

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem

Hepatitis B

Risici, forebyggelse og behandling

ELPA



**European Liver
Patients Association**

F. De Renesselaan, 57
B - 3800 Sint-Truiden,
Belgium

email: contact@elpa-info.org



Kære patient

Formålet med denne brochure er at give dig et større indblik i din sygdom og i, hvordan du skal håndtere den. Den skal give dig mod på at opretholde en normal omgang med andre mennesker og ikke gå rundt med en ubegrundet angst for at smitte. Vi vil med brochuren også informere om de helbredsmæssige følger af kronisk hepatitis B samt om behandlingsmulighederne. Vi håber, at det kan være med at hjælpe dig videre. Hvis du har yderligere spørgsmål, kan du trygt henvende dig til den læge, der behandler dig.

*Nadine Piorkowsky
Præsident for ELPA*

*Prof. Dr. Stefan Zeuzem
ELPA's videnskabelige
komité*

Indhold

Forord	s. 2
Indhold	s. 3
Indledning	s. 4
Leveren	s. 5
Virushepatitis B	s. 6
Smitte	s. 10
Følgesygdomme til hepatitis B	s. 12
Hepatitis D	s. 14
Blodprøver	s. 15
Leverbiopsi (nålebiopsi)	s. 16
Behandling af kronisk hepatitis B	s. 16
• Behandling med antivirale stoffer	s. 16
• Behandling med (pegylet) alfa-interferon	s. 19
Vaccination mod hepatitis B	s. 21
Kost ved hepatitis B	s. 22
Om ELPA	s. 23

Udgave: 2007
Layout © 2007 by Deutsche Leberhilfe e.V.

Indledning

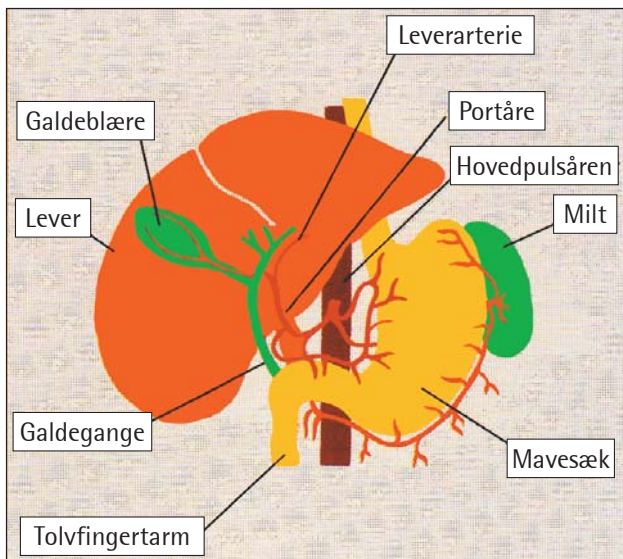
På verdensplan er der på nuværende tidspunkt to milliarder mennesker, der er ramt af en hepatitis B-infektion. Sundhedsorganisationen WHO vurderer, at der er 400 millioner mennesker, der er kronisk inficerede med Hepatitis B.

Og selv om der findes en effektiv vaccination mod Hepatitis B, kommer der hvert år mellem 10 og 30 millioner ny tilfælde. I sygdommens slutstadium kan den kroniske hepatitis B føre til cirrhose (skrumpeliver) og leverkræft. Der dør ca. en million mennesker om året af følgerne af en hepatitis B-infektion.

Der findes en effektiv vaccination. Behandlingen af patienter, der allerede er kronisk inficeret, forbedres løbende.

