

## MOGUĆE RAZLIKE U HEMATOLOŠKIM NUSEFEKTIMA KOD MUŠKARACA I ŽENA TOKOM TERAPIJE HRONIČNOG HEPATITISA C

Jelena Radović<sup>1</sup>, Branislav Jovanović<sup>2</sup>, Jovana Đorđević<sup>1</sup>, Ljubica Jevremović<sup>1</sup> i Stevan Vujić<sup>1</sup>

Terapija hronične hepatitis C infekcije pegilovanim-interferonom i ribavirinom je praćena brojnim nusefektima. Cilj našeg istraživanja bio je utvrđivanje učestalosti hematoloških nusefekata i njihovih eventualnih razlika kod muškaraca i žena tokom terapije hronične HCV infekcije, kao i njihov uticaj na terapijski tok i trajanje.

Istraživanjem je obuhvaćeno 55 bolesnika podeljenih u četiri grupe. Grupu I su činili bolesnici muškog pola lečeni 48 nedelja (24 bolesnika); grupu II žene lečene 48 nedelja (14 bolesnica), grupu III muškarci lečeni 24 nedelje (14 bolesnika) i grupu IV žene lečene 24 nedelje (3 bolesnice). Ispitivani su sledeći hematološki parametri: broj leukocita, neutrofila, eritrocita, trombocita, koncentracija hemoglobina i hematokrit.

Ukupno 92% bolesnika imalo je hematološke nusefekte. Anemija je registrovana kod 35 bolesnika: u grupi I kod 71% muškaraca, u grupi II kod 86% žena i u grupi III kod 43% ispitanika. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti anemije kod bolesnika I i II grupe, ali je ona značajno češća u grupi II u odnosu na grupu III, sa kraćim trajanjem terapije ( $p < 0.05$ ). Ujedno, značajno manji prosečni pad koncentracije hemoglobina imali su ispitanici grupe III ( $p < 0.01$ ). Kod približno istog broja muškaraca i žena primećena je leukopenija, neutropenija i trombocitopenija, dok je tešku trombocitopeniju doživeo jedan muškarac grupe I. Devetnaest bolesnika je zbog ovih nusefekata imalo modifikaciju doze lekova.

Prema našem istraživanju, žene su nešto češće imale anemiju, dok je učestalost ostalih citopenija bila skoro jednaka u oba pola. Modifikacije doze lekova usled ovih nusefekata nisu uticale na tok i trajanje terapije. Bitno je napomenuti da su bolesnici sa kraćim trajanjem terapije od 24 nedelje imali manje hematoloških nusefekata u odnosu na bolesnike sa 48 nedelja terapije. Navedene razlike otkrivaju potrebu eventualne korekcije terapijskog pristupa u zavisnosti od pola radi efikasnijeg savladavanja bolesti sa manje nusefekata. *Acta Medica Medianae 2010;49(2):9-14.*

**Ključne reči:** hronični hepatitis C, neželjeni efekti, muškarci, žene

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu<sup>1</sup>  
Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra u Nišu<sup>2</sup>

Kontakt: Jelena Radović  
Romanijska 2/4, 18000 Niš  
e-mail: jelenaradovic982@gmail.com

### Uvod

Terapija hronične hepatitis C infekcije pegilovanim-interferonom i ribavirinom je praćena brojnim nusefektima. Cilj našeg istraživanja bio je utvrđivanje učestalosti hematoloških nusefekata i njihovih eventualnih razlika kod muškaraca i žena tokom terapije hronične HCV infekcije, kao i njihov uticaj na terapijski tok i trajanje.

Istraživanjem je obuhvaćeno 55 bolesnika podeljenih u četiri grupe. Grupu I su činili bolesnici muškog pola koji su lečeni 48 nedelja (24 bolesnika); grupu II žene lečene 48 nedelja (14 bolesnica), grupu III muškarci lečeni 24 nedelje (14 bolesnika) i grupu IV žene lečene 24 nedelje (3 bolesnice). Ispitivani su sledeći hematološki parametri: broj leukocita, neutrofila, eritrocita, trombocita, koncentracija hemoglobina i hematokrit.

