

# ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

## Θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που υποτροπιάσαν

Η θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C με ιντερφερόνη-α (IFN-α) 3 MU, τρεις φορές την εβδομάδα, για 12 μήνες, προσφέρει μόνιμη ιολογική ανταπόκριση περίπου στο 20% των ασθενών. Στόχος της ανασκόπησης αυτής είναι η συζήτηση της δυνατότητας θεραπείας ασθενών που υποτροπιάσαν μετά από την αρχική ιολογική ανταπόκριση. Σε ασθενείς που υποτροπιάσαν μετά τη μονοθεραπεία με IFN-α, η συχορήγηση IFN-α (3 MU ή 9 μg τρεις φορές την εβδομάδα) με ριμπαβιρίνη (1000–1200 mg) για 6 μήνες παρέχει μόνιμη ιολογική ανταπόκριση περίπου στο 50%. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν ριμπαβιρίνη, χορηγείται IFN-α σε υψηλή δόση (>3 MU ή 9 μg τρεις φορές την εβδομάδα) για 12 μήνες. Το HCV-RNA πρέπει να ελέγχεται στους 3 μήνες της θεραπείας και η αγωγή να διακόπτεται όταν διαπιστώνεται υποδειγματική ιαιμία. Ιστολογική ανταπόκριση επιτυγχάνεται στα δύο τρίτα των ασθενών, ιδιαίτερα σε όσους παρουσιάσουν ιολογική ανταπόκριση. Η ανταπόκριση στη θεραπεία εξαρτάται από το γονότυπο και τα επίπεδα της ιαιμίας, ενώ είναι ανεξάρτητη από την παρουσία ίνωσης ή κίρρωσης. Η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση του γονότυπου 1 ανέρχεται σε 29% και πιθανόν να απαιτείται αγωγή για περισσότερους μήνες. Περίπου 6–9% των ασθενών διακόπτονται την αγωγή λόγω εκδήλωσης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας. Συμπερασματικώς, σε ασθενείς που υποτροπιάσαν μετά από IFN-α, συνιστάται χορήγηση συνδυασμού IFN-α με ριμπαβιρίνη ή μεγαλύτερων δόσεων IFN-α. Για τους ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από τη συνδυασμένη θεραπεία, ίσως να βοηθά η χορήγηση υψηλών δόσεων IFN-α ή συνδυασμού IFN-α συνδεδεμένης με πολυαιθυλενική γλυκόζη με ριμπαβιρίνη, με ή χωρίς επαγωγή.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυσική πορεία της χρόνιας ηπατίτιδας C, που οδηγεί το 20% των ασθενών σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ), καθιστά αναγκαία τη θεραπευτική αντιμετώπισή της. Στόχους της θεραπείας αποτελούν η εξάλειψη του ιικού πολλαπλασιασμού και η βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος, τα οποία μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος και αυξάνουν την επιβίωση.

Θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C συνιστάται σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιστολογικώς φλεγμονή με ή χωρίς ίνωση, μόνιμα αυξημένες αμινοτρανσφεράσες και ανιχνεύσιμα επίπεδα ιαιμίας (HCV-RNA με αλυσωτή αντίδραση της πολυμεράσης μετά από ανάστροφη μεταγραφική, RT/PCR) στον ορό. Αντίθετα, δεν συνιστάται προς το παρόν θεραπεία σε ασθενείς με φυσιολογι-

κά επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό επί μακρόν ή στους έχοντες μη αντιρροπούμενη κίρρωση (στάδια κατά Child-Pugh II ή III). Αποκλείονται επίσης οι ασθενείς με ενεργό χρήση αιθυλικής αλκοόλης ή ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών.<sup>1</sup>

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με IFN-α καθορίζεται με βάση την ανταπόκριση των αμινοτρανσφερασών (βιοχημική ανταπόκριση) και της ιαιμίας (ιολογική ανταπόκριση) και τη βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος (ιστολογική ανταπόκριση). Η απουσία ιαιμίας (ευαισθησία της ποιοτικής αλυσωτής αντίδρασης της πολυμεράσης <100 γονιδιώματα/mL) κατά το τέλος της θεραπείας χαρακτηρίζεται ως πλήρης ανταπόκριση, η δε παραμονή της και μετά από 6 μήνες θεωρείται ως μόνιμη (παρατεταμένη) ανταπόκριση. Η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση αποτελεί το στόχο της θεραπείας, αφού δεν ακολουθείται από υποτροπές και συνδέεται με μακρο-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2003, 20(6):617–624  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2003, 20(6):617–624

Σ.Π. Ντουράκης

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,  
«Ιπποκράτειο» ΠΓΝΑ, Αθήνα

Therapy of chronic hepatitis C  
in patients with relapse

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ιντερφερόνη-α  
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-α  
Ριμπαβιρίνη  
Χρόνια ηπατίτιδα C

Υποβλήθηκε 2.2.2002  
Εγκρίθηκε 22.2.2002

χρόνια απουσία ιαιμίας, σημαντική ιστολογική βελτίωση και εξαφάνιση των ενδοπατικών μορφών του ιικού πολλαπλασιασμού.<sup>2</sup> Πιθανόν, μάλιστα, να εκφράζει ίαση από τη χρόνια ΗCV-λοίμωξη.

