

# TRATAMENTUL HEPATITEI ACUTE VIRALE C

## *HVC treatment*

**Asist. Univ. Dr. Corneliu Petru Popescu, Asist. Univ. Dr. Simin Aysel Florescu,  
Prof. Dr. Emanoil Ceaușu**

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București*

### REZUMAT

Hepatita acută cu VHC este o afecțiune insuficient studiată din cauza manifestărilor clinice nespecifice, a dificultăților de diagnostic și a datelor epidemiologice limitate. Rata crescută de cronicizare a hepatitei acute C și evoluția rapidă spre ciroză și carcinom hepatocelular, sunt argumente suficiente pentru o intervenție terapeutică timpurie, fapt demonstrat de RVS (răspuns virusologic susținut) de până la 94%-98% în studiile ce au tratat pacienții cu interferon standard sau peginterferoni. Lipsa unui regim de tratament universal acceptat conduce la necesitatea unei analize atente a acestor studii și la elaborarea unor recomandări de tratament. Se desprinde astfel un regim de tratament cu peginterferon alfa-2a sau alfa-2b de 12-24 săptămâni, inițiat în primele 12 săptămâni de la debutul bolii.

**Cuvinte cheie:** VHC, hepatită acută, RVS, peginterferon

### ABSTRACT

Acute hepatitis C is an insufficient studied disease because unspecific clinical manifestations, diagnostic difficulties and limited epidemiological data. High rate of development of chronic C hepatitis, rapid progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma are sufficient arguments for an early treatment of acute hepatitis C. Interferon treatment of acute hepatitis C is highly efficient, fact proved by the SVR (sustained virological response) up to 94-98% in the studies of patients treated with conventional interferon or pegylated interferons. The absence of a standard therapy lead to necessity to analyse all this studies and to elaborate several treatment recommendations. The available data at this moment points to a therapy with pegylated interferon alpha-2a or alpha-2b, with 12-24 weeks duration, initiated in the first 12 weeks after acute onset of hepatitis.

**Key words:** HCV, acute hepatitis, SVR, pegylated interferon

În întreaga lume, peste 170 de milioane de oameni sunt infectați cu VHC (1,2). Infecția cu VHC se caracterizează printr-o rată crescută de cronicizare, aproximativ 50-90% dintre persoanele nou infectate dezvoltând hepatită cronică C (3). Astfel, cum un vaccin împotriva hepatitei C nu este încă disponibil, se impune utilizarea din stadiul timpuriu al bolii a unui tratament medicamentos care să prevină cronicizarea și transmiterea ulterioară a virusului. Dacă în privința hepatitei cronice C există un tratament standard, general acceptat, în cazul hepatitei acute C nu există încă o abordare terapeutică standard. Manifestările clinice fruste și datele epidemiologice incerte îngreunează stabilirea diagnosticului de hepatită acută cu VHC ceea ce face

dificilă studierea unui număr semnificativ de pacienți pentru stabilirea unui regim terapeutic optim (4).

Asfel, din punct de vedere clinic, majoritatea pacienților sunt asimptomatici sau au simptomatologie frustă, nespecifică (astenie, greață, fatigabilitate, durere în hipocondrul drept) infecția acută fiind rareori recunoscută în absența unei supravegheri prospective după expunerea cunoscută la factori de risc (5,6). Sunt astfel descoperite în principal cazurile simptomatice, ceea ce reprezintă circa o treime din numărul total de pacienți cu infecție acută (2). Pe de altă parte, în ultimii 10-15 ani au apărut modificări importante în epidemiologia infecției cu VHC prin reducerea progresivă a transmiterii prin transfuzii

*Adresa de corespondență:*

*Asist. Univ. Dr. Corneliu Petru Popescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, B-dul Eroilor Sanitari, Nr. 8, București*

de sânge (7) și creșterea transmiterii la utilizatorii de droguri iv.

În același timp, screeningul serologic pentru anticorpi antiVHC nu este fezabil în infecția acută, din cauza ferestrei serologice de până la 12 săptămâni, timp în care singura metodă de diagnostic este depistarea ARN VHC. În cazul pozitivării Ac antiVHC, diagnosticul necesită diferențierea infecției acute de o infecție cronică acutizată, moment în care istoricul (eventuala seroconversie) și posibilele contacte infectante recente sunt extrem de importante.

