

Nr. 2 1998

DSIM
Klaringsrapport 1998

Viral hepatitis

Ad hoc-redaktion:
Kim Krogsgaard (red.)
Jens F. Dahlerup
Helmer Ring-Larsen
Johannes Gaub
Henrik Bygum Krarup
Poul Schlichting
Mads R. Buhl

INDHOLDSFORTEGNELSE

Anvendte forkortelser	1
Indledning	1
Virologi	2
Epidemiologi	3
Naturhistorie	4
Kliniske manifestationer	6
Diagnostik	7
Specifik behandling	8
Henvi sning til og indikationer for behandling	11
Profylakse	11
Rådgivning	13
Kontrol og opfølgning	14
Afslutning	15

ARBEJDSGRUPPE**Formand udpeget af DSIM**

Forskningschef, dr.med. *Kim Krogsgaard*
Klinisk Forskningsenhed, H:S Hvidovre Hospital,
2650 Hvidovre
Tlf.: 36 32 33 35. Fax: 36 32 33 55

DSIM repræsentant

Overlæge, dr.med. *Jens F. Dahlerup*
Medicinsk afdeling V, Århus Kommunehospital,
8000 Århus C
Tlf.: 89 49 27 96. Fax: 89 49 28 60

Øvrige

Overlæge, dr.med. *Helmer Ring-Larsen*
Medicinsk afdeling A, H:S Rigshospitalet,
2100 København Ø
Tlf.: 35 45 21 52. Fax: 35 45 29 13

Overlæge, dr.med. *Johannes Gaub*
Medicinsk afdeling C, Odense Universitetshospital,
5000 Odense C
Tlf.: 66 11 33 33. Fax: 65 91 62 21

Afdelingslæge *Henrik Bygum Krarup*
Klinisk kemisk afdeling, Aalborg Sygehus Nord,
Reberbansgade, 9000 Ålborg
Tlf.: 99 32 15 67. Fax: 98 16 69 95

Overlæge, dr.med. *Poul Schlichting*
Medicinsk afdeling C, Amtssygehuset i Herlev,
2730 Herlev
Tlf.: 44 53 36 12. Fax: 44 94 40 56

Overlæge, dr.med. *Mads R. Buhl*
Medicinsk-epidemisk afdeling A, Marselisborg
Hospital, P.P. Ørumsgade 11, 8000 Århus C
Tlf.: 89 49 18 03. Fax: 89 49 18 00

INDLEDNING

I 1965 beskrev *Blumberg* fundet af »australiantigenet« hos en australsk indfødt med kronisk hepatitis. Australiaantigenet viste sig at være *Hepatitis B-virus surface* (overflade)-antigenet HBsAg. Grunden til, at det med datidens lidet sensitive teknikker lykkedes at påvise HBsAg, er, at HBsAg ved både akut og kronisk hepatitis B produceres i et stort antigen overskud. Med en fortsat udvikling og forfining af de serologiske metoder lykkedes det i 1970'erne at karakterisere *Hepatitis B-virus*-infektionens forskellige faser med flere nye markører, og i denne periode udvikledes også sensitive og specifikke test for *Hepatitis A-virus*.

1980'erne blev den anvendte molekylærbiologiske tiår, hvor der udvikledes metoder til direkte påvisning af *Hepatitis B-virus* genomet, og hvor disse metoder blev gjort ekstremt sensitive med anvendelsen af den såkaldte PCR til »kaskadisk« specifik opformering af nukleinsyresekvenser. I 1989 lykkedes det efter års arbejde at udvikle en test til påvisning af antistoffer rettet mod det virus, der i mange år måtte dølg sig under be-

ANVENDTE FORKORTELSER

HAV	<i>Hepatitis A-virus</i>
anti-HAV	Antistoffer rettet mod <i>Hepatitis A-virus</i>
IgM-anti-HAV	Antistoffer af IgM klasse rettet mod <i>Hepatitis A-virus</i>
HBV	<i>Hepatitis B-virus</i>
HBV DNA	<i>Hepatitis B-virus</i> -deoxyribonukleinsyre (genom)
HBsAg	<i>Hepatitis B-virus surface</i> (overflade) antigen
Anti-HBs	Antistoffer rettet mod <i>Hepatitis B-virus surface</i> antigen
HBeAg	<i>Hepatitis B-virus</i> »e«-antigen
Anti-HBe	Antistoffer rettet mod <i>Hepatitis B-virus</i> »e«-antigen
HBcAg	<i>Hepatitis B-virus core</i> (kerne) antigen
anti-HBc	Antistoffer rettet mod <i>Hepatitis B-virus core</i> antigen
IgM-anti-HBc	Antistoffer af IgM-klasse rettet mod <i>Hepatitis B-virus core</i> antigen
HCV	<i>Hepatitis C-virus</i>
anti-HCV	Antistoffer rettet mod <i>Hepatitis C-virus</i>
HCV RNA	<i>Hepatitis C-virus</i> ribonukleinsyre (genom)
HDV	<i>Hepatitis D-virus</i>
HDAg	<i>Hepatitis D-virus</i> antigen
anti-HDV	Antistoffer rettet mod <i>Hepatitis D-virus</i>
IgM-anti-HD	Antistoffer af IgM-klasse rettet mod <i>Hepatitis D-virus</i>
HEV	<i>Hepatitis E-virus</i>
anti-HEV	Antistoffer rettet mod <i>Hepatitis E-virus</i>
IgM-anti-HEV	Antistoffer af IgM-klasse rettet mod <i>Hepatitis E-virus</i>
HGV	<i>Hepatitis G-virus</i>
HGV RNA	<i>Hepatitis G-virus</i> ribonukleinsyre (genom)
hiv	Humant immundefekt virus
HCC	Hepatocellulært karcinom
IFN	Alfa interferon
INR	International Normalised Ratio
GBV-C	GB-virus type C (GB refererer til initialer fra oprindeligt smittet person)

tegnelsen non-A non-B virus. I dag kender vi det som *Hepatitis C-virus*. Parallelt med denne udvikling påvises *Hepatitis D- og E-virus* og senest *Hepatitis G-virus*. Anvendelsen af de stadig forbedrede serologiske og molekylærbiologiske teknikker har betydet en stor udvidelse i forståelsen af de forskellige hepatitisvirus-infektioners naturhistorie, bedre diagnostik og prognostisering.

Kronisk hepatitis B og C er på globalt plan de vigtigste årsager til kronisk leversygdom, cirrose og hepatocellulært karcinom. Udvikling af effektive behandlinger af kronisk hepatitis B og C har i det seneste tiår påkaldt sig tiltagende interesse. Alfainterferon er stadig den eneste etablerede behandling af både hepatitis B og C, men nye behandlingsprincipper er ved at komme i fokus. Det drejer sig om kombination af alfainterferon og andre antivirale midler, nyere nukleosidanaloger samt designede proteasehæmmere.

Den første hepatitis B-vaccine var tilgængelig for mere end 15 år siden, og der findes i dag vacciner, der i den industrialiserede del af verden muliggør en økonomisk overkommelig og effektiv forebyggelse af både hepatitis A og B.

Klaringsrapporten giver i overensstemmelse med kommissoriet en kortfattet redegørelse for status vedrørende hepatitis med viral ætiologi med vægt på en markering af de områder, hvor viden bygger på et solidt forskningsbaseret fundament, og andre områder hvor viden er mangelfuld eller utilstrækkeligt underbygget. Hvor det er muligt, er der tillige peget på de veje, som forskningsbaseret behandling og forebyggelse forventeligt vil bevæge sig ad.

Klaringsrapporten begrænser sig med få undtagelser til omtale af hepatitis fremkaldt af primært hepatotrope virus. Hepatitis fremkaldt af *Epstein Barr-virus*, *Cytomegalovirus* og andre potentielt hepatitisfremkaldende agentia er således udeladt.

VIROLOGI

Hepatitis A-virus (HAV) er et lille hepatotropt RNA-virus tilhørende gruppen af *Picornavirus*. HAV er relativt genetisk stabilt med tilsvarende antigen stabilitet. Under infektion dannes antistoffer (anti-HAV) rettet mod HAV. Overstået infektion med HAV efterlader livslang immunitet. HAV giver anledning til akut hepatitis, men *ikke* kronisk hepatitis.

Hepatitis B-virus (HBV) er et lille dobbeltstregenget DNA-virus, der tilhører gruppen af *Hepadnavirus*. HBV inficerer primært leverceller, men kan også påvises i andre cellepopulationer, bl.a. celler i det hæmopoietiske system. HBV er et komplekst virus, der består af en viruskappe, der omslutter en viruskerne, i hvilken HBV-genomet findes. Overskydende overfladeantigen danner ikkeinfektøse tubulære og sfæriske strukturer, som normalt forekommer i et betydeligt antigen overskud i forhold til infektiøse HBV-partikler. HBV er relativt genetisk stabilt, men klinisk betydelige mutationer fore-

kommer flere steder i genomet. Ved HBV-infektion med aktiv virusreplikation ses en hastig viral omsætning.

HBV-koder for strukturelle proteiner samt en HBV-specifik DNA-polymerase, der også besidder revers transkriptaseaktivitet. Det sidste er nødvendigt, idet HBV repliceres via et RNA-prægenom. HBV DNA kan integreres i værtscellegenomet. Dette sker med tilfældig lokalisation og muligvis allerede tidligt i infektionsforløbet. De vigtigste antigene determinanter er overfladeantigenet (*surface*-antigen) HBsAg, hepatitis B »e«-antigenet HBeAg samt hepatitis B-kerne (*core*)-antigenet HBcAg. Under og efter infektion med HBV dannes antistoffer mod disse antigene determinanter (se afsnit om diagnostik). HBV giver anledning til både akut og kronisk infektion.

Hepatitis C-virus (HCV) er et lille enkeltstregenget RNA-virus. HCV tilhører gruppen af *Flavivirus*. HCV er morfologisk set kun ufuldstændigt karakteriseret. HCV's strukturelle og ikkestrukturelle proteiner syntetiseres som et polyprotein, der spaltes ved hjælp af en virus-specifik proteinase. HCV er karakteriseret ved en ganske betydelig genetisk variabilitet og i lighed med HBV ved en betydelig viral omsætning. HCV findes som mindst ni distinkte genotyper. Hos den enkelte patient cirkulerer HCV inden for den enkelte genotype tillige som flere genetisk afvigende populationer af såkaldte kvasispecies. Under infektion med HCV dannes antistoffer mod flere forskellige antigene determinanter (se afsnit om diagnostik). HCV giver anledning til både akut og kronisk infektion.

Hepatitis D-virus (HDV) er et lille inkomplet enkeltstregenget RNA-virus (HDV), tidligere kendt som deltaagens. HDV har en viruskappe bestående af HBsAg, som er »lånt« fra HBV. Denne kappe omslutter HDV-genom og HDV-specifikt nukleoprotein (HDAg). HDV er afhængigt af HBV og kan følgelig kun inficere personer, der samtidig smittes med HBV (HBV- og HDV-co-infektion), eller som har kronisk HBV-infektion (HDV-superinfektion). HDV giver anledning til både akut og kronisk infektion.

