienterna erhöll interferon eller DAA. Konklusionen kvarstod efter att man med meta-regression justerat för follow-up och ålder (13).

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 en gång/vecka (vecka 1, 2, 3, etc.) till och med veckan efter första virusfria resultatet. Därefter tas 3 veckor senare ytterligare ett prov (för att kunna bedöma om patienten varit virusfri i 4 veckor om patienten kallas för levertransplantation, se "Handläggning vid transplantation", nedan.)
- Härfter tas HCV-RNA var fjärde vecka fram till transplantationen.

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, tills 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 ≥ 4 veckor före transplantationen:

Avsluta behandlingen vid operationen även om inte full behandlingstid 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)

Överväg uppehåll med eventuell ribavirin-medicinering vid nedsatt njurfunktion.

Behandling efter levertransplantation

Alla patienter som är viremiska vid tidpunkten för transplantationen får relaps redan när cirkulationen till den nysatta 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. På grund av problem med läkemedelsinteraktioner bör behandling som inkluderar paritaprevir/ritonavir inte ges.

Vid samtidig behandling med DAA och kalcineurininhibitorer (CNI) måste man vara observant på läkemedelsinteraktioner, se tabell 2.

Om ciklosporin ingår i patientens immun-suppressiva behandlingsregim bör simeprevir-innehållande behandling användas med viss försiktighet på grund av interaktion och risk för ökad simeprevirkoncentration. Om patienten före transplantationen genomgått full behandling omgång med DAA men recidiverat bör hänsyn till detta tas vid behandlingsval (se avsnitt om återbehandling). Till följd av potentiella interaktioner och leverfunktionsförbättring (ökad metabolism) rekommenderas tätare koncentrationsbestämning av immun-suppressiva läkemedel både vid start och avslutning av DAA-behandlingen.

5.2 Behandling före eller efter annan organ- eller stamcellstransplantation

Patienter som ska transplanteras med annat organ än lever eller genomgå annan immun-suppressiv behandling bör behandlas före start av immun-suppression, om möjligt.

För patienter som organtransplanterats med annat organ än lever gäller att ta hänsyn till samma läkemedelsinteraktioner med immun-suppressiva som beskrivs i avsnittet "Behandling efter levertransplantation".

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

DAA	Ciklosporin	Takrolimus
Sofosbuvir	Ingen dosjustering krävs	Ingen dosjustering krävs
Simeprevir	Rekommenderas inte	Ingen dosjustering krävs
Sofosbuvir/ledipasvir	Ingen dosjustering krävs	Ingen dosjustering krävs
Sofosbuvir/velpatisvir	Ingen dosjustering krävs	Ingen dosjustering krävs
Sofosbuvir/velpatisvir/voxilaprevir	Rekommenderas inte	Ingen dosjustering krävs
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Dosen måste påtagligt justeras. Rekommenderas inte	Dosen måste påtagligt justeras. Rekommenderas inte
Dasabuvir	Dosen måste påtagligt justeras. Rekommenderas inte	Dosen måste påtagligt justeras. Rekommenderas inte
Grazoprevir/elbasvir	Kontraindicerat	Tätare koncentrationsbestämning krävs
Glekaprevir/pibrentasvir	Rekommenderas inte om ciklosporindos >100 mg/d	Använd med försiktighet, medför ökad koncentration av takrolimus

5.3 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)
- Grazoprevir/elbasvir vid gt 1 och 4 (i studier ej prövat med ribavirin)

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir vid gt 1 och 4 är också godkända på indikationen men mer komplext än ovanstående alternativ. Ribavirin bör om möjligt undvikas.

Samtliga ges enligt samma regimer som för njurfriska (för ribavirindosering se nedan).

