

Nežádoucí účinky léčby interferonem alfa

MUDr. Yveta Vantuchová, Ph.D.

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava

Interferon alfa je v dermatologické onkologii používán nejvíce u melanomu, dále u Kaposiho sarkomu a kožních T-lymfomů. Cílem práce je podat přehled nejčastějších nežádoucích účinků této léčby.

Klíčová slova: interferon alfa, nežádoucí účinky.

Side-effects of interferon alfa therapy

In dermatologic oncology an interferon alfa therapy is used most common in therapy of melanoma, then in therapy of sarcoma of Kaposi and cutaneous T-cell lymphoma. The goal of this review is to provide an overview of the most common side effects of this therapy.

Key words: interferon alfa, side-effects.

Dermatol. praxi 2010; 4(3): 142–143

Naše zkušenosti s nežádoucími účinky interferonu (INF) alfa vycházejí z osmiletého pozorování a sledování pacientů s melanomem, u nichž probíhá adjuvantní biologická léčba. Tato imunomodulační léčba je podávána po potenciálně kurativním chirurgickém výkonu a jejím cílem je odstranění případných mikrometastáz a tím prodloužení období bez recidivy onemocnění a prodloužení celkového přežívání pacientů. Při indikaci adjuvantní léčby INF alfa vycházíme vždy z histopatologického stadia nemoci, které je podkladem pro vyhodnocení rizikových prognostických faktorů a stanovení rizikovosti nádoru pro recidivu nemoci (1).

Léčba probíhá vždy ambulantně, pacienti si lék obvykle aplikují subkutánně sami. V úvodní útočné dávce aplikujeme 9 (10) MIU subkutánně pětikrát týdně po dobu jednoho měsíce a poté v dávce 9 (10) MIU subkutánně třikrát týdně po dobu 11 měsíců. V případech, kdy pacient léčbu špatně snáší nebo má výrazné odchylky ve sledovaných laboratorních parametrech, pokračujeme po úvodní čtyřtýdenní dávce nižší dávkou 6 (5) MIU a délku aplikace prodlužujeme na 2 roky.

Interferony (INF) jsou málo antigenní glykoproteiny, indukované v eukaryotických buňkách, tak zvanými induktory interferonu.

INF alfa, společně s INF beta a INF delta, vážící se na společný membránový receptor, patří do I skupiny, INF gama patří do II. typu a váže se na odlišný receptor a má i jiné biologické vlastnosti (2, 3).

Protinádorový účinek INF alfa je způsoben hlavně účinkem antiproliferačním a imunomodulačním. K zástavě proliferace dochází přímým zásahem do buněčného cyklu indukci exprese inhibitorů cyklin dependentních kináz, což vede ke zpomalení přechodu buněk z fáze G1

do fáze S, ovlivnění fáze G0 i průběhu ostatních fází buněčného cyklu. Z imunomodulačních účinků má pro protinádorovou aktivitu význam zejména zvýšení exprese antigenů MHC I a II nutných pro indukci cytotoxické reakce stimulací aktivity cytotoxických lymfocytů, zvýšením produkce toxických cytokinů, IL-2 a TNF a zvýšením účinnosti makrofágů a NK-buněk a modulace genové exprese (2, 3).

Kromě těchto mechanismů se v protinádorovém účinku uplatňuje také stimulace diferenciace, alterace buněčných membrán a povrchových antigenů, inhibice angiogeneze, ovlivnění onkogenů a genů kódujících efektorové a regulační proteiny (2, 3). Kontraindikací léčby INF alfa je kromě hypersenzitivity závažné onemocnění srdce, ledvin, jater, CNS a myeloidní dysfunkce.

Nežádoucí účinky interferonu jsou časté a velmi pestré, některé jsou přítomny u všech léčených pacientů, některé se objevují méně často a některé pouze výjimečně.

Mezi **časté nežádoucí účinky** léčby INF alfa patří tzv. **interferonový syndrom**, což jsou celkové symptomy, zahrnující horečku, zimnici, třesavku, bolesti svalů, kloubů a hlavy (3). Některí pacienti si dále stěžují na výraznou únavu, nechutenství, nevolnost, zvracení, průjem a bolesti břicha. Tyto příznaky se v různé intenzitě objevují u všech léčených pacientů, jsou nejvýraznější v prvních dnech aplikace a lze je zmírnit užíváním paracetamolu a aplikací interferonu ve večerních hodinách (3). Ke zmírnění těchto celkových příznaků dochází většinou během prvního týdne léčby, u některých pacientů se tyto příznaky v menší intenzitě opakují po aplikaci injekce vždy první den dalšího týdne po dvou denní víkendové přestávce. Po odeznění těchto celkových příznaků přetrvává u většiny pacientů po celou dobu léčby pocit slabosti, únavy

a snížení fyzické zdatnosti, což je v některých případech důvodem k dlouhodobé pracovní neschopnosti.

Hematologické účinky, objevující se od druhého dne aplikace interferonu alfa, jsou způsobeny supresivním účinkem na kostní dřeň. Nejčastější a nejzávažnější je leukopenie, neutropenie, spojená s vyšším rizikem infekce (2, 3). Ve většině případů křivka hodnot pro absolutní počet neutrofilů (APN) ukazuje výrazný vzestup druhý den aplikace a poté v dalších dnech pokles s ustálením hodnot od 7 až 10 dne aplikace. Pokud se pokles v prvním týdnu pohybuje v rozmezí hodnot $0,5 \times 10^9/l$ až $1,0 \times 10^9/l$, je pravděpodobné, že i v dalších měsících se bude APN pohybovat v tomto rozmezí. U většiny pacientů hodnoty APN zůstávají i při maximálním poklesu nad $1,0 \times 10^9/l$ a v dalších měsících nejsou výraznější výkyvy. Jen u malé části pacientů zůstávají hodnoty leukocytů i neutrofilních granulocytů od začátku léčby v mezích normy. Absolutní počet lymfocytů se druhý den aplikace výrazně snižuje a od třetího dne narůstá. Ovlivnění červené řady jsme při námi používaných středních dávkách INF alfa nepozorovali. Trombocytopenie je většinou mírná, v prvních dnech aplikace interferonu dochází k poklesu hodnot trombocytů a k ustálení jejich hodnot během týdne. Závažnější trombocytopenii jsme pozorovali výjimečně. Závažné odchylky hematologických parametrů obvykle mizí do týdne po přerušení léčby.

Z gastrointestinálních účinků je častým nežádoucím projevem nechutenství, které ve výjimečných případech může být výrazné, že způsobuje během prvních měsíců léčby úbytek hmotnosti i několik desítek kilogramů a léčba musí být předčasně ukončena. Z těchto důvodů musí být po celou dobu léčby sledována hmotnost

pacienta. Další příznaky projevující se změnami ve vnímání chuti, mírnou abdominální bolestí, nadýmáním, průjemem nebo naopak zácpou jsou ve většině případů mírně dobře tolerované a nevedou k nutnosti přerušení léčby. Nauzea a zvracení jsou výjimečné, objevují se zpravidla na začátku aplikace interferonu. Laboratorní vyšetření často prokazuje změny jaterních funkcí, projevující se elevací jaterních enzymů a bilirubinu a v některých případech vyžaduje úpravu dávky. **Psychické účinky** se objevují až u 50% pacientů, bývají častěji u mužů, kteří jsou považováni po stránce psychické za citlivější vůči interferonu než ženy. Většina těchto vedlejších účinků se objevuje až po prvních dvou měsících léčby. Z psychických příznaků se mohou objevit depresivní nálad, poruchy spánku, projevující se častým probouzením během noci, živými někdy opakujícími se sny, ospalost, nervozita, podrážděnost, závratě, pokles libida, snížení koncentrace a pozornosti, poruchy vyjadřování, střídající se nálad (4, 5). Pokud zjistíme v anamnéze pacienta sebevražedné ataky, alkoholismus, deprese nebo anxiostitu, je nutno během léčby INF počítat se zhoršením těchto obtíží (6). Psychiatrické onemocnění není kontraindikací léčby INF alfa, ale je nezbytné těmto pacientům věnovat větší pozornost a spolupracovat s psychiatrem, který by měl u rizikových pacientů indikovat psychofarmakologickou podporu (7).

Z nežádoucích **neurologických účinků** na periferní nervový systém se vzácně mohou vyskytnout parestezie, snížená citlivost, svědění, třes nebo neuropatie.

Kardiovaskulární účinky se objevují výjimečně, je popisována hypotenze nebo naopak hypertenze, arytmie, palpitace, srdeční selhání nebo infarkt myokardu.

Respirační účinky se vyskytují rovněž zřídka, byly popsány kašel, dušnost, cyanóza ojedinele i plicní edém nebo pneumonie. U našich pacientů jsme pozorovali výjimečně dráždivý kašel a mírnou dušnost nevyžadující další léčbu.

Poměrně častým **dermatologickým účinkem** je slabé až středně silné vypadávání vlasů. Tato reverzibilní alopecie se většinou i bez léčby během další terapie INF zmírňuje a nevyžaduje změny v dávkování léku. Projevy je možné zmírnit lokální léčbou minoxidilem, případně kortikosteroidy v kombinaci s etinylestradiolem. Středně silnou a silnou difúzní alopecii jsme pozorovali pouze u žen, ve třech případech se jednalo během třetího a čtvrtého měsíce

léčby o tak rychlé a výrazné vypadávání vlasů, že pacientky další léčbu neakceptovaly. Při léčbě INF může v místech aplikace vzniknout až 10centimetrové svědivé makulózní, načervenalé nebo ostře ohraničené ložisko, většinou nevyžadující léčbu. Výjimečně se může objevit pruritus, kožní rash, xerodermie nebo xerostomie, Raynaudův fenomén, livedo reticularis, angioedém a další (8). Může docházet i k reaktivaci herpetické infekce nebo exacerbaci psoriázy. V literatuře popisovanou interferonem indukovanou sarkoidózu jsme u našich pacientů nepozorovali (9).

Uropoetické účinky jsou vzácné a mohou se projevit snížením funkce ledvin, ve vzácných případech u pacientů se současným onemocněním ledvin nebo při současném podání nefrotoxických léků až akutním selháním ledvin. Mohou se vyskytnout poruchy rovnováhy elektrolytů, proteinurie, zvýšení sérového kreatininu a kyseliny močové.

Imunitní účinky jsou vzácné. Jen u jedinců s dispozicí k autoimunitním chorobám může dojít v důsledku léčby k tvorbě protilátek a vzniku nebo aktivaci již existující subklinické formy autoimunitního onemocnění jako jsou systémový lupus erytematodes, vaskulitida, tyreoidální dysfunkce, artritida nebo hemolytická anémie.

Hormonální účinky se projevují nejčastěji dysfunkcí štítné žlázy se zvýšenou nebo naopak sníženou produkcí tyreoidálních hormonů. Aktivací určité subpopulace lymfocytů dochází buď k destrukčním procesům, jejichž výsledkem je hypotyreóza, nebo tvorbě protilátek vedoucí ke stimulaci štítné žlázy a hypertyreóze. V našem souboru pacientů patřily nežádoucí účinky na štítnou žlázu k poměrně častým příznakům. Na jejich vzniku se mohou podílet dosud neobjasněná fakta nebo proces může mít i genetické pozadí. Ovlivnění štítné žlázy INF alfa může být dlouhodobé, zpočátku se neprojevující změnami laboratorních hodnot funkcí štítné žlázy. V případech postižení štítné žlázy, které je ve většině případů trvalé, je nezbytná spolupráce s endokrinologem, neboť tyto pacienti potřebují medikaci k úpravě hormonální činnosti i po skončení léčby INF (10).

Oftalmologické komplikace se mohou projevit jako toxická retinopatie s tvorbou hemoragických ložisek sítnice (11). Patogeneze retinální toxicity není zcela objasněna, zdá se, že v časném stadiu je postižen pigmentový epitel sítnice. Vzhledem k tomu, že retinopatie vyvolaná INF alfa je oftalmologie v literatuře

často uváděná, provádíme u našich pacientů co tři měsíce vyšetření očního pozadí. Vzácně se vyskytujícími komplikacemi mohou být edém papily zrakového nervu a poruchy vize (12).

Závěr

Nežádoucí účinky imunomodulační léčby INF alfa jsou ve srovnání s chemoterapií méně závažné, přesto tato biologická léčba ovlivňuje, a někdy i velmi výrazně, kvalitu života nemocného. Je proto zapotřebí indikaci léčby provádět uvážlivě, se znalostí celé problematiky imunoterapie a po náležitém informovaném souhlasu pacientů.

Literatura

1. Krajsová I. Melanom. Praha: Maxdorf, 2006.
2. Klener P. Protinádorová chemoterapie. Praha: Galén, 1996.
3. Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002.
4. Debiec C, De Chouly, De Lenclave MB, Foutrein P, et al. Alpha-interferon and mental disorders. *Encephale*, 2001; 27(4): 308–317.
5. Ho SB, Nguyen H, Tetrick LL, et al. Influence of psychiatric diagnoses on interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(1): 157–164.
6. Laguno M, Blanch J, Murillas J, et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther*, 2004; 9(6): 905–909.
7. Navinés R, Gómez-Gil E, Puig S, et al. Depression in hospitalized patients with malignant melanoma treated with interferon-alpha-2b: primary to induced disorders. *Eur J Dermatol*, 2009; 19(6): 611–615.
8. Guillot B, Blazquez L, Bessis D, et al. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology*, 2004; 208(1): 49–54.
9. Fantini F, Padalino C, Gualdi G, et al. Cutaneous lesion as initial sign of interferon alpha-induced sarcoidosis: report of free new cases and review of the literature. *Dermatol Ther* 2009; 22(Suppl 1): S1–7.
10. Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23(6): 703–712.
11. Crochet M, Ingster-Moati I, Even G, et al. Retinopathy caused by interferon alpha associated with ribavirin therapy and the importance of the electro-oculogram: a case report. *J Fr. Ophthalmol*, 2004; 27(3): 257–262.
12. Norcia F, Di Maria A, Prandini F, et al. Natural interferon therapy. Optic nerve ischemic damage? *Ophthalmologica*, 1999; 213(5): 339–340.

MUDr. Yvetta Vantuchová, Ph.D.

Kožní oddělení FN Ostrava
17. listopadu 1790,
708 52 Ostrava-Poruba
yvetta.vantuchova@fnspo.cz

