

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V02210145

Fra behandling i blinde mod elimination af hepatitis C

Peer Brehm Christensen^{1, 2}, Jacob Søholm³ & Anne Øvrehus¹

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 3) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger 2021;183:V02210145

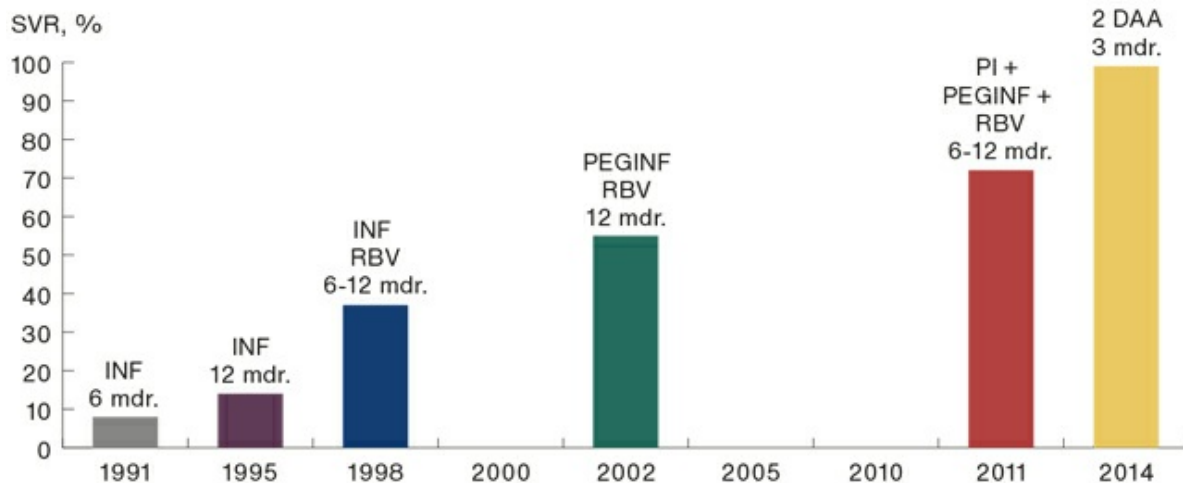
HOVEDBUDSKABER

- I 20 år var hepatitis C-behandling ineffektiv og bivirkningsfuld.
- Nu kan alle patienter helbredes med 2-3 måneders tabletkur uden bivirkninger.
- Det er nu muligt at udrydde hepatitis C i Danmark inden 2030 – men det kræver, at diagnostik og behandling flyttes ud i fremskudte ambulatorier og mobile klinikker.

I anledning af at Nobelprisen i medicin 2020 blev givet pga. opdagelsen af hepatitis C-virus (HCV), vil vi i det følgende gennemgå udvikling og status for HCV-behandling med fokus på danske forhold.

Behandlingen af HCV startede, før virus var blevet identificeret, da det gik under navnet nonA-nonB. Interferon-alfa kunne bruges til behandling af hepatitis B, og man forsøgte derfor også med dette til nonA-nonB [1]. Succeskriterierne var histologisk forbedring og normalisering af alaninaminotransferaseniveauet efter behandling [2]. I 1992 blev behandlingskriterierne suppleret med positivt anti-HCV, men effektmålet var stadig histologisk/biokemisk forbedring. De fleste patienter blev behandlet i en protokol, og det var ikke ualmindeligt med tre leverbiopsier som led i behandlingen. Forbedring kunne påvises hos 25-50%, men da det fra midten af 1990'erne blev muligt at påvise, viste det sig at kun 8-20% blev helbredt for HCV, defineret som vedvarende umålelig HCV-RNA – sustained virological response (SVR) [3]. Interferonbehandling havde mange bivirkninger og potentielt varige følgevirkninger som depression og thyroidealidelser. Derfor blev den kun tilbudt ved betydende histologiske forandringer, og selv blandt selekterede patienter gennemførte 10% ikke behandlingen [4]. Behandlingen blev oprindeligt givet i seks måneder, men som følge af de dårlige resultater forsøgte man med længere behandlingstid (12-24 måneder) og kombination med andre stoffer. Ved at kombinere ribavirin med interferon opnåede man en synergistisk effekt, der fordoblede SVR (**Figur 1**) [5]. I 2001 kom pegylering af interferon, hvorved man kunne nøjes med at injicere subkutant én gang om ugen og alligevel få højere helbredelse end med standardinterferonbehandling [6]. Samtidig var man blevet klar over HCV-genotypernes betydning for kombinationen: Genotype 1 skulle behandles i 48 uger, mens man ved genotype 2-3 kunne nøjes med seks måneder [7, 10]. Samlet var det under halvdelen af patienterne, der kunne helbredes, og visse patientgrupper var de facto udelukket fra behandling pga. kontraindikationer eller for ustabil livsstil til en så langvarig og kompliceret behandling.

