

Günlük Alfa İnterferon Tedavisi Uygulanan Kronik Viral Hepatit'li Hastalarda Görülen Yan Etkiler

ADVERSE EFFECTS DUE TO DAILY INTERFERON ALPHA IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

H. Cem GÜL*, Can P. EYİGÜN**, Ömer COŞKUN***, Efraim ADAM*,
A. Bülent BEŞİRBELLİOĞLU**, Volkan ÖZGÜVEN**

* Uz.Dr., GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

** Doç.Dr., GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

*** Asist.Dr., GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ANKARA

Özet

Çalışmamıza 6 ay boyunca günlük 5 Milyon Ünite dozunda interferon- α (IFN- α) ile tedavi edilen 71'i Kronik Hepatit B'li, 17'si Kronik Hepatit C'li olmak üzere 66 erkek, 22 kadın, toplam 88 hasta (Yaş ort: 28.5 ± 5.69 , Aralık: 21-47) dahil edildi.

Çalışmamızda en sık gözlenen yan etki ateş idi, (84/88; %95). Ortalama vücut ısısı tedavinin ilk gününde $40^\circ \pm 1.04^\circ\text{C}$ ve takip eden 3 günde sırası ile $38.2^\circ \pm 2.03^\circ\text{C}$, $37.1^\circ \pm 1.7^\circ\text{C}$, $36.7^\circ \pm 1.5^\circ\text{C}$ idi. Daha sonraki günlerde vücut ısısı normal sınırlarda devam etti.

İkinci sıklıkla gözlenen yan etki kilo kaybı idi (80/88; %90). Tedavi süresince ortalama 5.5 ± 2.04 kg varan kilo kaybı gözlemlendi. Ortalama 2 ± 1.3 gün süren baş ağrısı 3. sıklıkla gözlenen yan etki idi (70/88;%80).

Diğer yan etkiler, sırası ile 57(%65) hastada titreme, 53 (%60) hastada miyalji, 35 (%40) hastada konsantrasyon bozukluğu, 22 (%25) hastada bulantı, 18 (%20) hastada uyku bozukluğu, 17(%19) enjeksiyon yerinde eritem, 11 (%13) hastada saç dökülmesi, 2(%2) hastada aritmi ve kusma gözlemlendi. Tedaviye alınan 66 erkek hastanın 38 (%58)'inde impotans gözlemlendi.

Bir hastada tedavinin 4. ayında, diğer bir hastada da tedavinin 5. ayında ortaya çıkan intihar düşüncesi nedeni ile tedavi kesildi. Bir (%1) hastamızda depresyon gelişmesi üzerine antidepressif tedavi başlandı. İki (%2) hastamızda hipotiroidi gelişmesi üzerine antihipotiroidi tedavisi başlandı. Üç ayrı hastamızda pnomoni, bronşit ve üriner sistem enfeksiyonu gelişmesi üzerine antienfektif tedavi başlandı.

Kronik Viral Hepatitlerin IFN- α ile günlük tedavisi sırasında ciddi yan etkilere rastlanmadı.

Anahtar Kelimeler: Günlük IFN- α , Kronik viral hepatit, Yan etki

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:221-225

Geliş Tarihi: 02.12.1999

Yazışma Adresi: Dr.Hanefi Cem GÜL
Sanatoryum cad. Bilgi sok. 7/8
06290, Keçiören, ANKARA

T Klin J Med Sci 2000, 20

Summary

A total of 88 patients (Mean age: 28.5 ± 5.69 years and range: 21 to 47) in recent study were treated with a dose of 5 Million Unit interferon- α (IFN- α) daily for 6 months. Of 88 patients, seventy one had chronic hepatitis B and 17 chronic hepatitis C. Of 88 patients, sixty six were male and 22 female.

In our study, the most often observed adverse effect was fever (95%; 84/88). The mean body temperature was $40^\circ \pm 1.04^\circ\text{C}$ for the first day of treatment and $38.2^\circ \pm 2.03^\circ\text{C}$, $37.1^\circ \pm 1.7^\circ\text{C}$, $36.7^\circ \pm 1.5^\circ\text{C}$ during treatment period for the following three days respectively. For the rest of days, during the treatment period, the mean body temperature was in normal ranges.

The second adverse effect was weight loss (90%; 80/88). Mean weight loss was 5.5 ± 2.04 kg during the treatment period. The third was headache (78%; 70/88) lasting 2 ± 1.3 days.

