

Akut hepatitis C-virus-infektion – klinik, diagnostik og behandling

Reservelæge Lars Peters & overlæge Bjarne Ørskov Lindhardt

H:S Rigshospitalet, Epidemiklinikken M 5132

Resume

Akut infektion med hepatitis C-virus (HCV) har oftest et mildt eller asymptomatisk forløb og bliver dermed let overset, men hos den enkelte patient kan akut hepatitis C (AHC) klinisk ikke skelnes fra andre former for viral hepatitis. Diagnosen er baseret på stigning i serum-alaninaminotransferase, anti-HCV immunoglobulin G (IgG)-serokonversion og detektion af HCV-RNA i serum.

I de seneste år har vi fået mere viden om det naturlige forløb af AHC, og der er gjort fremskridt i behandlingen af den. I artiklen beskriver vi de kliniske manifestationer ved og diagnostik af AHC, mens den seneste forskning i behandling af AHC gennemgås mere uddybende.

Hepatitis C-virus (HCV) blev opdaget i 1989 som den vigtigste årsag til posttransfusion non-A/non-B-hepatitis. Efter indførelsen af screening af donorblod for HCV er den hyppigste risikofaktor for smitte intravenøst stofmisbrug, mens en betydelig del smittes ved seksuel og vertikal transmission, gennem nosokomial og anden erhvervsmæssig eksposition eller under ukendte smitteforhold [1].

Da patienter med akut HCV-infektion (AHC) oftest er asymptomatiske, vil de fleste tilfælde af AHC blive overset. En mindre andel af disse asymptomatiske patienter vil dog blive opdaget gennem screeningsprogrammer eller observation efter stikskadeuheld.

I 2004 blev der anmeldt syv tilfælde af AHC til Statens Serum Institut. Tre var blevet smittet ved intravenøst stofmisbrug og fire ved seksuel kontakt [2].

I denne artikel beskrives de kliniske manifestationer ved og diagnostik af AHC, mens de seneste års forskningsresultater vedrørende behandlingen af AHC gennemgås mere uddybende.

Metode

Litteraturen er udvalgt på baggrund af søgning i PubMed. Følgende søgeord blev anvendt: *acute hepatitis C, natural history, treatment, interferon* og *HIV*.

Kun artikler på engelsk er medtaget. Af studier, hvori man har undersøgt interferon i behandlingen af akut hepatitis C, er kun to velegnede studier blevet inkluderet, da denne behandling ikke længere er standard. Alle studier, hvori man har undersøgt pegyleret interferon ± ribavirin i behandlingen af akut hepatitis C er medtaget.

Kliniske manifestationer ved akut hepatitis C

De kliniske symptomer hos patienter med AHC er generelt mindre udtalte end symptomerne hos patienter med akut hepatitis A- eller hepatitis B-virus-infektion, men hos den enkelte patient kan AHC ikke klinisk skelnes fra andre årsager til akut viral hepatitis.

Inkubationstiden for AHC er typisk 2-12 uger (gennemsnitlig syv) [3]. Mindst 75% af patienterne er anikteriske og har ingen eller meget få uspecifikke symptomer [4]. Ikterus vil ofte være forudgået eller ledsaget af træthed, subfebrilia, myalgier, kvalme og smerte eller ubehag i leverregionen. AHC fører yderst sjældent til fulminant hepatitis.

I 55-85% af tilfældene vil AHC føre til kronisk hepatitis [4, 5] med risiko for senere udvikling af levercirrose og hepatocellulært karcinom. Faktorer, som er associeret til spontan *clearance*, er alder (< 40 år), kvindeligt køn og symptomatisk (ikterisk) sygdom [6]. Patienter, som er koinficerede med *human immunodeficiency virus* (hiv), har større risiko for at få kronisk hepatitis C (KHC) [7]. KHC defineres som vedvarende viræmi i seks måneder. Spontan *clearance* efter dette tidspunkt sker meget sjældent.

