THE EFFECT OF LYMPHOID ANTIGEN EXPRESSION ON PROGNOSIS OF THE PATIENTS WITH ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA

(Received 6 May, 1996)

Ö. Alpdoğan, M.D. / D. Demiralp, M.D.** / T. Budak Alpdoğan, M.D.****
M. Bayık, M.D.* / T. Akoğlu, M.D.*

* *Professor, Sub-department of Hematology and Immunology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.*
** *Specialist, Sub-department of Hematology and Immunology, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.*

ABSTRACT

Objective: Lymphoid antigen expression is very common in patients with acute myeloblastic leukemia (AML), but the predictive value of lymphoid antigen expression on the prognosis of AML remains unclear. In this study we tried to find out the effect of lymphoid antigen expression on prognosis of the patients with acute myeloblastic leukemia.

Methods: Seventy patients with AML, admitted to Marmara University Hospital between January 1989 and December 1995, were analyzed for blast cell lymphoid antigen expression, and prognosis. Lymphoid antigens examined on the myeloblasts were CD2, CD3, CD7, CD10 and CD19.

Results: Twenty-four patients (34.2%) had one or more positive lymphoid antigens present in their blasts. Six patients had T lymphoid associated antigen (8.5%), 12 patients had B lymphoid associated antigen (17.1%) and six patients had both B and T lymphoid antigens (8.5%). No differences were found between lymphoid marker positive and negative groups in terms of age, leukocyte count on admission, serum LDH levels, complete remission rate, relapse rate and survival. Four out of six patients (67%) expressing both T and B lymphoid antigens died within the first month of the diagnosis. The early mortality rate of this group was different from the patients whose blasts expressed T or B lymphoid antigens alone (67% v 11% $p<0.02$), and was higher than that was seen in the lymphoid antigen negative group although not statistically different (67% v 32% p:0.1).

Conclusion: Although the number of patients was limited, T and B lymphoid antigen coexpression on AML blasts may be a predictor of poor outcome and this needs to be further investigated in a large scale of clinical trial.

Key Words: Acute myeloblastic leukemia, lymphoid associated antigens, T lymphocyte associated antigens, B lymphocyte associated antigens,

INTRODUCTION

The success of induction therapy of acute myeloblastic leukemia (AML) has improved over the last ten years. Sixty to seventy per cent of the patients now achieve a complete remission after induction therapy with an antracyline and cytosine arabinoside (1-3). Despite preliminary success the five year survival rate remains low at around 10-25%. Numerous prognostic risk factors have been described for patients with AML, but unfortunately no single variable can accurately predict the prognosis.

Since the mid 1980's unusual surface markers, especially lymphoid markers on the blasts have been reported in patients with AML(4-8). Cross et al (9), reported a poor response to remission induction therapy in patients with CD2 positive AML and they speculated that those patients who failed with AML induction therapy might respond to ALL induction protocols. In contrast, another study reported a more favorable prognosis in patients with AML whose blasts were CD2 and CD19 positive without other lymphocytic leukemia markers (10).

MATERIALS AND METHODS

We analyzed the cases of 70 AML patients who were admitted to Marmara University Hospital In Istanbul between January 1989 and December 1995. All patients were adults (ages ranged from 15 to 70 years).

The diagnosis of AML was made according to morphologic, cytochemical and immunophenotypical examinations.

Diagnosis of AML was based on:
i. Morphological appearance: according to the FAB classfication (11).
ii. Cytochemical stains: Positive myeloperoxidase or Sudan black reaction.
iii. Immunophenotyping: Expression of at least two of the following myeloid antigens; CD33, CD13, CD14 or CD11b.

Mononuclear cells were isolated by Ficoll - Hypaque gradient centrifugation as previously described (12). Blast cells were stained with a panel of monoclonal antibodies (MoAb) by indirect and direct immunofluorescence. The panel of MoAb included CD13, CD33, CD11b and CD14 (purified MoAb, Behring, Germany) as myeloid cell markers, CD19 (FITC conjugated, SEROTEC, England) and CD10 (purified SEROTEC, England) as B cell markers, CD3, CD2 (purified SEROTEC, England) and CD7 (Becton-Dickinson USA) as T cell markers, and CD45 (purified SEROTEC, England) as a panleukocyte marker.

Mononuclear cells were analyzed by flow cytometry (Becton-Dickinson Company). Staining of more than 20% of the cells was considered to be positive for a given antigen.

Treatment: Sixty-one patients with AML were treated by standard DAT, 3-10-10, induction therapy including Daunorubicine (DNR)(45 mg/m2/d x 3d IV), Cytosine Arabinoside (ARA-C) (200 mg/m2/dx10d IV), Thioguanine (T) (200 mg/m2/d x 10 d po.) After induction therapy two consolidation therapy regimens of DAT 3-7-7 were given. Two patients were administered a high dose of Cytosine Arabinoside (1 gr/m2 b.l.d IV x 5d) and Mitoxantrone (12 mg/m2 x 3d) as induction therapy. Nine patients were treated with another protocol which included Idarubucin (I) (12 mg/m2/d x 3d) and ARA-C (100 mg/m2 x 7d, IV). After the two induction courses, two consolidation regimens (I); (15 mg/m2/d x 1d), ARA-C (100 mg/m2/d x 6d) were given.

Statistical Analysis : Leukocyte count and LDH levels were analyzed using the Wilcoxon rank sum test. Student's t-test was used in comparing ages between the two groups. The Chi-square test was used for comparing early death rates, complete remission rates, and relapse rates. Ficsher's exact test was used to coanalyse the patient's distribution according to the FAB classification and to compare early death rates, complete remission and relapse rates between lymphocyte antigen positive groups. Survival analysis was based on the log-rank test.

RESULTS

Lymphoid Antigen Expression: 34.2 per cent (24 patients) of patients expressed one or more lymphoid associated antigen on their blasts. T lymphocyte associated antigen expression alone was found in 6 patients (8.5%) and B lymphocyte associated antigens were expressed in 12 patients (17.1%). Coexpression of T and B associated antigens were defined in 6 patients (8.5 %) (Table I.) Expression rates of CD2, CD3, CD7, CD10 and CD19 were found to be 14%(7/50), 4.2% (3/70), 16%(3/18), 14%(10/70) and 17%(12/70) respectively. The distribution of lymphoid marker positivity did not vary with the AML subgroup type.