Ukupno 92% bolesnika imalo je hematološke nusefekte. Anemija je registrovana kod 35 bolesnika: u grupi I kod 71% muškaraca, u grupi II kod 86% žena i u grupi III kod 43% ispitanika. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti anemije kod bolesnika I i II grupe, ali je ona značajno češća u grupi II u odnosu na grupu III sa kraćim trajanjem terapije ( $p < 0.05$ ). Ujedno, značajno manji prosečni pad koncentracije hemoglobina imali su ispitanici grupe III ( $p < 0.01$ ). Kod približno istog broja muškaraca i žena primećena je leukopenija, neutropenija i trombocitopenija, dok je tešku trombocitopeniju doživeo jedan muškarac grupe I. Devetnaest bolesnika je zbog ovih nusefekata imalo modifikaciju doze lekova.

Prema našem istraživanju, žene su nešto češće imale anemiju, dok je učestalost ostalih citopenija bila skoro jednaka u oba pola. Modifikacije doze lekova usled ovih nusefekata nisu uticale na tok i trajanje terapije. Bitno je napomenuti da su bolesnici sa kraćim trajanjem terapije od 24 nedelje imali manje hematoloških nusefekata u odnosu na bolesnike sa 48 nedelja terapije. Navedene razlike otkrivaju potrebu eventualne korekcije terapijskog pristupa u zavisnosti od pola radi efikasnijeg savladavanja bolesti sa manje nusefekata.

## Cilj

Cilj našeg rada bio je utvrđivanje učestalosti pojave neželjenih hematoloških efekata i njihovih eventualnih razlika kod muškaraca i žena sa hroničnim hepatitisom C tokom terapije pegilovanim interferonom alfa-2a i ribavirinom, kao i njihov uticaj na terapijski tok i trajanje.

## Bolesnici i metodologija

Ovom retrospektivno-prospektivnom studijom je ispitano 65 bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom, od 2006. do 2009. godine, sa Klinike za infektivne bolesti u Nišu. Hronična HCV infekcija je dijagnostikovana ultrazvukom, biohe-mijskim i serološkim testovima (anti-HCV antitela) i potvrđena testom lančane reakcije polimeraze (PCR) (Amplicor Monitor Assay; Roche Molecular Systems) na Institutu za infektivne i tropske bolesti u Beogradu.

Terapija hronične HCV infekcije je sprovedena korišćenjem kombinovane terapije: Pegasys-a (Pegylated interferon alfa-2a; Hoffmann-La Roche Inc.) i Copegus-a (Ribavirin; Hoffmann-La Roche Inc.). Bolesnici sa genotipom virusa 1 i 4 su primali PEG-IFN tokom 48 nedelja u dozi od 180 µg jednom nedeljno supkutanom injekcijom i ribavirin u dozi od 1000-1200 mg/dnevno, per os; bolesnici sa genotipom virusa 2 i 3 primali su PEG-IFN tokom 24 nedelje od 180 µg jednom nedeljno i ribavirin 800-1000 mg/dan. Iz ispitivanja je isključeno 10 bolesnika sa akutnom HCV infekcijom, hroničnom bubrežnom bolešću na dijalizi ili prethodnom prisutnom citopenijom.

Svi ispitanici su praćeni klinički i biohe-mijski svakih 15 dana. Neželjene efekte terapije smo podelili na hematološke i nusefekte koji nisu hematološke prirode i potom ispitivali sledeće hematološke parametre: leukocite (WBC), neutrofile (NE), eritrocite (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT) i trombocite (PLT).

Doza PEG-IFN je smanjivana sa 180 µg na 135 µg ili 90 µg za svaki pad broja neutrofila od 250 ćelija/mm<sup>3</sup>, dok je doza ribavirina smanjivana na 600mg/dnevno pri nivou hemoglobina <100g/L, slično procedurama drugih autora (9,13).