Hepatitis E-virus (HEV) er RNA-virus, som endnu ikke er endeligt klassificeret. HEV findes som tre distinkte genotyper, men kun én serotype. HEV giver anledning til et sygdomsbillede, der ligner hepatitis A.

Hepatitis G-virus (HGV) er den nu foretrukne betegnelse for det virus, der også er blevet benævnt GBV-C. HGV er et lille RNA-virus, der er beslægtet med HCV. HGV kan give anledning til både selvlimiterende og kronisk infektion. Det er omdiskuteret, om HGV er et hepatitisfremkaldende agens.

Non-A-G Hepatitisvirus eksisterer formentlig, men er nok relativt sjælden!

Litteratur

1. Lee WM. *Hepatitis B-virus* infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
2. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25: 1527-37.
3. Bukh J, Miller R, Purcell RH. Genetic heterogeneity of Hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 41-63
4. Linnen J, Wages J, Zhen-Yong Zhang-Keck et al. Molecular cloning and disease association of Hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-8.
5. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JW-K et al. The incidence of transfusion-associated Hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-54.

EPIDEMIOLOGI

HAV overføres fækal-oral, men parenteral smitte forekommer hos særlige risikogrupper som hæmofilipatienter og narkomaner. Inkubationstiden er gennemsnitligt 25 dage (2-6 uger), og såvel den viræmiske fase som virusudskillelsen i fæces kan vare flere uger efter symptomdebut. Der anmeldes årligt i Danmark 200-300 tilfælde, lidt flere hos mænd end hos kvinder. På grund af subklinisk forløb især i de yngre aldersgrupper og en manglende indberetning til Statens Serum Institut på 25% eller mere er det reelle årlige antal hepatitis A-tilfælde i Danmark ikke kendt. Af danskere med hepatitis A bliver 25% smittet i udlandet, men antallet af tilfælde erhvervet i udlandet er mere end halveret de sidste år. Personer smittet i Danmark er hyppigst smittet i husstanden, af »anden kendt person« eller i daginstitution, men hos halvdelen findes der ingen kendt smittekilde. Seksuelt erhvervet smitte er som hovedregel sjælden, men der er tidligere set epidemier blandt homoseksuelle mænd. Mindre end 2% af danskere under 40 år har antistoffer mod HAV. For danskere over 40 år er der en stigende prævalens af antistoffer med alderen. Dette reflekterer, at HAV-infektion tidligere var langt hyppigere forekommende i Danmark, og at antistofferne bæres op gennem livet (kohorteffekt).

HBV overføres hovedsagelig perkutant med blod og blodprodukter og ved ubeskyttet sex blandt både homo- og heteroseksuelle. Vertikal transmission fra mor til barn er hyppig i endemiske områder især i Sydøstasien. Horizontal smitte inden for husstanden forekommer hyppigt i alle endemiske områder. Inkubationstiden er gennemsnitligt 75 dage (seks uger – seks måneder). Incidensen af hepatitis B-tilfælde er siden begyndelsen af firserne nærmest halveret til nu ca. 100 nye tilfælde årligt. Der anmeldes dobbelt så mange tilfælde blandt mænd som blandt kvinder. Ca. 0,1% af befolkningen skønnes at være HBsAg-positive. I en nyere opgørelse blandt københavnske hospitalpatienter fandtes en prævalens af HBsAg på 0,9%.

Til grupper med særlig risiko for at have eller få HBV-infektion hører:

I.v. stofmisbrugere, personer som har ubeskyttet sex med mange partnere, beboere og personale på institutioner for udviklingshæmmede,

børn af HBsAg-positive mødre, indvandrere fra højrisikoområder, og sygehuspersonale som er eksponeret for blod, specielt kirurger.

Transmissionsrisikoen ved perkutan eksposition for HBsAg-positivt blod angives at være 5-40%. Risikoen er størst ved blod, der tillige er HBeAg-positivt, og lavest ved blod der er anti-HBe-positivt.

HCV overføres perkutant med blod og blodprodukter. Derimod er HCV formentlig sjældent overført seksuelt, ligesom vertikal smitte fra mor til barn er sjælden. Inkubationstiden er gennemsnitligt 50 dage (15-150 dage). Ved anvendelse af screeningstest og supplerende antistoftest påvises antistoffer over for HCV hos mindre end 0,1% af ikke tidligere undersøgte danske bloddonorer. Ved efterundersøgelse viser det sig, at ca. 70% af disse donorer har kronisk HCV-infektion. Ca. en tredjedel af HCV-smittede bloddonorer har ingen kendt eksposition. Antallet af nye HCV-tilfælde årligt i Danmark er ukendt.

Til grupper med særlig høj forekomst af HCV-infektion hører:

I.v. stofmisbrugere (prævalens 90%), patienter med klassisk svær hæmofili (prævalens 70%), og patienter som har modtaget multiple transfusioner blod, før screening blev obligatorisk.

Transmissionsrisikoen ved perkutan eksposition for HCV RNA-positivt blod angives at være op til 10%. Forekomsten af HCV-antistoffer hos sundhedspersonale i fx Sverige er af samme størrelsesorden som hos bloddonorer, hvilket taler mod, at sundhedspersonale skulle have en generelt øget risiko for at pådrage sig HCV-infektion. Dog fandt man i en amerikansk undersøgelse af tandlæger en prævalens af HCV-antistoffer på 1,75% sammenlignet med 0,14% i kontrolgruppen.

HDV forekommer som coinfection med HBV eller som superinfektion hos kroniske bærere af HBV. HDV overføres med blod og blodprodukter. Andre smitteveje er sjældne. HDV forekommer sjældent i Danmark og hovedsagelig blandt stofmisbrugere og indvandrere fra landene omkring Middelhavet. Inkubationstiden er gennemsnitligt 35 dage (30-180 dage).

HEV overføres fækal-oral. Inkubationstiden er gennemsnitligt 40 dage (15-60 dage). Der er i Danmark hidtil kun set enkelte tilfælde af HEV-infektion, der alle har været importerede.

HGV overføres med blod og blodprodukter, andre smitteveje er kun undersøgt i begrænset omfang. Ca. 2% af danske bloddonorer og 20-40% af i.v. stofmisbrugere er HGV RNA-positive påvist med PCR-teknik; der er ikke udviklet en sikker antistoftest. Den kliniske betydning af HGV er endnu utilstrækkeligt belyst.

Litteratur

1. Alter, MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 62-65S.
2. Fujiwara K et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum

- during the early convalescent phase of acute hepatitis A. *Hepatology* 1997; 26: 1634-8.
3. Hansen ET, Rønne T. Forekomst af hepatitis A-infektion i Danmark. *Ugeskr Læger* 1997; 159: 2856-61.
 4. Hansen HL et al. Antibodies against hepatitis viruses in merchant seamen. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 191-4.
 5. Nelsing S. Erhvervsbetinget blodeksposition blandt danske læger – epidemiologi og forebyggelse i en tid med HIV [ph.d.-afhandling].
 6. Yotsuyanagi H et al. Prolonged fecal excretion of Hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology* 1996; 24: 10-3.

NATURHISTORIE

For hepatitis A og B er naturhistorien velbeskrevet og veldokumenteret. Dette gælder endnu ikke i så høj grad for hepatitis C, idet risikoen for sygdomsprogression samt betydningen af værts- og virusrelaterede prognostiske faktorer for sygdomsforløbet er uafklaret.

HAV-infektion giver anledning til HAV-replikation, næsten udelukkende i leveren. HAV-replikationen medfører levercellenekroser og inflammation. Inflammationens sværhedsgrad, der afgør, om infektionen forløber klinisk eller subklinisk, afhænger primært af patientens alder. For børn i førskolealderen vil 90% af alle infektioner være subkliniske, medens man hos voksne må regne med, at omtrent halvdelen forløber subklinisk. HAV-infektion udløser et primært humoralt immunrespons med dannelse af IgM anti-HAV og senere IgG anti-HAV. Overstået HAV-infektion giver anledning til livslang immunitet. Der er ingen genetisk variation i HAV af klinisk betydning, og bortset fra alder er det heller ikke muligt at udpege værtsfaktorer af klinisk betydning. Der er ved hepatitis A en vis, ringe risiko for fulminant forløb (<<1%); ellers vil hepatitis A altid føre til fuld restitution uden udvikling af kronisk infektion eller blivende hepatisk beskadigelse.

HBV-infektion medfører HBV-replikation, primært i leveren, men HBV kan under både akut og kronisk infektion også påvises i andre organsystemer. HBV-replikationen giver anledning til et både humoralt og cellulært immunrespons. HBV anses ikke for at være direkte cytotoxisk. Levercellenekroser og inflammation er en konsekvens af det primært cellulære immunrespons, der er rettet mod leverceller med aktiv HBV-replikation. Under den primære infektion er aktiv inflammatorisk sygdom således tegn på et adækvat immunrespons, der fører til, at patienten overstår den primære infektion uden udvikling af kronisk infektion. HBV-genomet kan integreres i værtsgenomet; dette sker med tilfældig lokalisation og formentlig allerede under den primære infektion. HBV-integration lader sig på grund af klonal ekspansion lettest påvise hos patienter med kronisk infektion, men er også beskrevet hos patienter med tilsyneladende tidligere veloverstået HBV-infektion.

Den primære HBV-infektion kan som hepatitis A forløbe enten subklinisk eller klinisk. Ved hepatitis B gælder også, at et subklinisk forløb oftere ses hos børn end hos voksne. Subklinisk forløb ses jf. ovenstående oftere hos cellulært immunologisk umodne individer (børn <3 år), hos individer med erhvervet cellulær immundefekt

(fx HIV-positive personer med nedsat cellulært immunrespons) og hos iatrogen immunosupprimerede (fx patienter i cancerkemoterapi og kortikosteroidbehandling). Som ved hepatitis A er der en vis, ringe risiko for fulminant forløb (<<1%). Årsagen til fulminant forløb er formentlig et excessivt immunrespons på HBV-infektionen. Der er tillige belæg for, at samtidig infektion med HBV og HDV indebærer en øget risiko for fulminant forløb sammenlignet med HBV-infektion alene.

Risikoen for udvikling af kronisk HBV-infektion synes primært at afhænge af alderen og/eller det cellulære immunrespons på HBV-infektionen. Det er aldrig lykkedes at påvise en specifik immunologisk defekt hos patienter, der får kronisk infektion. Kronisk infektion udvikles således hyppigere hos individer med subklinisk forløb af den primære infektion, hvilket i sig selv indikerer et insufficiant immunologisk respons på HBV-infektionen. Hos børn, der smittes perinatalt, er forløbet subklinisk og risikoen for kronisk infektion mere end 90%. Hos yngre raske voksne med symptomgivende forløb er risikoen for kronisk infektion <1%, medens risikoen hos personer i denne aldersgruppe med subklinisk forløb er 5-10%. Kronicitetsraten er formentlig endnu højere hos hiv-positive med immundefekt og hos patienter med Downs syndrom. Der er ingen øget risiko for udvikling af kronisk infektion hos patienter med samtidig HBV- og HDV-infektion sammenlignet med HBV-infektion alene. Det samme gælder hos patienter, der samtidig smittes med HBV og HCV.

