KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONUNDA İNTERFERON KULLANIMI

Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Afyonkarahisar.

Kimleri tedavi edelim?

- Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği

Doğal seyir

- İmmun toleran faz
- İmmün reaktif faz / HBeAg pozitif KHB
- İnaktif HBsAg taşıyıcılığı
- HBeAg negatif KHB
- HBsAg negatif faz

İmmün toleran faz

- HBeAg pozitif
- HBV DNA çok yüksek
- ALT normal
- Karaciğer histolojisinde belirgin bozulma yok

- TEDAVİ EDİLMEZ.

İmmün reaktif faz/ HBeAg pozitif KHB

- HBeAg pozitif
- HBV DNA > 2000 IU/ml
- ALT yüksek; dalgalanmalar gösterebilir
- Kc'de orta/ciddi nekroinflamasyon ve fibrozise gidiş

- TEDAVİ EDİLMELİDİR.

İnaktif HBsAg taşıyıcılığı

- Anti-HBe pozitif
- HBV DNA < 2000 IU/ml
- ALT < 40 IU/ml

- TEDAVİ EDİLMEZ.
- TAKİP GEREKLİDİR.

HBeAg negatif KHB

- Anti-HBe pozitif
- HBV DNA > 2000 IU/ml ; dalgalanmalar görülebilir.
- ALT dalgalanabilir.
- Kc histolojisinde bozukluk
  - Nekroinflamasyon
  - Fibrozis

- TEDAVİ EDİLMELİDİR.
- Ancak tedavi kararı dikkatli verilmelidir.

Biyopsi değerlendirme

- Nekroinflamatuar hasar
  - Portal ve lobuler iltihabın varlığı ve şiddeti, sınırlayıcı membran hasarının varlığı ve şiddeti.
  - "grade"
- Fibrozis
  - "evre"
- Kullanılan skorlama sistemleri
  - Knodell
  - Metavir
  - Ishak

"Erden E. Kronik hepatitlerde histopatolojik Tanı In: Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. 2007: 253-62. "

Knodell HAI

Periportal +/- köprüleşme nekrozu		İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz		Portal iltihap	
Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif SMH	1	Hafif	1	Hafif	1
Orta SMH	3	Orta	3	Orta	3
Belirgin SMH	4	Belirgin	4	Belirgin	4
Orta SMH + köprüleşme nekrozu	5				
Belirgin SMH + köprüleşme nekrozu	6				
Multilober nekroz	10				

SMH: Sınırlayıcı membran harabiyeti

Ishak HAI

Periportal/periseptal interfaz hepatiti (sınırlayıcı membran hasarı)		Konfluent nekroz		Fokal nekroz, apopitoz ve fokal iltihap (10 büyük büyütme alanında)		Portal iltihap	
Yok	0	Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif	1	Fokal	1	1 odak	1	Hafif	1
Hafif/orta	2	Zone 3 bazı alanlar	2	2 odak	2	Orta	2
Orta	3	Zone 3 bir çok alan	3	5-10 odak	3	Orta/şiddetli	3
Şiddetli	4	Zone 3 nekroz + seyrek portosantral köprü	4	10 odaktan fazla	4	Şiddetli	4
		Zone 3 nekroz + sık portosantral köprü	5				
		Panasiner/multiasiner nekroz	6				

Metavir HAI

Sınırlayıcı membran harabiyeti	Lobuler nekroz	Histolojik aktivite skoru
0 (yok)	0 (yok/hafif)	0 (yok)
0	1 (orta)	1 (hafif)
0	2 (şiddetli)	2 (orta)
1 (hafif)	0-1	1
2 (orta)	2	2
2	2	3 (şiddetli)
3 (şiddetli)	0-1-2	3

Fibrosiz evrelemesi

Fibrozis	Knodell	Metavir	Ishak
Yok	0	0	0
Portal (az)	1	1	1
Portal (çok)	1	1	2
Periportal +/- Seyrek porto-portal	1	1	2
Köprüleşme (az)	3	2	3
Köprüleşme (çok)	3	3	4
Presirotik	4	4	5
Sirotik	4	4	6

Tedavi seçenekleri

- İnterferonlar
  - Standart interferon
  - Pegile interferon
- Antiviraller
  - Nükleozid analogları
    - Lamivudin, telbivudin, entekavir
  - Nükleotid analogları
    - Adefovir, tenofovir