Ukupno je analizirano 55 bolesnika podeljenih u četiri grupe: grupu I su činili ispitanici muškog pola sa genotipom virusa 1 i 4 (24 bolesnika), grupu II žene sa genotipovima 1 i 4 (14 bolesnika), grupu III muškarci sa genotipom virusa 2 i 3 (14 bolesnika) i grupu IV žene sa genotipom virusa 2 i 3 (3 bolesnice). Dvoje bolesnika je imalo mešovitu infekciju. Grupa IV je isključena iz istraživanja zbog malog broja ispitanika i nastavljeno je sa upoređivanjem grupa I, II i III, odnosno 52 bolesnika.

Pre početka terapije izvršen je patohistološki (PH) pregled jetre, osim kod bolesnika sa hemofilijom i von Willebrandovom bolešću (8 bolesnika). Fibrozne promene jetre su klasifikovane skalom F0-F4 prema Metavir skoring sistemu (14). Efikasnost terapije je ocenjivana virusnim odgovorom na kraju terapije (end of treatment response – ETR), nakon 24 odnosno 48 nedelja pomoću PCR testa. ETR je definisan kao odsustvo virusne HCV-RNK u serumu bolesnika na kraju tretmana (15,16).

Rezultati su izraženi kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD). Statistička značajnost je testirana Studentovim t-testom i Pearson-ovim koeficijentom korelacije; nivo verovatnoće (p) manji od 0.05 smatran je statistički značajnim. Obrada podataka je izvršena pomoću Microsoft Office Excel 2003 programskog paketa u Windows XP Profesional okruženju.

## Rezultati

Od ukupno 52 ispitanika, prosečne starosti 41±15 godina, 38 je bilo muškog (73%) i 14 ženskog (27%) pola. Virusni genotip 1 je bio najčešći među ispitanicima (69%), dok je put infekcije kod polovine bolesnika ostao nepoznat. Najveći broj bolesnika je imao stepen fibroze jetre F2 (28.8%) i broj kopija virusne RNK u serumu manji od 1 milion kopija/ml (34.6%). Detalji navedenih karakteristika bolesnika su prikazani u Tabeli 1.

Potpuni odgovor na terapiju je postiglo 76% bolesnika, ali bez značajne razlike u odnosu na pol. Neželjeni efekti terapije su bili prisutni kod značajnog broja bolesnika (92%). Čak 92% je imalo pad nivoa nekog od ispitivanih hematoloških parametara u odnosu na vrednosti sa početka terapije: sve žene (svi parametri, p<0.01), 92% muškaraca grupe I (svi parametri, p<0.01; PLT, p<0.05) i 86% muškaraca grupe III (WBC, p<0.05; RBC, HGB i HCT, p<0.01).

Citopeniju je imalo 86.5% bolesnika, po grupama: 83%, 100% i 78.6%. Anemija je registrovana kod 35 bolesnika (67.3%), leukopenija i neutropenija kod 31-og bolesnika (59.6%) i trombocitopenija kod 13 bolesnika (25%). Odnos citopenija po grupama je prikazan na Grafikonu 1.

Značajno niže vrednosti eritrocita (p<0.05), hemoglobina i hematokrita (p<0.01) na kraju tretmana su imale žene u odnosu na muškarce iz obe grupe. Međutim, većina njih je imala niže vrednosti ovih parametara i pre početka terapije (p<0.05). Iako je veći broj žena imao anemiju (86%), nismo našli značajnu razliku u odnosu na muškarce grupe I (71%), samo u odnosu na muškarce grupe III (43%, p<0.05). Istovremeno, veći broj žena je imao smanjenje hematokrita u odnosu na muškarce obe grupe (p<0.05). Srednje vrednosti pada nivoa hematoloških parametara su prikazane u Tabeli 2.

Kod obolelih žena postoji značajna korelacija između njihovih godina starosti i pada nivoa HGB-a (r=0.5, p<0.01), dok je u svim grupama bolesnika utvrđena značajna negativna korelaciju početnih vrednosti HGB-a i nivoa HGB-a na kraju terapije (r=0.5, r=0.6, r=0.87; p<0.01).