Leveren

Leveren vejer ca. 1,5 kg og er dermed menneskekroppens største indvendige organ. Leveren sidder opad til højre i bughulen og er omgivet af en bindevævs-kapsel. Leveren er kroppens vigtigste stofskifteorgan. En af leverens opgaver er at nedbryde giftstoffer, der kommer ind i kroppen via tarmen, inden de ender i det store blodkredsløb. Næringsstoffer, der via tarmen kommer ind i leveren, viderebearbejdes her. Leveren producerer vigtige proteiner, der fx er nødvendige for blodets koagulationsevne og for immunforsvaret. En anden vigtig ting er produktionen af galdesyre, der udskilles til tolvfingertarmen via et særligt gangsystem. Galdesyren sørger for, at affaldsstoffer fra røde blodlegemer nedbrydes, og den står for fedtfordøjelsen. Med galden udskilles også forskellige giftstoffer fra kroppen. Leveren er ikke selv udstyret med nervebaner, der kan lede smerteimpulser. Men der kan opstå smerter pga. spænding i bindevævs-kapslen, når betændelsen får leveren til at svulme op, eller når der dannes arvæv.



Leverens placering i bughulen og dens blodårer. Blodet fra tarmen indeholdende næringsstoffer løber via portåren ind i leveren.

Virushepatitis B

En hepatitis B-infektion er en infektion i leveren med hepatitis B-virus (HBV). Ved de fleste patienter (mere end 90%) kan kroppen efter et akut forløb selv helbrede sygdommen. Ofte har de berørte patienter ikke bemærket sygdommen. Hos mindre end 10% af de smittede patienter er kroppens eget immun-forsvar dog ikke i stand til at bekæmpe virusset. Hvis sygdommen fortsætter i mere end seks måneder, taler man om en kronisk hepatitis B. Det kliniske forløb for en kronisk hepatitis B afhænger af mængden af vira i kroppen og den respektive patients immun-forsvar. Bestemte viruskomponenter i blodet og de anti-stoffer, menneskekroppen danner mod disse samt andre

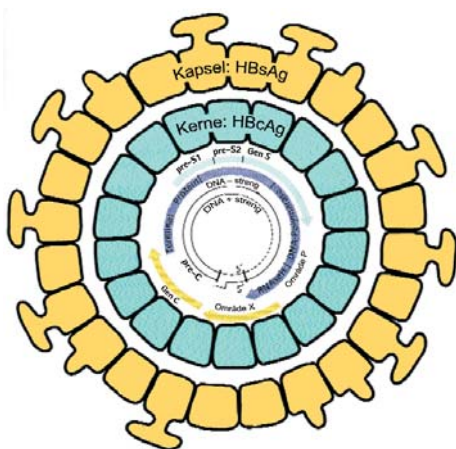
laboratorieværdier kan give oplysninger om aktivitetsgraden i en hepatitis (tabel).

HBs-antigen	Antigen, der ligger i viruskapslen, tegn på en akut eller kronisk hepatitis B Antigen, der kan påvises i blodet.
HBe-antigen	Indirekte bevis på virusformering (replikation)
HBc-antigen	Indgår i viruskapslen, kan påvises i leveren, men ikke i blodet.
Antistoffer (anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc)	Dannes af kroppens eget immunforsvar med det formål at fjerne virusset fra kroppen
HBV-DNS	Arvemateriale fra hepatitis B-virusset (desoxyribonukleinsyre)
Transaminaser	Levertal (ALT, AST), der indikerer en øget betændelsesaktivitet i leveren
Histologi	Mikroskopiundersøgelse af væv (fx fra leveren)

Tablet: *Vigtige undersøgelser ved hepatitis B. Antigener (Ag) er stoffer, som kroppen opfatter som værende fremmede (fx virusdele), og som fører til produktion af antistoffer (antistoffer, også kaldet immunoglobuliner Ig).*

Kronisk hepatitis B findes i former, hvor der kun produceres få vira i kroppen (kronisk hepatitis B med lav virusreplikation) og andre, hvor der produceres et meget stort antal vira (kronisk hepatitis B med høj virusreplikation).