Hos patienter med kronisk HBV-infektion er risikoen for udvikling af kronisk hepatitis og cirrose også afhængig af det immunologiske respons på HBV-infektionen. Kronisk HBV-infektion kan groft inddeles i tre faser: 1) *Immuntolerancefasen* – patienten har udtalt viræmi og er HBeAg-positiv, men uden biokemisk og med kun ringe histologisk sygdomsaktivitet – ses hos patienter med ringe immunologisk respons på HBV-infektionen. 2) *Immunclearingsfasen* – patienten har nogen viræmi med HBeAg-positivitet fulgt af biokemisk og histologisk sygdomsaktivitet – ses hos patienter med et vist, men utilstrækkeligt immunologisk respons. 3) *Inaktiv infektion* – patienten har diskret viræmi, er anti-HBe-positiv og uden biokemisk og histologisk sygdomsaktivitet – ses hos individer der har haft tilstrækkeligt respons på HBV-infektionen og dermed undergået HBeAg til anti-HBe-serokonversion.

Patienter, der smittes perinatalt, begynder i immuntolerancefasen og gennemgår efter 10-20 år oftest et skift til immunclearingsfasen. Forbliven i denne fase fører til udvikling af kronisk aktiv hepatitis med overgang i cirrose og senere eventuelt hepatocellulært karcinom (HCC). Overgang til cirrose og HCC kan undgås, hvis individet i immunclearingsfasen spontant eller under behandling udvikler HBeAg til anti-HBe-serokonversion og dermed overgår til den inaktive fase. Patienter med kronisk infektion, der er smittet i voksenalderen, vil oftest begynde i immunclearingsfasen med mulighed for HBeAg til anti-HBe-serokonversion. Sero-

konversion ses hos 10% per år og fører til inaktiv sygdom. Den tid, den enkelte patient tilbringer i immunclearingsfasen, er variabel og svær at forudsige. Sandsynligheden for serokonversion er dog højere hos patienter med højere transaminase-niveauer og lave HBV DNA-niveauer. Forbliven i immunclearingsfasen indebærer også hos denne patientkategori en risiko for udvikling af cirrose og HCC.

Et større europæisk multicenterstudie har belyst prognosen for patienter med kronisk hepatitis B og allerede udviklet cirrose (kompenseret). I dette studie var fem- og tiårsoverlevelsen henholdsvis 84 og 68% med HBeAg til anti-HBe-serokonversion som den væsentligste positive prognostiske markør.

Udvikling af HCC ses oftest som senkomplikation ved cirrose, men kan dog opstå før fuld cirroseudvikling. Udvikling af HCC synes at være en konsekvens af vedvarende hepatisk inflammation, nekrose og deraf følgende betydeligt øget levercellenydelse. Karcinogenesen er sandsynligvis en uspecifik konsekvens af denne proces. Det er ikke lykkedes at sandsynliggøre hypotesen om en specifik interaktion mellem værtscellegenom og HBV-genomet. Cirrose udvikles 5-20 år efter HBV-infektion, medens udvikling af HCC ses 30-40 år efter den primære infektion. Tal for cirrose- og HCC-udvikling er vanskelige at give, idet progressionsrate og -hastighed afhænger af patientpopulationen. I populationer, hvor HBV-smitte finder sted i voksenalderen, er der ingen gode undersøgelser til belysning af problemstillingen. Derimod findes flere undersøgelser fra Fjernøsten, hvor HBV primært overføres perinatalt. Sammenfattende kan det siges, at i disse geografiske områder vil omtrent 30% af patienter med kronisk HBV-infektion dø af deres leverlidelse, enten på grund af cirrose med dekomensation eller HCC-udvikling. Disse dødsfald optræder typisk fra 40-årsalderen og frem.

Det har været hævdet, at samtidig aktiv HBV- og HDV-infektion var forbundet med dårligere prognose end ved HBV-infektion alene. Spørgsmålet er dog ikke endeligt afklaret. HDV-infektion supprimerer HBV-replikationen, og undertiden kan man se, at primær HDV-infektion hos en patient med aktiv kronisk HBV-infektion inducerer HBeAg til anti-HBe-serokonversion. Samtidig infektion med HBV og HDV synes ikke at være forbundet med en større risiko for udvikling af HCC sammenlignet med HBV-infektion alene. Samtidig infektion med HCV og HBV vil med aktiv HBV-infektion oftest være præget heraf, hvorimod patienter med inaktiv HBV-infektion og HCV-infektion har et sygdomsforløb svarende til HCV-infektion.

Der optræder primært i Middelhavsområdet en variant af HBV, den såkaldte *precore*-mutant. Det drejer sig om HBV med en punktmutation i genomets *precore*-område. Dette medfører, at der under HBV-replikationen ikke produceres HBeAg, hvorfor aktiv virusreplikation alene afsløres af et højt niveau af HBV DNA. Hos patienter, der er smittet med både *precore*-mutant-HBV og

vildtype HBV fører HBeAg til anti-HBe-serokonversion til selektion af *precore*-mutant-HBV. Patienter, hos hvem *precore*-mutanten er blevet selekteret, er anti-HBe-positive, har aktiv leversygdom og høje niveauer af HBV DNA. Det er sandsynligt, at *precore*-mutantinfektion er forbundet med dårligere prognose end for »vildtype« HBV-infektion. I Danmark ses *precore*-mutant-HBV bl.a. hos personer fra Middelhavsområdet og fra Fjernøsten.

Der er endvidere beskrevet HBV-*escape*-mutanter. Det drejer sig om HBV-varianter med punktmutationer i den del af genomet, der koder for HBsAg. Sådanne varianter synes at kunne selekteres i forbindelse med HBV-vaccination. Den epidemiologiske betydning heraf er endnu uafklaret.

HCV eksisterer som mindst ni distinkte genotyper. Hos den enkelte patient findes HCV inden for genotypen som flere genetisk afvigende populationer af såkaldte HCV-kvasispecies. HCV-infektion giver anledning til HCV-replikation primært i leveren. HCV er modsat HBV direkte cytotoksisk, men på grund af relativt beskedne HCV-replikation er nekrosedannelse og inflammation under den primære infektion oftest begrænset. Dette betyder, at langt de fleste tilfælde af primær HCV-infektion forløber subklinisk. Hvis HCV giver symptomer, er sygdomsbilledet oftest larveret med beskedne transaminaseforhøjelser. Afgørende for evt. klinisk infektion er inoculumets størrelse. Således sås klinisk akut HCV-infektion tidligere oftest hos patienter med transfusionsbetinget hepatitis C.

HCV-infektion giver anledning til et primært humortalt immunrespons; imidlertid er anti-HCV ikke at betragte som neutraliserende antistoffer, og udvikling af kronisk infektion er den hyppigste følge af primær HCV-infektion. Man regner med, at 70-80% får kronisk infektion. Hos det mindretal af patienter, der ikke får kronisk infektion, giver tilstedeværelsen af anti-HCV ikke anledning til immunitet. Sådanne patienter kan derfor atter inficeres med HCV med fornyet risiko for udvikling af kronisk infektion. Årsagen til den høje kronicitetsrate er formentlig HCV's store genetiske variabilitet, der giver mulighed for genetisk og dermed antigen drift som svar på antistofdannelsen under den primære infektion. Der kan ikke udpeges værtsspecifikke faktorer, der er afgørende for udvikling af kronisk infektion. Tilfælde af fulminant forløbende HCV-infektion er beskrevet, men forekommer formentlig meget sjældent.

Ved kronisk HCV-infektion ses både nekroser og eventuelt bronekroser, der giver risiko for fibrosedannelse. Progressionshastigheden udviser betydelig variation. I et nyere fransk kohortestudie blev det beregnet, at 33% af patienter med kronisk HCV-infektion vil få cirrose inden for 20 år, og at 31% aldrig (inden for 50 år) vil få cirrose. Den mediane tid til udvikling af cirrose var i dette studie 30 år. Risikofaktorer for cirroseudvikling var højere alder ved primærinfektion (>40 år), større dagligt alkoholkonsum (>50 g/dag) samt mandligt køn. Følgelig blev den korteste tid til udvikling af cirrose (median 13 år) observeret hos mænd over 40 år med

større dagligt alkoholkonsum. Om der er tale om en ren additiv effekt af HCV og alkohol, eller om alkohol potentielt øger HCV's patogenicitet er omdiskuteret og uafklaret. Sygdomsprogressionen og dødeligheden for patienter med allerede udviklet cirrose er belyst i et andet europæisk studie. Femårsrisikoen for udvikling af hepatisk dekomensation og HCC var henholdsvis 18 og 7%. Sandsynlighed for overlevelse efter fem og ti år var 91 og 79%.

HCV-infektion hos hiv-positive patienter med immundefekt er forbundet med øget HCV-replikationsaktivitet, mere udtalt inflammatorisk leversygdom og dårligere prognose end for HCV-infektion hos immunkompetente.

Som anført findes HCV som flere distinkte genotyper. Det har været hævdet, at nogle genotyper var forbundet med hastigere sygdomsprogression og dårligere prognose. Dette skulle især gælde genotype 1b. Nyere undersøgelser har dog sat spørgsmålstegn herved. I lighed med kronisk HBV-infektion kan kronisk HCV-infektion give anledning til udvikling af HCC. Der er som ved HBV-infektionen sandsynligvis tale om en uspecifik proces sekundær til langvarig øgning af levercellenydelsen. Som ved HBV-infektion opstår HCC ved HCV-infektion næsten altid i allerede udviklet cirrose.

Litteratur

1. Lee WM. Hepatitis B-virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
2. De Jongh FE, Janssen HLA, de Man RA, Hop WCJ, Schalm SW, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-5.
3. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *J Hepatol* 1994; 21: 656-66.
4. Iwarson S, Norkrans G, Wejstål R. Hepatitis C: natural history of a unique infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1361-70.
5. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
6. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-6.
7. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-905.
8. Alter HJ. To C or not to C: these are the questions. *Blood* 1995; 85: 1681-95.
9. Fattovich G, Giustina G, Degos F et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *J Hepatol* 1997; 27: 201-5.

KLINISKE MANIFESTATIONER

Akut viral hepatitis har uanset virustype fælles prodromale symptomer, der modsvarer sygdommens viræmiske fase. Det drejer sig om et influenzalignende syndrom med let temperaturforhøjelse, træthed, almen utilpashed, kvalme, anoreksi, abdominalia og artralgi. Det er således ikke muligt alene ud fra de kliniske manifestationer at stille en ætiologisk diagnose.