Η IFN-α παρουσιάζει αντι-ϊική (ενίσχυση της αποδόμησης του ενδοκυττάρου ιικού RNA, αναστολή της μετάφρασης του ιικού RNA) και ανοσορρυθμιστική δράση (κυρίως επίταση της έκφρασης των αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας MHC τύπου Ι στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων και ενίσχυση της δράσης της ιντερλευκίνης-2). Με τη χορήγηση IFN-α, 3 MU, 3 φορές την εβδομάδα, υποδορίως, για 12 μήνες, το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ανέρχεται στο 40–50%, ενώ της μόνιμης ανταπόκρισης στο 15–20% των ασθενών.<sup>3</sup> Έχουν χρησιμοποιηθεί 4 τύποι IFN-α: η IFN-α2b (Intron-A<sup>®</sup>), η IFN-α2a (Roferon<sup>®</sup>), η IFN-α n1 (φυσική ή λεμφοβλαστοειδής) (Wellferon<sup>®</sup>) και η IFN-α con1 (συναινετική, consensus-alfacon-1-CIFN, Infergen<sup>®</sup>), χωρίς ουσιαστικές κλινικές διαφορές μεταξύ τους.<sup>4,5</sup> Η CIFN είναι μη φυσική IFN, που αποτελείται από 166 αμινοξέα και το μοριακό της βάρος ανέρχεται σε 19.500 Da. Διατίθεται σε διάλυμα 9 μg, σε 0,3 mL. Η σύνθεσή της πραγματοποιήθηκε τοποθετώντας στη θέση κάθε αμινοξέος το συνθέστερα απαντώμενο μεταξύ των 14 φυσιολογικών ανθράκινων IFN-α. Είναι κατά 89% ομόλογη με τις IFN-α και κατά 30% με τις IFN-β. Εμφανίζει 5–10 φορές μεγαλύτερη δραστηριότητα από τις άλλες IFN-α λόγω καλύτερης σύνδεσής της με τον υποδοχέα της.

Η ριμπαβιρίνη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανοσίνης, που παρουσιάζει δράση έναντι ποικίλων DNA και RNA ιών (αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, ιός πυρετού Lassa, Hanta-ιοί κ.λπ.), συμπεριλαμβανομένων και των ιών της οικογένειας των flavi-ιών. Η ριμπαβιρίνη παρουσιάζει ανοσοτροποποιητική δράση, αναστέλλοντας τις κυτταροκίνες τύπου Th2, που παράγονται από τα μακροφάγα (παράγοντας νέκρωσης του όγκου, ιντερλευκίνη-1 και -4 κ.λπ.) και προάγοντας την τύπου Th1 ανοσιακή απάντηση. Η χορήγηση μονοθεραπείας με ριμπαβιρίνη στη χρόνια ΗCV-λοίμωξη προκαλεί βιοχημική, αλλά όχι ιολογική ή ιστολογική ανταπόκριση.<sup>6</sup>

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, η χορήγηση συνδυασμού ιντερφερόνης-α (IFN-α, 3 MU, 3 φορές την εβδομάδα, υποδορίως) και ριμπαβιρίνης (1000 mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος <75 kg ή 1200 mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος >75 kg, σε δύο δόσεις, κάψουλες Rebetol<sup>®</sup> των 200 mg σε κουτιά των 168 τεμαχίων), για διάστημα 24 και 48 εβδομάδων, είχε ως αποτέλεσμα μόνιμη ιολογική ανταπόκριση σε ποσοστό 33% και 41%, αντιστοίχως, και ιστολογική στο 61%

(έναντι 6%, 16% και 41%, αντιστοίχως, με τη μονοθεραπεία με IFN-α).<sup>7,8</sup> Ο γονότυπος 1 ανταποκρίνεται λιγότερο ικανοποιητικά και απαιτεί αγωγή 12 μηνών (μόνιμη ανταπόκριση στο 30%). Οι γονότυποι 2 και 3 ανταποκρίνονται στη θεραπεία καλύτερα, χωρίς να παρουσιάζεται διαφορά μεταξύ 6 και 12 μηνών θεραπείας (μόνιμη ανταπόκριση στο 65%).<sup>9–11</sup>

## 2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ IFN-α

Η υποτροπή ορίζεται ως επανεμφάνιση της ιαιμίας με ευαίσθητη τεχνική μοριακής βιολογίας [ποιοτική αλυσοωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR), ευαισθησία 100 γονιδιώματα/mL] μετά από προηγούμενη εξαφάνισή της κατά το τέλος της θεραπείας. Η αναζήτηση πλέον ευαίσθητων τεχνικών μοριακής βιολογίας μπορεί να εντάξει κάποιο ποσοστό των υποτροπιαζόντων ασθενών στους μη ανταποκριθέντες, των οποίων η θεραπεία θα συζητηθεί σε άλλο κεφάλαιο. Πρόσφατα, έχει περιγραφεί η τεχνική του πολλαπλασιασμού μέσω μεταγραφής (Transcription-Mediated Amplification, TMA), με ευαισθησία 50 γονιδιωμάτων/mL.<sup>12</sup>

Σε ασθενείς που είχαν λάβει 6μηνη αγωγή με IFN-α και υποτροπίασαν, η 12μηνη χορήγηση IFN-α, 3 MU τρεις φορές την εβδομάδα, βελτιώνει τη μόνιμη ιολογική ανταπόκριση από 13% σε 32%.<sup>13</sup> Επαναχορήγηση της ίδιας θεραπείας έδωσε πολύ πτωχά αποτελέσματα.<sup>14,15</sup>

Η προσθήκη της ριμπαβιρίνης αυξάνει ιδιαίτερα το ποσοστό της μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς που πρωτοθεραπεύονται. Το γεγονός αυτό θεωρήθηκε ότι θα βοηθούσε τη θεραπευτική αντιμετώπιση των υποτροπιαζόντων ασθενών μετά από μονοθεραπεία με IFN-α. Σε μικρές μελέτες, σε ασθενείς που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με IFN-α, η χορήγηση συνδυασμού IFN-α και ριμπαβιρίνης είχε ως αποτέλεσμα μόνιμη ιολογική ανταπόκριση περίπου στο 56% των ασθενών (πίν. 1).<sup>6–9</sup> Σε 2 μεγάλες, τυχαιοποιημένες μελέτες, με ομάδα μαρτύρων, που δημοσιεύθηκαν μαζί, σε ασθενείς που υποτροπίασαν μετά από βιοχημική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας (κάποιο ποσοστό από αυτούς μπορεί να μην είχε ιολογική ανταπόκριση), η χορήγηση του συνδυασμού IFN-α και ριμπαβιρίνης για 6 μήνες συνοδεύτηκε από ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας στο 88% (έναντι 55% της μονοθεραπείας με IFN-α) και μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στο 49% των ασθενών (84 από 173 ασθενείς), έναντι 5% (8 από 172 ασθενείς) της επανάληψης της θεραπείας με IFN-α που είχε προηγηθεί.<sup>20</sup> Παρατεταμένη βιοχημική

