

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Νικόλαος Β. Φώτος, Διδάκτωρ Νοσηλευτικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη: Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) είναι μία από τις συχνότερα μεταδιδόμενες ασθένειες σε παγκόσμιο επίπεδο. Υπολογίζεται πως περισσότεροι από 170 εκατομμύρια άνθρωποι διεθνώς έχουν μολυνθεί από τον HCV. Ο HCV είναι υπεύθυνος για το 70% των περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδας, το 60% των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκίνου και το 30% των μεταμοσχεύσεων ήπατος. Η χρόνια ηπατίτιδα C απαιτεί την έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπισή της πριν προκαλέσει ανεπανόρθωτες βλάβες στο ηπατικό παρέγχυμα (κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα). Η θεραπεία αποσκοπεί: α) στην εκρίζωση του ιού από τον οργανισμό και στην επί μακρόν μετά το πέρας της θεραπείας διατήρηση μη ανιχνεύσιμων επιπέδων HCV-RNA στο αίμα του ασθενούς και β) στη σταθεροποίηση ή βελτίωση των ιστολογικών αλλοιώσεων στο ήπαρ. Η αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C ξεκίνησε στη δεκαετία του 80' με την πολύμηνη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα (IFN-α), ενώ μέσα σε λίγα χρόνια προστέθηκε στην αγωγή και η ριμπαβιρίνη. Ακολούθησε χρονικά η χρησιμοποίηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης (PEG-IFN), μόνης ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Μία εις βάθος αναφορά της σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης της χρόνιας ηπατίτιδας C περιλαμβάνει τις απαντήσεις στα ακόλουθα ερωτήματα: α) ποιοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C πρέπει να θεραπεύονται; β) ποιός είναι ο αναγκαίος κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας; γ) ποιά είναι η πλέον αποτελεσματική θεραπεία και ποιά η χρονική διάρκεια αυτής; και δ) ποιά είναι η καταλληλότερη προσέγγιση για την παρακολούθηση των ασθενών και τον έλεγχο της ανταποκρίσεως στην θεραπεία; Επίσης, δίδεται ιδιαίτερο βάρος στις σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας, καθώς σε πολλές περιπτώσεις αποτελούν την αιτία τροποποίησης της αρχικής δοσολογίας ή ακόμα και διακοπής της θεραπείας.

Λέξεις-κλειδιά: Χρόνια ηπατίτιδα C, Ιντερφερόνη, Ριμπαβιρίνη.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:

Νικόλαος Β. Φώτος

Σωκράτους 100

124 62, Δάσος Χαϊδαρίου

Τηλ. : 6948826281

e-mail: nikolaos_fotos@yahoo.gr

THERAPEUTIC APPROACH OF CHRONIC HEPATITIS C

Nikolaos V. Fotos, PhD National and Kapodistrian University of Athens, Faculty of Nursing

Abstract: Chronic infection from the hepatitis C virus (HCV) is one of the most common infectious diseases worldwide. It is estimated that more than 170 million people worldwide are infected by HCV. HCV is responsible for the 70% of cases of chronic hepatitis, the 60% of cases of hepatocellular cancer and the 30% of liver transplantations. Therapy of chronic infection from the HCV aims to the: a) eradication of the virus from liver and blood and sustenance of undetectable serum HCV-RNA after the end of the treatment and b) stabilization or improvement of liver histological status. In 80' physicians treated chronic hepatitis C by using interferon alpha (IFN-α), whereas few years later they added ribavirin to the treatment. The combination therapy of IFN-α and ribavirin had had better results, but many patients left untreated. In 90' IFN-α was replaced by pegylated interferon alpha (PEG-IFN-α), with or without the use of ribavirin. In this study the following questions are answered: a) which patients should be treated? b) what are the appropriate clinical and laboratory tests before treatment? c) which is the most effective therapeutic scheme and which is its duration? and d) which is the appropriate surveillance of the patients, especially after the end of the treatment? Additionally, there are mentioned the most common adverse effects of interferon and ribavirin treatment, which are in many cases the cause of altering the treatment.

Key-words: Chronic hepatitis C, Interferon, Ribavirin

Corresponding author

Nikolaos V. Fotos,

100 Socratous Str,

124 62, Dasos Chaidariou,

Tel: 6948826281

e-mail: nikolaos_fotos@yahoo.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια λοίμωξη από ιό της ηπατίτιδας C (HCV) αφορά ένα μεγάλο τμήμα του πληθυσμού της Γης. Υπολογίζεται πως περισσότεροι από 170 εκατομμύρια άνθρωποι διεθνώς έχουν μολυνθεί από τον HCV. Ο HCV είναι υπεύθυνος για το 20% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας, το 70% των περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδας, το 60% των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκίνου και το 30% των μεταμοσχεύσεων ήπατος. Ο ιός της ηπατίτιδας C προκαλεί στις περισσότερες περιπτώσεις μία βραδέως εξελισσόμενη ηπατοπάθεια (70-90% των νοσούντων), με συχνή κατάληξη την κίρρωση του ήπατος (20-30% των χρονίως πασχόντων μετά από 20-30 χρόνια) και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (3-5% των κίρρωτικών ασθενών).¹

Η θεραπευτική αγωγή έναντι του HCV αποσκοπεί αφενός στην εκρίζωση του ιού από τον οργανισμό και στην επί μακρόν μετά το πέρας της θεραπείας διατήρηση μη ανιχνεύσιμων επιπέδων HCV-RNA στο αίμα του ασθενούς και αφετέρου στη σταθεροποίηση ή βελτίωση των ιστολογικών αλλοιώσεων στο ήπαρ.

Η αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C βασίζεται στην πολύμηνη χορήγηση ιντερφερόνης (IFN) και ριμπαβιρίνης. Ένα θεραπευτικό σχήμα που χορηγείται στην πλειονότητα των ασθενών με χρόνια HCV ηπατίτιδα περιλαμβάνει τη χορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα (PEG-IFN-α) και ριμπαβιρίνης. Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη σε σχέση με την κλασική IFN-α περιέχει 1 μόριο πολυαιθυλενικής γλυκόλης (polyethylene glycol). Το σύμπλοκο αυτό μόριο έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, με αποτέλεσμα τη χορήγηση του φαρμάκου μία φορά την εβδομάδα και όχι καθημερινά.² Εκτός από τη χορήγηση της συνδυασμένης αγωγής με PEG-IFN-α και ριμπαβιρίνη, υπάρχουν περιπτώσεις χορήγησης μόνο PEG-IFN, λόγω αντενδείξεων στη χορήγηση ριμπαβιρίνης, ενώ θα αναφερθούν και περιπτώσεις χορήγησης κλασικής ιντερφερόνης, μόνης ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ως παλαιότερη θεραπευτική προσέγγιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Υπάρχουν τέσσερα καίρια ερωτήματα στην αντιμετώπιση της χρόνιας HCV-λοίμωξης, τα οποία η παρούσα εργασία επιχειρεί να απαντήσει: α) ποιοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C πρέπει να θεραπεύονται; β) ποιός είναι ο απαραίτητος κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας; γ) ποιά είναι η πλέον αποτελεσματική θεραπεία και ποιά η χρονική διάρκεια αυτής; και δ) ποιά είναι

