

Klínískar leiðbeiningar: lifrabólga C

Klínískar leiðbeiningar um lifrabólgu C

Hér eru endurskoðaðar leiðbeiningar um greiningu, meðferð og eftirfylgni á lifrabólgu C sem voru upphaflega gefnar út árið 2005. Breytingarnar eru að miklu leyti í samræmi við uppfærðar leiðbeiningar bandarísku lifrarlæknasamtakanna (AASLD) frá 2009. Engin ný lyf hafa komið á markað á þessum tíma en breytingar hafa orðið á meðferð í samræmi við nýjar upplýsingar varðandi veiruhvarfafraði (viral kinetics) og meðferð tiltekinna sjúklinga hópa

1. Hvaða próf á að nota og hvenær?

Einstaklingar með litla áhættu t.d.blóðgjafar og sjúklingar með hækkuð lifrarpróf	ELISA fyrir HCV Ab. Ef jákvætt þá HCV RNA PCR (eigindleg)
Einstaklingar í áhættu/grunur um lifrabólgu C	ELISA fyrir HCV Ab Ef jákvætt þá HCV RNA PCR (eigindleg). RIBA ef ELISA jákvætt en HCV RNA PCR er neikvætt
Ef meðferð er fyrirhuguð	Arfgerðargreining
Fyrir meðferð, 4 og 12 vikum eftir að meðferð er hafin hjá sjúklingum með arfgerð 1 Ónæmisbældir, líffæraþegar, blóðskilunarsjúklingar, HIV sýktir með hækkuð lifrarpróf og neikvætt HCV Ab ELISA	Magnmæling (highly sensitive HCV assay) á HCV RNA
Eftir 24 vikur hjá sjúklingum með arfgerð 1 sem eru ekki HCV RNA PCR neikvæðir eftir 12 vikna meðferð	Magnmæling á HCV RNA
Í lok meðferðar (óháð arfgerð) og 24 vikum síðar hjá þeim sjúklingum sem eru veirufríir við meðferðarlök	Magnmæling á HCV RNA

2. Hverja skal prófa fyrir lifrabólgu C?

A. Eftirtöldum skal boðið próf:

- Fikniefnaneytendum sem hafa sprautað sig
- Blæðurum sem fengu storkubætti fyrir tíma skimunar (1992)
- Blóðskilunarsjúklingum
- Líffæraþegum sem fengu ígrædd líffæri fyrir 1992.

B. Gera skal próf hjá eftirtöldum:

- Börnum sýktra mæðra
- Mökum sýktra
- Líffæragjöfum
- Einstaklingum með viðvarandi, óútskýrða hækkun á lifrarendímum
- HIV jákvæðum
- Heilbrigðisstarfsmönnum og öðrum sem verða fyrir stunguóhappi eða slímhúðarsnertingu við lifrabólgu C sýkt blóð

3. Hverja á að meðhöndla?

- a. **Meðferð er ráðlögð** hjá sjúklingum með jákvætt HCV RNA PCR og meðalsvæsna/svæsna bólgu og/eða bandvefsmyndun í lifur.*
Ef um minni bólgu/bandvefsmyndun er að ræða þarf að meta hvert tilfelli fyrir sig.
*Æskilegt er að taka lifrarsýni ef meðferð er fyrirhuguð. Það er þó ekki ófrávíkjanleg regla, einkum ef um arfgerð 2 eða 3 er að ræða og sýnt er að niðurstaða hafi ekki áhrif á ákvörðun um meðferð. Ef ekki er tekið lifrarsýni fyrir meðferð ætti að íhuga að gera það að lokinni meðferð ef svörun fæst ekki til þess að stiga sjúkdóminn.
- b. **Meðferð er almennt ráðlögð innan 3 mánaða** hjá sjúklingum með bráða lifrabólgu C. Ráðlagt er að bíða með meðferð í allt að þrjá mánuði frá upphafi veikinda því á þeim tíma læknast sjálfkrafa allt að 25% tilfella. Góð svörun hefur fengist með 24 vikna meðferð með pegýleruðu interferóni alfa einu saman en ófullnægjandi upplýsingar eru til um ávinning af lengri meðferð eða samsettri meðferð með ríbavíríni.
- c. **Sjúklingar með sögu um misnotkun fíkniefna.** Æskilegt er að sjúklingar hafi verið lausir við fíkniefni í a.m.k. 12 mánuði fyrir meðferð. Einnig er æskilegt að slíkir einstaklingar séu í reglulegu eftirliti og meðferð hjá sérfræðingum í fíknisjúkdómum samhliða lyfjameðferð við lifrabólgu C.

