

Kombinationsbehandling vid kronisk hepatit C

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 00-12-01
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Varje år upptäcks cirka 2 500 nya fall av hepatit C i Sverige. Merparten av sjukdomsfallen upptäcks vid hälsokontroller eller utredning av andra sjukdomstillstånd. Cirka 30 procent av patienterna med kronisk hepatit C utvecklar cirrhos (skrumplever) inom en 20-årsperiod. Ribavirin är ett nytt läkemedel som i kombination med interferon alfa-2b har godkänts för behandling av vuxna patienter (>18 år) med kronisk hepatit C. Det beräknas att cirka 60 procent av fallen lämpar sig för behandling enligt uppställda kriterier. Behandlingen ges under lång tid, minst 24 veckor och i svårbehandlade fall 48 veckor.

Patientnytta: I flera randomiserade studier har det visats att kombinationsterapi ger ett förbättrat behandlingsresultat jämfört med monoterapi med interferon, som tidigare var den enda tillgängliga behandlingsmetoden. Ribavirin i kombination med interferon kan dock innebära allvarliga risker för vissa patientgrupper, t ex om patienten har hjärtsjukdom eller har tidigare eller pågående allvarliga psykiatriska tillstånd. Biverkningar är vanligt förekommande och de flesta patienter erfar sänkt livskvalitet under behandlingen.

Ekonomiska aspekter: Läkemedelskostnaden för en 24 respektive 48 veckors behandlingskur med ribavirin och interferon, uppgår till cirka 55 000 respektive 110 000 kronor. Den totala läkemedelskostnaden för de fall som årligen skulle kunna bli aktuella för behandling uppgår till 65–100 miljoner kronor. Detta innebär en merkostnad jämfört med monoterapi med interferon på 35–50 miljoner kronor per år. Under en övergångsperiod kommer det dock att krävas betydligt större behandlingsinsatser, eftersom det finns ett stort antal patienter, med redan upptäckt sjukdom, som uppfyller kriterierna för behandling. I modellanalyser, där man gjort antaganden om den långsiktiga effekten och kostnader, har uppskattats att merkostnaden per vunnet levnadsår för kombinationsbehandling, jämfört med gängse behandling, blir måttlig.

Kunskapsläget: Det finns god* vetenskaplig dokumentation om kombinationsbehandlingens korttidseffekter. Begränsade uppföljningsdata upp till åtta år visar på bestående virusfrihet. Det finns ingen* dokumentation om kombinationsbehandlingens långtidseffekter, d v s i vilken utsträckning incidensen av cirrhos och levercancer minskar. Det finns ringa* dokumentation om metodens kostnadseffektivitet.

Kombinationsbehandling med ribavirin och interferon bör begränsas till godkända indikationer och bli föremål för vetenskaplig uppföljning av långtidseffekter och analyser av kostnadseffektivitet baserade på faktiska data, som möjliggör en verifiering av förekommande modellberäkningar.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Hepatit C utgör ett stort hälsoproblem och är, globalt sett, den vanligaste orsaken till kronisk leversjukdom. Tidigare skedde spridning av hepatit C framför allt via blodprodukter (transfusioner), medan överföring av smitta idag huvudsakligen har samband med pågående eller avslutat, ibland tillfälligt, intravenöst narkotikamissbruk. Sjukdomen har ett långsamt förlopp, men mycket varierande prognos. Trots att de flesta patienter inte har några direkta symtom har det i studier visats att den kroniska hepatit C infektionen är associerad med en sänkt livskvalitet. Cirka 30 procent av patienterna med kronisk hepatit C utvecklar cirrhos inom en 20-års period, företrädesvis patienter med högre grad av leverinflammation och fibros. Den årliga incidensen av levercancer hos patienter med cirrhos beräknas vara 1–4 procent. Dessutom beräknas cirka 20–30 procent av alla levertransplantationer ske till följd av kronisk hepatit C. Ogynnsamma prognostiska faktorer är manligt kön, hög ålder, alkoholkonsumtion och samtidig kronisk hepatit B-infektion och/eller HIV. Virusgenotyp och virusnivå kan inte användas för att förutsäga sjukdomsförloppet, men har betydelse för val av behandlingstidens längd.