Other adverse effects observed were chills in 65 per cent (57/88), myalgia in 60 per cent (53/88), concentration disorder in 40 per cent (35/88), nausea in 25 per cent (22/88), sleep disorder in 20 per cent (18/88), erythema of injection site in 19 per cent (17/88), alopecia in 13 per cent (11/88), arrhythmia in 2 per cent (2/88), vomiting in 2 per cent (2/88). Impotence was observed in 58 per cent (38/66) male patients.

The treatment was stopped in two patients in the fourth and fifth months of the treatment because of their suicidal ideas. One patient was treated with an antidepressant drug for developing depression. Antihypothyroid drugs were begun for two patients because of hypothyroidism. Additionally, anti-infective therapy was given to 1 (1%) patient for pneumonia, to 1 (1%) patient for bronchitis and to 1 (1%) patient for urinary tract infection.

In conclusion, no serious adverse effect was observed during daily IFN- α therapy used for chronic viral hepatitis.

Key Words: Daily IFN- α , Chronic viral hepatitis, Adverse effect

T Klin J Med Sci 2000, 20:221-225

Siroz ve hepatosellüler karsinomun en sık nedeni olan Kronik Viral Hepatitlerin (KVH) tedavisinde hiçbir ajan ile tatminkar sonuçlar alınmamıştır. KVH'lerin tedavisinde ilk onaylanmış

ilaç İnterferon alfadır (IFN- α) (1). IFN- α genellikle iyi tolere edilebilir bir ilaç olmasına karşın birçok yan etkilere sahiptir (2,3). Bu yan etkilerin çoğu uygun ilaçlar ile veya IFN- α 'nın dozunun azaltılması ile düzeltilebilirken, nadiren IFN- α 'nın kesilmesi gerekmektedir (4).

Oluşan yan etkiler; birkaç saatten birkaç güne kadar erken dönemde, ya da ilk 3 haftadan sonra geç dönemde görülebilmektedir. Erken yan etkiler

ateş, titreme, miyalji, artralji şeklindedir ve sıklıkla "flu like" sendrom olarak adlandırılır. Bazı hastalarda bunlara ek olarak ishal ve kusma olabilmektedir (Tablo 1).

Günde 5 Milyon Ünite (MÜ) IFN- α veya haftada 3 kez 9-10 MÜ IFN- α kullanan hastaların hemen hemen tümünde ilk dozdan 4-6 saat sonra bu semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ateş, baş ağrısı ve miyalji yakınmaları ilk haftadan sonra azalma

Tablo 1. IFN- α tedavisi sırasında gözlenen yan etkiler.

Grip Benzeri Semptom		Hasta sayısı-%'si	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün
Ateş	84 - %95		39.3 \pm 1.04 $^{\circ}$ C	38.2 \pm 2.03 $^{\circ}$ C	37.1 \pm 1.7 $^{\circ}$ C	36.7 \pm 1.1 $^{\circ}$ C
Baş Ağrısı	70 - %80			Ortalama 2 gün devam etti \pm 1.1 gün		
Titreme	57 - %65			Ortalama 1gün devam etti \pm 1.1 gün		
Kas Ağrısı	53 - %60			Ortalama 3 gün devam etti \pm 2.1 gün		
GİS Yan Etkiler		Hasta sayısı - %'si	Ortalama izlenen yan etki süresi			
Bulantı	22 - %25		7 \pm 1.8 gün			
Kusma	2 - %2		14 gün \pm 1.4 gün			
Nörolojik Yan Etkiler		Hasta sayısı - %'si	Ortalama izlenen yan etki süresi			
Uyku Bozukluğu	18 - %20		30 \pm 5.2 gün			
Konsantrasyon Bozukluğu	35 - %40		90 \pm 7.4 gün			
Psikiyatrik Yan Etkiler		Hasta sayısı - %'si	Ortalama izlenen yan etki süresi			
Suicid Düşüncesi	2 - %2		1 hastada 4. ayda, diğer hastada 5. ayda.			
Depresyon	1 - %1		4. ayda			
Endokrin ve metabolik Yan Etkiler		Hasta sayısı - %'si	Ortalama izlenen yan etki süresi			
Hipotiroidi	2 - %2		4 ayda gözlenen hipotiroidi			
Kilo Kaybı	80 - %91		6 ayda ortalama 5.5 kg kilo kaybı \pm 2.04 kg			
Cinsel Problemler		Hasta sayısı - %'si				
İmpotans	38* - %58					

*Tedaviye alınan 66 erkek hastanın 38 tanesinde gözlemlendi.