η καταλληλότερη προσέγγιση για την παρακολούθηση των ασθενών και τον έλεγχο της ανταποκρισεως στην θεραπεία;

Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει και στις σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιντερφερόνης και της ριμπαβιρίνης.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η πολύμηνη συνδυασμένη χορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης (PEG-IFN) και ριμπαβιρίνης αποτελεί πλέον τη συνηθέστερη θεραπευτική προσέγγιση της χρόνιας ηπατίτιδας C. Η συνδυασμένη αντιική αγωγή έχει υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και μικρά ποσοστά υποτροπής μετά το πέρας της θεραπείας.³

Η θεραπεία συνιστάται σε εκείνους τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο να μεταπέσουν σε κίρρωση ή εμφανίζουν αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Ακολουθεί η αναφορά των κριτηρίων εισόδου ενός ασθενούς με χρόνια ηπατίτιδα C στο θεραπευτικό σχήμα PEG-IFN και ριμπαβιρίνης, όπως συστήνονται από την Ομόφωνη Ανακοίνωση για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (Consensus conference), που έλαβε χώρα στο Παρίσι το Φεβρουάριο του 2002:⁴

1. Ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών.
2. Ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στον ορό (>50 IU/ml).
3. Βιοψία ήπατος τους τελευταίους 18 μήνες πριν την έναρξη θεραπείας με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας.
4. Παρουσία αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου.
5. Σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση η θεραπεία αποσκοπεί στην αποτροπή δημιουργίας ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Η ιολογική (μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στον ορό) και βιοχημική (επαναφορά ALT σε φυσιολογικά επίπεδα) ανταπόκριση στη θεραπεία συνεπάγονται καλύτερη πρόγνωση της ηπατικής νόσου και μικρότερες πιθανότητες μετάπτωσης σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος δεν επιτρέπεται η χορήγηση θεραπείας.
6. ALT εκτός των φυσιολογικών ορίων.
7. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη μονοθεραπεία με IFN ή υποτροπίασαν μετά το πέρας αυτής, συστήνεται η χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας (PEG-IFN και ριμπαβιρίνη).
8. Σε άτομα που διαγνώστηκαν λίγες εβδομάδες μετά την έκθεσή τους στον ιό, συστήνεται η άμεση έναρξη θεραπείας, με σκοπό την αποτροπή μετάπτωσης σε χρονιότητα.

9. Ελάττωση της κατανάλωσης αλκοόλ, καθώς η υπερβολική λήψη αλκοόλ αυξάνει το ιϊκό φορτίο και μειώνει τη δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της θεραπείας.
10. Αποχή από τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών.
11. Τακτική ψυχιατρική παρακολούθηση ατόμων με ψυχιατρικές διαταραχές και χορήγηση της κατάλληλης αντιψυχωσικής θεραπείας.

Σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τον HCV και τον ιό της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV) η χορήγηση θεραπείας για τον HCV πρέπει να αποφασίζεται σε συνδυασμό με την ανάγκη χορήγησης θεραπείας για την λοίμωξη από τον HIV. Σε ασθενείς με ανοσοεπάρκεια συνιστάται η έναρξη θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας C και ακολούθως η χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας. Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, συστήνεται η αποφυγή χορήγησης αγωγής έναντι του HCV, καθώς υπάρχει κίνδυνος αλληλεπίδρασης μεταξύ ριμπαβιρίνης και νουκλεοσιδικών αναλόγων. Τέλος, σε ασθενείς με ανοσολογική ανεπάρκεια δε συστήνεται η χορήγηση θεραπείας έναντι του HCV.

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C απαιτείται ενδελεχής κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος αποσκοπεί στην εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας και τη γενικότερη εκτίμηση του επιπέδου υγείας του ασθενούς. Επίσης, πρέπει να ελεγχθεί και ο οικογενειακός, εργασιακός και κοινωνικός περίγυρος του ασθενούς, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις λήψης ενδοφλεβίων ναρκωτικών ή ψυχικών διαταραχών.⁵

Σε πρώτη φάση, λοιπόν, ο θεράπωντας ιατρός προβαίνει σε μία κλινική εκτίμηση του ασθενούς, η οποία περιλαμβάνει τα ακόλουθα:⁴

1. Καταγραφή του φύλου, της ηλικίας και των σωματομετρικών χαρακτηριστικών του ασθενούς (ύψος, βάρος σώματος).
2. Λήψη λεπτομερούς ιστορικού υγείας, μέσα από το οποίο θα αποκαλυφθούν άλλα σοβαρά προβλήματα υγείας, τα οποία ίσως αποτελούν σχετικές ή απόλυτες αντενδείξεις για την έναρξη θεραπείας έναντι της HCV-λοίμωξης. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται σε παθήσεις του θυρεοειδούς, νευρολογικά νοσήματα (επιληψία), ψυχιατρικά νοσήματα (κατάθλιψη) και αυτοάνοσα νοσήματα. Επίσης, η λήψη του ιστορικού υγείας παρέχει στον ιατρό και άλλες πληροφορίες, όπως η χρονική περίοδος και ο τρόπος που πιθανώς έγινε η μετάδοση του HCV, η παρελθούσα και πρόσφατη λήψη αλκοόλ και ναρκωτικών ουσιών, η λήψη διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων (αντιψυ-

ληπτικά, ψυχότροπα, αντιυπερτασικά, αντιδιαβητικά, αντιπηκτικά, κ.α.) και η διενέργεια ή μη εμβολιασμού έναντι των ιών HAV και HBV.

3. Διενέργεια ενδελεχούς κλινικής εξέτασης του ασθενούς με την οποία αναζητούνται σημεία ηπατικής κίρρωσης όπως ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, ασκίτης, επίφλεβα, κ.ά.

Ακολούθως, ο θεράπωντας ιατρός προβαίνει στη διενέργεια εργαστηριακών και άλλων παρακλινικών εξετάσεων. Ο εργαστηριακός και παρακλινικός αυτός έλεγχος περιλαμβάνει:⁴