Ribavirin (Rebetol) är ett läkemedel som i kombination med interferon alfa-2b registrerats i Europa (maj 1999) för behandling av kronisk hepatit C. Ribavirin har ingen egen antiviral effekt på hepatit C-virus men i kombination med interferon har det uppvisat förstärkande effekter. Två interferon alfa preparat, Introna (alfa-2b) och Roferon-A (alfa-2a), finns godkända för kombinationsbehandling av kronisk hepatit C. Godkännandet baserades helt på studier med alfa-2b men preparaten har bedömts som likvärdiga ur effekt och säkerhetssynpunkt.

De övergripande målen med behandling av kronisk hepatit C är att förhindra cirrhosutveckling och reducera risken för levercancer.

Målgruppen

I Sverige uppskattas prevalensen av hepatit C i befolkningen variera mellan 0,1–0,5 procent motsvarande cirka 40 000 personer. Omkring 60 procent av de svenska patienterna är infekterade med genotyp 2 eller 3 och cirka 40 procent med den mer terapieresistenta genotyp 1. Incidensen av hepatit C är dock svårbedömd eftersom majoriteten av infektionerna förlöper utan symtom. Merparten av de nya fallen upptäcks vid hälsokontroller, screening av blodgivare eller vid utredning av andra sjukdomstillstånd. Sedan serologisk hepatit C-screening av blodprodukter infördes 1991 har transfusionsöverförd smitta i det närmaste helt eliminerats. Till Smittskyddsinstitutet (SMI) anmäls årligen cirka 2 500 fall, varav cirka 75 procent är män. I drygt två tredjedelar av anmälningsfallen anges intravenöst narkotikabruk vara smittvägen. Mindre än 5 procent av de anmälda fallen uppges vara nysmittade.

Inte alla patienter med kronisk hepatit C bedöms, utifrån dagens kunskapsunderlag, ha nytta av antiviral terapi. Mot bakgrund av behandlingens biverkningsprofil, den långa behandlingstiden och den varierande risken att utveckla allvarlig leversjukdom är det viktigt att i varje enskilt fall bedöma för- och nackdelar och patientens utsikter att fullfölja behandlingen. Kontraindikationer måste också uteslutas.

Enligt godkänd indikation och generella behandlingsriktlinjer [4,8] rekommenderas behandling till patienter som har histologiskt verifierad kronisk hepatit C med förhöjda transaminaser (levervärden), påvisat virus i serum med fibros och/eller hög inflammatorisk aktivitet i levern. Såväl tidigare obehandlade patienter som patienter som fått återfall efter tidigare interferonbehandling inkluderas. Den godkända indikationen är begränsad till patienter utan leversvikt orsakad av cirrhos. Det beräknas att cirka 40–60 procent av patienterna med kronisk hepatit C uppfyller nuvarande kriterier för behandling.

Patienter med låggradig leverinflammation och ingen eller lindrig fibros, där ett känt smittotillfälle ligger långt tillbaka i tiden, bedöms löpa mycket låg risk för att sjukdomen skall påverka livslängd eller framtida livskvalitet. I dessa fall kan man avvakta med terapi, om inte tungt vägande skäl för behandling föreligger. Hänsyn bör alltid tas till den psykosociala situationen. För vissa patienter innebär kunskapen om att bära på smitta en social stigmatisering med rädsla för att smitta andra respektive rädsla från omgivningen att bli smittade. Undersökningar har visat att även denna patientkategori kan ha sänkt livskvalitet jämfört med friska icke infekterade individer. Patienter med konstant normala levertransaminaser har i regel god prognos och bedöms vanligen inte behöva behandling.

