

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Behandling af hepatitis C – en status

Af Nina Weis* og Marlene Øhrberg Krag, IRF

Det anslås, at der i Danmark er knap 20.000 patienter med kronisk hepatitis C, hvoraf 7-8.000 ikke er diagnostiserede. Infektionen kan have alvorlige følger, herunder kronisk hepatitis med fibrose, øget risiko for udvikling af cirrose, leversvigt og hepatocellulært karcinom. Det er i dag muligt at helbrede langt de fleste patienter for deres hepatitis C-virusinfektion med en relativt kortvarig tabletbehandling. Patienter, som endnu ikke har udviklet komplikationer til deres hepatitis C, er nemmere at helbrede end patienter med cirrose. Det er derfor meget vigtigt at diagnosticere patienter med hepatitis C så tidligt i forløbet som muligt. Opsporing af disse patienter foregår primært i almen praksis, og det er derfor væsentligt, at praktiserende læger ved, hvilke patienter der er i risiko og dermed anbefales undersøgt. Denne artikel giver et kort indblik i hepatitis C, både omkring forekomst, risikogrupper, symptomer, forløb og behandling.

Hvad er hepatitis C?

Hepatitis skyldes infektion med et af fem virus: hepatitis A-, B-, C-, D- eller E-virus, som alle - trods forskellig smittemåde, inkubationstid, sygdomsudvikling og komplikationer - formerer sig i hepa-

tocytter. Alle fem virus kan forårsage akut infektion, men hepatitis C-virus (HCV) adskiller sig sammen med hepatitis B-virus fra hepatitis A- og hepatitis E-virus ved at have en længere inkubationstid, at kunne udvikle sig til kronisk infektion samt give anledning til en øget risiko for udvikling af alvorlige komplikationer som cirrose og hepatocellulært karcinom (HCC).

Forekomst af hepatitis C

Prævalensen af kronisk HCV-infektion er på verdensplan ca. 170 millioner personer, mens prævalensen i Danmark er estimeret at være 0,38% (95% CI 0,37-0,42%), hvilket svarer til 16.888 (95% CI 16.474-18.287) personer ældre end 15 år. Forekomsten er højest for personer i 40-49 års-alderen (0,39%) og blandt mænd (0,28%). Cirka 40% af de diagnosticerede bor i hovedstadsregionen. Af de 16.888 personer er 46% ikke diagnosticerede og kun 33,5% henvist til specialafdeling.

Sundhedsstyrelsens vejledning for HIV, HBV og HCV og de nationale, fælles retningslinjer fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi anbefaler, at alle personer med HCV-infektion bliver henvist til specialafdeling for yderligere diagnosticering, rådgivning og vurdering, med henblik på evt. medicinsk behandling.

Symptomer og sygdommens naturhistorie

Blandt de, som smittes og udvikler en akut HCV-infektion, har ca. 80% et asymptomatisk forløb, mens de resterende ca. 20% har symptomer, som ikke adskiller sig fra symptomer forårsaget af andre virusinfektioner som mild influenza. Cirka 65-80% af dem, som smittes med HCV, udvikler kronisk infektion, som uændret kan være asymptomatisk i mange år og ofte kun diagnosticeres ved et tilfælde.

I industrialiserede lande som Danmark er den hyppigste smittemåde stofmisbrug (ca. 60%) via deling af »værktøj« (sprøjter/kanyler/snifferør), men alle former for blod-til-blod-smitte kan forekomme. Risiko for smitte ved heteroseksuel kontakt eller i forbindelse med graviditet og fødsel anslås at være < 5%, og selvom erhvervsmæssig smitte ved eksposition for blod er beskrevet, har dansk hospitalspersonale ikke øget forekomst af HCV-infektion.

Hos halvdelen af dem, som udvikler kronisk HCV-infektion (defineret som forekomst af HCV i blodet i mere end seks måneder), udvikles kronisk hepatitis med fibrose med heraf følgende øget risiko for udvikling af cirrose på ca. 20%. Hvis der først er udviklet cirrose, er risikoen 1-4% pr. år for, at tilstanden yderligere forværres med leversvigt grundet dekompen- set cirrose eller udvikling af HCC.

