

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΕΣ

Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου

Λέκτορας Παθολογίας

Β΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Διεύθυνση : Κωνσταντινουπόλεως 40, 16342 Ηλιούπολη, Αθήνα, Τηλέφωνο: 210 7774742, FAX 210 7706871, email alexopou@ath.forthnet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κλασικές ή συμβατικές ιντερφερόνες (IFN) ταξινομούνται σε δύο κύριες κατηγορίες: την ιντερφερόνη Ι (IFNα/β) και την ιντερφερόνη ΙΙ. Η IFNα/β παράγεται κυρίως από τα δενδριτικά κύτταρα ως απάντηση σε ιικά ή βακτηριακά παθογόνα. Οι περισσότερες από τις IFN που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά (IFNα2a, IFNα2b, IFN alfacon-1) παράγονται με μηχανισμούς γενετικής μηχανικής εκτός από την IFN αλφα-n1 που περιλαμβάνει 9 υπότυπους IFN που παράγονται από λεμφοβλαστοειδή κυτταρική σειρά.

Εκτός από τις κλασικές IFN κυκλοφορούν 2 είδη πεγκυλιωμένων IFN: η πεγκυλιωμένη IFN άλφα-2b (PEG-IFN alpha-2b), που χρησιμοποιεί ένα μικρότερο γραμμικό μόριο πολυαιθυλενογλυκόλης 12 kD (Pegintron; Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ) και κυκλοφόρησε το 2001 και η πεγκυλιωμένη IFN άλφα-2a (PEG-IFN alpha-2a), που χρησιμοποιεί ένα μεγάλο διακλαδιζόμενο μόριο πολυαιθυλενογλυκόλης 40 kD (Pegasys; Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ) και κυκλοφόρησε το 2002. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της συμβατικής IFN υπολογίζεται σε 4 ώρες, με αποτέλεσμα, η κάθαρσή της από τον ανθρώπινο οργανισμό να είναι σύντομη. Η πεγκυλίωση της IFN επιτυγχάνει επιμήκυνση της ημίσειας ζωής τουλάχιστον κατά 10 φορές συγκριτικά με την συμβατική IFN, αυξάνοντας την διάρκεια έκθεσης του ιού στο φάρμακο, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα και μειώνοντας την συχνότητα χορήγησης των δόσεων σε μια φορά την εβδομάδα (^{1 2}).

Η IFN έχει αντιιική, ανοσοτροποποιητική, αντι-αυξητική, αντι-αγγειογενετική και αντι-νεοπλασματική δράση. Έτσι έχει χρησιμοποιηθεί έναντι των ηπατιτιδων (B, C, D) και έναντι νεοπλασμάτων (τριχωτής λευχαιμίας, σαρκώματος Kaposi, χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, μελανώματος κλπ). Συνήθως έναντι των κακοήθων παθήσεων χρησιμοποιούνται πολύ υψηλές δόσεις ενώ έναντι των ιογενών ηπατιτιδων χαμηλές ή μέτριες δόσεις. Θα αναφερθούμε στις ανεπιθύμητες ενέργειες των τελευταίων.

ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ IFN

Μια μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων έχει αναφερθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας για την ηπατίτιδα C. Στις πρώτες ημέρες της θεραπείας εμφανίζονται γριππώδες σύνδρομο με πυρετό, ρίγη, ταχυκαρδία, κακουχία, αρθραλγία, μυαλγία ενώ τις πρώτες 1-2 εβδομάδες αναφέρεται αναφυλαξία³. Συνήθως αυτά υποχωρούν και σπανίως συνεχίζονται καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας. Οφείλονται στην οξεία απελευθέρωση πυρετογόνων ουσιών όπως εϊκοσανοειδών, IL-1, TNF-α λόγω της χορήγησης IFN. Σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, εμφανίσθηκαν κόπωση, μυαλγία, αρθραλγία, κεφαλαλγία, ξηροστομία και ξηροφθαλμία⁴. Κατά την διάρκεια της θεραπείας με IFN, το 4-5% των ασθενών διέκοψαν και 9-22% χρειάσθηκαν τροποποίηση της δόσης λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών. Σε μία άλλη πολυκεντρική μελέτη 11.241 ατόμων ή αναλογία των απειλητικών για την ζωή ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν 1:1000. Αυτές ήταν: ηπατική ανεπάρκεια, μυελοτοξικότητα, και αυτοκτονική διάθεση. Συνολικά οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ανέρχονταν στο 1% και περιλάμβαναν διαταραχές του θυρεοειδούς, νευροψυχιατρικές διαταραχές και δερματικές εκδηλώσεις⁵. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν συχνότερη σε ασθενείς με συνδυασμό ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης (8,8%) συγκριτικά με ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με IFN (4%)⁶. Στην καθημερινή πρακτική όμως το ποσοστό της διακοπής είναι πολύ μεγαλύτερο και φαίνεται ότι φθάνει τα επίπεδα του 25%⁷. Το γυναικείο φύλο, οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς και οι μεγάλες δόσεις IFN φαίνεται ότι αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την διακοπή της θεραπείας.