İNTERFERON

- Ökaryotik hücreler tarafından sentezlenen glikozile proteinler
- Sitokin ailesi içinde yer alırlar
- Bilinen 3 çeşit IFN mevcut
  - IFN alpha
    - Monosit ve B hücrelerinden salınır.
    - Antiviral etkisi en güçlü.
  - IFN beta
    - Fibroblastlardan salınır.
  - IFN gamma
    - T lenfositlerinden salınır.
    - İmmünomodülatör etkisi en güçlü

KHB Tedavisinde IFN alpha

- **Etki mekanizması**
  - Virusla infekte hücrelerde antiviral proteinlerin sentezlenmesini uyarır.
    - 2'5' oligoadenilat sentetaz
    - RNA bağımlı protein kinaz
  - İnfekte hücre yüzeyinde MHC –I ag ekspresyonunu tetikler.
  - CTL'in infekte hücreyi tanımasını kolaylaştırır.
  - IL-12 ve IFN gamma sentezini arttırır.

Standart IFN alfa klinik kullanımı

- KHB tedavisinde kullanımı onaylanan ilk ilaç
- 1992 yılında FDA onayı aldı.

- Kullanılan ilk iki preparat
  - IFN alfa 2a Roferon A
  - IFN alfa 2b Intron A

Doz ve süre

Roferon A

- 3 MIU
- 4.5 MIU
- 6 MIU
- 9 MIU

- Haftada 3 kez ya da her gün; cilt altı enjeksiyon ile.
- Önerilen süre 24 (HBeAg pozitif) ya da 48 (HBeAg negatif) hafta

Intron A / Intron A Pen

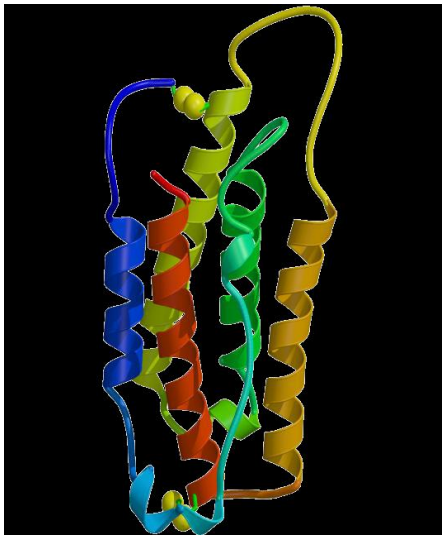
- 5 MIU
- 10 MIU
- 18 MIU
- 30 MIU

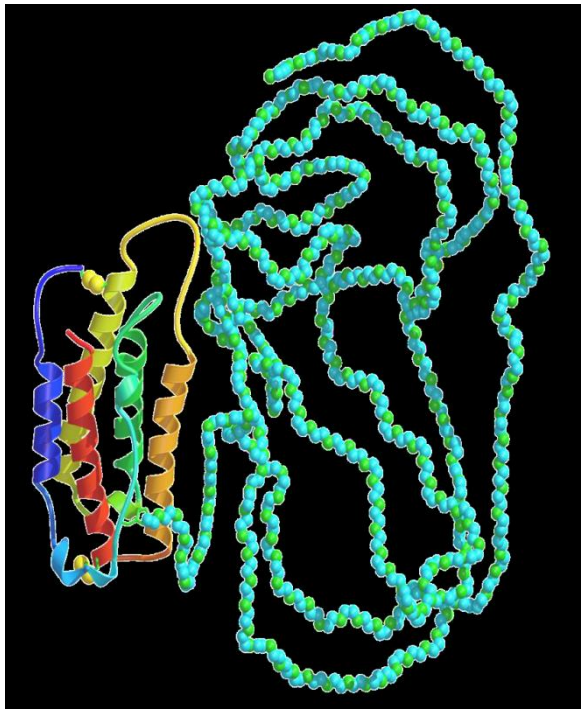
Pegilasyon

- Standart IFN molekülüne poli etilen glikol bağlanması

- PEG toksik ve immunojenik olmayan bir molekül

- IFN molekülünün yarı ömrünü uzatarak vücuttan daha geç atılmasını sağlar





Pegilasyon ile

- IFN'ların eliminasyonu gecikir.
- Daha uzun süre kararlı serum konsantrasyonu sağlanır.
- Etkinlik artar.
- Sık enjeksiyon zorunluluğu ortadan kalkar, kullanım ve uyum kolaylığı sağlanır.