Efter den viræmiske fase følger kliniske og biokemiske tegn på hepatocellulær nekrose. Nogle patienter forbliver anikteriske, men ellers ses icterus med samtidig mørkfarvning af urinen og akoliske fæces samt hepatomegali og ømhed under højre ribbenskurvatur. Pa-

raklinisk ses stigning i aminotransferaser, specielt alaninaminotransferase og konjugeret hyperbilirubinæmi. Når icterus viser sig, begynder der oftest en hastig almen bedring, skønt man i sjældne tilfælde kan se fulminant leversvigt udvikle sig inden for de første 1-8 uger.

Ved intrahepatisk protraheret kolestase, der hyppigt forekommer ved hepatitis A, ses forhøjelse af de alkaliske fosfataser, hudkløe og steatoré.

Hepatitis A viser sig efter en inkubationstid på 15-50 dage med, specielt hos voksne, udtalte prodromalsymptomer, intrahepatisk kolestase med forhøjede alkaliske fosfataser samt hudkløe. Hos yngre individer er infektionen ofte anikterisk og subklinisk. Sygdommens varighed varierer, men efter tre uger vil de fleste føle sig bedre. Der er endnu aldrig set kroniske tilfælde. Det kliniske forløb eller prognosen ændres ikke af graviditet, og HAV har aldrig vist sig at påvirke foetus. Hepatitis A er ikke mere alvorligt forløbende hos hiv-smittede eller andre patienter med immundefekt.

Komplikationer til hepatitis A i form af svær kolestatisk hepatitis forekommer. Årsagen til dette er ukendt, men kunne være et immunologisk fænomen, idet steroidbehandling synes at reducere de kolestatiske symptomers sværhedsgrad og varighed. Recidiverende sygdom forekommer hos patienter med hepatitis A. Sådanne recidiver regredierer spontant, men årsagen er ukendt. Det er uklart, om dette skyldes reaktivering af eksisterende infektion, et immunologisk fænomen eller evt. reinfektion. Der er beskrevet ekstrahepatiske manifestationer, forlænget PR-interval, urticaria, Guillain-Barré-syndrom, aplastisk eller hæmolytisk anæmi, agranulocytose, trombocytopenisk purpura eller pancytopeni.

Fulminant hepatitis er en sjælden komplikation til hepatitis A, der forekommer hos <0,1%, men formentlig langt sjældnere, da nævneren er delvis ukendt i kraft af det store antal asymptomatiske hepatitis A-tilfælde, der ikke diagnosticeres. Patogenesen ved fulminant forløbende hepatitis A er uklar.

Hepatitis B. Inkubationstiden er seks uger til seks måneder, men de fleste tilfælde viser sig efter 60-120 dage. Symptomatisk akut hepatitis B kan variere fra mild og anikterisk til svære tilfælde med temperaturforhøjelser op til 39°C, appetitløshed, smerter under højre kurvatur samt artralgi. Prodromalsymptomerne aftager nogle få dage efter fremkomsten af icterus. Da infektionen ikke alene afficerer hepatocytterne, men også monocytter, makrofager og stamceller i knoglemarven, kan der ses anæmi, trombocytopeni eller granulocytopeni, der kan udvikle sig til agranulocytose eller aplastisk anæmi. Der kan yderligere ses nyrepåvirkning med proteinuri, meningoencephalitis, myelitis, Guillain-Barré-syndrom og myokardiepåvirkning med elektrokardiografiske abnormiteter i sjældne tilfælde. Disse ekstrahepatiske manifestationer skyldes i et vist omfang dannelse og nedslag af immunkomplekser. Andre immunologiske mekanismer kan også være involveret.

Akut hepatitis B har en række forskellige forløbsformer. Fulminant hepatitis er den sværeste form, der fortsat har en meget høj dødelighed. Dette forløb ses specielt hos ældre personer. Den højeste forekomst af fulminant hepatitis, helt op til 10%, er set i tidligere tider, hvor HBV blev overført med et stort inoculum i forbindelse med blodtransfusioner. Primær infektion med HBeAg-negativ *precore*-mutantvirus er sat i forbindelse med udviklingen af fulminant hepatitis, men beviset er indtil videre ikke entydigt. Herudover er der fundet en øget risiko for svært forløbende, evt. fulminant akut hepatitis ved coinfektion med HBV og HDV. Coinfektion kan tillige give anledning til bifasisk klinisk og biokemisk forløb.

Recidiv med biokemisk forværring ses i sjældne tilfælde under forløbet af akut hepatitis B. Sådanne recidiver er sat i forbindelse med enten alkoholindtagelse eller for tidlig mobilisation. Immobilisation (sengeleje) har dog ikke i nogen af de få kontrollerede undersøgelser, der foreligger, vist sig af signifikant betydning.

Der er fortsat ingen specifik behandling af akut hepatitis B, hverken i den lettere eller den fulminante form. Der er ingen evidens for, at diætetiske forskrifter har nogen indflydelse på forløbet. Steroidbehandling har i bedste fald ingen indflydelse på forløbet og synes at øge risikoen for udvikling af kronisk infektion. Forløbet af fulminant hepatitis synes ikke at kunne påvirkes i gunstig retning ved anvendelse af udskiftningstransfusion/hæmodialyse eller ved behandling med immunoglobulin indeholdende høj koncentration af anti-HBs.

Risikoen for kronisk hepatitis B-infektion er op til 90%, hvis infektionen erhverves neonatalt og herefter aftager inden for de første to leveår. Ved infektion senere i livet ses persisterende infektion hos 5%.

Kronisk hepatitis B. Prognosen for kronisk hepatitis B er vanskelig at udtale sig om, når det gælder den individuelle patient. Flertallet af personer med kronisk B-hepatitis forbliver raske uden at få komplikationer som levercirrose eller HCC. Store prospektive studier har dog vist, at den relative risiko for HBsAg-positive mænd for at dø af leversygdom er 30-100 gange højere end for baggrundsbefolkningen. Den årlige risiko for udvikling af levercirrose er fundet at være i størrelsesorden 1,5-2,5% per år. Prognosen synes dårligere for personer, der er inficeret i den tidlige barndom. Vedvarende aktiv virusreplikation med positivt HBeAg er oftest associeret med kronisk inflammation og fibroseudvikling. Serokonversion fra HBeAg til anti-HBe er et gunstigt prognostisk tegn.

I forbindelse med kronisk hepatitis B ses undertiden ekstrahepatitiske komplikationer som polyarteritis nodosa eller membranøs glomerulonephritis.

Histopatologisk påvisning af levercirrose betyder en femårsoverlevelse nedsat til 30-83% i forhold til baggrundsbefolkningen. Prognosen hos cirrosepatienter synes bl.a. at være relateret til virusreplikationsaktiviteten og er således væsentligt dårligere hos HBeAg-positiv

patienter end hos anti-HBe-positive patienter. Udviklingen af HCC synes i gennemsnit at tage 35-40 år, og screening for dette bliver derfor særlig relevant hos kronisk hepatitis B-patienter over 40 år.

Hepatitis C. Inkubationstiden for hepatitis C er stærkt varierende, fra 15 til 150 dage, og symptomerne på akut hepatitis C kan ikke skelnes fra symptomerne på andre former for akut viral hepatitis. Symptomerne er dog oftest mildere end for hepatitis A og B, og de biokemiske forandringer er tilsvarende mindre udtalte. 75% af akutte hepatitis C-infektioner er anikteriske, og ekstrahepatitiske manifestationer i den akutte infektion er ikke beskrevet. Tidligere blev 20-30% af tilfælde af fulminant hepatitis klassificeret som hepatitis non A, non B. Det viser sig imidlertid, at fulminant hepatitis er en overordentlig sjælden komplikation til akut hepatitis C i Europa eller USA. Den høje forekomst i Japan er muligvis betinget af andre genotyper.

Kronisk hepatitis C udvikler sig hos gennemsnitligt 70-80%. Ud over recidiverende episoder med opblussen i den kroniske hepatitis og samtidig smertefornemmelse i leveren samt træthed er der meget få symptomer og ingen specifikke for kronisk hepatitis C. Der er beskrevet en række ekstrahepatitiske manifestationer i forbindelse med kronisk hepatitis C, bl.a. type 2- eller 3-kryoglobulinæmi med cirkulerende mono- eller polyklonale IgG- og IgM-immunkomplekser med reumafaktoraktivitet, ledsaget af udvikling af vasculitis samt membranoproliferativ glomerulonephritis. Kronisk hepatitis C antages at være en hyppig årsag til sporadisk (type 1) porphyria cutanea tarda, og der er yderligere beskrevet autoimmune thyreoiditis, lichen planus, tårekirteldysfunktion, xerostomi og lymfocytær sialoadenitis.

Litteratur

1. Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH. Acute viral hepatitis. I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, 1995: 1136-53.
2. Krawitt EL. Chronic hepatitis. I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, 1995: 1153-9.
3. McIntyre N, Benhamou J-P, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J. Infections of the liver. I: Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford University Press, 1991: 527-656.
4. Repsher LH, Freebern RK. Effects of early and vigorous exercise on recovery from infectious hepatitis. N Engl J Med 1969; 281: 1393.
5. Koff RS. Immunologically mediated extrahepatic manifestations of viral hepatitis. I: Krawitt EK, Wiesner RH, eds. Autoimmune liver diseases. New York: Raven Press, 1991: 200-16.

DIAGNOSTIK

Akut viral hepatitis

Ætiologien til akut hepatitis lader sig ikke afgøre ud fra de kliniske manifestationer, men anamnesen giver undertiden et fingerpeg. I.v. stofmisbrug, nylig tatovering og piercing taler for hepatitis B eller C. Seksuel kontakt med en person med kendt leverbetændelse eller med en person fra et hepatitis B-endemisk område taler for hepatitis B. Hepatitis A skal overvejes ved udlandsrejser til

områder uden for det vestlige Europa. Hepatitis E er kun beskrevet i enkelte importerede tilfælde i Danmark, men med den øgede rejseaktivitet til endemiske områder skal typen haves in mente.

Ved klinisk akut hepatitis findes på indlæggelsestidspunktet forhøjede aminotransferaser (ALAT og ASAT), ofte til værdier højere end ti gange den øvre værdi for normalområdet. Bilirubin er ofte kun let forhøjet (>2 gange øvre normalområde), men med en stigende tendens over de følgende døgn. I ukomplicerede tilfælde ses kun beskedent fald af koagulationsfaktorer 2, 7, 9 og 10. Ved fortsat fald i koagulationsfaktorer til værdier mindre end 0,40 (INR=1,5) bestemmes koagulationsfaktorerne dagligt og ved værdier mindre end 0,30 (INR=2,0) bør patienten konfereres med en specialafdeling på mistanke om begyndende fulminant hepatitis.