Οι πεγκυλιωμένες IFN φαίνεται ότι έχουν το ίδιο προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών σε σχέση με τις κλασικές IFN εκτός από συχνότερη ουδετεροπενία που έχει σχέση με την δόση. Το ίδιο ισχύει και για τις δύο πεγκυλιωμένες IFN. Η συχνότητα της θρομβοπενίας που απαιτούσε τροποποίηση της δόσης ήταν επίσης μεγαλύτερη στην ομάδα των πεγκυλιωμένων IFN. Συνολικά φαίνεται ότι οι

πεγκυλιωμένες IFN προκαλούν συχνότερα τοξικές αντιδράσεις από το αίμα συγκριτικά με την κλασική IFN.

Συνήθως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με έναν τύπο IFN δεν εμφανίζονται αν χορηγηθεί κάποιος άλλος τύπος. Έτσι 22 ασθενείς που έλαβαν λεμφοβλαστοειδή IFN και παρουσίασαν λευκοπενία, θρομβοπενία, διαταραχές από τον θυρεοειδή και νευροψυχιατρικές διαταραχές δεν εμφάνισαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν έλαβαν παρόμοιες δόσεις λευκοκυτταρικής IFN⁸.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Καρδιά

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την καρδιά είναι σπάνιες με τις σχετικά μικρές δόσεις IFN που χορηγούνται στην ηπατίτιδα C. Μόνο 7 από τα 11.241 άτομα είχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από την καρδιά⁵. Ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν καρδιαγγειακή τοξικότητα. Από 89 ασθενείς που θεραπεύονταν για ηπατίτιδα C και παρακολουθούνταν ηλεκτροκαρδιογραφικά σε διάρκεια 18 μηνών μόνο 5 παρουσίασαν ΗΚΓκές αλλοιώσεις (2 RBBB, 1 πρόσθιο Αρ ημιαποκλεισμό, και 2 μονοεστιακές κοιλιακές συστολές⁹. Δεν είναι σαφές αν οι αλλοιώσεις αυτές παρουσιάσθηκαν με την ίδια συχνότητα όπως και στο γενικό πληθυσμό.

Αγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες των περιφερικών αγγείων

Φαινόμενο Raynaud σπάνια εμφανίζεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Αντίθετα, οι ήπιας-μέτριας βαρύτητας κλινικές εκδηλώσεις της μικτής κρουσφαιριναιμίας που συνοδεύει την ηπατίτιδα C συνήθως βελτιώνονται με την χορήγηση IFN. Έχουν όμως καταγραφεί 3 περιπτώσεις οξείας επιδείνωσης των ήδη σοβαρών ισχαιμικών εκδηλώσεων της κρουσφαιριναιμίας, εκ των οποίων 2 χρειάσθηκαν ακρωτηριασμό παρά την διακοπή της θεραπείας⁴. Οι αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες της IFN πιθανόν ευθύνονται για τα περιστατικά αυτά.

Αναπνευστικό σύστημα

Σε μία αναδρομική μελέτη 70 ασθενών με ηπατίτιδα C, εμφανίσθηκαν 4 περιπτώσεις σοβαρής αναπνευστικής τοξικότητας. Τρεις ανάρρωσαν τελείως, με την διακοπή της θεραπείας και 1 χρειάστηκε επί μακρόν κορτικοειδή για δύσπνοια με την άσκηση, η οποία επέμεινε 17 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας¹⁰. Οι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με τις υψηλές δόσεις IFN (αφού 3 ασθενείς λάμβαναν 5 MU/ημερα ή πεγκυλιωμένη IFN). Έχουν επίσης περιγραφεί περιστατικά βρογχικού άσθματος¹¹ και πλευριτικής συλλογής¹² κατά την θεραπεία της ηπατίτιδας C.

Νευρικό σύστημα

Οι παραισθησίες των άκρων είναι συχνές (7%)³. Αισθητικο-κινητική πολυνευροπάθεια είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της IFN από το νευρικό σύστημα και εμφανίζεται από 2-28 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η περιφερική αισθητικο-κινητική αξονική νευροπάθεια ιδιαίτερα σε ασθενείς με μικτή κρυοσφαιριναιμία και χρόνια ηπατίτιδα C έχει επίσης καταγραφεί¹³. Οι περισσότεροι ασθενείς σταθεροποιήθηκαν ή βελτιώθηκαν αργά σε διάστημα μηνών μετά από την διακοπή της IFN ή/και την θεραπεία με κορτικοειδή. Κάποιοι χρειάστηκαν την βοήθεια πλασμαφαιρέσεων ή κυκλοφωσφαμίδης.