Målgruppens storlek kan beräknas utifrån samtliga anmälda och kända fall i befolkningen eller utifrån antalet nyanmälda fall per år. Med tanke på att cirka 40–60 procent av de kroniska hepatit C-fallen visat

sig vara aktuella för behandling beräknas målgruppen i det korta perspektivet vara cirka 20 000 patienter. En förutsättning är dock att flertalet smittbärare kan identifieras. I ett längre tidsperspektiv där målgruppens storlek enbart baseras på antalet nyanmälda fall skulle denna omfatta cirka 1 000–1 500 patienter per år. Osäkerheten om målgruppens storlek i framtiden är stor, men oroande data om ökande användning av narkotika bland ungdomar på senare år, jämfört med under tidigt 1990-tal, kan innebära att den kan bli större.

Relation till andra metoder

Det finns för närvarande inga andra läkemedel för kronisk hepatit C utöver interferon i monoterapi, och interferon i kombination med ribavirin. Behandling med enbart interferon (monoterapi) ges numera endast till patienter som har någon kontraindikation mot ribavirin.

En mycket viktig strategi är epidemiologiska insatser för att minska incidensen av hepatit C. Den enskilt viktigaste åtgärden torde vara att minska antalet intravenösa missbrukare, både tillfälliga och permanenta [19].

Patientnytta

Godkännandet av Rebetol i kombination med interferon baseras på fem dubbelblinda och placebokontrollerade studier [2,10,12,14], varav tre med obehandlade patienter och två med patienter som fått återfall. Behandling med interferon alfa-2b (IFN) monoterapi i standarddos jämfördes med IFN i samma dos kombinerat med ribavirin kapslar i två olika doser baserat på kroppsvikt (1 000 respektive 1 200 mg/dag). Patienter med symtomgivande cirrhos exkluderades. Primär effektvariabel i studierna var bestående eliminering av virus (negativ PCR test) 24 veckor efter avslutad behandling.

Obehandlade patienter: I en svensk fas II-studie [14], ingick 100 patienter som randomiserades till IFN+placebo eller IFN+ribavirin i 24 veckor. Bestående effekt uppnåddes hos 49 procent vid kombinationsbehandling jämfört med 20 procent vid IFN monoterapi. De två fas III-studierna [10,12] omfattade sammanlagt 1 744 patienter. I den första studien randomiserades patienterna (n=912) till en av fyra behandlingsgrupper, IFN+ribavirin i 24 eller 48 veckor samt IFN+placebo i 24 eller 48 veckor. Den andra studien (n=832) hade samma uppläggning bortsett från avsaknad av gruppen som behandlades med IFN+placebo i 24 veckor. I båda studierna hade majoriteten av patienterna hög virusnivå, genotyp 1 och lindriga till moderata leverförändringar, endast 4 procent hade cirrhos. Bestående effekt efter kombinationsbehandling påvisades hos 33 procent (ITT) av patienterna i 24-veckorsgruppen, och 41 procent i 48-veckorsgruppen jämfört med 6 procent respektive 16 procent i monoterapigrupperna ($p<0.001$). Studierna visade entydigt att genotyp 1 var mer svårbehandlad än övriga genotyper. Andelen virusfria patienter efter 24 veckors kombinationsbehandling var cirka 30 procent vid genotyp 1 (+ låg virusmängd) och cirka 60 procent vid virusgenotyp 2 och 3, oavsett virusmängd. Hos patienter med genotyp 1 och hög virusmängd krävdes förlängd terapi, 48 veckor, för att uppnå en bestående effekt hos 30 procent. Även vid avancerad fibros/cirrhos uppnåddes bättre resultat vid den längre behandlingen. Positiva prediktorer för att svara på behandlingen var låg virusmängd, genotyp non-1, kvinnligt kön, ålder under 40 år och minimal fibros.