Clinical Features: Patient ages, leukocyte counts and LDH levels did not statistically differ between lymphoid antigen positive (LyAg+) and negative (Ly Ag-) groups (Table II). Early death, complete remission, survival and relapse rates were also similar in both groups (Table II and Fig 1). However, induction therapy failure frequency in patients expressing both T and B lymphocyte associated antigens was higher (67%) than in those expressing only one type of lmyphoid lineage marker group (11% $p<0.02$) and also higher than in the lymphoid antigen negative group although not statistically significant (67 % v 32% p:0.1) (Table III). Complete remission rate in this group was lower than that in the Ly Ag (-) group being 33% as compared to 63% but was not siginificant ($p>0.05$). However, when only one type of lymphoid marker (T or B lineage) was expressed. higher complete remission rates were seen. Yet, these rates were not significant when compared to Ly Ag (-) group, (66% for T and 75% for B lineage versus 63% p:0.2).

Table I. Aberrant Marker Expression in Patients with AML

T CELL MARKERS (+)	6/70 (8.5%)
B CELL MARKERS (+)	12/70 (17%)
T AND B CELL MARKERS (+)	6/70 (8.5%)
TOTAL	24/70 (34.2%)

Table II. Clinical Features of the Lymphoid Antigen Positive and Negative Groups

	Lymphoid Antigen (+)	Lymphoid Antigen (-)
COMPLETE REMISSION	15/24 (62.5)*	29/46 (63) NS
EARLY MORTALITY**	6/24 (25)	15/46 (32) NS
RELAPSE	6/15 (40)	16/29 (55%) NS
SURVIVAL#	29.8%	29.4% NS
LDH IU/dl	669±457	789±531 NS
AGE-years	35.8±15.7	40.2±17.8 NS
LEUKOCYTE COUNT/mm3	62225±85296	49220±50245 NS

* ; Percentage of the population
** ; Died within two months
# ; 2 years estimated probability
NS ; Not significant

Table III. Prognostic Significance of T or B Lymphoid Associated Antigen Expression

LYMPHOID ANTIGEN EXPRESSION	n	COMPLETE REMISSION%	EARLY MORTALITY%	RELAPSE %
I. T-CELL ANTIGEN (+) AML	6	66	O	25
II. B-CELL ANTIGEN (+) AML	12	75	17	33
III. COEXPRESSION OF T AND B ANTIGENS IN AML	6	33	67*	100
LYMPHOID ANTIGEN (-)	46	63 (29/46)	32.6 (15/46)	55 (16/29)
LYMPHOID ANTIGEN (+)	24	62 (15/24)	25 (6/24)	40 (6/15)
WHOLE GROUP	70	63 (44/70)	30 (21/70)	50 (22/44)

*:p<0.05 (comparison between III and I+II)

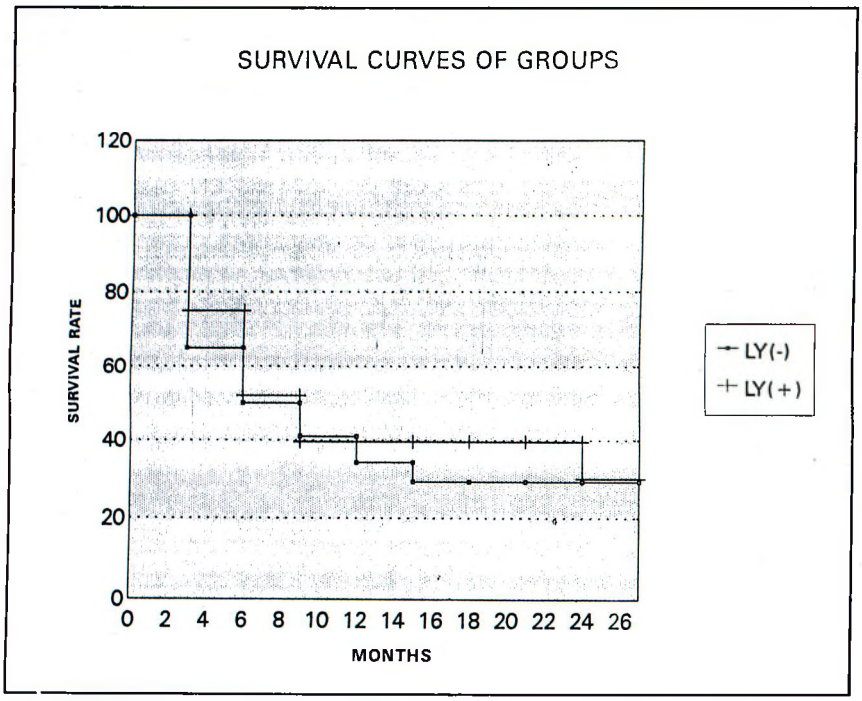


Fig. 1: Survival curves of the lymphoid antigen positive and negative groups. Ly (-); lymphoid antigen negative group, Ly(+); lymphoid antigen positive group.

DISCUSSION

The aim of this study was to evaluate the prognostic significance of lymphoid surface markers in patients with AML. While lymphoid marker positivity was compatible (33.8%) with previously reported groups (9,10,13-16), B cell marker expression appeared to be higher in our study group.

Patients expressing both T and B lineage associated markers had a poor response to induction therapy (33%) and had high early death rates (67%). However, patients expressing only T or B lineage antigen might have a better prognosis and higher complete remission rates (68% n:18).

Previous studies on the effect of Ly Ag positivity on survival in patients with AML have been inconclusive. CD2 positive patients had shorter survival (9), whilst a recent pediatric report has shown that Ly Ag positivity was not associated with an adverse prognosis (14). On the other hand Ball et al,(10) had reported longer survival and a higher response to remission induction therapy in CD2 and CD19 positive AML. These findings have not been confirmed by others(15).