Δύο περιγραφές περιστατικών με πάρεση του περιφερικού προσωπικού νεύρου έχουν καταγραφεί. Στην πρώτη περιγράφηκαν 2 περιστατικά, 5 και 8 μήνες μετά από την έναρξη θεραπείας με IFN. Το ένα υποχώρησε με την διακοπή της θεραπείας και την χορήγηση κορτικοειδούς και το άλλο υποχώρησε χωρίς την διακοπή της θεραπείας που μάλλον σημαίνει ότι δεν είχε σχέση το φάρμακο¹⁴. Στην άλλη περιγραφή η επιπλοκή παρουσιάσθηκε μετά από 7,5 και 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Στο πρώτο περιστατικό υποχώρησε πλήρως μετά την διακοπή της θεραπείας και το δεύτερο δεν υποτροπίασε παρά την επανέκθεση¹⁵.

Εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις και συγκεκριμένα ακαθησία και χορεία έχουν περιγραφεί κατά την θεραπεία ηπατίτιδας Β¹⁶ και C¹⁷ αντίστοιχα.

Γενικευμένοι επιληπτικοί σπασμοί έχουν περιγραφεί με συχνότητα 1,3% σε αναδρομική μελέτη 311 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα¹⁸. Αντίθετα στα παιδιά είναι συχνότεροι (4%) σε μελέτη θεραπείας για χρόνια ηπατίτιδα Β¹⁹. Η μεγαλύτερη συχνότητα νευροτοξικότητας στα παιδιά μπορεί να οφείλεται σε ανωριμότητα του νευρικού συστήματος. Σε Ιαπωνική μελέτη χορήγησης μεγάλων δόσεων IFN για ηπατίτιδα C παρατηρήθηκαν ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αλλοιώσεις χωρίς κλινικό σύνδρομο, οι οποίες υποχώρησαν με την διακοπή της θεραπείας.

Η IFN μπορεί επίσης να πυροδοτήσει ή να προκαλέσει την εμφάνιση μυασθένειας όπως φαίνεται από την περιγραφή περιστατικών με αύξηση των τίτλων των υποδοχέων ακετυλχολίνης, τα οποία χρειάστηκαν πυριδοστιγμίνη και ανοσοκατασταλικά επί μακρόν μετά την διακοπή της IFN^{20 21}.

Αισθητήρια όργανα

Οφθαλμοί

Κατά την διάρκεια της θεραπείας με IFN για χρόνια ηπατίτιδα C και μάλιστα σε διάστημα 4 μηνών, 28 από 81 ασθενείς εμφάνισαν ασυμπτωματική αμφιβληστροειδοπάθεια (βαμβακόμορφα εξιδρώματα ή/και αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς). Συνήθως οι αλλοιώσεις υποχωρούσαν είτε μετά από την διακοπή της θεραπείας είτε παρά την συνέχιση της θεραπείας. Συνήθως οι ασθενείς παρέμεναν ασυμπτωματικοί παρά την συνέχιση της θεραπείας²². Σε 45 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, οι οποίοι λάμβαναν IFN και εμφάνισαν αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς διαπιστώθηκαν υψηλά επίπεδα ενεργοποιημένου συμπληρώματος (C5a). Αν και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί, έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς όπως μειωμένη όραση, λόγω αγγειίτιδας ή απόφραξης της αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς και προσθίας οπτικής αμφιβληστροειδοπάθειας^{23 24}. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από

τους οφθαλμούς είναι η οπτική νευρίτιδα με θόλωση της όρασης, η εγκεφαλοπάθεια με τύφλωση και η πάρεση του κοινού κινητικού ή του απαγωγού ²⁵.

Ωτα-Όσφρηση

Έχουν αναφερθεί απώλεια ακοής και ανοσμία. Συνήθως αλλά όχι πάντα είναι αναστρέψιμες.