Leverbiopsi indgår ikke i den rutinemæssige udredning af akut viral hepatitis.

Kronisk viral hepatitis

Det kliniske billede af kronisk hepatitis udviser stor variation, fra den helt upåvirkede patient med tilfældige fund af forhøjede aminotransferaser til den svært dekomenserede patient med ascites og esophagusvaricer eller HCC. Anamnesticke oplysninger om tidligere blodtransfusioner eller i.v. stofmisbrug er ofte mangelfulde. Flere nuværende patienter med kronisk hepatitis C fortæller om eksperimenteren med blot én enkelt injektion af et euforiserende stof.

Biokemisk ses stor variation, og der er ofte en ringe korrelation mellem forhøjelsen af aminotransferaser og de histologiske forandringer i leveren. Dette forhold er især udtalt ved kronisk hepatitis C, hvor man kan finde normale niveauer af aminotransferaser selv ved svære grader af bindevævsdannelse og infiltration med betændelsesceller i levervævet. Det er ej heller muligt på baggrund af biokemiske fund at adskille kronisk aktiv hepatitis fra kronisk hepatitis med fuldt udviklet cirrose.

Leverbiopsi er stadig en nødvendig undersøgelse i diagnostik af kronisk hepatitis. I beskrivelsen skal indgå bestemmelse af graden af såvel betændelsesinfiltrationen som fibrosedannelsen. De histologiske fund har betydning for prognosen og bør indgå i vurderingen af behandlingsindikation.

Leverbiopsi bør ligeledes indgå i langtidskontrollen af patienter med kronisk hepatitis samt til monitorering af behandlingsrespons efter behandling.

Serologi

Serologiske og molekylærbiologisk funderede test er væsentlige redskaber til diagnostik af både akut og kronisk hepatitis. Rationel anvendelse af den lange række af test anbefales (se Tabel 1) også af økonomiske grunde.

Påvisning af IgM-anti-HAV og IgM anti-HEV er diagnostisk for henholdsvis akut hepatitis A og E.

Diagnostik af akut HBV-, HCV- og HDV-infektion samt diagnostik af kronisk viral hepatitis kræver sam-

menstyknung af en mosaik af kliniske og parakliniske fund.

Kronisk hepatitis B kan man diagnosticere ved at kombinere påvisning af HBsAg med histologiske fund eller ved gentagen påvisning af HBsAg i mere end seks måneder.

Kronisk hepatitis C kan man diagnosticere ved at kombinere påvisning af anti-HCV og HCV RNA med histologi eller ved vedvarende påvisning af HCV RNA.

Ved klinisk mistanke om akut viral hepatitis, hvor diagnosen ikke afklares ved serologiske test, bør anden årsag udelukkes, herunder *Cytomegalovirus* og *Epstein Barr-virus*, ligesom andre årsager til ikkeviral akut hepatitis, herunder alkohol og medicin, bør udelukkes.

Deltavirusinfektioner er i Danmark næsten udelukkende set blandt i.v. stofmisbrugere, hvorfor anti-HDV kan bestemmes i disse tilfælde.

Litteratur

- Lee WM. Hepatitis B-virus infection. *N Engl J Med.* 1998; 337: 1733-45.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement. Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: (suppl 1).
- Pawlotsky JM et al. What technique should be used for routine detection and quantification of HBV DNA in clinical samples? *J Virol Meth* 1997; 65: 245-53.
- Damen M et al. International collaborative study on the second Euro-hep HCV-RNA reference panel. *J Virol Meth* 1996; 58: 175-85.

SPECIFIK BEHANDLING

Behandling af HBV-infektion koncentrerer sig stadig om alfainterferon (IFN), der både har immunmodulerende og uspecifikke antivirale egenskaber. IFN omfatter såvel IFN-subtyper fremstillet med rekombinant teknik (fx 2a og 2b), konsensusinterferon (syntetisk IFN fremstillet ved rekombinant teknik) som lymfoblast IFN der omfatter mange IFN-subtyper.

Der er i det seneste tiår sket en hastig udvikling inden for nukleosidanaloger og hæmmere af revers transkriptase. For HBV, der er et DNA-virus med revers transkriptase-aktivitet (HBV repliceres via RNA-præge-

Tabel 1. *Relevante test ved akut og kronisk hepatitis.*

Type	Stadium	
	akut	kronisk
Hepatitis A	IgM-anti-HAV	-
Hepatitis B	HBsAg (IgM anti-HBc) ¹⁾	HBsAg (HBeAg, HBV DNA) ²⁾
Hepatitis C	HCV RNA	Anti-HCV (HCV RNA) ³⁾
Hepatitis D	IgM anti-HDV	IgG anti-HDV (total)
Hepatitis E	IgM anti-HEV	-

1) Hvis HBsAg er positiv, suppleres med HBeAg. Ved mistanke om hepatitis B, hvor HBsAg er negativ, suppleres med IgM-anti-HBc, som vil være positiv i det såkaldte diagnostiske vindue, fra HBsAg svinder til anti-HBs fremkommer.

2) Hvis HBsAg er positiv, suppleres med HBeAg. Inden behandling samt i tilfælde, hvor der er mistanke om pågående infektion med en *precore*-mutation, suppleres med HBV DNA.

3) Hvis anti-HCV er positiv, suppleres med HCV RNA mhp. afklaring af virusreplikation.

nom), har dette betydet, at der nu er nye lovende terapeutiske muligheder.

For hepatitis C koncentrerer behandlingen sig også om IFN med IFN/ribavirin kombinationsbehandling som et tiltrækkende alternativ. Fremtidens behandlingsalternativer til HCV, der i infektionscyclus syntetiseres via et polyprotein, koncentrerer sig aktuelt om proteasehæmmere.

Kronisk hepatitis B. Det langsigtede behandlingsmål ved hepatitis B er at undgå udvikling af cirrose, HCC samt død. Det kortsigtede behandlingsmål er at mindske eller eliminere inflammatorisk sygdomsaktivitet. Da HBeAg til anti-HBe-serokonversion oftest efterfølges af normalisering af leverbiokemi og en gradvis opheling i histologiske læsioner, anvendes »serokonversion« som et enkelt og praktisk surrogatmål for behandlingsrespons. I vurderingen af effekten af behandling af kronisk hepatitis B er det vigtigt at holde sig for øje, at serokonversion sker spontant med en rate på ca. 10% per år, og at den spontane serokonversionsrate kan variere betydeligt fra <5 til 20%.

IFN-behandling af hepatitis B udnytter formentlig primært IFN's immunmodulerende effekter og i mindre grad de antivirale effekter. IFN er at betragte som et stof, der øger effektiviteten af (acCELERERER) patientens eget immunologiske respons på HBV-infektionen. Hos patienter, der behandles med IFN, ses således ofte en stigning i transaminaser under eller lige efter afslutning af behandlingen. Dette er udtryk for et øget immunologisk angreb på leverceller, der er sæde for aktiv virusreplikation og vil ofte resultere i serokonversion. Flere randomiserede kliniske forsøg, klassiske metaanalyser samt metaanalyser baseret på individuelle patientdata har vist, at IFN øger sandsynligheden for serokonversion med en faktor på ca. 3. Dette betyder, at patienter med en sandsynlighed for spontan serokonversion på fx 10% får denne øget til 30%, medens patienter med en sandsynlighed for spontan serokonversion på bare 2% får denne øget til 6%. Prædiktorer for serokonversion med (og uden) IFN-behandling er 1) tidligere erkendt akut viral hepatitis, 2) høje niveauer af aminotransferaser samt 3) lave niveauer af HBV DNA. Den relative effekt af IFN er således den samme for alle patienter, men den absolutte effekt bliver størst hos de patienter, der har den største sandsynlighed for spontan at undergå serokonversion (fx øgning i sandsynlighed for serokonversion fra 20 til 60%). Den mindste absolutte effekt ses hos de patienter, der har mindst chance for spontan serokonversion. Denne gruppe omfatter børn og unge voksne med perinatalt erhvervet HBV-infektion, der jævnfør sygdommens naturhistorie har det mest presserende behov for effektiv behandling.

IFN gives som subkutane injektioner oftest tre gange ugentligt i op til 32 uger i doser på 5-10 mio. E per injektion. Under pågående behandling er chancen for serokonversion øget, men efter afsluttet behandling, der ikke har resulteret i serokonversion, vender patienten

hurtigt (<3 måneder) tilbage til sin underliggende chance for serokonversion. Udvikling af interferonantistoffer ses hos omkring 10% af patienter, der behandles med rekombinant fremstillet IFN, men kun sjældent efter behandling med lymfoblast-IFN. Udvikling af antistoffer er næppe af større betydning for et evt. behandlingsrespons.

IFN-behandling giver anledning til let knoglemarvs-påvirkning med fald i neutrofilocyt- og trombocyt-tal. IFN-behandling er tillige associeret med de velkendte influenzalignende symptomer, der dog oftest klinger noget af efter et par ugers behandling. Det er vigtigt at være opmærksom på, at IFN kan give anledning til psykiske bivirkninger. Hos op til 5% udvikles depression, der kan være svær og behandlingskrævende. Suicidalforsøg er beskrevet.

Da IFN medvirker til at øge levercellebeskadigelsen, er der en risiko for, at patienter med beskeden hepatocellulær reserve under behandling kan få leversvigt. Tilfælde af dekomensation under pågående IFN-behandling er alene beskrevet hos patienter med allerede udviklet cirrose. IFN skal anvendes med varsomhed hos sådanne patienter og er kontraindiceret hos patienter med aktuel eller tidligere hepatisk dekomensation.

Kortikosteroidbehandling medfører umiddelbar mindske i inflammation, men indebærer øget mortalitet på langt sigt og er derfor *kontraindiceret*.

Et større randomiseret klinisk forsøg og en metaanalyse har vist, at sekventiel behandling med kortikosteroid i få uger fulgt af IFN øger effekten af IFN med en faktor på 1,7. Dette immunologisk baserede behandlingsprincip (kortikosteroid *withdrawal therapy*) har dog haft vanskeligt ved at vinde indpas i konkurrencen med nyere antivirale midler.

På trods af det store antal gennemførte studier af den umiddelbare effekt af IFN-behandling er der stadig kun indirekte epidemiologisk evidens for IFN's formodede gavnlige effekt på udvikling af komplikationer og død. I de få mindre opfølgingsstudier synes effekten af IFN-behandling at forsvinde som følge af 1) spontan serokonversion, 2) fornyet behandling og 3) betydeligt patientfratid. Sådanne negative fund er formentlig forbundet med en betydelig risiko for type 2-fejl.

Interessen for antiviral behandling af hepatitis B koncentrerer sig aktuelt om nukleosidanalogerne famciclovir og lamivudin. Begge stoffer er effektive hæmmere af HBV-replikationen og behandling medfører normalisering af leverbiokemien hos op imod 90% af behandlede patienter samt en mindske af den histologiske sygdomsaktivitet hos en tilsvarende andel af patienter. Famciclovir synes i højere grad end lamivudin at kunne inducere serokonversion.

