

# REAȚII ADVERSE OBSERVATE ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI CU INTERFERON ȘI RIBAVIRIN LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C

## *Adverse reactions observed during treatment with Interferon and Ribavirin in patients with chronic hepatitis C*

Emanoil Ceașu, Petre Calistru, Simin Florescu, Cristina Calomfirescu,  
Adriana Moțoc, Alma Gabriela Koșa  
*Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București*

### REZUMAT

**Introducere.** Infecția cronică cu virusul hepatitic C reprezintă o cauză importantă de morbiditate în România. Terapia standard la acest moment este cu PegInterferon și Ribavirină, pentru o perioadă de maximum 48 de săptămâni. Reacțiile adverse generate de tratament se adaugă la motivele pentru care pacienții au o rată redusă de succes terapeutic.

**Material și metodă.** Studiu prospectiv pe 83 de pacienți cu infecție cronică cu virus C, aflați în tratament în Spitalul Clinic „Dr. Victor Babeș” în perioada noiembrie 2012-octombrie 2013, incluși în proiectul de cercetare PCCA PN II- 2012/ nr 88/ 07.2012 (HepGen).

**Rezultate.** Reacțiile adverse în grupul studiat au fost: scăderea ponderală în cazul a 51% de pacienți, depresie în cazul a 23% de pacienți și reacții adverse hematologice înregistrate la săptămânile 4, 12, 24 de tratament. În lotul studiat, media hemoglobinei a scăzut de la 14,2 g/gL (momentul 0), la 11,2 g/dL (săptămâna 24 de tratament), media numărului de neutrofile a scăzut de la 3.330/mm<sup>3</sup> (momentul 0) la 1.619/mm<sup>3</sup> (săptămâna 24 de tratament).

**Concluzii.** Numărul pacienților ce dezvoltă reacții adverse este mai mare odată cu creșterea numărului de săptămâni de terapie, ceea ce afectează calitatea vieții și prognosticul.

**Cuvinte cheie:** hepatita virală C, tratament, reacții adverse hematologice

### ABSTRACT

**Introduction.** Chronic hepatitis C is an important cause of morbidity in Romania. Standard therapy at this moment is PegInterferon and Ribavirin, for a maximum duration of 48 weeks. Side effects caused by this treatment add to the reasons for which the patients have a low rate of success.

**Material and methods.** Prospective study on 83 patients with chronic hepatitis C, treated at “Dr. Victor Babes” Hospital from November 2012 to October 2013, included in the research project PCCA PN II-2012/ No 88/07.2012 (HepGen).

**Results.** Side effects in the studied group were weight loss in 51% of cases, depression in 23% of cases and hematologic side effects at 4, 12 and 24 weeks of treatment. In the study group, the mean hemoglobin dropped from 14.2 g/dL (baseline), to 11.2 g/dL (week 24 of treatment), the mean neutrophil count dropped from 3,330/cmm (baseline) to 1619/cmm (week 24 of treatment).

**Conclusions.** The number of patients that develop side effects is higher as the treatment progresses, altering the quality of life and the outcome.

**Key words:** hepatitis C virus, treatment, hematologic side effects

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Emanoil Ceașu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu nr. 281, sector III, București

## INTRODUCERE

Infecția cronică virală cu virusul C reprezintă o cauză importantă de morbiditate în România. Prezența frecventă în populația infectată a genotipului viral 1b a fost asociată cu un răspuns precar la tratamentul antiviral cu PegInterferon + Ribavirin, pentru o perioadă de maximum 48 de săptămâni. Reacțiile adverse generate de tratament se adaugă cauzelor pentru care acești pacienți au o rată redusă de obținere a vindecării.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiu prospectiv asupra unui lot de 83 de pacienți cu infecție cronică virală C, aflați în tratament în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” în perioada noiembrie 2012- octombrie 2013, incluși în proiectul de cercetare PCCA PN II- 2012/ nr 88/ 07.2012 (HepGen). Pentru această lucrare au fost selectați pacienții care efectuaseră deja evaluarea de 24 de săptămâni de tratament. Datele specifice evoluției în timpul tratamentului, pentru pacienții înrolați de SVB în proiectul mai sus menționat, au fost înregistrate pe chestionare speciale, care s-au analizat privind consemnarea următoarelor reacții adverse:

- Reacții adverse hematologice la momentele 4 săptămâni, 12 săptămâni, respectiv 24 săptămâni de tratament
  - Scăderea ponderală
  - Sindrom anxios depresiv/ depresie/ anxietate
- S-au folosit scale de intensitate pentru evaluarea și monitorizarea gradului acestor reacții adverse:
- Depresia
  - Gradul 1 – apare la > 2 vizite consecutive, necesită psihoterapie, nu necesită tratament medicamentos
  - Gradul 2 – necesită tratament medicamentos
  - Scăderea ponderală
  - Gradul 1 – apare la > 2 vizite consecutive, nu necesită modificarea dozelor de tratament etiologic antiviral
  - Gradul 2 – necesită modificarea dozelor de tratament etiologic antiviral
  - Reacțiile adverse hematologice
  - Anemie (valori normale: 11,7- 16 g/dL)
  - Gradul 1 – nu scade sub 10 g/dL
  - Gradul 2 – între 8,5- 10 g/dL
  - Gradul 3 – sub 8,5 g/dL
  - Neutropenia (valori normale număr absolut neutrofile: 2.000- 7.000/microL)
  - Gradul 1 – nu scade sub 1.000/microL

- Gradul 2 – între 500-1.000/microL
- Gradul 3 – sub 500/microL

Frecvența vizitelor a fost determinate de evoluția pacientului și aprecierea medicului curant.

## REZULTATE

În cadrul lotului vârsta medie a fost de 49,84 ani (95% CI 47,20- 52,49), 37 (44,5%) femei și 46 bărbați (55,5%), 54 (65%) pacienți angajați în muncă, 66,3% pacienți căsătoriți, doar 13,25% dintre pacienți sunt cu studii superioare, majoritatea (60,24%), fiind absolvenți a 12 clase. Calea de transmitere probabilă a virusului s-a evidențiat în cadrul lotului ca fiind predominant după intervenții stomatologice 63 de pacienți (75,90%), focar familial în 16 cazuri. (19,27%)

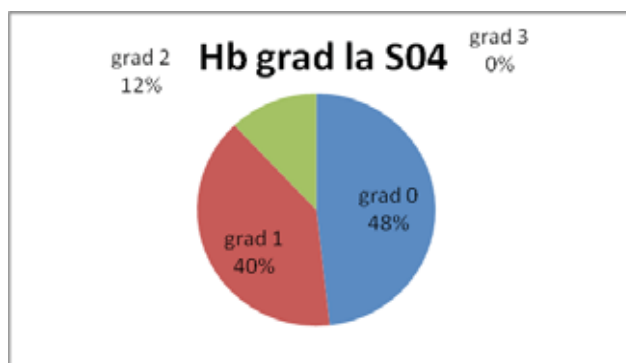
Reacțiile adverse analizate în cadrul lotului au fost scăderea ponderală, depresia și reacțiile adverse hematologice care vor fi evidențiate la săptămânile 4, 12 și 24 de tratament.

*Scăderea ponderală* s-a observat până la săptămâna 24 de tratament la mai mult de jumătate dintre pacienții analizați (51%): gradul 1 (28%) și gradul 2 (23%).

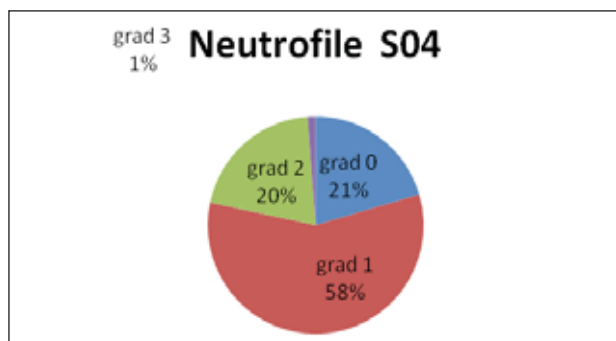
*Reacțiile adverse psihiatrice* (sindrom anxios depresiv/ depresie/ anxietate) au apărut până la săptămâna 24 de tratament la 23% dintre pacienți: gradul 1 (9%) și gradul 2 (14%).

*Reacțiile adverse hematologice* la săptămâna 4 de tratament (figura 1A și 1B):

- media valorilor hemoglobinei (Hb) în cadrul lotului = 11,85g/ dL, (95%CI= 11,49- 12,21); 52% din pacienți prezentau anemie (40% gradul 1 și 12% gradul 2)
- media valorilor numărului de neutrofile în cadrul lotului = 1.564/mmc, (95% CI= 1.400,35 – 1.736,46); 79% din pacienți prezentau neutropenie (58% gradul 1 și 20% gradul 2)
- media numărului de trombocite în cadrul lotului a fost 172.640/mmc (95% CI = 159.144 – 186.137).



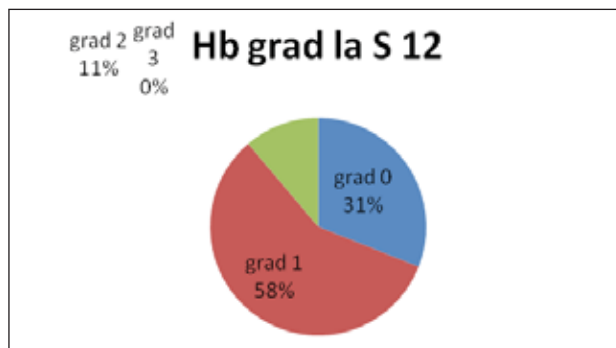
**FIGURA 1A.** Gradul de scădere a hemoglobinei în cadrul lotului la săptămâna 4 (S04)



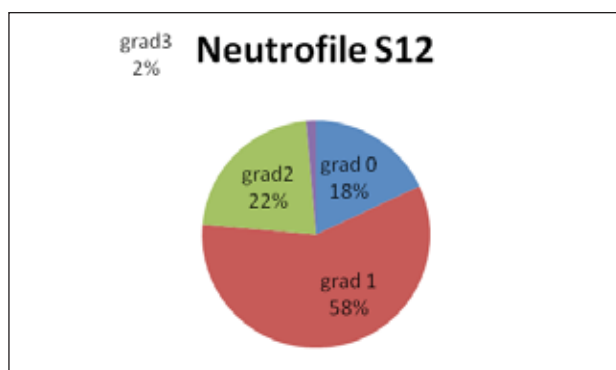
**FIGURA 1B.** Gradul de scădere a neutrofilelor în cadrul lotului la săptămâna 4 (S04)

Reacțiile adverse hematologice la săptămâna 12 de tratament (figura 2A și 2B):

- media valorilor Hb în cadrul lotului = 11,24 g/dL, (95% CI = 10,94-11,53); aveau anemie 69% dintre pacienți (58% gradul 1 și 11% gradul 2)
- media valorilor numărului de neutrofile în cadrul lotului = 1.619/mmc (95% CI = 1.394,74 - 1.843.85), cu neutropenie 82% din pacienți (58% gradul 1, 21,80% gradul 2, 1,20% gradul 3 = un pacient din 83)
- media numărului de trombocite în cadrul lotului a fost 170.926/ mmc (95% CI = 145.133-196.720)



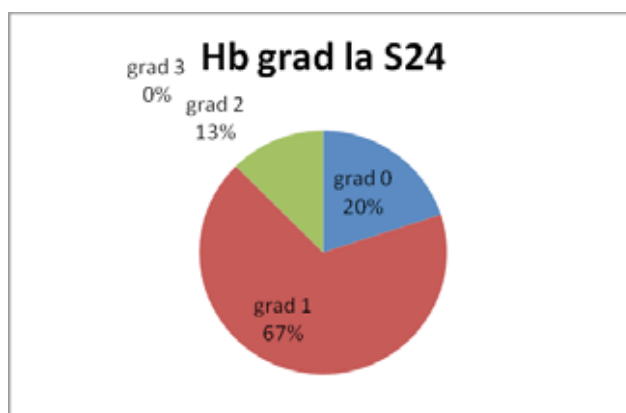
**FIGURA 2A.** Gradul de scădere a hemoglobinei în cadrul lotului la săptămâna 12 (S12)



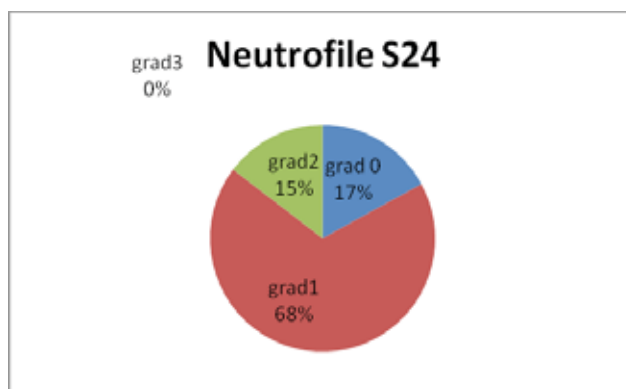
**FIGURA 2B.** Gradul de scădere a neutrofilelor în cadrul lotului la săptămâna 12 (S12)

Reacțiile adverse hematologice la săptămâna 24 de tratament:

- media valorilor Hb în cadrul lotului = 11,24 g/dL, (95% CI = 10,86-11.613), cu anemie 80% din pacienți (67% gradul 1 și 13% gradul 2)
- media valorilor numărului de neutrofile în cadrul lotului = 1619/mmc, (95% CI = 1.342,05-1.896,53), cu neutropenie 83% din pacienți (68% gradul 1 și 15% gradul 2)
- media numărului de trombocite în cadrul lotului a fost 162.973/mmc (95% CI = 144.650-181.895).

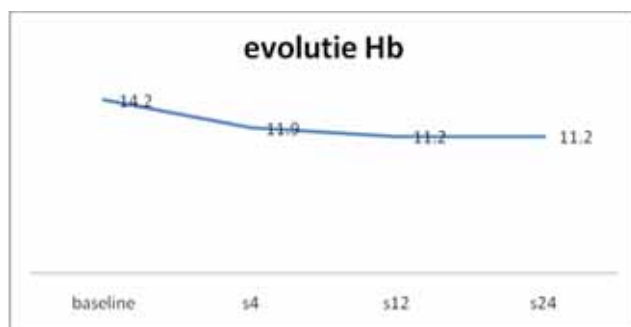


**FIGURA 3A.** Gradul de scădere a hemoglobinei în cadrul lotului la săptămâna 24 (S24)

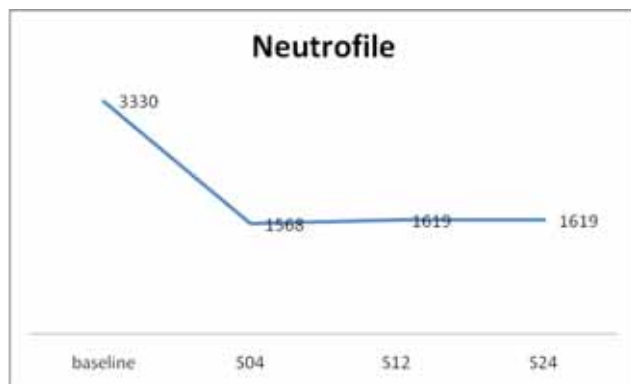


**FIGURA 3B.** Gradul de scădere a neutrofilelor în cadrul lotului la săptămâna 24 (S24)

S-a observat și în cadrul lotului nostru ca numărul pacienților ce prezintă reacții adverse hematologice la tratament crește odată cu creșterea numărului de săptămâni de tratament (lucru cunoscut în literatura pentru tratamentul cu PEG IFN și Ribavirin). În figurile 4A și 4B sunt reprezentate grafic evoluția mediilor hemoglobinei și neutrofilelor de-a lungul tratamentului, până la 24 de săptămâni.



**FIGURA 4A.** Evoluția valorilor medii ale hemoglobinei (Hb) în cadrul lotului între săptămânile 4-24 de tratament



**Figura 4B.** Evoluția valorilor medii ale nr. abs neutrofile în cadrul lotului între săptămânile 4-24 de tratament

Tratamentul reacțiilor adverse a constat în administrarea de polivitamine, consiliere psiho-terapeutică, administrarea de antidepresive (14% din pacienți până la săptămâna 24 de tratament). Factori de creștere ai neutrofilelor s-au administrat încă de la săptămâna 4 de tratament (23% din pacienți). Nici unul din pacienți nu a întrerupt tratamentul datorită efectelor adverse și nici unul nu a necesitat scăderea dozelor până în săptămâna 24 de tratament.

## CONCLUZII

Numărul pacienților ce prezintă reacții adverse hematologice la tratament crește odată cu durata tratamentului.

Reacțiile adverse hematologice și cele privind calitatea vieții pacientului (depresia și scăderea ponderală), sunt foarte importante în cazul tratamentului cu PEG IFN și Ribavirin, deoarece pot influența în mod indirect (prin scăderea dozelor sau abandon terapeutic), răspunsul virusologic și șansele de vindecare în cazul acestor pacienți. Supravegherea și tratarea reacțiilor adverse în mod constant, pe toată perioada de 48 de săptămâni, reprezintă în acest context un element important pentru succesul terapiei.

## Acknowledgements

*This work was supported by a grant of the Romanian National Authority for Scientific Research, CNDS-UEFISCDI, project number 88/2012.*

## BIBLIOGRAFIE

1. R.J. Aspinall, P.J. Pockros – The Management of Side-Effects During Therapy for Hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(9)
2. Kanwal F., Asch S.M., Schnitzler M., et al. – Quality of care in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2008;134:A-815
3. Christine A. Hughes, Stephen D. – Shafran. Chronic Hepatitis C Virus Management: 2000-2005 Update. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2006; 40(1):74-82
4. Mandell, Douglas, Bennett's. – Principles and Practice of Infectious Diseases, sixth edition, p. 1950-1972