* Hvidovre Hospital, infektionsmedicinsk afdeling

Faktaboks 1. Grupper med høj risiko for hepatitis C.

- Nuværende eller tidligere stofmisbrugere
- Dialysepatienter
- Patienter, som har modtaget blod eller organer før indførelse af screening (1991)
- Hæmofilpatienter, som har modtaget faktorbehandling før effektiv varmebehandling (1984)
- Børn, som er født af HCV-smittede kvinder
- Sundhedspersonale, som har været udsat for stikuheld
- Alle patienter, der er diagnosticerede med hepatitis B-virus- eller HIV-infektion
- Patienter med cirrose eller levercancer
- Personer, som er indvandret fra lande med høj forekomst af HCV

Hepatitis C-virus er et lille RNA-virus og inddeles i syv genotyper. I Danmark ses hyppigst genotype 1 (ca. 43%) og genotype 3 (ca. 43%), mindre hyppigst genotype 2 (6%) og genotype 4 (2%). Genotypen har ikke indflydelse på sygdomsforløbet, men er af betydning for patientens mulighed for at

blive helbredt ved medicinsk behandling.

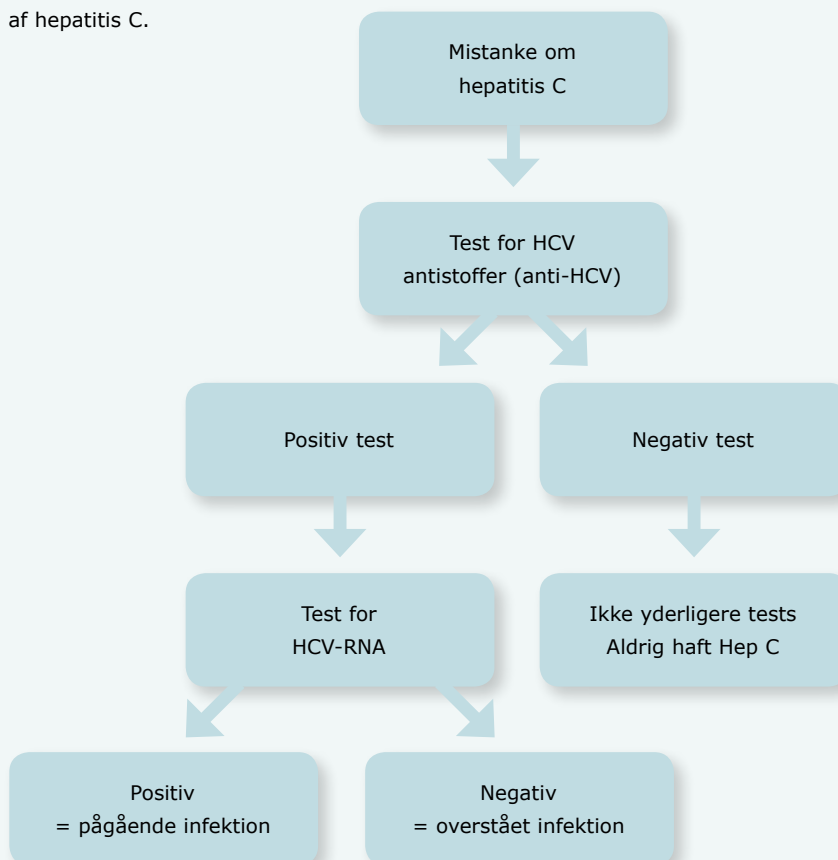
Diagnostik

Hos alle personer med forhøjede levertal (ALAT) uden kendt årsag bør man overveje at teste for HCV-antistoffer. Der bør være speciel opmærksomhed på højrisi-

kogrupper (faktaboks 1). Hos personer med nuværende eller tidligere stofmisbrug bør det overvejes at teste for HCV-infektion, også i tilfælde af normal ALAT-værdi.