Det finns idag begränsad erfarenhet av att ge sofosbuvir till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/ minut) eller i hemodialys. Exponeringen för sofosbuvirs virologiskt inaktiva huvudmetabolit ökar vid minskande njurfunktion. Sofosbuvir dosen skall dock inte justeras vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Om lämplig sofosbuvirfri regim inte finns bör behandling i nuläget endast ges då stark indikation för snar behandling föreligger. Behandling av njurinsufficient HCV-patient med sofosbuvir bör alltid ske under noggrann monitorering och i samråd med expert inom området njurinsufficiens vid hepatit C.

Ribavirin vid nedsatt njurfunktion

Ribavirin bör undvikas vid starkt nedsatt njurfunktion. Om det ändå används kan dosering enligt tabell 3 ges initialt.

Tabell 3. Förslag till startdos för ribavirin vid nedsatt njurfunktion anpassat efter kreatininclearance hos en patient som väger 70 kg. Modifierad efter Bruchfeld, et al. 2002 (14).

Kreatininclearance, ml/min	Startdos ribavirin, mg/dag
80	800
60	600
40	400
20	200

5.4 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-patienter. I Sverige uppvisar cirka 10 % av hiv-patienterna antikroppar mot HCV.

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

Studier av co-infekterade patienter är fortfarande begränsade till antal och storlek. De utläkningsfrekvenser som setts med de moderna regimer som studerats är dock i full paritet med dem som uppnåtts hos HCV-monoinfekterade (se bakgrundsdokumentation).

Den viktigaste faktorn att ta hänsyn till vid behandling av co-infekterade är eventuella läkemedelsinteraktioner mellan hiv- och HCV-behandlingarna. Information finns i HCV-läkemedlens produktresuméer. Om patienten av resistensskäl står på en komplex hiv-behandling kan det vara svårt att få en klar bild av interaktionerna, och kontakt med specialist rekommenderas då. I den mån hiv-behandlingen behöver förändras 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.

5.5 Patienter med pågående eller nyligen avslutat missbruk

Pågående eller nyligen avslutat missbruk är *inte* en kontraindikation. Istället bör man fokusera på en individuell bedömning med fokus på möjlighet till följsamhet till behandling av hepatit C.

Behandling av patienter med aktivt injektionsmissbruk är sannolikt en förutsättning för att kunna påverka prevalensen av hepatit C och definitivt en förutsättning för framtida eliminering av sjukdomen. Eliminering kräver en samtidig behandling av grupper som delar riskbeteende (injektionsverktyg och paraferalia). Hos patienter med injektionsmissbruk kan följsamheten påverkas negativt. Behandlingen kräver speciella resurser och väl utvecklat samarbete och ett multidisciplinärt omhändertagande, som utöver infektions-medicinsk kompetens även bör innefatta nära kontakt med beroendevården, psykiatri och socialtjänsten där parallell behandlingsmöjlighet av beroendet är en viktig förutsättning.

Inför behandlingsstart kan ett nätverksmöte mellan berörda aktörer för att samordna behandlingen vara av stor vikt.

Studier har visat jämförbara behandlingsresultat (SVR) vid behandling av patienter som står på substitutionsbehandling med metadon eller buprenorfin. Även här bör dock fokus ligga på ett multidisciplinärt omhändertagande för optimerad följsamhet till behandlingen.

Patienter med fortsatt injektionsmissbruk och som botats från sin HCV-infektion bör erbjudas lämpliga stödåtgärder, för att skyddas mot nysmitta. Bäst skydd mot reinfektion hos perso-

ner med opiatmissbruk har uppnåtts med kombinerad opiatagonistbehandling och sprututbytesprogram, medan enbart sprututbyte har en begränsad effekt. Den potentiella risken för spridning av resistent virus bland individer med fortsatt injektionsmissbruk efter misslyckad behandling har diskuterats och utgör ytterligare ett argument för aktiva insatser för att minska smittspridningen i gruppen.

Alkoholmissbruk medför allvarlig risk för progress av leversjukdomen. Att patienten får hjälp med att avsluta eller reducera sitt alkoholintag kan därför ha stor betydelse för sjukdomsförloppet. Om en patient inte kan avstå från alkohol bör initiering av behandling bedömas utifrån patientens möjlighet till följsamhet till behandlingen av hepatit C.

