



Hepatitis B

PRAKTISK
LÆGEMIDDELINFORMATION
15. ÅRG. · NR. 9 · 1998

Udgivet af
Praktiserende Lægers Organisation
og
Sygesikringens Forhandlingsudvalg

Redaktionskomite:
Uwe Jansen
Egon Juul-Andersen
Annette Bonne
Frank Ingemann Jensen
Elisabeth Thomsen

Redaktionsgruppe:
Jens Peter Kampmann
(ansvarshavende)
Hanne R. Christensen
Preben Holme Jørgensen
Sten Nørby Rasmussen
Jesper Schramm
Benedicte Vej-Hansen

Redaktionens adresse:
Lægeforeningens forlag
Esplanaden 8 A
1263 København K
tlf. 35 44 85 00

Løssalg:
Lægeforeningens forlag
Postboks 93
1003 København K
Løssalg kr. 25,00
mod fremsendelse af check

Abonnement:
Den Almindelige Danske
Lægeforening
Registreringsafdelingen
Postboks 93
1003 København K
Abonnement for 1998 kr. 225,00
mod fremsendelse af check

Sats og lay-out:
Lægeforeningens forlag

Tryk:
Mohns Bogtrykkeri

ISSN 0902-378X

Hepatitis B er – vurderet ud fra antallet af anmeldte tilfælde – ikke noget stort problem i Danmark. Det er imidlertid stadig vigtigt at være opmærksom på hepatitis B som et væsentligt helbredsmæssigt problem i visse risikogrupper bl.a. homoseksuelle mænd, intravenøse stofmisbrugere samt adoptivbørn og gravide fra den tredje verden.

Opmærksomhed på hepatitis B har profylaktiske og terapeutiske konsekvenser. Smitte med hepatitis B kan effektivt forebygges med vaccination, og behandling med α -interferon er i udvalgte tilfælde en effektiv behandling af kronisk hepatitis B.

Hepatitis B virus (HBV) er et lille dobbeltstrengt DNA-virus. Viruspartiklen, der består af overfladeantigen (HBsAg), omslutter en viruskerne, i hvilken genomet findes. Overskydende HBsAg fra viruspartiklen danner ikke-infektive strukturer, som forekommer i et betydeligt og vekslende antigen overskud i forhold til infektive HBV-partikler. Den vigtigste antigen determinant udover HBsAg er hepatitis B e -antigenet HBeAg, der findes i viruskernen. Forekomst og fravær af HBeAg taler for henholdsvis høj og lav virusreplikationsaktivitet og dermed smittemodtagelse.

HBV overføres perkutant med blod, ved ubeskyttet sex blandt både homo- og heteroseksuelle og under fødsel fra smittede moder til barn. Inkubationstiden er gennemsnitlig 75 dage (6 uger - 6 måneder). I Danmark er incidensen af anmeldte hepatitis B tilfælde siden begyndelsen af firserne 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 hospitalspatienter 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.

Naturhistorie

HBV er ikke direkte cytotoxisk. Nekroser og inflammation er en konsekvens af det (cellulære) immunrespons, der er rettet mod leverceller med aktiv HBV-replikation.

Under den primære infektion er aktiv inflammatorisk sygdom derfor tegn på et adækvat immunrespons, der fører til, at patienten overstår den primære infektion uden udvikling af kronisk infektion.

Den primære infektion kan forløbe enten subklinisk eller klinisk. Subklinisk forløb ses oftere hos børn end hos voksne. Subklinisk forløb ses også hyppigere hos HIV-positive personer med nedsat cellulært immunrespons og hos patienter i cancerkemoterapi og kortikosteroidbehandling.

Risikoen for fulminant forløb er meget ringe (<<1%) og skyldes formentlig et excessivt immunrespons på HBV-infektionen.

Risikoen for udvikling af kronisk HBV-infektion afhænger af alder og/eller det cellulære immunrespons på HBV-infektionen. Kronisk infektion udvikles hyp-

pigere hos individer med subklinisk forløb af den primære infektion.

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%. Risikoen for kronisk infektion er endnu højere hos HIV-positive med immundefekt og hos patienter med Down's syndrom.

Kronisk HBV-infektion kan groft inddeles i tre faser:

1. Immuntolerance fasen

- 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-positive og uden biokemisk og histologisk sygdomsaktivitet
- ses hos individer, der har haft tilstrækkeligt respons på HBV-infektionen og dermed undergået den såkaldte HBeAg til anti-HBe-serokonversion.