Ved kronisk hepatitis B med lav replikation skrider sygdommen som regel ikke så hurtigt frem. I de fleste tilfælde har patienterne normale levertal. Hos disse patienter kan der påvises HBs-antigen, mens der som regel ikke kan påvises HBe-antigen i blodet. Ved den kroniske hepatitis B med høj virusreplikation kan der påvises mere end 100.000 viruskopier pr. ml blod (svarende til ca. 20.000 IU/ml). Ud over HBs-antigen kan der påvises HBe-antigen. Hos



Model over hepatitis B-virus

mange patienter (ca. 50%) med kronisk hepatitis B med høj replikation kan HBe-antigenet dog ikke påvises. Forløbet af en kronisk hepatitis B hos en given patient kan udredes ved hjælp af blodprøver. Ud fra de antigener og antistoffer, der findes i blodet, forekomsten af vira i blodet (virusmængden), transaminaser og en lysmikroskopisk undersøgelse af bindevævet i leveren (histologi) kan din læge danne sig et billede af hepatitisaktiviteten.

Symptomer på hepatitis B

Mellem seks uger og fire måneder efter infektionen med hepatitis B-virusset (inkubationstiden) mærker nogle patienter influenzalignende symptomer, ledsmerter og udmattelse. Det er kun en del af patienterne, der udvikler de "typiske" symptomer på en alvorlig leversygdom som fx gulsol (ikterus) med hvidlig afføring, mørk urin og smerter i øvre abdomen. Ca. to tredjedele af patienterne mærker få eller ingen symptomer ved en akut hepatitis B. Symptomerne på kronisk hepatitis B er for det meste endnu mindre tydeligt udprægede. Nogle patienter mærker øget træthed eller smerter opad til højre i bughulen, mange patienter mærker slet ikke sygdommen.

Sygdomsmekanisme

Ved en kronisk infektion smitter hepatitisviraene hele tiden nye leverceller. De smittede leverceller går til grunde og erstattes af nye leverceller. Som tegn på betændelse bevæger hvide blodlegemer sig ind i levervævet. De sørger for, at smittede og døde leverceller bortskaffes. Virusset selv kan de som regel ikke fjerne. De døde leverceller kan efterfølgende erstattes af bindevæv (=arvæv). Hvis der sker ændringer i bindevævet i leveren, taler man i det tidlige stadium om en leverfibrose, senere om en levercirrose (skrumpelever). Bindevæv kan, i hvert fald delvist, nedbrydes igen i de tilfælde, hvor behandlingen af den kroniske hepatitis B er vellykket.

Smitte

Hepatitis B-virus overføres som regel med smittet blod, gennem seksuelt samkvem eller ved fødslen. Hepatitis B-viruset er meget mere smitsomt end fx AIDS-virus (HIV) eller hepatitis C-virus. Hepatitis B-viruset overføres kun fra menneske til menneske.

Seksuel overførelse

Seksuel overførelse af hepatitis B-virus er hyppigt forekommende, i modsætning til hepatitis C-virus. Patienter, der har fået påvist vira i blodet, bør benytte kondom for at beskytte deres seksualpartner. Sygdommen kan muligvis også overføres med spyt og andre kropsvæsker. Det er derfor vigtigt, at seksualpartneren bliver vaccineret.

Overførelse gennem blodet

Hepatitis B-virus kan overføres med blod eller blodprodukter. Moderne blodprøver er meget følsomme. Derfor er risikoen i dag meget lille. Derudover kan viruset også overføres gennem brug af urene sprøjter eller nåle. Stofmisbrug, tatoveringer eller piercing udgør derfor også risikofaktorer. Hepatitis B-virus kan også overføres gennem åbne sår, barberblade eller tandbørster.

Smitte af nyfødte

Risikoen for, at en nyfødt bliver smittet med en hepatitis B-virus, er størst under eller lige efter fødslen. Risikoen for overførelse af vira ligger ved fødslen mellem 10% (lav repli-

kation af kronisk hepatitis B) og næsten 100% (høj replikation af kronisk hepatitis B). Derfor skal et nyfødt barn af en hepatitis B-smittet mor have en aktiv og passiv immunprofylakse (vaccination og immunoglobulin-indsprøjtning samtidig). Man har stadig ikke afklaret, om hepatitis B-infektionen kan overføres gennem amning. Der lader til at være en sammenhæng mellem sandsynligheden for, at virussen overføres ved amning, og virusmængden hos moren.