5.6 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, ett hundratal smittade i åldrarna 0–18 år anmälts årligen. Hälften av dem var yngre än 16 år. Med tanke på det förväntade antal som årligen smittas via mor-barnöverföring samt antalet barn som flyttar till Sverige från länder med högre prevalens av HCV-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 [15]. 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 alternativt expektans

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.

I nuläget finns två publicerade behandlingsstudier rörande ungdomar i åldrarna 12-17 år, dels för sofosbuvir/ledipasvir för genotyp 1 och dels för sofosbuvir/ribavirin för genotyp 2 och 3. I den förstnämnda studien sågs SVR 12 veckor efter avslutad behandling hos 98 av 100 patienter (98%) och i den sistnämnda hos 51 av 52 patienter (98%). Båda kombinationerna gavs i vuxendosering och biverkningsprofilen var såsom hos vuxna [16,17]. Dessa båda kombinationer är nu godkända för behandling av barn i åldern 12-17 år av både FDA och EMA. Pediatriska studier för övriga kombinationer samt för yngre barn (6-11 år) är pågående. 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.

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.

Preparatval vid behandling av barn med kronisk HCV.

Behandling kan ges från 12 års ålder med

- Sofosbuvir/ledipasvir i 12 veckor vid infektion med genotyp 1 och 4.
- Sofosbuvir/ribavirin i 12-24 veckor vid infektion med genotyp 2 eller 3.

Vid gt 2 eller 3 kan sannolikt även sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor vara ett alternativ från 12 års ålder även om detta inte är en godkänd behandling i denna åldersgrupp.

6. 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 effekttestimatet. A	A
Måttlig kvalitet	Det är sannolikt att vidare forskning påverkar tilltron till och bedömningen av effekttestimatet	B
Låg kvalitet	Det är mycket sannolikt att vidare forskning påverkar tilltron till och bedömningen av effekttestimatet. Estimatet är att betrakta som osäkert.	C
Rekommendation		
Stark		1
Svag		2

7. Referenser

Se även bakgrundsdocumentationen till denna behandlingsrekommendation för ytterligare referenser

- Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006,13:34-41.
- Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009,29 Suppl 1:89-99.
- Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001,34:809-816.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004,127:S35-50.
- Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012,142:1293-1302 e1294.
- Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009,49:1821-1827.
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Transient elastografi vid misstänkt leverfibros och levercirros. SBU Alert-rapport nr 2013-01. <http://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/transient-elastografi-vid-misstankt-leverfibros-och-levercirros/>
- Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995,19:1409-1417.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996,24:289-293.
- de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015,63:743-752.
- WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. 2016. www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en
- Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016,65:719-726.
- Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017 Aug 9. pii: S0168-8278(17)32199-2. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.025. [Epub ahead of print]
- Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, et al. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit*. 2002;24:701-8.
- Ruiz-Extremera A, Munoz-Gamez JA, Salmeron-Ruiz MA, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011,53:1830-1838.
- Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66:371-378.
- Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Paralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017 May 22;doi: 10.1002/hep.29278. [Epub ahead of print].

8. Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer finns tillgängliga på förfrågan till ordförande för RAV, Anders Sönerborg

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 Maria Castedal
Transplantationscentrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

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

Överläkare, med dr Karolin Falconer
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, docent Björn Fischler
Patientflöde sjukdomar i mag-tarmkanalen hos barn och ungdomar
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare, med.dr Henrik Gjertsen
Transplantationskirurgiska kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Specialistläkare Martin Kåberg
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 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

Professor Magnus Lindh
Klinisk mikrobiologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 46 Göteborg

Professor Gunnar Norkrans
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra sjukhuset
416 85 Göteborg

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

Överläkare, smittskyddsläkare Stephan Stenmark
Smittskyddsenheten Västerbotten
901 89 Umeå

Överläkare, docent Hans Verbaan
Sektionen för Medicinsk Gastroenterologi
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Professor Ola Weiland
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

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

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