Ψυχολογικές-Ψυχιατρικές

Οξείες νευροψυχολογικές εκδηλώσεις συνήθως συνοδεύουν το γριππώδες σύνδρομο στην έναρξη της θεραπείας και περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, κόπωση, αδυναμία, ζάλη, υπνηλία, ήπια διαταραχή της μνήμης και της προσοχής και έλλειψη πρωτοβουλιών³. Οι υποξείες μεταβολές συνήθως είναι μη ειδικές με γνωσιακές διαταραχές, διαταραχές στο συναίσθημα, την διάθεση και την συμπεριφορά, έλλειψη ενδιαφέροντος, βραδυψυχισμό, ευερεθιστότητα, ανησυχία, παραλήρημα κλπ. Οι πιο σοβαρές είναι οι τάσεις αυτοκτονίας. Έχει υπολογισθεί ότι ψυχιατρικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στο 4.2% των ασθενών με ηπατίτιδα C που λαμβάνουν IFN²⁶. Από μεγάλη μελέτη 941 ασθενών, οι 40 εμφάνισαν ψυχιατρικές εκδηλώσεις (13 με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, 21 με διαταραχή του συναισθήματος τύπου κατάθλιψης και 6 με άλλου τύπου ψυχικές διαταραχές (όπως μανιοκατάθλιψη, ψύχωση με ψευδαισθήσεις/παραισθήσεις και παραλήρημα). Ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων ποίκιλλε από 2-11 εβδομάδες. Οι γυναίκες ήταν πιο ευπαθείς από τους άνδρες. Οι 30 ασθενείς συνέχισαν την αγωγή με IFN με ταυτόχρονη λήψη ψυχοτρόπων φαρμάκων. Οι 10 ασθενείς διέκοψαν την θεραπεία. Από τους 30 ασθενείς που συνέχισαν, οι 12 συνέχιζαν να έχουν ψυχιατρικά συμπτώματα για τουλάχιστον πάνω από 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Σε άλλες μελέτες η συχνότητα των καταθλιπτικών διαταραχών είναι πολύ υψηλότερη και κυμαίνεται από 10-40%²⁷. Απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν στο 1.3% των ασθενών με ηπατίτιδα C που ελάμβαναν IFN. Οι διαταραχές εμφανίζονται

εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Ο μηχανισμός πρόκλησης των καταθλιπτικών διαταραχών φαίνεται ότι οφείλεται στο σεροτονινεργικό σύστημα αφού τα επίπεδα σεροτονίνης και τρυπτοφάνης μειώνονται σημαντικά κατά την διάρκεια της θεραπείας. Προδιαθεσικούς παράγοντες αποτελούν το φύλο, η δόση και ο τύπος της IFN, το προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής, η χρήση ουσιών, η μόρφωση του ασθενούς και η βαρύτητα της ηπατίτιδας.

Ασθενείς με ψυχιατρικό ιστορικό μπορούν να λάβουν θεραπεία με IFN εάν βρίσκονται υπό ψυχιατρική παρακολούθηση λόγω πιθανότητας επιδείνωσης κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Ενδοκρινικές

Υπόφυση

Η IFN διεγείρει τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια με αποτέλεσμα αύξηση της κορτιζόλης και της αδρενοκορτικοτροπίνης μετά ακριβώς από την έναρξη της χορήγησης. Σε χρόνια βάση όμως ο άξονας δεν διεγείρεται. Σημαντική μείωση του βάρους και της θρέψης έχει παρατηρηθεί κατά την διάρκεια της χορήγησης IFN σε παιδιά ηλικίας 4-16 ετών τα οποία θεραπεύονταν για χρόνια ηπατίτιδα²⁸. Φαίνεται όμως ότι μετά την λήξη της χορήγησης η ανάπτυξη των παιδιών επανέρχεται στο φυσιολογικό.

Θυρεοειδής

Η θυρεοειδοπάθεια που προκαλείται από την χορήγηση της IFN ποικίλλει από ασυμπτωματική θυρεοειδίτιδα με την εμφάνιση αντισωμάτων μέχρι σοβαρής μορφής κλινικό υποθυρεοειδισμό, υπερθυρεοειδισμό και οξεία διφασική θυρεοειδίτιδα. Από μια μελέτη 321 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα (75 χρόνια ηπατίτιδα Β και 246 χρόνια ηπατίτιδα C, οι 10 εμφάνισαν αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών. Από αυτούς οι 7 είχαν συμπτώματα χωρίς όμως οφθαλμική συμμετοχή ή ψηλαφητή βρογχοκήλη. Οι 6 είχαν χαρακτηριστικά νόσου Graves, όλοι έλαβαν αντιθυρεοειδικά φάρμακα και οι 4

διέκοψαν τη θεραπεία. Οι 3 εμφάνισαν προσωρινή θυρεοτοξίκωση, η οποία προχώρησε σε υποθυρεοειδισμό και χρειάστηκε διακοπή της IFN σε 1 και θεραπεία με θυροξίνη και στους 3²⁹. Από τις μελέτες της μακροπρόθεσμης έκβασης της αυτοανόσου θυρεοειδοπάθειας σε 114 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν IFN για χρόνια ηπατίτιδα C και οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για 6 έτη μετά το πέρας της θεραπείας, οι 36 (32%) εμφάνισαν αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Από αυτούς 16 ανέπτυξαν επίμονη θυρεοειδίτιδα, 10 υποτροπιάζουσα θυρεοειδίτιδα (σύνολο 72%) και 10 προσωρινή θυρεοειδίτιδα.

