

REAȚIILE ADVERSE ALE TRATAMENTULUI HEPATITEI CRONICE VIRALE C

AURA SÎNPETREAN, DAN L. DUMITRAȘCU

Clinica Medicală II, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

Rezumat

Hepatita cronică virală C (HVC) este una dintre cele mai frecvente boli cronice, calea principală de transmitere fiind prin sânge și produse de sânge. Tratamentul standard actual se bazează pe combinația dintre interferon-alfa-2 pegilat (PEG-IFN), combinat cu ribavirină (RBV).

Eficiența acestei terapii este dovedită prin trialuri multicentrice pe un număr mare de pacienți. Din păcate, terapia combinată cu PEG-IFN și RBV implică o serie de efecte adverse care impun evaluare și monitorizare strictă a pacienților.

Efectele adverse cele mai comune sunt: manifestări sistemice pseudogripale, hematologice, psihice, neurologice, tiroidită autoimună etc. În afară de aceste patru mari categorii, pacienții tratați cu PEG-IFN și RBV mai pot prezenta: alopecie, insomnie, tulburări de vedere și de auz, anorexie, pneumonite interstițiale, pancreatită, boli inflamatorii intestinale, psoriazis.

Managementul reacțiilor adverse (RA) ale terapiei cu PEG-IFN și RBV presupune evaluarea periodică a pacienților, iar odată cu apariția efectelor adverse este necesară adaptarea unei strategii terapeutice eficiente pentru minimizarea RA și maximizarea răspunsului terapeutic.

Cuvinte cheie: Peginterferon, Ribavirină, hepatită cronică virală C, efecte adverse.

SIDE EFFECTS OF THE CHRONIC VIRAL C HEPATITIS

Abstract

Chronic viral hepatitis (VCH) is one of the most common chronic diseases. Main transmission ways are represented by blood and blood products. The standard therapy is based on the combination of alpha-pegylated interferon (PEG-IFN) plus ribavirin (RBV). The efficiency of this therapy was proved by several trials. Unfortunately, the PEG-IFN plus RBV therapy implies several side effects requiring a rigorous follow-up of the patients.

Most common side effects are: pseudoflu, hematological, psychical, neurological, autoimmune thyroiditis etc. Other encountered side effects are alopecia, insomnia, sight and hearing troubles, anorexia, interstitial pneumonia, pancreatitis, inflammatory intestinal diseases, psoriasis.

The management of side effects supposes periodical evaluation of the patients; when side effects occur, an efficient strategy is necessary to fight these side effects.

Keywords: pegylated interferon, ribavirin, chronic viral C hepatitis, side effects.

Introducere

Terapia standard actuală a hepatitei cronice virale C (HVC) este reprezentată de combinația interferon pegylat plus ribavirină (PEG-IFN/RBV) [1]. Eficiența terapiei

combinată cu PEG-IFN/RBV în tratamentul hepatitei cronice virale C, a îmbunătățit substanțial în ultimii ani speranța de eradicare a infecției cu HVC, lucru dovedit de procentul mai mare al pacienților cu răspuns virologic susținut (RVS). Din nefericire efectele adverse apărute în cursul terapiei cu PEG-IFN/RBV sunt comune și pot avea ca rezultat întreruperea terapiei la 10-15 % din pacienți [2].

Articol intrat la redacție în data de: 13.05.2010

Acceptat în data de: 15.06.2010

Adresa pentru corespondență: aura_cosmina@yahoo.com

Majoritatea pacienților prezintă efecte adverse de tip pseudogripal, hematologice, psihiatrice, autoimune, care de obicei pot fi controlate prin măsuri suportive și/sau ajustarea dozelor. În cazurile severe este necesară intervenția unei echipe de specialiști care să evalueze statusul pacientului și să adopte o strategie de tratament eficientă. În prezent sunt accesibile alternative terapeutice: antidepresive, analgezice, factori de stimulare a coloniilor, substituție hormonală tiroidiană, strategii care permit continuarea terapiei combinate în primele 12 săptămâni când este esențială. În cazurile severe poate fi necesară întreruperea terapiei.

Referatul de față trece în revistă reacțiile adverse (RA) la tratamentul antiviral al HCV, prezentând atât RA frecvente, cât și cele mai rare.

Reacții adverse comune

Manifestări sistemice pseudogripale

Febra, artalgia, mialgia, cefaleea apar la câteva ore de la injectarea PEG-IFN și au o durată de 24-48 ore. Este recomandată administrarea de acetaminofen până la 2g/24h și hidratarea corespunzătoare. Trebuie evitată administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) de tip Diclofenac, Ibuprofen, datorită riscului crescut de apariție a insuficienței renale acute și administrarea de aspirină la pacienții care asociază și trombocitopenie [3,4].

Manifestări hematologice

Efectele adverse hematologice ale terapiei cu PEG-IFN/RBV sunt cele mai comune modificări de laborator, care impun scăderea dozelor sau administrare discontinuă și sunt reprezentate de neutropenie, trombocitopenie, anemie [5].

20% dintre pacienții tratați cu PEG-IFN/RBV prezintă anemie cu grade de severitate de la ușoară până la moderată. Anemia este probabil multifactorială în majoritatea cazurilor. Un grad de hemoliză este universal la pacienții tratați cu RBV, la care se asociază supresia medulară a eritropoezei dată de interferon. Managementul anemiei dată de terapia combinată este reducerea dozei de RBV când valoarea HB scade sub 10g/dl, cu reevaluare la 2 săptămâni. Pacienții cu boală ischemică cardiovasculară și boală ischemică vasculocerebrală necesită scăderea dozelor de RBV și/sau asocierea de terapie cu eritropoietină, care ameliorează simptomatologia anemiei

și îmbunătățește calitatea vieții și scorurile de fatigabilitate, astfel permițând menținerea dozelor de RBV, cu obținerea răspunsului virologic susținut [6]. În cazurile cu anemie severă este indicată reducerea dozelor de PEG-IFN și RBV (tabel 1) și asocierea de eritropoietină sau chiar întreruperea terapiei combinate, uneori fiind necesară transfuzia de sânge (foarte rar, 0,2% din cazuri).

Neutropenia apare în 18-20% din cazurile tratate cu PEG-IFN și RBV, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a infecțiilor bacteriene [4,6]. Reducerea dozelor este recomandată când valoarea neutropeniei este $<750/\mu\text{L}$.

La pacienții cu neutropenie ($<500/\mu\text{L}$) poate fi utilă administrarea de factori de stimulare a coloniilor (G-CSF) pentru a crește numărul de neutrofile peste $500/\mu\text{L}$. Pacienții la risc pentru apariția infecțiilor sunt cei cu ciroză hepatică, pacienții cu imunosupresii sau cei cu neutropenii severe [2].

Trombocitopenia ușoară-moderată este mai frecventă la pacienții cu fibroză hepatică severă și complică terapia cu IFN. Trombocitopenia este rezultatul supresiei medulare cauzate de acțiunea PEG-IFN, prin multiple mecanisme: deficit relativ de trombopoietină sau sechestrarea imun-mediată a trombocitelor. Trombocitopenia este mai importantă la pacienții cu monoterapie cu PEG-IFN, explicația fiind că asocierea RBV are ca rezultat trombocitoză reactivă la anemia hemolitică RBV-indusă [2]. Este indicată scăderea dozelor de PEG-IFN la valori ale trombocitelor <50000 , iar întreruperea terapiei când valoarea scade sub 30000 [2,4].

Tulburări psihice și neurologice

Cele mai comune tulburări psihice întâlnite la pacienții în tratament cu PEG-IFN și RBV sunt: depresia, insomnia, fatigabilitatea, anxietatea, tulburări de concentrare, labilitatea emoțională [7,8] și reprezintă 9 din 21 cele mai frecvente efecte adverse și, respectiv, 6 din 24 efecte adverse mai puțin frecvente. Depresia asociată tratamentului cu PEG-IFN și RBV a fost raportată la 10-40% din pacienți [8], fiind direct relaționată cu durata tratamentului, precum și cu doza administrată, mai frecvent asociată terapiei cu PEG-IFN. Debutul simptomatologiei este în primele 2 săptămâni de tratament, până la 12 săptămâni, iar evoluția înspre forme severe (ideea suicidala sau psihoză) impune întreruperea terapiei cu PEG-IFN, evaluare psihiatrică și tratament adecvat [8,9].

Tabel 1. Criterii de reducere a dozei de PEG-IFN și RBV în anemia indusă de terapie.

Parametri hematologici	Criterii de reducere a dozelor	Criterii de întrerupere
Hemoglobina (pacienți fără istoric de boli cardiovasculare ischemice sau boli cerebrovasculare)	Hb $<10\text{g/dl}$, reducerea dozei RBV cu 200-400 mg/zi	Hb $<8,5\text{g/dl}$
Hemoglobina (pacienți cu istoric de boli cardiovasculare ischemice sau boli cerebrovasculare)	Scăderea Hb cu peste $2\text{g/dl}/4$ săptămâni, în orice moment al terapiei: reducerea dozei de RBV cu 200-400mg/zi și reducerea dozei de PEG-IFN cu 25-50%.	Hb $<12\text{g/dl}$ după 4 săptămâni de la reducerea dozelor.

Alte tulburări de tip: tulburări de comportament, agresivitate, agitație, nervozitate, tulburări de somn, apatie, scăderea libidoului pot apărea sub terapia cu PEG-IFN. Rar au fost citate și tentative de suicid (<1%), ideatie suicidală (<5%), psihoză, halucinații [8,10]. Managementul acestor tulburări obligă evaluarea pacientului din punct de vedere al istoricului familial și personal de patologie psihiatrică, evaluarea periodică psihiatrică a tuturor pacienților aflați sub tratament cu PEG-IFN/RBV, cu reconsiderarea oportunității terapeutice (terapie psihiatrică, reducerea sau întreruperea terapiei cu PEG-IFN/RBV) [2,5,11].

Manifestările sistemului nervos central asociate tratamentului cu PEG-IFN/RBV sunt reprezentate mai frecvent de cefalee, xerostomie, confuzie, tremor, ataxie, nevralgie, vertij, hipoestezie, hiperestezie, parestzie, migrenă, hipersudorație, modificări care nu necesită reducerea dozelor de PEG-IFN/RBV [8,11]. Întreruperea terapiei este indicată în cazul apariției tulburărilor de conștiență de la obnubilare până la comă, convulsii, neuropatie motorie sau senzitivă, manifestări ischemice sau hemoragice cerebrovasculare, situații descrise rar în literatură ca fiind asociate terapiei cu PEG-IFN/RBV [4,11].

Tulburări autoimune

Tulburările autoimune cele mai comune descrise sunt tiroidita Hashimoto cu hipotiroidism, hipertiroidism, care apare la 10-15% dintre pacienții tratați cu IFN, sindrom lupus-like, vasculite [11]. Mai rar au fost citate: hepatită autoimună, boala celiacă, trombocitopenie autoimună, artrita autoimună, pneumonite, hipopituitarism, lichen plan, miastenia gravis [7,9,12]. În cazul apariției tiroiditei Hashimoto cu hipotiroidism, hipertiroidism manifest clinic este necesară evaluare și terapie endocrinologică, fiind recomandată reducerea dozelor de PEG-IFN/RBV sau chiar întreruperea terapiei. Apariția oricăror tulburări autoimune manifeste clinic implică obligatoriu reevaluarea și reconsiderarea terapiei cu PEG-IFN/RBV [7,9,10].

Reacții adverse mai puțin frecvente

Au fost raportate într-un procent de sub 1% tulburări ale sistemului imunitar: sarcoidoză, exacerbări ale sarcoidozei, purpură trombocitopenică idiopatică; tulburări metabolice și de nutriție: diabetul zaharat; tulburări oculare: pierderea acuității vizuale, hemoragii retiniene, obstrucția arterei retiniene, obstrucția venei retiniene, edem papilar, nevrită optică; tulburări cardiace: aritmii cardiace, ischemie cardiacă, infarct miocardic, insuficiență cardiacă; tulburări respiratorii: boală pulmonară interstițială; tulburări gastro-intestinale: pancreatită, colită ischemică sau ulcerativă; tulburări musculo-scheletice și ale sistemului conjunctiv: rabdomioliză, miozită; tulburări renale: insuficiență renală, alterare a funcției renale; afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: necroză la locul injectării, necroliză epidermică toxică, sindrom Steven Johnson, eritem multiform [9].

Având în vedere că incidența acestor efecte adverse este scăzută, decizia de a reduce dozele sau de sistare a terapiei trebuie individualizată pentru fiecare pacient, evaluând istoricul personal, patologia asociată, precum și aderența pacientului la tratament.

În concluzie, terapia combinată cu PEG-IFN/RBV este o alternativă eficientă în inducerea unui răspuns virusologic susținut în tratamentul hepatitei cronice cu virus C, dar care necesită un management activ și o cunoaștere profundă a toxicității atât a PEG-IFN-ului, cât și a RBV-ei. Managementul efectelor adverse ale terapiei combinate presupune intervenția atât a medicului curant, cât și a unei echipe care să evalueze sistematic pacientul, în așa fel încât să se obțină un răspuns virusologic susținut, cu controlul strict al complicațiilor ce pot să apară consecutiv efectelor adverse asociate terapiei combinate. Echipa implicată în urmărirea pacientului tratat cu PEG-IFN/RBV trebuie să evalueze din punct de vedere al efectelor adverse comune și mai puțin comune, cu aprecierea necesității reducerii dozelor sau chiar a întreruperii terapiei. Toți pacienții aflați sub terapie cu PEG-IFN/RBV vor prezenta efecte adverse. Urmărirea din timp și evaluarea periodică a apariției efectelor adverse, precum și intervenția terapeutică în cazul apariției acestora, scade rata întreruperii terapiei, astfel îmbunătățind eficiența terapiei hepatitei C. Studiile recente au demonstrat că aderența la terapie în primele 12 săptămâni de tratament este esențială pentru obținerea unui răspuns virusologic susținut. Scăderea dozelor în această perioadă poate compromite strategia terapeutică, prin urmare este necesar managementul strict al efectelor adverse, care apar mai frecvent în aceste prime 12 săptămâni de terapie combinată. În prezent sunt accesibile o gamă largă de terapii care să combată aceste efecte adverse: antidepresive, analgezice, factori de creștere și care vor crește aderența pacientului la terapie, îmbunătățind rata răspunsului virusologic. În viitor, scopul este elaborarea unei strategii terapeutice care să obțină un răspuns virusologic susținut cu minimum de efecte adverse.

Bibliografie

1. Grigorescu M, Stanciu C. Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale. Ed Med Univ I Hațieganu Cluj, 2010.
2. Aspinall RJ, Pockross PJ. Review article: the management of side-effects during therapy for hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 917-929.
3. Braga EL, Lyra AC, Nascimento L. Daily interferon induction regimen using different manufactured Interferons (alpha-2A or alpha-2B) in combination with Ribavirin for treatment of chronic hepatitis C: a prospective randomized study. Arq Gastroenterol 2006; 43(4): 275-278.
4. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology 2009, A Clinical textbook, Management of adverse drug reaction, cap 15: 245-251.
5. Dienstag JL, Mchutchison JG. Duke Clinical Research Institute, American Gastroenterological Association Technical

Review on the Management of Hepatitis C; Gastroenterology 2006; 130: 231–264.

6. Bagheri H, Pharm.D, Fouladi A. Follow-up of Adverse Drug Reactions from Peginterferon alfa-Ribavirin Therapy. Pharmacotherapy 2004; 24(11):1546-1553.

7. Ward RP, M.D, PH.D, Using Pegylated Interferon and Ribavirin to Treat Patients with Chronic Hepatitis C. American Family Physician 2005; 72(4): 655-662.

8. Bourgeois JA, M.D., O.D., Rossaro L, M.D., Canning RD, Ph.D. Depression as Co-Pilot: Clinical Implications of Hepatitis C and Interferon/Ribavirin Treatment; Psychiatric Times 2005; 22

9. Fried MV. Side Effects of Therapy of Hepatitis C and Their Management, Hepatology, vol.36, no.5, 2002, S237-S244.

10. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N Engl J Med 2008; 359(23):2429-2441.

11. Shiffman ML, Side effects of medical therapy for chronic hepatitis C; Annals of Hepatology 2004; 3(1): 5-10

12. Simeon MG, Burlaud A, Young J, Pelletier G, Buffet C. Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of hepatitis C. World J Gastroenterol 2009; 15(3): 328-333.