**Πίνακας 1.** Υποτροπιάσαντες ασθενείς σε μονοθεραπεία με IFN-α. Ιολογική ανταπόκριση σε νέα θεραπεία.

	IFN-α (n %)	IFN-α + Ριμπαβιρίνη (n %)
Schvartz <sup>19</sup>	-	90
Brillanti <sup>16</sup>	0	75
Bellobuono <sup>18</sup>	8	33
Caremani <sup>17</sup>	33	44
Davis <sup>20</sup>	4	44
Davis <sup>20</sup>	5	52
Σύνολο	7	50

κή ανταπόκριση διαπιστώθηκε στο 47% (έναντι 5% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με IFN-α), ενώ βελτίωση της ιστολογίας στο 63% (έναντι 41%) (πίν. 2). Όλοι οι ασθενείς που εκδήλωσαν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση δεν παρουσίαζαν ιαιμία τη 12η εβδομάδα της θεραπείας. Τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν στατιστικώς σημαντικά με το γονότυπο και τα επίπεδα της ιαιμίας. Η μόνιμη ανταπόκριση ήταν 30% στο γονότυπο 1 (έναντι 3% της μονοθεραπείας με IFN-α) και 73% στους γονότυπους 2 και 3. Επίσης, ήταν 42% σε ασθενείς με HCV-RNA ιαιμία >2 εκατομμυρίων ιικών γονιδιωμάτων/mL και 67% σε εκείνους με <2 εκατομμύρια ιικά γονιδιώματα/mL. Η ιαιμία <2 εκατομμύρια ιικά γονιδιώματα/mL και ο μν-1 γονότυπος δρουν προγνωστικώς συνεργικά. Έτσι, η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση για τους γονότυπους 2 και 3 με χαμηλή ιαιμία είναι 95%, ενώ για το γονότυπο 1 με υψηλή ιαιμία 24% (εικ. 1). Η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση δεν συσχετίστηκε με την ηλικία, το φύλο, το βάρος σώματος, τον επιδημιολογικό τρόπο μετάδοσης, τον τύπο της IFN, τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας, το χρόνο που παρήλθε από αυτή, τις μεταλλαγές του HCV-γονιδιώματος ή από την παρουσία ίνωσης/κίρρωσης (πίν. 3).<sup>21</sup> Ιστολογική βελτίωση παρουσιάζεται στα 2/3 των περιπτώσεων (63%, έναντι 41% της μονοθεραπείας), κυρίως σε όσους έχουν εκδηλώσει ιολογική ανταπόκριση. Όσον αφορά το γονότυπο 4, η χορήγηση του συνδυασμού των 2 φαρμάκων έδωσε, σε άλλη μελέτη, μόνιμη ανταπόκριση στο 17% (έναντι 4% της μονοθεραπείας με IFN-α).<sup>22</sup> Σε αντιστοι-

χία με τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με λοίμωξη με το γονότυπο 1, η θεραπεία για 1 έτος αναμένεται να μειώσει τις υποτροπές σε λιγότερο από 20%. Έτσι, σε λοίμωξη από τους γονότυπους 1 και 4 και ιδιαίτερα με υψηλή ιαιμία, μάλλον απαιτούνται 12 μήνες συνδυασμένης θεραπείας.<sup>23,24</sup> Όταν είναι γνωστή η ιολογική παρακολούθηση της προηγηθείσας θεραπείας, οι ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ταχεία ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση στη μονοθεραπεία στους πρώτους 2 μήνες, ανταποκρίνονται σε 6 μήνες συνδυασμένης αγωγής (μόνιμη ανταπόκριση 80%). Όσοι είχαν βραδύτερη ανταπόκριση, χρειάζονται αγωγή για μεγαλύτερο διάστημα (τουλάχιστον 12 μήνες).<sup>25</sup> Άλλη μελέτη, που δημοσιεύθηκε με τη μορφή περίληψης, δεν επιβεβαίωσε τα παραπάνω αποτελέσματα, αφού δεν βρήκε διαφορά μεταξύ της επανάληψης της μονοθεραπείας και της χορήγησης συνδυασμένης αγωγής.<sup>26</sup> Στους ασθενείς με μόνιμη ιολογική ανταπόκριση, η ποιότητα της ζωής βελτιώνεται σημαντικά.<sup>27</sup> Η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων ριμπαβιρίνης (10 mg/kg ημερησίως) μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική (μόνιμη ιολογική ανταπόκριση 50%).<sup>28</sup>

Η IFN-α παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι δοσοεξαρτώμενες και μπορεί να αποβούν σοβαρές<sup>29-31</sup> (πίνακες 4, 5). Οι πλέον συνήθεις από αυτές εμφανίζονται στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών τις πρώτες ημέρες της θεραπείας, 6-8 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Πρόκειται για το «γριπώδες σύνδρομο», που περιλαμβάνει πυρετό, φρίκια ή ρίγος, ταχυκαρδία, κακουχία, κόπωση, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία ή και διάρροια και υποχωρεί με τη συνέχιση της αγωγής και τη χορήγηση παρακεταμόλης (1-2 χάπια των 500 mg μαζί με την ένεση της IFN-α, που επαναλαμβάνεται εάν χρειαστεί) ή και ινδομεθακίνης (25-100 mg).<sup>32</sup> Το «γριπώδες σύνδρομο» οφείλεται σε επαγωγή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).<sup>33</sup> Οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες δεν οδηγούν συνήθως σε μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπευτικής αγωγής και υποχωρούν με την ανάπτυξη ταχυφυλαξίας μετά τις πρώτες 1-2 εβδομάδες. Σπανιότερα, μερικές από τις αρχικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συνεχιστούν επί μακρότερο χρονικό διάστημα και να απαιτήσουν την τακτική χορήγηση παρακεταμόλης (μέχρι 2 g ημερησίως).