Αν εμφανισθούν συμπτώματα, αυτά εμφανίζονται 2-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Διαταραχή των θυρεοειδικών ορμονών κλινική ή υποκλινική είναι συχνότερη στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (12%) και λιγότερο συχνή σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B (3%). Σε μελέτη 254 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, οι 30 (12%) εμφάνισαν διαταραχή των θυρεοειδικών ορμονών. Από αυτούς οι 11 (37%) είχαν θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα έναντι της περοξειδάσης (αντι-TPO), 9 εμφάνισαν συμπτωματική νόσο και 3 διέκοψαν την θεραπεία. Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης στην θεραπεία και της εμφάνισης της θυρεοειδικής νόσου. Ανεξάρτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες ήταν η Ασιατική φυλή και το γυναικείο φύλο³⁰. Η ανίχνευση των θετικών αντι-TPO στην αρχή της θεραπείας και τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA-A2, θεωρήθηκαν επίσης προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της βιοχημικής ή κλινικής θυρεοειδοπάθειας. Σε σχέση με τον ρόλο της ριμπαβιρίνης στην εμφάνιση της θυρεοειδοπάθειας σε μελέτη ασθενών με μονοθεραπεία με IFN ή συνδυασμό IFN και ριμπαβιρίνης και οι δύο ομάδες εμφάνισαν την ίδια συχνότητα αυτοαντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς (αντι-TPO, αντι-θυρεοσφαιρίνης, αντι-TSHR), όμως ο υποκλινικός ή ο συμπτωματικός υποθυρεοειδισμός ήταν συχνότερος στην ομάδα του συνδυασμού (15% έναντι 4%)³¹.

Δεν είναι εύκολο να εντοπισθούν οι ασθενείς που θα χρειασθούν μακροχρόνια θεραπεία με θυροξίνη και μετά την διακοπή της θεραπείας. Ο βαρύς

κλινικός υποθυρεοειδισμός και ο υψηλός τίτλος αντισωμάτων συνηγορούν συνήθως υπέρ μακράς θεραπείας υποκατάστασης.

Σακχαρώδης διαβήτης

Έχει παρατηρηθεί ότι η IFN μπορεί είτε να προκαλέσει είτε να επιδεινώσει τον ΣΔ τύπου Ι. Ο ΣΔ προκλήθηκε σε 10 από 11.241 ασθενείς που θεραπεύθηκαν για χρόνια ηπατίτιδα⁵. Σε μελέτη για ΣΔ και διαταραχή της καμπύλης ανοχής στην γλυκόζη, όπου δόθηκαν 75 gr γλυκόζης στην έναρξη της θεραπείας με IFN και σε 3 μήνες, σε 32 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C³² παρατηρήθηκαν τα εξής: Κατά την έναρξη, 5 ασθενείς είχαν ΣΔ, 3 διαταραχή της ανοχής στην γλυκόζη και 24 ήταν φυσιολογικοί. Σε 3 μήνες, 2 ασθενείς με ΣΔ κατά την έναρξη, είχαν διαταραχή της ανοχής στην γλυκόζη, όλοι με διαταραχή της ανοχής στην γλυκόζη κατά την έναρξη έγιναν φυσιολογικοί και 3 φυσιολογικοί κατά την έναρξη ανέπτυξαν διαταραχή της ανοχής στην γλυκόζη. Πιστεύεται ότι για την εμφάνιση του ΣΔ με την IFN πυροδοτείται λανθάνων ανοσιακός μηχανισμός σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση.

Δυσλιπιδαιμία

Κατά την θεραπεία με IFN σε 6 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C παρατηρήθηκε αύξηση των τριγλυκεριδίων, της VLDL, της χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β και μείωση της HDL και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τρεις παρουσίασαν αύξηση των χυλομικρών και από αυτούς 3 σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία. Και οι 3 όμως είχαν αύξηση των τριγλυκεριδίων προ της έναρξης της θεραπείας με IFN³³.

Αιματολογικές

Η λευκοπενία και η θρομβοπενία είναι συχνές ενώ η αναιμία είναι σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της IFN. Συνήθως παρατηρείται μείωση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων κατά 30-50% επί των αρχικών τιμών. Σοβαρή και απειλητική για την ζωή ουδετεροπενία ή θρομβοπενία παρατηρήθηκε σε 6 μόνο από

τους 11.241 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ⁵. Οι χαμηλότερες τιμές παρατηρούνται σε 4-5 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Ο μηχανισμός που ενέχεται είναι άμεση τοξικότητα της IFN στον μυελό κυρίως λόγω αναστολής του πολλαπλασιασμού των αρχέγονων κυττάρων και σπανιότερα αυτοάνοσοι μηχανισμοί (αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και αυτοάνοση θρομβοπενία)³⁴. Όσον αφορά την λευκοπενία, η δόση της IFN μειώνεται στο μισό όταν τα ουδετερόφιλα μειωθούν $< 750 \text{ mm}^3$ και διακόπτεται όταν $< 500 \text{ mm}^3$. Αντίστοιχα έχει διαπιστωθεί ότι η τιμή της θρομβοποιητίνης αυξάνεται ελαφρώς είτε παραμένει σταθερή παρά την ύπαρξη θρομβοπενίας κατά την διάρκεια της θεραπείας με IFN. Φαίνεται ότι η IFN μάλλον εμποδίζει την παραγωγή θρομβοποιητίνης από το ήπαρ³⁵.