Peg-IFN alfa'nın klinik kullanımı

- 2005 yılından bu yana kullanıyor
- Önerilen süre 48 hafta
- Haftada bir cilt altı enjeksiyon

- Kullanılan 2 preparat
  - Peg-IFN alfa2a PEGASYS
    - 135 mcg ve 180 mcg flakonlar

  - Peg-IFN alfa2b PEGINTRON
    - 1.5 mcg/kg dozunda kullanılır.
    - 50mcg; 80mcg; 100mcg; 120mcg; 150mcg flakonlar

Rehberlerde önerilen ilk seçenek tedaviler

- Yüksek genetik bariyerli potent antiviraller
  - Entekavir
  - Tenofovir
- Seçilmiş hastalarda peg-IFN

- “Seçilmiş hasta”ları nasıl belirleyelim?

- Hangi hastalara IFN tedavisi verirsek yüz güldürücü sonuçlar alırız?

Tedavide belirleyici faktörler

- HBeAg pozitif hastalarda

  - ✓ HBV DNA < $2x10^8$
  - ✓ Yüksek ALT değerleri (2-5 kat)
  - ✓ Karaciğer histolojisinde bozulma
    - ✓Metavir skorlamasında en az A2
    - ✓Ishak ve Knodell skorlamalarında ≥ 6
  - ✓ Genotip A ya da B

- **HBeAg negatif hastalarda**

- Kesin belirleyici bir faktör yok !

- Gençler, kadınlar, tedavi öncesi ALT değeri yüksek; HBV DNA değeri düşük olanlarda yanıtlar kısmen daha iyi.

Henüz rehberlere girecek kadar kesinleşmemiş bulgular

- HBsAg kantitasyonu
  - Başlangıç HBsAg değeri düşük olanlarda ve;
  - Tedavinin 12 haftasında HBsAg değerinde düşme ≥ 1 log olanlarda
    - KVY olasılığı daha yüksek

  - Tedavinin 12 haftasında HBsAg hiç düşmez ve HBV DNA 2 log'dan az düşerse tedavi kesilebilir ?!?

- *Brunetto MR Hepatology 2009;49:1141-50.*
- *Maucari et al. Hepatol 2009;49:1151-7.*
- *Vigano M, Lampertica P. Saudi J Gastroenterol 2012;18(2):81-86.*
- *Buster EH et al. Neth J Med 2012;70:381-5.*

- HBsAg kantitasyonu ve HBsAg klerensi ilişkisi

- Tedavi bitiminde HBsAg < 10 IU/ml

  ya da

- Tedavi öncesine 2 log dan fazla düşen hastalarda;

- Tedaviden sonraki 3 yıl içinde HBsAg klerens olasılığı düşmeyenlere göre artıyor.

Brunetto MR Hepatology 2009;49:1141-50.

- HBsAg kantitasyonunun KVY için belirleyici değeri

- 12 haftada ≥0.5 log azalma
  - Negatif prediktif değeri %90
  - Pozitif prediktif değeri %89

- 24 haftada ≥ 1 log azalma
  - Negatif prediktif değeri %97
  - Pozitif prediktif değeri %92

Maucari R et al. Hepatol 2009;49:1151-7.