FIGUR 1 Udvikling i behandlingen af hepatitis C i perioden 1991-2021 [2, 4, 6-9].



DAA = direct acting antivirals; INF = interferon; PEGINF = pegyleret interferon; PI = proteaseinhibitor; RBV = ribavirin; SVR = sustained virological response.

Herefter gik der ti år uden betydende behandlingsmæssige fremskridt. Udviklingen af nye lægemidler stod i stampe, bl.a. fordi den eneste dyremodel – chimpansen – ikke kunne bruges til massescreening af nye stoffer. Først da stabile in vitro-modeller blev udviklet i 2000'erne, kunne potentielle lægemidler testes i stor skala.

De første direct acting antivirals (DAA) blev lanceret i 2010 (proteasehæmmerne telaprevir og boceprevir), men skulle gives i kombination med interferon og ribavirin [8]. Denne behandling havde endnu flere bivirkninger og var uden for kliniske forsøg mindre effektiv end forventet [11, 12]. Gennembruddet skete med sofosbuvir, som er en nukleosidanalogue (polymerasehæmmer), der blev præsenteret på den amerikanske leverkongres i 2011 [13]. Alle, der var til stede, vil huske suset i forsamlingen, da Electron-studiet blev præsenteret: Med kun ti patienter i hver af fire arme var det det første studie nogensinde med 100% SVR efter kun 12 ugers behandling med sofosbuvir og ribavirin – uden interferon! Herefter gik det stærkt og mange store aktører i lægemiddelindustrien fik DAA i pipelinen. I 2014 kom jordskredssejren i form af seks store kliniske studier, der blev præsenteret på den europæiske leverkongres i London og samtidig publiceret i New England Journal of Medicine. Miraklet holdt: > 95% blev helbredt, også i de store fase 3-studier [9, 14-18]. Som det blev udtrykt fra talerstolen på en af de afsluttende sessioner: »This virus is dead!«.

DAA fordeles på tre grupper: proteaseinhibitorer, NS5A-hæmmere (NS5A – nonstrukturelt gen 5A danner et essentielt virusprotein i initieringen af viral replikation) og polymerasehæmmere (nukleosidanalogue) [19]. Monoterapi uden ribavirin viste sig at være ineffektivt pga. udviklingen af resistente virusmutationer, som det også ses ved f.eks. hiv, hvorimod man med kombinationsbehandling med to eller tre DAA kunne bekæmpe påvist genotypisk resistens. Real life data bekræftede hurtigt den universelt høje helbredelsesrate med DAA-kombinationsterapi til forskel fra tidligere kliniske interferon-afprøvningsstudier, hvor man typisk havde højere SVR-rater, end man kunne opnå i klinisk praksis.

I 2021 er status, at der findes fire markedsførte kombinationspræparater (Tabel 1), hvoraf tre er virksomme over for alle genotyper (pangenotypiske), mens det sidste (grazoprevir/elbasvir) kun gives til patienter med genotype 1 og 4. Dette præparat har også, som det eneste, klinisk betydende primære resistensmutationer, der kan nedsætte effekten af behandlingen. Alligevel er det førstevalg til behandling af disse genotyper i Danmark, da den lidt lavere SVR opvejes af en betydeligt lavere pris, og fornyet behandling med en anden kombination er

sikker og effektiv [20]. For genotype 2 og 3 er glecaprevir/piprentasvir førstevalg. Begge de to nævnte kombinationspræparater indeholder en proteasehæmmer og er derfor kontraindiceret ved Child B-C-cirrose pga. risiko for inkompenstation. Disse (få) patienter kan kun behandles med sofosbuvir/velpatasvir og ribavirin, som stadig kan være indiceret [21].

TABEL 1 Vigtigste hepatitis C-behandlingsmuligheder, 2021.

