

Behandling af kronisk hepatitis C

Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Afdelingslæge Nina M. Weis,
afdelingslæge Peer Brehm Christensen &
overlæge Alex Lund Laursen

Hepatitis C er et globalt sundhedsproblem; ca. 170 mio. personer har kronisk infektion. Man formoder, at der er minimum 15.000 smittede personer i Danmark; de er hovedsagelig smittede gennem intravenøst stofmisbrug. Halvdelen af de personer, der er smittede, har et mildt sygdomsforløb, men hos ca. 20% udvikles der cirrose, og blandt disse vil der hos 1-4% årligt udvikles hepatocellulært karcinom.

Årets vigtigste begivenhed vedrørende hepatitis C var, at tre af hinanden uafhængige forskningsgrupper havde succes med dyrkning af hepatitis C-virus (HCV)-genotype 2a i cellekultur [1]. Efter over 15 års forgæves forsøg har man nu endelig en model til udvikling af nye præparater og vaccine mod HCV. Cellekulturen er under etablering i Danmark.

Standardbehandling for kronisk hepatitis C er injektion pegyleret interferon en gang ugentligt og tablet ribavirin 800-1.200 mg dagligt, justeret efter genotype og vægt. Patienter med genotype 1 og genotype 4 behandles i 48 uger, genotype 2 og genotype 3 behandles i 24 uger. Helbredelsen er ca. 50% for genotype 1 og 80% for genotype 2-4. Behandlingen er desværre forbundet med alvorlige bivirkninger, som bevirker, at 20% må dosisreduceres, og at 10% ophører før tid.

Interessen samler sig derfor om udvikling af nye klasser af lægemidler: Mere end 20 forskellige er under udvikling, og især de, der er designet til at hæmme specifikke enzymer, er af

interesse. Den første HCV-proteasehæmmer virkede kun på genotype 1 og måtte trækkes tilbage pga. kardial toksicitet hos forsøgsdyr [2], men to nye er under fase 2-afprøvning.

Blokering af HCV-polymerase udgør et andet interessant mål, og med et stof, valopicitabin, udføres der nu fase 2-afprøvning.

De nye lægemidler forventes alle at skulle bruges i kombination med en immunstimulator som interferon, men håbet er, at der på længere sigt kan udvikles en peroral kombinationsbehandling med højere effektivitet og færre bivirkninger end den nuværende.

I nye forsøg på immunmodulation ved HCV-infektion koncentrerer man sig især om påvirkning af det innate immunforsvar via *toll*-lignende receptorer (TLR), idet TLR3 og TLR7-9 teoretisk kan stimuleres af HCV. Dette medfører sædvanligvis en antiviral produktion af interferon og proinflammatoriske cytokiner i de celler, hvis receptorer stimuleres. Denne proces synes at kunne blokeres af HCV proteasen [3]. Agonister af TLR-7 og TLR-9 er under fase 1-afprøvning, og i præliminære forsøg har man påvist, at en agonist har kunnet reducere virusmængden en log.

Mens der synes at være et muligt gennembrud på vej i behandlingen af hepatitis C er der endnu ikke sket afgørende fremskridt i udvikling af en effektiv HCV-vaccine.

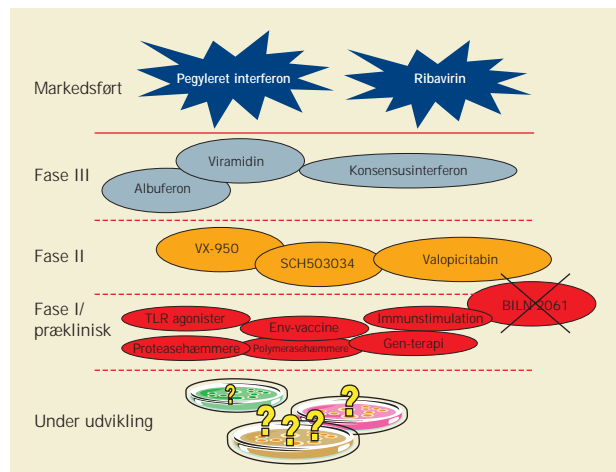
Selv om resultaterne af de igangværende fase 2-afprøvnin-ger endnu er usikre, er der begrundet håb om, at et eller flere af disse lægemidler vil kunne tilbydes patienter med hepatitis C inden for de næste fem år. Sammenholdt med det nylige gennembrud i virusdyrkning må man konkludere, at fremtiden for patienter med kronisk hepatitis C ser lysere ud, end den længe har gjort.

Korrespondance: Nina M. Weis, Infektionsmedicinsk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, Kettegaard Alle 30, DK-2650 Hvidovre. E-mail: ninaweis@dadlnet.dk

Interessekonflikter: Peer Brehm Christensen er medlem af Schering-Plough A/S advisory board.

Litteratur

- Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 2005;309:623-6.
- Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004;127:1347-55
- Li K, Foy E, Ferreone JC, Ikeda M et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2992-7.



Figur 1. Et udvalg af fremtidige lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C.