- Genotip D hastalar için HBsAg kantitasyonu

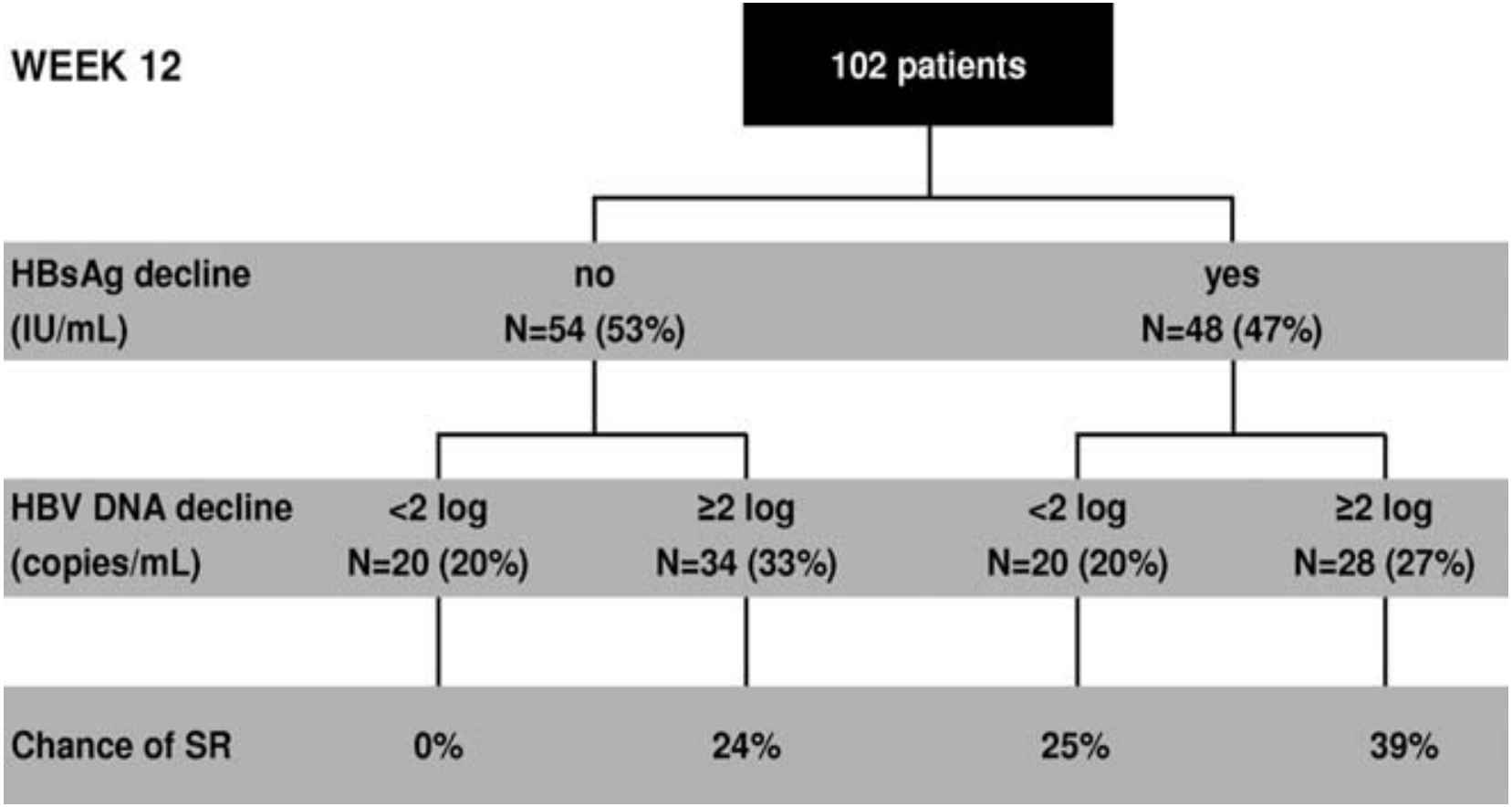
- Peg-IFN alfa 2a ile uzun süreli -96 hafta- tedavi verilen hastalarda

- 24 haftada HBsAg başlangıç değerinin %10'undan fazla düşerse

- KVY olasılığı anlamlı düzeyde artıyor.

Lampertico P et al. J Hepatol 2011;54:293.

HBsAg ve HBV DNA kantitasyonunun birlikte değerlendirilmesi



Rijckborst V et al. Hepatol 2010;52:454-61.

- IL28B gen polimorfizmi
  - IL28B "CC" gen polimorfizmi olan hastalarda "non-CC" olanlara göre tedavi sonu yanıt, KVY ve HBsAg klerensi anlamlı düzeyde yüksek!

	TSY	KVY	HBsAg klerens
"CC genotip"	%69	%31	%29
"Non CC genotip"	%44	%12	%12
p	*0.014*	*0.048*	*0.048*

Lampertico P et al. Liver International 2013;33(suppl 1):157-63.

SUT'a göre tedavi

- Peg-IFN tedavisi başlayabilmek için;
  - ALT normalden en az 2 kat yüksek
  - Biyopside HAI ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2
  - HBV DNA
    - HBeAg negatif hastalarda ≥ 10^4 - ≤ 10^7 kopya/ml (2 000 000 IU/ml)
    - HBeAg pozitif hastalarda ≥ 10^4 - ≤ 10^9 kopya/ml (200 000 000 IU/ml)

Tedavi nasıl izlenmeli

- Tedavinin ilk haftasında, birinci ayında, üçüncü ayında ve takiben her üç ayda bir
  - Karaciğer enzimleri
  - Tam kan sayımı
- Tedavi sırasında 3-6 ayda bir, tedavi kesildikten sonra 6 ayda bir
  - HBV DNA