Neželjene efekte koji nisu hematološkog porekla imalo je 70% bolesnika. Dvoje bolesnika je doživelo težak neželjeni efekat i prekid terapije od nedelju dana (3.8%): pneumoniju (žena) i tešku trombocitopeniju sa hemoragičnim sindromom (PLT<30x10<sup>12</sup>/L) (muškarac grupe I).

Modifikaciju doze PEG-IFN i ribavirina imalo je 36.5% bolesnika u trajanju od 1 ili 2 nedelje, po grupama: 37.5%, 57% i 14%. Kod jednog muškarca grupe I smanjena je doza ribavirina, dok su se ostale modifikacije odnosile na PEG-IFN. Terapijski protokoli su sprovedeni do kraja kod svih bolesnika.

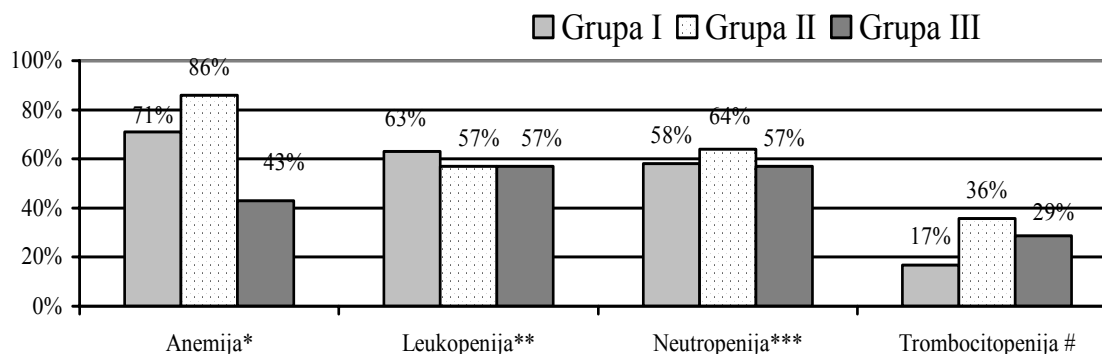
Tabela 1. Karakteristike bolesnika sa HCV infekcijom

	Grupa-1		Grupa-2		Grupa-3	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Genotip virusa						
Genotip 1	23	95.8	13	93	/	/
Genotip 2	/	/	/	/	1	7
Genotip 3	/	/	/	/	13	93
Genotip 4	/	/	/	/	/	/
Mešovita infekcija	1	4.2	1	7	/	/
PH nalaz jetre						
F0	0	0	3	21.4	0	0
F1	8	33.3	2	14.3	4	28.6
F2	7	29.2	2	14.3	6	42.8
F3	1	4.2	1	7	1	7
F4	3	12.5	5	35.7	1	7
Bez PH nalaza	5	20.8	1*	7	2	14.3
Način infekcije						
Nepoznat	11	45.8	11	78.6	4	28.6
Zloupotreba droge	8	33.3	2	14.3	9	64.3
Transfuzija	5	20.8	1	7	1	7
Broj kopija virusa u serumu						
< 1 milion/ml	10	41.7	5	35.7	3	21.4
1 do 5 miliona/ml	7	29.2	7	50	3	21.4
5 do 10 miliona/ml	1	4.2	2	14.3	3	21.4
> 10 miliona/ml	6	25	0	0	5	35.7

\* von Willebrandova bolest

Tabela 2. Srednje vrednosti pada nivoa hematoloških parametara

	WBC ( $\times 10^9/L$ )	NE ( $\times 10^9/L$ )	RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	HGB (g/L)	HCT (%)	PLT ( $\times 10^9/L$ )
Grupa I	0.67	0.48	0.52	22.8	4.98	33.4
Grupa II	1.2	0.77	0.66	24	4.87	67.4
Grupa III	1.6	1.30	0.47	5.25*	3.63	27.7

