

İnterferonların Klinik Kullanımı

Uz.Dr.Necdet KUYUCU, Dr.Semanur KUYUCU, Doç.Dr.GütSan YAVUZ

AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

Kronik Hepatit-B'de İnterferon Tedavisi

Kronik Hepatit-B (KHB): Kronik karaciğer hastalığı, yaşam süresinde kısalma ve yüksek hepatosellüler karsinoma riski taşıyan ciddi bir karaciğer hastalığıdır. KHB'de spontan serokonversiyon oranı %5-15 düzeyindedir. Ancak bunların bir kısmında serokonversiyon öncesinde karaciğer fibrozisi veya sirozu gelişebilmektedir. Bu hastalarda erken başlanan tedavi ile remisyon sağlanabilirse HBsAg daha yüksek oranda negatifleşmektedir. Bu nedenle KHB enfeksiyonu olan tüm hastalar mümkün olduğu kadar erken dönemde ve efektif olarak tedavi edilmelidir.

Bugüne kadar KHB enfeksiyonu tedavisinde pek çok antiviral ve immunomodulator ajan ve bunların kombinasyonları denenmiştir. Bu tedaviler arasında en fazla umut veren ve en başarılı sonuçlar, tek başına alfa-interferon (a-IFN) veya kısa dönem steroid tedavisinden sonra a-IFN tedavisi ile alınmıştır. Kısa süreli steroid ve arkasından a-IFN tedavi yaklaşımı steroid tedavisinin kesilmesi esnasında immünolojik rebound ile viral replikasyonun süprese edilmesi temeline dayanmaktadır. Bu kombinasyonda steroid (Prednizolon) 60mg/gün olarak başlanmakta iki haftalık periyotlarla 20mg azaltılarak 6 haftada kesilmektedir. 2 haftalık dinlenme periyodundan sonra 16 hafta süre ile 5 milyon ünite/gün (Mioü/gün) subkutan rIFN a-2b verilmektedir. Bu kombinasyonun kullandığı çok sayıda çalışma mevcut olup %35-50 düzeyinde serokonversiyon bildirilmektedir (1,2,3). Yalnız bu tedavi şekli sınırlı da kompanse ve dekompanse hastalarda risklidir.

Bugüne kadar ABD ve Batı Avrupa ülkelerinde steroid ile birlikte ya da steroid olmadan a-IFN ile yapılan sayısız çalışmalar mevcuttur. Doz, tedavi süresi, hasta özellikleri, kullanılan IFN tipi gibi açılardan çalışmalar arasında büyük farklar mevcut olduğundan karşılaştırılmaları mümkün değildir. Ancak ABD ve Batı Avrupa ülkelerinde yapılan tüm çalışmalardan ortaya çıkan temel özellikler şunlardır (2):

a. Klinik olarak stabil, kompanse hastalığı olan KHB vakalarının yaklaşık %30-40 kadarı a-IFN tedavi-

sine süregelen viral replikasyonun kaybolması şeklinde yanıt vermektedir.

b) Başarılı tedavi için en az 3 ay süre ile a-IFN uygulanması gerekmektedir.

c) Halsizlik, ateş, kas ağrısı gibi yan etkiler sık görülmekte ancak 5 Mioü/gün dozda tolere edilebilir düzeyde olmaktadır.

d) Haftada 3 kez uygulama viral replikasyonu inhibe etmekte ve günlük tedaviden daha iyi tolere edilmektedir.

e) 5-10 Mioü gibi orta derecedeki dozlar 36-68 Mioü/gün gibi yüksek dozlar kadar etkilidir ve daha iyi tolere edilmektedir.

f) IFN tedavisi öncesi kısa süreli steroid uygulaması ile sadece tedavi öncesi karaciğer enzim düzeyleri düşük olan hasta grubunda daha başarılı sonuç alınmaktadır. Diğer hastalarda yanıt açısından fark yoktur.

g) a-IFN tedavisi çocukluk yaş grubunda, erişkinlerdeki kadar olmasa da diğer tedavi yöntemlerinden daha başarılı bulunmuştur.

