

## Aspekter på behandling av kronisk hepatit B virus infektion



Per Sangfelt, överläkare  
Sektionen för gastroenterologi/hepatologi  
Akademiska sjukhuset, Uppsala  
Forskningen bedrivs i samarbete mellan  
infektionsklinikerna på Karolinska  
Universitetssjukhuset Huddinge och Akademiska  
sjukhuset, Uppsala.

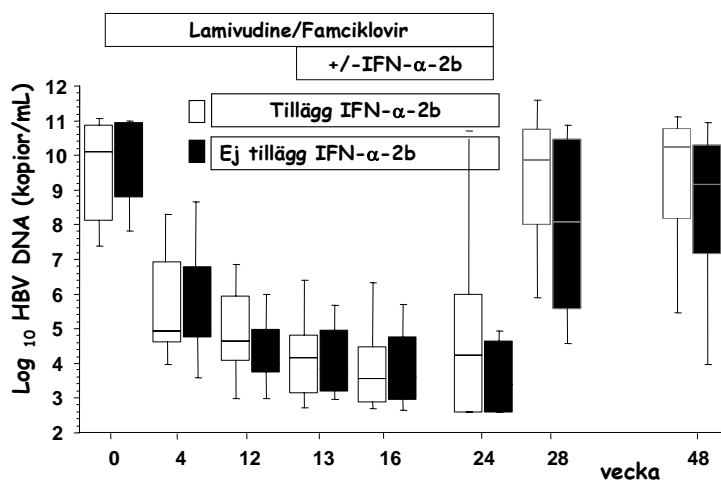
**Undertecknad disputerade i maj 2005 vid KI på ”prevention och behandling av hepatit B virusinfektion”. Här redogör jag för aspekter på behandling av kronisk hepatit B virusinfektion.**

Hepatit B virus (HBV) är höggradigt infektiöst och orsakar ett brett spektrum av sjukdomsmanifestationer i både den akuta och kroniska formen. Infektionen är ett stort globalt hälsoproblem med ca: 400 miljoner kroniska bärare vilka också har en klar överdödlighet i levercirrhos och hepatocellulär cancer. Behandling av kronisk HBV infektion syftar till att i bästa fall eradikera, vanligen reducera, virusreplikation och leverinflammation och härigenom minska risken för utveckling av komplikationer som levercirrhos och cancer men även minska smittsamheten.

I en pilotstudie utvärderade vi **effekt och säkerhet av interferon-alfa 2b** (5 MU/m<sup>2</sup> kroppsytta, tre gånger/vecka i 20 veckor) **till barn med hög-viremisk kronisk hepatit B**. Elva barn, sex pojkar och fem flickor, ålder 4-14 år med genotyp A, B, C och D inkluderades. Alla barn fick under de två första veckorna influensa liknande biverkningar. Ett barn fick avsluta behandlingen vecka 18 pga nedstämdhet och trötthet och hos ett andra barn halverades dosen vecka 12 pga neutropeni. Respons med serokonversion och HBV DNA förlust i serum (semikvantitativ metod) skedde hos två barn med ”icke-asiatisk” genotyp A respektive D. Båda dessa barn hade förhöjda ALAT-nivåer och låga HBV DNA nivåer före behandlingsstart. Barn med ”asiatiska” genotyper (B och C) uppvisade sjunkande HBV DNA-nivåer under pågående behandling.

Under senare år har genotyperna tilldragit sig ett ökat intresse avseende inverkan på naturalförlopp och behandlingsbarhet. Vid behandling med pegylerat interferon har en relation till behandlingsutfall noterats på så vis att genotyp A infekterade individer har större chans till ett svar mätt som e-antigen serokonversion (genotyp A>B>C>D). Samma tendens har inte setts vid nukleoside/tide behandling. När det gäller naturalförloppet och genotyperna talar senare studier för att genotyp B kan ha ett mer aggressivt förlopp jämfört med genotyp C med snabbare progress till levercirrhos och dess komplikationer. Fortfarande saknas dock tillräckligt med data för att kunna rekommendera genotypbestämning i den kliniska vardagen.

I en andra behandlingsstudie studerade vi **effekt och säkerhet av kombinationsbehandling med lamivudin och famciklovir under 6 månader med eller utan tillägg av interferon-alfa 2b under de sista tre månaderna till vuxna med högviremisk kronisk hepatit B**. Fyra av 19 patienter (21 %) serokonverterade under det första året efter avslutad terapi. Två av dessa fyra reponders fick dock relaps under det andra året efter behandlingens avslutande. Interferon-alfa 2b ökade alltså inte behandlingseffekten men orsakade sedvanliga biverkningar.



Efter att denna kombinationsstudie slutfördes (2002) har flera nya kombinationsstudier med PEG-interferon och lamivudine publicerats men hittills utan bättre kvarstående behandlingsutfall med kombinationerna jämfört med PEG-interferon som monoterapi. Under de senaste åren har vi fått ytterligare en nukleotideanalog, adefovir dipivoxil, att tillgå. Detta preparat har klara fördelar jämfört med lamivudine på så vis att risken för resistens är betydligt lägre. Dessutom är preparatet aktivt mot lamivudineresistenta virusstammar. Kombinationsstudier med adefovir och PEG-interferon saknas fortfarande. Med nya potenta antivirala läkemedel och ökande kunskap om virusmängdens betydelse för risken att utveckla komplikationer som HCC har det under de senaste åren allt livligare framhållits att starta behandling tidigare än vad vi vant oss vid. De svenska rekommendationerna (www.mpa.se, 2004) framhåller att förstahandsvalet vid behandling är interferon både till e-positiva och e-negativa kroniska HBV infektioner, Sedan dess har PEG-interferon  $\alpha$ -2a godkänts för behandling av kronisk hepatit B, vilket kommer att ersätta vanligt interferon som första linjens terapi. Med PEG-interferon är behandlingstiden relativt väl definierad (upp till ett år) och behandlingssvaret tycks vara stabilt och man kan räkna med ett kvarstående behandlingssvar s.k. "sustained response". Då PEG-interferon inte tolereras rekommenderas istället lamivudine alternativt adefovir dipivoxil men i övrigt med samma behandlingsindikationer som för interferon. Ett problem är att vi inte kan räkna med en väldefinierad behandlingsperiod utan det blir ofta fråga om behandling på obestämd tid och utan att vi kan räkna med "sustained response". Med denna långvariga behandling tilltar risken för resistens och därmed utebliven behandlingseffekt. Även om nya och än mer potenta antivirala läkemedel är på väg in på marknaden står vi här inför ett nytt dilemma och fortsatta studier av kombinationsterapier för att nedbringa resistens och om möjligt öka "sustained response" är fortfarande högaktuellt.