Følgesygdomme til hepatitis B

Patienter, der lider af en kronisk hepatitis B, har en væsentligt øget risiko for at udvikle en levercirrose (skrumpelever), inden for de efterfølgende ti år. Risikoen for, at der opstår en levercirrose afhænger bl.a. af sygdommens aktivitet og varighed. Faktorer, der kan fremskynde udviklingen af levercirrose yderligere, er andre kroniske leversygdomme, fx infektion med andre hepatitisvira (det kunne være en yderligere infektion med hepatitis C-viruset) eller stoffer, der skader leveren. Det drejer sig først og fremmest om alkohol. Man taler om en levercirrose, når en stor del af levervævet er blevet erstattet af bindevæv. Derved ødelægges levervævet normale struktur. Dette medfører, at blodgennemstrømningen ændres, hvilket kan føre til forhøjet blodtryk i portåren (blodåre mellem tarm og lever). En ophobning af blodet kan betyde, at vener i spiserøret og i maven udvides (varicer). Hvis disse kan sprænges, kan det give alvorlige mave-tarmblødninger. Risikoen for blødninger øges af, at blodets koagulationsevne er nedsat pga. den formindskede proteinsyntese i leveren og det mindre antal blodplader (thrombocytter). Der kan, bl.a. pga. det forhøjede blodtryk foran leveren, ske aflejring af kropsvæsker i bug-hulen (ascites). Giftstofferne, der ender i blodet via mave-tarm-kanalen, kan ved levercirrose ikke længere fuldstændigt nedbrydes af leveren, hvorved de ender i kroppens kredsløb. Det kan føre til øget træthed og koncentrationsbesvær (hepatisk encephalopati, encephalon = hjerne). Pga. den cirrotisk forandrede levers formindskede proteinproduktion sker der ud over forstyrrelser i blodkoagulationen også en manglende produktion af stoffer, der er nødvendige for immunforsvaret. Følgen er en øget modtagelighed for infektioner.

Pga. ophobningen af galde giver en alvorlig leversygdom ofte gulfarvning af øjne og hud (ikterus). Dette er ofte forbundet med kløe. Samtidig kan urinen blive mørk. Efter et længere forløb med kronisk hepatitis B er der desuden en øget risiko for udvikling af leverkræft (hepatocellulært karcinom). Patienter med en høj virusmængde (HBV-DNA) er særligt udsatte. Hos de fleste patienter udvikler det hepatocellulære karcinom sig ud fra en levercirrose, om end der også er fundet levercellekarcinomer hos patienter med kronisk hepatitis B, uden at der forelå en levercirrose. Også hos patienter med kronisk hepatitis B med lav replikation (HBs-antigenbærer) er risikoen for udvikling af et levercellekarcinom øget. Det er derfor også nødvendigt at foretage regelmæssige ultralyds- og blodkontroller af disse patienter. I nogle tilfælde har den kroniske hepatitis B et så alvorligt forløb, at det kan blive nødvendigt at foretage en levertransplantation.

Hepatitis D

Hepatitis D er en anden virussygdom i leveren. Den udløses af hepatitis D-virusset. Det er kun patienter, der allerede har hepatitis B, der er i fare for at få hepatitis D. Dette skyldes, at hepatitis D-virusset har brug for bestemte proteiner fra hepatitis B-virusset for at kunne formere sig. Virusset kan ikke formere sig uden disse strukturers tilstedeværelse.