4. Hvaða meðferð á að nota?

- a. Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður.

Arfgerð 1, 4, 5 og 6

- Samsett meðferð með peginterferóni alfa og ríbavíríni. Meðferð skal áætluð í 48 vikur. Skammtastærð fyrir peginterferón alfa-2a er 180 µg undir húð vikulega samhliða ríbavíríni 1000 mg/dag fyrir líkamsþyngd ≤ 75 kg og 1200 mg/dag fyrir líkamsþyngd > 75 kg. Íhuga að nota 1400 mg fyrir líkamsþyngd >105 kg. Skammtastærð fyrir peginterferón alfa-2b er 1.5 µg/kg undir húð vikulega samhliða ríbavíríni 800 mg/dag fyrir líkamsþyngd ≤ 65 kg og 1000 mg/dag fyrir líkamsþyngd > 75 kg að 85 kg, 1200 mg/dag fyrir líkamsþyngd >85 kg að 105 kg og 1400 mg/dag fyrir líkamsþyngd >105 kg.
- Magnmæling á serum HCV RNA fyrir meðferð, 4, 12 og 24 vikum eftir upphaf meðferðar.
- Hætta skal meðferð hjá þeim einstaklingum sem ekki ná snemmsvörun á veirumagni, skilgreind sem a.m.k. 2-log lækun (99%) á HCV RNA frá grunnildi eftir 12 vikna meðferð og hjá þeim sem ná ekki að verða HCV RNA neikvæðir eftir 24 vikur.
- Hjá þeim sjúklingum sem ná snemmsvörun en verða ekki HCV RNA neikvæðir fyrr en á vikum 12-24 ætti að íhuga að meðhöndla í 72 vikur ef meðferð þolist vel.
- Mæling á HCV RNA við meðferðarlok. Ef neikvæð þá, endurtaka mælinguna 24 vikum síðar og ef enn neikvæð telst svörun varanleg.

- b. Sjúklingar með arfgerð 2 eða 3

- Meðferð gefin í 24 vikur. Samsett meðferð með pegýleruðu interferóni alfa og ríbavíríni. Ríbavírínskammtar: 800 mg/dag.
- Magnmæling á HCV RNA við upphaf, eftir 4, 12 vikur og við meðferðarlok. Ef sjúklingar eru neikvæðir við lok meðferðar þá þarf að endurtaka mælinguna 24 vikum síðar og ef neikvæð þá telst svörunin varanleg.
- Ekki er almennt ráðlagt að meðhöndla skemur en 24 vikur en þó getur það í völdum tilfellum átt rétt á sér ef fylgikvillar eru miklir, lágt HCV RNA magn í blóði í upphafi og HCV RNA magnmæling neikvæð eftir 4 vikur.

- c. Blönduð arfgerð

- Sjúklinga með fleiri en eina arfgerð og ein þeirra er arfgerð 1, 4, 5 eða 6 ætti að meðhöndla eins og við arfgerð 1.
- Ekki er lengur mælt með notkun á ópegýleruðu interferóni alfa í meðferð á lifrabólgu C.
- Hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður með interferóni-alfa með eða án ríbavíríns en ekki svarað ætti að íhuga að bjóða meðferð með pegýleruðu interferóni alfa og ríbavíríni.

- Sjúklingar sem ekki svara meðferð með pegýleruðu interferóni alfa og ríbavíríni. Engin frekari meðferð er ráðlögð. Ef sjúklingar svöruðu en hlutu endurvirkjun (relapse) mætti íhuga í völdum tilfellum að endurmeðhöndla í 72 vikur ef þeir eru með hátt bandvefsstig.
- Þá sjúklinga sem ekki þola eða hafa frábendingu fyrir ríbavíríni á að meðhöndla með pegýlerðu interferóni alfa sem einlyfjameðferð. Án tillits til arfgerðar skal mæla veirumagn eftir 12 vikna meðferð. Ef veirumagn hefur lækkað í 1% af upphafsgildi (2-log lækkun) er meðferð haldið áfram í alls 48 vikur en ella er henni hætt.
Viðhaldsmeðferð á ekki rétt á sér hjá þeim sem svara ekki.