I et større kinesisk randomiseret klinisk forsøg med inklusion af i alt 358 patienter gav lamivudin anledning til serokonversion hos omtrent 15% sammenlignet med 4% for placebo. Effekten er hos patienter, der ikke serokonverterer, begrænset til behandlingsperioden. Efter seponering ses på ny stigning i både virusreplikation og

inflammatorisk aktivitet. Dette betyder, at disse stoffer hos flertallet af patienter skal gives som langtidsbehandling. Problemer, der knytter sig hertil, er toksicitet og resistensudvikling. Toksiciteten er ved et års behandling med lamivudin beskeden, men ukendt for langtidsbehandling. Mere problematisk er det, at der på et år ses resistensudvikling hos 16% af patienterne. For at imødegå både toksicitets- og resistensproblemer må man i lighed med strategien for hiv-behandling formentlig finde frem til en kombination af to eller flere antivirale midler.

Kronisk hepatitis C. Det langsigtede behandlingsmål er som for hepatitis B at undgå cirroseudvikling og død. Som kortsigtet behandlingsmål anvendes virologisk og biokemisk behandlingsrespons. Det alment accepterede virologiske behandlingsmål er negativisering af HCV RNA målt med PCR-teknik. Virologisk respons følges altid af biokemisk respons, og da det omvendte ikke er tilfældet, må virologisk respons foretrækkes som korttidsbehandlingsmål.

Effekten af behandling af kronisk hepatitis C er enklere at evaluere end effekten ved kronisk hepatitis B, idet der ved ubehandlet kronisk hepatitis C sjældent forekommer stabile biokemiske remissioner og sjældent eller aldrig forekommer clearing af HCV.

Behandling med IFN 3 mio. E tre gange ugentlig i seks måneder fører til virologisk og biokemisk respons hos 40%. Imidlertid er relapsraten meget høj, kun 20% har et vedvarende respons på denne IFN-dosering. Vedvarende respons defineres som respons et halvt år efter afsluttet behandling. Erkendelsen heraf har ført til gennemførelsen af en lang række studier, der har undersøgt effekten af højere IFN-doser og længere behandlingsvarighed. En større klassisk metaanalyse alene baseret på opgørelse af biokemisk respons viser, at den aktuelle optimale behandling synes at være 3 mio. E tre gange ugentlig i mindst et år. Med denne dosering ses vedvarende biokemisk respons hos 35% af de behandlede patienter. Hos patienter med vedvarende respons som defineret ovenfor er effekten oftest permanent. Mindre end 2% per år synes at få relaps på et senere tidspunkt.

Som ved IFN-behandling af hepatitis B ses IFN-antistofdannelse hos en del patienter. Selvom dette må formodes at nedsætte sandsynligheden for respons, er andre faktorer formentlig væsentligere. Negative prædiktorer for respons er høj alder, fremskreden sygdom med allerede udviklet cirrose og udtalt viræmi. Nogle undersøgelser synes tillige at vise, at især genotype 1b er mindre følsom for IFN-behandling. Nyere undersøgelser synes at pege på, at mutationer i særlige områder af HCV-genomet kan være afgørende for, om den enkelte patient har respons på behandlingen.

Behandling med IFN kan hos den enkelte ikkoresponderende patient tilsyneladende påvirke populationen af HCV-kvasispecies. Om dette skyldes IFN-induceret selektion af mere IFN-resistente kvasispecies, er uaf-

klaret. Muligheden støttes dog af observationer, der viser, at ikkoresponderende patienter med beskeden biokemisk sygdomsaktivitet før behandlingens begyndelse kan have mere udtalt biokemisk sygdomsaktivitet efter dens ophør.

Bivirkninger ved IFN-behandling af kronisk hepatitis C ligner dem, der beskrives for hepatitis B-behandling, men er oftest mindre udtalte, da der anvendes noget lavere doser IFN. Da hepatitis C kræver længere tidsbehandling end den, der sædvanligvis anvendes ved hepatitis B, forekommer den ved hepatitis C nogle sjældnere bivirkninger, der er sekundære til langvarig behandling. Det drejer sig primært om IFN-induceret thyreoiditis, der kan give anledning til både forbigående hypertyreose samt efter opheling irreversibel hypertyreose.

Ribavirin er et gammelkendt antiviralt middel med effekt på mange RNA-virus, herunder HCV. Ribavirinmonoterapi giver ved kronisk hepatitis C kun anledning til en moderat og forbigående antiviral effekt, medens den ligeledes forbigående effekt på transaminaserne kan være mere markant. Mere interessant er, at kombinationen af ribavirin og IFN synes at øge sandsynligheden for både primært og varigt respons. Et enkelt randomiseret klinisk forsøg har vist, at kombinationsbehandling signifikant øger frekvensen af varigt respons hos ikke tidlige behandlede patienter i forhold til IFN alene. En række iværksatte internationale multicenterforsøg vil formentlig endeligt afklare effekten af kombinationsbehandling afhængigt af doser, patient- og virologiske karakteristika. Hos patienter med relaps efter IFN-behandling er der flere studier, der viser et overbevisende vedvarende respons (50%) efter kombinationsbehandling med IFN og ribavirin.

Kronisk hepatitis D. Patienter med kronisk hepatitis D, hvor sygdomsaktiviteten primært kan tilskrives HDV-replikation, har været forsøgt behandlet med IFN. Selv med høje doser IFN er resultaterne imidlertid dårlige. Der ses kun et forbigående respons hos en mindre del af patienterne.

Akut HBV- og HCV-infektion. Der er jf. HBV-infektionens naturhistorie ikke indikation for IFN-behandling af akut hepatitis B. Om der kan være fordel ved at IFN-behandle patienter med akut HBV-infektion, der synes på vej til at udvikle kronisk HBV-infektion, frem for at vente til infektionen per definition er kronisk, er et åbent spørgsmål. Stillingtagen hertil vil kun sjældent være aktuell. Derimod synes tidlig IFN-behandling ved akut HCV-infektion at kunne mindske risikoen for udvikling af kronisk infektion. Imidlertid er klinisk erkendt akut HCV-infektion sjældent forekommende, hvorfor spørgsmålet om evt. IFN-behandling sjældent er aktuelt.

Litteratur

1. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effects of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.

2. Krogsgaard K, Marcellin P, Trepo C, Berthelot P, Sanchez-Tapias JM, Bassendine M et al. Prednisolone withdrawal therapy enhances the effect of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B. Results of a European multicenter randomised, controlled trial of lymphoblastoid interferon alone or following prednisolone withdrawal therapy in adults with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1996; 25: 803-13.
3. Krogsgaard K, Christensen E, Bindslev N, Schalm S, Andersen P, Ring-Larsen H, EUROHEP. The relation between treatment efficacy and the cumulative dose of alpha interferon in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1996; 25: 795-802.
4. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-34.
5. Lok ASF, Chung HT, Liu VWS, Ma OCK. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1993; 105: 1833-8.
6. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-7.
7. Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-6.
8. Poynard T, Bedossa P, Chevallerier M et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1457-62.
9. Saracco G, Borghesio E, Mesina P et al. Prolonged treatment (2 years) with different doses (3 versus 6 MU) of interferon alfa-2b for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997; 27: 56-62.
10. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-89.
11. Ampurdanes S, Olmedo E, Maluenda MD, Forns X, Lopez-Labrador FX, Costa J et al. Permanent response to alpha-interferon therapy in chronic hepatitis C is preceded by rapid clearance of HCV-RNA from serum. *J Hepatol* 1996; 25: 827-32.
12. Noventa F, De Salvo GL, Chemello L, Pontisso P, Alberti A. A model to predict long-term sustained response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1997; 4: 193-7.
13. Schalm SW, Hansen BE, Chemello L et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997; 26: 961-6.
14. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sønnerborg A, Weiland O. Randomised double blind placebo-controlled trial of interferon alfa 2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
15. Lai CL, Chien RN, Leung NW et al. A one-year trial of Lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-8.

HENVISNING TIL OG INDIKATIONER FOR BEHANDLING

Principielt bør alle patienter med

- 1) kronisk HBV- og HCV-infektion samt patienter med
- 2) akut HCV-infektion

henvises til vurdering af behandlingsindikation. Iværksættelse og kontrol af IFN-behandling samt behandling med andre antivirale midler er en opgave for afdelinger med speciel ekspertise. Henvielse til sådanne afdelinger sikrer desuden, at en så stor andel af patienterne som muligt tilbydes indgang i protokollerede kliniske forsøg.

Behandlingsindikation for IFN-behandling af kronisk hepatitis B er

- 1) HBeAg-positivitet samt
- 2) biokemisk sygdomsaktivitet med forhøjelse af aminotransferaser til mere end to gange den øvre normale grænse,

- 3) leverbiopsifund forenelige med diagnosen.

Behandlingsindikation for IFN-behandling af kronisk hepatitis C er

- 1) HCV RNA-positivitet bedømt med PCR-teknik samt
- 2) sygdomsaktivitet med forhøjelse af aminotransferaser til mere end to gange den øvre normale grænse
- 3) leverbiopsifund forenelige med diagnosen.

Patienter, der opfylder de anførte virologiske og biokemiske kriterier, bør henvises mhp. afklaring af behandlingsindikation. I vurderingen af den enkelte patient med henblik på behandling med IFN eller andre antivirale midler indgår mange elementer, nogle af dem er: samtidigt misbrug af alkohol/euforiserende stoffer, alder, forekomst af konkurrerende lidelser, sygdomsaktivitet, virologiske fund, herunder samtidig infektion med blandt andet hiv, tidligere behandling samt histologiske fund.

Den eneste absolutte kontraindikation for IFN-behandling er hos hepatitis B-patienter cirrose med tegn på aktuel eller tidligere hepatisk dekomensation.

I slutstadiet af kronisk HCV- og HBV-infektion kan levertransplantation være en behandlingsmulighed. Transplantation kommer primært på tale hos hepatitis B-patienter med ringe virusreplikation (HBeAg-negativ og HBV DNA-negativ bedømt ved direkte DNA-hybridiseringsteknik). Hos hepatitis B-patienter med betydelig virusreplikation er risikoen for reinfektion af den transplanterede lever høj med tilsvarende dårlig prognose. Patienter med kronisk HCV kan også tilbydes transplantation. Stort set alle får HCV-reinfektion i den transplanterede lever, men sygdomsprogressionen er oftest langsom.

PROFYLAKSE

Ved akut viral hepatitis iagttager man altid generelle hygiejniske forholdsregler for at hindre yderligere smittespredning. Det gælder hyppig og omhyggelig håndvask, især inden spisning og efter toiletbesøg, rengøring, tøjvask og opvask. Blod, fæces og andre ekskretter anses for smittefarlige, indtil patienten er klinisk rask.

