

## ERITROPOIETINA SERICĂ LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C TRATAȚI CU PEGILATINTERFERON ALFA2A ȘI ALFA2B ȘI RIBAVIRINĂ

OLGA ORĂȘAN<sup>1</sup>, NICOLAE REDNIC<sup>1</sup>, ANGELA COZMA<sup>1</sup>,  
ADELA-VIVIANA SITAR-TAUT<sup>2</sup>, DOREL SÂMPELEAN<sup>1</sup>,  
LJUBOMIR PETROV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medicală IV, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Universitatea "Babeș Bolyai"

<sup>3</sup>Clinica Hematologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

### Rezumat

**Obiective.** Anemia este o complicație frecventă la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați antiviral. Ne-am propus evaluarea influenței eritropoietinei serice asupra anemiei la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați antiviral și compararea valorilor eritropoietinei serice inițiale (0 săptămâni de terapie) la pacienții cu hepatită cronică B și C.

**Material și metodă.** Am efectuat un studiu prospectiv, longitudinal, observațional, desfășurat între 2006-2009 în Cluj-Napoca, pe 82 pacienți cu hepatită cronică virală C, care au urmat tratament cu pegilatinterferon alfa-2a sau alfa-2b ribavirină, în dozele recomandate în funcție de greutate și 36 pacienți cu hepatită cronică virală B tratați cu pegilatinterferon alfa-2a timp de 48 săptămâni. Un alt grup a fost format din 33 voluntari sănătoși.

**Rezultate.** Valoarea eritropoietinei serice inițiale este semnificativ mai mare la pacienții cu hepatită cronică virală C și B față de sănătoși, fără a exista diferențe semnificative între etiologii. Evoluția eritropoietinei serice este de tip cuadric, urmărind evoluția anemiei pe parcursul și după terapia antivirală la pacienții cu hepatită cronică virală C. Eritropoietina serică inițială și creșterea ei între 0-12 săptămâni de terapie cu pegilatinterferon și ribavirină sunt factori predictori independenți pentru apariția anemiei la 3 luni de terapie la acești pacienți. Sinteza eritropoietinei endogene în primele 3 luni de tratament antiviral este suboptimală la pacienții cu hepatită cronică virală C.

**Concluzii.** Nivelul eritropoietinei serice inițiale prezice apariția anemiei de la 12 săptămâni de terapie, la pacienții cu hepatită cronică virală C, motiv pentru care ar putea fi utilizată în evaluarea inițială a acestor pacienți.

**Cuvinte cheie:** eritropoietina, HCV, HVB, răspuns viral susținut, anemie.

## SERUM ERYTHROPOETIN IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C PATIENTS TREATED WITH PEGYLATINTERFERON ALFA-2A AND ALFA-2B AND RIBAVIRINUM

### Abstract

**Aim.** The aim of the research is the study on the long run of the level of serum erythropoietin in chronic viral hepatitis C patients treated with pegylatinterferon and ribavirin; the assessment of serum erythropoietin as predictor for the onset of anemia, the comparison of the values of initial serum erythropoietin in chronic viral hepatitis B and C patients.

**Method.** In this prospective study, carried out in Cluj-Napoca in the timeframe 2006-2009, we observed 82 patients with viral chronic hepatitis C with underwent treatment with pegylatinterferon alfa2a or alfa2b and ribavirin, as well as 48 patients with viral chronic hepatitis B treated with pegylatinterferon. Another group

consisted of 33 healthy volunteers.

**Results.** *The value of initial serum erythropoietin is higher in patients with viral chronic hepatitis B or C than in the healthy ones, the evolution of serum erythropoietin is of quadric type, following the evolution of the anemia during and after the antiviral therapy. The initial serum erythropoietin is a predictor for the onset of anemia 3 months after the therapy, respectively for the sustained viral response. The synthesis of erythropoietin is inadequate in viral chronic hepatitis C patients.*

**Conclusion.** *The level of initial serum erythropoietin predicts the onset of anemia 3 months after the therapy, respectively for the sustained viral response, for which reason it could be used in the initial assessment of patients with viral chronic hepatitis C about to be treated with antiviral medication.*

**Keywords:** viral chronic hepatitis, VHB, VHC, erythropoietin, viral response, anemia.

## Introducere

Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, afectând aproximativ 170 milioane de oameni, aproximativ 3% din populația globului [1-3]. Prevalența anticorpilor anti VHC în România este de 4,58% [4-6]. În țara noastră predomină genotipul 1 al VHC în proporție de 99,3% [7]. Studiile raportează o rată a răspunsului viral susținut (RVS) între 34-52% la pacienții infectați cu genotipul 1 al virusului C [8-10].

Hepatita cronică virală este o boală progresivă, chiar dacă ritmul de progresie este lent. La pacienții cu răspuns terapeutic incomplet sau la cei fără răspuns viral, infecția se cronicizează (55-80%) [1], există un risc crescut de progresie a bolii spre ciroză hepatică (la 20% dintre pacienți într-un interval mediu de 20 de ani) [11] sau hepatocarcinom (risc de 1,4-6,9%/an) [1,12-17].

Asocierea pegilatinterferon (PegIFN) alfa-2a sau alfa-2b cu ribavirină (RBV) este noul standard terapeutic în VHC [16]. Tratamentul vizează eradicarea virusului C din toate compartimentele: ser, țesut hepatic, celule mononucleare periferice; prevenirea, stabilizarea sau reducerea leziunilor morfologice hepatice, profilaxia cirozei și a carcinomului hepatocelular; reducerea infecțiozității pacienților; influențarea favorabilă a manifestărilor extra-hepatice asociate infecției cu VHC și ameliorarea calității vieții [18]. Tratamentul antiviral combinat produce însă efecte adverse multiple. Aproximativ 10-14% dintre pacienții urmăriți în trialuri mari randomizate întrerup terapia datorită apariției efectelor adverse severe [19,20]. Anemia este o manifestare hematologică comună pe parcursul tratamentului antiviral (concentrația de hemoglobină (Hb) sub 12 g/dl, cu o scădere medie = 3,7 g/dl la 52 % dintre pacienți), atât datorită supresiei medulare induse de PegIFN, cât și hemolizei induse de RBV. Anemia se poate asocia cu scăderea calității vieții și cu necesitatea reducerii dozelor de ribavirină (la 22% dintre bolnavi), situație care atrage după sine de cele mai multe ori și un răspuns mai

slab la tratamentul antiviral [21-23].

Eritropoietina (EPO) este un hormon produs la nivelul rinichilor în proporție de 95% și la nivel hepatic (5%), care acționează la nivelul măduvei osoase, crescând numărul celulelor progenitoare ale seriei eritroide, fiind un factor antiapoptotic și mitogen. Numeroase studii au dovedit eficacitatea EPO umane recombinante în tratamentul anemiei induse de tratamentul antiviral [24-26]. Studiul își propune caracterizarea comportamentului nivelului seric al EPO pe parcursul și în primele 6 luni după terminarea terapiei cu PegIFN ± RBV, la pacienții cu VHC și hepatită cronică virală B (VHB); studierea valorii predictive a nivelului seric de EPO și a variației acesteia în primele 12 săptămâni de tratament pentru apariția și severitatea anemiei la acești pacienți.

## Material și metodă

Am efectuat un studiu prospectiv, longitudinal, observațional desfășurat în Clinica Medicală IV Cluj Napoca între 2006-2009, pe un număr de 82 pacienți cu VHC, 36 de pacienți cu VHB și 33 de voluntari sănătoși.

Au fost incluși în studiu pacienți cu hepatită cronică virală confirmată pe baza determinărilor de antigen: antigen HBs, antigen HBe, respectiv anticorpi anti HBe pentru hepatita cronică virală B (HVB), anticorpi anti HCV pentru HCV, prezenți timp 6 luni și pe baza viremiilor pozitive ARN VHC (HCV), respectiv AND VHB (HVB) determinate prin metoda PCR. Viremiile s-au efectuat la 12 săptămâni pentru evaluarea răspunsului viral precoce (RVP), la 24 de săptămâni la cei cu răspuns viral precoce parțial și la 72 de săptămâni (pentru evaluarea RVS). Puncția biopsie hepatică s-a efectuat la toți pacienții cu hepatită cronică, înainte de începerea tratamentului (între 2 și 16 luni), pentru determinarea gradului de activitate și stadiului bolii. S-au utilizat scorul METAVIR pentru pacienții cu hepatită cronică virală C și scorul Knodell pentru cei cu hepatită cronică virală B.

Pacienții au urmat tratament antiviral conform recomandărilor actuale; cei cu HCV cu PegIFN alfa-2a sau alfa-2b și RBV și bolnavii cu HVB cu PegIFN alfa-2a.

Articol intrat la redacție în data de: 15.11.2010

Acceptat în data de: 23.11.2010

Adresa pentru corespondență: olgaorasan@yahoo.com

Tratamentul administrat a fost cel recomandat genotipului 1 viral. Dozele de PegIFN alfa-2a, alfa-2b și RBV utilizate sunt reprezentate în tabelul nr. I. Nici un pacient nu a necesitat reducerea dozelor sau întreruperea temporară a tratamentului cu RBV sau PegIFN. Durata tratamentului antiviral a fost de 48 de săptămâni la majoritatea pacienților (72 – 85,71%). 8 pacienți (9,52%) au întrerupt tratamentul datorită lipsei de răspuns viral precoce (scăderea  $\leq 2 \log_{10}$  a ARN – VHC după 12 săptămâni de terapie). Pacienții (4 – 4,76%) care au avut RVP parțial (viremie detectabilă dar scădere  $\geq 2 \log_{10}$  a ARN – VHC după 12 săptămâni de terapie) au efectuat viremia și la 24 de săptămâni. Dacă viremia la 24 de săptămâni a fost detectabilă, tratamentul s-a întrerupt. Dacă viremia a fost nedetectabilă, pacienții au continuat terapia până la 48 de săptămâni. S-a determinat viremia la 72 de săptămâni, cei cu viremie nedetectabilă având RVS (Tabel nr. I).

**Tabel nr. I.** Dozele de PegIFN alfa-2a, alfa-2b și Ribavirină.

Medicament	Doze
PegIFN alfa-2a	180 $\mu$ g/săptămână
PegIFN alfa-2b	1,5 $\mu$ g/kg/săptămână
RBV	1.000 mg/zi la o greutate corporală sub 75 kg;
(+ PegIFN alfa-2a)	1.200 mg/zi la o greutate corporală peste 75 kg;
RBV	800 mg/zi la o greutate corporală sub 65 kg;
(+ PegIFN alfa-2b)	1.000 mg/zi la o greutate corporală între 65 și 85 kg;
	1.200 mg/zi la o greutate corporală peste 85 kg.

PegIFN – pegilatinterferon; RBV – ribavirina

Nu au fost incluși în studiu pacienții care nu au urmat tratament timp de 12 săptămâni și nu au avut rezultatul viremiei la 12 săptămâni de tratament și pacienții care au urmat tratament pentru comorbidități cu preparate care pot altera parametrii hematologici pe perioada tratamentului antiviral cu PegIFN și RBV. Consimțământul participării la studiu a fost obținut de la toți participanții: pacienți și voluntari sănătoși.

S-au efectuat: EPO serică, hemograma completă, sideremia, transaminazele și viemia la toți pacienții cu hepatită cronică (în momentele, 12 săptămâni, 24 săptămâni, 72 săptămâni lotul cu VHC, respectiv la 0 săptămâni și 72 săptămâni pentru lotul cu VHB). EPO serică s-a determinat prin metoda ELISA cantitativă.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând programele SPSS 16.0 pentru Windows, Medcalc 10.3.0.0, Minitab 14.0 (Demo Versions). Pentru analiza diferențelor între variabilele calitative s-a utilizat testul  $\chi^2$ . S-a verificat normalitatea distribuției variabilelor numerice continue utilizând testul Kolmogorov-Smirnov. Diferențele între mediile variabilelor cantitative continue s-au evaluat cu ajutorul testului Student, iar pentru variabilele cu distribuție care nu respectă condiția de normalitate au fost utilizate teste neparametrice (Mann-Whitney U). Regresia logistică a fost utilizată pentru identificarea factorilor de predicție independenți. A fost utilizată aria de sub curbă (AUROC), pentru a studia capacitatea unor variabile de a discerne între subiecții cu sau fără anemie. O valoare a lui  $p < 0.05$  a fost

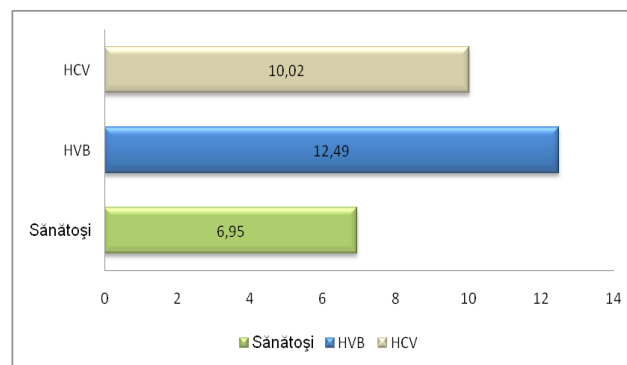
considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

## Rezultate

Am urmărit 82 de pacienți cu HCV și 36 pacienți cu HVB. Caracteristicile pacienților sunt reprezentate în tabelul nr. II (Tabel nr. II).

### Caracterizarea comportamentului EPO serice la pacienții cu HCV și HVB

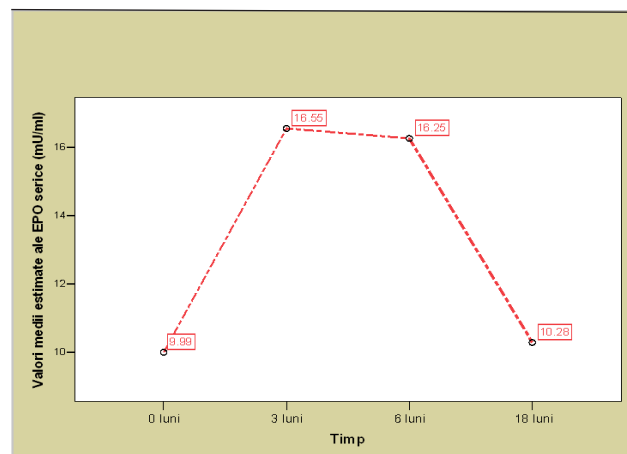
Valoarea medie a EPO serice la voluntarii sănătoși luați în studiu în număr de 33 a fost de  $6,95 \pm 1,41$  mU/ml (Mean  $\pm$  Standard error of the mean (SEM)), versus EPO serică medie la cei 82 de pacienți cu VHC =  $10,02 \pm 0,86$  mU/ml și 36 de pacienți cu VHB =  $12,49 \pm 4,92$  mU/ml. Pacienții cu hepatită cronică virală au avut media EPO serice semnificativ statistic mai mare față de sănătoși ( $p=0,034$ ), dar diferențele nu au fost semnificative statistic între cele două etiologii ale hepatitelor virale B, respectiv C ( $p=0,384$ ) (Fig. nr.1).



**Fig. nr. 1.** Valoarea medie a EPO serice inițiale la pacienții cu HCV, HVB versus sănătoși;

HCV- hepatită cronică virală C; HVB – hepatită cronică virală B

Evoluția în dinamică a EPO serice în timpul terapiei și timp de 6 luni după terminarea tratamentului (măsurători în momentele inițial, 3 luni, 6 luni, 18 luni) este de tip cuadric ( $p=0.01$ ), cu valoarea EPO serică la 18 luni ușor mai mare decât cea inițială (Fig. nr. 2).



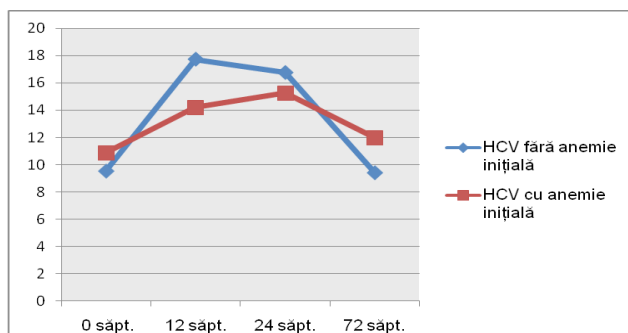
**Fig. nr. 2.** Evoluția în dinamică a EPO serice.

Tabel nr. II. Caracteristicile pacienților în momentul inițial.

Caracteristicile pacienților	HVC	HVB
<b>Sex</b>		
Femei (Nr; %)	62; 75,60%	12; 33,33%
Bărbați (Nr; %)	20; 24,39%	24; 66,66%
<b>Vârstă (ani)</b>		
media $\pm$ SD	48,65 $\pm$ 11,22	38,75 $\pm$ 9,57
<sup>2</sup> Std. Error Mean	1.23986	1.59631
mediana	53	39,50
min., max.	min. 24, max 64	min.22, max. 54
<b>Viremia</b>	<b>ARN VHC (UI/ml)</b>	<b>ADN VBH (copii/ml)</b>
media $\pm$ SD	3051635,61 $\pm$ 4776092,31	1855125,00 $\pm$ 1992192,16
Std. Error Mean	527431.163	332032.027
Mediana	1440000	1355000,00
Percentile 25	786000	462500
Percentile 75	3320000	2575000
min.	67200	46500
max.	23000000	7520000
	Sub 400000 - 12 pacienți (14,63%)	$\leq$ 100000 – 3 pacienți (8,33%)
	Sub 600000 - 16 pacienți (19,51%)	100000-1000000 – 12 pacienți (33,33%)
	Peste 600000 - 66 pacienți (80,48%)	>1000000- 21 pacienți (58,33%)
<b>Ag HBe</b>		
Pozitiv (Nr.; %)		23; 63,88%
Negativ (Nr.; %)		13; 36,11%
<b>Fibroza</b>	4 pacienți cu F1 (48,78%) 28 pacienți cu F2 (34,14%) 50 pacienți cu F3 (60,97%)	3 pacienți cu F0 (8,33%) 18 pacienți cu F1(50%) 15 pacienți cu F3 (41,66%)
min.	1	0
max	3	3
Mediana	<b>3</b>	<b>1</b>
Percentile 25	2	1
Percentile 75	3	3
<b>Activitate necroinflamatorie</b>	<b>METAVIR</b>	<b>KNODELL</b>
	20 pacienți cu A1 (24,39%) 34 pacienți cu A2 (41,46%) 28 pacienți cu A3 (34,14%)	3 pacienți cu 5 (8,33%) 3 pacienți cu 6 (8,33%) 15 pacienți cu 7 (41,66%) 3 pacienți cu 8 (8,33%) 6 pacienți cu 9 (16,66%) 6 pacienți cu 10 (16,66%)
min.	1	5
max	3	10
Mediana	<b>2</b>	<b>7</b>
Percentile 25	2	7
Percentile 75	3	9
<b>ALT (UI/l)</b>		
media $\pm$ SD	120,04 $\pm$ 81,30	94,25 $\pm$ 79,25
mediana	90	58
min.	25	25
max.	364	302
VN nr. (%)	12 (14,63)	12 (33,33)
2-5x VN: nr. (%)	62 (75,60)	21 (58,33)
Peste 5 xVN: nr. (%)	8 (9,75)	3 (8,33)
<b>AST (UI/l)</b>		
media $\pm$ SD	86,65 $\pm$ 56,50	72,33 $\pm$ 64,05
mediana	78	51
min.	21	19
max.	302	255
VN: nr. (%)	20 (24,39)	18 (50)
2-5x VN: nr. (%)	58 (70,73)	15 (41,66)
Peste 5 xVN: nr. (%)	4 (4,87)	3 (8,33)
<b>Tip pegilatinterferon</b>		
PegIFN alfa2a: nr. (%)	56 (68,29)	36 (100)
PegIFN alfa2b: nr. (%)	26 (31,70)	
<b>Doză ribavirina (g/zi)</b>		
0,8: nr. (%)	2 (2,43)	
1: nr. (%)	40 (48,78)	
1,2: nr. (%)	40 (48,78)	
<b><sup>3</sup>RVS: nr. (%)</b>	48 (58,53)	4 (11,11)
<b><sup>4</sup>RVP: nr. (%)</b>	52 (63,41)	

<sup>1</sup>SD – derivație standard; <sup>2</sup>Std. Error Mean – Eroare standard medie; <sup>3</sup>RVS – răspuns viral susținut; <sup>4</sup>RVP – răspuns viral precoce

În grupul cu anemie inițială (Hb<12 g/dl) Epo serică crește mai puțin, de la o valoare inițială medie mai mare, crește mai tardiv și mai lent, fără a reveni la normal la 18 luni, față de cei fără anemie la start unde Epo serică are o creștere mai mare la 12 săptămâni și revine la normal la 72 săptămâni (Fig. nr. 3).



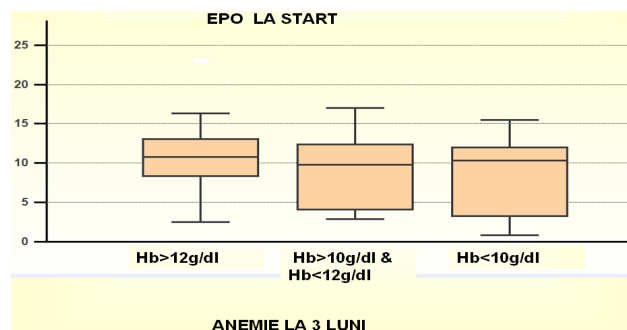
**Fig. nr. 3.** Variația în timp a Epo serice la pacienții cu HCV cu sau fără anemie inițială.

#### Evaluarea Epo serice ca factor predictiv pentru apariția anemiei în cursul tratamentului antiviral

Pentru evaluarea Epo serice ca factor predictiv pentru apariția anemiei la 3 luni de terapie cu PegIFN/RBV am comparat valoarea medie a Epo serice la grupul de pacienți cu HCV care au dezvoltat anemie moderată cu Hb < 12 g/dl, respectiv severă cu Hb < 10 g/dl cu cei la care anemia nu a apărut. Am constatat o diferență semnificativă statistic între valorile inițiale ale Epo la cei cu anemie comparativ cu cei fără anemie (11,78±1,08 mU/ml la cei cu Hb ≥ 12 g/dl vs 9,09±0,79 mU/ml la cei cu Hb ≥ 10 g/dl și < 12 g/dl și 8,52±1,21 mU/ml la cei cu Hb < 10 g/dl, P= 0,021) (Fig. nr. 4). Epo inițială este mai mare la pacienții care la 12 săptămâni nu dezvoltă anemie (Hb ≥ 12 g/dl), dar nu poate prezice severitatea anemiei de la 12 săptămâni de terapie (p=0,84).

Pentru a determina dacă Epo inițială și variația acesteia între 0-12 săptămâni sunt factori predictori independenți pentru anemia de la 12 săptămâni de tratament, am studiat mai multe variabile (sex, vârsta, viremie inițială, activitate necroinflamatorie, fibroză, Epo, variația Epo 0-12 săptămâni) la lotul de pacienți cu și fără anemie la 12 săptămâni prin analiză univariată (Tabel. nr. III). Aplicând

metoda regresiei logistice se arată că Epo inițială, cât și variația ei între 0 și 12 săptămâni prezic apariția anemiei, indiferent de severitatea ei, independent de celelalte variabile luate în studiu (Significance level: P = 0.0010) (Tabel nr. IV).



**Fig. nr. 4.** Epo serică inițială în funcție de anemia la 3 luni.

**Tabel nr. IV.** Epo start și Epo 0-12 săptămâni - factori predictori independenți pentru anemia de la 3 luni de tratament antiviral la pacienții cu HCV.

Variable	Coefficient	Std. Error	P
EPO_START	-0.1033	0.05205	0.04721
CREȘTEREA_EPO_0-12_săptămâni	0.06397	0.02757	0.02032
Constant	0.9907		

Variable	Odds Ratio	95% CI
EPO_START	0.9019	0.8144 to 0.9987
CREȘTEREA_EPO_03	1.0661	1.0100 to 1.1253

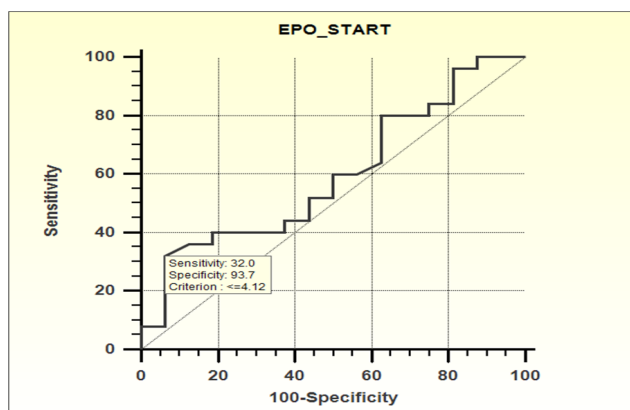
Pentru Epo inițială ca predictor al anemiei severe (Hb<10 g/dl) de la 12 săptămâni valoarea cutt-of a fost ≤3.29 mU/ml (sensibilitate 33,33%, specificitate 93.75%), iar aria de sub curbă 0.583 (CI 95% 0.469 to 0.691). Dacă ne referim la anemia definită ca Hb < 12 g/dl, valoarea cutt-of a fost ≤4,12 mU/ml (sensibilitate 32%, specificitate 93.75%), iar aria de sub curbă 0.597 (CI 95% 0.483 to 0.704).

Valoarea Epo serice ≤ 12,5 mU/ml prezice cu o sensibilitate (Se) de 80% anemia (Hb<12 g/dl), fiind de 88.9% pentru anemia severă de la 12 săptămâni (Fig. nr 5, Fig. nr. 6).

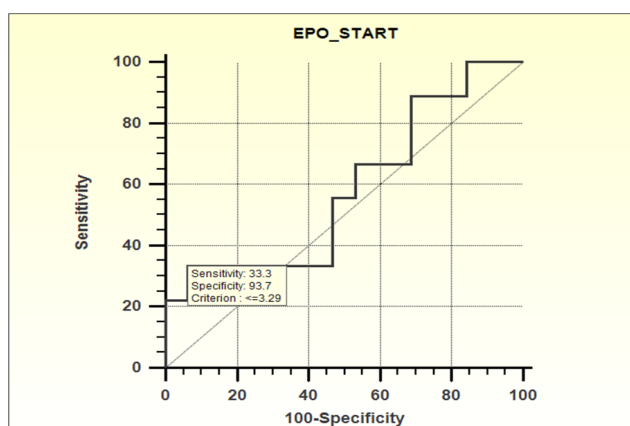
**Tabel nr. III.** Compararea variabilelor luate în studiu la pacienții cu și fără anemie la 12 săptămâni de tratament cu PegIFN/RBV.

	Anemie la 3 luni (Hb<12 g/dl)			Anemie severă la 3 luni (Hb< 10g/dl)		
	da	nu	p	da	nu	p
Sex F vs M	80%vs 20%	68.8 vs 31,3%	NS	100:0%	68:31.3%	0.003
Activitatea necroinflamatoare (valoare mediană)	2	2	NS	2	2	NS
Fibroza (valoare mediană)	3	3	NS	3	3	NS
Vârsta	49.16 ± 11.05	47.87 ± 11.62	NS	50.77 ± 10.25	48.06 ± 11.49	NS
Viremie inițială (valoare mediană)	1630000	1235000	NS	1650000	1335000	0.09
Epo	8.89 ± 4.71	11.78 ± 6.16	0.018	8.52 ± 5.17	10.44 ± 5.52	NS
Variația Epo la 0- 3 luni (valoare mediană)	7.3	1.8	0.0013	8.44	4.74	NS





**Fig. nr. 5.** Aria de sub curbă – EPO start factor predictor al anemiei (Hb<12 g/dl) de la 12 săptămâni de tratament cu PegIFN/RBV la pacienții cu HCV.



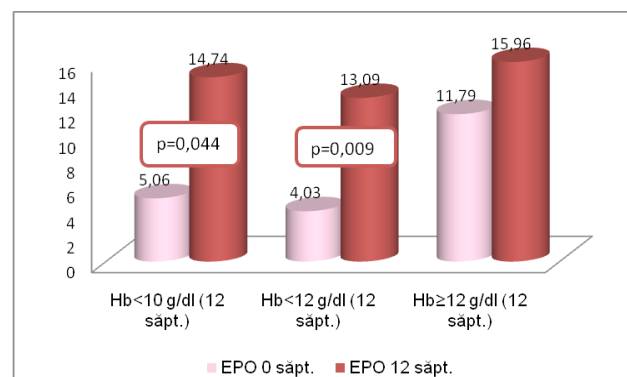
**Fig. nr. 6.** Aria de sub curbă – EPO start factor predictor al anemiei severe (Hb<10 g/dl) de la 12 săptămâni de tratament cu PegIFN/RBV la pacienții cu HCV.

Media EPO serice inițiale nu diferă semnificativ la pacienții cu sau fără anemie la 24 săptămâni de terapie ( $p=0,129$ ), nici la subgrupurile de pacienți cu Hb<12 g/dl și Hb<10 g/dl ( $12,58 \pm 2,47$  mU/ml vs  $10,83 \pm 1,38$  mU/ml la cei cu Hb <12 g/dl și  $8,80 \pm 2,03$  mU/ml la cei cu Hb<10 g/dl,  $p=0,710$ ). Un număr redus de pacienți (12%) au prezentat anemie la 72 de săptămâni de la inițierea tratamentului cu PegIFN/RBV, niciunul nu a avut valori ale Hb <12 g/dl. Epo serică inițială nu este factor predictor pentru cei cu anemie la 72 de săptămâni ( $10,69 \pm 1,09$  mU/ml vs  $7,61 \pm 1,92$  mU/ml,  $p=0,17$ ).

#### Comportamentul EPO serice ca răspuns la anemia pacienților cu HCV tratați cu PegIFN/RBV

Creșterea EPO serice între momentul inițial și săptămâna 12 de terapie a fost semnificativă, atât la lotul de pacienți care după trei luni de tratament antiviral cu PegIFN/RBV au avut Hb<10 g/dl ( $p=0,044$ ), cât și la lotul de pacienți care au avut Hb <12 g/dl ( $p=0,009$ ). Cei care nu au dezvoltat anemie la 12 săptămâni de tratament EPO a crescut între 0-3 luni, dar creșterea a fost nesemnificativă statistic ( $p=0,12$ ) (Fig. nr. 7). Dacă ne raportăm la lotul de

pacienți care au o scădere a Hb  $\geq 2$  g/dl în primele 3 luni de tratament, observăm că creșterea EPO serice între 0 și 3 luni este mai mică față de cei la care Hb nu a scăzut cu  $\geq 2$  g/dl ( $8,33 \pm 1,77$  mU/ml vs  $10,22 \pm 5,82$  mU/ml,  $p=0,719$ ).



**Fig. nr. 7.** Variația Epo 0-3 luni/anemie 3 luni.

#### Discuții

Valoarea EPO serice inițiale este mai mare la pacienții cu hepatită cronică față de sănătoși. Această diferență poate fi explicată pe de o parte printr-o producție crescută de EPO, ca răspuns la anemia plurifactorială a bolnavilor cu HCV, pe de altă parte EPO este citokină inflamatorie și apare într-un titru mai mare secundar procesului hepatic. În literatură se menționează în studiul lui Tacke și colab. că creșterea Epo serice la pacienții cu boli cronice hepatice este corelată pozitiv cu valorile plasmatice crescute ale IL6 [27,28]. De asemenea, Ferruci și colab. constată că pacienții cu valori crescute ale citokinelor de fază acută circulante, cum ar fi interleukina IL6, IL1 și factorul de necroză tumorală  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), sunt predispuși să dezvolte condiții pre-anemice caracterizate printr-o creștere dramatică a EPO serice [28]. Valorile medii ale EPO inițiale sunt mai crescute la bolnavii cu HVB față de cei cu HCV sugerând că sinteza EPO este supresată de către virusul C.

Evoluția în dinamică a EPO serice este de tip cuadric, cu valoarea medie EPO la 18 luni ușor mai mare decât cea inițială. La 18 luni valoarea medie Hb are valori mai mici, față de cea de la debutul terapiei antivirale. Datele sunt asemănătoare cu cele citate în literatură, valoarea mai mare a EPO și valoarea mai mică a Hb fiind explicată prin menținerea efectului supresiv al PegIFN la 6 luni după încheierea terapiei [29-31].

Pacienții cu HCV cu anemie înainte de administrarea tratamentului antiviral prezintă un răspuns al EPO endogene inadecvat la anemia apărută secundar tratamentului, explicat probabil de limitarea posibilităților de producție ale EPO legate de efortul de producere anterior terapiei.

EPO serică inițială este factor predictor independent al anemiei apărute la 3 luni, dar nu prezice severitatea anemiei. Valoarea de 12,5 mU/ml a EPO inițiale poate fi considerată un prag, valorile mai mici față de aceasta

prezic cu o sensibilitate de 80 % anemia de la 12 săptămâni de tratament (88,9% anemia severă cu Hb<10 g/dl). EPO serică inițială nu este factor predictor al anemiei de la 6 luni de terapie, probabil datorită comportamentului diferit al anemiei și al EPO serice în primele 3 luni față de următoarele 3 luni de terapie.

A fost comparată relația dintre EPO serică și Hb, prin regresie analitică între pacienții cu HCV și anemie în cursul tratamentului cu PegIFN/RBV și pacienții cu anemie feriprivă suferinzi de cancer sau SIDA. Pacienții infectați cu virusul hepatitic C sub tratament antiviral au o secreție inadecvată de EPO endogenă, pentru gradul de anemie pe care îl prezintă. De asemenea nivelul EPO serice crește, cu toate că valoarea Hb nu revine la normal, sugerând că creșterea EPO serice nu este suficientă pentru a corecta gradul anemiei [32-34]. Sinteza inadecvată de EPO este subliniată în studiul nostru de creșterea semnificativă a EPO serice din momentul inițial până la 12 săptămâni la pacienții cu HCV anemici, indiferent de gradul anemiei, dar mai mică decât la pacienții cu anemii feriprive secundare, neoplasme sau infecție cu HIV. De asemenea, rezultatul paradoxal prin care creșterea EPO serice în primele 3 luni este mai mică la pacienții la care Hb a scăzut mai mult de 2 g/dl, față de cei la care Hb a scăzut mai puțin de 2 g/dl, sugerează tulburări în sinteza EPO la pacienții cu HCV pe parcursul terapiei antivirale.

### Concluzii

Valoarea EPO serice inițiale este mai mare la pacienții cu HVB și HCV față de sănătoși. În cursul tratamentului cu PegIFN și RBV la pacienții cu HCV, evoluția EPO serice este de tip cuadric, valoarea ușor mai mare a EPO serice la 6 luni după încheierea tratamentului, față de cea inițială, sugerează că efectul supresiv al PegIFN este prezent și la 6 luni după încheierea terapiei. EPO serică inițială este factor predictor independent pentru apariția anemiei la 3 luni din cursul terapiei antivirale, dar nu și al severității anemiei. EPO serică inițială nu este factor predictor pentru apariția anemiei de la 6 luni, respectiv de la 18 luni din cursul tratatamentului antiviral la pacienții cu HCV. Sinteza EPO este inadecvată la pacienții cu HCV: EPO inițială este mai redusă la pacienții cu HCV față de cei cu HVB, dar nu semnificativ statistic; creșterea EPO serice nu diferă în funcție de severitatea anemiei de la 3 luni din cursul tratamentului antiviral (comparativ cu anemia din cancer); creșterea EPO serice de la 0-3 luni este mai mică la cei la care Hb a scăzut cu mai mult de 2 g/dl de la 0 la 3 luni.

### Bibliografie

1. Gheorghe C, Gheorghe L. Epidemiologia și istoria naturală a infecției virale C. In: Grigorescu M, Stanciu C (eds) *Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale*, Cluj-Napoca, 2008, 11-7
2. WHO. Hepatitis C: global prevalence. *Weekly epidemiol Rec*

1997;72:341-344

3. Anonymous. Global Surveillance and control of Hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board. *J Viral Hepat* 1999;6:35-47
4. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trend in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol* 2006;21:299-305
5. Kondili L A, Chionne P, Costantino A, et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002;50:693-696
6. Voiculescu M, Iliescu L, Ionescu C et al. A Cross-Sectional Epidemiological Study of HBV, HCV, HDV and HEV Prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern Regions of Romania. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19(1):43-48
7. Grigorescu M. HCV Genotype 1 is almost exclusively present in romanian patients with chronic hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18:45-50
8. Manns MP, McHuchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha -2 b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
9. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al; PEGASYS International Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355
10. McHutchison JG, Dev A, Patel K. A comparative landmark trials for the current treatment of hepatitis C and the need for a head-to-head comparison. *Hepatology* 2004;1:5-12
11. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer et al. editors. *HEPATOLOGIE* Versiunea în limba română aparută sub redacția Camelia Sultana, Simona Ruta [monograph on the internet]. București: colectivul Disciplinei de Virusologie, UMF "Carol Davila", Institutul de Virusologie "St. S. Nicolau";2009[cited 2009 sep 22]. Available from: [www.HepatologyTextbook.com](http://www.HepatologyTextbook.com).
12. Sporea I, Sirli R, Curescu M et. al. Outcome of Antiviral Treatment in Patients with Chronic Genotype 1 HCV Hepatitis. A Retrospective Study in 507 Patients . *J Gastrointestin Liver Dis*. 2010;19(3):261-264
13. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705-714
14. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S30-S34
15. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-117
16. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374
17. Benvenuto L, Gios M, Boccato S, et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Hepatology* 2004;53:744-9
18. Achalovschi M. Obiectivele terapeutice în infecția virală C. In: Grigorescu M, Stanciu C, (eds) *Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale*, Cluj-Napoca, 2006, 9-16
19. National Institute of Health. Consensus Development

Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. Bethesda, MD: National Institutes of health, 2002

20. McHutchison JG, Manns MP, and Longo DL. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver International* 2006;26:389–398

21. Pegasys (peginterferonalfa-2a) [packageinsert]. Nutley, NJ: Hoffmann-La Roche Inc., 2004

22. Tacke F, Luedde T, Manns MP, Trautwein C. Regulation of plasma erythropoietin in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2004;10(19):2922

23. van Soest H, Renooij W, van Erpecum KJ. Clinical and basal aspects of anemia during antiviral therapy for hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2009;8(4):316-24

24. Lundby C, Thomsen JJ, Boushel R et al. Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume *Physiol*. 2007;578(Pt 1):309–314

25. Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, Gorgoretti V, Pizzigallo E and Vecchiet J. Use of Epoetin Beta During Combination Therapy of Infection With Hepatitis C Virus With Ribavirin Improves a Sustained Viral Response. *Journal of Medical Virology* 2010;82:49–56

26. McHutchison JG, Manns MP, Brown Jr RS et al. Strategies for Managing Anemia in Hepatitis C Patients Undergoing Antiviral Therapy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:880–889

27. Tacke F, Schoffski P, Luedde T, Meier PN, Ganser A, Manns

MP, Trautwein C. Analysis of factors contributing to higher erythropoietin levels in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:259-266

28. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med*. 2005;118(11):1288

29. Schmid M, Kreil A, Jessner W et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon  $\alpha$  mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005;54:1014-20

30. Hung C-H; Lee C-M; Lu S-N et al. Anemia Associated With Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis C: Incidence, Risk Factors, and Impact on Treatment Response. *Liver International*. 2006;26(9):1079-1086

31. M Schmid, A Kreil, W Jessner et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon  $\alpha$  mono and combination therapy regimens. *Gut* 2005;54:1014–1020

32. Balan V, Schwartz D, Wu GY et al. **Erythropoietic** Response to Anemia in Chronic Hepatitis C Patients Receiving Combination Pegylated Interferon/Ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2005;100:299–307

33. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689–92

34. Spivak JL, Barnes DC, Fuchs E, et al. Serum immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *JAMA* 1989;261:3104–7