Gelişmekte olan ülkelerde KHB prevalansı batılı toplumlara göre daha yüksektir. Bu toplumlarda enfeksiyon çoğunlukla perinatal veya erken çocukluk döneminde alınmakta ve immun tolerans gelişerek persistant viral replikasyona yol açmaktadır. Bu ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda, haftada 3 gün 2.5, 5, ya da 10 Mioü/m² dozlarda a-IFN-2a tedavisi ile HBeAg serokonversiyonu %30 civarında bulunmuş, ancak bir yıl sonunda %47'sinde HBeAg'nin yeniden pozitifleştiği tesbit edilmiştir (1). Bu ülkelerdeki düşük yanıt oranı enfeksiyonun erken çocukluk döneminde alınıp uzun süre devam etmesi ve buna bağlı olarak HBV DNA entegrasyonunun tamamlanmış olması, ayrıca reaktivasyon oranının yüksek olması ile açıklanmaktadır.

Kronik Hepatit-B'de a-IFN Tedavisine Yanıtı Belirleyen Faktörler

Geniş hasta gruplarının tedavi öncesi parametrelerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda tedaviye yanıtı pozitif veya negatif yönde etkileyen faktörler şunlardır.

Pozitif Yanıt

— Erişkinlikte kazanılmış enfeksiyon

Negatif Yanıt

— infant ya da çocuklukta kazanılmış enfeksiyon

Geliş Tarihi: 20.3.1992

Kabul Tarihi: 3.11.1992

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Necdet KUYUCU
AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
ANKARA

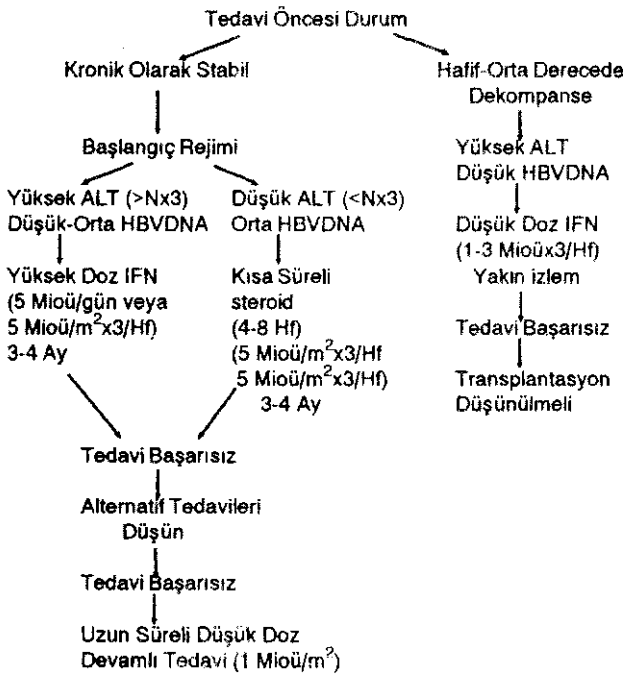
Dişi cins	Erkek cins
Tedavi öncesi yüksek ALT	Tedavi öncesi düşük ALT
Tedavi öncesi düşük HBV DNA	Tedavi öncesi yüksek HBV DNA
Aktif histolojik reaksiyon	İnaktif histolojik reaksiyon
Anti HIV (-)	Anti HIV (+)
A/iti Delta (-)	Anti Delta (+)

IFN'a olumlu yanıtın önemli bir göstergesi ise, tipik olarak tedavinin iki veya üçüncü ayında gözlenen ve HBV DNA düzeyinde keskin bir düşüşle birlikte geçici serum aminotferaz aktivitesi artışıdır. Bu paterni gösteren hastaların çoğu remisyona girmektedir (2,4).

Kronik Hepatit-B'de ct-IFN Dışındaki Diğer Tedavi Yaklaşımları

1. Adenin Arabinosid, Acyclovir, Levamizol, Süramin, IL-2, kısa süreli steroid tedavileri; Bu tedavilerin sınırlı etkinliği ve/veya ciddi yan etkileri saptanmıştır.
2. Gamma (Y)TFN; Sınırlı çalışma mevcuttur. Tedavi yanıtı ot-IFN'a göre daha düşük, ayrıca yan etkileri daha ciddi olmaktadır (5).
3. ct-IFN + γ - IFN; Kombinasyon Tedavisi; Tek başına ot-IFN kullanımına çok üstünlüğü olmadığı gibi daha ağır toksisite bulgularının ortaya çıktığı saptanmıştır. (2,6).
4. o - IFN + Acyclovir Kombine Tedavisi; Oldukça umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Sinerjistik etki yaptıkları düşünülmektedir. Bir çalışmada %80'e varan HBeAg serokonversiyonu elde edilmiştir. Bu konuda halen geniş çalışmalar yürütülmektedir.