Tedavi yanıtını değerlendirme

- Primer yanıtsızlık
  - Tanımlanmış net kriter yok.
- Virolojik yanıt
  - HBV DNA < 2000 IU/ml
  - Tedavinin 6 ayında ve tedavi sonunda bakılır
  - Tedaviden sonraki 6 ve 12 aylarda tekrarlanır
- Kalıcı virolojik yanıt
  - Virolojik yanıtın tedaviden sonra en az 12 ay sürmesi

Standart IFN Tedavi Sonuçları

I- Standart IFN tedavisinin tedavi almayan hastalarla karşılaştırılması

- 15 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz
- 3-6 ay standart IFN tedavisi alıp en az 6 ay izlenen 837 HBeAg pozitif hasta
- Uygulanan doz 5 MU/gün ya da 3x10 MU/hafta
- Sonuçlar

HBsAg klerensi	HBV DNA negatifliği	HBeAg negatifliği
%7.8 / %1.8	%33 / %12	%37 / %17
p=0.001	p=0.0001	p=0.0001

Wong DK et al. Ann Intern Med 1993;119-312-23.

II- Standart IFN alfa 2b ile bir çalışma

- HBeAg pozitif KHB tanılı hastalar
- 20 hasta 3x2 MU/hafta,
- 83 hasta 3x5MU/hafta PEG-IFN alfa 2 b ile,
- 4-6 ay tedavi edilmiş.
- HBeAg ve HBV DNA negatifliği %39 (40 hasta)
- 63 cevapsız hastanın 29'una doz arttırılarak tekrar tedavi verilmiş
- HBeAg ve HBV DNA negatifliği %41 (12 hasta)
- 5 yıllık izlem sonunda kümülatif HBsAg klerensi %11.6

Niederau C et al. N Engl J Med 1996;334:1422-7.

III- HBeAg negatif hastalarda standart IFN alfa 2 tedavisi

- HBV DNA negatifliği ve ALT normalizasyonu tedavi sonunda %38-%90
- KVY %10 - %47; ortalama %24
- Ancak KVY alınan hastalarda HBsAg kaybı %30

- Bu nedenle seçilmiş hastalarda bu tedavi uygulanmalı. Seçilmiş hasta??

Alberti A et al. J Med Virol 2002;67:458-62.

Standart IFN tedavisi ile tedavi almayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalardan elde edilen genel sonuçlar

Conjeevaram H, Lok A. J Hepatol 2003; 8(suppl 1):90-13.

HBeAg pozitif hastalarda

- HBeAg serokonversiyonu %25-%40
- Yanıtlı hastalarda relaps oranı % 10-%20
- HBsAg klerensi tedavi sonrası ilk yıl içinde %5-10; 5 yıla kadar %11-20.
- Asya çalışmalarında daha düşük, ABD çalışmalarında daha yüksek.
- Yanıtlı hastalarda hepatik yetmezlik ve kc hastalıkları ile ilişkili ölüm oranları daha düşük
- Histolojiye etki ??

HBeAg negatif hastalarda

- KVY %10-%47; tedavisiz hastalarda %0
- 12 ay tedavi alanlarda daha yüksek yanıt
- KVY alınan hastaların %15-%30'unda HBsAg kaybı
- Tedavi sonunda histolojik iyileşme
- KVY alınanlarda kc hastalığı ile ilişkili ölüm oranları daha az

- Yanıtsız hastalarda HBeAg durumundan bağımsız olarak yeniden IFN tedavisine yanıt olasılığı düşük, ort %15.

SONUÇ

- Standart IFN tedavisi, alternatif tedaviler geliştirilmeden önce, KHB hastalarında etkin bir tedavi olarak kullanılmıştır.
- Tedavi almayan hastalara göre standart IFN ile tedavi edilenlerde sonuçlar daha iyidir.
- Yanıtsız hastalarda tekrar tedavi iyi sonuç vermemektedir.

Peg-IFN Tedavi Sonuçları

I- EASL 2012

- HBeAg pozitif hastalarda tedavi yanıtları

	Peg-IFN alfa 2a	Peg-IFN alfa 2b
Doz	180 mcg	100mcg
Anti-HBe serokonversiyon	%32	%29
HBV DNA <60-80 IU/ml	%14	%7
ALT normalizasyon	%41	%32
HBsAg kaybı	%3	%7

Lau GK et al. N Engl J Med 2005;352:2682-2695.
Janssen HL et al. Lancet 2005;365:123-129.