1. Ηπατικό βιοχημικό έλεγχο (ALT, AST, γ-GT, ALP, ολική και άμεσο / έμμεσο χολερυθρίνη, χρόνο προθρομβίνης). Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στα επίπεδα των τρανσαμινασών (ALT, AST), καθώς υψηλές τιμές αυτών μαρτυρούν μία εξελισσόμενη ηπατική βλάβη, ανεξάρτητα από την ιστολογική εικόνα του ήπατος.
2. Γενική εξέταση αίματος.
3. Γενική εξέταση ούρων.
4. Γενικό βιοχημικό έλεγχο (ουρία, κρεατινίνη, σάκχαρο, ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια, σίδηρο, φερριτίνη).
5. Καθορισμό του ιϊκού φορτίου (επίπεδα HCV-RNA στο αίμα) και του γονότυπου του ιού. Ο καθορισμός ιϊκού φορτίου πριν την έναρξη της θεραπείας θεωρείται προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία και μέτρο σύγκρισης για την απομάκρυνση του ιού κατά τη διάρκεια και με το πέρας της θεραπείας. Επίσης, ο καθορισμός του γονότυπου του ιού θεωρείται απαραίτητος πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη χρονική διάρκεια αυτής. Συγκεκριμένα ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 έχουν λιγότερες πιθανότητες να απομακρύνουν τον ιό και χρήζουν θεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (12 μήνες) σε σχέση με ασθενείς που φέρουν το γονότυπο 2 ή 3 (6 μήνες).
6. Ιολογικό έλεγχο για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι των ιών HIV και HBV και αντιγονικών επιτόπων του HBV.
7. Εκτίμηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος με τη διενέργεια ορολογικού ελέγχου (TSH, T₃, T₄) και υπερηχογραφήματος του αδένος.
8. Εξετάσεις ανίχνευσης στον ορό αντιπυρηνικών αντισωμάτων και αντισωμάτων έναντι λείων μυικών ιών.
9. Υπερηχογραφικό έλεγχο ήπατος και σπληνός.
10. Βιοψία ήπατος, με την οποία εκτιμάται η έκταση των αλλοιώσεων στο ηπατικό παρέγχυμα σε ιστολογικό επίπεδο. Η εκτέλεση βιοψίας ήπατος θεωρείται απαραίτητη στις περισσότερες περιπτώσεις πριν την έναρξη θεραπείας, καθώς το επίπεδο ίνωσης καθορίζει την πρόγνωση της

νόσου και επηρεάζει την απόφαση για τη χρησιμότητα της θεραπείας.

Απαραίτητη κρίνεται η διενέργεια εξετάσεων για τον καθορισμό προσωρινών ή μόνιμων αντενδείξεων έναρξης θεραπείας. Σε αυτές περιλαμβάνονται τεστ κύησης για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, ηλεκτροκαρδιογράφημα για άτομα άνω των 50 ετών ή με ιστορικό καρδιακών παθήσεων, οφθαλμολογική εξέταση ασθενών με υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη και ψυχιατρική εκτίμηση ατόμων με ιστορικό ψυχιατρικών νοσημάτων και ιδιαίτερα κατάθλιψη

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ

Η αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C επιχειρείται με τη χορήγηση αντιϊκής αγωγής για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα και με ποικίλα αποτελέσματα. Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει: ²

α) τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα (απλή ή πεγκυλιωμένη),

β) τη συνδυασμένη αγωγή με ιντερφερόνη άλφα (απλή ή πεγκυλιωμένη) και ριμπαβιρίνη

Φαρμακοκινητική παράμετρος	IFN-α2a	IFN-α2b	PEG-IFN-α2b	PEG-IFN-α2a
Όγκος κατανομής (L)	25	30	25	8-12
Κάθαρση (mL/h)	7700	6000	725	60
Απορρόφηση (χρόνος ημίσειας ζωής-h)	2.3	2.3	4.6	50
Αποβολή (χρόνος ημίσειας ζωής-h)	5.1	8.1	54	65
Tmax (h)	8-12	8-12	20	80

Πίνακας 1: Φαρμακοκινητικά δεδομένα απλών και πεγκυλιωμένων ιντερφερονών

Η PEG-IFN είναι το μόριο που προκύπτει από τη σύνδεση του πρωτεϊνικού μορίου της απλής ιντερφερόνης άλφα με ένα μόριο συνθετικού πολυμερούς που ονομάζεται πολυαιθυλενική γλυκόλη. Το σύμπλοκο μόριο της ιντερφερόνης που προκύπτει από την πεγκυλίωση της απλής ιντερφερόνης έχει αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής, βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας και ανοχής, μειωμένη τοξικότητα, αυξημένη αντίσταση στην ενζυμική αποδόμηση, μειωμένη κάθαρση από τον οργανισμό και ενισχυμένη δραστηριότητα. ²

Πριν γίνει αναφορά των 2 αυτών μορφών θεραπείας, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν εν συντομία ο μηχανισμός δράσης της ιντερφερόνης και οι κύριες διαφορές μεταξύ της απλής και της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, καθώς και μεταξύ των δύο μορφών της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης. Η ιντερφερόνη είναι μία πρωτεΐνη με ισχυρές ανοσοτροποποιητικές και αντιϊκές ιδιότητες. ^{6,7} Μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η IFN-α επάγει τη σύνθεση και την έκφραση των κλάσης I και II πρωτεϊνών του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC), των οποίων ο ρόλος περιλαμβάνει την παρουσίαση των ιικών επιτόπων στα CD₄⁺ και CD₈⁺ T λεμφοκύτταρα. Η σύνδεση του συμπλέγματος ιικού πεπτιδίου-MHC αντιγόνου με τον υποδοχέα του T λεμφοκυττάρου (TCR) ευοδώνει την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων κατά την ανοσολογική απάντηση. Επίσης, η IFN-α επάγει τους υποδοχείς της IL-12 (IL-12R) στα T-helper τύπου I λεμφοκύτταρα (Th1 cells), προάγοντας έτσι την Th1/CTL (κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα) απάντηση και μεταβάλλοντας την ισορροπία μεταξύ Th1/Th2 κυττάρων. ⁸

Επί του παρόντος υπάρχουν δύο μορφές πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης. Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α2b (PEG-IFN-α2b) και η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α2a (PEG-IFN-α2a). Η PEG-IFN-α2b αποτελείται από ένα μόριο απλής ιντερφερόνης α2b συνδεδεμένο με πολυαιθυλενική γλυκόλη ευθείας αλύσου, μοριακού βάρους 12 KD. Η σύνδεση των δύο μορίων γίνεται στη θέση της ιστιδίνης σε ποσοστό άνω του 50%, ενώ υπάρχουν άλλα 12 ισομερή θέσης. ⁹ Η PEG-IFN-α2a προκύπτει από τη σύνδεση πολυαιθυλενικής γλυκόλης διακλαδισμένης αλύσου, μοριακού βάρους 40 KD με ένα μόριο απλής ιντερφερόνης α2a. Υπάρχουν 4 ισομερή θέσης της PEG-IFN-α2a (Lys³¹, Lys¹²¹, Lys¹³¹, Lys¹³⁴). ¹⁰

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα συγκριτικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της απλής IFN α-2a και α-2b και των PEG-IFN-α2a και PEG-IFN-α2b. ¹¹ Ο όγκος κατανομής της PEG-IFN-α2b είναι παρόμοιος με αυτόν των κλασικών ιντερφερονών, ενώ ο όγκος κατανομής της PEG-IFN-α2a είναι σαφώς μικρότερος (8-12 L). Επίσης, η κάθαρση της PEG-IFN-α2a είναι μικρότερη από αυτήν της PEG-IFN-α2b και πολύ μικρότερη από των κλασικών ιντερφερονών. Από τα δεδομένα του πίνακα προκύπτει πως η PEG-IFN-α2a απορροφάται πιο αργά και απομακρύνεται επίσης πιο αργά σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ιντερφερόνες. Τέλος, ο χρόνος στον οποίο επιτυγχάνονται οι μέγιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων στον ορό (Tmax) είναι μεγαλύτερος για τις πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες, ενώ η PEG-IFN-α2a έχει τον μεγαλύτερο από όλες. Από τα προαναφερθέντα