\* manji pad vrednosti u odnosu na grupu I i II,  $p < 0.01$ \*  $RBC < 4 \times 10^{12}/L$  za žene i  $< 4.2 \times 10^{12}/L$  za muškarce i/ili  $HGB < 120g/L$  za žene i  $< 130g/L$  za muškarce i/ili  $HCT < 36\%$  za žene i  $< 39\%$  za muškarce;\*\*  $WBC < 4 \times 10^9/L$ ; \*\*\*  $NE < 2.1 \times 10^9/L$ ; #  $PLT < 100 \times 10^9/L$ 

Grafikon 1. Odnos citopenija kod bolesnika po grupama

## Diskusija

Raširenost hepatitis C infekcije je veća kod muškaraca nego žena, što je prisutno i u našem istraživanju. Skoro tri puta više muških ispitanika je imalo HCV infekciju (73% prema 27%). Muškarci su verovatno izloženiji faktorima rizika za nastanak hepatitisa C, kao što je veća zloupotreba injekcionih droga, jer je sama osetljivost na virus HCV-a ista među polovima (6,12). Udeo u ovome ima i njihovo češće oboljevanje od hemofilije i primanje faktora koagulacije pre 1987. godine kada nije bilo testiranja krvi na ovaj virus (17).

Progresija akutne u hroničnu formu bolesti je manje verovatna kod žena, što važi i za uče-

stalost komplikacija, odnosno žene imaju 5% verovatnoće za razvoj ciroze jetre u odnosu na 20-30% verovatnoće kod muškaraca. Istovremeno, muškarci su četiri puta podložniji razvoju karcinoma jetre zbog HCV-a (11-13). U našoj studiji nije bilo značajne razlike u patohistološkim nalazima jetre među polovima.

Veća stopa spontane eliminacije HCV-a postoji kod žena, za šta još uvek nema objašnjenja (10-12). Poznato je da rani i snažni CD4+/Th1 imuni odgovor protiv HCV-a igra važnu ulogu u ozdravljenju (18). Prema nekim istraživanjima, ove razlike postoje zbog ženskog hormona estrogena koji štiti jetru od oštećenja, pri čemu njegov zaštitni efekat može nestati nakon menopauze. U

tom smislu su starije žene možda podložnije većem oštećenju jetre i nižoj stopi terapijskog odgovora. Uprkos tome, starije doba nije nepovoljan faktor za primenu ove terapije (11,19,20).

Takođe se navodi da žene imaju blago veći stepen potpunog terapijskog odgovora i da su izlečene u većem procentu, ali do sada nije utvrđena veza između pola i uspeha terapije (10-12,19). Mi nismo otkrili značajnu razliku među polovima u odnosu na terapijski odgovor.

Terapija pegilovanim interferonom i ribavirinom danas ima fundamentalnu ulogu u lečenju bolesnika sa hroničnim hepatitisom C. Neki autori navode da se ova terapija bolje toleriše u trajanju od 24 nego 48 nedelja i da je učestalost nusefekata, redukcije doze i prekida terapije značajno manja kod bolesnika sa kraćim trajanjem terapije (3,21). U našem slučaju, muškarci grupe III, lečeni 24 nedelje, imali su anemiju 1.5 i 2 puta manje od bolesnika lečenih 48 nedelja. Iako su i oni imali pad vrednosti hematoloških parametara, nismo našli značajnu razliku u odnosu na muškarce lečene 48 nedelja. Međutim, muškarci grupe III su imali značajno manji pad praćenih parametara od žena i manje njih je imalo anemiju (86% prema 43%,  $p < 0.05$ ). Iako je prihvaćeno da su neželjeni efekti terapije generalno isti za muškarce i žene, neke studije pokazuju da žene češće doživljavaju nusefekte, ali da su oni blaži i mogu se razviti kasnije tokom terapije (10,11).