Man kan blive smittet med hepatitis D-virusset samtidig med, at man bliver smittet med hepatitis B-virusset. Der er også risiko for smitte af patienter, der allerede har en kronisk hepatitis B-sygdom. Infektion med hepatitis D-virusset kan give en leverbetændelse, der er mere alvorlig end en kronisk infektion med hepatitis B-virusset alene.

Hepatitis D-virusset forekommer kun i de mere sydlige lande (Middelhavslandene, Sydamerika, Afrika). Hvis du har en kronisk hepatitis B-sygdom, bør du spørge din læge, hvordan du kan beskytte dig mod hepatitis D-virusset. Principielt bør du så vidt muligt undgå at rejse til lande med høj forekomst af hepatitis D-virusinfektioner.

Blodprøver

Udgangspunktet for diagnosen hepatitis B er undersøgelsen af forskellige antigener og antistoffer (se tabel s. 7). Det vigtigste er påvisningen af anti-HBc-antistofferne og HBs-antigenet. Hvis HBs-antigenet er positiv, skal der tages yderligere prøver, der giver oplysning om hepatitis-sygdommens aktivitet. Det er dels HBe-antigenet og anti-HBe og dels den direkte bestemmelse af mængden af virus-DNA i blodet (virusmængden).

Levertallene (ALT, AST) giver med visse begrænsninger oplysninger om hepatitis-sygdommens betændelsesaktivitet. Sygdommens aktivitet og bindevævsreaktionen i leveren kan kun vurderes med sikkerhed ud fra en vævsprøve fra leveren. Ikke-invasive undersøgelsesmetoder (dvs. hvor der ikke skal føres noget ind i kroppen) som fx elastografi muliggør en indirekte vurdering af fibroestadiet.

Eftersom risikoen for udvikling af leverkræft er øget hos patienter med kronisk hepatitis B, skal man hvert halve år undersøge for alfaføtoprotein (AFP) som tumormarkør for cellekarcinomer fra leveren og undersøge leveren med ultralyd.

Leverbiopsi (nålebiopsi)

For at kunne bedømme andelen af bindevævsfibre og betændelsesaktivitet i leveren bør man, fx inden behandlingen indledes, få foretaget en nålebiopsi af leveren. Ved en nålebiopsi udtages et lille stykke væv under lokalbedøvelse. Vævet undersøges ved lysmikroskopi (histologisk). For at kunne vurdere resultatet af behandlingen kan det være relevant at foretage en ny leverbiopsi, når behandlingen er afsluttet. Ikke-invasive metoder (laboratorieparametre, elastografi) kan, også uden en leverbiopsi, med ret god sikkerhed forudse, om der er tale om levercirrose (skrumpeliver).

Behandling af kronisk hepatitis B

Behandling med antivirale midler

I de forløbne år er der blevet testet adskillige stoffer, der kan hæmme opformeringen af virusset direkte (antivirale midler). Behandlingen af kronisk hepatitis B fjerner som regel ikke virusset fuldstændigt fra kroppen. Hos en del af patienterne kan en form med høj virusreplikation (stor virusmængde) ændres permanent til en form med lav replikation (lille virusmængde). De fleste patienter har dog brug for en mangeårig, for nogens vedkommende permanent, behandling for at forhindre, at sygdommen udvikler sig. Det er derfor yderst vigtigt, at man nøje afstemmer behovet for og målet med behandlingen med lægen, når diagnosen foreligger. Der er som regel et stort behov for

behandling ved kraftig leverbetændelse og høje levertal, ved tydelige bindevævsændringer i leveren og ved en høj koncentration af HBV-DNA (virusmængde) i blodet.

Med Lamivudin, Adefovir, Entecavir eller Telbivudin kan opformeringen af virus og aktiviteten af den kroniske hepatitis B hæmmes. Disse stoffer kaldes nukleosid- eller nukleotid-analoger. .

Hvornår vælger man at behandle med nukleosid- eller nukleotidanaloger?