προκύπτει το συμπέρασμα πως οι πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες και κυρίως η PEG-IFN-α2a επιτυγχάνουν πιο σταθερές και χωρίς ιδιαίτερες αυξομειώσεις συγκεντρώσεις στο αίμα σε σχέση με τις κλασικές ιντερφερόνες. Επιπρόσθετα, απαιτείται μόνο μία υποδόρια έγχυση του φαρμάκου την εβδομάδα έναντι των τριών που απαιτούνται για τη χορήγηση των κλασικών ιντερφερόνων.¹²

Μονοθεραπεία με IFN-α (απλή ή πεγκυλιωμένη)

Η μονοθεραπεία με IFN άλφα αποτελεί την πρώτη προσπάθεια αντιμετώπισης της χρόνιας ηπατίτιδας C. Από τη δεκαετία του 80' ξεκινά η χορήγηση της συμβατικής ιντερφερόνης 3 φορές την εβδομάδα για 6 έως 12 μήνες με δοσολογία από 3 έως 5 MU. Το θεραπευτικό αυτό σχήμα προκαλούσε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση και κάθαρση του οργανισμού από τον HCV σε ποσοστό 10-15% των ασθενών. Ως μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία και κάθαρση από τον ιό ορίζεται η μη ανίχνευση του HCV-RNA στο αίμα του ασθενούς 6 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας.^{13,14}

Η ανάγκη για μεγαλύτερα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία οδήγησε στη δημιουργία της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα. Όπως έχει ήδη αναφερθεί η πεγκυλιωμένη μορφή της ιντερφερόνης έχει αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής, μειωμένη τοξικότητα, μειωμένη κάθαρση από τον οργανισμό και ενισχυμένη δραστικότητα, ενώ οι αυξομειώσεις της συγκεντρωσής της στο πλάσμα είναι ελάχιστες.² Αυτές οι ιδιότητες της PEG-IFN οδήγησαν στην ευρεία χρήση της στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C. Η PEG-IFN (PEG-IFN-α2a και PEG-IFN-α2b) εμφανίζει μεγαλύτερη μόνιμη ιολογική ανταπόκριση κατά δύο έως τρεις φορές σε σχέση με την κλασική ιντερφερόνη (IFN-α2a και IFN-α2b). Συγκεκριμένα, από πολυκεντρικές μελέτες προέκυψε πως τα ποσοστά της μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία ήταν 25-39% για την PEG-IFN και μόλις 3-19% για την απλή ιντερφερόνη.¹⁵⁻¹⁸

Η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία με PEG-IFN είναι υψηλή, αλλά όχι αρκετά ικανοποιητική. Γι' αυτόν το λόγο η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη αντικαταστάθηκε σύντομα από τη συνδυασμένη χορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης, με σαφώς καλύτερα αποτελέσματα, όπως αυτά θα καταδειχθούν ακολούθως. Εντούτοις, σε ορισμένες περιπτώσεις η μονοθεραπεία με απλή IFN ή PEG-IFN χρησιμοποιείται έναντι της συνδυασμένης αγωγής με ριμπαβιρίνη. Οι ενδείξεις χορήγησης μονοθεραπείας με απλή IFN ή PEG-IFN είναι οι ακόλουθες:

1. Αντιμετώπιση χρόνιας ηπατίτιδας C σε παιδιά. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως η χορήγηση PEG-IFN επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, δίχως επικίνδυνες παρενέργειες για τον ευαίσθητο παιδικό οργανισμό.¹⁹ Η χρήση της ιντερφερόνης δεν επιτρέπεται σε ηλικίες κάτω των δύο ετών λόγω νευροτοξικότητας, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση ριμπαβιρίνης γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω της τερατογόνου δράσης της σε πειραματόζωα και της πιθανής επιβλαβούς δράσης της στον ταχέως αναπτυσσόμενο παιδικό οργανισμό.²⁰
2. Αντιμετώπιση χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η ριμπαβιρίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτή την ομάδα των ασθενών γιατί μεταβολίζεται από τους νεφρούς και δεν απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευσή της στον οργανισμό σε όλο και μεγαλύτερα επίπεδα και στην πρόκληση ισχυρής αιμόλυσης.²¹ Η μονοθεραπεία με IFN (3 MU 3 φορές την εβδομάδα για 6 έως 12 εβδομάδες) έχει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και η χορήγησή της πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε κλασική IFN σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και νεφρική ανεπάρκεια έδειξαν χαμηλή μόνιμη ιολογική ανταπόκριση και μεγάλο αριθμό παρενεργειών.²²
3. Αντιμετώπιση χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που πάσχουν από μείζων θαλασσαιμία, καθώς η ριμπαβιρίνη δεν μπορεί να χορηγηθεί σε αυτή την ομάδα των ασθενών.⁴
4. Αντιμετώπιση οξείας ηπατίτιδας C. Στην οξεία ηπατίτιδα C, έχει αποδειχθεί πως η μονοθεραπεία με κλασική IFN σε υψηλές δόσεις (5 έως 10 MU ημερησίως για 3 έως 40 εβδομάδες) προκαλεί μόνιμη ιολογική ανταπόκριση σε ποσοστό που κυμαίνεται από 83 έως 100% των περιπτώσεων.^{23,24}

Συνδυασμένη αγωγή με IFN-α (απλή ή πεγκυλιωμένη) και ριμπαβιρίνη

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με την κλασική IFN είναι πολύ χαμηλή ενώ με την PEG-IFN είναι πιο υψηλή αλλά όχι αρκετά ικανοποιητική. Γι' αυτόν το λόγο η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη αντικαταστάθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 90' από τη συνδυασμένη χορήγηση αρχικά κλασικής IFN άλφα και ριμπαβιρίνης και ακολούθως PEG-IFN άλφα και ριμπαβιρίνης.

Η ριμπαβιρίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανίνης με αντιϊκή και ανοσοτροποποιητική δράση, η οποία ενισχύει τις αντιϊκές ιδιότητες της IFN

έναντι του HCV. Ο μηχανισμός δράσης της ριμπαβιρίνης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Σε ό,τι αφορά στη δράση της ριμπαβιρίνης έναντι του HCV, πιστεύεται πως αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του ιού μέσω δράσης στην NS5B πολυμεράση, ενώ παρουσιάζει και ανοσοτροποποιητική δράση, καθώς αναστέλλει τη δράση των κυττοκινών (TNF, ιντερλευκίνη-1) που παράγονται από τα μακροφάγα.²⁵

Η συνδυασμένη αγωγή κλασσικής IFN άλφα και ριμπαβιρίνης έχει πολύ καλά αποτελέσματα, όπως μαρτυρούν πρόσφατες κλινικές μελέτες, οι οποίες εντοπίζουν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση μεταξύ 29% και 67%.^{26,27}

Η ένταξη της PEG-IFN στη συνδυασμένη αγωγή οδήγησε σε ακόμη καλύτερα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως η PEG-IFN μαζί με ριμπαβιρίνη οδηγούν σε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση μεταξύ 42 και 82 % σε θεραπεία χρονικής διάρκειας 48 εβδομάδων.^{28,29} Σε μία άλλη μελέτη συνδυασμένης αγωγής με PEG-IFN-α2α και ριμπαβιρίνη αποδείχθηκε πως η δόση της ριμπαβιρίνης και η χρονική διάρκεια της θεραπείας που απαιτούνται για καλύτερα αποτελέσματα εξαρτώνται από το γονότυπο του HCV.³⁰ Η μελέτη αυτή έδειξε πως σε ασθενείς με γονότυπο 1 η διάρκεια της θεραπείας είναι 48 εβδομάδες και η δόση της ριμπαβιρίνης που απαιτείται είναι η μέγιστη δυνατή (1000-1200 mg ημερησίως), ενώ σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 η χρονική διάρκεια της αγωγής μπορεί να μειωθεί στους 24 μήνες και η δόση της ριμπαβιρίνης στα 800 mg ημερησίως.