Perinatalt smittede individer starter i immuntolerancefasen og gennemgår efter 10-20 år et skift til immunclearingsfasen. Dette medfører udvikling af kronisk aktiv hepatitis med risiko for udvikling af cirrose og hepatocellulært carcinom (HCC). Risikoen mindskes, hvis individet i immunclearingsfasen spontant eller under behandling udvikler HBeAg til anti-HBe-serokonversion og dermed overgår til den

inaktive fase. Patienter, der er smittet i voksenalderen, vil oftest starte i immunclearingsfasen med mulighed for HBeAg til anti-HBe-serokonversion. Serokonversion ses hos 10% per år og fører til overgang til inaktiv sygdom.

Cirrose optræder efter 5-20 år, medens udvikling af HCC ses 30-40 år efter den primære infektion. Det skønnes, at 30% af de patienter, der er smittet perinatalt, vil dø af deres leverlidelse enten på grund af cirrose med dekompensation eller HCC-udvikling. Disse dødsfald optræder typisk fra 40 års alderen og frem.

Diagnostik

Akut hepatitis B diagnosticeres ved at kombinere sygehistorie, kliniske og biokemiske fund med påvisning af HBsAg. Hos patienter, der tilhører en risikogruppe, anbefales at supplere med påvisning af IgM-anti-HBc for at kunne sondre mellem akut hepatitis B og akut hepatitis af anden ætiologi hos patient med kronisk HBV-infektion.

Kronisk hepatitis B kan diagnosticeres ved at kombinere påvisning af HBsAg med histologiske fund eller ved gentagen påvisning af HBsAg i mere end 6 måneder.

Behandling

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.

Behandling af HBV-infektion koncentrerer sig stadig om α -interferon (IFN). Der er dog inden for det seneste tiår sket en hastig udvikling inden for nucleosidanaloger og hæmmere af revers transskriptase. For HBV, der er et DNA-virus med revers transkriptase aktivitet (HBV repliceres via RNA pregenom), har dette betydet, at der nu er nye lovende terapeutiske muligheder på vej.

Det langsigtede behandlingsmål ved kronisk 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 opløsning i histologiske læsioner, anvendes »serokonversion« som et enkelt og praktisk surrogatmål for behandlingsrespons. Det er 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 øger effektiviteten af patientens eget immunologiske respons på HBV-infektionen. Flere randomiserede kliniske forsøg og meta-analyser har vist, at IFN øger sandsynligheden for serokonversion med en faktor på ca. 3. Dette betyder, at patienter med 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%. Prediktorer for serokonversion er

1. tidligere erkendt akut viral hepatitis,
2. høje niveauer af aminotransferaser,
3. lave niveauer af HBV-DNA.

Den absolutte effekt af IFN er således størst hos de patienter, der har den største sandsynlighed for spontant at undergå serokonversion. 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 desværre jævnfør sygdommens naturhistorie har det mest presserende behov for effektiv behandling.

Nukleosid-analogerne famciclovir og lamivudin er effektive hæmmere af HBV. Under behandling ses normalisering af leverbiokemien hos op imod 90% af be-

handlede patienter. Behandling giver anledning til en øgning i serokonversionsraten omtrent som ved IFN-behandling. Effekten er hos patienter, der ikke serokonverterer, begrænset til behandlingsperioden. Efter seponering ses på ny stigning i både virusreplikation og inflammatorisk aktivitet. Nukleosidanaloger egner sig bedre end IFN til langtidsbehandling. Problemer omkring langtids toksicitet og resistensudvikling er imidlertid uafklarede.

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.

Patienter, der opfylder de to første kriterier, bør derfor henvises til vurdering på specialafdeling.

Forebyggelse *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 og 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 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 infektios end HIV, anbefales midler, der er virk-

somme over for begge virus i situationer og ved procedurer, hvor smitteoverførsel kan forekomme.

Der henvises til:

Vejledning om human immundefekt virus HIV og forebyggelse af blodbåren smitte. Sundhedsstyrelsen 1992.

AIDS og forebyggelse af HIV-infektion. AT-anvisning, juni 1988.

Råd og anvisninger om desinfektion. SSI 1996.

Råd og anvisninger om rengøring og desinfektion af fleksible gastrointestinale fiberendoskoper. 2. udg. SSI 1989.

Informationsmateriale om »Autolancetter og hepatitis B«. SSI 1991.

Opsporing af smitekilder

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

Højrisiko

Homoseksuelle mænd med mange seksualpartnere

Patienter med Down's syndrom

Udviklingshæmmede, der bor på institution

I.v. stofmisbrugere (nuværende eller tidligere)

Indvandrere fra højdendemiske områder

Kirurger

Risiko

Udenlandske adoptivbørn

Grønlandere

Hæmofilipatienter

Hæmodialysepatienter

Husstandsmedlemmer til personer med kronisk HBV-infektion

Ansatte i institutioner for udviklingshæmmede

Laboranter, jordmødre, tandlæger, patologer og assistenter.