Γαστρεντερικές

Ήπιες ή προσωρινές γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, ανορεξία, έμετος ή διάρροια) έχουν διαπιστωθεί στο 30-40% των ασθενών³. Ξηρότητα του στοματοφάρυγγα, στοματίτις και στοματικά έλκη έχουν επίσης διαπιστωθεί. Κοιλιοκάκη τεκμηριωμένη με την παρουσία αντι-ενδομυσιακών αντισωμάτων και βιοψίας 2^{ης} μοίρας 12λου έχει περιγραφεί ως ενδιαφέροντα περιστατικά σε 2 και 3 ασθενείς μετά από 2-3 και 1-5 μήνες από την έναρξη της θεραπείας με IFN^{36 37}.

Ήπαρ

Παρόξυνση χρόνιας ηπατίτιδας B έχει περιγραφεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με IFN. Αφορά ιδίως σε ασθενείς HBeAg θετικούς οι οποίοι έχουν αντιρροπούμενη κίρρωση. Οι ασθενείς αυτοί προ της οροαναστροφής από HBeAg σε αντι-HBe παρουσιάζουν παρόξυνση με αύξηση των ALT. Αν δεν έχουν αρκετές ηπατικές εφεδρείες, η παρόξυνση μπορεί να έχει μοιραία έκβαση.

Στην οξεία ηπατίτιδα C δεν παρατηρούνται τέτοιου είδους παροξύνσεις. Όμως έχει περιγραφεί εμφάνιση αυτοάνοσης ηπατίτιδας λόγω της χορήγησης IFN σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C³⁸. Επίσης η συνύπαρξη χρόνιας ηπατίτιδας C με

δείκτες αυτοάνοσης ηπατίτιδας κυρίως ANA μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στην αντιμετώπιση αφού η χορήγηση IFN μπορεί να διεγείρει τον αυτοάνοσο μηχανισμό και τα κορτικοειδή να αυξήσουν την ιαιμία. Έτσι άλλοι συνιστούν την έναρξη θεραπείας με κορτικοειδή και άλλοι με IFN στους ασθενείς αυτούς χωρίς να υπάρχει συναίνεση.

Το ίδιο ισχύει σε παιδιά τα οποία έχουν χρόνια ηπατίτιδα C και είναι θετικά για LKM αντισώματα. Έχει διαπιστωθεί ότι τα παιδιά αυτά έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών κατά την διάρκεια της θεραπείας και έτσι συνιστάται στενή παρακολούθηση³⁹.

Επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C⁴⁰.

Δέρμα και τριχωτό της κεφαλής

Οι εκδηλώσεις από το δέρμα είναι πολλές και ποικίλες και περιλαμβάνουν ξηρότητα του δέρματος, διάχυτο ερύθημα και αναφυλακτική αντίδραση στο 5-12% των ασθενών³. Η πιο συχνή εκδήλωση είναι το τοπικό οίδημα και ερύθημα στο σημείο της ένεσης. Έχουν όμως περιγραφεί και πιο σοβαρές τοπικές εκδηλώσεις, όπως ενδοδερμική φουσσαλιδώδης βλάβη ή τοπική νέκρωση. Άλλες βλάβες είναι: η πυώδης συλλογή, η κοκκιωματώδης δερματίτις, η εξέλκωση και η νέκρωση με την πεγκυλιωμένη IFN^{41 42}. Αναλόγως το περιστατικό σε άλλα υποχώρησε με την αλλαγή της πεγκυλιωμένης σε τυπική IFN και σε άλλα με την τοπική θεραπεία.

Ομαλός λειχήνας κατά την διάρκεια της θεραπείας με IFN για χρόνια ηπατίτιδα C έχει περιγραφεί αλλά δεν είναι τεκμηριωμένο αν ευθύνεται η υποκείμενη νόσος ή η θεραπεία με IFN⁴³. Ψωρίαση και λεύκη έχουν επίσης περιγραφεί. Αλωπεκία που συνήθως υποστρέφει είτε μετά το τέλος της θεραπείας ή παρά την συνέχιση της θεραπείας έχει περιγραφεί στο 7-30%⁴⁴.

Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

Δεν είναι τεκμηριωμένο ότι ασθενείς με αυτο-αντισώματα πριν την έναρξη της θεραπείας έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κλινική συμπτωματολογία ανοσιακών διαταραχών σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν αυτοαντισώματα. Έτσι η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων δεν αποτελεί αντένδειξη για την χορήγηση θεραπείας με IFN.