Pe de altă parte, la utilizatorii de droguri iv, care reprezintă un segment important din pacienții cu hepatita acută C, inițierea tratamentului cu interferon ridică 2 probleme majore: chiar în caz de succes al terapiei, există un mare risc de reinfectare cu VHC; efectele secundare neuropsihiatrice ale terapiei cu interferon pot duce la agravarea dependenței pacienților (3).

Rata de răspuns la tratament este mai mare la pacienții cu infecție acută decât la cei cu infecție cronică VHC, fapt ce subliniază importanța terapiei antivirale în primele faze ale infecției. Cu toate acestea, rămâne încă incert regimul optim de tratament, precum și momentul inițierii acestuia.

Clearance-ul spontan al VHC în hepatita acută C este net inferior RVS (ARN VHC nedetectabil în ser la cel puțin 6 luni de la sfârșitul tratamentului) obținut prin tratament cu interferon standard sau peginterferon. Astfel, o analiză a 12 trialuri clinice efectuată de Licata et al. A evidențiat o diferență de risc de 49% (95% CI 33-65), comparativ cu cei ne-tratați (8).

Până în prezent, în tratamentul infecției acute cu VHC au fost utilizate cu succes doze înalte de interferon standard și peginterferoni (alfa 2 și alfa 2b) (9-16).

Prima strategie utilizată în tratamentul hepatitei acute C s-a bazat pe administrarea de interferon standard în doza și durata tratament diferite. Un studiu pilot din Austria a tratat 24 de pacienți cu doze zilnice de 10 MU interferon alfa-2b subcutanat până la normalizarea TGP și a obținut un RVS (răspuns virusologic susținut) la 75% dintre pacienți (10). Un alt studiu german a urmărit administrarea de interferon alfa-2b subcutanat, la 44 de pacienți cu hepatită acută, în doză de 5 MU zilnic timp de 4 săptămâni și apoi 3 MU de 3 ori/săptămână timp de alte 20 de săptămâni, obținându-se un RVS de 98% (11). Inițierea tratamentului la studiul austriac s-a efectuat imediat după diagnosticarea infecției, iar în cel german, 89 de zile de la debut. Important de menționat pentru studiul german este faptul că pe o perioadă de supraveghere de 224 de săptămâni

posttratament nu s-au evidențiat recăderi (17). Alt studiu efectuat cu interferon alfa-2b subcutanat timp de 8 săptămâni a avut un RVS de 75% (12).

Toate aceste studii au demonstrat eficacitatea prevenirii infecției cronice prin administrarea zilnică de interferon standard din stadiul timpuriu al infecției cu VHC (19).

Introducerea peginterferonilor în tratamentul infecției cronice cu VHC cu administrare injectabilă la o săptămână urmare a timpului de înjumătățire mai lung, a impus studierea utilizării acestora și la pacienții cu hepatită acută C. Astfel, alte studii efectuate au demonstrat eficacitatea cel puțin egală a tratamentului cu peginterferoni comparativ cu monoterapia cu interferon standard. Un studiu italian efectuat pe 28 de subiecți cu peginterferon alfa-2b, tratament inițiat la 12 săptămâni după debutul bolii, a evidențiat un RVS de 94%, cu o durată a tratamentului de 24 de săptămâni (17). Alte 2 studii italiene au utilizat aceeași schemă terapeutică, dar pe o perioadă mai scurtă de timp și cu inițierea imediată a terapiei, obținând un RVS de 74 și respectiv 72% (15,16). Un alt studiu efectuat în Egipt pe 17 pacienți a utilizat peginterferon alfa-2a pentru o perioadă de 12 săptămâni cu inițierea terapiei la 4-6 luni de la debutul bolii și a obținut un RVS de 88,2% (20).

RVS a fost cercetat și de către 2 studii efectuate în Germania, unul de către HEP-NET (German Competence Network for Viral Hepatitis) și altul de către Gerlach et al. Primul a inclus 89 de pacienți cu debutul terapiei la o medie de 76 de zile de la debutul infecției, iar al doilea 60 de pacienți, cu începerea tratamentului la 3-6 luni de la debut. Majoritatea pacienților (85%) prezentau manifestări clinice de hepatită acută. Durata de tratament în ambele studii a fost de 24 de săptămâni, în funcție de aderența la tratament RVS a fost cuprins în primul studiu între 71% și 89%, iar în al doilea de 81% (14, 21). În studiul lui Gerlach rata de răspuns (incluzând pe lângă cei care au obținut RVS la tratament și pacienții cu clearance spontan) a fost de 91%.