Grundet 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 0, 1 og 6 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. svarende til m. deltoideus og hos børn m. quadriceps - vastus lateralis.

Efter en vaccinationsserie givet 0, 1, 6 måneder er mere end 95% af de vaccinerede personer beskyttede (anti-HBs >10 IU/l), og denne beskyttelse varer i mindst 10 år. Et suboptimalt immunrespons ses ved alder >50 år, Down's syndrom, dialyse og HIV. I disse tilfælde anbefales dobbelt dosis vaccine og en vaccinationsserie på 4 injektioner. Måling af vaccinationseffekten med bestemmelse af anti-HBs anbefales ikke generelt. Revaccination anbefales efter 10 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 (længerevarende ophold) 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 4 doser til tiden 0, 1, 2 og 12 måneder. Tidligere vaccinerede anbefales en enkelt revaccination (booster) eller test for beskyttende serum-anti-HBs niveau dvs. >10 IU/l.

Profylakse til nyfødte af HBsAg positive mødre

Umiddelbart efter fødslen påbegyndes aktiv immunisering med en vaccinationsserie på 4 injektioner til tiden 0, 1, 2 og 12 måneder samtidig med, at der gives hepatitis B immunglobulin (250 i.e. i.m.). De to initiale injektioner gives på to forskellige steder på kroppen. Der er herefter ingen risiko ved amning.

Rådgivning

Akut hepatitis B. Patienter med akut hepatitis B 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 skulle blive kronisk.

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.

Kim Krosgaard
Klinisk Forskningsenhed
H:S Hvidovre Hospital

Calciumantagonister

Pristabel for calciumantagonister.

Præparat	Vejledende dosis ved hypertension	Pris per døgn
Amlodipin (Norvas Orifarm)	5 mg 1×dgl.	1,20 kr.
Norvasc)		1,50 kr.
Diltiazem (Angiact)	240 mg 1×dgl.	2,15 kr.
Angicontin	240 mg 1×dgl.	2,05 kr.
Cardil	120 mg 2×dgl.	1,85 kr.
Cardizem	60-90 mg 3×dgl.	2,70 kr.
Cardizem Retard	120 mg 2×dgl.	2,70 kr.
Cardizem Unotard	240 mg 1×dgl.	2,20 kr.
Dilcor	120 mg 2×dgl.	1,85 kr.
Dilcor Uno	240 mg 1×dgl.	1,65 kr.
Myonil	60-90 mg 3×dgl.	1,90 kr.
Myonil Retard	120 mg 2×dgl.	2,10 kr.
Myonil Uno	240 mg 1×dgl.	2,15 kr.
Tilker)	200-300 mg 1×dgl.	1,75 kr.
Felodipin (Hydac	5-10 mg 1×dgl.	1,60 kr.
Plendil		1,60 kr.
Plendil Cimilar		2,35 kr.
Plendil Orifarm		1,45 kr.
Plendil Paranova)		1,60 kr.
Isradipin (Lomir Retard	5 mg 1×dgl.	1,70 kr.
Lomir Retard Orifarm		1,50 kr.
Lomir Retard Paranova)		1,50 kr.
Lacidipin (Midotens)	4 mg 1×dgl.	1,75 kr.
Nifedipin (Adalat	20 mg 2×dgl.	1,50 kr.
Adalat Orifarm		1,25 kr.
Adalat Paranova		1,25 kr.
Adalat Oros	30-60 mg 1×dgl.	1,80 kr.
Adalat Oros Cimilar		1,70 kr.
Adalat Oros Orifarm		1,65 kr.
Adalat Oros Paranova		1,70 kr.
Hexadilat	20 mg 2×dgl.	1,20 kr.
Nycopin	40 mg 1×dgl.	1,35 kr.
Nilvadipin (Escor)	8 mg 1×dgl.	1,45 kr.
Nitrendipin (Baypress)	10-20 mg 1×dgl.	1,40 kr.
Verapamil (Geangin	80-120 mg 3×dgl.	1,05 kr.
Geangin Retard	240-360 mg 1×dgl.	0,95 kr.
Hexasoptin	80-120 mg 3×dgl.	1,05 kr.
Hexasoptin Retard	240-360 mg 1×dgl.	1,00 kr.
Isoptin	80-120 mg 3×dgl.	1,15 kr.
Isoptin Retard	240-360 mg 1×dgl.	1,00 kr.
Veraloc	80-120 mg 3×dgl.	1,05 kr.
Veraloc Retard	300 mg 1×dgl.	1,15 kr.
Verapamil NM)	80-120 mg 3×dgl.	1,05 kr.

Priser per 25.01.1999. Patientandel. Pakninger med ca. 100 stk., så vidt det er muligt.