Enfeksiyonlar		Hasta sayısı - %'si				
Pnömoni	1 - %1(Bayan)					
A.Bronşit	1 - %1(Erkek)					
Üriner S. Enfeksiyonu	1 - %1(Bayan)					
Dermatolojik Yan Etkiler		Hasta sayısı - %'si	Ortalama izlenen yan etki süresi			
Enjeksiyon Bölgesinde Eritem	17 - %19		10 \pm 2.03 gün			
Saç Dökülmesi	11 - %13		Tedavinin 2. ayından itibaren			
Kardiyolojik Yan Etkiler		Hasta sayısı - %'si	Ortalama izlenen yan etki süresi			
Aritmi	2 - %2		3 ay			

eğilimindedir. Bu semptomları hafifletmek için hastalara genellikle Asetaminofen veya Parasetamol ile premedikasyon uygulanır ve gerekirse bu uygulamaya 6 saat aralıklarla devam edilir. IFN- α tedavisine devam edildikçe daha iyi tolere edilir ve erken dönemdeki yan etkilere zamanla tolerans gelişir (5).

Tedavinin devamı ile birlikte geç yan etkiler görülmeye başlar. Bunlar halsizlik, uyku bozuklukları, dikkati toplayamama gibi konsantrasyon bozuklukları, saç dökülmesi, kilo kaybı, libido kaybı, kardiyotoksisite, kemik iliği süpresyonuna bağlı granülositopeni ve trombositopeni gibi yan etkilerdir. Psikolojik problemler ve depresyon %15 vakada görülebilir (6). Genellikle bu tür problemleri olan hastaların tedavi öncesinde zeminlerinde psikiyatrik problemleri bulunmaktadır. IFN- α tedavisinde hastaların yarısına yakınında otoantikolar (nükleer, düz kas ve tiroid için) oluşmaktadır (7).

Bütün bu yan etkiler zaten sınırlı olan cevabı negatif yönde etkiler ve %10-40 vakada IFN- α dozunun azaltılması gerekir. Hayatı tehdit eden komplikasyonların varlığında ise IFN- α 'nın kesilmesi gerekebilir (8,9).

Biz bu çalışmamızda günlük 5 MÜ IFN- α tedavisi alan KVH'li hastalarda oluşan yan etkilerin ne sıklıkta görüldüğü ve oluşan bu yan etkilerin günlük olarak uygulanan doz ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Çalışmamıza son 2 yıldır kliniğimizde tedavi etmekte olduğumuz 71 Kronik Hepatit B'li, 17 Kronik Hepatit C'li toplam 88 hasta dahil edildi. Tedaviye alınan hastaların 66'sı erkek, 22'si kadındı (Yaş Ort; 28.5 ± 5.69 , 21-47). Hastalara günlük 5 MÜ IFN- α 2b (Intron A, Schering-Plough, İrlanda) subkutan yoldan 6 ay süre ile uygulandı.

Hastalara enjeksiyonların nasıl yapılacağı gösterilip ilk dozları hemşire kontrolünde yapıldı. Hastalar yan etkiler yönünden bilgilendirildi. İlk günler enjeksiyon öncesinden alınmak üzere 500 mg parasetamol antipiretik olarak önerildi. Hastalarda oluşan yan etkileri kaydetmeleri ve bir sonraki ziyaretlerinde bildirmeleri istendi. Oluşan yan etkiler hazırlanan takip formlarına işlendi.

TSH, T₃ ve T₄ tetkikleri Hastahanemiz Nükleer Tıp AD laboratuvarlarında otomatize kemilüminasyon yöntemi ile (Chrion/GmbH, Almanya) çalışıldı.

Anti-Nükleer antikor İmmünoloji BD laboratuvarlarında indirekt florasan antikor tekniği ile (Meridian Diagnostics Europe, Hep-2 IFTEST sistem, Almanya) ile çalışıldı. Anti-double stranded-DNA ve anti-mitokondrial antikor ise kantitatif EIA tekniği ile (IMTEC, Immun diagnostika, GmbH, Almanya) çalışıldı.

Bulgular

En sık görülen yan etki ateş olup 84 hastada (%95) gözlemlendi. Ateş 1. gün ortalama $40 \pm 1.04^\circ\text{C}$, 2. gün $38.2 \pm 2.03^\circ\text{C}$, 3. gün $37.1 \pm 1.7^\circ\text{C}$, 4. gün ise ortalama olarak $36.5 \pm 1.1^\circ\text{C}$ olarak devam ettikten sonra normal sınırlarda seyretti.

İkinci sıklıkla gözlenen yan etki ise kilo kaybı idi. Seksen (%91) hastada ortalama olarak 5.5 ± 2.04 kg varan kilo kaybı gözlemlendi. Üçüncü sıklıkla ise, 70 (%80) hastada ortalama 2 ± 1.1 gün devam eden baş ağrısı gözlemlendi.