These incompatible results may be attributed to a number of reasons including lack of consistent diagnostic criteria and use of different antibody panels (16-18). Hanson et al,(18) have proposed that the majority of the light scatter populations of blasts must be either uniform or easily distinguishable from nonblast population, since mixtures of blasts and mature lymphoid or myeloid elements may result in misinterpretation. The blast populations in our six patients expressing both T and B cell associated antigens were uniform in having more than 95% myeloid blasts in their mononuclear cell populations.

Drexler et al,(15) reviewed lymphoid marker positivity and prognostic significance in patients with AML. They suggested that most lymphoid-associated antigens (CD1, CD2, CD3, CD5, CD8, CD10, CD19, CD20) were expressed in less than 10% of AML cases but CD4 and CD7 antigens also found on normal monocytic and immature myeloid progenitor cells had been detected in 24% and 15% of AML cases and they concluded that LY(+) AML did not represent a biologically distinct form of leukemia as those cases had similar clinical fetures and responded to therapy (15). Our results are compatible with those reported in Drexler's review especially the clinical features, response to induction therapy and estimated a two year survival although our B associated marker positivity was higher than the marker in their study. Although we have a small number of cases, it has been shown that the lymphoid marker positive group was not homogenous for prognosis of the disease. T+ AML, B+ AML, T and B+ AML may have different clinical and biological appearance. Recently Tien et al (19), suggested that T+AML and B+AML might have different biologic features in cell cultures but no prognostic difference could be detected between the two groups. Although limited number of cases was reported, T and B lymphoid marker coexpressing in patients with AML has been evaluated with some chromosomal abnormality (20).

In our study the prognostic value of lymphoid marker expression in patients with AML has been evaluated considering a distinct lymphoid lineage associated marker expression and coexpression of T and B associated markers in AML which appeared to have a poorer prognosis.

REFERENCES

1. *Buchner TH, Urbanitz D, Hiddeman W, et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): Two multicenter studies of the German AML Cooperative group. J Clin Oncol 1985;3:1583-1589.*
2. *Preisler H, Davis RB, Kirschner J, et al. Comparison of the three remission induction regimens and two post induction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: A cancer and leukemia group B study. Blood 1987;69:1441-1449.*
3. *Wiernik PH, Banks PLC, Case DC, et al. Cytarabine plus idarubucine or daunorubucine as induction and consolidation therapy for previouisly untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood 1992;79:313-319.*
4. *Smith LJ, Curtis JE, Messner HA, et al. Lineage infidelity in acute leukemia. Blood 1983;61:1138-1145.*
5. *Greaves MF, Chan LC, Furley AJW, Watt SM, Molgaard HV. Lineage promiscuity in hemopoietic differentiation and leukemia. Blood 1986;67:1-11.*
6. *Griffin JD, Davis R, Nelson DA, et al. Use of surface marker analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia. Blood 1986;68:1232-1241.*
7. *Akashi K, Harada M, Shibuya T. Clinical characteristics of hybrid leukemia: Report of five cases. Leukemia Res 1990;14:145-153.*
8. *Schwarzinger I, Valent P, Köller U, et al. Prognostic significance of surface marker expression on blasts of patients with de novo acute myeloblastic leukemia. J Clin Oncol 1990;8:423-430.*
9. *Cross AH, Goorha RM, Nuss R, et al. Acute myeloid leukemia with T lymphoid features: A distinct biologic and clinical entity. Blood 1988;72:579-587.*

10. Ball ED, Davis RIB, Griffin JD, et al. Prognostic value of lymphocyte surface markers in acute myeloid leukemia. Blood 1991;77:2242-2250.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. Ann Intern Med 1985;103:620-625.
12. Ball ED, Grazino RF, Fanger MW, A unique antigen expressed on myeloid cells and acute leukemia blast defined by a monoclonal antibody. J Immunol 1983;130:2937-2941.
13. Lo Coco F, Pasqualetti D, Lopez M, et al. Immunophenotyping of acute myeloid leukemia: Relevance of analyzing different lineage-associated markers. Blut 1989;58:235-240.
14. Kuerbitz SJ, Civin CI, Krischer JP, et al. Expression of myeloid-associated and lymphoid - associated cell surface antigens in acute myeloid leukemia of childhood: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 1992;10:1419-1429.
15. Drexler HG, Thiel E, Ludwig WD. Acute myeloid leukemia's expressing lymphoid-associated antigens: Diagnostic incidence and prognostic significance. Leukemia 1993;7:489-498.
16. Bradstock K, Mattews J, Benson E, Page F, Bishop J. Prognostic value of immunophenotyping in acute myeloid leukemia. Blood 1994;84:1220-1225.
17. Buccheri V, Matutes E, Dyer MJ, Catovsky D. Lineage commitment in biphenotypic acute leukemia. Leukemia 1993;7:919-927.
18. Hanson CA, Abaza M, Sheldon S, et al. Acute biphenotypic leukemia: Immunophenotypic and cytogenetic analysis. Br J Haematol 1993;84:49-60.
19. Tien HF, Wang CH, Chen YC, et al. Characterization of acute myeloid leukemia (AML) coexpressing lymphoid markers: Different biologic features between T-cell antigen positive and B-cell antigen positive AML. Leukemia 1993;7:688-695.
20. Kawakubo K, Ohyashiki K, Kuriyama Y, et al. Acute myeloid leukemia with concomitant expression of T-/B- lymphoid antigens and immunogenotypic alterations exhibitig t(7;12)(q32;q24). Leukemia 1993;7:909-911