Până în prezent, nu există date care să recomande asocierea ribavirinei la tratamentul cu interferon standard sau peginterferon (9-16).

RVS în funcție de durata tratamentului a variat între 72% și 88,2% în schema de tratament de 12 săptămâni și între 81% și 94% la cei cu 24 de săptămâni (10-21). Conform studiilor din Italia, o durată de tratament de 12 săptămâni poate fi utilizată la pacienții cu efecte adverse sau dificil de tratat (15,16,19).

O altă problemă importantă încă în dezbatere, asupra căreia nu există un acord final, este momentul optim al începerii tratamentului în

funcție de momentul de debut al simptomatologiei. În studiile prezentate anterior în lucrare, terapia cu interferon s-a inițiat la 12 săptămâni de la debutul bolii. Se consideră că amânarea inițierii tratamentului la peste 3-4 luni de la debutul clinic al bolii va impune o perioadă de tratament de peste 24 săptămâni, în acord cu genotipul VHC, la fel ca în hepatita cronică C prin asocierea peginterferonilor cu ribavirină (19).

Deși un regim de tratament nu este încă universal acceptat în cazul hepatitei acute C, câteva concluzii sunt puternic susținute de studiile efectuate până în prezent. Tratamentul cu interferon standard sau peginterferon alfa-2a sau alfa-2b este eficace și poate fi folosit în monoterapie cu durată de 12 sau 24 de

săptămâni. Deși interferonul standard este ca eficacitate la același nivel cu peginterferonii, utilizarea mult mai ușoară a acestora din urmă susține terapia cu peginterferon. Până în acest moment, nu există date clare care să susțină utilizarea ribavirinei în tratamentul hepatitei acute C. Tratamentul poate fi inițiat imediat sau după monitorizarea ARN VHC 8-12 săptămâni în vederea surprinderii clearance-ului viral spontan.

Până la publicarea unor noi informații referitoare la terapia hepatitei acute C, putem considera ca fiind rezonabil un tratament individualizat cu peginterferon alfa-2a sau alfa-2b cu inițiere la 8-12 săptămâni de la debutul bolii și durata de 12-24 săptămâni.

## BIBLIOGRAFIE

1. Thompson BJ, Finch RG – Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(2):86-94.
2. Busch MP, Shafer KA – Acute-phase hepatitis C virus infection: implications for research, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 2005;40(7):959-61.
3. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer, et al – *Hepatology*. A clinical textbook. 2009; chapter 13, pag 187-8.
4. Kim WR – The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S30-34.
5. Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP – Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ* 2002; 324 (7335):450-3.
6. Orland JR, Wright TL, Cooper S – Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33(2):321-7.
7. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ – Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5(9):558-67.
8. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C – When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003;39:1056-1062.
9. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL – Seeff LBDiagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009;49 (4): 1335-1374.
10. Vogel W, Graziadei I, Umlauf F et al – High-dose interferon-a2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (Suppl.): 81S-5S.
11. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al – Treatment of acute hepatitis C with interferon a-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-7.
12. Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C et al – Treatment of acute hepatitis C with interferon a-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 15-22.
13. Nomura H, Sou S, Tanimoto H et al – Short-term interferon-a therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004; 39: 1213-9.
14. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W et al – Early monotherapy with pegylated interferon a-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006; 43: 250-6.
15. De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S et al – Dose-dependent and genotype-independent sustained virological response of a 12 week pegylated interferon a-2b treatment for acute hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 360-3.
16. Calleri G, Cariti G, Gaiottino F et al – A short course of pegylated interferon-a in acute HCV hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14: 116-21.
17. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E et al – Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon a-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005; 42: 329-33.
18. Wiegand J, Jaeckel E, Cornberg M et al – Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004; 40: 98-107.
19. Wiegand J, Detering K, Cornberg M, Wedemeyer H – Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alfa. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 860-5
20. Sharaf Eldin N, Ismail S, Mansour H, Rekecawicz C, El-Houssinie M, et al – Symptomatic Acute Hepatitis C in Egypt: Diagnosis, Spontaneous Viral Clearance, and Delayed Treatment with 12 Weeks of Pegylated Interferon Alfa-2a. *PLoS ONE* 3(12): e4085. doi:10.1371/journal.pone.0004085, 2008
21. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al – Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80-8.