Diğer yan etkilerden sırasıyla 53 (%60) hastada kas ağrısı, 57 (%65) hastada titreme, 35 (%40) hastada konsantrasyon bozukluğu, 18(%20) hastada uyku bozukluğu, 17 (%19) hastada enjeksiyon yerinde eritem, 11(%13) hastada saç dökülmesi görülmüştür.

İki hastada (%2) intihar düşüncesi gelişmesi üzerine, bir hastada 4. ayda diğer hastada 5. ayda tedavi kesildi. Bir hastada (%1) depresyon gelişmesi üzerine antidepresan tedavi başlandı. İki (%2) hastamızda hipotiroidi gelişmesi üzerine anti-hipotiroid tedavi başlandı.

Tartışma ve Sonuç

Hepatosellüler karsinomun ve sirozun en sık nedeni olan KVH'lerin tedavisinde hiçbir ajan ile tatminkar sonuçlar alınmamıştır. KVH'lerin tedavisinde ilk onaylanmış ilaç IFN- α 'dır (1). IFN- α , antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif etkiye sahiptir (10). Tek başına IFN- α tedavisi uygulanan hastaların ancak %25-40'ında uzun süreli kalıcı cevap sağlanabilmektedir (11). IFN- α tedavisi sırasında kısa ve uzun sürede bir çok yan etki meydana gelmekte, bu yan etkilerin çoğu uygun

ilaçlar ile veya IFN- α 'nın dozunun azaltılması ile düzeltilenlerken, nadiren IFN- α 'nın kesilmesi gerekebilir (4).

Tedavinin uygulaması sırasında ortaya çıkabilecek yan etkileri iyi bilmek ve gerektiğinde bunlardan kaçınmak için önceden tedbirler almak gerekebilir.

Çalışmamızda bu yan etkilerin ne sıklıkla görüldüğü ve ilacın dozu ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmamızda hemen hemen her hastada görülen ateş şikayeti hastaları en çok rahatsız eden yan etki olarak saptandı. Ateş genellikle enjeksiyondan 4-6 saat sonra başlamakta, 1. gün ortalama $40^{\circ} \pm 1.04^{\circ}\text{C}$, 2. gün $38.2^{\circ} \pm 2.03^{\circ}\text{C}$, 3. gün $37.1^{\circ} \pm 1.7^{\circ}\text{C}$, 4. gün ise ortalama olarak $36.7^{\circ} \pm 1.1^{\circ}\text{C}$ olarak devam edip, daha sonraki günlerde normal sınırlarda devam etti. Ateşi düşürmek ve hastayı rahatlatmak için verdiğimiz 500 mg parasetamol oldukça etkili olup kısa sürede ateşi kontrol altına alabilmekte idi. Literatürde IFN- α ile çeşitli dozlarda yapılan çalışmalarda en çok görülen yan etkinin 4-5 gün devam eden ateş olduğu bildirilmiş ve antipiretiklerin oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (12-15).

Çalışmamızda 2. sıklıkla gözlenen yan etki kilo kaybı idi. Seksen (%90) hastada 6 ay süresince ortalama olarak 5.5 ± 2.04 kg'a varan kilo kaybı gözlemlendi. Haftada 3 kez 9-10 MÜ IFN- α ile yapılan 6 aylık çalışmada kilo kaybı bizim çalışmamıza yakın olmakla birlikte daha az gözlenmiştir (14). Bizim çalışmamızdaki oranın biraz daha fazla olması IFN- α 'nın günlük uygulamasına bağlı olduğu kanaatine varılmıştır.

Çalışmamız sırasında 2(%2) hastada suicidal düşünce gelişmesi üzerine 4. ve 5. aylarda tedaviye son verildi. Bir (%1) hastada 5. ayda depresyon gelişmesi üzerine anti depresif tedavi başlandı. Literatürde, 5MÜ/gün IFN- α ile yapılan bir çalışmada, dört ay süre ile tedavi edilen 58 hastanın %17'sinde psikiyatrik yan etkiler bildirilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda suicidal düşünce ve depresyon gelişen hastalarda, tedavi öncesi zeminde bir psikopatolojinin varlığı, psikiyatri konsültasyonu ile ortaya konmuştur.

Çalışmamız sırasında özellikle erkeklerdeki libido kaybı ve bayanlarda görülen saç dökülmesi tedaviye uyumu güçleştiren bir yan etki olarak gözlemlendi. Ancak bu yan etkilerin tedavinin kesilmesi ile düzeleceği hastalara açıklanması ile bu grup hastalarda doz ayarlaması veya ilaç kesilmesine gerek kalmadı.