Hoechst Marion Roussel'den Antiinfektif Tedavinin Kilometretaşları

1900

1890 Robert Koch tarafından difteri serumunun keşfi

1892 TUBERCULOCIDIN® tüberküloz teşhis sistemi

1910 SALVARSAN® ilk sifiliz tedavisi

1945 Penisilin Hoechst'ün ilk üretimi

1949 *CLİACİL® fenoksimetilpenisilin

1958 REVERİN® ilk i.v. tetrasiklin

1962 Tüberküloz ilacı *RIFAMPİCİN®

1967 *RİFA ailesi

1980 *CLAFORAN® ilk 3. kuşak sefalosporin

1985 *TARIVID® dünya çapında ilk florlukinolon

1988 *TARGOCİD® günde tek doz glikopeptid antibiyotik

1990 *RULID® ilk yeni jenerasyon makrolid

1991 ORELOX® 3. kuşak oral sefalosporin

1992 *MODIVID® biyolojik yanıt düzenleyici etkili antibiyotik

2000

1995 KEITEN®- CEFROM®ilk 4. kuşak sefolosporin

*Türkiye'de piyasada bulunan ilaçlar

Hoechst Marion Roussel

Hoechst Marion Roussel
Hoechst Grubu İlaç Bölümü
Hoechst

There can only be one leader in the field

ARCHERY 216 RANKING ROUND (MEN)
2,031 pt. South Korea

ARCHERY 216 RANKING ROUND (WOMEN)
1,984 pt. South Korea

ATHLETICS 100M (MEN)
9.84 sec. Canada

ATHLETICS 200M (MEN)
19.32 sec. USA

CYCLING INDIVIDUAL PURSUIT (MEN)
4:19.153 min. Italy

SHOOTING 50M FREE RIFLE, PRONE
704.8 m. Germany

SWIMMING 100M BREASTSTROKE (MEN)
1:00.60 min. Belgium

SWIMMING 100M BREASTSTROKE (WOMEN)
1:07.02 min. South Africa

SWIMMING 100M BUTTERFLY (MEN)
52.27 sec. Russia

SWIMMING 4 X 100M MEDLEY RELAY (MEN)
3:34.84 min. USA

WEIGHTLIFTING (UNDER 54KG) SNATCH
132.5 kg. Turkey

WEIGHTLIFTING (UNDER 70KG) SNATCH
162.5 kg. China

WEIGHTLIFTING (UNDER 83KG) SNATCH
180.0 kg. Greece

WEIGHTLIFTING (UNDER 91KG) SNATCH
187.5 kg. Russia

WEIGHTLIFTING (UNDER 64KG) CLEAN&JERK
187.5 kg. Turkey

WEIGHTLIFTING (UNDER 70KG) CLEAN&JERK
195.0 kg. China

WEIGHTLIFTING (UNDER 83KG) CLEAN&JERK
213.5 kg. Germany

WEIGHTLIFTING (UNDER 99KG) CLEAN&JERK
235.0 kg. Greece

WEIGHTLIFTING (UNDER 108KG) CLEAN&JERK
235.0 kg. Ukraine

WEIGHTLIFTING (108KG-PLUS) CLEAN&JERK
260.0 kg. Russia

WEIGHTLIFTING (UNDER 59KG) TOTAL
307.5 kg. China

WEIGHTLIFTING (UNDER 64KG) TOTAL
335.0 kg. Turkey

WEIGHTLIFTING (UNDER 70KG) TOTAL
357.5 kg. China

WEIGHTLIFTING (UNDER 83KG) TOTAL
392.5 kg. Greece

WEIGHTLIFTING (UNDER 99KG) TOTAL
420.0 kg. Greece

In July 1996, twenty-five world records were re-written. Breaking world records and winning gold requires sacrifice, commitment, and hard work. Through similar single-minded determination and effort, and innovation in research and development, Serono sets the standards in the treatment of infertility.

Serono-FIRST to extract and purify hMG (Pergonal®) from human urine and to provide WHO International Standard reference material for hMG

Serono-FIRST to provide a gonadotrophin preparation containing only FSH (Metrodin®)

Serono-FIRST to provide highly purified FSH (Metrodin HP®), prepared using monoclonal antibody technology

Serono-FIRST to provide and hold the patent on genetically-engineered, recombinant FSH (Gonal-F®)

Serono-FIRST to produce genetically-engineered, recombinant LH (LHadi™) and hCG (Ovidrel™) - both at present undergoing clinical trials

The world leader in the treatment of infertility...

Where we lead, others follow

Serono

90 years of improved healthcare 1906-1996

LİVİAL®

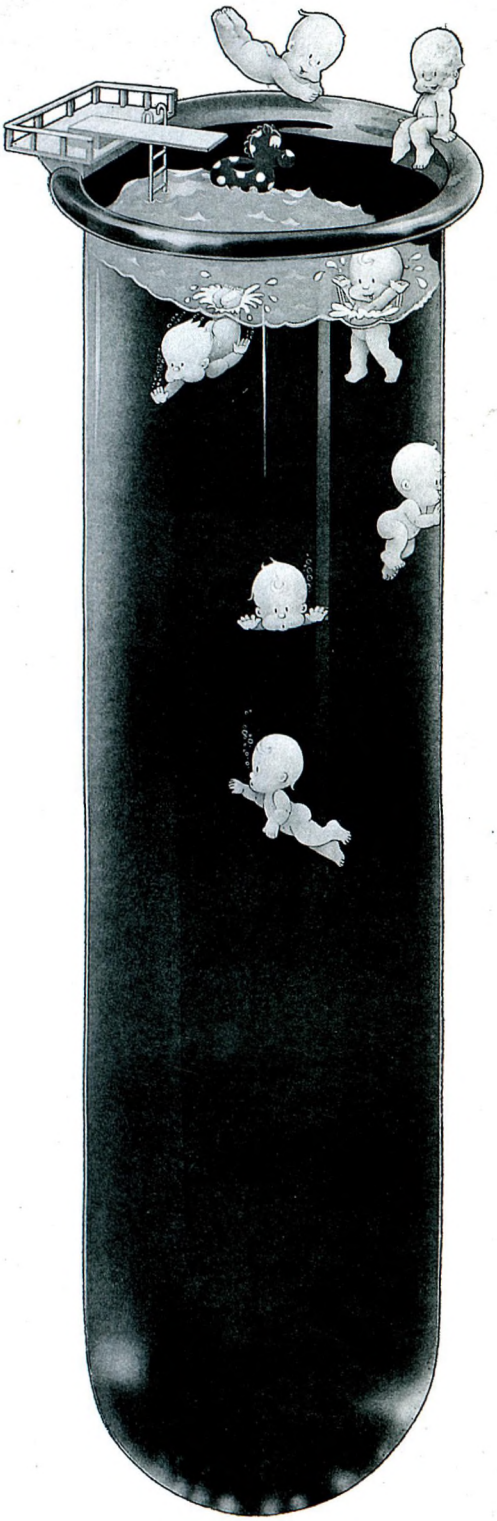
tibolon 2.5 mg. tablet

Postmenopozal kadınlarda Günde 1 tablet ile

- *Vazomotor semptomları giderir*
- *Libido ve ruhsal durumu düzeltir*
- *Osteoporozu önler*
- *Kanamasız tedavi sağlar*