EASL 2012

- HBeAg negatif hastalarda tedavi yanıtları

	Peg-IFN alfa 2a
Doz	180 mcg
HBV DNA <60-80 IU/ml	% 19
ALT normalizasyon	% 59
HBsAg kaybı	% 4

Marcellin P et al. N Engl J Med 2004;351:1206-1217.

II- Peg-IFN alfa 2a ve LAM tedavilerinin karşılaştırılması

- Peg -IFN alfa 2a 180mcg/hafta 48 hafta; 177 hasta
- Lam 100mg /gün 48 hafta; 181 hasta

- Tedaviden sonraki 3 yılda;
  - Biyokimyasal cevap %31 & %18 p=0.032
    - Normal ALT
  - Virolojik cevap %28 & %15 p=0.039
    - HBV DNA < 10 000 kopya/ml
    - HBV DNA negatif olan hastaların %44'ünde HBsAg klerensi; tüm hastalarda %8.7
    - ÖNERİ: PEG-IFN ilk seçenek tedavi olmalı.

Marcellin P et all Gastroenterol 2009;136:2169-2179

SONUÇ

- Pegile IFN tedavisi KHB hastalarında standart IFN tedavisine göre daha iyi sonuçlara ulaşılmasını sağlamaktadır.

Uzun Süreli Tedaviler

I- Peg-IFN alfa-2a 48 & 72 haftalık tedavi

- HBeAg pozitif KHB
  - 48 hafta tedavi 53 hasta
  - 72 hafta tedavi 33 hasta
- Sonuçlar

HBsAg klerensi	HBV DNA negatifliği	HBeAg serokonversiyonu	Relaps
%15.1 / %36.4	%62.3 / %97	%39.6 / %57.6	%58.5 / %33.3
P=0.023	p=0.000	P=0.009	P=0.010

Zhu YY et al. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2012;20:73-41

II- Peg-IFN alfa-2a 60 haftalık tedavi

- HBeAg negatif KHB
  - 60 hafta tedavi sadece peg-IFN
  - 48 hafta peg-IFN + Lam; takiben 12 hafta sadece peg-IFN.

  - KVY %69
  - Önceki çalışma sonuçları ile karşılaştırıldığında uzun süreli tedavi etkili.

Gish RG et al. Am J Gastroenterol 2007;102:2718-23.

