

Baggrundsnotat for behandling af kronisk hepatitis B

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for behandling af hepatitis B under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	April 2015	Version: 2.0 Dok.nr: 189269 Offentliggjort: Maj 2015

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	3
6 Metode.....	4
7 Effekt og bivirkninger	5
8 Adherence	5
9 Håndtering af lægemidlerne	5
10 Værdier og præferencer.....	6
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	6
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	7
13 Kriterier for igangsætning af behandling	7
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	7
15 Kriterier for skift af behandling	8
16 Kriterier for seponering af behandling.....	8
17 Algoritme.....	9
18 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	9
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	10
20 Referencer	10
21 Fagudvalgets sammensætning.....	13
22 Ændringslog	13
23 Bilagsoversigt.....	13
Bilag 1 – Lægemiddelhåndtering	14
Bilag 2 - Litteraturløse: Ikke anvendt i aktuelt baggrundsnotat	16
Bilag 3 - Resultater på kritiske effektmål – ikke anvendt i aktuelt baggrundsnotat	17

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

RADS anbefaler

Indikationerne for behandling er de samme for HBeAg positiv og anti-HBe positiv kronisk hepatitis B.

Behandling skal overvejes, hvis en biopsi viser inflammationsgrad $\geq A2$ og/eller fibrosestadium $\geq F2$ og der er enten HBV DNA > 2000 IU/ml eller ALAT over øvre normal grænse

Behandling bør også overvejes, hvis patienten har en familieanamnese med HCC, hvis patienten er gravid og har høj virusload

- Til patienter, som IKKE er egnet til tidsbegrænset behandling med interferon (>90 %)
 - tenofovirdisoproxil 245 mg dagligt
 - eller
 - entecavir 0,5 mg dagligt
- Til patienter, som er egnet til tidsbegrænset behandling med interferon (2 %)
 - pegyleret interferon alfa-2a i 48 uger (180 μ g per uge)

3 Forkortelser

AE	Adverse Event/bivirkninger
ALAT	Alanin-aminotransferase
ASAT	Aspartat-aminotransferase
CHB	Kronisk hepatitis B
cccDNA	Covalently closed circular deoxyribonukleinsyre (DNA)
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HBV-DNA	Hepatitis B virus DNA
HCC	hepatocellulært carcinom
PEG/R	Pegylert Interferon/Ribavirin
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
SAE	Serious Adverse Events/alvorlige bivirkninger

4 Baggrund

4.1 Introduktion

På verdensplan anslås mere end 2 milliarder personer at have været udsat for hepatitis B virus (HBV), 350 til 400 millioner har kronisk HBV infektion og ca. en halv million skønnes at dø af HBV relateret sygdom. Patienter med kronisk HBV infektion befinder sig typisk i én af 4 faser, immuntolerance fasen, immunclearance fasen, den inaktive bærertilstand eller reaktiveringsfasen. Patienterne kan bevæge sig frem og tilbage imellem disse faser, hvorfor nøje overvågning er nødvendig.

Patienterne behandles for hovedparten med et af nukleosid- og nukleotidanalogerne adefovir, entecavir, lamivudin og tenofovirdisoproxil eller for en beskeden population med pegyleret interferon.

4.2 Patientgrundlag

Forekomsten af hepatitis B i Danmark er per 1. januar 2008 estimeret til at være 0,24% blandt personer ældre end 15 år svarende til ca. 11.000 personer. Halvdelen af disse er udiagnosticerede og kun 17% henvist til specialafdeling. Hovedparten af disse patienter har anden etnisk oprindelse end dansk. Ca. halvdelen af patienterne stammer fra landene omkring Middelhavet og den nære orient, især Tyrkiet, mens ca. en tredjedel kommer fra Fjernøsten, mest Vietnam, Thailand og Kina. Patienterne formodes langt overvejende smittet ved fødslen eller tidligt i barndommen. Blandt etniske danskere er den hyppigste smittemåde seksuel kontakt. Om året diagnosticeres ca. 50 nye patienter med kronisk hepatitis B, som opfylder kriterierne for behandling (1).

5 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemiddelgrupper (ATC koder):

J05AF05 Lamivudin

J05AF07 Tenofovirdisoproxil

J05AF08 Adefovirdipivoxil

J05AF10 Entecavir

J05AF11 Telbivudin

L03AB11 Peginterferon alfa-2a

Lamivudin er registreret til behandling af kronisk hepatitis B.