5. Eftirlit sjúklinga

Ráðlögð er bólusetning gegn lifrabólgu A og B

Sjúklingar sem fá meðferð:

- Fyrir meðferð Blóðhagur, transamínasar, kreatínín, TSH
- Á meðferð Blóðhagur, transamínasar, kreatínín eftir 1-2 vikur, 4 vikur og síðan á 4 vikna fresti, TSH á 3-6 mánaða fresti

Ómeðhöndlaðir sjúklingar:

- Árlegt eftirlit Transamínasar
Íhuga lifrarsýni á 3-5 ára fresti
Endurteknar HCV RNA mælingar óþarfar ef transamínasar eru hækkaðir
- Sjúklingar með skorpulifur Eftirlit m.t.t. aukinnar tíðni á lifrarkrabbameini
Ómskoðun af lifur og mæling á serum alfa fetópróteini á 6 mánaða fresti

6. Hvernig er hægt að draga úr útbreiðslu lifrabólgu C?

Ráðleggingar til sýktra einstaklinga

- Gefi ekki blóð, líffæri, líkamsvef eða sæði.
- Deili ekki rakvélum og tannburstum með öðrum. Umbúðir á öll sár. Sprautufíklar deili ekki efnum, sprautum, sprautunálum eða öðrum áhöldum með öðrum og gangi frá notuðum sprautunálum á öruggan hátt.
- Lítil hætta er talin á smiti við kynmök. Verjur eru þó æskilegar fyrir þá sem eru smitaðir af lifrabólgu C og eru ekki í föstu sambandi.
- Smit er ekki frábending við meðgöngu eða brjóstgjöf.

Almennar aðgerðir:

- Halda áfram HCV skimun á blóði og blóðhlutum.
- Gjörgátar vinnubrögð (universal precautions) allra heilbrigðisstarfsmanna.
- Aðgerðir til að draga úr fíkniefnaneyslu.
- Tryggja gott aðgengi sprautufíkla að hreinum sprautum og nálum.
- Skimun fyrir lifrabólgu C meðal ákveðinna áhættuhópa.

7. Meðferðarheldni

Aftursæjar rannsóknir hafa sýnt fram á mikilvægi viðunandi meðferðarheldni, skilgreint sem 80% skammta gefnir á réttum tíma. Í öllum rannsóknunum kom í ljós að varanleg veirusvörun var marktækt betri hjá þeim sem sýndu góða meðferðarheldni. Gilti þetta jafnt um sjúklinga sem sýktir voru af arfgerð 1 og arfgerð 2/3.

8. Sérstakir sjúklingahópar

HIV sýktir

Ekki er óalgengt að lifrabólgu C sjúklingar séu einnig sýktir af HIV vegna sameiginlegra smitleiða.

Hjá þeim sem eru með báðar veirurnar er klínískur gangur lifrabólgu C sýnu hraðari.

Ekkert bendir til milliverkana milli interferóns alfa og HIV lyfja en á hinn bóginn hefur milliverkunum verið lýst milli ribavírins og HIV lyfja (bakritahemlar) sem geta leitt til eiturvekana og ætti að breyta HIV meðferð yfir á önnur lyf áður en meðferð er hafin.

Ábendingar og frábendingar meðferðar eru að öðru leyti þær sömu og hjá sjúklingum sem eingöngu eru með lifrabólgu C. Allir sjúklingar ættu að vera meðhöndlaðir með pegýleruðu interferóni alfa og ribavíríni.

Meðferðarlengd: Allir sjúklingar sem einnig eru sýktir af HIV ættu að vera meðhöndlaðir í 48 vikur óháð arfgerð þar sem fullnægjandi rannsóknir hafa ekki verið gerðar á styttri meðferð fyrir arfgerð 2 og 3 hjá HIV sýktum.

Sjúklingar með HIV og skorpulífur með fylgikvillum ætti ekki að meðhöndla með pegýleruðu interferóni alfa og ribavíríni. Slíka sjúklinga ætti að meta með tilliti til lifrarígræðslu.

Sprautufíklar

Virkir sprautufíklar hafa mikla tilhneingingu til að hætta á meðferð interferón alfa meðferð og ná því síður viðunandi árangri. Ýmislegt bendir þó til að ef meðferðarheldni er viðunandi sé árangur sambærilegur og hjá þeim sem ekki nota fíkniefni. Meðferðarheldni þeirra sem leita eftir meðferð að eigin frumkvæði hefur reynst vel viðunandi. Mikilvægt er að huga grannt að félagslegum aðstæðum þessara sjúklinga þegar ákvörðun um meðferð er tekin. Sjúklingar sem eru á methadoni eða sambærilegri viðhaldsmeðferð lúta sömu ábendingum og frábendingum á meðferð og aðrir sjúklingar.

Áfengisneysla

Neysla áfengis umfram það sem svarar til 7 tvöfaldrá sjússa á viku eykur ekki aðeins á lifrarskaða heldur er meðferðarárangur einnig lakari.

Geðsjúkdómar

Ef sjúklingar eru með alvarlega geðsjúkdóma er samvinna og samráð við geðlækni viðkomandi nauðsynleg fyrir og á meðan meðferð stendur.

Sjúklingar með skorpulífur

Sjúklingar með bandvefsstig 3-6 á Ishak skala (2-4 á öðrum skölum) ættu að vera meðhöndlaðir af lifrarsérfræðingum. Sjúklingar með fylgikvilla skorpulifrar eða merki lifrabilunar ættu að vera metnir m.t.t. lifrarígræðslu.

Vaxtarþætti má nota til að hjálpa við að halda uppi blóðgildum og auka þol sjúklinga við hærri lyfjaskömmtum.

Nýrnasjúklingar

- Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi þola illa ribavírín vegna blóðleysis.
- Sjúklinga sem eru með gauklasíunarhaða (GFR) >60 ml/mín má meðhöndla með samsettri meðferð í sömu skömmtum og sjúklinga sem ekki eru með nýrnasjúkdóm.
- Sjúklinga með GFR <60 ml/mín en eru ekki í blóðskilun er hægt að meðhöndla með lægri skömmtum af pegýleruðu interferóni (alfa-2a 135 µg/viku; alfa-2b 1 µg/kg/viku) og ribavíríni (200-800 mg) með nákvæmu eftirliti.
- Íhuga má meðferð sjúklinga í blóðskilun. Slíka sjúklinga ætti að meðhöndla með gætni með minnkuðum skömmtum af pegýleruðu interferóni (alfa-2a 135 µg/viku; alfa-2b 1 µg/kg/viku), með eða án ribavírins í lágmarksskömmtum
- Sjúklinga með ígrætt nýra, hjarta eða lunga ætti ekki að meðhöndla með pegýleruðu interferóni alfa nema þeir hafi "Fibrosing cholestatic hepatitis" vegna mikillar hættu á höfnun hins ígrædda líffæris.

Lifrarígræðsla

Sjúklingar með lifrabólgu C sem hafa undirgengist lifrarígræðslu þróa næstum alltaf sjúkdóminn í nýju lifrinni og ætti að hafa lágan þröskuld til að hefja meðferð en hún þolist betur ef hægt er að bíða í 1 ár eftir ígræðslu. Árangur er lakari en fyrir ígræðslu.

Aldur, kyn og kynþáttur

Sýnt hefur verið fram á nokkurn mun á meðferðarárangri eftir aldri, kyni og kynþætti. Um tiltölulega lítinn mun er að ræða, sérstaklega í samanburði við áhrif arfgerðar og veirumagns sem vega þyngra. Því ættu þessir þættir ekki að hafa áhrif á ákvarðanatöku varðandi meðferð.

Heimildir

1. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. AASLD PRACTICE GUIDELINES: Diagnosis, management, and treatment of Hepatitis C: An Update American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Hepatology* 2009 49:1335-74.
2. Seef, LB, Hoofnagle, JH, Kim WR, Marcellin P, Asselah T, Boyer N et al. National institutes of health consensus development conference: Management of hepatitis C : *Hepatology* 2002; (Suppl 1): S3-S252.
3. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R Peginterferon-Alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-60
4. Berg T, Wagner MV, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa 2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-97.
5. Pearlman BL, Ehleben C, Saife S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1 infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688-94.
6. Ishak K, Babbista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatology* 1995;22:696-9

Þessar leiðbeiningar voru gefnar út í október 2009 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum og fyrr ef þörf krefur.

Ábyrgðarmenn: Óttar M. Bergmann, Sigurður Ólafsson, Már Kristjánsson