**Πίνακας 2.** Υποτροπιάσαντες ασθενείς σε μονοθεραπεία με IFN-α. Πλήρης και μόνιμη ιολογική ανταπόκριση και ιστολογική ανταπόκριση σε νέα θεραπεία.<sup>20</sup>

	Αριθμός ασθενών	Πλήρης (24 εβδομάδες)/Ιστολογική	Μόνιμη	Μείωση/Διακοπή θεραπείας
IFN-α/Ριμπαβιρίνη	173	82%/63%	49%	12%/6%
IFN-α	172	47%/41%	5%	3%/3%

**Πίνακας 3.** Υποτροπιάσαντες ασθενείς σε μονοθεραπεία με IFN-α. Νέα θεραπεία. Μόνιμη ιολογική ανταπόκριση αναλόγως του γονότυπου ή του ιικού φορτίου.<sup>19</sup>

	IFN-α 24 εβδομάδες	IFN-α+Ριμπαβιρίνη 24 εβδομάδες
Γονότυπος		
1	3,2%	29%
Mn-1	6,5%	74%
Ιικό φορτίο		
>2×10 <sup>6</sup>	1,5%	42%
<2×10 <sup>6</sup>	15%	67%
Ίνωση		
+	2,9%	46%
-	4,5%	49%

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της IFN-α που παρουσιάζονται αργότερα (καταστολή του μυελού των οστών, αλωπεκία, καταβολή, κατάθλιψη, δυσχέρεια συγκέντρωσης ή αντιμετώπισης των προβλημάτων της καθημερινής ζωής, ευερεθιστότητα) είναι πιο ενοχλητικές.<sup>34</sup>

**Πίνακας 4.** Ανεπιθύμητες ενέργειες της IFN-α.

Πρώιμες (1-2 εβδομάδες)
Γριπώδες σύνδρομο
Όψιμες
Γαστρεντερικές διαταραχές
Απώλεια βάρους
Τριχόπτωση-αλωπεκία (15%)
Μυελοκαταστολή (αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία)
Λοιμώξεις
Αυτοαντισώματα-αυτοάνοσα νοσήματα
Επιδείνωση προϋπαρχόντων αυτοάνοσων νοσημάτων
Ψυχικές εκδηλώσεις
Νευρολογικές εκδηλώσεις
Καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια
Υπερτριγλυκεριδαμία
Πρωτεϊνουρία-νεφρωσικό σύνδρομο
Απόρριψη μοσχεύματος
Πνευμονίτιδα
Εμβοές, κώφωση
Διαταραχές του οφθαλμικού βυθού, τύφλωση
Κολίτιδα
Μονοαρθρίτιδα, πολυαρθρίτιδα
Πολυμυοσίτιδα

Απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης της IFN-α αποτελούν παρελθούσες ή παρούσες ψυχικές διαταραχές (ψυχωσική ή σοβαρή καταθλιπτική συνδρομή), ουδετεροπενία ή και θρομβοπενία, μεταμόσχευση οργάνου (εκτός ήπατος), συμπτωματική καρδιακή νόσος, παρουσία επιληπτικών σπασμών μη ανταποκρινόμενων στη φαρμακευτική αγωγή. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης και οι αυτοάνοσες διαταραχές, ιδίως η θυρεοειδίτιδα.<sup>35</sup>

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ριμπαβιρίνης είναι η αναστρέψιμη αιμόλυση και η τερατογόνος δράση, ενώ οι άλλες είναι ήπιες (εξάνθημα, κνησμός, βήχας, δύσπνοια, αϋπνία, ανορεξία). Απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης ριμπαβιρίνης αποτελούν η νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min, λόγω του κινδύνου βαριάς αιμόλυσης από την ενδοερυθροκυτταρική συσσώρευση του φαρμάκου), η αναιμία, οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η κύηση και η μη αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης, ενώ σχετικές η αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση και η μεγάλη ηλικία. Η αιμοσφαιρίνη μειώνεται κατά 2-3 g/dL στις πρώτες 4-8 εβδομάδες θεραπείας. Όταν μειωθεί σε επίπεδα <10 g/dL, χρειάζεται μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης.

Στους ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία, η δόση μειώθηκε στο 12% από αυτούς (έναντι 3% της μονοθεραπείας με IFN-α), ενώ η θεραπεία διακόπηκε (κυρίως για ανεπιθύμητες ενέργειες της IFN-α) στο 6% (έναντι 3%).<sup>36</sup> Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι καρδιαγγειακές (0,9%), οι ψυχιατρικές

**Πίνακας 5.** Διαταραχές του ανοσιακού συστήματος, ως επιπλοκή της θεραπείας με IFN-α.

Παραγωγή αυτοαντισωμάτων
Αντιπηρηνικά, αντι-TPO, αντιφωσfolιπιδικά, αντιαιμοπεταλιακά, αντισφαιρινικά, έναντι της IFN-α, ανασταλτής του παράγοντα VIII
Κλινικά σύνδρομα
Αγγειίτιδα
Υποθυρεοειδισμός-θυρεοειδίτιδα Hashimoto, υπερθυρεοειδισμός-νόσος Graves
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα
Ομαλός λειχήνας
Ψωρίαση
Σακχαρώδης διαβήτης
Μυασθένεια
Αυτοάνοση ηπατίτιδα

(κατάθλιψη, επεισόδια απόπειρας αυτοκαταστροφής κ.λπ. 1,1%), οι γαστρεντερικές (0,6%) και οι πνευμονολογικές (0,1%). Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε σε ποσοστό >1% ήταν η λευκοπενία λόγω ουδετεροπενίας, που όμως δεν επιπλέχθηκε από λοιμώξεις.

