

# Nye tider for behandling af kronisk hepatitis C

Jan Gerstoft & Anders Fomsgaard

Omkring 18.000 danskere er kronisk inficeret med hepatitis C-virus (HCV). På verdensplan er 180 mio. mennesker smittede. Hos nogle af de smittede vil der udvikles leversygdom med fibrose, cirrose og risiko for levercancer.

Trods det at der er sket en forbedring af behandlingen af kronisk HCV-infektion over de seneste 20 år, har den ikke været tilfredsstillende. Under halvdelen af patienterne med genotype 1 og genotype 4 og 80% af patienterne med genotype 2 og genotype 3 er blevet helbredt. Dertil kommer, at standardbehandlingen i det seneste årti med injektion af pegyleret interferon og ribavirin er både dyr og behæftet med mange bivirkninger. Behandlingsvarigheden er typisk et halvt til et år.

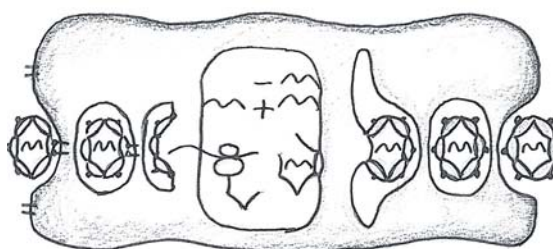
HCV's livscyklus er blevet kortlagt, og derved er nye angrebsmål blevet identificeret. Det har resulteret i udvikling af såkaldte direkte aktive antivirale (DAA) lægemidler (**Figur 1**). Hovedangrebepunkter har især været virale enzymer som protease og polymerase samt et protein, NS5A, der er af betydning for den virale replikation. Mere end 50 potentielle DDA-lægemidler er nu under klinisk afprøvning.

I 2011 skete der to væsentlige ting: de første DAA blev markedsført, og resultaterne tyder på, at peroral (interferonfri) behandling i løbet af nogle år vil være standardbehandlingen.

De første DAA i klinisk brug i Danmark er proteasehæmmerne boceprevir og telaprevir, der minder meget om hinanden [2, 3]. De bruges som tillæg til standardbehandlingen. De har begge kun effekt over for genotype 1, som er den hyppigste og vanskeligst behandlelige form. DAA-behandlingen medfører her, at virus elimineres hos omkring dobbelt så mange patienter, og behandlingstiden kan forkortes. De nye DAA giver også mulighed for at behandle patienter, der tidligere ikke har responderet på standardbehandlingen. Dog er der bivirkninger, og tabletbyrden er stor. Modsat ved andre kroniske virusinfektioner, som f.eks. hepatitis B og hiv-infektion, gemmer HCV sig ikke latent. Dette gør helbredelse mulig, og hvis patienten er fri for virus et halvt år efter behandling, er vedkommende helbredt. HCV er en hurtigt replikerende RNA-virus med mange fejl i replikationen, så potentialet for resistensudvikling er stort. På grund af fraværet af arkiverede virus persisterer de resistente HCV dog ikke uden tryk fra DAA.

**FIGUR 1**

Hepatitis C-virus-replikationscyklus: receptorbinding, endocytose, fusion og åbning af virus, translation samt polyproteinprocessering i det endoplasmatiske retikulum, hvor NS3/4A-proteaseinhibitorerne telaprevir og boceprevir virker, RNA-replikation, hvor NS5A/B-polymerasehæmmerne (nukleosidanaloger og nonnukleosidhæmmere) samt cyclophilinhæmmere virker, virussamling, transport og frigørelse fra cellen [1].



De markedsførte DAA skal ses som frontløbere fra et felt, hvor behandlingerne i tiltagende grad vil blive mere potente, dække alle genotyper og have mindre tabletbyrde. Der er oftest tale om kombinationer af forskellige DAA-klasser, og der spekuleres i at fremstille en tablet, der skal tages en gang daglig og indeholder flere DAA [4].

Det er sandsynligt, at nogle stoffer vil have uacceptable bivirkninger, men det er usandsynligt, at hele feltet bliver bremset. Opfølgningstiden for de fleste interferonfri DAA-kombinationer er endnu for kort (< ½ år), til at man med sikkerhed kan udtale sig om helbredelse. Det er dog klart, at kombinationer af DAA på kort tid kan reducere HCV-mængden i blodet til et umåleligt niveau uden resistensudvikling [1, 4]. Det er sandsynligt, at HCV-behandling om nogle år vil være en tabletbehandling af nogle måneders varighed.

**KORRESPONDANCE:** Anders Fomsgaard, Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S. E-mail: afo@ssi.dk

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Sharma P, Lok AS. Interferon-free treatment regimens for hepatitis C: are we there yet? *Gastroenterology* 2011;141:1963-7.
2. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24.
3. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
4. Williams SC. New HCV drugs trigger race for more tolerable therapies. *Nat Med* 2011;17:1526.

## STATUSARTIKEL

Dansk Virologisk Selskab