LİVİAL TABLET : 1Tablet 2.5 mg. tibolon içerir.
Farmolojik Özellikler : Tibolon sentetik bir steroiddir.Tibolon klimakterikte over fonsiyonlarının kaybolmasından sonra hipotalamik-hipofizer sistemi stabilize eder. Bu santral etki, tibolon'ur hormonal özelliklerinin aşağıdaki etkilerle gösterilen, estrojenik, progestagenik ve zayıf androjenik etkilerinden kaynaklanmaktadır.Tibolon günde 2.5 mg. dozda postmenopoza kadınlarda gonadotrofin düzeylerini baskılar ve fertil kadınlarda ovülasyonu inhibe eder. Yine aynı dozda, Tibolon postmenopozal kadınlarda endometriumda uyarıya neden olmaz. Aynı zamanda vajinal mukoza üzerinde uyarıcı etki de görülmüştür. Tibolon'un aynı dozda postmenopozal kemik kaybını inhibe ettiği; menopozal şikayetler,özellikle ateş basması ve terleme gibi vazomotor şikayetleri giderdiği,libido ve ruh halini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.***Endikasyonları:*** Doğal ve cerrahi menopoz sonrası oluşan şikayetler ***Kontrendikasyonları :*** Gebelik ve laktasyon, hormonlara bağlı tümör varlığı veya şüphesi,kardiovasküler veya serebrovasküler bozukluklar, veya özgeçmişte bunların tanımlanması etiolojisi bilinmiyen vajinal kanama, ağır karaciğer bozuklukları. ***Uyarılar/Önlemler:*** Tibilon kontraseptif amaçla kullanılmaz, önerilenden yüksek dozlar vajinal kanamaya neden olabilir Tibolon son adet kanamasının üzerinden bir yıl(12 ay) geçmeden alınmamalıdır. Bu süre geçmeden alınırsa düzensiz menstrüel kanama oluşabilir.HRT için başka bir preparattar Tibolon'a geçiliyorsa, endometrium evvelce uyarılmış olabileceğinden, bir progestagen yardımıyla çekilme kanaması indüksiyonu önerilir. ***Yan etkiler/Advers etkiler:*** Tibilon'a tahammül iyidir ve tedavi esnasındaki yan etki insidansı düşüktür. Seyrek olarak şu yan etkiler gözlenmiştir: Vücut ağırlığında değişme, baş dönmesi seboreik dermatoz, vajinal kanama, baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık, pretibial ödem.***İlaç etkileşimleri:*** Fenitoin, karbamazepin ve rifampisin gibi enzim indüksiyonu yapan ilaçlar Tibolon metabolizmasını hızlandırabilir ve sonuçta aktivitesini düşürebilir. ***Kullanım şekli ve dozu:*** Tabletler tercihan günün aynı saatinde çiğnenmeden, bir miktar sıvı ile yutulmalıdır.Doz günde bir tabletdir ve kesintisiz uzun süre kullanılabilir. Kullanım şekli: Bir kaç hafta içinde semptomlarda düzelme görülür, ama optimal sonuçlar tedaviye en az 3 ay devam edildikten sonra alınır.
Taktim şekli ve fiyatı: 28 tabletlik strip içeren kutularda %15 KDV.li P.S.F. 2.344.000 TL.(Temmuz 1996) ***Ruhsat ta. ve no:*** 22/3/1994-168/41 ***(Recete ile satılır.)***

Organon Ayrıntılı bilgi için : **ORGANON İLAÇLARI A.Ş.** PK. 432, 34434 Sirkeci - İstanbul

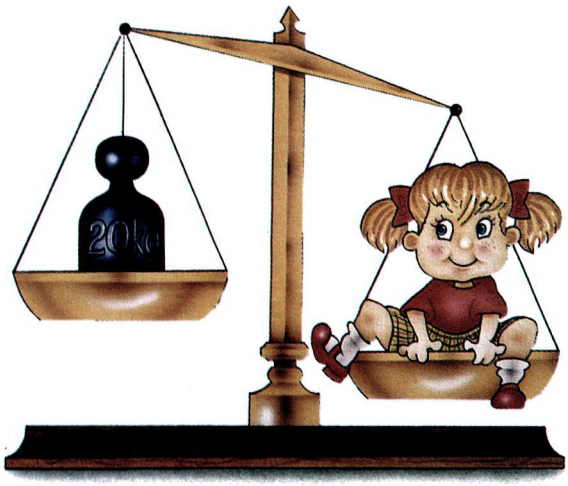


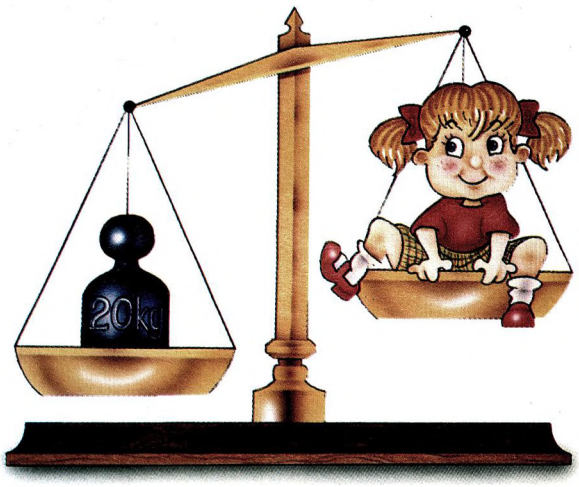
Koşuyolu, Aydın Sokak, No: 6 Altunizade 81190 Kadıköy - İSTANBUL **Tel :** (0.216) 325 48 90 **Tel/Fax :** (0.216) 325 65 02

birgi Sanayi A.Ş. P.O.B. 22 - Kartal TR-81410 İstanbul Tel:(216)306 48 90 Tlx:36560 BIR TR Fax:(216)374 46 30
mefar İlaç Sanayii Anonim Şirketi P.O.B. 117 Kartal TR-81410 İstanbul Tel:(216)306 48 90 Fax:(216)374 46 30