Diagnostik af akut hepatitis C

Der findes ingen validerede metoder, der gør det muligt at skelne akut fra kronisk HCV-infektion, men diagnostik af AHC er baseret på anti-HCV-immunoglobulin G (IgG)-serokonversion, detektion af HCV-ribonukleinsyre (RNA) i serum og stigning i serum-alaninaminotransferase (ALAT). HCV-RNA kan detekteres i blod 1-3 uger efter ekspositionen. I den akutte fase kan virusmængden fluktuere meget og endda midlertidigt blive udetekterbar [8]. En stigning i ALAT ofte til mere end ti gange øvre normalgrænse sker omkring uge fire. En stor stigning i ALAT kan tyde på akut infektion, men kan også være udtryk for andre akutte processer i leveren, f.eks. alkoholisk hepatitis eller anden viral superinfektion hos en patient med KHC.

Forkortelser

AHC:	akut hepatitis C
ELISA:	enzymimmunanalyse
HCV:	hepatitis C-virus
hiv:	<i>human immunodeficiency virus</i>
IgG:	immunoglobulin G
INF:	interferon
KHC:	kronisk hepatitis C
PEG-INF:	pegyleret interferon
SVR:	<i>sustained viral response</i>

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Behandling af akut hepatitis C med pegyleret interferon ± ribavirin.

Studie	Design	Antal patienter	Alder, år	Behandlingsregimen	SVR, n/N (%)
Wiegand, 2003 [14]	Ukontrolleret	26	38	PEG-INF- α 2b 1,5 μ g/kg/uge 24 uger	20/26 (76,9)
Kamal, 2004 [15]	RCT	54	34	PEG-INF- α 2b 1,5 μ g/kg/uge 24 uger ± ribavirin 10,6 mg/kg/dag 24 uger	PEG-INF + ribavirin 17/20 (85) PEG-INF 16/20 (80) C 5/14 (35,7)
Kamal, 2004 [16]	RCT	61	–	INF- α 3 MU TIW 12 uger + ribavirin 10,6 mg/kg/d 12 uger vs. PEG-INF- α 2b 1,5 μ g/kg/uge 12 uger ^a	INF- α + ribavirin 19/31 (61,3) PEG-INF 27/30 (90)
Calleri, 2004 [17]	NRCT	30	32	PEG-INF- α 2b 1,5 μ g/kg/uge 12 uger	21/30 (67,7), EOTR 29/30 (96,7)
Santantonio, 2005 [18]	NRCT	16	35	PEG-INF- α 2b 1,5 μ g/kg/uge 12 uger	15/16 (94,8)
Shouman, 2005 [19]	NRCT	14	31	PEG-INF- α 2 α 180 μ g/kg/uge 12 uger	10/12 (83,3) EOTR 14/14 (100)

a) Ved manglende viralt respons efter 12 uger blev behandlingen i begge grupper forlænget i yderligere 12 uger.

SVR = *sustained virologic response*; PEG-INF = pegyleret interferon; RCT = randomiseret kontrolleret undersøgelse; NRCT = ikke-randomiseret undersøgelse; EOTR = *end of treatment response*; MU = millioner enheder; TIW = tre gange ugentligt.

Tabel 2. Behandling af akut hepatitis C med pegyleret interferon ± ribavirin, hos hiv-inficerede.

Studie	Design	Antal patienter	Alder, år	Behandlingsregimen	SVR, n/N (%)
Vogel, 2005 [26]	Retro-spektivt	11	36	INF- α (n=2), PEG-INF (n=4) PEG-INF + ribavirin (n=5)	10/11 (90,9)
Gillece, 2005 [27]	NRCT	27	37	PEG-INF + ribavirin i 24 uger	16/27 (59,3)

a) Ukendt behandlingslængde.

NRCT = ikke-randomiseret undersøgelse; SVR = *sustained virologic response*; INF = interferon; PEG-INF = pegyleret interferon.

Antistoffer mod HCV (anti-HCV IgG) kan som regel detekteres efter 6-8 uger ved enzymimmunanalyse (ELISA)-undersøgelse [8]. IgM-antistofresponset kan ikke bruges diagnostisk, da koncentrationen kan være lige så høj ved KHC [9].