Patienter med återfall: Två studier (n=153 och n=192) [samplerade i referens 2] har utförts på patienter med återfall av hepatit C efter interferonbehandling. Patienterna randomiserades till IFN+ribavirin (n=173) eller IFN+placebo (n=172) i 24 veckor. Den primära effektvariabeln var virologiskt svar och histologisk förbättring 24 veckor efter avslutad terapi. Skillnaden i "overall respons" var statistiskt signifikant:

37 procent vid kombinationsbehandling mot 3,5 procent vid behandling med interferon i monoterapi. För bestående virologiskt svar var motsvarande siffror 48,6 procent respektive 4,7 procent och för histologisk förbättring, 63 procent respektive 41 procent. Båda studierna visade att effekten ökade tiofaldigt med kombinationsterapi jämfört med monoterapi. Liksom för obehandlade patienter visades att infektioner med genotyp 1 var mer svårbehandlade. Behandlingssvaret för gruppen med virusgenotyp 2 eller 3+låg virusmängd var 95 procent jämfört med 24 procent för de med genotyp 1+hög virusmängd. Endast 24-veckorsterapi utvärderades. Att förlängd behandling till 48 veckor vid genotyp 1 och hög virusmängd ger bättre respons även hos patienter som fått återfall har visats i en nyligen publicerad studie [3].

Effektdata för kombinationsbehandling är begränsade för patientgruppen med cirrhos. För patienter med allvarlig hepatit C infektion som inte blir virusfria vid kombinationsterapi är underhållsbehandling med interferon ett alternativ som i studier visats bromsa fibroprogressionen [17].

Långtidsuppföljningar (från 3,5 till 8,8 år), av patienter med negativ virustest sex månader efter avslutad interferonbehandling, visar att behandlingseffekten består och att leverhistologin förbättras/normaliseras med tiden [9, 13]. Liknande resultat har nyligen också uppnåtts i studier med långtidsuppföljning efter kombinationsbehandling [5, 15]. Dessa data tyder på att en negativ virustest sex och 12 månader efter utsatt terapi är en god prediktor för en fullständig utläkning av infektionen.

Långtidsdata avseende risken för utvecklande av cirrhos och levercancer saknas ännu för kombinationsbehandling. Däremot har delvis motsägende resultat publicerats vad gäller långtidseffekter av interferon i monoterapi [7]. I två nyligen publicerade retrospektiva japanska studier, omfattande ett stort antal patienter, visades att fibrosen signifikant minskade hos IFN-behandlade, mest hos de som uppnått ett kvarstående virologiskt svar. [18,23] Prospektiva långtidsstudier saknas dock för både interferon och kombinationsbehandling.

Komplikationer och biverkningar

Ribavirin i kombination med interferon kan innebära allvarliga risker för vissa patientgrupper. Behandling med ribavirin är associerad med hemolytisk anemi (blodbrist). En minskning av hemoglobin-koncentrationerna på >20g/l observerades hos 74 procent av patienterna i studierna. Hos upp till 14 procent sjönk hemoglobinnivåerna under 100g/l. Detta innebär att patienter som har haft eller visar tecken på hjärt-kärlsjukdom och har svårt att tåla en sänkning av blodvärdet måste observeras noggrant. Svår eller instabil hjärt-kärlsjukdom utgör en kontraindikation för behandling med ribavirin. På grund av neuropsykiatriska biverkningar utgör tidigare eller pågående allvarliga psykiatriska tillstånd, såsom svår depression och suicidförsök, kontraindikation för kombinationsbehandling.

Anemin behandlades med dosreduktion men föranledde i regel inte avbrott av behandlingen. Neuropsykiatriska biverkningar förekom i något ökad frekvens i gruppen med kombinationsbehandling jämfört med monoterapigruppen. Allvarliga psykiatriska händelser förekom hos 3,6 procent vid kombinationsbehandling. Ribavirin har vidare visats framkalla missbildningar hos försöksdjur och är därför kontraindicerat under graviditet. Spermieförändringar har observerats hos djur. Ribavirin utsöndras via njurarna och skall inte användas vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/minut).