Tenofovirdisoproxil er registreret til behandling af kronisk hepatitis B.

Adefovir er registreret til behandling af kronisk hepatitis B.

Entecavir er registreret til behandling af kronisk hepatitis B.

Telbivudin er registreret til behandling af kronisk hepatitis B.

Pegyleret interferon alfa-2a er registreret til behandling af kronisk hepatitis B og C.

Et enkelt af disse præparater, J05AF11 Telbivudin, vil ikke blive yderligere gennemgået i det aktuelle baggrundsnotat, idet det ikke længere bliver benyttet i Danmark på grund af betydelig resistensudvikling og krydsresistens med lamivudin og er udgået af det danske marked.

6 Metode

RADS arbejder normalt efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk). Da baggrundsnotatet for Hepatitis B er en videreførelse af praksis på et område, hvorpå der ikke er sket ændringer siden sidste version af baggrundsnotatet, er der ikke anvendt en systematisk GRADE vurdering af den tilførte evidens. RADS tager udgangspunkt i den danske guideline fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, opdateret 2015.

6.1 Kliniske spørgsmål

- Hvad er den bedste behandlingskombination til behandlingskrævende (inflammationsgrad $\geq A2$ og/eller fibrosestadium $\geq F2$ og der er enten HBV DNA > 2000 IU/ml eller ALAT over øvre normal grænse eller hvis patienten har en familieanamnese med HCC, hvis patienten er gravid og har høj virusload) kroniske hepatitis B patienter inden for de definerede grupper P1 og P2?
- Er der grund til ikke at ligestille lægemidlerne til behandlingskrævende (som ovenfor) patienter med kronisk hepatitis B?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population

Patienter med kronisk hepatitis B, som kan inddeles i:

P1: Patienter, der ikke er egnede til tidsbegrænset interferonbehandling

P2: Patienter, der er egnede til tidsbegrænset interferonbehandling

De vurderede interventioner er

I1: Oral administreret lamivudin 100 mg/dagligt

I2: Oral administreret tenofoviridisoproxil 245 mg/dagligt

I3: Oral administreret adefovir 10 mg/dagligt

I4: Oral administreret entecavir 0,5 mg/dagligt

I5: Peg-interferon alfa-2a doseres med fast dosis 180 μ g/uge i 48 uger som injektionsvæske til subkutan administrering i sprøjte eller pen.

Komparatorer er:

De øvrige interventioner

De kritiske effektmål er:

O1: Umåleligt serum HBV-DNA ($<10-20$ IU/ml)

O2: Serokonvertering HBeAg/anti-HBe

O3: Normalisering af ALAT

O4: Normalisering af leverhistologi

O5: Serokonvertering HBsAg/anti-HBs

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

RADS tager udgangspunkt i den danske guideline

- Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi: "Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion" sidst opdateret i januar 2015 (2)

Der er ikke tilkommet nye stoffer eller ny væsentlig data siden sidste udgave af baggrundsnotat (Baggrundsnotatet godkendt maj 2014) hvorfor systematisk litteratursøgning ikke findes relevant.

Fagudvalget har suppleret med seneste kohorte opfølgning (1) samt 7 nye referencer.

7 Effekt og bivirkninger

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold samt aspekter vedr. lægemiddelhåndteringen.

Lamivudin har været det mest anvendte stof i behandlingen af hepatitis B, men er ikke længere førstevalgsbehandling. Op mod 70 % opnår umåleligt HBV-DNA (<10-20 IU/ml) under behandling, men hovedparten udvikler resistens under vedvarende behandling. Ved planlagt kort profylaktisk behandling, fx af patienter som skal i immun suppressiv behandling eller i kombinationsbehandling, kan lamivudin stadig have en plads. Der er få bivirkninger (3,4)

Tenofovirdisoproxil er beslægtet med adefovir, men på grund af mindre nefrotoksicitet kan stoffet gives i højere dosis og har vist sig at være særdeles potent med ringe resistensudvikling, <1 % over 7 år (5). De fleste opnår umåleligt HBV-DNA (<10-20 IU/ml) under behandling. Lamivudinresistente stammer er fuldt følsomme for tenofovir, hvorfor tenofovir i dag er førstevalgsbehandling ved lamivudinresistens. Nyrefunktionen og s-fosfat skal monitoreres under behandling, men i øvrigt er der meget få bivirkninger (6-9).