Συστηματικές ρευματολογικές παθήσεις που έχουν περιγραφεί είναι: η νόσος του Behcet, η δερματομυοσίτις, η πολυμυοσίτις, η οζώδης πολυαρθρίτις, η σαρκοείδωση, το σ. Sjogren, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτις και η σκληρυνση κατά πλάκας.

Ειδικότερα σε μία ανασκόπηση 7 ασθενών με αρθρίτιδα που εμφανίσθηκε κατά την διάρκεια της θεραπείας με IFN, η συμμετρική πολυαρθρίτις ήταν η συχνότερη εκδήλωση και τα ANA και ο ρευματοειδής παράγων διαπιστώθηκαν σε 72% και 34% των ασθενών αντίστοιχα⁴⁵. Αν και στους περισσότερους ασθενείς τα συμπτώματα υποχώρησαν με την διακοπή της θεραπείας, κάποιοι έλαβαν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Πέντε από τους 8 που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία επανέκθεσης στην IFN δεν υποτροπίασαν.

Μεταμόσχευση

Έχουν περιγραφεί αρνητικές επιπτώσεις της IFN σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Περιγράφεται μεγαλύτερη συχνότητα εκδηλώσεων μοσχεύματος έναντι ξενιστή σε μεταμόσχευση μυελού⁴⁶, περισσότερα επεισόδια απόρριψης ανθεκτικής στα κορτικοειδή σε μεταμόσχευση νεφρού⁴⁷ και οξεία ή χρόνια απόρριψη σε μεταμόσχευση ήπατος⁴⁸. Οι παρατηρήσεις αυτές δεν έχουν τεκμηριωθεί από άλλους συγγραφείς.

Επιπλοκές στην κύηση

Δεν έχουν περιγραφεί τερατογόνες ιδιότητες της IFN ούτε κατά την χορήγηση στο 1^ο τρίμηνο ούτε ακόμη σε όλη την διάρκεια της κύησης. Μόνο 3 περιστατικά πρόωρου

τοκετού, καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης και μέτρια αναστρέψιμη θρομβοπενία του νεογνού έχουν περιγραφεί. Η διαπερατότητα της IFN μέσω του πλακούντα ή του μητρικού γάλακτος είναι μικρή. Παρά την ασφάλεια της χορήγησης της IFN συνιστάται να μην χορηγείται το φάρμακο κατά την διάρκεια της κύησης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Glue P, Fang JWS, Rouzier-Panis R et al. Pegylated interferon a-2b: pharmacokinetics, safety and preliminary efficacy data. Clin Pharmacol Ther 2000;68: 56-567.
- ² Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon a-2a and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C: a randomized trial of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140: 346-355.
- ³ Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. Drug Saf. 1994;10:115-50.
- ⁴ Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, Gretch DR, Jensen DM, Carithers RL Jr. retreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. J Viral Hepat. 2000;7:211-7.
- ⁵ Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. J Hepatol. 1996;24:38-47.
- ⁶ San Miguel R, Guillén F, Cabasés JM, Buti M. Meta-analysis: combination therapy with interferon-alpha 2a/2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C previously non-responsive to interferon. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1611-21.
- ⁷ Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G, Stanzione M, Ascione T, De Sena R, Campanone A, Filice G, Piccinino F. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1633-9.
- ⁸ Cacopardo B, Benanti F, Brancati G, Romano F, Nunnari A. Leucocyte interferon-alpha retreatment for chronic hepatitis C patients previously intolerant to other interferons. J Viral Hepat. 1998;5:333-9.
- ⁹ Colivich F, Magnanimiti S, Sebastiani F et al. Incidence of electrocardiographic abnormalities during treatment with human leukocyte interferon-alpha in patients with

chronic hepatitis C but without pre-existing cardiovascular disease. *Curr Ther Res clin Exp* 1998;59:692.

¹⁰ Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC et al. Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2432-40.

¹¹ Pileire G, Leclerc P, Hermant P, Meeus E, Camus P. Isolated chronic cough during interferon therapy. *Presse Med.* 1999;28:913.

¹² Takeda A, Ikegame K, Kimura Y, Ogawa H, Kanazawa S, Nakamura H. Pleural effusion during interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:1431-5.

¹³ Tambini R, Quattrini A, Fracassetti O, Nemni R. Axonal neuropathy in a patient receiving interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Rheumatol.* 1997;24:1656-7.

¹⁴ Ogundipe O, Smith M. Bell's palsy during interferon therapy for chronic hepatitis C infection in patients with haemorrhagic disorders. *Haemophilia.* 2000;6:110-2.

¹⁵ Hwang I, Calvit TB, Cash BD, Holtzmuller KC. Bell's palsy: a rare complication of interferon therapy for hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2004;49:619-20.

¹⁶ Sunami M, Nishikawa T, Yorogi A, Shimoda M. Intravenous administration of levodopa ameliorated a refractory akathisia case induced by interferon-alpha. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23:59-61.