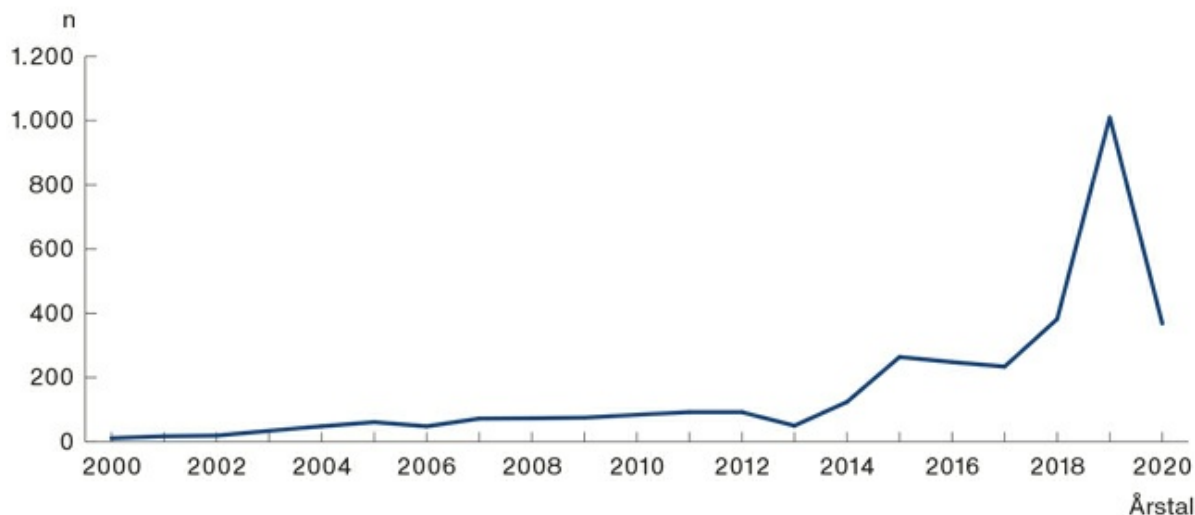
Indholdsstof	Klasse	Genotype	Dosering	Markedsført	Anbefaling
Grazoprevir + elbasvir	PI + NS5A	1 + 4	100/50 mg × 1	2016	1.-valg ved genotype 1 + 4
Glecaprevir + pibrentasvir	PI + NS5A	Alle	100/40 mg, 3 stk. × 1	2017	1.-valg ved genotype 2 + 3
Sofosbuvir + velpatasvir	Nuke + NS5A	Alle	400/100 mg × 1	2016	1.-valg ved Child B-C-cirrose
Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	Nuke + NS5A + PI	Alle	400/100/100 mg × 1	2017	Bruges ved svigt af 1.-valg

NS5A = nonstrukturelt gen 5A; nuke = nukleosidanalogue; PI = proteaseinhibitor.

I praksis kan næsten alle patienter helbredes med førstevalgspræparaterne, og for de få, der ikke opnår effekt, kan en ny behandling sammensættes efter resistensbestemmelse [22]. De tilgængelige danske data viser, at siden 2016 er 97-98% af patienterne blevet helbredt ved første behandling [22, 23].

Bivirkninger af DAA er få og lette: hovedpine, gastrointestinale gener og træthed, men mange får det subjektivt bedre af behandlingen [19]. Der er kun få interaktioner, og de fleste er relateret til fælles omsætning i leverens cytokrom3A4-system eller hæmning af P-glykoprotein, breast cancer resistens-protein eller organic anion transporting polypeptide 1B1/3-protein [21]. Der er få kontraindikationer: statiner, blodfortyndende medicin af non-vitamin K orale antikoagulantia-gruppen og visse ældre antiepileptika. Ligeledes bør man udvise forsigtighed hos patienter, der er i behandling med præparater, der forlænget QT-intervallet (metadon, quetiapin m.v.). I praksis kan næsten alle behandles, evt. efter medicinjustering, og behandlingen kan i de fleste tilfælde gennemføres uden blodprøvekontrol. Den hyppigste hindring for behandling er udeblivelse fra sygehusambulatorier blandt patienter med få ressourcer, men fremskudte ambulatorier og dedikeret personale kan delvist løse dette problem [24, 25]. Alt i alt er det årlige antal behandlede patienter i 2020 for første gang faldende: Næsten alle patienter, der har været i ambulant forløb, er helbredt, hos langt de fleste er behandlingen afsluttet, og der er en faldende tilgang af nye patienter (Figur 2). Data er fra Infcare Hepatitis, en database der dækker ca. halvdelen af landets patienter (Jylland og Fyn) [24].

FIGUR 2 Hepatitis C-behandlinger pr. år i Vestdanmark [24].



REINFEKTION

Tidligere var aktivt stofbrug en kontraindikation for behandling, men med introduktionen af DAA er der sket et paradigmeskift til »behandling som forebyggelse«, og behandlingen af aktive stofbrugere har høj prioritet for at begrænse smittespredning. Derfor må man acceptere en vis resmitte, og de foreliggende studier viser reinfektionsrater på 2-10% om året [26]. Efterhånden som behandlingen rulles ud til alle stofbrugere, forventes reinfektionsraten at falde betydeligt pga. den faldende prævalens i gruppen.

ØKONOMI

Hepatitis C-behandling er dyr. Interferon kostede omkring 100.000 kr. pr. behandling, og de første DAA-præparater blev markedsført til en pris på en halv til en mio. kr. pr. kur. Prisniveauet er ikke usædvanligt for nye revolutionerende lægemidler, men det gjorde, at brugen var begrænset til patienter med betydende fibrose i årene 2014-2018. De høje priser førte til, at Danske Regioner via Medicinrådet tog initiativ til fælles nationale indikationer og fælles prisforhandling i Amgros-regi. Ved at åbne for behandling af alle patienter fra den 1. november 2018 blev prisen forhandlet ned til en tiendedel, og den årlige udgift til HCV-medicin i Danmark faldt på trods af en femdobling af antallet af behandlede.

ELIMINATION

For at kunne udrydde hepatitis C skal alle være diagnosticerede og modtage behandling. Den operationelle version af WHO's HCV-mål er, at 90% skal være diagnosticeret og 80% behandlet i 2030 [27]. Det er for nylig estimeret, at prævalensen af hepatitis C i Danmark var 10.000 personer i 2016 [28]. Heraf var 76% diagnosticerede. Kun 43% (3.500) af disse gik til kontrol og er nu stort set alle behandlet. Behandlingsdata for de tre vestdanske regioner, der rummer ca. halvdelen af landets patienter med hepatitis C i ambulante forløb er vist i Figur 2. For de 4.000 diagnosticerede, som ikke gik til kontrol, gjaldt det oprindeligt, at de ifølge daværende lovgivning ikke måtte kontaktes, fordi de var identificeret med diagnosen hepatitis C igennem et forskningsprojekt. I 2020 blev der med udgangspunkt i, at der var tale om en potentielt livstruende sygdom med

en kurativ behandling, lavet en lovændring. Det har gjort det muligt nu at kontakte disse borgere. Processen med at indkalde og behandle dem, som fortsat viste sig at have hepatitis C, er initieret og forventes afsluttet i løbet af 2021.

Sideløbende med dette gøres der en stor indsats for at identificere og behandle alle stofbrugere med HCV i Danmark. Der er udviklet point of care-kviktest på fingerblod for HCV-antistoffer og HCV-RNA, der kan udføres enten bedside eller via dry blood spots, der fremsendes til laboratoriet [29]. Dette muliggør diagnostik af aktiv hepatitis C, uden at der skal tages veneblodprøve (en væsentlig fordel, da stofbrugere ofte har vanskelig veneadgang) og behandling uden fysisk fremmøde i hospitalsambulatorier. Det er mest effektivt ved brug af pangenotypisk DAA-behandling, hvilket dog endnu ikke er muligt efter de gældende retningslinjer fra Medicinrådet. Hepatitis C-behandlingen har mange steder i landet flyttet speciallægen ud til patienterne på stofbehandlingscentre og i fængsler.

Samtidig er fibrosediagnostikken blevet en noninvasiv, transportabel, UL-baseret, point of care-undersøgelse. Det er derfor nu enkelt for de mobile team at identificere de patienter, der har betydende fibrose/cirrose og skal fortsætte i kontrol og screenes for hepatocellulært karcinom efter helbredelse for hepatitis C.

Men hvis vi skal lykkes med eliminationen, kræver det en yderligere indsats for at identificere de »gamle hippier« der tog udsagnet »sex, drugs and rock and roll« bogstaveligt, men ikke blev hængende i stofmiljøet. Dette vil kræve en øget opmærksomhed i den generelle befolkning, f.eks. ved hjælp af oplysningskampagner på sociale medier, målrettet denne specielle gruppe. Dette er mest effektivt, hvis det sker koordineret som led i en national handlingsplan for bekæmpelse af hepatitis C, og vi anbefaler, at Sundhedsstyrelsen tager initiativ til dette. Med de igangværende og planlagte initiativer skønnes det at være realistisk, at Danmark når de ovennævnte WHO-mål for hepatitis C-elimination før 2030, måske allerede i 2025.

FREMTIDEN

HCV-historien giver også håb for bekæmpelse af andre virus. Fra etableringen af stabile og tilgængelige in vitro-modeller for HCV til markedsføring af DAA gik der mindre end ti år. For hepatitis B kom identifikationen af den receptor, som virus bruger til at trænge ind i levercellen i 2014, og der er nu stabile in vitro-modeller til brug for medikamentscreening [30]. Så også for hepatitis B kan vi håbe på et behandlingsgennembrud inden for de næste år. Hvis dette sker, vil WHO's mål om global kontrol med både hepatitis B og hepatitis C være inden for rækkevidde, og selvom det næppe bliver i 2030 som planlagt, vil det forhåbentlig berettige til endnu en Nobelpris.

KORRESPONDANCE *Peer Brehm Christensen*. E-mail peer.christensen@dadlnet.dk

ANTAGET 29 april 2021

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK 15. november 2021

INTERESSEKONFLIKTER Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

REFERENCER Findes i artiklen på ugeskriftet.dk

ARTIKELREFERENCE *Ugeskr Læger* 2021;183:V02210145

SUMMARY

From treating in the dark towards eliminating hepatitis C

Peer Brehm Christensen, Jacob Søholm & Anne Øvrehus

Ugeskr Læger 2021;183:V02210145

Before the hepatitis C virus (HCV) was identified, patients with hepatitis C were treated with interferon. Alanine aminotransferase levels decreased in 25-50% of treated patients, but only 10-20% had been cured, i.e. became HCV-RNA-negative. Cure rates were improved to 40-60% by prolonging the duration of therapy and adding ribavirin, but it was not until the introduction of direct acting antivirals, that a cure for all patients was achieved. The time is now to eliminate hepatitis C, and in this review we argue, that it will require outreach and point-of-care testing and treating, but we expect Denmark to fulfil the WHO elimination goals before 2030.

REFERENCER

1. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
2. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alpha-2b trials. *Hepatology* 1997;26(suppl 1):83s-88s.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(suppl 1):2s-10s.
4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
5. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991;337:1058-61.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
7. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
8. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
9. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93.
10. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
11. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
12. Sølund C, Krarup H, Ramirez S et al. Nationwide experience of treatment with protease inhibitors in chronic hepatitis C patients in Denmark: identification of viral resistance mutations. *PLoS One* 2014;9: e113034.
13. Gane EJ, Steadman C, Hyland RH et al. PSI-7977: ELECTRON interferon is not required for sustained virologic response in treatment-naïve patients with HCV GT2 or GT3. 2012. <https://slideplayer.com/slide/12835211/78/images/18/PSI-7977%2F+RBV+%2B+0+Wks+PegIFN+%28IFN+Free%29.jpg> (15. jun 2021).
14. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-14.
15. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-603.
16. Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-82.
17. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-88.
18. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98.

19. Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion, en guideline. 2018. <http://www.infmed.dk/download?UID=8a805dc666d9b569d8aed7a70f309df2cfeaf6f4> (27. jan 2021).
20. Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation for kronisk hepatitis C – valg mellem lægemidler. 2018. https://medicinraadet.dk/media/uakb2pfa/behandlingsvejledning-med-laegemiddelrekommandation-kronisk-hepatitis-c_adlegacy.pdf (27. jan 2021).
21. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020;73:1170-218.
22. Sølund C, Andersen ES, Mössner B et al. Outcome and adverse events in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals: a clinical randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:1177-86.
23. Mössner B, Hansen J, Øvrehus A et al. Patienter med viral hepatitis B og C. Region Syd, Midt og Nord. Årsrapport 2016. Udarbejdet af Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Odense Universitetshospital for Infcare Hepatitis styregruppe. 2016. <https://zenodo.org/record/4474219.YBIRNeR7nIU> (15. jun 2021).
24. Øvrehus A. Towards elimination of hepatitis C. Syddansk Universitet, 2019.
25. Sølund C, Hallager S, Pedersen MS et al. Direct acting antiviral treatment of chronic hepatitis C in Denmark: factors associated with and barriers to treatment initiation. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:849-56.
26. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H et al. Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: a meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72:643-57.
27. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (27. jan 2021).
28. Nielsen S, Hansen JF, Hay G et al. Hepatitis C prevalence in Denmark in 2016 – an updated estimate using multiple national registers. *PLoS One* 2020;15:e0238203.
29. Mössner BK, Staugaard B, Jensen J et al. Dried blood spots, valid screening for viral hepatitis and human immunodeficiency virus in real-life. *World J Gastroenterol* 2016;22:7604-12.
30. Allweiss L, Strick-Marchand H. In-vitro and in-vivo models for hepatitis B cure research. *Curr Opin HIV AIDS* 2020;15:173-9.