Çalışmamızda 1(%1) hastada hipotiroidi gözlemlendi ve hastaya antihipotiroid tedavi başlandı. Aladağ ve ark. nın yaptığı bir çalışmada, Kronik HBV hepatiti bulunan 25 hastaya haftada 3 kez 5 MÜ veya 9MÜ ve Kronik HCV hepatiti bulunan 18 hastaya haftada 3 kez 3MÜ IFN- α verilmiştir. Çalışmada Kronik HBV ve Kronik HCV gruplarından birer hastada hipotiroidi gözlenmiş ve spesifik tedavi başlanmıştır. Ancak hipotiroidi gözlenen Kronik HBV hepatitli olgunun interferon dozu belirtilmemiştir (17).

Çalışmamızda toplam 3 hastamızda değişik enfeksiyonlar gözlenmiş ve anti enfektif tedavi başlanmıştır. Görülen bu enfeksiyonlar, yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (13,14).

Diğer görülen yan etkiler fazla şiddetli olmayıp, tedavinin kesilmesini veya IFN dozunun azaltılmasını gerektirecek kadar şiddetli değildi ve tedavinin bitmesini takiben ortadan kalkmışlardır.

IFN- α tedavisi sırasında gözlenen yan etkilerin dozlar ile ilişkili olduğu bilinmesine rağmen, günlük 5 MÜ IFN- α kullanan hastalar ile literatürdeki değişik dozlarda kullanılan IFN- α dozları arasında önemli bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; KVH'nin IFN- α ile günlük tedavisi sırasında hayatı tehdit eden ve tedaviyi bıraktıracak derecedeki yan etkiler çok az sayıda görülmüş ve günlük IFN- α tedavisinin nispeten güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Adriana RM, Daryl TY, Robin MK, Stephen ES, Hoofnagle JH. Combination Therapy with Famiciclovir and Interferon- α for the Treatment of Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 1998; 178: 1483-7.
2. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
3. Dushieko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 112-21.

4. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 273-7.
5. Quesada JR. Toxicity and side effects of interferon. In: Baron S, et al, eds. *Interferon Principles and Medical Applications* University of Texas. Texas Medical Branch. Galveston: TX 1992; 426-32.
6. Karayalçın S. Kronik Hepatit B ve C'de Tedavi. *Güncel Gastroenteroloji* 1997; 1:72-3.
7. Mayet WJ, Hess G, Gerken G, et al. Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha interferon induces autoantibodies not specific for autoimmune chronic hepatitis. *Hepatology* 1989; 10: 24-8.
8. Peters M. Mechanism of action of interferon. *Semin Liver Dis* 1989 4: 235-9.
9. Woo MH, Burnakis TG. Interferon alpha in the treatment of chronic viral hepatitis B and C. *Ann Pharmacother* 1997; 31:330-7.
10. Rogers R et al. Hepatitis B virus. Clinical disease. In: Richard AW, eds. *Viral hepatitis*, New York: 1. Edit Marcel Dekker 1997; 134-46.
11. Kuhns M, McNamara A, Mason A. Serum and Liver HBV-DNA in Chronic Hepatitis B after Sustained Loss of Surface Antigen. *Gastroenterology* 1992; 103:1649-56.
12. Dinarello CA, Bernheim HA, Duff GV, et al. Mechanism of fever induced by recombinant human interferon. *J Clin Invest* 1984; 74: 906.
13. Karıncaoğlu M, Aladağ M, Kantarçeken B, Sertkaya A, Doğan İ, ve ark. Alfa İnterferon tedavisi esnasında görülen yan etkiler. III. Ulusal Hepatoloji Kongresi 1999:56.
14. Aksoy D, Aydın N, Yenice N, Arıcan M. Kronik Viral Hepatitlerin İnterferon-a ile tedavisinde görülen yan etkiler. III. Ulusal Hepatoloji Kongresi 1999:75.
15. Gürel S. Kronik Viral Hepatitlerin İnterferon-a ile tedavisinde en sık görülen yan etkiler. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 4:98-100.
16. Ray MB, Desmet VI, Bradburne AF. Distribution Patterns of HBsAg (HBsAg in Liver of Hepatitis Patients). *Gastroenterology* 1976; 71: 462.
17. Aladağ M, Karıncaoğlu M, Kantarçeken B, Sertkaya A, Dağan M, ve ark. İnterferon tedavisinin tiroid fonksiyonlarına etkisi. III: Ulusal Hepatoloji Kongresi 1999:57.