Som udgangspunkt kan alle patienter med kronisk hepatitis B behandles med Lamivudin, Adefovir, Entecavir eller Telbivudin. Disse midler virker også på patienter, hvor der ikke er udsigt til permanente resultater med interferonbehandling. Også patienter, hvor man ikke har haft succes med behandlingen med interferon alfa, og patienter, der pga. en anden eksisterende grundsygdom (fx immunfejl, efter transplantation, HIV-infektion etc.) ikke kan få interferon alfa, kan behandles med nukleosid- og nukleotidanalogerne. Lamivudin, Adefovir, Entecavir og Telbivudin tages som tabletter. Doseringen er

Lamivudin: 100 mg om dagen

Adefovir: 10 mg om dagen

Entecavir: 0,5-1,0 mg om dagen

Telbivudin: 600 mg om dagen.

Bivirkninger ved nukleosid- og nukleotid-analoger

I modsætning til interferon-behandlingen giver behandling med Lamivudin, Adefovir, Entecavir eller Telbivudin meget sjældent bivirkninger. Der er blevet beskrevet følgende bivirkninger: hovedpine, feber, udslæt, generel utilpashed, mave-tarm-problemer, søvnløshed, hoste og i nogle tilfælde betændelsestilstande i bugspytkirtlen. Ved behandling med Adefovir bør nyrefunktionen overvåges jævnligt. Sammenlignet med andre præparater udvikles hyppigere og hurtigere resistens ved behandling med Lamivudin. Resistensudviklingen ligger for Lamivudin på 30 %, for Telbivudin på 15 %, for Adefovir og Entecavir på mindre end 2 % efter to år. Efter fem års behandling ligger resistensudviklingen på 70 % (Lamivudin) og 28 % (Adefovir). Heldigvis reagerer Lamivudin- og Telbivudin-resistente hepatitis B-vira på Adefovir, og Adefovir-resistente vira reagerer omvendt på Lamivudin og Telbivudin. Ved udvikling af resistens skal der derfor altid tages to passende midler samtidig (kombinationsbehandling). I stigende grad vinder også et koncept indpas, hvor patienter med utilstrækkelig virologisk respons gives et passende andet præparat tidligt i forløbet, hvorved resistensudviklingen primært undgås.

Behandling med (pegyleret) alfa-interferon

Interferon alfa er et af kroppens egne proteiner, der bl.a. produceres af de hvide blodlegemer. Dette sker især, når kroppen skal forsvare sig mod smittebærere. Den interferon alfa, der bruges til behandling af kronisk hepatitis, er fremstillet bioteknologisk. Interferon alfa skal, ligesom fx insulin ved behandlingen af sukkersyge, sprøjtes ind i fedtvævet under huden. Nyere former for interferon har en længere virketid og skal kun sprøjtes ind en gang om ugen (såkaldte pegyleret interferon).

Hvordan foregår behandlingen?

Til behandling af kronisk hepatitis B blev der tidligere givet 5-6 mio. internationale enheder (IE) standardinterferon alfa tre gange om ugen i seks måneder. I nyere undersøgelser er der blevet brugt pegyleret interferon med langtidsvirkning i doseringsmængderne 180 µg/uge (pegyleret interferon alfa-2a) og 50-100 µg/uge (pegyleret interferon alfa-2b). Behandling med pegyleret interferon bør vare 48 uger. Responsraten for en behandling med pegyleret interferon ved kronisk hepatitis B ligger på 30-35% af patienterne. Disse tal gælder for patienter, hvor der har kunnet påvises HBe-antigen. For andre patienter, fx patienter, der er smittet med en variant af hepatitis B-virusset (den såkaldte HBeAg-minusmutant) ligger den blivende responsrate for behandling med pegyleret interferon på 20%. Behandlingens mål er at hæmme virusreplikationen, dvs. at ændre en kronisk hepatitis B med høj replikation til en kronisk hepatitis B med lav replikation. Ideelt (op til 3%) kan der efter behandlingen med pegyle-

ret interferon ikke længere påvises HBs-antigen, hvilket er det samme som helbredelse.

Bivirkninger ved pegyleret interferon alfa

Der optræder hyppigt bivirkninger ved brug af interferon alfa ved behandlingens start; disse aftager som regel væsentligt i løbet af behandlingen. De hyppigste bivirkninger er influenzalignende symptomer som feber, hoved-, led- og muskelsmerter, træthed, appetitløshed og vægttab. Af og til forekommer der også forstyrrelser i skjoldbruskkirtlens funktion. Nogle patienter lider under behandlingsforløbet af forbigående hårtab. Der kan desuden forekomme humørsvingninger og depressioner. Der er derudover vigtigt at holde øje med ændringer i blodbilledet, især hvad angår hvide blodlegemer. Pegyleret interferon har samme bivirkninger som standard-interferon.

Kombinationsbehandlinger

De første undersøgelser af kombinations-behandling med pegyleret interferon og nukleosid- og nukleotidanaloger (fx Lamivudin) har været skuffende, da de permanente virologiske succesrater ikke har kunnet forbedres.

Kombinationen af to antivirale midler (fx Lamivudin og Adefovir) virker antiviralt ikke bedre end et enkelt middel. Kombinationen kan dog være relevant for at forhindre resistens-udvikling ved truede patienter (fx før og efter levertransplantation). Efter resistensudvikling kan man ikke længere give afkald på kombinationsbehandlingen.

Vaccination mod hepatitis B

Det er muligt at vaccinere mod hepatitis B, og det anbefales, at spædbørn, småbørn og børn vaccineres.

Andre persongrupper, hvor det anbefales, at man vaccinerer mod hepatitis B, er mennesker, der er udsat for en særlig smitterisiko igennem deres erhverv (medicinske og tandmedicinske erhverv, politibetjente, falckreddere), dialysepatienter, alle patienter med andre kroniske leversygdomme (fx med kronisk hepatitis C), mennesker med tæt kontakt til patienter med kronisk hepatitis B og nyfødte af smittede mødre.

For at opnå tilstrækkelig beskyttelse skal man have tre vaccinationer. Derefter er mere end 90% af de vaccinerede personer sikre på at være beskyttet mod en infektion.

Kost ved hepatitis B

Så længe leverfunktionen ikke er nedsat, skal der ikke følges nogen særlig diæt ved kronisk hepatitis B. Hvis leverfunktionen er nedsat, kan det være nødvendigt at begrænse indtagelsen af protein (kød og mælkeprodukter) og saltforbruget. Det er noget, du skal aftale med din læge og evt. en diætist. Det er vigtigt, at du ikke indtager alkohol.

Om ELPA

ELPA er opstået hos europæiske selvhjælpsgrupper for mennesker med leversygdomme, som har et ønske om udveksling af de erfaringer, man har gjort med den ofte meget forskellige tilgangsvinkel i forskellige lande. I juni 2004 mødtes 13 patientgrupper fra ti europæiske lande og middelhavslande for at søsætte organisationen. ELPA blev officielt grundlagt den 14. april 2005 på leverkongressen EASL (European Association for the Study of the Liver).

ELPA's mål er at repræsentere interesserne hos mennesker med leversygdomme, især mht.:

- ♦ information om problemets udbredelse
- ♦ oplysning og forebyggelse
- ♦ at gøre opmærksom på, at leversygdomme bliver til-lagt alt for lille betydning sammenlignet med andre medicinske områder som fx hjertesygdomme.
- ♦ udveksling af information om vellykkede aktiviteter og initiativer
- ♦ samarbejde med professionelle institutioner, som EASL og EU, for at sikre, at behandling af og pleje i forbindelse med leversygdomme lever op til de højeste standarder i hele Europa.

European Liver Patients Association (ELPA)

F. De Renesselaan, 57
B - 3800 Sint-Truiden,
Belgium
email: contact@elpa-info.org

Din lokale kontaktperson: