



## Tractament de l'hepatitis C crònica

El virus de l'hepatitis C (VHC) és la principal causa d'hepatitis vírica crònica. La infecció pel VHC té una elevada prevalença; s'estima que a Espanya un 2-3% de la població està infectada pel VHC, prop d'un 85% de la qual evoluciona a hepatitis crònica. La infecció crònica pel VHC és la causa més freqüent de cirrosi hepàtica i d'hepatocarcinoma, i una de les principals indicacions de trasplantament hepàtic. En aquest número es revisen els darrers avenços en el tractament d'aquesta malaltia.

### Consideracions epidemiològiques i clíniques

El VHC és un virus ARN que pertany als flavivirus; es transmet sobretot per via parenteral (és la causa d'un 90% de les hepatitis posttransfusionals) i, menys sovint, per via vertical i sexual. Se n'han identificat 6 genotips diferents; a Espanya predomina el genotip 1b (en un 85% dels casos), excepte en els addictes a drogues per via parenteral, en els quals predomina el genotip 3a (*Rev Clin Esp*, 201, 148-152, 2001).

El curs de l'hepatitis C crònica és asimptomàtic i lentament progressiu. Després de l'exposició al virus, la majoria de pacients estan asimptomàtics, però un 20% desenvolupen hepatitis aguda, alguns amb símptomes. Fins a un 85% dels exposats al virus evolucionen a hepatitis crònica; el risc de

cronicitat està en part relacionat amb el genotip del virus. Un 20% dels pacients amb hepatitis C crònica evolucionen a cirrosi al llarg de 20 anys, i un petit percentatge d'aquests (1-4% per any) desenvolupen hepatocarcinoma (*N Engl J Med*, 345, 41-52, 2001).

### Eficàcia i toxicitat del tractament

Els principals objectius del tractament de l'hepatitis C crònica són assolir unes xifres de transaminases (alaninaaminotransferasa) normals i de virèmia indetectable, de manera sostinguda durant com a mínim sis mesos després de finalitzar el tractament, a fi de millorar la qualitat de vida dels pacients i reduir el risc de cirrosi i de carcinoma hepatocel·lular.

El primer fàrmac eficaç en el tractament de l'hepatitis C crònica va ser l'**interferó  $\alpha$** , el qual inhibeix la multiplicació viral en cèl·lules infectades. Actualment estan autoritzats tres tipus d'interferó, l'interferó  $\alpha_{2a}$ , l' $\alpha_{2b}$  i l'interferó  $\alpha_{2b}$  pegilat. Properament es preveu la comercialització de l'interferó  $\alpha_{2a}$  pegilat. Segons la normativa actual, la prescripció d'aquests medicaments ha de ser efectuada per metges especialistes, amb experiència en el diagnòstic i seguiment d'aquests pacients, d'un centre hospitalari amb els mitjans diagnòstics adequats, després que el Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de les hepatitis víriques hagi informat favorablement la sol·licitud de tractament.

El tractament de l'hepatitis C crònica està indicat en els pacients que presenten transaminases persistentment elevades, virèmia detectable i lesions de fibrosi o de necrosi o inflamació moderada a la biòpsia hepàtica, perquè són els que tenen més risc d'evolució a cirrosi (*J Hepatology*, 30, 956-961, 1999). Un tractament de 6 mesos amb **interferó  $\alpha$**  normalitza les transaminases sèriques i negativitza la virèmia en prop d'un 40% dels pacients amb hepatitis C crònica. No obstant, després de 6 mesos de deixar el tractament, només un 15-20% dels pacients mantenen valors normals de transaminases, i un 6-12% tenen virèmia indetectable. Sis mesos després d'acabar un tractament durant 12 mesos, un 20-25% dels pacients presenten transaminases normals i absència de virèmia (*Med Lett Drugs Ther*, 41, 53-54, 1999).

La **ribavirina** és un antivíric d'administració per via oral aprovat per al tractament de l'hepatitis C crònica, en combinació amb interferó  $\alpha$ , en els pacients adults que han respost prèviament a l'interferó però han recidivat, i en els que no han rebut tractament i presenten fibrosi. Administrada sola per via oral, disminueix les transaminases en prop d'un 40% dels pacients, però no té efecte sobre la càrrega viral (*Ann Intern Med*, 123, 897-903, 1995; *Hepatology*, 27, 1403-1407, 1998). El tractament amb ribavirina combinada amb interferó s'associa amb una taxa de resposta més sostinguda que amb qualsevol dels fàrmacs per separat.

En **pacients que han recidivat** després de respondre al tractament amb interferó, la combinació d'interferó i ribavirina aconsegueix una virèmia indetectable i una normalització persistent de transaminases en prop d'un 50% dels pacients després de sis mesos d'acabar el tractament (*N Engl J Med*, 339, 1493-1499, 1998; *Am J Med*, 107, 112-118, 1999). En **pacients que no han respost** a l'interferó  $\alpha$ , la combinació s'ha mostrat menys eficaç amb taxes de resposta inferiors al 20%, i no es recomana en aquests pacients (*Am J Gastroenterol*, 93, 2445-2451, 1998; *Hepato-gastroenterology*, 47, 1642-1644, 2000; *JAMA*, 285, 193-199, 2001). Així, d'acord amb la fitxa tècnica, no està autoritzat el tractament combinat en aquests pacients.

En **pacients no tractats prèviament**, la combinació de ribavirina amb interferó  $\alpha$  durant 6 o 12 mesos s'associa a una normalització sosten-

guda de les transaminases (6 mesos després de deixar el tractament) i a una virèmia indetectable en un 30-41% dels pacients (*Lancet*, 351, 83-87, 1998; *N Engl J Med*, 339, 1485-1492, 1998; *Lancet*, 352, 1426-1432, 1998). La resposta a la combinació depèn, no obstant, del genotip viral; en els pacients amb infecció pel genotip 1, la resposta sostinguda al tractament combinat durant un any és d'un 29%, mentre que en els pacients amb infecció pel genotip 2 o el 3, la resposta al tractament durant 6 o 12 mesos és d'un 65%. Diverses anàlisis de subgrups indiquen que una càrrega viral elevada, un estat de fibrosi avançat i/o la infecció pel virus de genotip 1 serien factors de mal pronòstic. En canvi, la càrrega viral poc alta, l'estat de fibrosi poc avançat, l'edat de menys de 40 anys, el sexe femení i un virus de genotip 2 o 3 serien factors de bon pronòstic. Contràriament al que s'havia observat amb l'interferó, una reducció precoç de la càrrega viral durant el tractament no sembla predir la resposta viral sostinguda després d'interrompre'l; alguns pacients responen més tard (més de 12 setmanes) i no tenen virèmia sis mesos després d'aturar el tractament. No obstant, es considera que si després de 24 setmanes de tractament no s'ha reduït la càrrega viral, sembla inútil continuar el tractament. Des del punt de vista histològic, la combinació també és més eficaç que la monoteràpia per disminuir les lesions inflamatòries. Calen estudis a llarg termini per determinar si el tractament combinat redueix les lesions de fibrosi o el risc d'evolució a cirrosi.

L'interferó  $\alpha$  pegilat o peginterferó  $\alpha$  s'administra una vegada a la setmana i la seva dosificació s'ajusta pel pes. Alguns assaigs clínics en pacients amb hepatitis C crònica suggereixen que el tractament durant 48 setmanes amb peginterferó és més eficaç que amb interferó  $\alpha$  (*N Engl J Med*, 343, 1666-1672, 2000; *N Engl J Med*, 343, 1673-1680, 2000). En un assaig clínic obert en 1.530 pacients, la seva combinació amb ribavirina també ha mostrat taxes de resposta superiors que amb el tractament combinat d'interferó  $\alpha$  amb ribavirina, sobretot en els pacients amb genotip 1, però no es coneix encara la rellevància d'aquestes diferències (*Lancet*, 358, 958-965, 2001).

En els pacients coinfectats per l'HIV les dades sobre l'eficàcia i la seguretat del tractament combinat, així com del peginterferó, són escasses. Tot i que en algun estudi s'ha observat que les taxes de resposta amb el tractament combinat són similars

a les dels pacients sense infecció, cal esperar els estudis en curs per determinar-ne l'eficàcia i la seguretat en aquests pacients.

Els principals **efectes adversos** de l'interferó  $\alpha$  són els símptomes gripals, els trastorns tiroïdals i els psiquiàtrics, sobretot depressió. Aquests darrers són també els més freqüents de la combinació amb ribavirina, poden obligar a suspendre el tractament i cal un seguiment acurat dels pacients, sobretot en cas de tractament prolongat. L'efecte advers més greu de la combinació és l'anèmia hemolítica; cal vigilar la taxa d'hemoglobina de manera regular durant el tractament i reduir la dosi de ribavirina en cas que aquella disminueixi. Les dades disponibles suggereixen que el perfil de toxicitat del peginterferó  $\alpha$  és similar a la de l'interferó  $\alpha$ . La ribavirina és teratogènica i embriotòxica en animals, i està contraindicada en la gestació. Es recomana que els pacients d'ambdós sexes evitin la concepció durant el tractament amb ribavirina i durant sis mesos després, i que les gestants no es facin cura directament dels pacients que reben ribavirina en aerosol. La combinació de ribavirina i interferó sembla causar més trastorns respiratoris (tos, dispnea), cutanis (pruïja, erupció), astènia, nàusea, anorèxia i insomni que l'interferó sol (*Med Lett Drugs Ther*, 41, 113-120, 1999). En pacients coinfectats per l'HIV, alguns estudis *in vitro* han indicat que la ribavirina podria interactuar amb la zidovudina i l'estavudina, i donar lloc a un augment de la virèmia de l'HIV. Es recomana una vigilància estreta de la càrrega viral de l'HIV en cas de tractament concomitant.

## Dosificació

L'interferó  $\alpha_{2a}$  (Roferon A<sup>®</sup>) i l'interferó  $\alpha_{2b}$  (Intron A<sup>®</sup>) s'administren per via subcutània a dosis de 3 milions d'unitats, tres vegades per setmana. L'interferó  $\alpha_{2b}$  pegilat o peginterferó  $\alpha_{2b}$  (Pegintron<sup>®</sup>) s'administra per via subcutània a dosis d'1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a la setmana. La ribavirina (Rebetol<sup>®</sup>), disponible en càpsules de 200 mg, s'administra diàriament per via oral, a dosis de 400 mg al matí i 600 mg a la nit. En els pacients de més de 75 kg de pes es recomana una dosi de 600 mg cada 12 h. En cas d'anèmia hemolítica, cal reduir la dosi a 600 mg al dia en diverses preses. Tot i que no s'ha establert la durada òptima del tractament, s'aconsella administrar-lo durant 6 a 12 mesos segons la

presència de factors pronòstics; així, en cas de genotip 1 i/o virèmia elevada, es recomana tractar durant un any. Cal un mínim de 3 mesos de tractament per reduir la càrrega viral i, en canvi, sembla inútil prolongar-lo més de 24 setmanes si no s'ha observat efecte.

## Cost

El cost d'un tractament amb interferó  $\alpha$  (3 milions d'unitats tres vegades per setmana) i ribavirina (1 g al dia) durant tres mesos és d'uns 3.005 euros (500.000 ptes.). El d'un tractament amb peginterferó  $\alpha_{2b}$  (100  $\mu\text{g}$  per setmana, per a un adult d'uns 67 kg de pes) i ribavirina (1 g al dia) és d'uns 4.748 euros (790.000 ptes.).

## Conclusió

El tractament antivíric està indicat en els pacients que presenten transaminases persistentment elevades, virèmia detectable i lesions de fibrosi o de necrosi o inflamació moderada a la biòpsia hepàtica, perquè són els que tenen més risc d'evolucionar a cirrosi. La combinació d'interferó  $\alpha$  i ribavirina durant 6 mesos es considera el tractament d'elecció en els pacients amb hepatitis C crònica que no han estat prèviament tractats amb interferó o en els que han recidivat després de respondre al tractament amb interferó. En els pacients amb factors de mal pronòstic, com la infecció pel genotip 1, es recomana continuar el tractament durant sis mesos més. La monoteràpia amb interferó es pot considerar en els pacients que no responen o no toleren el tractament amb ribavirina. Les dades disponibles suggereixen que el peginterferó  $\alpha$  és eficaç, sobretot en els pacients amb genotip 1, té un perfil de toxicitat similar a l'interferó  $\alpha$  i es pot administrar una vegada al dia, però és més car.

Atesos els riscos associats a l'ús dels fàrmacs emprats en el tractament de l'hepatitis C crònica, cal avaluar la relació benefici/risc en cada pacient, així com fer un seguiment rigorós a llarg termini dels pacients, per vigilar els efectes adversos i conèixer el possible efecte sobre l'evolució a la cirrosi i el càncer.

Data de redacció: **febrer de 2002**

En el proper número: **Ús de fàrmacs en la gent gran.**

---

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.**

**Director** Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

**Redacció** Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

**Comitè científic** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Dlogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emilia Sánchez, Joan Serra.

**Secretària tècnica** Adela Perisé i Piquer

Amb la col·laboració de: Mercè Armelles i Sebastià

**Composició i impressió** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** En tràmit

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:  
<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)

---