Σε αντένδειξη χορήγησης ριμπαβιρίνης, μπορεί να χορηγηθεί IFN-α σε δόση >3 MU, συννηθέστερα 5 MU, 3 φορές την εβδομάδα, για 12 μήνες. Μόνιμη ιολογική ανταπόκριση επιτυγχάνεται στο 50% περίπου των ασθενών.<sup>37-42</sup> Ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση που υποτροπιάζουν, ανταποκρίνονται πολύ καλύτερα στην επαναθεραπεία από εκείνους που είχαν παρουσιάσει μόνο βιοχημική ανταπόκριση (56% έναντι 3%).<sup>43</sup> Δεν έχει συγκριθεί σε ελεγχόμενη μελέτη η μονοθεραπεία σε υψηλότερη δοσολογία ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με την κλασική πλέον θεραπεία συνδυασμού.

Σε ασθενείς που είχαν υποτροπιάσει μετά τη χορήγηση 3–9 μg C1FN ή 3 MU IFN-α (περίπου 15 μg), χορηγήθηκε C1FN σε δόση 15 μg τρεις φορές την εβδομάδα.<sup>44</sup> Κατά το τέλος της θεραπείας, η ιολογική ανταπόκριση ήταν 72% για θεραπεία 6 μηνών και 76% για θεραπεία 12 μηνών. Όμως, μόνιμη ιολογική ανταπόκριση διαπιστώθηκε στο 58% των ασθενών σε θεραπεία 12 μηνών και μόνο στο 28% σε 6μηνη θεραπεία (3–4 φορές μεγαλύτερη από τους ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί στο αρχικό σχήμα αγωγής με IFN-α ή C1FN). Η αντίστοιχη μόνιμη βιοχημική ανταπόκριση ήταν 52% και 39%. Η ιολογική ανταπόκριση συσχετιζόταν με το γονότυπο (66% στο γονότυπο 3, 42% στο γονότυπο 2 και 19% στο γονότυπο 1). Διακοπή της θεραπείας έγινε στο 11% των ασθενών που έλαβαν την αγωγή για 12 μήνες, ενώ στο 36% των ασθενών μειώθηκε η δόση της C1FN.

### 3. ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η IFN-α έχει βραχεία (περίπου 8 ώρες<sup>45</sup>) ημιπερίοδο ζωής, γεγονός που προκαλεί ευρείες διακυμάνσεις στη συγκέντρωσή της στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μελέτη της κινητικής του HCV δείχνει ότι ο ιός έχει ημιπερίοδο ζωής ολίγων ωρών,<sup>46,47</sup> με αποτέλεσμα στις ημέρες χωρίς θεραπεία να αυξάνεται η συγκέντρωση της HCV-ιαμίας.<sup>48</sup> Η στερεοτακτική σύνδεση του μορίου της IFN-α με διακλαδισμένη άλυσσο πολυαιθυλενικής γλυκόλης (μέσο μοριακό βάρος 12.000 Da) δημιουργεί σύμπλοκο (α2a-Peginterferon, PEG-IFN-α, Pegasys και α2b Peginteron), που παρουσιάζει σημαντική τροποποίηση του μεταβολισμού της IFN-α (σταθερή απορρόφηση, βραδύτερο ρυθμό κάθαρσης και μακρύτε-

ρη ημιπερίοδο ζωής).<sup>49-51</sup> Η σύνδεση πρωτεΐνης με το μόριο της πολυεθυλενικής γλυκόλης, λόγω των παραπάνω πλεονεκτημάτων, έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες πρωτεΐνες (ασπαραγινάση, ιντερλευκίνη-2, αυξητικούς παράγοντες κ.λπ.). Σε νέους ασθενείς, η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση με PEG-IFN-α είναι 39% (στο γονότυπο 1 ανέρχεται σε 28%), ποσοστό που παρατηρήθηκε και με το συνδυασμό IFN-α με ριμπαβιρίνη.<sup>52</sup> Σε νέους ασθενείς με κίρρωση, η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση με PEG-IFN-α είναι 30% (στο γονότυπο 1, 12%).<sup>53</sup> Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρείται στο 10% των θεραπευομένων. Οι δόσεις που μελετώνται είναι 0,5, 1 και 1,5 μg/kg (η προτιμότερη) άπαξ εβδομαδιαίως, υποδορίως. Άτομα που δεν έχουν εκδηλώσει ιολογική ή βιοχημική ανταπόκριση ή υποτροπιάσαν μετά τη θεραπεία, μπορεί να παρουσιάσουν ιστολογική ανταπόκριση.<sup>54</sup> Ο συνδυασμός της PEG-IFN-α 1,5 μg/kg υποδορίως 1 φορά την εβδομάδα με ριμπαβιρίνη 800 mg ημερησίως, οδηγεί σε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση το 61% των ασθενών ανεξαρτήτως γονότυπου (48% για το γονότυπο 1 και 88% για τους 2 και 3).<sup>55</sup> Ο συνδυασμός PEG-IFN-α με ριμπαβιρίνη είναι ασφαλής.<sup>56</sup> Προσπάθειες βελτίωσης των αποτελεσμάτων, με βάση τις γνώσεις μας για την κινητική του HCV, γίνονται με την επαγωγή (induction) της ανταπόκρισης με καθημερινή χορήγηση IFN-α.<sup>57,58</sup> Η επαγωγή με IFN-α 3 MU καθημερινώς και ακολούθως ο συνδυασμός IFN-α με ριμπαβιρίνη πέτυχε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στο 60–70% των περιπτώσεων ασθενών που υποτροπιάσαν μετά από μονοθεραπεία με IFN-α.<sup>59,60</sup> Το σχήμα αυτό της θεραπείας βοηθά ιδιαίτερα ασθενείς με λοίμωξη από τους γονότυπους 1 και 4 (μόνιμη ιολογική ανταπόκριση 50%).<sup>61</sup>