Akut HCV-infektion rapporteres hyppigt blandt mænd, som har sex med mænd (MSM), specielt mænd, som er HIV-smittede. Der er rapporteret en incidens på 0,4% pr. år blandt danske MSM med HIV-infektion.

Ved mistanke om mulig HCV-infektion bør der først testes for forekomst af HCV-antistoffer (anti-HCV), og kun hvis anti-HCV er positiv, bør der testes for HCV-RNA. (figur 1). Positiv anti-HCV kan være udtryk for såvel overstået som pågående infektion og bør føre til undersøgelse for HCV-RNA. Positiv anti-HCV/positiv HCV-RNA er udtryk for pågående infektion, mens positiv anti-HCV/negativ HCV-RNA er udtryk for overstået infektion. Antistoffer mod HCV er ikke beskyttende. Det er derfor vigtigt at informere

Figur 1. Udredning af hepatitis C.

Fakta om *Direct Acting Antiviral (DAA)* behandling af kronisk hepatitis C

- Behandling af kronisk hepatitis C er interferon-fri, tabletbaseret DAA-kombinationsterapi
- Kun få, relativt lette bivirkninger
- Flere DAA-kombinationsregimer til behandling af HCV-genotype 1
- Behandlingseffekt for genotype 1 er > 90%
- Fortsat kun få DAA-kombinationsregimer til HCV-genotype 3
- Behandlingseffekt for genotype 3 er > 85%
- Fremtidig pan-genotypisk DAA-kombinationsbehandling med en tablet daglig i 12 uger og behandlingseffekt nær 100% for alle genotyper
- Prisen for DAA-behandling er fortsat så høj, at behandling ikke kan tilbydes alle patienter

patienten om, at re-infektion med HCV kan forekomme trods overstået infektion med udvikling af anti-HCV.

Ved positiv HCV-RNA henvises til specialafdeling, hvor HCV-genotype bestemmes, og der undersøges for co-infektion med hepatitis B eller HIV. Endvidere måles leverstivheden ved *Transient Elastografi (TE)*, som er en non-invasiv og valideret metode til måling af leverens elasticitet, der ved hjælp af software korreleres til graden af leverfibrose.

Behandling

Indtil 2011 var eneste mulige behandlingstilbud en såkaldt »standardbehandling« med en ugentlig subkutan indsprøjtning af pegyleret interferon og daglig indtagelse af tablet ribavirin i 24-48 uger afhængig af genotype. Denne behandling var forbundet med potentielt alvorlige og i nogle tilfælde irreversible bivirkninger, og hvor kun ca. 50% af patienter med genotype 1 og 80% med genotype 2 og genotype 3 blev helbredt, defineret som negativ HCV-RNA 24 uger efter afsluttet behandling (*sustained virologic response, SVR24*).

I 2011 lanceredes to *direct acting antivirals (DAA)* til behandling af HCV-infektion. Det viste sig dog, at behandlingseffekten udenfor de kliniske afprøvningsstudier ikke var bedre end den eksisterende standardbehandling og med betydeligt flere og alvorlige bivirkninger. Behandlingen med 1. generations-DAA anses i dag for obsolet i Danmark.

I foråret 2014 blev 2. generations-DAA lancerede til behandling af HCV-infektion. Dette giver mulighed for interferon-fri behandling med helbredelse af > 95% patienter med genotype 1 og noget lavere for genotype 3 og en høj barriere mod udvikling af resistens.

Indikation for behandling er beskrevet i de nationale retningslinjer (RADS behandlingsvejledning, www.infmed.dk), og behandling bør overvejes hos patienter med kronisk HCV-infektion og betydende fibrose konstateret ved TE eller leverbiopsi, svarende til en TE-værdi ≥ 10 kPa eller en leverbiopsi \geq Metavir F2. Behandling kan ligeledes være indiceret ved betydende ekstrahepatiske manifestationer som porfyri, kryoglobulinæmi eller lignende, hvor eradikation af HCV formodes at være af betydning.