Από τα προαναφερθέντα προκύπτει πως η PEG-IFN άλφα προκαλεί υψηλότερη μόνιμη ιολογική ανταπόκριση σε σχέση με την κλασσική IFN άλφα, τόσο σε μονοθεραπεία όσο και σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη. Το ερώτημα που γεννάται πλέον είναι ποιά από τις δύο μορφές πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης είναι πιο αποτελεσματική (PEG-IFN-α2α ή η PEG-IFN-α2b). Απάντηση σε αυτό το ερώτημα δεν έχει δοθεί ακόμα, καθώς δεν έχει διεξαχθεί κάποια μελέτη που να συγκρίνει άμεσα τις δύο αυτές μορφές ιντερφερόνης. Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί για κάθε μια από τις PEG-IFN-α2α και PEG-IFN-α2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, προκύπτει πως τα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης είναι παρόμοια. Συγκεκριμένα, η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης επιτυγχάνεται σε ποσοστό 56% και 54% για την PEG-IFN-α2α και PEG-IFN-α2b αντίστοιχα.^{28,29}

Ακολουθεί η αναφορά του βέλτιστου θεραπευτικού σχήματος για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, όπως συστήνεται από την Ομόφωνη Ανα-

κοίνωση για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C, που έλαβε χώρα στο Παρίσι το 2002:⁴

α) PEG-IFN-α2b (1.5 μg/Kg/εβδομάδα) μαζί με ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα για άτομα με σωματικό βάρος κάτω των 65 Kg, 1000 mg/ημέρα για άτομα με σωματικό βάρος μεταξύ 65 και 85 Kg και 1200 mg/ημέρα για άτομα με σωματικό βάρος άνω των 85 Kg).

β) PEG-IFN-α2a (180 μg/εβδομάδα) μαζί με ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα για άτομα με σωματικό βάρος κάτω των 65 Kg, 1000 mg/ημέρα για άτομα με σωματικό βάρος μεταξύ 65 και 85 Kg και 1200 mg/ημέρα για άτομα με σωματικό βάρος άνω των 85 Kg).

Η προτεινόμενη χρονική διάρκεια της αγωγής, ανεξάρτητα από το είδος της PEG-IFN που χρησιμοποιείται είναι η ακόλουθη:

- α) 48 εβδομάδες για ασθενείς που φέρουν το γονότυπο1, εφόσον το ιϊκό φορτίο μετά από τις πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας δεν ανιχνεύεται ή έχει μειωθεί περισσότερο από 2 log σε σχέση με τις τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν το ιϊκό φορτίο είναι ακόμα ανιχνεύσιμο ή δεν έχει μειωθεί επαρκώς, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί, καθώς η επίτευξη εκρίζωσης του HCV θεωρείται πολύ δύσκολη.
- β) 24 εβδομάδες για ασθενείς που φέρουν το γονότυπο2 ή 3.
- γ) 48 εβδομάδες για ασθενείς με γονότυπο 4, 5 ή 6.

Αντιμετώπιση περιπτώσεων μη ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία με κλασσική IFN, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, ή υποτροπής μετά το πέρας της θεραπείας

Από το σύνολο των ασθενών που έχουν λάβει αγωγή με κλασσική IFN, μόνη ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένοι δεν έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία ή υποτροπιάζουν μετά το πέρας αυτής. Ακολουθεί η αναφορά της αντιμετώπισης αυτών των περιπτώσεων:

α) Μη ανταπόκριση σε μονοθεραπεία με κλασσική ιντερφερόνη.

Μελέτες έδειξαν πως η χορήγηση κλασσικής ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης σε αυτούς τους ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα την μόνιμη ιολογική ανταπόκριση σε 12%-15% των περιπτώσεων (θεραπεία 24 εβδομάδων) και 0%-21% (θεραπεία 48 εβδομάδων).^{31,32} Η χορήγηση PEG-IFN και ριμπαβιρίνης είχε σαφώς καλύτερα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, μία μελέτη έδειξε πως η χορήγηση PEG-IFN-α2α (180 μg/εβδομάδα) μαζί με ριμπαβιρίνη (1000-1200 mg/ημέρα) επέφερε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση σε ποσοστό 34%,³³ ενώ σε άλλη μελέτη στην οποία χορηγήθηκε PEG-IFN-α2b μαζί με ριμπαβιρίνη η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση ξεκινούσε από 16%

(γονότυπος 1) και έφθανε το 55% (γονότυπος 2 και 3) ³⁴

β) Μη ανταπόκριση σε αγωγή με κλασσική ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη.

Δύο πρόσφατες μελέτες συνδυασμένης αγωγής με PEG-IFN-α2a και ριμπαβιρίνη καθώς και με PEG-IFN-α2b και ριμπαβιρίνη ως δεύτερη προσπάθεια θεραπείας της χρόνιας HCV-λοίμωξης σε ασθενείς με γονότυπο 1 και μη ανταποκρινόμενους σε αγωγή με κλασσική ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη, έδειξαν πως η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση κυμαίνεται στο 11%-12%. ^{33, 34}

γ) Υποτροπή σε μονοθεραπεία με κλασσική ιντερφερόνη

Σε δύο ερευνητικές εργασίες μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης κλασσικής ιντερφερόνης (3 MU 3 φορές την εβδομάδα) και ριμπαβιρίνης (1000-1200 mg/ημέρα) σε ασθενείς που υποτροπίασαν μετά το τέλος της αγωγής με κλασσική ιντερφερόνη. Η μία εργασία έδειξε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στο 47% των ασθενών, ³⁵ ενώ η άλλη εργασία κατέδειξε πως το 56% των ασθενών είχε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση. ³⁶

δ) Υποτροπή σε αγωγή με κλασσική ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη.