Kronik Hepatit-B'de İnterferon için Önerilen Tedavi Yaklaşımı



Hepatit-B'ye Bağlı İlerlemiş Sirozda IFN Tedavisi

Kronik Hepatit-B infeksiyonu nedeniyle IFN tedavisine alınan hastalar klinik olarak sfabil ve kompanse durumdaki hastalar olmuş, ilerlemiş siroz vakaları çalışma dışı bırakılmıştır. Oysa bu grup hastalarda da viral replikasyon durdurulabilirse kronik nekro-inflamatuar hasar önlenir, kısıtlı hepatic fonksiyon kalabilir ve kısmen de olsa karaciğerin histolojik iyileşmesi sağlanabilir.

Bu grup hastalarda ct-IFN tedavisinden fayda görülebilmektedirler. Ancak ciddi yan etkiler nedeniyle düşük dozlar kullanılmalı, hastalar yakından izlenmelidir (7).

Fulminant Hepatit-B'de IFN Tedavisi

Mortalité ve prognozda hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir (7).

Akut Hepatit-B'de IFN Tedavisi

Bu konuda kontrollü çalışmalar yoktur. Ancak bildirilen birkaç vakalık çalışmada olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Özellikle ağır seyreden ve ciddi ekstrahepatik komplikasyonları olan vakalarda bu tedavinin denenmesi önerilmektedir (8).

İmmun Yetmezliği Olan Hastalardaki Hepatit-B İnfeksiyonunda IFN Tedavisi

Bu hastalarda HBV infeksiyonu yaygın ve önemli bir problemdir. Bu hastalarda akut infeksiyon hızla kronikleşir ve spontan serokonversiyon da çok nadirdir. IFN'un HBV infeksiyonundaki etkinliği antiviral aktivitesi yanında immunmodulasyon yolu ile de gerçekleştiğinden hücresel yanıtın bozulduğu bu hastalarda IFN'un tedavi edici etkilerinin sınırlı olacağı düşünülmektedir.

Kronik Hepatit-B infeksiyonu olan immun yetmezlikli hastalarda yapılan çalışmaların kümülatif sonuçlarına göre; AntiHIV (+) olanlarda HBeAg negatifleşmesi %18, AntiHIV (-) olanlarda HBeAg negatifleşmesi %35 olarak bulunmuştur.

Ayrıca transplantasyon yapılmış hastalarda grafit rejeksiyonunu indükleyebileceğinden erken transplantasyon döneminde IFN önerilmektedir.

Bu nedenlerle bu grup hastalarda IFN kullanımı ile ilgili daha geniş çalışmaların yapılmasına ve yeni yaklaşımlara gereksinim vardır (9).

Kronik Hepatit-C'de a-IFN Tedavisi

Kronik Hepatit-C özellikle transfüzyon bağımlı kişilerde önemli bir problemdir. Bu hastalıkta şimdiye kadar etkili bir tedavi yöntemi gösterilememiştir. ct-IFN ile yapılan birçok çalışmada ise olumlu sonuçlar bildirilmektedir.

"Hepatitis Interventional Therapy Group" tarafından yapılan çok merkezli, kontrollü, randomize bir ça-

İşmada; 1 ve 3 Mioüğünaşın subkutan o-IFN-2b ile 5 ay yapılan tedavi sonuçlarına göre serokonversiyon birinci grupta %28, ikinci grupta %46 bulunmuş, ortalama 22 aylık izlem boyunca yanıt verenlerin %52'nin remisyonunu koruduğu test edilmiştir. Ayrıca klinik yanıtla uyumlu olarak histolojik olarak da hastaların çoğunda düzelme saptanmıştır (10).

Bu hastalıkta a-IFN ile yapılan diğer bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmektedir (11,12).

Kronik Hepatit-D İnfeksiyonunda a-IFN Tedavisi

Hepatit D virusu sadece HBV varlığında infektif olan ve koinfeksiyon veya süpetenfeksiyon şeklinde ortaya çıkan, hepatit-B'nin gidişini ağırlaştırılan bir RNA virüsüdür.

Bugüne kadar birçok antiviral tedavi denenmiş ancak yeterli yanıt alınmamıştır. Son zamanlarda a-IFN ile tedavi edilen hastalara ait birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre;

— Hastaların en çok %25 tedaviye geçici olarak yanıt vermekte, tedavi kesilmesinden sonra %80 oranında reaktivasyon görülmektedir.

— Yüksek doz (10 Mioü'nün üstündeki dozlarda) IFN ile de, düşük doz IFN tedavisine benzer sonuçlar alınmıştır.