Adefovir bør ikke anvendes de novo. Præparatet har været anvendt i en periode, men på grund af nefrotoksicitet har dosis været for lav med deraf følgende utilstrækkeligt respons og resistensudvikling. Partielt respons ses hos >30 % af de behandlede patienter. Der er meget få bivirkninger, men nyrefunktionen skal overvåges nøje.

Entecavir er særdeles potent med meget begrænset resistensudvikling hos tidligere ubehandlede patienter, ca. 1.2 % på 5 år. De fleste opnår umåleligt HBV-DNA (<10-20 IU/ml) under behandling. Patienter med lamivudinresistens behandles med 1 mg/dagligt, men alligevel ses resistensudvikling hos op til 50 % over tid (10). Entecavir er derfor ikke førstevalgsbehandling til patienter med lamivudinresistens. Der er få bivirkninger (11,12,13).

Pegyleret interferon alfa-2a er mere effektiv end ikke pegyleret interferon og har den fordel, at behandlingen er tidsbegrænset, og at der ikke er resistensudvikling (14,15). Ved behandling af hepatitis B med pegyleret interferon alfa-2a er HBeAg serokonvertering vedvarende og ses hos op til 30 % af behandlede patienter. Interferon bør ikke bruges til patienter med cirrose. HBV genotype A og B responderer bedre på interferonbehandling sammenlignet med genotype C og D. Behandlingsvalg bør dog ikke udelukkende baseres på HBV genotype.

8 Adherence

I et koreansk studie med mere en 400 patienter behandlet med tenofovir var <1 % non-adherente (16), dette tilsvarede erfaringerne fra andre studier, bla et studie med sammenligning af tenofovirdisoproxil med tenofovirdisoproxil + entecavir hvor 1 patient af 90 udgik (17).

9 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. Alle lægemidler er underlagt reglerne om vederlagsfri

udlevering til ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling og skal derfor udleveres vederlagsfrit til patienterne i den behandlende afdeling.

Peginterferon er en tidsbegrænset behandling og til subkutan administrering.

De orale behandlinger afviger primært fra hinanden med hensyn til, om de skal gives med eller uden mad samt hvordan man skal forholde sig med hensyn til glemt/mistet dosis.

(se yderligere bilag 2 Lægemedelhåndtering).

Delkonklusion:

RADS finder ikke, at der er forskelle omkring det lægemiddelhåndteringsmæssige og finder ikke, at der er væsentlige forskelle omkring administreringen af de orale lægemidler hvorfor disse ligestilles.

10 Værdier og præferencer

Patientforeningen Danske Hepatitispatienter lægger vægt på

- At patienten selv kan tage sin medicin
- At der er så få irreversible bivirkninger som muligt

RADS

- Vægter den bedst mulige behandlingseffekt og færrest bivirkninger højt
- At patienten kan administrere medicinen selv

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

P1 udgør 90 % af populationen	Patienter, der ikke er egnede til tidsbegrænset interferonbehandling
Anvend som 1. valg til min. 100 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Tenofoviridisoproxil 245 mg dagligt eller Entecavir 0,5 mg dagligt Vedvarende behandling
Overvej (Svag anbefaling for)	Lamivudin 100 mg dagligt
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-

P2 2 % af populationen	Patienter, der er egnede til tidsbegrænset interferonbehandling
Anvend som 1. valg til min. 100 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Pegyleret interferon alfa-2a 180 µg/uge i 48 uger
Overvej (Svag anbefaling for)	-
Anvend ikke	-

rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Entecavir	0,5 mg	30 dage	15 mg
Tenofovirdisoproxil	245 mg	30 dage	7350 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Indikationerne for behandling er de samme for HBeAg positiv og anti-HBe positiv kronisk hepatitis B og baseres på kombinationen af 3 kriterier: HBV-DNA niveau, ALAT niveau og histologisk vurdering (inflammatorisk grad og fibrose stadie).

- Behandling skal overvejes, hvis en biopsi viser inflammationsgrad $\geq A2$ og/eller fibrosestadium $\geq F2$ og der er enten HBV DNA > 2000 IU/ml eller ALAT over øvre normal grænse
- Behandling bør også overvejes, hvis patienten har en familieanamnese med HCC
- Behandling bør også overvejes, hvis patienten er gravid og har høj virusload

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Formålet med behandling er at forhindre cirroseudvikling, dekomensation og hepatocellulært carcinom (HCC). Disse mål kan i et vist omfang opnås ved at reducere serum HBV-DNA til $< 10-20$ IU/ml, hvilket medfører reduktion i histologisk aktivitet og normalisering af ALAT. Derimod synes fuldstændig eradikation af HBV endnu ikke mulig på grund af tilstedeværelsen af cccDNA i leveren.

Desuden betragtes patienternes prædiktorer for respons

- Faktorer, der før behandling er prædiktive for HBeAg serokonvertering, er lavt HBV-DNA ($\leq 10^7$ IU/ml), højt ALAT (≥ 3 x øvre normalniveau) og høj inflammatorisk aktivitet i leverbiopsi ($\geq A2$).

HBV genotype A og B responderer bedre på interferonbehandling sammenlignet med genotype C og D. HBV genotyper har ingen indflydelse på respons ved nukleosid-behandling.

Monitorering af behandlingen:

Hos patienter i interferonbehandling kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X /INR, albumin, TSH og HBV-DNA niveau. Hæmatologi,

levertal og nyrefunktion kontrolleres efter 1, 2 og 4 uger, herefter hver 4. uge til behandlingsophør. TSH kontrolleres hver 3. måned, ligesom HBV-DNA niveauet kontrolleres hver 3. måned.

Hos patienter i nukleosidanalogue behandling kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X /INR, albumin og HBV-DNA niveau. Hæmatologi, levertal og nyrefunktion kontrolleres 1 måned efter start og herefter hver 3. måned. HBV-DNA niveauet kontrolleres hver 3. måned.

15 Kriterier for skift af behandling

Ved behandlingssvigt vurderes altid patientens kompliance. Forudsat patienterne er kompliance, skelnes der ved nukleosid/-tid analoger mellem 3 forskellige situationer:

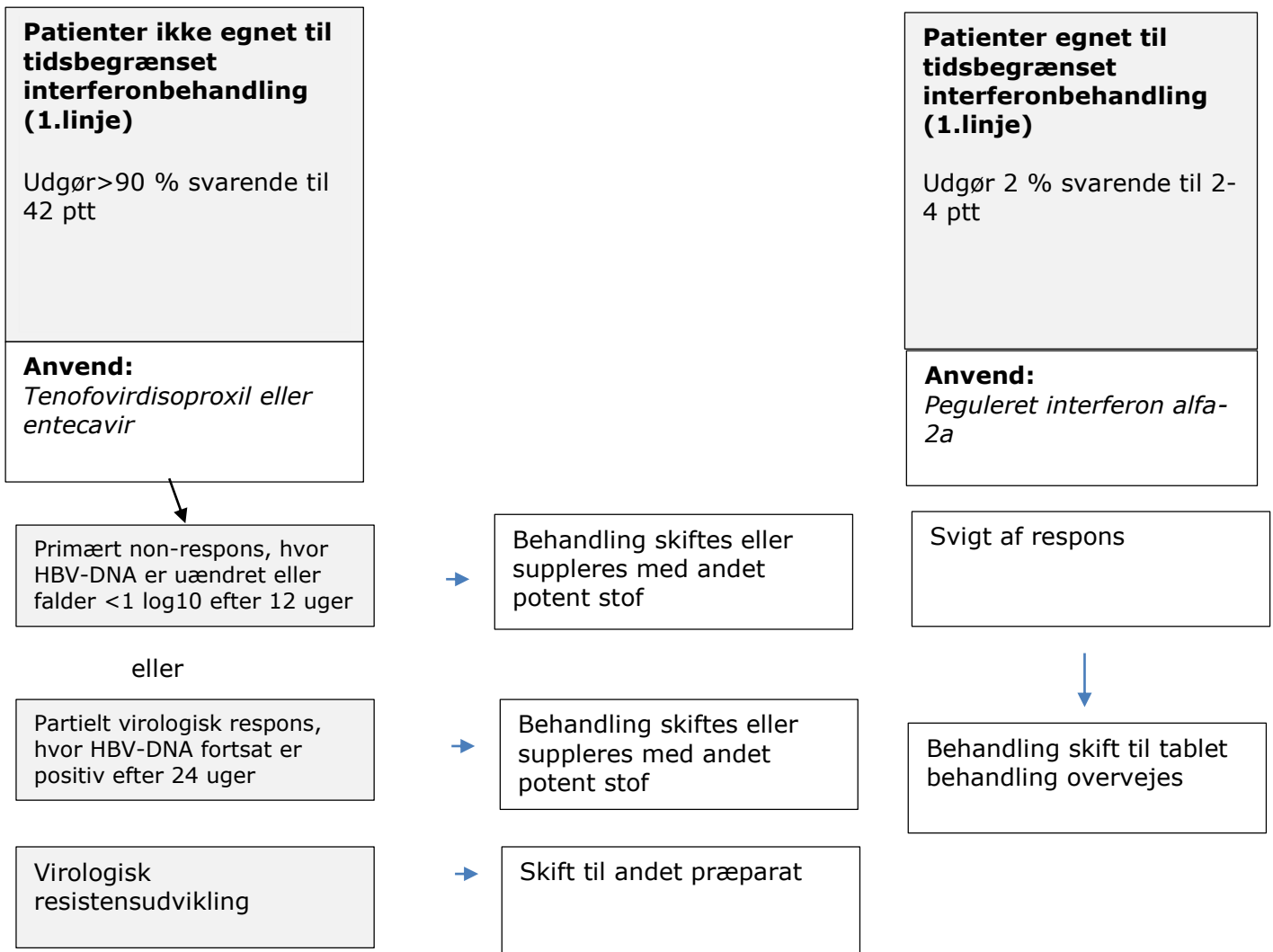
1. Primært non-respons, hvor HBV-DNA er uændret eller falder $<1 \log_{10}$ efter 12 ugers behandling. I dette tilfælde bør den givne behandling skiftes eller suppleres med et mere potent stof.
2. Partielt virologisk respons, hvor HBV-DNA fortsat er positiv efter 24 ugers behandling. For patienter i behandling med entecavir eller tenofovir med betydeligt fald i HBV-DNA efter 24 ugers behandling, kan behandlingen fortsættes uændret til 48 uger før behandlingen revurderes. Ved sammenligning af behandling med tenofovir mod tenofovir + entecavir fandtes ingen forskel i fald i virusmængde (6).

Virologisk resistensudvikling (*virological breakthrough*) under behandling ses som virologisk gennembrud med stigning i HBV-DNA med $>1 \log_{10}$ over nadir efter at have opnået initialt respons. Ved tæt monitorering kan resistensudvikling påvises før biokemisk gennembrud med vedvarende stigning i ALAT under behandling. Ved genotypisk resistens påvises i polymerasegenet mutation, som er vist at medføre nedsat følsomhed for behandlingen. Endelig taler man om fænotypisk resistens, hvis mutationen i polymerasegenet i en *in vitro* test er vist at nedsætte følsomheden for behandlingen. Ved virologisk resistensudvikling skal skiftes til andet præparat. Der er med 7 års opfølgning efter tenofovir behandling endnu ikke påvist udvikling af resistens (5).

16 Kriterier for seponering af behandling

Behandling kan være tidsbegrænset eller vedvarende. Kun med interferon er der en endelig tidsbegrænsning, fx 48 uger. Behandling med nukleosidanalogue kan gøres tidsbegrænset til fx 12 måneders behandling efter HBeAg serokonvertering, men der kan ikke sættes nogen tidsgrænse forud for behandlingen. Anti-HBe positive patienter med cirrose, der sættes i behandling med nukleosidanalogue, må forventes at skulle behandles livslangt, med mindre der opnås HBsAg serokonvertering.

17 Algoritme



Undtagelser ved særlige patientgrupper: HIV ko-infektion, HDV, nyresygdom, graviditet.

Patienter ikke egnet til tidsbegrænset interferonbehandling (1.linje):

>90 % vil have effekt af 1.linje behandling og eventuelt skift til 2.linje vil oftest foregå på grund af bivirkninger eller ved særlige patientgrupper.