Prisen for DAA-behandling er ca. 350.000 kr. for 12 ugers behandling, hvorfor behandlingstilbuddet begrænses til specifikke patientgrupper som ovenfor anført.

Patienter med kronisk HCV-infektion uden fibrose er generelt nemmere at helbrede end patienter med udviklet fibrose/cirrose, men den høje pris begrænser fortsat et behandlingstilbud til alle, uanset fibrosegrad. DAA-behandling kan, modsat interferon-baseret behandling, tilbydes patienter, som tidligere var vanskelige at behandle, som fx patienter med HIV co-infektion eller helt uden for behandlingsrækkevidde, fx patienter med dekomenseret leversygdom og levertransplanterede patienter. Forventnin-

gen er, at patienter med HCV-infektion, som står på venteliste til levertransplantation, efter behandling med DAA og heraf forbedret leverfunktion i et vist omfang ville kunne tages af ventelisten.

Der er aktuelt flest tilbud af kombinationsregimer til behandling af genotype 1, som tidligere var den genotype, som havde lavest behandlingseffekt. Der er fortsat kun udviklet få kombinationsregimer til genotype 3, hvilket dog forventes at ændre sig med tiden.

Man bør forud for start af DAA-behandling undersøge for interaktioner med patientens vanlige medicin, hvilket kan ske via interaktionsdatabasen eller www.hep-drugsinteractions.org. Der ses som regel kun få, lette bivirkninger ved DAA-behandling som hovedpine, søvnbesvær og kvalme.

Det er vigtigt, at hepatitis C diagnosticeres tidligt, og at alle patienter, som har HCV-infektion, henvises til specialafdeling med henblik på vurdering af behandlingsindikation. Den medicinske behandling varer aktuelt 12 uger og vil i takt med udvikling af ny og mere effektiv medicin formentlig kunne forkortes yderligere til 6-8 uger i løbet af den nærmeste fremtid. Patienten vil på specialafdeling, før start af DAA-behandling, få gennemgået sin vanlige medicin med henblik på evt. interaktioner med DAA-behandling og vil under behandlingen blive fulgt med klinisk og biokemisk kontrol. Patienter, som forud for behandling ikke har udviklet cirrose, kan afsluttes uden yderligere kontrol af deres leverfunktion, mens patienter, som forud for behandling har udviklet cirrose, foreløbigt livslangt skal følges på specialafdeling med henblik på halvårlig ultralyd-overvågning af mulige komplikationer i form af specielt HCC. Man skal dog altid være opmærksom på mulighed for re-infektion ved evt. fortsat risikoadfærd, trods succesfuld behandling.

Korrespondance

Nina Weis, nina.weis@regionh.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt Nina Weis' habilitetserklæring på www.irf.dk.

Ordiprax

Af Katarina Gesser*

På ordiprax.dk kan alle almene lægepraksis i Danmark, der har virket i mere end seks måneder, se medicinbruget for patienter tilknyttet praksis. Forbruget af medicin kan følges på ATC-niveau med mulighed for at se, om forbruget af medicin blandt patienter tilknyttet praksis ændrer sig over tid. Det er også muligt at sammenholde medicinbrug for egen praksis med medicinbrug blandt andre læger i regionen. For at få adgang til egne praksisdata kræves der en kode.

Sundhedsdatastyrelsen, som er ansvarlig for ordiprax.dk, oplever aktuelt et stigende antal henvendelser for at få kode til ordiprax.dk. Dette enten fordi praksis har skiftet ejer, koden er mistet, eller man ikke før har brugt ordiprax.dk. Den øgede interesse hænger formentlig sammen med, at ordiprax.dk kan anvendes som værktøj til at se og følge lægemiddelstatistikker for egen praksis.

Alle landets almene praksis får derfor tilsendt en mail via e-Boks, hvor der er medsendt kode til log-in på ordiprax.dk, og hvor der gives en kort beskrivelse af, hvordan der logges på ordiprax.dk første gang.

Ordiprax.dk er opdateret med data for hele 2015.