Behandling af akut hepatitis C

Indtil for få år siden fandtes der ingen behandling af HCV-infektion. Med introduktionen af først interferon og senere kombinationen af pegyleret interferon (PEG-INF) og ribavirin er der sket store fremskridt. På trods af dette vil kun 42-46% af patienterne med KHC og genotype 1-infektion klare virus efter behandling med PEG-INF og ribavirin, mens dette er tilfældet hos op til 76-82% med genotype 2- eller genotype 3-infektion [10, 11]. Det er derfor af stor interesse at kunne behandle hepatitis C i dens akutte fase for at forhindre KHC og ultimativt sygdommens senfølger.

Succesfuld behandling af akut eller kronisk hepatitis C er defineret som ikkedetekterbar HCV-RNA seks måneder efter, at behandlingen er afsluttet. Dette kaldes et *sustained virologic response* (SVR).

Studier af resultaterne af behandling af AHC er alle små og heterogene både mht. behandlingsvarighed og type og dosis af interferon, ligesom man kun i en mindre del har undersøgt effekten af ribavirin i kombination med PEG-INF, som i dag er standardbehandlingen for KHC.

Spørgsmålene vedrørende behandlingsregimen samt *timing* og varighed af behandlingen af AHC er derfor stadig uafklarede.

Interferon i behandlingen af akut hepatitis C

De første lovende resultater kom i 2001, da *Jaeckel et al* [12] behandlede 44 patienter med AHC med 5 mio. enheder (MU) INF- α 2b dagligt i tre uger og herefter tre gange ugentligt i 20 uger, hvorved 43 (98%) opnåede SVR. *Nomura et al* [13] opnåede SVR hos alle 15 patienter, som blev behandlet med 6 MU humant INF- α dagligt i fire uger, efterfulgt af 6 MU tre gange ugentligt i yderligere 20 uger hos de patienter, som ikke havde clearet virus efter fire uger. Patienterne blev sat i behandling otte uger efter, at AHC var diagnosticeret. I samme studie blev 15 patienter observeret et år, før de blev sat i samme behandling, men blandt disse opnåede kun seks ud af 15 (40%) SVR.

Pegyleret interferon og ribavirin i behandlingen af akut hepatitis C

I behandlingen af KHC har kombinationen af PEG-INF + ribavirin vist sig at have større effekt end PEG-INF alene eller INF ± ribavirin [10, 11]. Derudover skal PEG-INF kun gives en gang ugentligt, mens INF skal gives tre gange ugentligt.

Der foreligger kun seks mindre studier af PEG-INF til behandling af AHC [14-19] (Tabel 1). Både *Wiegand et al* [14] og *Santantonio et al* [18] inkluderede patienter med genotype 1, 2 og 3, og behandlede med PEG-INF i 24 uger og opnåede SVR på henholdsvis 77% og 95%. I begge studier af *Kamal et al* [15, 16] blev der kun inkluderet patienter med genotype 1 og 4, som i studier af KHC har vist sig vanskeligst at behandle. På trods af dette opnåedes der SVR på 85-90%.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Kun i et studie har man sammenlignet PEG-INF med PEG-INF + ribavirin; man fandt de to behandlinger lige effektive [15].

Calleri et al [17] behandlede kun i 12 uger, hvilket resulterede i, at otte ud af 29 patienter, som havde cleareret virus efter behandlingens ophør, fik relaps. Det var primært patienter med genotype 1 og 4, som fik relaps. I et nylyt publiceret studie, hvori man kun inkluderede patienter med genotype 4, clearerede alle 14 patienter virus efter 12 ugers behandling med PEG-INF, mens ti ud af 12 patienter, som havde afsluttet seks måneders opfølgning, havde opnået SVR [19].

Hvornår skal behandlingen påbegyndes?

For tidlig behandling vil medføre, at en del patienter, som ville have cleareret virus spontant, behandles unødvendigt. Ved en for lang observationstid risikerer man derimod at forringe sandsynligheden for SVR.

Resultaterne af et prospektivt studie af AHC viste, at alle patienter, som clearerede virus spontant, gjorde det inden for 12 uger efter diagnosetidspunktet [20]. I et andet prospektivt studie clearerede størstedelen af patienterne virus inden for de første 12 uger, og ingen spontan *clearance* blev observeret efter 17 uger [6].

Kamel et al [16] randomiserede patienterne til tre grupper, som påbegyndte behandling efter henholdsvis 8, 12 og 20 uger, og fandt ingen signifikant forskel i SVR mellem de tre grupper. Derimod tyder resultaterne i studiet af *Nomura et al* [13] på, at en observationstid på et år væsentligt nedsætter sandsynligheden for at opnå SVR.

Behandling af akut hepatitis C hos patienter, der er koinficerede med hiv

På grund af fælles smitteveje er hiv-HCV koinfektion hyppigt forekommende. Det gælder primært hos personer med et intravenøst stofmisbrug, hvor omkring 80% af de hiv-positive samtidig er HCV-smittede [21]. I de seneste år er der set en stigende forekomst af AHC blandt hiv-positive homoseksuelle mænd [22, 23].

Behandling af KHC hos patienter, der er koinficerede med hiv har generelt vist dårligere resultater end behandling af patienter med KHC-monoinfektion. I de største behandlingsstudier har kun 17-29% med genotype 1 og 44-62% med genotype 2 eller 3 opnået SVR [24, 25]. Der foreligger kun enkelte mindre studier af behandling af AHC hos hiv-positive (Tabel 2).

I en retrospektiv analyse foretaget af *Vogel et al* [26] opnåede ti ud af 11 patienter SVR. Ni af patienterne blev behandlet med PEG-INF ± ribavirin, mens to patienter fik INF- α . Den mediane behandlingsvarigheden var 25 uger. Det er interessant, at ni af de ti patienter, som opnåede SVR, havde genotype 1 eller genotype 4. I studiet af *Gilleece et al* [23] opnåede kun 16 ud af 27 patienter SVR efter 24 ugers behandling med PEG-INF og ribavirin.

Konklusion

AHC er oftest en mild eller asymptomatisk infektion, som derfor let overses. Ved tæt observation af risikogrupper vil en del tilfælde kunne opdages. Spørgsmålene vedrørende behandlingsregimen samt timing og varighed af behandlingen af AHC er stadig uafklarede.

På baggrund af de foreliggende data bør man afvente spontan viral *clearance* i 12-20 uger og herefter tilbyde behandling med PEG-INF. Det er endnu uafklaret, om tillæg af ribavirin øger SVR. En behandlingsvarighed på 24 uger har generelt givet en højere forekomst af SVR end ved en tilsvarende behandlingsvarighed hos patienter med KHC. Patienter, der er inficeret med genotype 2 eller genotype 3, kan formentligt nøjes med 12 ugers behandling.

De to studier af behandlingen af AHC hos patienter, der var koinficeret med hiv, tyder på, at der også hos denne normalt vanskeligt behandlelige gruppe patienter er en gevinst ved at behandle deres HCV-infektion i den akutte fase. Fremtidige studier vil afklare, om koinficerede patienter skal behandles i længere tid end HCV-monoinficerede.

De gode muligheder for et vellykket behandlingsrespons i HCV-infektionens akutte fase understreger vigtigheden af at finde disse patienter tidligt og henvise dem til behandling. Da AHC oftest er en asymptomatisk infektion, vil de fleste patienter dog stadig blive overset og først diagnosticeret, når sygdommen er mere fremskreden.

Behandling af hepatitis C er en infektionsmedicinsk eller gastroenterologisk specialistopgave.

Korrespondance: Lars Peters, Epidemiklinikken M 5132, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: larspeters@dadlnet.dk

Antaget: 29. november 2005

Interessekonflikter: *Bjarne Ørskov Lindhardt* har inden for de seneste fem år modtaget forskningsmidler fra Roche A/S og Schering-Plough A/S

Litteratur

1. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998;47(RR-19):1-39.
2. Qureshi K., Cowan S. Akut og kronisk hepatitis C 2004. EPI-NYT, Uge 7. 2005. 2005.
3. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United-States. N Engl J Med 1992;327:1899-905.
4. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. Hepatology 1999;29:908-14.
5. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. N Engl J Med 1999;340:1228-33.
6. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval et al. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. Gastroenterology 2003;125:80-8.
7. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM et al. The natural history of hepatitis C virus infection – Host, viral, and environmental factors. JAMA 2000;284:450-6.
8. Farci P, Alter HJ, Wong D et al. A long-term study of hepatitis-C virus-replication in Non-A, Non-B hepatitis. N Engl J Med 1991;325:98-104.
9. Quiroga JA, Campillo ML, Catillo I et al. IgM antibody to hepatitis C virus in acute and Chronic Hepatitis-C. Hepatology 1991;14:38-43.
10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358:958-65.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
- Nomura H, Sou S, Tanimoto H et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;39:1213-9.
- Wiegand J, Boecher W, Buggisch P et al. 24 weeks of monotherapy with pegylated interferon alfa-2b in patients with acute hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:277A.
- Kamal SM, Ismail A, Graham CS et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: Relation to hepatitis C virus – Specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-31.
- Kamal SM, Madwar MA, He Q et al. Peginterferon alfa compared with conventional interferon alfa and ribavirin combination therapy in asymptomatic acute hepatitis C: a randomized trial of treatment onset, duration and cost-effectiveness. *Hepatology* 2004;40:178A.
- Calleri G, Cariti G, Gaiottino F et al. Three months course peg-interferon alfa-2b in acute HCV hepatitis. *Hepat* 2004;40:179A.
- Santantonio T, Fasano M, Sinisi E et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *Journal of Hepatology* 2005;42:329-33.
- Shouman SI, Mohamed MK, Esmat G et al. Pegylated interferon for treatment of acute hepatitis C in Egypt (ANRS 1213 trial). *J Hepatol* 2005;42:221.
- Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Digestive and Liver Disease* 2003;35:104-13.
- Sherman KE, Rouster SD, Chung RT et al. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS clinical trials group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-7.
- Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2004;5:303-6.
- Gilleece YC, Browne RE, Asboe D et al. Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:41-6.
- Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351(5):438-50.
- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients – a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2839-48.
- Vogel M, Bieniek B, Jessen H et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005;12:207-11.

Behandling af hepatitis C-virus-infektion hos patienter med hiv-infektion

Reservelæge Lars Peters & overlæge Bjarne Ørskov Lindhardt

H:S Rigshospitalet, Epidemiklinikken M 5132

Resume

Samtidig infektion med hepatitis C-virus (HCV) og hiv er hyppigt forekommende.

Det er fortsat uafklaret, hvorvidt HCV påvirker forløbet af hiv-infektionen, mens der er omfattende dokumentation for, at samtidig hiv-infektion øger progressionsraten af leverfibrose og den leverrelaterede morbiditet og mortalitet hos patienter med HCV-infektion.

Behandlingen af HCV-infektion hos koinficerede patienter er blevet væsentligt forbedret i de seneste år, men resultaterne er fortsat generelt dårligere end hos HCV-monoinficerede.

I artiklen beskrives de epidemiologiske og kliniske aspekter af hiv/HCV-koinfektion, og de fire største behandlingsstudier gennemgås.

Frem til midten af 1990'erne var de behandlingsmæssige muligheder af vedvarende infektion med hiv ganske begrænsede. Med fremkomsten af det, som vi i dag kender som *highly active antiretroviral therapy* (HAART), ændrede dette sig afgø-

rende. Overlevelsen blev forlænget betragteligt, og morbiditeten faldt [1]. Dette skyldtes bedring i patienternes immunfunktion, hvorved en række forskellige opportunistiske infektioner kom til at spille en meget mindre rolle. En af de infektioner, som på grund af patienternes forlængede overlevelse til gengæld er kommet til at spille en meget større rolle, er hepatitis C-virus (HCV)-infektion.

I denne oversigtsartikel vil vi kort omtale de vigtigste epidemiologiske og kliniske aspekter af koinfektion med hiv og HCV og lidt nøjere omtale en række nyere behandlingsmæssige aspekter af HCV-infektionen hos patienter med hiv-infektion.

Metode

Oversigtsartiklen er skrevet på basis af nyligt publicerede engelsksprogede oversigtsartikler om samme emne, behandlingsrekommandationer fra internationale ekspertpaneler, søgning i PubMed og på den internetbaserede artikel- og konferencemonitor www.hivandhepatitis.com

Epidemiologi

Da hiv og HCV i en vis udstrækning har samme smitteveje, er koinfektion ikke ualmindeligt. I USA skønnes således ca. 30%