¹⁷ Horikawa N, Yamazaki T, Sagawa M, Nagata T. A case of akathisia during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis type C. *Gen Hosp Psychiatry.* 1999;21:134-5.

¹⁸ Shakil AO, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Seizures during alpha interferon therapy. *J Hepatol.* 1996;24:48-51.

¹⁹ Woynarowski M, Socha J. Seizures in children during interferon alpha therapy. *J Hepatol.* 1997;26:956-7.

-
- ²⁰ Borgia G, Reynaud L, Gentile I, Cerini R, Ciampi R, Dello Russo M, Piazza M. Myasthenia gravis during low-dose IFN-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res.* 2001;21:469-70.
- ²¹ Weegink CJ, Chamuleau RA, Reesink HW, Molenaar DS. Development of myasthenia gravis during treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha and ribavirin. *J Gastroenterol.* 2001;36:723-4.
- ²² Saito H, Ebinuma H, Nagata H, Inagaki Y, Saito Y, Wakabayashi K, Takagi T, Nakamura M, Katsura H, Oguchi Y, Ishii H. Interferon-associated retinopathy in a uniform regimen of natural interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Liver.* 2001;21:192-7.
- ²³ Jain K, Lam WC, Waheeb S, Thai Q, Heathcote J. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1171-3.
- ²⁴ Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:323-5.
- ²⁵ Manesis EK, Petrou C, Brouzas D, Hadziyannis S. Optic tract neuropathy complicating low-dose interferon treatment. *J Hepatol.* 1994;21:474-7.
- ²⁶ Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, Kanamura H, Ikeda K, Kumada H. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;54:565-72.
- ²⁷ Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry.* 2000;157:867-76. Review.
- ²⁸ Gottrand F, Michaud L, Guimber D, Ategbo S, Dubar G, Turck D, Farriaux JP. Influence of recombinant interferon alpha on nutritional status and growth pattern in children with chronic viral hepatitis. *Eur J Pediatr.* 1996;155:1031-4.

-
- ²⁹ Wong V, Fu AX, George J, Cheung NW. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:793-8.
- ³⁰ Dalgard O, Bjørø K, Hellum K, Myrvang B, Bjørø T, Haug E, Bell H. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med*. 2002;251:400-6.
- ³¹ Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, Nersita R, Iorio S, Amato G, Braverman LE, Roti E. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. *Thyroid*. 2006;16:295-302.
- ³² Ito Y, Takeda N, Ishimori M, Akai A, Miura K, Yasuda K. Effects of long-term interferon-alpha treatment on glucose tolerance in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31:215-20.
- ³³ Fernández-Miranda C, Castellano G, Guijarro C, Fernández I, Schöebel N, Larumbe S, Gómez-Izquierdo T, del Palacio A. Lipoprotein changes in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1901-4.
- ³⁴ Dourakis SP, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Immune thrombocytopenia and alpha-interferon therapy. *J Hepatol*. 1996;25:972-5.
- ³⁵ Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Pidlich J, Sims P, Meng G, Zacherl J, Garg S, Datz C, Gangl A, Ferenci P. Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. *Hepatology*. 1998;28:1424-9.
- ³⁶ Bardella MT, Marino R, Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med*. 1999;131:157-8.

-
- ³⁷ Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of celiac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet*. 2000;28;356:1494-5.
- ³⁸ Farhat BA, Johnson PJ, Williams R. Hazards of interferon treatment in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol*. 1994;20:560-1.
- ³⁹ Iorio R, Giannattasio A, Vespere G, Vegnente A. LKM1 antibody and interferon therapy in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;35:685-7.
- ⁴⁰ Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2417-22.
- ⁴¹ Kurzen H, Petzoldt D, Hartschuh W, Jappe U. Cutaneous necrosis after subcutaneous injection of polyethylene-glycol-modified interferon alpha. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:310-2.
- ⁴² Sanders S, Busam K, Tahan SR, Johnson RA, Sachs D. Granulomatous and suppurative dermatitis at interferon alfa injection sites: report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:611-6.
- ⁴³ Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:1070-2.
- ⁴⁴ Tosti A, Misciali C, Bardazzi F, Fanti PA, Varotti C. Telogen effluvium due to recombinant interferon alpha-2b. *Dermatology*. 1992;184:124-5.
- ⁴⁵ Neshar G, Ruchlemer R. Alpha-interferon-induced arthritis: clinical presentation treatment, and prevention. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;27:360-5.
- ⁴⁶ Samson D, Iolin L, Schanz U et al. Feasibility and toxicity of interferon maintenance therapy after allogeneic BMT for multiple myeloma: a pilot study of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:759-62.

⁴⁷ Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:1426-31.

⁴⁸ Feray C, Samuel D, Gigou M et al. An open trial of interferon alpha recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk for rejection. *Hepatology* 1995;22(4 Pt 1):1084-9.