— Çocuk yaş grubunda da erişkinlerdeki benzer yanıtlar alınmıştır.

Ancak, HDV bağlı aktif karaciğer hastalığı olan tüm hastalarda IFN denemelidir. 2-3 ay içinde biokimyasal yanıt alınmamışsa tedavi kesilmeli, yanıt alınan vakalarda doz ayarlaması yapılarak tedavi 2-3 yıl kadar sürdürülmelidir. HDV infeksiyonu hızla progresyon gösterdiğinden tedavi geciktirilmemelidir (13).

ALFA-INF TEDAVİSİNİN KULLANILDIĞI DİĞER BAZI HASTALIKLAR

1. Human Immundeficiency Virüs (HIV) infeksiyonu:

HIV infeksiyonu günümüzün önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Bildirilen AIDS vakaları, infekte kişilerin ancak %10'nu yansıtmaktadır. Bu infekte kişilerin önemli bir kısmında 5 yıl içinde AIDS gelişeceği düşünülmektedir. Bu nedenle HIV ile infekte kişilerde erken dönemde hastalığın progresyonunu geciktiren veya durduran tedavilere ihtiyaç vardır. Halen semptomatik HIV infeksiyonunun tedavisinde kullanılan Zidovudine son yıllarda asemptomatik erken evre vakalarda da denemeye başlanmıştır.

AIDS ile ilişkili Kaposi Sarkomu vakalarında önemli düzeyde etkinlik gösteren a-IFN'un bu hastalarda HIV negatifliğine yol açtığı saptanması ile HIV infeksiyonunda IFN kullanımı gündeme gelmiştir.

Erken çalışmalarda semptomatik HIV infeksiyonunda a-IFN'nun yararının olmadığı gösterilmiş, buna karşılık asemptomatik HIV infeksiyonu olan kişilerde %64'e varan HIV negatifleşmesi ve uzun süre fırsatçı infeksiyonlarından koruma sağladığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (14).

Alfa-IFN erken evre HIV infeksiyonunda oldukça umut verici bir tedavi gibi gözükmektedir. Halen ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından Zidovudine, a-IFN veya ikisinin kombine kullanımının karşılaştırıldığı geniş çalışmalar sürdürülmektedir (14).

2. Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE)

Bu hastalıkta sistemik, intratekal ya da intraventriküler yolla yapılan a-IFN tedavisine ait pek çok çalışma vardır. Bunların bir kısmında hiç yanıt alınmadığı bildirilirken, %20 düzeyinde yanıt alınan çalışmalarda vardır.

3. Tekrarlayan Rhinovirus İnfeksiyonunda, profilaktik intranasal a-IFN kullanımı ile korunma sağlandığı bildirilmektedir (16).

4. a-IFN tedavisinin, immun yetersizliği olan hastalarda ve kanserli çocuklarda varicella zoster yayılımını sınırladığı, visseral komplikasyonları azalttığı ve post-herpetik nevraljiye azalttığı bildirilmektedir (16).

5. Jüvenil Laryngeal Papillomatozis, Condyloma Accuminatum gibi insan papilloma virüs hastalıklarında IFN tedavisine çok iyi yanıt alındığı bildirilmektedir (16).

6. Rekürrent genital herpes, herpetik dermatitler de IFN tedavisine olumlu yanıt veren diğer viral hastalıklardır (16).

MALİĞİN HASTALIKLARDA İNTERFERON TEDAVİSİ

İnferonların belirgin antitümöral ve antiproliferatif aktiviteye sahip olmaları nedeniyle birçok malign hastalığın tedavisinde bu ajanlarla klinik denemeler yapılmıştır. Bunların çoğunda a-IFN kullanılmakla birlikte, gamma IFN'un denendiği önemli sayıda çalışma da mevcuttur. Halen devam eden Faz 2-3 çalışmalarında a-IFN, çok değişik tümör tipleri olan 2000'den fazla hastaya uygulanmıştır. Bu denemeler sonucunda, malignensilerin IFN'a duyarlılık düzeyleri büyük oranda belirlenmiştir (Tablo 1.2) (17,18,19).