Patienter egnet til tidsbegrænset interferonbehandling (1.linje):

Ved eventuelt svigt vil skift til 2.linje (peroral behandling) overvejes.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der diagnosticeres ca. 50 nye patienter med kronisk hepatitis B, som opfylder indikationen for behandling om året. Ca. 45 af disse patienterne vil være egnet til behandling med en af de tre muligheder. Omkring 10 % = 5 patienter af de ny diagnosticerede patienter med dårlig nyrefunktion skal have en anden behandling end tenofovir.

Der vil kun kunne monitoreres på baggrund af forbrugsdata på lægemidlerne.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS forventer at revidere baggrundsnotatet efter 3. år. Nye lægemidler vil blive inkluderet tidligere jv. notat.

20 Referencer

1. Hansen N, Hay G, Cowan S, Jepsen P, Bygum Krarup H, Obel N, et al. Hepatitis B prevalence in Denmark - an estimate based on nationwide registers and a national screening programme, as on 31 December 2007. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(47).
2. Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologis guideline vedrørende "Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion" sidst opdateret i januar 2015.
http://www.infmed.dk/guidelines#hepatitis_guidelines_2015.pdf
3. Chang T-T, Lai C-L, Chien R-N, Guan R, Lim S-G, Lee C-M, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Nov;19(11):1276-82.
4. Lok ASF, Lai C-L, Leung N, Yao G-B, Cui Z-Y, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1714-22.
5. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, Aguilar Schall R, Flaherty JF, Martins EB, Charuworn P, Kitrinis KM, Mani Subramanian G, Gane E, Marcellin P. Seven-Year Efficacy and Safety of Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Dig Dis Sci.* 2014 Dec 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25532501.
6. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatol Baltim Md.* 2011 Mar;53(3):763-73.
7. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008 Dec 4;359(23):2442-55.
8. Lee CI, Kwon SY, Kim JH, Choe WH, Lee CH, Yoon EL et al. Efficacy and safety of tenofovir-based rescue therapy for chronic hepatitis B patients with previous nucleo(s/t)ide treatment failure. *Gut Liver.* 2014 an;8(1):64-9. doi: 10.5009/gnl.2014.8.1.64. Epub 2013 Nov 5. PubMed PMID: 24516703; PubMed Central PMCID: PMC3916689.
9. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatol Baltim Md.* 2006 Mar;43(3):548-55.

10. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503
11. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1001–10.
12. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1011–20.
13. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2614–21.
14. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2003;10(4):298
15. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology*. 2011 Nov;54(5):1591-1599.
16. Ahn SS, Chon YE, Kim BK, Kim SU, Kim do Y, Ahn SH et al.. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in Korea: data from the clinical practice setting in a single-center cohort. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Sep;20(3):261-6. doi: 0.3350/ cmh.2014.20.3. 261. Epub 2014 Sep 25. PubMed PMID: 25320729; PubMed Central PMCID: MC4197174.
17. Lim YS, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut*. 2015 Jan 16. pii: gutjnl-2014-308353. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308353. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25596179.

Yderligere er der følgende reference anvendt som baggrundsmateriale:

European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):227–42.

European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):167–85.

Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatol Baltim Md*. 2009 May;49(5 Suppl):S156–165.

Krarrup H, Andersen S, Madsen PH, Christensen PB, Laursen AL, Bentzen-Petersen A, et al. HBeAg and not genotypes predicts viral load in patients with hepatitis B in Denmark: a nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Dec;46(12):1484–91.

Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatol Baltim Md*. 2009 Sep;50(3):661–2.

Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S65–70.

Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol*. 2013 Jan;35(1):39–52.

Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 Jan;12(1):16–26.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Henrik Nielsen, professor, ledende overlæge, dr. med udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p>Mette Skalshøj Kjær, overlæge, ph.d Dansk Gastroenterologisk Selskab</p> <p>Henrik Krarup, overlæge, ph.d Region Nordjylland</p> <p>Mette Rye Clausen, overlæge, dr.med Dansk Hepatologisk Selskab</p> <p>Søren Martin Madsen, overlæge Region Sjælland</p> <p>Alex Lund Laursen, overlæge, dr.med Region Midt</p> <p>Peer Brehm Christensen, overlæge, ph.d Region Syddanmark</p> <p>Poul Schlichting, overlæge, dr.med Region Hovedstaden</p> <p>Camilla Munk Mikkelsen, klinisk farmaceut Danske Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Kim Dalhoff, professor, overlæge, dr.med Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Jan Gerstoft, professor, dr.med Udpeget af formanden</p>
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	<p>Henrik Krarup, overlæge, ph.d Region Nordjylland</p> <p>Poul Schlichting, overlæge, dr.med Region Hovedstaden</p> <p>Mette Rye Clausen, overlæge, dr.med Dansk Hepatologisk Selskab</p> <p>Camilla Munk Mikkelsen, klinisk farmaceut Danske Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	9. september 2010	
1.1	8. maj 2012	
1.2	8. maj 2014	Opdatering med nye DAA(s) sofosbuvir og simeprvir til behandling af hepatitis C
2.0	15.april 2015	Revurdering af hepatitis B området og opdatering til gældende skabelon.

23 Bilagsoversigt

Bilag 1:
Lægemiddelhåndtering

Bilag 1 – Lægemiddelhåndtering

Til behandling af kronisk viral hepatitis anvendes lægemidler fra ATC gruppe J05A og L03A. Disse er underlagt reglerne om vederlagsfri udlevering til ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling, og skal derfor udleveres vederlagsfrit til patienterne i den behandlende afdeling.

Lægemidler til Hepatitis B

Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering og administration

Lægemiddel-gruppe	Handelsnavn, pro-ducant, lægemiddelstof, ATC kode	Administrations-vej	Holdbarhed, opbevaring, lægemiddelhåndtering og administration
interferon	Pegasys Roche A/S (peginterferon alfa-2a) L03AB11	Injektionsvæske til subkutan administration som sprøjte eller pen	Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys. Pegasys må ikke blandes med andre lægemidler. Administreret subkutan i abdomen eller lår. Pegasys fyldte injektionssprøjter anvendes til pædiatriske patienter.
transkriptase hæmmer	Viread Gilead (tenofovir doso-proxil) J05AF07	Filmovertrukne tabletter	Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
nukleosid analog	Baraclude BMS (entecavir) J05AF10	Filmovertrukne tabletter	Blistere: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevares original yderpakning. Beholdere: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Hold beholderen tæt tillukket. Ved kompenseret leversygdom hos nukleosid-naive patienter gives dosis med eller uden mad. Ved kompenseret leversygdom hos lamivudinrefraktære patienter og ved inkompeniseret leversygdom skal dosis tages på tom mave (mere end 2 timer før og mere end 2 timer efter et måltid).
	Zeffix GSK (lamivudin) J05AF05	Filmovertrukne tabletter	Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Zeffix kan tages med eller uden mad.
nukleotid analog	Hepsera Gilead (adefovirdipivoxil) J05AF08	Tabletter	Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold flasken tæt tillukket. Indtages oralt med eller uden mad.

Forholdsregler ved glemt/mistet dosis

<p>Viread Gilead</p>	<p>Ved glemt dosis Viread mindre end 12 timer efter normalt tidspunktet, skal en ny dosis tages sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Ved glemt dosis mere end 12 timer efter normalt tidspunkt, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.</p> <p>Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Viread, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Viread, skal patienten ikke tage en ny dosis.</p>
---------------------------------	---

1. Promedicin.dk
2. EMA produktresume: Pegasys injektionsvæske, opløsning, senest opdateret 20. juni 2007
3. EMA produktresume: Viread filmovertrukne tabletter, senest opdateret 22. august 2014
4. EMA produktresume: Baraclude filmovertrukne tabletter, senest opdateret 29. september 2014
5. EMA produktresume: Zeffix filmovertrukne tabletter, senest opdateret 16. juli 2014
6. EMA produktresume: Hepsera tabletter, senest opdateret 13. maj 2014

Bilag 2 - Litteraturflow: Ikke anvendt i aktuelt baggrundsnotat

Bilag 3 - Resultater på kritiske effektmål – ikke anvendt i aktuelt baggrundsnotat

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Effektmål 1	Effektmål 2	Effektmål 3	Effektmål 4
Lægemiddel AAA vs lægemiddel BBB						
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi					
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi					