

Farklı Pegile İnterferon- α Molekülleriyle Ribavirin Kombinasyonlarının Hematolojik Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması

Comparison of Haematologic Side Effects of Different Pegylated Interferon- α Molecules Combined With Ribavirin

Mehtap Aydın¹, Elif Aksöz², Oğuzhan Korkut², Sıla Akhan³

¹Başkent Üniversitesi, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonunun pegile interferon (PegIFN) ve ribavirinle tedavisi, anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkilere yol açabilmektedir. Bu çalışmada, kronik HCV tedavisinde ribavirinle birlikte kullanılan PegIFN α -2a ile PEGIFN α -2b'nin hematolojik yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya PegIFN α -2b ve ribavirin tedavisi alan 103 hastayla PegIFN α -2a ve ribavirin tedavisi alan 70 hasta dahil edildi. Tedavinin birinci ve üçüncü aylarında yapılan kontrollerdeki hematolojik parametreler tedavi öncesi değerleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Üçüncü ayın sonunda tüm hastaların %21.2'sinde anemi (hemoglobin <10 gr/dl), %3.8'inde nötrojeni (<750/mm³) ve %6.2'sinde trombositopeni (<75x10⁹/lt) saptandı. Her iki grupta da tedavinin birinci ve üçüncü aylarında hemoglobin, nötrofil ve trombosit değerlerinde başlangıçla karşılaştırıldığında anlamlı azalma saptandı. Birinci ayın sonunda saptanan trombosit değerlerindeki azalma iki grup arasında farklı bulunmazken, üçüncü ayda PegIFN α -2a ve ribavirin alanlarda PegIFN α -2b ve ribavirin alanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu.

Sonuçlar: PegIFN α -2a ile PegIFN α -2b karşılaştırıldığında, trombosit sayıları üzerine olan etkilerinin dışında benzer hematolojik yan etkilere sahip oldukları gözlenmiştir.

Klimik Dergisi 2014; 27(3): 99-102.

Anahtar Sözcükler: Hepatit C, pegile interferon α -2a, pegile interferon α -2b, ribavirin.

Abstract

Objective: Treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection with pegylated interferon (PegIFN) and ribavirin causes haematological side effects such as anemia, neutropenia and thrombocytopenia. This study aimed to evaluate and compare the haematological side effects of PegIFN α -2a and PegIFN α -2b with ribavirin in the treatment of chronic HCV infection.

Methods: 103 patients treated with PegIFN α -2b plus ribavirin and 70 patients treated with PegIFN α -2a plus ribavirin were included in this retrospective study. Patients' haematological parameters in first and third month's visits were compared with pretreatment test results.

Results: In all patients, 21.2% had anemia (haemoglobin <10 g/dL), 3.8% had neutropenia (<750/mm³) and 6.2% had thrombocytopenia (<75x10⁹/L) at the end of the third month. When compared with initial levels, significant decreases in haemoglobin, neutrophil and thrombocyte counts were observed at first and third months in both groups. There wasn't a significant decrease in thrombocyte counts in the first month between two groups, however, a more significant decrease in thrombocyte counts were observed in patients who received PegIFN α -2a plus ribavirin than the patients receiving PegIFN α -2b plus ribavirin during the third month.

Conclusions: PegIFN α -2b seems to have similar haematologic side effects, compared with PegIFN α -2a except the effects on the thrombocyte counts during the third month.

Klimik Dergisi 2014; 27(3): 99-102.

Key Words: Hepatitis C, peginterferon α -2a, peginterferon α -2b, ribavirin.

IX. Ulusal Hepato Gastroenteroloji Kongresi (26-30 Eylül 2012, İskele, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)'nde bildirilmiştir.

Presented at the IXth National Congress of Hepato Gastroenterology (26-30 September 2012, İskele, Turkish Republic of Northern Cyprus).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Mehtap Aydın, Başkent Üniversitesi, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Altunizade-İstanbul, Türkiye

Tel./Phone: +90 533 303 18 19 Faks/Fax: +90 216 651 98 58 E-posta/E-mail: mehtapaydin10@gmail.com

(Geliş / Received: 7 Ağustos / August 2014; Kabul / Accepted: 18 Kasım / November 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.24



Giriş

Hepatit C virusu (HCV) infeksiyonu, tüm dünyada yaygın olarak görülen ciddi bir sağlık sorunudur. Günümüzde yaklaşık olarak 170 milyon kişinin HCV ile infekte olduğu bilinmektedir. Birçok ülkede karaciğer nakillerinin en sık nedeni kronik hepatit C (KHC)'dir. KHC teşhisi için akut infeksiyonu takiben en az 6 ay süreyle serumda anti-HCV ve HCV RNA pozitifliğinin saptanması gerekmektedir (1,2). Tedavide önceleri interferon (IFN) tek başına kullanılmaktayken daha sonra ribavirin (RBV) ile kombinasyonu ve IFN'nin pegilasyonu da pegile IFN (PegIFN) kullanıma girdi. Yakın zamana kadar PegIFN ve RBV kombinasyonu KHC infeksiyonunda ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktaydı (3). Günümüzde ise, genotip 1'e bağlı KHC tedavisi, PegIFN ve RBV kombinasyonuna proteaz inhibitörleri (telaprevir veya boseprevir) eklenerek yönetilmektedir (1). Bu tedavi rejimleri için iki çeşit PegIFN molekülü bulunmaktadır: PegIFN α -2a ve PegIFN α -2b (3,4). Bu iki molekülün, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde, kalıcı viral yanıt (KVY) oranlarında ve yan etkilerinde değişikliklere neden olabilecek yapısal farklılıkları vardır (5). PegIFN'nin birçok yan etkileri vardır. Tedavinin birinci ve ikinci haftalarında titreme, ateş, grip benzeri belirtiler, kas ağrısı görülürken; birinci ve üçüncü aylarında, zayıflama, psikiyatrik problemler ve hematolojik yan etkilerle karşılaşmaktadır (6).

Bu çalışmada, KHC tedavisinde RBV kombinasyonu ile kullanılan PegIFN α -2a ve PegIFN α -2b'nin hematolojik yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Ocak 2008-Haziran 2010 tarihleri arasında Dr. İ. Şevki Atasagun Nevşehir Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran KHC hastalarının kayıtları incelendi. HCV genotip 1 ile infekte, daha önceden KHC tedavisi almamış, PegIFN α -2a ve RBV veya PegIFN α -2b ve RBV tedavisi alan hastalar çalışmaya alındı. Tedavi öncesinde hastaların yan etkiler açısından bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Dekompanse karaciğer hastalığı, hematolojik, immüno-lojik, ciddi kardiyak ve kronik akciğer hastalıkları olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Tedavi öncesi hematolojik parametreler, birinci ve üçüncü aylardaki sonuçlarla karşılaştırıldı. Hemoglobin değeri 8.5-10 gr/dl arasındaysa RBV dozu azaltıldı, 8.5 gr/dl ve altındaysa RBV tedavisi sonlandırılmıştı. Hematolojik yan etkilerden anemi (hemoglobin <10 gr/dl), nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <750/mm³) ve trombositopeni (trombosit <75x10⁹/lt) araştırıldı. Hematolojik yan etkilerin, cinsiyet ve yaşla ilişkisi incelendi.

Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemoglobin, nötrofil ve trombosit değerlerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. İki tedavi grubunun verilerinin karşılaştırılmasında, bağımsız gruplar için Student t-testi uygulandı. İstatistiksel açıdan p<0.05 olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu retrospektif çalışmaya 173 (60 erkek, 113 kadın) hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 58.87 ± 8.55 yıldır.

70 hasta PegIFN α -2a 180 µg/kg/hafta, kiloya göre doz ayarlı (<75 kg için 1000 mg/gün ve ≥75 kg için 1200 mg/gün) RBV kombinasyonu almıştı.

103 hasta PegIFN α -2b 1.5 µg/kg/hafta kiloya göre doz ayarlı (<75 kg için 1000 mg/gün ve ≥75 kg için 1200 mg/gün) RBV kombinasyonu almıştı.

Hastaların tedavi öncesi ortalama hemoglobin, nötrofil, trombosit değerleri standard sapmalarıyla birlikte sırasıyla 14.28±1.69, 3444.83±1427.138, 218.97±74.306 olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi hastaların hiçbirinde anemi, nötropeni ve trombositopeni yokken, üçüncü ayın sonunda, iki tedavi grubunda hastaların toplamda %21.2'sinde anemi, %6.2'sinde nötropeni, %3.8'inde trombositopeni geliştiği tespit edildi (Tablo 1). İlk üç ayda doz azaltma veya sonlandırma gereken hasta yoktu.

Tablo 1. PegIFN α -2a ve RBV ile PegIFN α -2b ve RBV'ye Bağlı Hematolojik Yan Etki Gözlenen Hasta Sayıları

		PegIFN α -2a	PegIFN α -2b
		+ Ribavirin	+ Ribavirin
		Sayı (%)	Sayı (%)
Anemi*	Birinci ay	4 (5.71)	3 (2.91)
	Üçüncü ay	6 (8.57)	13 (12.62)
Nötropeni†	Birinci ay	2 (2.86)	0 (0)
	Üçüncü ay	3 (4.29)	2 (1.94)
Trombositopeni‡	Birinci ay	3 (4.29)	3 (2.91)
	Üçüncü ay	2 (2.86)	1 (0.97)

*Anemi: Hemoglobin <10 gr/dl.

†Nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı <750/mm³.

‡Trombositopeni: Trombosit <75x10⁹/lt.

Tablo 2. PegIFN α -2a ve RBV ile PegIFN α -2b ve RBV Alan Hastaların Hematolojik Parametreleri

		PegIFN α -2a +	PegIFN α -2b +
		Ribavirin	Ribavirin
		(n =70)	(n =103)
Hemoglobin (gr/dl)	Tedavi öncesi	14.19±1.88	14.35±1.56
	Birinci ay	12.63±1.73†	12.67±1.62†
	Üçüncü ay	11.89±1.39†‡	11.74±1.78†‡
Nötrofil (/mm³)	Tedavi öncesi	3433.55±1514.72	3452.61±1371.20
	Birinci ay	2169.18±1392.73†	2253.27±1258.33†
	Üçüncü ay	1975.85±1320.34†	2389.01±2282.67†
Trombosit (x10³/mm³)	Tedavi öncesi	210.55±68.24	224.69±77.97
	Birinci ay	175.13±58.09†	203.32±70.12*
	Üçüncü ay	176.27±55.54†§	207.74±76.80*

Değerler ortalama ± standard sapma şeklinde gösterilmiştir.

*p<0.01 tedavi öncesi değerlerine göre.

†p<0.001 tedavi öncesi değerlerine göre.

‡p<0.001 1. ay değerlerine göre. Veriler eşleştirilmiş t-testiyle analiz edilmiştir.

§p<0.01 PegIFN α -2b ve ribavirin tedavisi alanlara göre. Veriler Student t-testiyle analiz edilmiştir.

Her iki tedavi grubunda üçüncü aydaki hemoglobin değerlerinde hem başlangıç hem de birinci aydakilere göre anlamlı azalma olduğu saptandı (Tablo 2). Her iki cinste de hemoglobin değerlerindeki azalma anlamlıydı ($p<0.001$) ancak gruplar arasında ve cinsiyetler arasında, fark bulunmadı. Nötrofil değerlerinde birinci ve üçüncü aylarda başlangıca göre anlamlı olarak azalma saptanırken, nötrofil değerlerindeki azalma iki grup arasında farklı bulunmadı (Tablo 2). Trombosit değerlerinde başlangıca göre birinci ve üçüncü aylarda anlamlı azalma tespit edildi ($p<0.001$). Bununla birlikte üçüncü aydaki trombosit değerlerindeki azalma PegIFN α -2a ve RBV alan grupta, PegIFN α -2b ve RBV alan gruba göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p<0.001$) (Tablo 2). Hematolojik parametrelerdeki azalmaların oranları Şekil 1'de bir arada gösterildi.

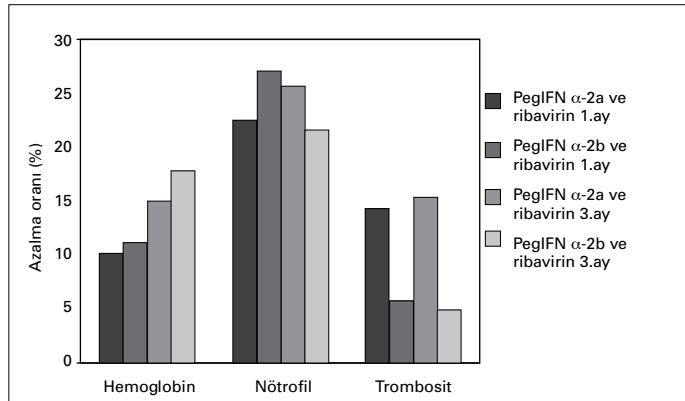
İrdeleme

KHC tedavisinde iki farklı PegIFN molekülü (α -2a ve α -2b), RBV ile kombine edilerek kullanılmaktadır. IFN otoimmün reaksiyonlarla veya kemik iliği süpresyonuyla anemi, nötropeni ve trombositopeniye neden olabilmektedir (7). Hem IFN hem de RBV ile görülen hematolojik yan etkiler ilaç dozunun azaltılmasıyla düzelmektedir. Tedavi yanıtı, HCV genotipi, başlangıç HCV RNA düzeyiyle birlikte, hastanın almış olduğu RBV dozuyla orantılı olduğundan, tedavi dozunun azaltılması KVV oranlarında düşmeye neden olmaktadır. HCV eradikasyonundaki önemli faktörlerden birinin, tedaviye uyum olduğu bilinmektedir (8,9). Bu ilaçlarla sık görülen anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler, KHC hastalarında tedaviye devam sorunu yaratabilmektedir (10). Di Bisceglie ve arkadaşları (11), PegIFN α -2b ve RBV alan hastalarda yan etkiler nedeniyle yüksek tedavi uyumsuzluğu bildirmişlerdir. RBV'nin eritrositler içinde biriktiği, bu şekilde de eritrositlerde oksidatif hasar ve metabolik değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir (12). Bir meta-analizde anemi riskinin RBV dozuyla ilişkili olduğu; 0.8 gr/gün RBV alanlarda anemi gelişme riskinin olmadığı, bunun yanında 1 gr/gün veya daha fazla RBV alanlarda daha yüksek risk olduğu gösterilmiştir (13). Bizim hastalarımızın aldığı RBV dozu 1 gr/gün veya daha fazlaydı. Gaeta ve arkadaşları (14)'nin çalışmasında PegIFN ve RBV kombinasyonu ile anemi %36 olarak bulunmuş, IFN'ye bağlı anemi nedeniyle tedavi dozunun azaltılması %1 iken, kombinasyon tedavisiyle bu oranın %22'ye çıktığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda RBV kombinasyonu ile PegIFN

α -2a ve PegIFN α -2b alan toplam 173 hastanın %21.2'sinde anemi saptanmıştır. Kubota ve arkadaşları (15) hemoglobin düzeylerinin, tedavinin dördüncü haftasında başlangıçla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hemoglobin değerlerinin, her iki tedavi grubunda başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında dördüncü ve 12. haftalarda azaldığı saptanmıştır. Bu fark cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında, bir çalışmada erkeklerde %60, kadınlarda %44 saptanırken; bizim çalışmamızda fark bulunmamıştır (16). PegIFN'lerin kemik iliği baskılanması veya nötrofil ve lenfositlerin yetersiz salınımı yoluyla nötropeniye, yine kemik iliği baskılanmasıyla trombositopeniye yol açtıkları bilinmektedir (10). Yapılan bir çalışmada, standard IFN ile hastaların %13'ünde, PegIFN ile %41.1'inde nötropeni gözlenirken, standard IFN ile %47.1, PegIFN ile %71.9'unda anemi görülmüştür (17). Diğer yandan Suwanta-rat ve arkadaşları (18) lökosit ve trombosit değerlerinin düşük olmasıyla KVV'nin korele olduğunu göstermişlerdir. KHC tedavisinde iki PegIFN'nin yan etkilerinin karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. IDEAL çalışmasında PegIFN α -2a ile %21.1, PegIFN α -2b'nin standard dozuyla %19.4 oranında nötropeni görülmüş olup her iki tedavi grubunda anemi, nötropeni ve trombositopeni için anlamlı fark saptanmamıştır (19,20). Benzer şekilde Antonini ve arkadaşları (21) yaptıkları çalışmada anemi ve nötropeni için fark görmemişlerdir. Laguno ve arkadaşları (22), yaptıkları bir çalışmada PegIFN α -2b ile karşılaştırdıklarında PegIFN α -2a ile tedavi olan grupta daha yüksek oranlarda nötropeni ve trombositopeni görmüşlerdir. Biz her iki grupta tedavinin birinci ve üçüncü ayında nötropeni geliştiğini, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gözledik. KHC'deki trombositopeni insidansı %3-5 arasındadır (23). Çalışmamızda birinci ayda %3 oranında trombositopeni gözlenmesine rağmen iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak üçüncü ayda Laguno ve arkadaşları (22)'nin çalışmasıyla uyumlu olarak PegIFN α -2a ve RBV alanlarda (%2), PegIFN α -2b ve RBV (%1) alanlara göre anlamlı olarak daha fazla trombositopeni görüldü.

PegIFN α -2a ve PegIFN α -2b, IFN ve polietilen glikol moleküllerinin yapısı ve büyüklüğü açısından farklılık göstermektedirler. Farklı farmakokinetik profilleri bulunmakta ve farklı dozaj rejimleri uygulanmaktadır. PegIFN α -2a için doz sabit olup (180 μ g/kg/hafta), PegIFN α -2b'de kiloya göre ayarlanır (1.5 μ g/kg/hafta). 12-kDa'lık Peg molekülüyle IFN molekülü arasındaki stabil olmayan üreten-bağından dolayı, IFN α -2b injekte edildikten sonra hidrolize olur ve hızlı bir şekilde salınır. Bundan dolayı PegIFN α -2b dalgalanan kan seviyesine sahiptir. PegIFN α -2a daha düşük klirens ve daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Böylece kan seviyeleri daha uzun süreler stabil kalır. PegIFN α -2a'da PegIFN α -2b'ye göre daha yüksek oranlarda nötropeni ve trombositopeni görülmesi bununla bağlantılı olabilir. Bazı araştırmalarda PegIFN α -2a'nın KVV oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İlacın uzun ve kalıcı kan seviyesi, yan etkileri artırırken; KVV oranlarını da artırıyor olabilir (21,24,25).

Sonuç olarak, kronik HCV tedavisinde RBV kombinasyonu ile kullanılan PegIFN α -2a ve PegIFN α -2b'nin hematolojik yan etkilerini karşılaştırdığımız bu çalışmada, PegIFN α -2a ve PegIFN α -2b'nin hematolojik yan etkileri, trombositopeni



Şekil 1. PegIFN α -2a ve RBV tedavisi alan kronik hepatit C hastalarıyla, PegIFN α -2b ve ribavirin tedavisi alan kronik hepatit C hastalarının hematolojik parametrelerinin yüzde olarak azalma oranları.

hariç benzer bulunmuştur. Her ne kadar sonuçlar iki grupta benzer de çıksa etnik ve genotipik varyasyonlara bağlı olarak değişik çalışma gruplarında farklı sonuçlarla karşılaşılabılır. Tedavinin daha uzun süreli takip edildiği ve örneklem grubunun daha geniş olduğu yeni çalışmalar yan etkilerle ilgili bilgilere daha fazla ışık tutacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int.* 2012; 32(Suppl. 1): 88-102. [\[CrossRef\]](#)
- Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Intl J Med Sci.* 2006; 3(2): 47-52. [\[CrossRef\]](#)
- Akhan SC, Gürel E, Sayan M. The sustained virologic response of nonresponder hepatitis C virus patients with retreatment. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54(1): 81-4. [\[CrossRef\]](#)
- Ferenci P. Treatment of chronic hepatitis C--are interferons really necessary? *Liver Int.* 2012; 32(Suppl. 1): 108-12. [\[CrossRef\]](#)
- Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther.* 2002; 24(9): 1363-83. [\[CrossRef\]](#)
- Negro F. Adverse effects of drugs in the treatment of viral hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(2): 183-92. [\[CrossRef\]](#)
- Dieterich DT, Spivak JL. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(4): 533-41. [\[CrossRef\]](#)
- Reddy KR, Nelson DR, Zeuzem S. Ribavirin: current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009; 50(2): 402-11. [\[CrossRef\]](#)
- Akhan, Aynioğlu A, Sargin E, Sayan M. Kronik hepatit C hastalarının beş yıllık tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2010; 23(2): 39-43. [\[CrossRef\]](#)
- Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71(Suppl. 3): 17-21. [\[CrossRef\]](#)
- Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2007; 14(10): 721-9. [\[CrossRef\]](#)
- Saito H, Tada S, Ebinuma H, et al. Role of erythrocytes as a reservoir for ribavirin and relationship with adverse reactions in the early phase of interferon combination therapy for chronic hepatitis C virus infections. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(10): 3562-8. [\[CrossRef\]](#)
- Chang CH, Chen KY, Lai MY, Chan KA. Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(9): 1623-32. [\[CrossRef\]](#)
- Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, et al. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(9): 1633-9. [\[CrossRef\]](#)
- Kubota R, Komiyama T, Kumagai N, et al. Optimal erythrocyte ribavirin level to reduce the risk of anemia and obtain an early virological response in patients with chronic hepatitis C caused by genotype 1b infection. *Hepat Res Treat.* 2010; 2010: 495928. [\[CrossRef\]](#)
- Sulkowski MS. Anemia in the treatment of hepatitis C virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(Suppl. 4): S315-22. [\[CrossRef\]](#)
- Ural O, Demir NA, Sümer Ş, Ural G, Balci M. Comparison [sic] of the side effects due to interferon alpha 2A plus ribavirin and pegylated interferon alpha 2A plus ribavirin combinations for chronic hepatitis C infection. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg.* 2010; 27(3): 261-4.
- Suwantarat N, Tice AD, Khawcharoenporn T, Chow DC. Weight loss, leukopenia and thrombocytopenia associated with sustained virologic response to Hepatitis C treatment. *Int J Med Sci.* 2010; 7(1): 36-42. [\[CrossRef\]](#)
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009; 361(6): 580-93. [\[CrossRef\]](#)
- Toyoda H, Kumada T. Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection - the IDEAL trial: '2b or not 2b (=2a), that is the question'. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(17): 2845-57. [\[CrossRef\]](#)
- Antonini MG, Babudieri S, Maida I, et al. Incidence of neutropenia and infections during combination treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin. *Infection.* 2008; 36(3): 250-5. [\[CrossRef\]](#)
- Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology.* 2009; 49(1): 22-31. [\[CrossRef\]](#)
- Lin KH, Hsu PI, Yu HC, et al. Factors linked to severe thrombocytopenia during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis c and pretreatment low platelet counts. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 7. [\[CrossRef\]](#)
- Foster GR. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. *Drugs.* 2010; 70(2): 147-65. [\[CrossRef\]](#)
- Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, et al. Pharmacodynamics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(3): 369-76. [\[CrossRef\]](#)