BAZI MALİĞİN SEYİRLİ VEYA PREGMALİĞİN HASTALIKLARDA İNTERFERON TEDAVİSİ

Myelodisplastik sendromlarda IFN tedavisi

Bu konuda yapılan çalışmalarda hastalığın dönemine bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Düşük risk Myelodisplastik Sendromlu (MDS) hastalardan bazıları, uzun süreli (3 yıl) a-IFN tedavisinden yarar gö-

Tablo 1. Faz-2 çalışmalarında alfa IFN'un değişik malignensilere karşı aktivitesi

Aktif	Inaktif	ileri çalışma gerektiren
Hairy cell lösemi	Meme Ca.	Kronik lenfositler lösemi
Kr.myelositer lösemi	Kolon Ca	Akut lenfoblastik lösemi
Nop-Hodgin lenfoma	Akciğer Ca.	Prelösemi
(Özel. low-grade)		
Kütanöz T-cell lenf.	Prostat Ca.	Hodgin lenfoma
Kaposi sarkomu	Akut myeloblasts Lösemi	Osteojenik sarkoma
Multipl myeloma		Astroiltoma
Renal cell Ca.		
Mesane Ca.		
Over Ca.		

Tablo 2. Bazı malignensilerde alfa IFN ile klinik deneme sonuçları

Tümör Tipi	Hasta no.	Yanıt		Yorum
		Komplet	Parsiyel	
Hairy celi lösemi	158	22	86	Yüksek oranda etkili. Splenektomi sonrası veya splenomegalisiz pansitopenide tercih edilecek tedavi şekli (17,20,21,22)
KML	68	8	40	Kronik fazda yüksek oranda etkili, sitogenetik yanıt oranı düşük. Akut faz ve blastik krizde etkisiz (17,23,24,25)
Kutanöz T-oell lenfoma	20	2	7	Bu hastalıkta en etkin ajanlardan birisidir (17,26,27)
Non-Hodgin lenfoma				
Low-grade	92	9	30	Oldukça etkin. Refrakter vakalarda iyi yanıt
Intermediate/				
High-grade	36	1	4	Yanıt oranı düşük. Yanıt süresi kısa (17,26,27,28)
Kaposi sarkomu	105	13	27	Konvansiyonel sitotoksiklere eşit veya üstün (17,27)
Multiple myeloma	224	3	41	Hastalığın erken dönemlerinde veya tümör kitlesi azaldıktan sonra daha etkili (17)
KLL	67	0	12	Rolü sınırlı, erken evrede daha etkili (17,26,27)
Hodgin lenfoma	8	0	2	Etkisi sınırlı, kombinasyon tedavisi ile daha iyi yanıt (17,26,27,28)
Akut lösemi	62	0	10	Yanıt genellikle kısa süreli. Çok uzun süreli tedavi öneriliyor (17,29)

rebilmektedir (Genel yanıt oranı %30). Bu hastalığın tedavisinde standart bir tedavi olarak tatminkar olmamakla birlikte, infeksiyon sıklığında düşme ve yaşam süresinde uzama gibi avantajları nedeniyle önerilmektedir (30).

Yüksek risk MDS'da, gamma IFN doza bağımlı kesin bir terapatik etkiye sahiptir (Genel yanıt oranı %60). Ayrıca yaşam süresi üzerinede etkilidir (31).

Bu hastalıkta gamma IFN, tümör nekrozis faktör, isotretinoin ve 1,25(OH)₂ vit. D gibi biyolojik ajan kombinasyonları umut vadetmektedir (31).

Histioisitozis-X'de a-IFN tedavisi

Az sayıda dissémine histioisitozis-x'li vakada yapılan çalışma sonuçlarına göre, hastaların tümünde belirgin klinik düzelme saptanmış ve uzun süreli izlemde rölaps tesbit edilmemiş (32).

Refrakter ITP'de a-IFN tedavisi

Az sayıda vakada yapılan çalışmam sonuçlarına göre; %19 oranında tam yanıt, %50 oranında parsiyel yanıt, %28 oranında da sabit trombosit sayısı saptanmış (33).

KAYNAKLAR

1. Lok ASF, Lai CL, et al. Treatment of chronic hepatitis-B with interferon. Experience in Asian patients. Sem Liver Dis 1989;9(4):249-53.
2. Perillo RP. Treatment of chronic hepatitis-B with interferon. Experience in western countries. Semin Liver Dis 1989; 9(4):240-8.
3. Perillo RP, et al. A randomized controlled trial of interferon alpha-2b alone and after prednisone with drawal for the treatment of chronic hepatitis-B. N Eng J Med 1990; 323(5):295-302.