Σε αυτούς τους ασθενείς προτείνεται η χορήγηση PEG-IFN και ριμπαβιρίνης. Μία μελέτη έδειξε πως η χορήγηση PEG-IFN-α2b και ριμπαβιρίνης είχε ως αποτέλεσμα μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στο 54% των ασθενών. ³⁴ Μία άλλη μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε PEG-IFN-α2a και ριμπαβιρίνη, έδειξε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στο 37,5% των ασθενών. ³⁷

Αντιμετώπιση περιπτώσεων μη ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία με πεγκυλιωμένη IFN και ριμπαβιρίνη

Όπως έχει γίνει αντιληπτό η τρέχουσα θεραπευτική προσέγγιση της χρόνιας ηπατίτιδας C με τη χορήγηση PEG-IFN και ριμπαβιρίνης, οδηγεί σε υψηλά ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Όμως, ένας σημαντικός αριθμός των ασθενών που ακολουθούν την αγωγή δεν απαλλάσσονται από τον HCV. ^{28, 29} Η αντιμετώπιση του HCV σε αυτή την κατηγορία των ασθενών βασίζεται στη μακροχρόνια χορήγηση PEG-IFN ως αγωγή συντήρησης, με σκοπό την αναστολή της ηπατοπαθογόνου δράσης του ιού. Επίσης, δοκιμάζεται η χορήγηση νεώτερης γενιάς φαρμάκων, μόνα ή σε συνδυασμό με PEG-IFN (αναστολείς ιϊκού πολλαπλασιασμού, αναστολείς ιϊκών ενζύμων, ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, αντιϊνωτικά φάρμακα), η αποτελεσματικότητα των οποίων τελεί υπό διερεύνηση. ³⁸

Παρακολούθηση των ασθενών και έλεγχος της ανταποκρίσεως στη θεραπεία

Η παρακολούθηση του ασθενούς που λαμβάνει αγωγή για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C εστιάζεται: α) στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας, β) στην ανεκτικότητα του ασθενούς στα χορηγούμενα φάρμακα και γ) στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Ακολουθούν οι συστάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C όπως αναφέρονται από την Ομόφωνη Ανακοίνωση για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. ⁴

Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής βασίζεται σε βιοχημικά, ιολογικά και ιστολογικά κριτήρια.

1. Βιοχημικά κριτήρια: σε ασθενείς με αρχικά υψηλές τιμές τρανσαμινασών στο αίμα τους η προοδευτική μείωσή τους ή η επιστροφή των τιμών σε φυσιολογικά επίπεδα μαρτυρούν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά το πέρας αυτής. Τα επίπεδα τρανσαμινασών στο αίμα πρέπει να μετρώνται κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ανά δύο μήνες για τους έξι μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Σε ασθενείς, στους οποίους δεν έχει επιτευχθεί μόνιμη ιολογική ανταπόκριση, προτείνεται η μέτρηση των τρανσαμινασών στο αίμα μία ή δύο φορές το χρόνο.
2. Ιολογικά κριτήρια: ανεξάρτητα του γονότυπου του ιού, η ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία ελέγχεται με τη διενέργεια εκτιμήσεως του HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας και 6 μήνες μετά. Εκτίμηση του HCV-RNA μπορεί να γίνει και 12 ή 24 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον εντοπισμό περιπτώσεων όψιμης υποτροπής της νόσου. Η μη ανίχνευση του HCV-RNA στις 12 εβδομάδες θεραπείας σε ασθενείς με γονότυπο 1 αποτελεί ισχυρή ένδειξη για μόνιμη ιολογική ανταπόκριση. Σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 υπάρχει πολύ μεγάλη πιθανότητα μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης και ως εκ τούτου δεν προτείνεται η διενέργεια εξετάσεων ανίχνευσης του HCV-RNA πριν το τέλος της θεραπείας (6 μήνες). Τέλος, για ασθενείς με γονότυπο 4, 5 ή 6 τα δεδομένα που υπάρχουν είναι λίγα και προτείνεται η εκτίμηση του ιϊκού φορτίου 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.
3. Ιστολογικά κριτήρια: η διενέργεια βιοψίας ήπατος δεν απαιτείται σε ασθενείς με μόνιμη ιολογική ανταπόκριση, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στη θεραπεία.

Εκτίμηση της ανεκτικότητας του ασθενούς στη θεραπεία

Η ανεκτικότητα του ασθενούς στα χορηγούμενα αντιικά φάρμακα εξαρτάται από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σε άλλοτε άλλο βαθμό σε κάθε ασθενή και είναι δοσοεξαρτώμενες και συχνά αναστρέψιμες. Η ύπαρξή τους και ο τρόπος που αυτές βιώνονται από τον κάθε ασθενή μπορεί να απαιτήσουν τη μείωση της δόσης των φαρμάκων ή και την πλήρη διακοπή της αγωγής.

Εκτίμηση της ποιότητας ζωής του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Η ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών της αγωγής, η ανάγκη για τακτικό εργαστηριακό και κλινικό έλεγχο και γενικώς η ανάγκη για προσαρμογή του τρόπου ζωής του ασθενούς στις απαιτήσεις της θεραπείας, μπορούν να οδηγήσουν τον ασθενή σε μία κατάσταση εκνευρισμού ή ακόμα και πλήρους συναισθηματικής και ψυχολογικής αποδιοργάνωσης. Ο κλινικός ιατρός καλείται να διακρίνει εγκαίρως τα συμπτώματα μίας τέτοιας κατάστασης και να υποστηρίξει, μόνος ή σε συνεργασία με κάποιο ψυχίατρο, τον ασθενή και το στενό του κοινωνικό περιβάλλον.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη

Η καθιερωμένη πλέον θεραπευτική προσέγγιση της χρόνιας ηπατίτιδας C συνίσταται στην εξάμηνη ή διάρκειας ενός έτους χορήγηση συνδυασμένης αγωγής PEG-IFN και ριμπαβιρίνης. Το θεραπευτικό αυτό σχήμα επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3.²⁸⁻³⁰ Η ύπαρξη, όμως, μίας πλειάδας παρενεργειών που ξεκινούν από ένα απλό γριππώδες σύνδρομο και φθάνουν μέχρι απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς καταστάσεις, αναγκάζουν τον κλινικό ιατρό σε ορισμένες περιπτώσεις να προβεί σε μείωση της χορηγούμενης δόσης των φαρμάκων ή και σε πλήρη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της ιντερφερόνης

Στις συχνότερα απαντώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της IFN-α (απλής ή πεγκυλιωμένης) ανήκουν τα ακόλουθα:³⁹

1. Γριππώδες σύνδρομο (πυρετός, ρίγος, κεφαλαλγία, αρθραλαγία, μυαλγία)
2. Αίσθημα κόπωσης
3. Ανορεξία
4. Απώλεια βάρους
5. Διάρροια
6. Δερματικό εξάνθημα

7. Τριχόπτωση
8. Φλεγμονώδης αντίδραση στο σημείο υποδόριας χορήγησης του φαρμάκου

Επίσης, συχνές (30-40% των ασθενών) και πολύ σοβαρές είναι και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της IFN-α που άπτονται της Ψυχιατρικής. Πρόκειται συνήθως για ευερεθιστότητα και απότομες αλλαγές της διάθεσης του ασθενούς, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζεται βαριάς μορφής κατάθλιψη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό τον τακτικό έλεγχο ενός ψυχιάτρου και με τη χρήση της κατάλληλης αντιψυχωσικής αγωγής.⁴⁰