Andra ribavirinbiverkningar, som observerats i behandlingsstudierna där kombination med interferon använts, är hudutslag (19%), sömnstörningar (35%), irritabilitet (25%), hosta (9%), inflammation i svalget (11%), och ibland förhöjda serum-uratsvärden. Till dessa ska adderas de klassiska biverkningarna av interferon, framför allt influensaliknande symtom. Huvuddelen av biverkningarna är av mild till måttlig svårighetsgrad och föranleder inte terapiavbrott.

Vid kombinationsterapi är biverkningar vanligt förekommande och de flesta patienter erfar en sänkt livskvalitet under terapin. Behov av halv- till heltids sjukskrivning under behandlingskuren förekommer. I de refererade studierna avbröts behandlingen i förtid hos 20 procent av patienterna vid 48 veckors kombinationsterapi mot 13 procent av patienterna vid monoterapi.

Allvarliga medicinska händelser, varav de vanligaste var av psykiatrisk natur, har i studierna rapporterats hos upp till 16 procent av patienterna. Den enda påtagliga skillnaden mellan mono- och kombinationsterapi var frekvensen av psykiatriska symtom (hallucinationer, suicidförsök, agitation) som var vanligare i gruppen som fick kombinationsbehandling. Totalt fem dödsfall, varav tre vid kombinationsterapi, inträffade bland de 1 744 behandlade patienterna.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Direkta läkemedelskostnader för 24 respektive 48 veckors kombinationsbehandling uppgår till 54 700 respektive 109 400 kronor, jämfört med 32 300 kronor för monoterapi med interferon under 48 veckor. Kombinationsbehandlingen medför således en kostnadsökning på 2–3 gånger jämfört med den tidigare standardterapien.

Utöver läkemedelkostnaden tillkommer kostnader för den basala utredningen före behandlingen på 6 500 kr (laboratorieprover, genotypbestämning (1 400kr) och leverbiopsi) och vid genotyp 1 ytterligare 1 000 kr för bestämning av virusmängd. Regelbundna kontroller under och efter behandlingen av blodstatus, leverstatus, thyroideaprover och virusanalys med PCR-test uppgår till en ungefärlig totalkostnad av 3 300 kr för 24 veckors och 3 900 kr för 48 veckors terapi (se tabell 1).

Tabell 1. Direkta kostnader per patient för en behandlingsepisod.

Typ av behandling	Läkemedel (kronor)	Utredning (kronor)	Efterkontroll (kronor)	Totalt (kronor)
IFN + ribavirin 24 v	54 700	6 500	3 300	64 500
IFN + ribavirin 48v	109 400	7 500	3 900	120 800
IFN 48v	32 300	5 100	3 900	41 300

Källa: Kostnaderna är baserade på priserna vid Akademiska Sjukhuset, Uppsala.

Dessa beräkningar inkluderar inte kostnader för behandling av biverkningar och komplikationer eller sjukskrivningskostnader.

Om man utgår från att omkring 2 500 nya fall av kronisk hepatit C årligen upptäcks i Sverige skulle teoretiskt sett cirka 1 000–1 500 (40–60%) vara aktuella för kombinationsbehandling. Cirka 600 (40%) beräknas ha virusgenotyp 1, varav hälften med hög virusmängd som kräver 48 veckors behandling. Den totala årliga kostnaden för läkemedel skulle då uppgå till 65–98 miljoner kronor. Om kostnader för de provtagningar som är förknippade med behandlingen inkluderades skulle det röra sig om en årlig behandlingsskostnad på 75–110 miljoner kronor. Jämfört med interferon i monoterapi innebär det en merkostnad på mellan 35 och 50 miljoner kronor.