4. Brook MG, Karayiannis P. Which patient with chronic hepatitis-B virus infection will respond to alpha interferon therapy. A statistical analysis of predictive factors hepatology 1989; 10(5):761-3.
5. Marcellin P, Lorlot MA. Recombinant human gamma interferon in patients with chronic active. Hepatitis-B Hepatology 1990; 12:155-8.
6. Bisceglie AM, Rustgi VK, et al. Therapy of chronic hepatitis-B with recombinant human alpha and gamma interferon. Hepatology 1990; 11:266-70.
7. Bisceglie AM. Interferon therapy of complicated hepatitis-B virus infection. Semin Liver Dis 1989; 9(4):254-8.
8. Halevy J, Achinon A. Recombinant alpha interferon may be efficacious in acute hepatitis-B. Am J Gastroenterol 1990; 85(2):210-1.
9. Davis GL. Interferon treatment of viral hepatitis in immunocompromised patients. Semin Liver Dis 1989; 9(4):267-72.
10. Davis GL, Balart LA, et al. Treatment of chronic hepatitis-C with recombinant interferon alpha. N Engl J Med 1989; 321:1501-06.
11. Kakumu S, Araio M. Recombinant human alpha interferon therapy for chronic non-A, non-B hepatitis. Second Report Am J Gastroenterol 1990; 85(6):655-9.
12. Nakono Y, Kiyosawa K. Comparative study of clinical histological and immunological responses to interferon therapy in type non-A, non-B and type B chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 1990; 85(1):24-9.
13. Rosino F, Rizzetto M. Treatment of chronic type D hepatitis with alpha interferon. Sem Liver Dis 1989; 9(4):264-6.
14. Lane CH, Davey V, et al. Interferon alpha in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. Ann Intern Med 1990; 112(11):805-11.
15. Yoshioka H, et al. Administration of human leukocyte interferon to patients with SSPE. Brain Dev 1989; 11:302-7.
16. Stanton GJ, Weigent DA. Interferon review. Invest Radiol 1987; 22:259-73.
17. Roth MS, Foon KA. Alpha interferon in the treatment of hematologic malignancies. Am J Med 1986; 81:871-81.
18. Spiegel RJ. Intron-A. Clinical overview and future direction. Sem Oncol 1986; 8(3) Suppl 2:89-101.
19. Spiegel RJ. Clinical overview of alpha interferon. Cancer 1987; 59:626-31.
20. Berman E, Heller G. Incidence of response and long-term follow-up in patients with hairy cell leukemia treated with recombinant interferon alpha-2a. Blood 1990; 75(4):839-45.
21. Drouin J. Hairy cell leukemia. In: Silver HKB, ed. Interferons in cancer treatment. Canada MES, 1986; 31-40.
22. Golomb HM, Feter A, et al. Sequential evolution of alpha-2b interferon treatment in 128 patients with hairy cell leukemia. Sem Oncol 1987; 14:13-7.
23. Arlin Z, Feldman E. Intensive chemotherapy with interferon for induction of true remission in chronic phase of chronic myelogenous leukemia. Cancer Invest 1990; 8(2):303.
24. Kloke O, May D. Treatment of chronic myelogenous leukemia with interferons alpha and gamma. Blut 1990; 61:45-6.
25. Niederle N, Kloke O. Interferon alpha-2b in the treatment of chronic myelogenous leukemia. Sem Oncol 1987; 14:29-35.
26. Connors JM. Non-Hodgins lymphomas. In: Silver HKB, ed. Interferons in cancer treatment. Canada MES, 1986; 41-8.
27. Foon KA, Roth MS. Alpha interferon treatment of lowgrade B-cell Non-Hodgins lymphomas cutaneous T-cell Lymphomas and CLL Semin Oncol 1986; 8(3) Suppl 2:35-42.
28. Leavitt et al. Alpha-2b interferon in the treatment of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's Lymphoma Sem Oncol 1987; 14:18-23.
29. Einhorn S, Ost a. Prolonged remission induced by interferon alpha in a patients with refractory T-cell ALL Lancet 1990; 335:794-5.
30. Gisslinger H, Chott A. Long-term alpha interferon therapy in myelodysplasia syndromes. Leukemia 1990; 4(2):91-4.
31. Maiolo AT, Cortelezzi A. Recombinant gamma interferon as first line therapy for high risk myelodysplastic syndromes Leukemia 1990; 4(7):480-5.
32. Sato Y, Ikeda Y. Histiocytosis-x; Successful treatment with recombinant interferon alpha-A. Acta Pediatr Jpn 1990; 32:151-4.
33. Hurtado R, Pita L. Recombinant interferon alpha-2b in refractory idiopathic immune thrombocytopenia. Blood 1990; 75(8): 1744-46.