Πολύ νωρίς κατά τη διάρκεια χορήγησης της IFN-α μπορεί να εμφανιστούν αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία). Η βαρύτητα της ουδετεροπενίας και της θρομβοκυτταροπενίας είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με προϋπάρχοντα αιματολογικά προβλήματα.³⁹

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της IFN-α περιλαμβάνουν επίσης και την έξαρση προϋπαρχουσών διαταραχών αυτοανοσίας ή την de novo επαγωγή αυτοανοσίας (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης, αυτοάνοση θρομβοκυτοπενική πορφύρα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αιμολυτική αναιμία κ.λπ.)⁴¹⁻⁴⁸ Αυτές οι δράσεις της IFN-α οφείλονται στις ανοσοτροποποιητικές της ιδιότητες και διαχωρίζονται από τις αυτοάνοσες εκδηλώσεις που συνδέονται με την ίδια τη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, στις οποίες η IFN-α μπορεί αντίθετα να αποδειχθεί επωφελής.⁴⁹⁻⁵²

Από πρόσφατες μελέτες υπάρχουν δεδομένα για το ρόλο της IFN-α στην ενεργοποίηση (activation) των T-helper τύπου I λεμφοκυττάρων (Th1 cells) στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και στην πρόκληση ανοσοπαθολογίας. Έχει διαπιστωθεί αυξημένη έκφραση IFN-α στον εντερικό βλεννογόνο ασθενών με κοιλιοκάκη, μία Th1 εντεροπάθεια.^{53,54} Επιπλέον, η θεραπεία με IFN-α, αλλά και η συνδυασμένη θεραπεία με IFN-α και ριμπαβιρίνη έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση (onset) κοιλιοκάκης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.⁵⁵⁻⁵⁸

Ανεπιθύμητες ενέργειες της ριμπαβιρίνης

Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χορήγηση ριμπαβιρίνης είναι η αιμολυτική αναιμία. Γι' αυτό το λόγο απαιτείται τακτικός αιματολογικός έλεγχος των ασθενών που λαμβάνουν ριμπαβιρίνη, ενώ πολλοί επιστήμονες προτείνουν τη χορήγηση ερυθροποιητίνης στα άτομα με χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της

ριμπαβιρίνης είναι η ναυτία, η ξηροδερμία, ο κνησμός, ο βήχας, η δύσπνοια και η υπερουριχαιμία. Γνωστή είναι, επίσης, η τερατογόνος δράση του φαρμάκου και συνιστάται η λήψη αυστηρών μέτρων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες (γυναίκες) και 7 μήνες (άντρες) μετά το πέρας αυτής.⁵⁹

Από τις περιγραφείσες στη βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια περιπτώσεις εγείρεται το ερώτημα του πιθανού ρόλου της ριμπαβιρίνης στην εμφάνιση της κοιλιοκάκης.⁵⁷ Ο ακριβής ρόλος της ριμπαβιρίνης στην ενεργοποίηση κοιλιοκάκης και οι πιθανοί μηχανισμοί που κινητοποιεί παραμένουν ασαφείς. Η ανοσοτροποποιητική δράση της ριμπαβιρίνης φαίνεται να συνίσταται στην τροποποίηση της ισορροπίας Th1 και Th2 λεμφοκυττάρων, ενισχύοντας την Th1 ανοσολογική απάντηση και καταστέλλοντας την Th2.⁶⁰ Η Th1 απάντηση έχει σαφώς καθοριστεί στην κοιλιοκάκη σαν απόκριση στη γλιαδίνη.^{61,62} Σε αυτή τη βάση είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι η μεταβολή στην Th1/Th2 ισορροπία, που προκαλείται από τη ριμπαβιρίνη, μπορεί να ενεργοποιήσει τη νόσο σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.⁵⁷

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) είναι μία από τις συχνότερα μεταδιδόμενες ασθένειες σε παγκόσμιο επίπεδο. Λίγα, μόλις, χρόνια μετά την ανακάλυψη του HCV, η επιστημονική κοινότητα ξεκίνησε την αντιμετώπιση της χρόνιας HCV-λοίμωξης με την πολύμηνη χορήγηση ανοσοτροποποιητικής αγωγής (IFN-α). Η έστω και περιορισμένη επιτυχία της αγωγής αποτέλεσε την αρχή μίας σαφώς πιο επιτυχούς αντιϊκής αγωγής, με τη συνδυασμένη χορήγηση IFN-α και ριμπαβιρίνης αρχικά και πιο πρόσφατα με τη χορήγηση PEG-IFN-α και ριμπαβιρίνης. Η σημασία της υψηλής αποτελεσματικότητας της σύγχρονης αγωγής έναντι του HCV είναι ανυπολόγιστη, λαμβάνοντας υπόψη τα ακόλουθα:

1. Περισσότεροι από 170 εκατομμύρια άνθρωποι διεθνώς έχουν μολυνθεί από τον HCV.
2. Ο HCV είναι υπεύθυνος για το 70% των περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδας.
3. Το 60% των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκίνου και το 30% των μεταμοσχεύσεων ήπατος οφείλονται στην χρόνια HCV-λοίμωξη.

Η επιστημονική κοινότητα συνεχίζει την προσπάθεια για αντιμετώπιση της HCV-λοίμωξης με τη δοκιμή νέων αντιϊκών ουσιών, οι οποίες μόνες ή σε συνδυασμό θα απομακρύνουν τον ιό από τον οργανισμό. Παράλληλα, διάφορα επιστημονικά Κέντρα διεθνώς εργάζονται για την ανακάλυψη ενός εμβολίου έναντι του HCV. Ίσως δεν απέχει τόσο πολύ το

σήμερα από την μελλοντική θεραπεία της HCV-λοίμωξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999, 31 (Suppl. 1): 3-8.
2. Kozlowski A, Harris JM. Improvements in protein pegylation: pegylated interferons for treatment of hepatitis C. *J Control Release* 2001, 72: 217-224.
3. Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus. *Gut* 2003, 52: 1784-1787.
4. Consensus conference. Treatment of hepatitis C. *Maison de la Chimie, Paris, France*. 27 & 28 February 2002.
5. Di Bisceglie AM, Hoofnagle J. Chronic Viral Hepatitis. In: David Zakim, Thomas D Boyer. *Hepatology, a textbook of liver disease*. 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders company, 1996, vol. 2: 1299-1329.
6. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990, 11: S5-S10.
7. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998, 67: 227-264.
8. Pignatelli M, Waters J, Brown D, Lever A, Iwarson S, Schaff Z, et al. HLA class I antigens on the hepatocyte membrane during recovery from acute hepatitis B virus infection and during interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1986, 6: 349-353.
9. Wang YS, Yoyngster S, Bausch J, Zhan R, McNemar C, Wyss DF. Identification of the major positional isomer of pegylated interferon alpha-2b. *Biochemistry* 2000, 39: 10634-10640.
10. Bailo P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE, et al. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: A 40 kDa branched polyethelene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C. *Bioconjug Chem* 2001, 12: 195-202.
11. Ιωάννης Γ. Ποιά ιντερφερόνη είναι η καλύτερη: Στο: Στέφανος Ι Χατζηγιάννης. *Ηπατίτιδα Β και C*. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις "ΠΧ Πασχαλίδης", 2003: 223-234.
12. Kozlowski A, Charles SA, Harris JM. Development of pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C. *Biodrugs* 2001, 15: 419-429.
13. Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: Meta-analysis of interferon alpha-2b trials. *Hepatology* 1997, 26 (suppl. 1): 83S-88S.
14. Lee WM. Therapy of hepatitis C: Interferon alpha-2a trials. *Hepatology* 1997, 26 (suppl. 1): 89S-95S.
15. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000, 343: 1666-1672.
16. Heathcote EJ, Shiffman ML. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000, 343: 1673-1680.
17. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, 34: 395-403.
18. Reddy KR, Wright TL, Prockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kD) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, 33: 433-438.
19. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with

- chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 34: 52-58.
20. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alpha-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36: 1280-1284.
 21. Bruchfeld A, Stahle L, Anderson J, Schwarz R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection-a pilot study. *J Viral Hepat* 2001, 8: 287-292.
 22. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002, 36: 3-10.
 23. Pimstone NR, Powell JS, Kotfila R. High dose interferon monotherapy is highly effective treatment for acute hepatitis C (Abstract). *Gastroenterology* 2000, 118: 960A.
 24. Jaeckel E, Cornberg M, Wedmeyer H, Santantorio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *N Engl J Med* 2001, 345: 1452-1457.
 25. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995, 123: 897-903.
 26. Poynard T, Marcellin P, Lee SL, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for the treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998, 352: 1426-1432.
 27. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998, 339: 1458-1492.
 28. Mannis MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rusti VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001, 358: 958-965.
 29. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002, 347: 975-982.
 30. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T. Peginterferon alfa-2a (40 kD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, Randomized, double blind multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002, 36 (suppl 1): 3.
 31. Cheng SJ, Bonis PL, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001, 33: 231-240.
 32. Cummings KJ, Lee SM, West ES, Cid-Ruzafa J, Fein SG, Aoki Y, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon. *JAMA* 2001, 285: 193-199.
 33. Shiffman ML. Retreatment of HCV non-responders with peginterferon and ribavirin: results from the lead-in phase of the hepatitis C antiviral longterm treatment against cirrhosis (HALT-C) trial the hepatitis C antiviral longterm treatment against cirrhosis (HALT-C) trial [Abstract]. *Hepatology* 2002, 36: 295A.
 34. Jacobson I. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic C: A trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy nonresponders. *Gastroenterology* 2002, 122: A626.
 35. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoffs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998, 339: 1493-1499.
 36. Shiffman ML, Hofmann CM, Sterling RK, Luketic VA, Contos MJ, Sanyal AJ. A randomized, controlled trial to determine if continuing ribavirin as monotherapy in patients who responded to interferon / ribavirin combination therapy will enhance sustained virologic response. *J Infect Dis* 2001, 184: 405-409.
 37. Herrine SK, Brown R, Esposito S. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a combination therapies in patients who relapsed on Rebetrone therapy. *Hepatology* 2002, 36: A781.
 38. Ντουράκης Σ. Νεώτερα από το θεραπευτικό εργοστάσιο. Αναδυόμενα φάρμακα και ελπίδες. Στο: Στέφανος Ι Χατζηγιάννης. Ηπατίτιδα Β και C. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις "ΠΧ Πασχαλίδης", 2003: 277-290.
 39. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997, 26 (suppl. 1): 112S-121S.
 40. Schaefer M, Schmid F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schinlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003, 37: 443-451.
 41. Dumoulin FL, Leideld L, Sauerbruch T, Spengler U. Autoimmunity induced by interferon-alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Biomed Pharmacother* 1999, 53: 242-254.
 42. Stauffer Y, Marguerat S, Meylan F, Ucla C, Sutkowski N, Huber B, et al. Interferon-alpha-induced endogenous superantigen, a model linking environment and autoimmunity. *Immunity* 2001, 15: 591-601.
 43. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezzi A, Montanari E, et al. Thyroid function and autoimmunity during Interferon beta-1b treatment: a multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001, 86: 3525-3532.
 44. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M, Tuccillo C, Iasevoli P, Del Buono A, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2001, 33: 247-253.
 45. Eibl N, Gschwantler M, Ferenci P, Eibl MM, Weiss W, Schernthaner G. Development of insulin-dependent diabetes mellitus in a patient with chronic hepatitis C during therapy with interferon-alpha. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, 13: 295-298.
 46. Bofferle C, Fabris P, Zanchetta R, Pedini B, Tositti G, Bosi E, et al. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care* 2000, 23: 1177-1181.
 47. Azlan S, Sivri A, Sasgoze O. Interferon-alpha-associated monoarthritis. *Clin Rheumatol* 2000, 19: 58-60.
 48. Chakrabarti D, Hultren B, Stewart TA. IFN-alpha induces autoimmune T cells through the induction of intracellular adhesion molecule-1 and B7.2. *J Immunol* 1996, 157: 522-528.
 49. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, La Civita L, Vanacore R, et al. Interferon-a in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993, 81: 1132-1136.
 50. Misiani R, Bellavita P, Fenilli D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, et al. Interferon alfa-2b therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994, 330: 751-756.
 51. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, Alpers CE, Wilson J, Chung M, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994, 46: 1700-1704.
 52. Durand JM, Cretel E, Retornaz F, Lefevre P, Kaplanski G, Soubeyrand J. Alpha interferon therapy in thrombocytopenia associated with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1994, 21: 277-279.
 53. Monteleone G, Pender SL, Wathen NC, McDonald TT. Interferon-a drives T-cell mediated immunopathology in the intestine. *Eur J Immunol* 2001, 31: 2247-2255.

54. Monteleone G, Pender SL, Alstead E, Hauer AC, Lionetti P, McKentzie C, et al. Role of interferon alpha in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in celiac disease. *Gut* 2001, 48: 425-429.
55. Bardella MT, Marino R, Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med* 1999, 131: 157-158.
56. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000, 356: 1494-1495.
57. Adinolfi LE, Mangoni ED, Andreana A. Interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001, 96: 607-608.
58. Bourliere M, Oules V, Perrier H, Mengotti C. Onset of coeliac disease and interferon treatment. *Lancet* 2001, 357: 803-804.
59. Αλεξοπούλου Α. Μονοθεραπεία με ιντερφερόνη. Αποτελεσματικότητα και ενδείξεις Στο: Στέφανος Ι Χατζηγιάννης. Ηπατίτιδα Β και C. Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις "ΠΧ Πασχαλίδης", 2003: 235-244.
60. Hultgren C, Milich DR, Weiland O, Sallberg M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper Th1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus specific immune responses. *J Gen Virol* 1998, 79: 2381-2391.
61. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid M, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998, 115: 551-563.
62. Hansson T, Dannaeus A, Klareskog L. Cytocine-producing cells in peripheral blood of children with coeliac disease secrete cytokines with a type 1 profile. *Clin Exp Immunol* 1999, 116: 246-250