Utläkningsandelen, baserad på virusgenotyp och virusmängd, uppskattas till cirka 50 procent av antalet behandlade patienter. Det finns idag långtidsstudier på upp till åtta år efter det att terapin avslutats som visar på en bestående utläkning av infektionen. Data finns som tyder på att incidensen av cirrhos och levercancer minskar hos interferonbehandlade patienter, men stora prospektiva studier saknas. Om man antar att de 500–750 (50 % av 1 000 respektive 1500) som förväntas bli virusfria genom behandlingen har genomsnittlig risk för att utveckla följsjukdomar skulle man kunna undvika behandling av 150–225 (30% av 500–750) fall av cirrhos, 2–8 fall av hepatocellulär cancer och 3–6 levertransplantationer årligen. Den direkta kostnaden (avser enbart slutenvård) för att vårda detta antal patienter beräknas uppgå till minst 10 miljoner kronor per år.

Inledningsvis kommer dock behandlingsskostnaderna förmodligen att kraftigt överstiga de ovan skisserade beroende på att det finns ett stort uppdämt behov av behandling bland de cirka 40 000 som har sjukdomen idag. Om alla som lämpar sig för behandling (cirka 20 000), kunde identifieras och ges behandling skulle det innebära en engångskostnad i storleksordningen en miljard kronor. Samtidigt skulle en besparing på cirka en tiondel av kostnaden erhållas enligt tidigare resonemang.

Det finns ännu inga vetenskapliga hälsoekonomiska utvärderingar av kronisk hepatit C behandling baserade på primärdata. De företrädesvis utländska studierna är uteslutande modellanalyser där man gjort antaganden om långsiktiga effekter, vårdkonsumtion och livskvalitet.

I en studie från USA [24] gjordes en jämförelse av kostnaden per vunna livskvalitetsjusterade år (QALY) för sex olika behandlingsstrategier vid kronisk hepatit C. Resultatet visade att kombinationsterapi, där behandlingstidens längd baserades på genotyp, var den mest kostnadseffektiva strategin. Den medförde en kostnad av 7 500 USD per kvalitetsjusterat levnadsår.

I tre olika modellanalyser har interferonbehandling av hepatit-C jämförts med ingen behandling med avseende på den extra kostnaden per vunnet levnadsår. Kostnaden varierade mellan 500 och 12 800 USD beroende på behandlingstidens längd och patienternas ålder. Ju äldre patienter desto högre kostnad [6].

Wong och medarbetare har beräknat den extra kostnaden för kombinationsbehandling av kronisk hepatit C jämfört med behandling med enbart interferon. Resultatet tyder på att merkostnaden är relativt låg. För tidigare obehandlade patienter beräknades kostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår vid 24 respektive 48 veckors behandling till 5 400 respektive 7 700 USD [21]. Kombinationsbehandling av patienter med återfall ger kostnadsbesparingar i jämförelse med behandling enbart med interferon [22]. En spansk studie som utgår från en amerikansk modell kompletterad med spanska data konfirmerar tidigare resultat. Delanalyser av patientgrupper visar emellertid att kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ökar kraftigt med ökande ålder och minskande svårighetsgrad i sjukdomen [1].

I en brittisk modellstudie har man beräknat att kostnaden per räddat år av liv med hjälp av kombinationsbehandling med ribavirin/interferon uppgår till 19 000 pund (261 00 kronor) vid 12-månaders behandling och 11 000 pund (151 000 kronor) vid 6-månaders behandling [20].

Sammanfattningsvis är resultaten från de utländska studierna likartade. Detta förklaras delvis av att vissa personer har medverkat i flera av studierna. Dessutom tycks samma grundmodell och i stort sett samma kliniska studier tagits som utgångspunkt. Modellanalyserna har dock begränsningar och bör tolkas med viss försiktighet, t ex är indirekta kostnader i samband med behandlingen inte inkluderade. Ett allvarligt problem är att kunskapen om effekterna av behandlingen i form av minskad risk för cirros och levercancer bygger på antagandet att denna risk är lika fördelad i hela patientgruppen, dvs lika stor mellan de som svarar på behandlingen och de som inte svarar på behandlingen. Denna kunskap kan endast säkerställas genom långtidsuppföljningar av stora patientmaterial.