III- Peg-IFN alfa-2a 96 haftalık tedavi

128 HBeAg negatif KHB hastası; 120'si genotip D

51 hasta Grup A

Peg-IFN alfa 2a

- 180 mcg/hafta
- 48 hafta

52 hasta Grup B

Peg-IFN alfa2a

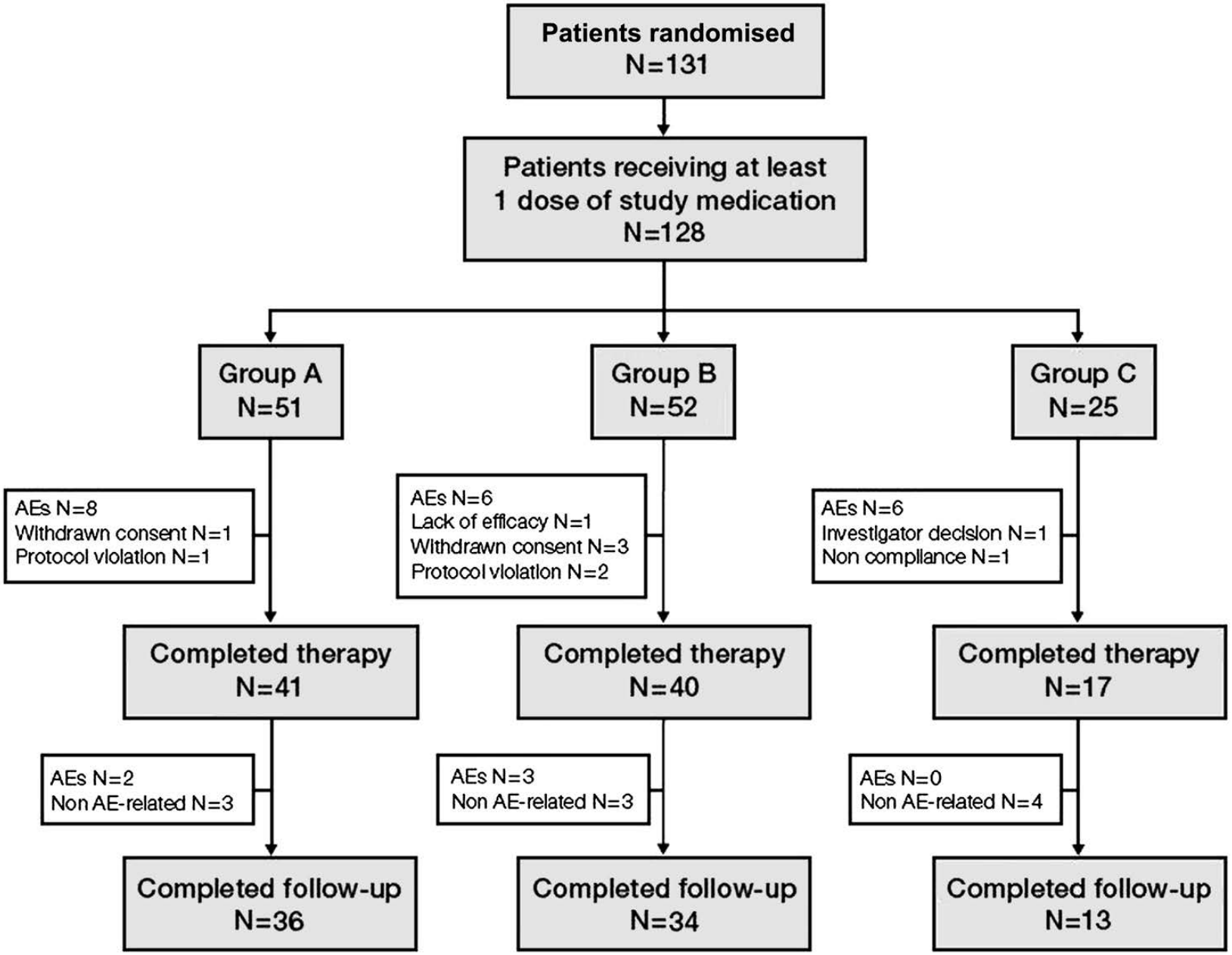
- 48 hafta 180 mcg/hafta
- 48 hafta 135 mcg/hafta

25 hasta Grup C

Peg-IFN alfa 2a ve LAM

- 48 hafta 180mcg/hafta ve 100mg/gün
- 48 hafta 135 mcg/hafta

Lampertico P et al. Gut 2013;62(2):290-298.


Patients randomised
N=131
Patients receiving at least
1 dose of study medication
N=128
Group A
N=51
Group B
N=52
Group C
N=25
AEs N=8
Withdrawn consent N=1
Protocol violation N=1
AEs N=6
Lack of efficacy N=1
Withdrawn consent N=3
Protocol violation N=2
AEs N=6
Investigator decision N=1
Non compliance N=1
Completed therapy
N=41
Completed therapy
N=40
Completed therapy
N=17
AEs N=2
Non AE-related N=3
AEs N=3
Non AE-related N=3
AEs N=0
Non AE-related N=4
Completed follow-up
N=36
Completed follow-up
N=34
Completed follow-up
N=13

- **Sonuçlar**
  - **Tedaviden 48 hafta sonra**

	HBV DNA <2000 IU/ml; ALT normalizasyonu	HBsAg < 10 IU/ml	HBsAg klerens
Grup A	%11.8	0	0
Grup B	%28.8	%9.6	%5.8
	p=0.03	p=0.06	p=0.24
Grup C	%20	0	0

SONUÇ

- Peg IFN tedavi süresinin uzatılması daha iyi yanıt alınmasını sağlamaktadır.

Kombinasyon Tedavileri

I- Peg-IFN ve LAM kombinasyonu

- 1995-2005 yılları arasında 1086 çalışmanın değerlendirildiği bir analiz çalışması
- Peg-IFN alfa2a ve LAM monoterapileri peg-IFN + LAM kombinasyonu ile karşılaştırılmış

- Kalıcı virolojik yanıt

	HBeAg pozitif	HBeAg negatif
Peg-IFN monoterapi	%34	%44
LAM monoterapi	%22	%29
Peg-IFN + LAM kombinasyonu	%32	%43

Shepherd J et al. Health Technol Assess 2006;10(28):1-183.