Forandring

For første gang i mange år står ordiprax.dk over for en forandring, der vil betyde nye søgemuligheder. Har du forslag til forbedringer af ordiprax.dk, er du velkommen til at henvende dig på medicindata@ssi.dk

Velkommen til Ordiprax.

* Sundhedsanalyser og Lægemiddelstatistik, Sundhedsdatastyrelsen

Nye IRF-præparatanmeldelser

Af Marlene Øhrberg Krag, IRF

IRFs præparatanmeldelser publiceres på vores hjemmeside www.irf.dk og udsendes med det elektroniske IRF-nyhedsbrev. Tilmelding foregår via IRF-hjemmesiden.

Saxenda (liraglutid)

Saxenda er indiceret til behandling af overvægt hos personer med BMI >30 eller BMI mellem 27 og 30 med mindst én vægtrelateret komplikation, i tillæg til kaloriefattig diæt og fysisk aktivitet.

Saxenda indeholder liraglutid, en langtidsvirkende glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog, og administreres subkutan én gang dagligt. Dosis optitreres over fire uger til en vedligeholdelsesdosis på 3 mg liraglutid dagligt.

Effekten af behandling med Saxenda og samtidigt kalorieunderskud på 500 kcal har vist et placebo-korrigeret vægttab på 5,2%. Der er set fortsat vægttab i løbet af de første 40 ugers behandling, hvorefter vægttabet er stabilt. Der er ikke publiceret effektdata vedrørende Saxenda udover en periode på 2 år. Effekten af Saxenda forventes kun at være til stede i den periode, lægemidlet indtages.

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinale. Saxenda øger pulsfrekvensen, hvilket muligvis skyldes en aktivering af GLP-1-receptorer på hjertets pacemakerceller. Der er usikkerhed omkring en mulig forbindelse mellem behandling med GLP-1-analoger og pancreatitis samt medullære thyroideakarcinomer.

IRF vurderer, at Saxenda ikke aktuelt har en plads i behandlingen af fedme og overvægt grundet den relativt lille procentvise vægtreduktion, den høje forekomst af gastrointestinale bivirkninger, den betydelige behandlingspris og mangel på langtidseffekt på hårde endepunkter såsom dødelighed.

Levosert (levonorgestrel)

Levosert er en ny gestagen hormonspiral med indikation kontraception, dysme-

nore og menoragi. Levosert har en indikationslængde på 3 år. Spiralen er identisk med Mirena hvad angår hormonindhold og spiralstørrelse og indeholder gestagen med virkning lokalt. Levosert har samme svangerskabsforebyggende effekt (pearl-index) som Mirena, ligeledes er bivirkningsprofilerne identiske.

Der er en mindre forskel i anlæggelsesprocedure, da Levosert anlægges med to-håndsprocedure ligesom kobberspiral Nova-T.

Levosert er billigere ved anskaffelse, men med en indikationslængde på 3 år mod Mirena på 5 år er prisen per år højere end for Mirena.

IRF vurderer, at Levosert i lighed med Mirena kan anbefales til svangerskabsforebyggelse og ved behandling af menoragi.

Colrefuz (colchicin)

Colchicin er et kendt antiinflammatorisk virkende lægemiddel som først i 2015 er blevet markedsført som Colrefuz. Indikationerne er anfaldsbehandling af akut arthritis urica og forebyggelse af akutte anfald under opstart af uratsænkende behandling ved kendt arthritis urica. Colchicin kan efter markedsføring ikke lænere ordineres magistralt uden tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

For behandling med Colrefuz sammenlignet med placebo er der fundet NNT 5 i forhold til minimum 50% selvrapporteret smertereduktion fra *baseline* til efter 32 timer.

I den anbefalede dosis er bivirkningsprofilen på placeboniveau. Colchicin er dog kun undersøgt i meget få studier og er ikke undersøgt overfor relevante komparatorer som NSAID og prednison.

Behandling med Colrefuz er væsentligt dyrere end fx naproxen.

Det er IRF's samlede vurdering, at colchicin kan være et klinisk relevant alternativ til NSAID hos patienter med arthritis urica, der ikke tåler NSAID.