I en svensk modellanalys (konferensbidrag) [16], baserad på svenska förhållanden, beräknades kostnadseffektiviteten för behandling av kronisk hepatit C med interferon alfa-2b med och utan ribavirin. Resultatet visar att kombinationsterapi i 24 respektive 48 veckor, jämfört med enbart interferon, ökade den förväntade kvalitetsjusterade livslängden med 0,5 respektive 1,1 år och var förenat med en merkostnad om 1 400 respektive 6 000 USD per diskonterat (3%) kvalitetsjusterat levnadsår för patienter med genotyp 1. Motsvarande resultat för patienter med genotyp non-1 var ökad kvalitetsjusterad livslängd med 2,3 år (gäller båda terapilängderna), där kombinationsbehandling i 24 veckor var kostnadsbesparande. Studien inkluderade endast direkta kostnader.

Sjukvårdens struktur och organisation

Behandling med ribavirin och alfa-interferon bör sättas in och kontrolleras av specialister på sjukhus, som infektionsläkare eller gastroenterologer/hepatologer. Behandlingen kräver inte någon särskild utrustning, medan utredningen före ställningstagande till terapi kräver tillgång till patolog för histologisk gradering av leverbiopsier och ett kompetent virologiskt laboratorium för att med molekylärbiologisk teknik bestämma genotyp och virusmängd. Eftersom kronisk hepatit C är en vanlig sjukdom på infektionsklinikerna, har ofta särskilda mottagningar med team av specialkunniga läkare och sjuksköterskor organiserats. Utöver vad som redan dimensionerats för den tidigare interferonmonoterapi krävs inget egentligt nytillskott för kombinationsbehandlingen.

Etiska aspekter

Eftersom behandlingen är förenad med risk för allvarliga biverkningar och komplikationer måste detta i varje enskilt fall vägas mot förväntad nytta. Att, i enlighet med godkänd indikation, avstå från behandling hos patienter med lindrig histologisk leverskada, goda prognosfaktorer och hög sannolikhet för terapirespons kan innebära behov av vissa etiska överväganden. Psykosocial situation och livskvalitet måste alltid vägas in i ställningstagandet till om behandlingsindikation föreligger. En hälsoekonomisk analys visar att kostnaden per uppnådd hälsovinster blir betydligt högre bland äldre patienter jämfört med yngre. Det är helt klart att ålder i sig inte skall kunna utgöra en grund för prioritering, utan insatsen måste vägas mot sjukdomens svårighetsgrad och förväntad nytta. Det innebär att det inte går att dra en absolut gräns där kostnaden skall betraktas som för hög i förhållande till hälsovinsten, utan det måste bedömas i varje enskilt fall.

En stor grupp av hepatit C smittade patienter utgörs av personer med tidigare eller pågående intravenöst narkotikamissbruk, ibland med samtidigt alkoholmissbruk. Ett aktivt missbruk utgör en kontraindikation för behandling, både på grund av svårigheter med patientföljsamhet under den långvariga terapin och risken

för allvarliga biverkningar. Samtidigt är denna kategori ur smittspridningssynpunkt den mest angelägna att behandla.

Utbredning i Sverige

Försäljningen av Rebetol uppgick till 3,5 miljoner kr per månad under perioden juli 1999 till februari 2000. Försäljningen omräknat till helår skulle bli 42 miljoner kronor. Till detta kommer interferonkostnaden på cirka 23 miljoner kronor vilket blir en totalkostnad för kombinationsbehandlingen på 65 miljoner kronor. Försäljningen är ojämnt fördelad över landet med stora variationer mellan sjukvårdshuvudmän.