Çocukların Streptokoksik Farenjit Tedavisinde

Temel Çözüm





PEN-OS® 750 Şurup
(Benzatin fenoksimetil penisilin)

PEN-OS® 400 Şurup
(Benzatin fenoksimetil penisilin)

Kısa ürün Bilgisi:
Pen-Os® 400 ve 750 Oral Süspansiyon. **Formülü:** Her ölçekte 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ Benzatin fenoksimetilpenisilin. **Farmakolojik Özellikleri:** Pen-Os® enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **Endikasyonları:** Duvarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Tedavi edici olarak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafikoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjanital veya romatizmal kalp kapağı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **Kullanma Şekli ve Dozu:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 C/kg, çocuklarda ise 80.000-100.000 C/kg'dır. **Yan Etkiler / Advers Etkiler:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare hali genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anarilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjionörotik ödem, eritema mültiforme ve eksfolyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrektir ve genellikle paranteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyreder. **İlaç Etkileşmeleri ve Diğer Etkileşmeler:** Eş zamanlı olarak kullanılan antifilojistik, antiromatizmal ve antiprestik ilaçlarla (özellikle indometasin. fenilbuteson, yüksek doz salsatlar) vücuttan dışarı atılmanın kompetatif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonları:** Penisiline aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar / Önlemler:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınmasına son verilmelidir. Staflokoksik enfeksiyonların tedavisinde bakteri duyarlılığı testleri gerekli olabilir. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası:** Süspansiyonun her ölçeğinde (5 mL) 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ fenoksimetilpenisilin içeren 80 mL'lik ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Biochemie

Lisansı ile

Ruhsat sahibi ve üretici
Eczacıbaşı

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

HASTANIZ

ÇÖZÜMÜNÜZ

SPEKTRUM **S** **SÜRAT**

•GENİŞ ETKİ SPEKTRUMU
H. influenzae'dan M. pneumoniae'ya kadar

•HIZLI ETKİ
Semptomlarda hızlı düzelme

•YÜKSEK FARMAKOKİNETİK ETKİNLİK
Doku-serum konsantrasyonlarında mükemmel denge

YÜKSEK KLİNİK ETKİNLİK•
Önemli enfeksiyonlarda mükemmel klinik başarı

YÜKSEK TOLERABİLİTE•
Düşük yan etki

YÜKSEK HASTA UYUMU•
Yemeklerden bağımsız, günde iki defalık basit uygulama

KLACID®
Klaritromisin 125/ 250 mg Süspansiyon

FORMÜLÜ: KLACID 250 mg Filmtablet, beher filmtablette 250 mg klaritromisin; KLACID 500 mg Filmtablet, beher filmtablette 500 mg klaritromisin; KLACID 125 mg/5mL Oral Süspansiyon için Granül, su ile hazırlandığında beher 5 mL'de 125 mg klaritromisin; KLACID 250 mg/5 mL Oral Süspansiyon için Granül, su ile hazırlandığında beher 5mL'de 250 mg klaritromisin; KLACID IV, 10 mL enjeksiyonluk su ile çözündüğünde beher mL'de 50mg, beher flakonda 500 mg klaritromisin içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Klaritromisin bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir. Kimyasal olarak 6-O metileritromisin'dir. **FARMAKOKİNETİK:** Klaritromisin, oral uygulamadan sonra, gastrointestinal yoldan hızla absorbe edilir. 250 mg'lık klaritromisin tabletlerinin mutlak biyoyararlılığı yaklaşık % 50'dir. Oral antibiyotik tedavisi gerektiren pediatrik hastalarda klaritromisin; yetişkinlerde elde edilen farmakokinetik profile paralel biyoyararlılık vermiştir. Klaritromisin ve metaboliti 14-OH klaritromisin vücut dokularına ve sıvılarına kolayca dağılır. **MİKROBİYOLOJİSİ:** Klaritromisin, duyarlı bakterinin 50S ribozomal alt ünitelerine bağlanarak antibakteriyel etkisini gösterir ve protein sentezini inhibe eder. Klaritromisin in-vitro olarak birçok aerob ve anaerob gram-pozitif ve gram-negatif organizmalara karşı etkilidir. Ayrıca 14-OH klaritromisin metaboliti de klinik açıdan anlamlı antimikrobiyel aktiviteye sahiptir. Beta-laktamaz üretiminin klaritromisinin aktivitesi üzerine bir etkisi yoktur. **ENDİKASYONLARI:** KLACID duyarlı organizmaların sebep olduğu Üst ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları ve Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir. Klaritromisin asit süpresyonu varlığında H. pylori eradikasyonunda endikedir. **KONTRENDİKASYONLARI:** KLACID makrolidlere karşı bilinen aşırı hassasiyeti olan kişilerde kontrendikedir. Klaritromisin; aritmi, bradikardi, CT aralığı genişlemesi, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiak anormalliklere veya elektrolit bozukluklarına sahip, terfenadin kullanan kişilerde kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Klaritromisin diğer alternatif tedavilerden hiçbirinin uygun olmadığı klinik durumlar hariç hamilelerde kullanılmamalıdır. Eğer bu ilaç alımı esnasında hamilelik oluşursa, hasta, fetusun uğrayacağı potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir. Beklenmeyen bir yan etki görüldüğünde doktorunuza başvurunuz. **ADVERS ETKİLER/ YAN ETKİLER:** Klinik çalışmalarda gözlenen yan etkilerin çoğunluğu hafif ve geçici türde olup, klasik makrolidlere göre gastrointestinal yan etkilere daha az rastlanmaktadır. Yan etkilerin çoğunluğu gastrointestinal sistemle alakalı olup diyare, kusma, abdominal ağrı, dispepsi ve bulantı'dır. Diğer makrolidlerle olduğu gibi klaritromisin ile seyrek olarak karaciğer enzimlerinde artış ve sarılıksız veya sarılıklı seyreden hepatoselüller ve/veya kolestatik hepatik disfonksiyon rapor edilmiştir. **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:** Diğer makrolid antibiyotiklerle olduğu gibi, hastalarda sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilen ilaçlarla birlikte klaritromisin kullanılması bu diğer ilaçların serum seviyelerindeki artış ile alakalı olabilir. Klaritromisin ve digoksin'i birlikte kullanan hastalarda yükselmiş digoksin serum konsantrasyonları rapor edilmiştir. Makrolidlerin terfenadin metabolizmasına etki ettikleri rapor edilmiştir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Enfeksiyonun şiddetine göre tavsiye edilen doz yetişkinlerde 7 ila 14 gün süre ile günde iki kere 250 ila 500 mg, çocuklarda günde 2 defa 7.5 mg/kg dır. Çocuklarda maksimum doz günde iki defa 500 mg'dır. Streptokokal enfeksiyonlarda tedavi süresi en az 10 gündür. KLACID aç veya tok karnına alınabilir. **DOZ AŞIMI:** Klaritromisin'in aşırı miktarlarda alımı gastro-intestinal semptomlar verebilir. Aşırı doza eşlik eden allerjik reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Oda ısısında ve kutusunda muhafaza edilir. Işıktan koruyunuz. **TİCARİ TAKDİM ŞEKİLLERİ:** KLACID 250 mg Filmtablet: Beher tablette 250 mg Klaritromisin içeren 14 Filmtabletlik blister ambalajlarda. KLACID 500 mg Filmtablet: Beher tablette 500 mg Klaritromisin içeren 14 Filmtabletlik blister ambalajlarda, KLACID 125 mg/5 mL Süspansiyon: 1750 mg klaritromisin içeren granüller olarak 70 mL'lik şişelerde 5 mL'lik ölçekle beraber, KLACID 250 mg/5 mL Süspansiyon: 2500 mg klaritromisin içeren granüller olarak 50 mL'lik şişelerde 5 mL'lik ölçekle beraber; KLACID IV (50 mg/mL): 30 mL'lik flakonlarda 500 mg klaritromisin ve laktobionik asit içeren liyofilize toz olarak piyasaya sunulmuştur. **Kasım 1998 KDV dahil Per. Sat. Fiatı:** KLACID 500 mg Filmtablet 4.156.000.-TL, KLACID 250 mg Filmtablet 2.425.000.-TL, KLACID 125 mg/5 mL Süspansiyon 1.813.000.-TL, KLACID 250 mg/5 mL Süspansiyon 1.914.000.-TL, KLACID IV 1.063.000.-TL **RUHSAT SAHİBİ:** ABBOTT Laboratuarları İth. İhr. ve Tic. A.Ş. **RUHSAT TARİH VE NO:** KLACID 500 mg Filmtablet 28. 09. 1995 - 175/25; KLACID 250 mg Filmtablet 14. 10. 1992 - 162/10; KLACID 125 mg/5 mL Süspansiyon 9. 6. 1993 - 184/71; KLACID 250 mg/5 mL Süspansiyon 17. 7. 1995 - 174/29, KLACID IV 6. 12. 1995 - 98/37 **Reçete ile satılır. Ayrıntılı bilgi için ABBOTT Laboratuarları İth. İhr. ve Tic. A.Ş. Dr. F. Kerim Gökay Cad. No: 31/2 Altunizade/İstanbul adresine müracaat ediniz.**

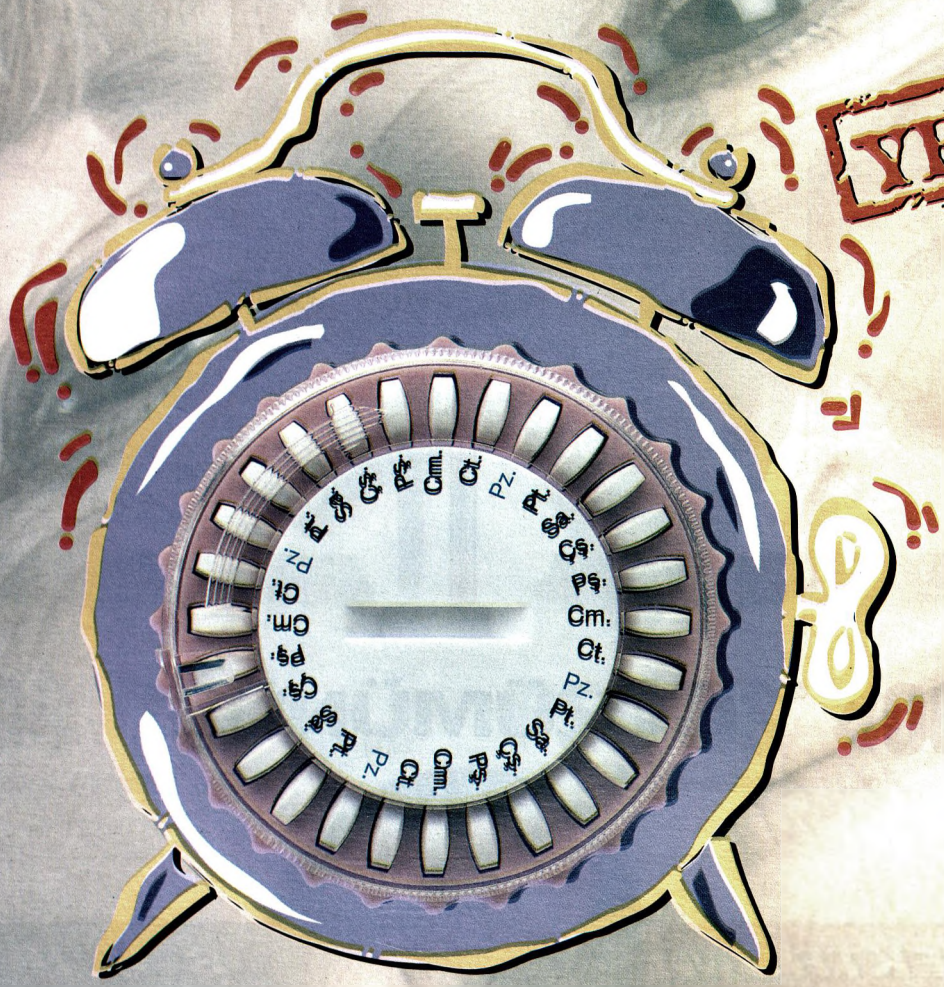
AKLINIZ HASTANIZDA KALMASIN!