Σε ασθενείς που υποτροπιάσαν μετά από τη χορήγηση συνδυασμού IFN-α και ριμπαβιρίνης, η επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αγωγής είναι δύσκολη. Ίσως η χορήγηση υψηλών δόσεων (15 μg, τρεις φορές την εβδομάδα) C1FN μπορεί να βοηθήσει.<sup>62</sup>

Ασθενείς που υποτροπιάζουν ιολογικά μετά από κάθε θεραπευτική προσπάθεια, θα μπορούσαν να λάβουν μακροχρόνια θεραπεία με PEG-IFN-α. Ασθενείς που λαμβάνουν αντι-ική αγωγή μπορεί να παρουσιάσουν ιστολογική ανταπόκριση παρά την απουσία ιολογικής ανταπόκρισης.<sup>63</sup> Εξάλλου, οι ασθενείς με κίρρωση ήπατος μπορεί να προφυλάσσονται από την ανάπτυξη ΗΚΚ με χορήγηση IFN-α, ανεξάρτητα από την ιολογική και βιοχημική ανταπόκριση.<sup>64,65</sup> Όμως, στην περίπτωση της μακροχρόνιας χορήγησης IFN-α, σε οποιαδήποτε μορφή της, είναι άγνωστες οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδιαίτέρως, η πιθανή εκδήλωση αυτοάνοσων νοσημάτων).<sup>66</sup>

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση του συνδυασμού IFN-α (3 MU, 3 φορές την εβδομάδα υποδορίως) και ριμπαβιρίνης (1000 mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος <75 kg ή 1200 mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος >75 kg, σε δύο δόσεις), για διάστημα 6 μηνών στους γονότυπους 2 και 3 και 48 εβδομάδων στους γονότυπους 1 και 4, αποτελεί τη

σύσταση θεραπείας ασθενών που υποτροπιάσαν μετά από ιολογική ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με IFN-α. Σε ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από τη χορήγηση της συνδυασμένης αγωγής, θα πρέπει να μελετηθούν η χορήγηση συνδυασμού PEG-IFN-α και ριμπαβιρίνης ή η μονοθεραπεία με PEG-IFN-α για άγνωστο, προς το παρόν, χρονικό διάστημα.

#### ABSTRACT

##### Therapy of chronic hepatitis C in patients with relapse

S.P. DOURAKIS

*Academic Department of Medicine, Hippokration General Hospital, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(6):617-624*

Interferon-α (IFN-α) in a dose of 3 MU, thrice weekly, for 12 months, has a limited (around 20%) sustained virologic response in naive patients with chronic hepatitis C. This review discusses therapy options for patients with hepatitis C virus who relapse after an initial virologic response to treatment. In patients who have relapsed after IFN-α monotherapy two options can be considered: To treat with a combination of IFN-α 3 MU thrice weekly and ribavirin 1000-1200 mg daily for 6 months providing there are no contraindications to ribavirin, or to treat with a high dose (more than 3 MU or 9 μg, thrice weekly) of IFN-α for 12 months. In both options, HCV-RNA should be checked after 3 months and therapy should be discontinued if HCV-RNA remains positive. This retreatment gives a 50% general sustained viral response. Histologic improvement occurs in nearly two thirds of patients retreated with combination therapy and is most pronounced in those who lose serum HCV-RNA. The viral genotype and HCV-RNA levels influence the rate of response to retreatment. The sustained viral response in genotype 1 patients is 29% using combination therapy for 6 months and is thought to be better with longer therapy. The presence of fibrosis or cirrhosis does not appear to decrease the response to combination therapy. Six to 9% of patients discontinue combination therapy because of an adverse event. In conclusion, IFN-α is used in combination with ribavirin or alone in high doses in patients who relapse after initial treatment with IFN-α. For patients who relapse after combination therapy, high dose IFN-α or a combination of pegylated IFN-α and ribavirin, with or without induction therapy, can possibly offer a sustained virologic response.

**Key words:** Chronic hepatitis C, Interferon-α, Pegylated interferon-α, Ribavirin

#### Βιβλιογραφία

1. EASL. International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 1999. *J Hepatol* 1999, 30:956-961
2. MARCELLIN P, BOYER N, GERVAIS A, MARTINOT M, POUTEAU M, CASTELNAU C ET AL. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-α therapy. *Ann Intern Med* 1997, 127:875-881
3. LINDSAY KL. Therapy of hepatitis C: overview. *Hepatology* 1997, 26(Suppl 1):S71-S77
4. CARITHERS RL, EMERSON SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon α-2b trials. *Hepatology* 1997, 26(Suppl 1):S83-S88
5. LEE WM. Therapy of hepatitis C: interferon α-2a trials. *Hepatology* 1997, 26(Suppl 1):S89-S95
6. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Η σύγχρονη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Άρθρο Σύνταξης. *Ιατρική* 2000, 77:25-29
7. McHUTCHISON JG, GORDON SC, SCHIFF ER, SHIFFMAN ML, LEE WM, RUSTGI VK ET AL. Interferon α-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998, 339:1485-1492
8. POYNARD T, MARCELLIN P, LEE S, NIEDERAU C, MINUK GS, IDEO G ET AL. Randomized trial of interferon α-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998, 352:1426-1432
9. WEILAND O. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999, 31(Suppl 1):168-173