Pågående forskning

Vid kombinationsbehandling svarar igenomsnitt cirka 50 procent av patienterna i Sverige på behandlingen (globalt cirka 40 %). Framför allt är det gruppen med genotyp 1 och hög virusmängd som svarar dåligt på kombinationsterapi. Studier talar för [11] att intensifierad terapi med dagliga interferoninjektioner (så kallad induktionsterapi) under de första veckorna kan vara mer optimal än den gängse med tre injektioner per vecka, men dokumentation av effekt och säkerhet saknas ännu. En ny mer effektiv interferonberedning, peg-interferon (PegIntron), har nyligen godkänts i Europa (25 maj 2000). Peg-interferon elimineras långsammare, ger mer stabila serumkoncentrationer och behöver endast ges en gång per vecka, vilket innebär väsentliga praktiska fördelar för patienten.

Multicenterstudier av kombinationsbehandling med peg-interferon och ribavirin pågår och förväntas redovisas under 2000. Kommande studier får utvisa om denna kombination kommer att uppvisa överlägsen effekt jämfört med den nu tillgängliga. Optimering av nuvarande ribavirin- och interferondoser, på basen av virusgenotyp och virusmängd, är också föremål för studier för att uppnå den största nyttan för patienten till den minsta andelen biverkningar.

Sakkunnig

Ingrid Uhnö, Docent, Läkemedelsverket, Uppsala

Granskare

Ola Weiland, Professor, Infektionskliniken, Huddinge universitetssjukhus

Referenser

1. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Wong JB, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for naïve patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33:651-658.
2. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-1499.
3. Di Marco V, Almasio P, Vaccaro A et al. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high-dose _ 2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months. *J Hepatol* 2000;33:456-462.
4. EASL International consensus conference on hepatitis C, 26-27 February, Paris, France. *J Hepatol* 1999;31 (Suppl 1)
5. Fontaine H, Chaix M-L, Lagneu J-L et al. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. *Lancet* 2000;356:41-43.
6. Koff RS. Combination therapy in naïve patients with chronic hepatitis C: more value for the money. *Journal of Hepatology* 2000;33:664-666.
7. Kowdley KV. Does interferon therapy prevent hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C? (Editorial) *Gastroenterology* 1999;117:738-740.
8. Läkemedelsverket. Information, 1999, nr 6:5-30.
9. Marcellin P, Boyer N, Gervais A et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997;87:875-881.
10. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff Er et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
11. Neumann A, Lam N, Dahari H et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alfa therapy. *Science* 1998;292:103-107.
12. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C. *Lancet* 1998; 352:1426-1432.
13. Reichard O, B Glaumann H, Frydén A et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alfa-interferon. *J Hepatol* 1999;30:783-787.
14. Reichard O, Norkrans G, Frydén A et al. Randomised, double-blind, placebo controlled trial of interferon alfa-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351:71-87.
15. Schvarcz R, Glaumann H, Reichard et al. Histological and virological long-term outcome in patients treated with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Virol Hepatitis* 1999;6:237-242.
16. Sennfalt K, Reichard O, Hultcrantz R, Wong JB, Jonsson D. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden (Abstract). Society for medical decision makings, Cincinnati Sept 2000.
17. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C and persistent viremia. *Gastroenterol* 1999;117:1164-1172.
18. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, and Masao Omata et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med*. 2000;132:517-524.
19. Socialstyrelsen. Hepatit C strategidokument 1999. Artikelnr 1999-00-070.
20. Wessex Institute for Health Research and Development. Combination therapy (ribavirin and interferon alfa) to replace interferon alfa alone for the treatment of patients with moderate hepatitis C. Southampton, 1999 Dec Report No. 100.
21. Wong JB, Davis GL, Pauker SG. Cost effectiveness of ribavirin/interferon alfa-2b after interferon relapse in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2000;108:366-373.
22. Wong JB, Poynard T, Ling M-H, Albrecht JK, Pauker SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon a-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000(95);6:1524-1530.
23. Yoshida H, Shirato Y, Moriyama M et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131:174-181.
24. Yuonossi ZM, Singer ME, McHutchinson JG, Schermock KM. Cost effectiveness of interferon a2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;5:1318-1324.