Der henvises til:

1. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om forebyggelse mod hepatitis. København: Sundhedsstyrelsen, 1996.
2. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om hygiejne i daginstitutioner. Hygiejnemeddelelser: København: Sundhedsstyrelsen, 1987.

Hepatitis A. Profylaktisk mod hepatitis A anvendes aktiv immunprofylakse med vaccination, der giver længerevarende beskyttelse end passiv immunprofylakse med immunglobulin.

Aktiv immunprofylakse

Hepatitis A-vaccination anbefales ved behov for såvel kortvarig som længerevarende beskyttelse. Vaccinen

består af formalininaktiveret HAV. Afhængigt af dosis yder vaccinationen beskyttelse hos op til 88% af de vaccinerede efter to uger og hos 95-100% efter en måned. Efter tolv måneder er 94% stadig beskyttede. Det anbefales, at der gives en *booster*-vaccination 6-12 måneder efter den initiale vaccination. Beskyttelsens varighed kendes endnu ikke, men der er undersøgelser, der tyder på i hvert fald 20 år. Da den ældre del af befolkningen samt indvandrere fra endemiske områder har større frekvens af HAV-antistoffer, kan det anbefales at undersøge disse for antistoffer mod HAV (anti-HAV total) før vaccination. Vaccinen bør indtil videre ikke gives til gravide.

Hepatitis A-vaccine og hepatitis B-vaccine kan administreres samtidig, uden at det går ud over effekten, og kombinerede hepatitis A- og B-vacciner er nu kommercielt tilgængelige.

Passiv immunprofylakse

Humant normalt immunglobulin kan gives intramuskulært som postekspositionsprofylakse. Hvis det gives inden for to uger efter ekspositionen, vil humant normalt immunglobulin forebygge klinisk infektion i 80-90% af tilfældene. Graviditet er ikke kontraindikation mod passiv immunprofylakse.

Indikationer for immunprofylakse

Vaccine anbefales til personer, der rejser til højendemiske områder som Afrika, Nær- og Fjernøsten, Oceanien (undtagen Australien og New Zealand) samt Mellem- og Sydamerika. Ligeledes er der indikation ved rejser til det tidligere Sovjetunionen og landene i Østeuropa, men også i Sydeuropa, fx eks-Jugoslavien, Grækenland, Syditalien, Spanien og Portugal, er der områder med høj prævalens af hepatitis A.

Vaccine er indiceret i tilfælde af profylakse i forbindelse med udbrud, hvor persongrupper ønskes mere permanent beskyttet, eller hvis der er erhvervsmæssig risiko.

Erhvervsmæssig smitte med hepatitis A er sjælden, men hepatitis A-vaccine kan anvendes efter samråd med Arbejdstilsynets læge og embedslægen. Det kan dreje sig om arbejde i fødevarerindustrien, renovation og daginstitutioner.

Der er beskrevet større epidemier af hepatitis A blandt intravenøse stofmisbrugere, hvorfor denne gruppe bør anbefales vaccination.

Meddelelser om betydeligt øget risiko for fulminant forløb hos patienter med kronisk HCV-infektion betyder, at hepatitis A-vaccination må overvejes.

Persongrupper, som hepatitis A-vaccination i øvrigt bør anbefales til, er mandlige homoseksuelle, udstationeret militær eller hjælpepersonale.

Vaccination anbefales som immunprofylakse til medlemmer over ti år af en hepatitis A-patients husstand, i familier der modtager adoptivbørn fra endemiske områder, udsatte ansatte og forældre ved småepidemier i fx vuggestuer, og evt. til børn under ti år for at stoppe smit-

tespredning. Aktiv immunprofylakse bør afløse passiv immunprofylakse også på disse indikationer.

Hepatitis B. Da kronisk hepatitis B ofte er asymptomatisk, og da der findes raske smittebærere, der kan smitte via blod, tager forebyggelsen mod HBV-infektion sigte på dels specielle hygiejniske forholdsregler, dels opsporing af smittebærere, dels aktiv immunprofylakse.

På baggrund af den generelt meget lave forekomst af (kronisk) HBV-infektion har Danmark og resten af Skandinavien ikke tilsluttet sig WHO's rekommandationer vedrørende integrering af aktiv HBV-immunisering i børnevaccinationsprogrammet.

Specielle hygiejniske forholdsregler

Da HBV ligesom hiv smitter via blod, om end HBV er mere resistent og mere infektøs end hiv, anbefales midler, der er virksomme over for begge virus i situationer og ved procedurer, hvor smitteoverførsel kan forekomme.

Der henvises til:

1. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om human immundefekt virus og forebyggelse af blodbåren smitte. København: Sundhedsstyrelsen 1992.
2. Arbejdstilsynet. AIDS og forebyggelse af HIV-infektion. AT-anvisning, juni 1988. København: AT, 1988.
3. Statens Serum Institut. Råd og anvisninger om desinfektion. København: Statens Serum Institut, 1996.
4. Statens Serum Institut. Råd og anvisninger om rengøring og desinfektion af fleksible gastrointestinale fiberoskoper. 2. udg. København: Statens Serum Institut, 1989.
5. Statens Serum Institut. Informationsmateriale om »Autolancetter og hepatitis B«. København: Statens Serum Institut, 1991.

Opsporing af smitekilder:

Følgende risikogrupper bør »screenes« for HBV-infektion med HBsAg.

Højrisiko:

1. Homoseksuelle mænd med mange seksualpartnere
2. Patienter med Downs syndrom
3. Udviklingshæmmede der bor på institution
4. I.v. stofmisbrugere (nuværende eller tidligere)
5. Indvandrere fra højendemiske områder
6. Kirurger.

Risiko:

7. Udenlandske adoptivbørn
8. Grønlandere
9. Hæmofilpatienter
10. Hæmodialysepatienter
11. Husstandsmedlemmer til personer med kronisk HBV-infektion
12. Ansatte i institutioner for udviklingshæmmede
13. Laboranter, jordemødre, tandlæger, patologer og assistenter.

Da der er en stor risiko for overførsel af smitte fra mor til barn på fødselstidspunktet, er det særlig vigtigt, at gravide tilhørende en af disse risikogrupper bliver »screenet« før fødslen; specielt HBeAg-positive mødre er smittefarlige. Risikoen for smitteoverførsel fra mor til barn er over 90%, og disse infektioner bliver stort set alle kroniske.

Aktiv immunprofylakse

Hepatitis B-vaccinen er genteknologisk fremstillet HBsAg, der medfører dannelsen af antistoffet anti-HBs. Der gives tre doser i en vaccinationsserie til tiden nul, en og seks måneder. I tilfælde, hvor hurtig immunisering er nødvendig, kan tredje dosis gives allerede to måneder efter første. Vaccinen er mest effektiv, når den gives i.m. i m. deltoideus og hos børn i m. quadriceps – vastus lateralis.

Efter en vaccinationsserie givet nul, en og seks måneder er mere end 95% af de vaccinerede personer beskyttede (anti-HBs >10 IE/l), og denne beskyttelse varer i mindst ti år. Et suboptimalt immunrespons ses ved alder >50 år, Downs syndrom, dialyse og hiv. I disse tilfælde anbefales dobbelt dosis vaccine og en vaccinationsserie på fire injektioner. Vaccinationseffekten kan herefter måles ved bestemmelse af koncentrationen af anti-HBs; dette anbefales dog ikke generelt. Revaccination anbefales efter ti år.

Præekspositionsprofylakse

Vaccination bør tilbydes til personer i de nævnte risikogrupper. Blandt personer i højrisiko, hvor prævalensen af en HBV-markør er >20%, anbefales screening for HBsAg og anti-HBs. Er anti-HBs positiv, er personen ikke HBV-modtagelig og skal ikke vaccineres. Hvis HBsAg er positiv, er personen HBV-smittet og skal heller ikke vaccineres. Ud over risikogrupperne anbefales vaccination til udlandsrejsende til endemiske områder.

Postekspositionsprofylakse

Ved uheld, der medfører hudpenetration eller sprøjt på hud eller slimhinder af sandsynligt HBV-inficeret materiale, udføres vaccination efter huddesinfektion og blodprøve til HBsAg og anti-HBs bestemmelse. Ikke tidligere vaccinerede anbefales fire doser til nul, en og to måneder og et år. Tidligere vaccinerede anbefales en enkelt revaccination (*booster*) eller test for beskyttende serum anti-HBs niveau dvs. >10 IE/l.

Profylakse til nyfødte af HBsAg-positive mødre

Umiddelbart efter fødslen påbegyndes aktiv immunisering med en vaccinationsserie på fire injektioner til tiden nul, en og to måneder og et år, *samtidig med* at der gives hepatitis B-immunglobulin (i.m. 250 IE). De to initiale injektioner gives på to forskellige steder på kroppen. Der er herefter ingen risiko ved amning.

Hepatitis C. Ud over screening af blod og blodkomponenter for HCV udfører man, for at hindre smittespred-

ning, ikke screening. Dette burde imidlertid anbefales til i.v. stofmisbrugere. Passiv immunprofylakse har ingen plads i forebyggelse af HCV-infektion, og vaccine er endnu ikke tilgængelig. Ved stiklæsioner anbefales huddesinfektion. Der bør tillige sikres blodprøver fra den eksponerede umiddelbart efter stikuheldet samt to og seks uger senere mhp. afklaring af, om smitte har fundet sted.

Hepatitis D. Som Hepatitis B.

Hepatitis E-tilfælde i Danmark er importerede, sekundær smitte er selv i endemiske områder meget sjælden. Passiv immunprofylakse er en teoretisk mulighed med immunglobulin fra tidligere inficerede. Vaccine findes endnu ikke. I endemiske områder er vandhygiejne afgørende for begrænsning af smittespredning.

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om forebyggelse mod hepatitis. Sundhedsstyrelsen 1996.
2. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om hygiejne i daginstitutioner. Hygiejnemeddelelser 6. København: Sundhedsstyrelsen, 1987.
3. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active and passive immunization. MMWR, 1996; 45, no. RR-15.
4. Lemon SM, Thomas DI. Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med 1997; 336: 196-202.
5. Seff LB, Koff RS. Passive and active immunoprophylaxis of hepatitis B. Gastroenterology 1984; 86: 958-62.
6. Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal Hepatitis B-virus transmission. JAMA 1987; 257: 2612-6.
7. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ et al. Hepatitis B vaccine. Demonstration of efficacy in a controlled trial in a high-risk population in the United States. N Engl J Med 1980; 303: 833-41.
8. Tilzey AJ. Hepatitis B vaccine boosting: the debate continues. Lancet 1995; 345: 1000-1.
9. Ring-Larsen H. Engerix-B, hepatitis B vaccine fremstillet med rekombinant DNA-teknik [lægemiddelinformation]. Ugeskr Læger 1990; 152: 1917-9.
10. Sjögren MH, Hoke CH, Binn LN et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. Ann Intern Med 1991; 114: 470-1.
11. Steffen R, Kane MA, Shapiro et al. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travellers. JAMA 1994; 272: 885-9.
12. Werzberger A, Mensch B, Kuter B et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. N Engl J Med 1992; 327: 453-7.
13. Zaaier HL, Leentvaar-Kuijpers A, Rotman H et al. Hepatitis A antibody titres after infection and immunization: implications for passive and active immunization. J Med Virol 1993; 40: 22-7.
14. Lemon SM. Inactivated hepatitis A virus vaccines. Hepatology 1992; 15: 1194-7.
15. Tilzey AJ, Palmer SJ, Barrow S et al. Clinical trial with inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for its use. BMJ 1992; 304: 1272-6.
16. Goilar C, Zuckermann J, Lafrenz M et al. Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine in a comparative study. J Med Virol 1995; 46: 287-92.
17. Ring-Larsen H. Hepatitis A-vaccine [lægemiddelinformation]. Ugeskr Læger 1995; 157: 7024-7.