ABBOTT

Kliogest®

östrojen + gestagen

"Zamanın İlacı"



Postmenopozda kesintisiz, kombine, kanamasız HRT

Ürün Bilgisi

Kliogest®
Kombine Östrojen/Progestogen preparatı
Bileşimi: Aktif madde: Bir tablet içinde: 2.0 mg Östradiol (Hemihidrat), 1.0 mg Noretisteron Asetat. **Endikasyonları:** Kliogest®; östrojen eksikliği sendromunun tedavisinin yanısıra, kemiklerde kırık oluşması riski artmış postmenopozal kadınlarda; kemikteki mineral kaybını önlemek için kullanılır. **Kontrendikasyonları:** • İçerdiği maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık • Bilinen, şüphelenilen meme kanseri ya da geçmişinde meme kanseri öyküsü olması • Bilinen ya da şüphelenilen; östrojene bağımlı neoplazi (örneğin endometrium kanseri) • Porfiria **Uyarılar:** Koruyucu olarak progestogen kullanılmaksızın yapılan östrojen tedavisinin endometrial hiperplazi ve kanser riskini artırdığı gösterilmiştir. Östrojen ile tedavi görmüş kadınlarda meme kanseri riski olasılığına yönelik görüşler mevcuttur. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda artmış meme kanseri insidansı gösterilememiştir. **Önlemler:** Herhangi bir östrojen tedavisine başlamadan önce hastanın fizik muayenesinin yanısıra medikal ve ailesel öyküsünün detaylı biçimde alınması gereklir. Akut veya kronik bir karaciğer hastalığı geçirmekte olan ya da daha önce bu tip hastalık geçirmiş olan kadınlarda karaciğer fonksiyon testleri normale dönmemişse, Kliogest® ile tedavi sırasında düzenli olarak karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir. Venöz trombolik bozukluğu olan veya geçmişinde östrojenlere bağlı olarak buna benzer bir bozukluk geçirmiş olan kadınlarda tedavi sırasında düzenli olarak plazma pıhtılaşma testleri yapılmalıdır. Antihipertansif tedavi gören, epilepsi, migren, diyabet, astma ve kalp yetmezliği gibi hastalıklar olan kadınlarda sıkı kontrol altında tedavi edilmelidir. Tedavinin ilk birkaç ayı sırasında kanama veya lekelenme olabilir. Ancak bunlar genellikle geçicidir ve diyagnostik aspirasyon biyopsisi ve küretaj gerektirmez. Tedavinin hemen sonlandırılmasını gerektiren durumlar: • Venöz tromboembolik bozukluklar • Sarılık başlaması • Migren tipi baş ağrılarının başlaması • Ani görme bozuklukları • Kan basıncında barız artış. **Gebelik ve laktasyon sırasında önlemler:** Kliogest® in gebeliği önleyici etkisi yoktur. Bilinen veya şüphelenilen gebelik durumunda Kliogest® kullanımı kontrendikedir. **Yan etkiler/Advers etkiler:** Kliogest® tedavisi sırasında görülen en önemli yan etki düzensiz kanamalardır ve sıklıkla tedavinin başlangıcında ilk birkaç gün içinde görülür. 3-4 ay içinde kanamanın sıklığı giderek azalır. Vajinal kanama dışında, %20 oranında memelerde hassasiyet ve %10 oranında da şişkinlik, başağrısı, migren bildirilmiştir. Bu gibi belirtiler normalde geçicidir. **İlaç etkileşimleri:** Karaciğer enzimlerini uyaran ilaçlar östrojenlerin metabolizmasını artırır. Bu östrojenin etkisinin azalmasına yol açabilir. Barbitüratlar, fenitoin, rifampisin ve karbamazepin gibi karaciğerin enzimlerini uyaran ilaçlarla etkileştiği gösterilmiştir. **Kullanım şekli ve dozu:** Kliogest® oral yolla, her gün bir tablet alınacak şekilde ara verilmeksizin kullanılır. Tedaviye tercihen menopoza girdikten bir yıl sonra başlanmalıdır. Tedaviye uygun olan herhangi bir günde başlanabilir. Ancak daha önce aralıklı hormon replasman tedavi ajanı kullanmakta olan bir kadında kanama episodu bittikten sonra başlanmalıdır. Bu aralıklı hormon replasman tedavi ajanının yeni tedavi siklusunun başlatılmasının planlanacağı gün olabilir. Kliogest®; sürekli kullanılacak, kombine östrojen/progestogen preparatıdır. Hergün alınan tabletin içindeki östrojene düşük dozda progestogen eklenmiştir. Bu tedaviyle aylık adet kanamalarının engellenmesi hedeflenmektedir. **Ticari takdim şekli ve ambalaj muhtevası:** Kliogest® takvimi ve çevrimli plastik kutusu içinde 28 tablet içerir. **Ruhsat sahibi:** Novo Nordisk Sarık Ürunleri Tic. Ltd. Şti. Buyukdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok Kat: 9 80620 Levent-İstanbul **Ruhsat tarihi ve no:** 12.08.1996 99/77 **Üretim yeri ve adresi:** Novo Nordisk A/S DK-2880 Bagsvaerd - Danimarka **KDV dahil P.S.F.** 1.102.143.- TL (04/07/1996) **Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.**

Novo Nordisk

Novo Nordisk, 54 ülkede, 13.200 çalışanıyla, hormonbilimin önde gelen firmasıdır.
Internet Home Page: http: // www.novo.dk