Citopenije su najčešće komplikacije ove terapije, jer je čak 92% naših bolesnika imalo pad nivoa nekog ispitivanog hematološkog parametra. Anemija verovatno nastaje kombinacijom hemolize eritrocita ribavirinom i hematopoetskom supresijom kostne srži interferonom (22). Ribavirin biva koncentrisan u eritrocitima, što izaziva oksidativnu povredu ćelije, smanjuje aktivnost eritrocitne Na-K pumpe i povećava retikulocitozu i sekvestraciju eritrocita u mononukleusnom fagocitnom sistemu, skraćujući im time život (5,7,8). Kompenzatorna retikulocitoza je mnogo slabija kod ovih bolesnika, što ukazuje da supresija kostne srži interferonom sprečava adekvatnu retikulocitozu. Ovaj proces je generalno sporiji i može uticati na kontinuirani pad koncentracija hemoglobina tokom terapije (8,22).

Značajno niže vrednosti RBC-a ( $p < 0.05$ ), HGB i HCT-a ( $p < 0.01$ ) na kraju terapije imale su žene. Ujedno, veći broj žena je imao anemiju od muškaraca grupe I (86% prema 71%) međutim nismo utvrdili statistički značajnu razliku među njima. Značajna razlika je postojala u odnosu na muškarce lečene 24 nedelje ( $p < 0.05$ ). U sličnim studijama je takođe utvrđeno da su žene sklonnije razvoju anemije, a poznato je i da one prirodno imaju niže vrednosti hemoglobina pa tako i veći rizik za nastanak anemije, posebno žene sa menstrualnim ciklusima (11,22,23).

Stepen citopenija naših bolesnika bio je blagog do srednjeg stepena sa prosečnim padom hemoglobina kod žena od 22.1 g/L a kod muškaraca prve grupe 17.7 g/L. Pad hematokrita je iznosi 6.3% odnosno 5.5%, slično drugim istraživanjima (5,6). Ni jedan bolesnik nije imao pad HGB-a ispod 85g/L, što se smatra granicom teške anemije i što neki autori češće nalaze kod

žena. Isto tako se navodi da muški pol može imati veći pad HGB-a tokom terapije, što kod nas nije bio slučaj (23).

Prema literaturi, starije doba, ciroza jetre, oštećena funkcija bubrega, više vrednosti HGB-a na početku terapije, ženski pol i doza ribavirina su faktori povezani sa značajnijim smanjenjem HGB-a i razvojem anemije (5,13,22). Mi smo dobili značajnu pozitivnu korelaciju između starosti žena i većeg pada koncentracije HGB-a ( $r = 0.5$ ,  $p < 0.01$ ), što može značiti da su starije žene podložnije razvoju anemije tokom terapije. Takođe smo utvrdili značajnu negativnu korelaciju između viših početnih vrednosti HGB-a i većeg pada njegovog nivoa tokom terapije i to kod svih bolesnika.

U praksi se hematološki neželjeni efekti interferona i ribavirina rešavaju redukcijom doza ovih lekova (8,9,13). Devetnaest naših ispitanika (36.5%) je imalo modifikaciju doze lekova u trajanju od jedne ili dve nedelje. Samo je kod jednog muškarca sa teškom trombocitopenijom grupe I došlo do smanjenja doze ribavirina, dok su se ostale modifikacije odnosile na PEG-IFN.

Važno je rano redukovati dozu ribavirina kod bolesnika sa izraženim padom HGB-a radi bezbednog nastavka terapije, dok se prekid unosa ribavirina preporučuje u slučaju ozbiljne anemije (HGB < 85g/L ili HCT < 26%) (5,21). Takođe, poželjno je održavati optimalne ili približno optimalne doze PEG-IFN i ribavirina što je duže moguće. Trenutno preporučeni cilj je da se održi makar 80% doze lekova bar 80% trajanja terapije, jer bolesnici koji uspeju u tome imaju veće šanse za postizanje SVO-a (24,25). Zbog jasne veze koncentracije ribavirina i stope SVO-a, poželjno je ako je moguće ne smanjivati njegovu dozu. Shodno tome, režimi u kojima se postepeno smanjuje doza ribavirina (za po 200mg) su možda pogodniji u sprečavanju razvoja anemije, a sa održanjem velike verovatnoće postizanja SVO-a (5,13,25).

Uzrok neutropenije i trombocitopenije je obično interferonski indukovana supresija kostne srži. Neutropenija može povećati rizik za razvoj infekcije, posebno kod broja neutrofila ispod 500 ćelija/mm<sup>3</sup>. Prema pojedinim autorima trombocitopenija se retko klinički manifestuje i samo 5% bolesnika zahteva redukciju doze lekova. Prekid terapije se preporučuje kada broj trombocita padne ispod 30x10<sup>9</sup>/L. Broj neutrofila i trombocita kao i nivo hemoglobina se brzo vraćaju na normalne vrednosti nakon prekida terapije (8,10,22,26).

U našoj studiji približno isti broj muškaraca i žena je imao leukopeniju, neutropeniju i trombocitopeniju i nije bilo značajne razlike među ovim hematološkim parametrima. Ispitanik grupe I sa teškom trombocitopenijom morao je prekinuti terapiju na nedelju dana. Težak oblik neutropenije ili trombocitopenije je veoma redak nusefekt koji se javlja kod manje od 2% bolesnika (5). Redukcija doze PEG-IFN je neophodna kada nivo neutrofila padne ispod 750 ćelija/mm<sup>3</sup>, dok se unos prekida ako broj neutrofila bude ispod 250 ćelija/mm<sup>3</sup> (5,26). Osamnaest naših bolesnika je imalo modifikaciju doze PEG-IFN. Međutim, modifikacije doza lekova i prekidi terapije nisu uticali na očekivani stepen ETR-a naših bolesnika.

## Zaključak

Tokom terapije pegilovanim interferonom i ribavirinom ženski pol je u većem broju imao anemiju. Podložnost anemiji je možda uvećana zbog uobičajeno nižih vrednosti parametara anemije kod žena.

Učestalost leukopenije, neutropenije i trombocitopenije je bila ista među polovima.

Doze lekova su modifikovane kod devetnaest bolesnika ali nisu uticale na ukupno trajanje terapije i očekivani stepen ETR-a.

Grupa muškaraca lečenih 24 nedelje je imala manje hematoloških nusefekata.

Problemi opisani u našem istraživanju otkrivaju potrebu možda drugačijeg pristupa lečenju bolesnika u zavisnosti od pola.

## Literatura

- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13(17):2436-41.
- Dusheiko G. Hepatitis C. *Medicine* 2007;35(1):43-8.
- Witthöft T, Möller B, Wiedmann KH, Mauss St, Link R, Lohmeyer J, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C in Clinical Practice: The German Open Safety Trial. *J Viral Hepat* 2007;14(11):788-96.
- National Digestive Diseases Information Clearinghouse. Chronic Hepatitis C: Current Disease Management [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2006 Nov [cited 2008 Dec 8]. Available from: <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/chronichepc/>.
- Craxi A, Laffi G, Zignego AL. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease. *Mol Aspects Med* 2008;29(1-2):85-95.
- Kostić V, Đorđević M, Popović L, Kostić E, Đorđević J, Paunović K. Hronična bubrežna insuficijencija udružena sa virusnima hepatitisa B i C kao terapijski problem. *Acta Medica Medianae* 2008;47(3):5-8.
- Kostić V, Jovanović B, Jovanović M, Konstantinović Lj, Vrbic M. Savremeni terapijski pristup obolelima od hroničnog hepatitisa C. *Acta Medica Medianae* 2003;42(2):55-8.
- National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002 (June 10-12, 2002). *Gastroenterology* 2002;123(6):2082-99.
- Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(1):124-9.
- Palmer M, editor. Women's Issues With Hepatitis C - Side Effect Management [Internet]. Plainview (NY): Penguin Putnam; [2004?] [cited 2009 Oct 21]. Available from: <http://www.liverdisease.com/womenhcv.html>
- Highleyman L. Women and HCV [Internet]. San Francisco (CA): Hepatitis C Support Project; c2005 [cited 2009 Oct 21]. Available from: <http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepc/wmnlng.html>
- Wang YH, Guy R, Hellard M. The Victorian hepatitis C education program for GPs—an evaluation. *Aust Fam Physician* 2009;38(9):749-52
- Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(6):699-709.
- The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
- Idrees M, Riazuddin S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naïve chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:5.
- Alaimo G, Di Marco V, Ferraro D, Di Stefano R, Porrovecchio S, D'Angelo F, et al. Different doses of consensus interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 relapsed after interferon monotherapy: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2006;12(42):6861-4.
- Maor Y, Bashari D, Kenet G, Lalezari S, Lubetsky A, Luboshitz J, et al. Hepatitis C at the Israeli national hemophilia center. *Haemophilia* 2006;12(1):68-74.
- Guobuzaitė A, Chokshi S, Balciūniene L, Voinic A, Stikleryte A, Zagminas K, et al. Viral clearance or persistence after acute hepatitis C infection: interim results from a prospective study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2008;44(7):510-20.
- Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, et al. Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Older Women Infected with Hepatitis C Virus of Genotype 1b in High Viral Loads. *Dig Dis Sci* 2009;54(6):1317-24.
- Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T et al. Necessities of Interferon Therapy in Elderly Patients with Chronic Hepatitis C. *Am J Med* 2009;122(5):479-86.
- Nomura H, Tanimoto H, Kajiwara E, Shimono J, Maruyama T, Yamashita N, et al. Factors Contributing to Ribavirin-Induced Anemia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(11):1312-7
- Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 2009;169(4):357-63.
- Sulkowski MS. Anemia in the treatment of hepatitis c virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;37(S4):S315-S322.
- Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015-23.
- Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132(1):103-12.
- Rötman Y, Katz L, Cohen M, Cohen-Ezra O, Manhaim V, Braun M, et al. Low weight predicts neutropenia and peginterferon alfa-2a dose reductions during treatment for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16(5):340-5.

## POSSIBLE DIFFERENCES IN HEMATOLOGICAL ADVERSE EFFECTS IN MALES AND FEMALES DURING CHRONIC HEPATITIS C INFECTION THERAPY

*Jelena Radović, Branislav Jovanović, Jovana Đorđević, Ljubica Jevremović and Stevan Vujić*

Chronic HCV infection therapy with pegylated-interferon plus ribavirin is associated with many adverse effects. The aim of our study was to determine the incidence of hematological adverse effects and their possible differences in males and females during chronic HCV infection therapy, as well their influence on the therapy course and duration.

The study involved 55 patients divided into four groups. Group I comprised male patients treated for 48 weeks (24 patients); group II - females treated for 48 weeks (14 patients); group III - males treated for 24 weeks (14 patients) and group IV - females treated for 24 weeks (3 patients). The following hematological parameters were examined: leukocyte, neutrophil, erythrocyte and thrombocyte count, hemoglobin concentration and hematocrit.

Ninety-two percent of patients had hematological adverse effects in total. Anemia was registered in 35 patients: in 71% of males in group I, 86% of females in group II, and in group III in 43% of cases. There is no statistically significant difference in the incidence of anemia between groups I and II patients, but it is relevantly more frequent in group II compared to group III, with the shorter duration of treatment ( $p < 0.05$ ). Additionally, significantly lower average hemoglobin concentration decrease was reported in subjects of group III ( $p < 0.01$ ). Leucopenia, neutropenia and thrombocytopenia were noticed in approximately the same number of males and females, while one male in group I suffered from severe thrombocytopenia. Nineteen patients had to have medications dose modification due to these side effects.

According to our research, females suffered from anemia more frequently, while the frequency of other cytopenias was almost equal between genders. The medications dose modifications due to these side effects did not influence the therapy course and duration. It is important to note that the patients with 24-week-therapy had less hematological side effects compared to the patients treated for 48 weeks. The indicated differences reveal the need for possible corrections in therapeutic approach according to patient gender in order to achieve effective disease management with less adverse effects. *Acta Medica Medianae 2010; 49(2):9-14.*

**Key words:** *chronic hepatitis c, adverse effects, male, female*