RÅDGIVNING

Akut viral hepatitis. De fleste patienter har behov for megen hvile og begrænset fysisk aktivitet. Kosten kan indrettes efter patientens ønske. Der anbefales alkoholabstinens. Medicinering må vurderes dels på baggrund

af det enkelte præparats eliminationsvej, dels på baggrund af leverens funktion.

I rekonvalescensperioden efter akut hepatitis, i praksis når biokemien er normaliseret og patienten er subjektivt velbefindende, er der generelt ingen restriktioner i kosten. Alkoholindtagelse i moderate mængder (<20 g alkohol/daglig) i rekonvalescensperioden synes ikke at påvirke forløbet. Motion må dyrkes inden for træthedsgrænsen. Medicin kan gives i normal dosering, inklusive paracetamol.

Hepatitis A. Patienterne skal nøje instrueres i personlig hygiejne. Ansatte i levnedsmiddelbranchen skal være sygemeldt, indtil de er klinisk raske.

Hepatitis B. Patienterne skal gøres opmærksom på seksuelt overført smitte og opfordres til at anvende kondom, indtil HBsAg er forsvundet. Hepatitis B-vaccination af fast seksualpartner og familie anbefales først, hvis tilstanden bliver kronisk.

Kronisk viral hepatitis. Patienter med cirrose må rådgives individuelt. De følgende råd gælder for patienter med kronisk hepatitis uden påvirkning af leverfunktionen. Her er der ingen kostrestriktioner. Alkoholindtagelse bør minimeres eller helst helt ophøre, da prognosen er dårligere ved hepatitis B og hepatitis C ved fortsat alkoholindtagelse. Alkohols effekt er formentlig additiv, men dette er ikke sikkert afklaret. Medicin kan gives i normal dosering, inklusive paracetamol. Patienten skal orienteres om, at blodet kan smitte. Man bør derfor ikke dele fx barbergrej eller tandbørste med andre. Hvis patienten får et blødende sår, bør eventuelle hjælpere bruge handsker. Af samme grund bør læge og tandlæge orienteres. Der er ingen begrænsninger i erhvervsudøvelsen.

Kronisk hepatitis B. Hvis Sundhedsstyrelsens rekommandationer for vaccination er overholdt, er der ikke grund til yderligere forholdsregler ved omgang i familien. Patienten bør informeres grundigt om smitteveje og personlig hygiejne. Særlig vigtig er information om, at HBV smitter ved seksuel kontakt, og at fast partner derfor bør vaccineres, samt at løse partnere skal beskyttes mod infektion ved brug af kondom.

Kronisk hepatitis C. Ved omgang i familien er der ingen specielle forholdsregler. Smitte ved seksuel kontakt er mulig, men overordentlig sjælden – så sjælden at man ikke anbefaler brug af kondom i faste parforhold. Dog anbefales det, at man ikke har ubeskyttet sex i forbindelse med menstruation eller udbrud af genital herpes. Der er en lille risiko (<2%) for smitte fra mor til barn i forbindelse med fødslen. Mødre med høj viruslaster synes hyppigere at overføre infektionen, hvorimod samtidig hiv-infektion formentlig ikke i sig selv gør nogen forskel. HCV-infektion er ikke grund til at fraråde graviditet eller amning.

Litteratur

1. Alemy-Carreau M et al. Lack of interaction between Hepatitis C-virus and alcohol in the pathogenesis of cirrhosis. A statistical study. *J Hepatol* 1996; 25: 627-32.
2. Mendenhall CL et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1022-6.
3. Schiff ER et al. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997; 26: 39-42S.
4. Tözün N et al. Safety of alcohol after viral hepatitis. *Lancet* 1991; 337: 1079-80.

KONTROL OG OPFØLGNING

Akut hepatitis

Selv om akut hepatitis ikke nødvendigvis kræver indlæggelse, vil patienter med kliniske symptomer ofte blive indlagt til diagnostik og eventuelt for at imødegå smitterisiko. Mht. sidstnævnte henvises til Sundhedsstyrelsens redegørelse: Vejledning om forebyggelse mod hepatitis, 1996. Når den ætiologiske diagnose er stillet, kan følgende retningslinier for udskrivning, opfølgning og kontrol foreslås:

Generelt gælder, at patienter med symptomatisk, akut hepatitis, som indlægges, følges med blodprøver 2-3 gange ugentlig. Uanset ætiologi kan patienter udskrives, når leverenzymforhøjelsen har kulmineret, og eventuelt nedsatte eksterne koagulationsfaktorer nærmer sig normalisering. Genopblussen af leverpåvirkning og/eller symptomer og protraheret forløb kan forekomme, især hvis patienten forbruger alkohol og medikamenter (se Rådgivning), eller hvis patienten er inficeret med mere end ét virus.

For de enkelte virus gælder i øvrigt:

Hepatitis A. Efterkontrol kan indskrænkes til en enkelt klinisk kontrol med bestemmelse af leverenzymmer en måned efter udskrivelsen. Er leverenzymmerne fortsat påvirkede, bør patienten udspørges og instrueres vedrørende hepatotoksika og kontrollen gentages en måned senere.

Hepatitis B. Kontrollen lægges initialt med 1-2 ugers mellemrum, og bør omfatte leverenzymmer, eksterne koagulationsfaktorer, HBsAg og anti-HBs. Efter udskrivelsen bør patienterne følges, til HBsAg er forsvundet og der er dannet anti-HBs (for 90-95% vedkommende).

Hepatitis C. Akut HCV diagnosticeres sjældent, men hvis det er tilfældet, skal der tages stilling til IFN-behandling. Patienternes leverenzymmer følges efter udskrivelsen med ugers mellemrum til nær normalisering. Seks måneder efter symptomdebut tages HCV-RNA med henblik på, om patienten har cleareret infektionen.

Hepatitis D. Som B, idet serologien suppleres med anti-HD.

Hepatitis E. Som A.

Kronisk hepatitis B. Bør følges med serologi, biokemi og histologi. Virusreplikationsaktiviteten følges med be-

stemmelse af HBeAg og anti-HBe, evt. med HBV DNA. Den biokemiske aktivitet følges primært med aminosferaser suppleret med koagulationsfaktorer. Histologisk kontrol med leverbiopsi kan komme på tale. Patienter med aktiv virusreplikation (HBeAg-positive) og vedvarende biokemisk aktivitet har progredierende sygdom og bør kontrolleres hver tredje måned – evt. hyppigere.

Patienter med virologisk og biokemisk inaktiv sygdom bør møde til kontrol en gang årligt primært for at man kan fange evt. reaktivering af sygdommen. Dette gælder også patienter med inaktiv sygdom efter succesfuld IFN-behandling.

Kronisk hepatitis C. Bør følges med HCV RNA, biokemi og histologi. Virusreplikationsaktiviteten følges med bestemmelse af HCV RNA. Den biokemiske aktivitet følges primært med aminosferaser suppleret med koagulationsfaktorer. Histologisk kontrol med leverbiopsi kan komme på tale. Patienter med aktiv virusreplikation og biokemisk aktiv sygdom har progredierende sygdom og bør kontrolleres hver tredje måned.

Patienter med biokemisk inaktiv sygdom bør initialt også møde til kontrol hver tredje måned, for at man kan fange svingninger i sygdomsaktiviteten. Ved normal biokemi gennem et år kan kontrolhyppigheden nedsættes til hver sjette måned, primært for at man kan fange begyndende sygdomsaktivitet.

Patienter med vedvarende respons på IFN-behandling bør indtil videre følges med kontrol af HCV RNA én gang årligt.

Patienter med kronisk hepatitis B og C bør snarest vurderes med henblik på indikation for behandling. Såfremt der er kontraindikationer for behandling (fx alkohol- eller i.v. stofmisbrug) bør der sættes ind herimod med efterfølgende revurdering af behandlingsindikationen. Der er ikke mange patienter i Danmark med akut eller kronisk hepatitis. Der sker stadig udvikling i mulighederne for behandling. Patienter med aktiv sygdom bør derfor uanset gennemført behandling fortsat følges med regelmæssige kontroller på afdelinger med den fornødne ekspertise og interesse.

Litteratur

1. NIH Consensus Development Conference. Management of hepatitis C. *Hepatology*, 1997; 26 (Suppl 1).
2. Hoofnagle JH, Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
3. Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, Itahashi M, Kakihara K, Suzuki K et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1374-9.
4. Dusheiko GM, Khakoo S, Soni P, Grellier L. A rational approach to the management of hepatitis C infection. *BMJ* 1996; 312: 357-64.

AFSLUTNING

Viral hepatitis er et numerisk relativt lille problem i Danmark. På trods heraf og på trods af, at der nu findes effektive vacciner mod hepatitis A og B, vil diagnostik, behandling og kontrol af både akut og kronisk viral he-

patitis være en fortsat udfordring for danske internmedicinere.

Manglen på faste og implementerede retningslinjer for undersøgelse betyder, at et betydeligt antal personer fra kendte risikogrupper formentlig har udiagnosticeret kronisk viral hepatitis.

Alene den nuværende og fremtidige indvandring af personer fra endemiske områder vil betyde, at vi næppe inden for de nærmeste generationer vil se et yderligere fald i forekomsten af kronisk viral hepatitis.

Ubehandlet aktiv kronisk viral hepatitis er en lidelse, der er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet.

Den nu betydelige viden om kronisk viral hepatitis' naturhistorie samt de stedse forbedrede behandlingsmuligheder bør betyde, at alle patienter med kronisk hepatitis tilbydes en tilstrækkelig kvalificeret vurdering. Dette vil sikre, at behandling tilbydes efter stringente kriterier, samt at patienter, der ikke opfylder disse kriterier, evt. kan tilbydes indgang i protokollerede kliniske forsøg med henblik på yderligere forbedring af behandlingstilbudene.

Klaringsrapporten er udarbejdet under redaktørens ansættelse i Copenhagen Trial Unit, Institut for Sygdomsforebyggelse, H:S Kommune-hospitalet.