10. LAI MY, KAO JH, YANG PM, WANG JT, CHEN PJ, CHAN KW ET AL. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon-alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996, 111:1307–1312
11. REICHARD O, NORKRAUS E, FRYDEN A, BRACONIER J-H, SONNERBORG A, WEILAND O. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon- $\alpha$ -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998, 351:83–87
12. SARRAZIN C, TEUBER G, KOKKA R, RABENAU H, ZEUZEM S. Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription-mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays. *Hepatology* 2000, 32:818–823
13. PAYEN JL, IZOPET V, GALINDO-MIGEOT V, LAUWERS-CANCES V, ZARSKI J-P, SEGNEURIN J-M ET AL. Better efficacy of a 12 month interferon alpha 2b retreatment in patients with chronic hepatitis C relapsing after a 6 month treatment: A multicenter, controlled, randomized trial. *Hepatology* 1998, 28:1680–1686
14. MARCELLIN P, POUTEAU M, BOYER N, CASTELNAU C, ERLINGER S, BENHAMOU JP. Retreatment with recombinant interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1993, 167:780–781
15. BUTI M, ESTEBAN R. Retreatment of interferon relapse patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999, 3(Suppl 1):174–177
16. BRILLANTI S, GARSON J, FOLI M, WHITBY K, DEAVILLE R, MASCI C ET AL. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994, 107:812–817
17. CAREMANI M, BENCI A, CASTELLACCI R, TACCONI D. A randomized controlled trial of leukocyte IFN alfa+ribavirin in HCV chronic hepatitis relapsing patients. *Hepatology* 1996, 24(Suppl):395A
18. BELLOBOUNO A, MONDAZZI L, TEMPINI S, SILINI E, VICARI F, IDEO G. Ribavirin and interferon-alpha combination therapy vs interferon alpha alone in the retreatment of chronic hepatitis C: A randomized clinical trial. *J Viral Hepat* 1997, 4:185–191
19. SCHVARTZ R, YUN ZB, SONNERBORG A, WEILAND O. Combined treatment with interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. *J Med Virol* 1995, 46:43–47
20. DAVIS GL, ESTEBAN MUR R, RUSTGI V, HOEFS J, GORDON SC, TREPO C ET AL. Interferon  $\alpha$ -2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998, 339:1493–1499
21. SARRAZIN C, LEE J-E, TEUBER G, RUSTER B, ROTH WK, ZEUZEM S. Analysis of the nonstructural 5A gene of European hepatitis C virus isolates and response to interferon alfa and ribavirin. *Hepatology* 1997, 26(Suppl):215A
22. EL-ZAYADI A, SELIM O, EL-HADDAD S, HAMDY H. Combination treatment of alpha interferon 2b and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4 patients resistant to interferon therapy. *Hepatology* 1995, 22(Suppl):152A
23. DI MARCO V, ALMASIO PL, VACCARO A, FERRATO D, PARISI P, CATALDO MG ET AL. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high dose alfa-2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months. *Hepatology* 1999, 30(Suppl):303A
24. ENRIQUEZ J, GALLEGO A, TORRAS X, PEREZ-OLMEDA T, DIAGO M, SORIANO V ET AL. Retreatment for 24 vs 48 weeks with interferon-alpha 2b plus ribavirin of chronic hepatitis patients who relapsed or did not respond to interferon alone. *J Viral Hepat* 2000, 7:403–408
25. CAVALLETO L, CHEMELLO L, DONADA C, CASARIN P, BELUSSI F, BERNARDINELLO ET AL. The pattern of response to interferon alpha predicts sustained response to a 6-month IFN- $\alpha$  and ribavirin retreatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000, 33:128–134
26. FUSCHI P, ALMASIO P, DI MARCO V, CAMMA C, BONURA C, LO JACONNO O ET AL. Should patients with chronic hepatitis C who relapse after interferon be retreated? *J Hepatol* 1997, 26(Suppl 1):192A
27. NEARY MP, CORT S, BAYLISS M, WARE JE. Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis* 1999, 19(Suppl 1):77–85
28. WIETZKE-BRAWN P, MEIER V, BRAUN F, ROMADORI G. Combination of "low dose" ribavirin and interferon alfa-2a therapy followed by interferon alfa-2a monotherapy in chronic hepatitis C virus-infected non-responders and relapsers after interferon alfa-2a monotherapy. *Hepatology* 2000, 32(Suppl):353A
29. VIAL T, DESCOTES J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Safety* 1994, 10:115–150
30. DUSHEIKO G. Side effects of alpha-interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997, 26(Suppl 1):112S–121S
31. FATTOVITCH G, GIUSTINA G, FAVARATO S, RUOLA A. A survey events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa-interferon. *J Hepatol* 1996, 24:38–47
32. RENAULT PF, HOOUIAGLE JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989, 9:273–277
33. DINARELLO HA, BEMHEIM HA, DUFF GW, LE HV, NAGABHUSHAN TL, HAMILTON NC ET AL. Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. *J Clin Invest* 1984, 74:906–913
34. OKANOUE T, SAKAMOTO S, ITOH Y, MINAMI M, YASUI K, SAKAMOTO M ET AL. Side effects of high doses of interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996, 25:283–291
35. MARCELLIN P, BOYER N, MARTINOT M, ERLINGER S. Interferon therapy in hepatitis C. Benefits and limitations. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J (eds) *Therapy in liver diseases: The pathophysiological basis of therapy*. Barcelona, Masson, SA, 1997:309–316
36. MADDREY WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naive patients. *Semin Liver Dis* 1999, 19(Suppl 1):25–33
37. WEILAND O, ZHANG Y-Y, WIDELL A. Serum HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C given a second course of interferon alpha treatment after relapse following initial treatment. *Scand J Infect Dis* 1993, 25:25–30
38. TOYODA H, NAKANO S, TAKEDA Y, KUMADA T, SUGIYAMA K, OSADA T ET AL. Retreatment of chronic hepatitis C with interferon. *Am J Gastroenterol* 1994, 89:1453–1457
39. CHOW W, BOYER N, PONTEAU M, CASTELNAU C, MARTINOT-PEIGNOUX M, MARTINS-AMADO V ET AL. Retreatment with interferon alpha of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998, 27:1144–1148

40. PICCIOTTO A, BRIZZOL R, CAMPO N, POGGI G, SINELLI N, DE CONCA V ET AL. Two year interferon retreatment may induce a sustained response in relapsing patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996, 24 (Suppl):273A
41. SHIFFMAN ML. Use of high-dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999, 19(Suppl 1):25–33
42. CAMMA C, GIUNTA M, CHEMELLO L, ALBERTI A, TOYODA H, TREPO C ET AL. Chronic hepatitis C: Interferon retreatment of relapsers. A meta-analysis of individual patients data. *Hepatology* 1999, 30:801–807
43. ALBERTI A, CHEMELLO L, NOVENTA F, CAVALLETTO L, DE SALVO G. Therapy of hepatitis C. Re-treatment with alpha interferon. *Hepatology* 1997, 26(Suppl 1):1375–1425
44. HEATHCOTE EJ, KEEFE EB, LEE SS, FEINMAN SV, TONG MJ, REDDY KR ET AL. Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology* 1998, 27:1136–1143
45. WILLIS RJ. Clinical pharmacokinetics of interferon. *Clin Pharmacokinet* 1990, 19:390–399
46. ZEUZEM S, SCHMIDT JM, LEE J-H, RUSTER B, ROTH WK. Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover *in vivo*. *Hepatology* 1996, 23:366–371
47. NEUMANN AU, LAM NP, DAHARI H, GRETCH DR, WILEY TE, LAYDEN TJ ET AL. Hepatitis C virus dynamics *in vivo* and the antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  therapy. *Science* 1998 282:103–107
48. LAM NP, NEUMANN AU, GRETCH DR, WILEY TE, PERELSON AS, LAYDEN TJ. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology* 1997, 26:226–231
49. NOEFORTH KA, NADEAU R, PATEL IH, MOULD D. Use of an indirect pharmacodynamic stimulation model of MX protein induction to compare *in vivo* activity of interferon- $\alpha$ -2a and a polyethylene glycol-modified derivative in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996, 59:636–646
50. XU Z-X, HOFFMAN J, PATEL I, JOUBERT P. Single-dose safety/tolerability and pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated-interferon (PEG-IFN) and interferon  $\alpha$ -2a (IFN- $\alpha$ -2a) to healthy subjects. *Hepatology* 1998, 28:702A
51. ALGANATI NE, SY S, MODI M. A branched methoxy 40 kD polyethylene glycol (PEG) moiety optimizes the pharmacokinetics (PK) of peginterferon  $\alpha$ -2a (PEF-IFN) and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999, 30(Suppl):109A
52. ZEUZEM S, FREINMAN SV, RASENACK J, HEATHCOTE J, LAI M-Y, GANE E ET AL. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000, 343:1666–1672
53. HEATHCOTE EJ, SHIFFMAN ML, COOKSLEY WGE, DUCHEIKO GM, LEE SS, BALART L ET AL. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000, 343:1673–1680
54. LINDSAY KL, TREPO C, GOODMAN ZD, ALBRECHT JK. Improvement in hepatic fibrosis is seen in HCV patients who relapse or do not respond to PEG-IFN- $\alpha$ 2b. *Hepatology* 2000, 32(Suppl):360A
55. MANNS MP, McHUTCHISON JG, GORDON S, RUSTGI V, SHIFFMAN ML, LEE WM ET AL. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: 24 week treatment analysis of a multicenter, multinational phase III randomized controlled trial. *Hepatology* 2000, 32(Suppl):297A
56. GLUE P, ROUZIER-PANIS R, RAFFANEL C, SABO R, GUPTA SK, SALFI M ET AL. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000, 32:647–653
57. ΜΑΝΕΣΗΣ Ε. Μη ανταποκρινόμενοι ή υποτροπιάζοντες ασθενείς. Στο: Χατζηγιάννης ΣΙ (Συντ.) *Ηπατίτιδα C 2000*. Αθήνα, 2000:112–121
58. POYNARD T, DAURAT V, CHEVRET S, MOUSSALLI J, DEGOS F, BAILLY F ET AL. A short induction regimen of interferon- $\alpha$  is not effective for treatment of relapse in chronic hepatitis C: a randomized trial. *J Viral Hepat* 1999, 6:381–386
59. PERRILLO RP, MURUGAN N, DENHAM C, TOTARO R. Induction therapy in combination with ribavirin for interferon non-responders and relapsers. *Hepatology* 2000, 32 (Suppl):350A
60. GISH RG, WAKIL AE, BROOKS LJ, SCHULZE GC, LEUNG J. A randomized trial of daily interferon alfa-2b in combination with ribavirin vs three times a week for one month, followed by three times a week for one year in relapse or non-responders. *Hepatology* 2000, 32(Suppl):442A
61. ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Α, ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Χ, ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΥ Μ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ. Επανάθεραπεία της υποτροπής της χρόνιας ηπατίτιδας C με σχήματα αυξημένης δόσεως ιντερφερόνης και συνδυασμού ιντερφερόνης-ριμπαβιρίνης. Στο: Χατζηγιάννης ΣΙ (Συντ.) *Ηπατίτιδα C 2000*. Αθήνα, 2000:178–187
62. SJOGREN MH, WU G, HERRINE SK, RAUFMAN J-P, BACON BR, EPSTEIN M ET AL. High-dose interferon alfacon-1 is a treatment option for non-responders and relapsers to combined therapy with interferon and ribavirin. *Hepatology* 2000, 32(Suppl):352A
63. SHIFFMAN ML, HOFMANN CM, CONTOS MJ, LUKETIC VA, SANYAL AJ, STERLING RK ET AL. A randomized controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999, 117:1164–1172
64. YOSHIDA H, SHIRATORI Y, MORIYAMA M, ARAKAWA Y, IDE T, SATA M ET AL. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999, 131:174–181
65. BAFFIS V, SHRIER I, SHERKER AH, SZILAGYI A. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1999, 131:696–701
66. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΣΙΝΑΝΗ Χ, DEUTSCH M, ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΟΥ Ε, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ ΣΙ. Εκδήλωση συστηματικού ερυθματώδους λύκου σε ασθενή με χρόνια ηπατίτιδα Β και D υπό θεραπεία με  $\alpha$ -ιντερφερόνη. *Ιατρική* 1997, 72:297–300

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: spiros@ath.forthnet.gr.