II- Peg-IFN ve ADV kombinasyonu

- HBeAg negatif 60 KHB hastası
  - 48 hafta peg-IFN alfa2a monoterapi
  - 48 hafta peg-IFN alfa 2a ve ADV kombinasyon tedavisi

	HBV DNA negatifliği (tedavi sonu/KVY)	ALT normalizasyonu (tedavi sonu)
Monoterapi	%37 / %20	%57
Kombinasyon tedavisi	%67 / %23.3	%30
p	*0.02 / 0.75*	*0.03*

Piccolo P et al. Antivir Ther 2009;14(8):1165-74

III- Peg-IFN ve Telbivudin

HBeAg negatif biyopsi ile tanısı doğrulanan 30 KHB hastası iki gruba randomize edilmiş

Peg-IFN alfa 180µgr/hafta ilk 24 hafta; takiben 600mg/gün telbivudin 24 hafta

İlk 24 hafta 600mg/gün telbivudin, takiben 24 hafta Peg-IFN alfa 180µgr/hafta

Tedavi sonrası takip süresi 24 hafta

Sonuçlar

HBV DNA < 2000 IU/ml %13.3

- p=0.046

HBV DNA < 2000 IU/ml %46.7

- Daha fazla hasta içeren çalışmalarda yeniden değerlendirilebilir.

Piccolo P et al Antivir Ther 2012; doi: 10.3851/ IMP 2281.

IV- Antiviral tedavi alan cevaplı hastalarda add-on peg-IFN

- HBsAg klerensi sadece antiviral tedavi alan hastalarda IFN alanlardan daha yavaş
- Antiviral tedavide süre ??

- Amaç
  - HBsAg klerensini hızlandırmak
  - Antiviral tedaviyi sonlandırabilmek

Lampertico P et al. Liver International 2013;33(suppl 1):157-63.

Kittner JM et al. J Clin Virol 2012;54:93-95.

- 12 KHB hastası, 3 HBeAg pozitif
- HBV DNA ortalama en az 10 aydır < 20 IU/ml
- Değişik antiviral tedaviler alıyorlar
  - Lamivudin (1); Lamivudin + Adefovir (2); Entekavir(7); Entekavir + Tenofovir (2)
- Peg-IFN alfa 2a 48 hafta "add-on" yapılıyor

Sonuç

- "Add-on" öncesi yıllık HBsAg azalması 608 IU/ml
- Peg-IFN sonrası 1210 IU/ml
- İki hastada 8 ve 16 haftalarda hızlı HBsAg düşüşü ve anti-HBs serokonversiyonu
- 3 hastada yan etki, 7 hastada yetersiz yanıt nedeni ile tedavi sonlandırılmış

SONUÇ

- KVY açısından değerlendirildiğinde kombinasyon tedavilerinin monoterapiye üstünlüğü yok.
- Henüz rehberlerde kombinasyon tedavisi önerilmiyor.
- Antiviral tedaviyi sonlandırmak için "add-on" peg-IFN tedavisi çözüm olabilir mi?

IFN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLER

- İlk doz sonrası ortaya çıkan "flu like sendrom"
- Ateş
- Üşüme, titreme
- Kas ve eklem ağrıları
- Kırgınlık, iştahsızlık

- Parasetamol ile semptomlar azaltılabilir.
- Ateş, miyalji ve artalji tedavinin devamında da sürebilir.

Hematolojik yan etkiler

Nötrofil sayısı	Trombosit sayısı	Peg-IFN a2a dozu	Peg-IFN a2b dozu
≥750/mm^3	≥50 000/mm^3	180 µgr /hafta	1.5µgr/kg/hafta
500-750/mm^3	25 000 – 50 000/mm^3	135 µgr/ hafta	Doz %50 azaltılır.
<500/mm^3	< 25 000 mm^3	Tedavi kesilir, PNL sayısı>1000/mm^3 olunca 90 µgr/hafta dozunda yeniden başlanır.	Tedavi kesilir, PNL sayısı >1000/ mm^3 başlangıç dozunun %50'si ile yeniden başlanır.

Psikiyatrik yan etkiler

- Uykusuzluk ya da aşırı uyku hali
- Anksyete bozuklukları
- Depresyon
- İntihar düşüncesi
- Libido azalması
- İmpotans

Diğer yan etkiler

- Saç dökülmesi
- Tiroid fonksiyon bozuklukları
- Hipo ya da hiperglisemi
- Baş dönmesi
- İşitme ve denge bozuklukları
- Kaşıntı, cilt döküntüsü
- Bulantı, kusma, bazen ishal
- Oto antikor pozitiflikleri
- Enjeksiyon yerinde kızarıklık

TEŞEKKÜR EDERİM.