

HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI



GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ
Doç. Dr. Tuğçe Nur YİĞENOĞLU

İÇİNDEKİLER

I. BÖLÜM : GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

TANIM.....	3
PATOFİZYOLOJİ.....	4
GVHH RİSK FAKTÖRLERİ.....	14
GVHH SINIFLAMA.....	20

II. BÖLÜM :AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI – TANISAL YAKLAŞIM

KLİNİK.....	23
TANI.....	29
PATOLOJİ.....	31

III.BÖLÜM : AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI – PROFİLAKSİ

PROFİLAKSİ REJİMİ SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	42
PROFİLAKSİ REJİMLERİ.....	54
FARMAKOLOJİK İNHİBİSYON.....	55
T HÜCRE DEPLESYONU.....	88
EX VİVO T HÜCRE DEPLESYON UYGULAMALARI.....	99
DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	102

IV. BÖLÜM: AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TEDAVİSİ

RİSK GRUPLARI	124
AKUT GVHH TEDAVİSİ.....	129
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM aGVHH TEDAVİSİ.....	141
CİLT aGVHH TEDAVİSİ.....	145
KARACİĞER aGVHH TEDAVİSİ.....	147
YANIT DEĞERLENDİRMESİ.....	148
STEROİD DİRENÇLİ AGVHH GELİŞİMİNE KATKIDA BULUNABİLECEK MEKANİZMALAR.....	151
İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	155
ENFEKSİYONDAN KORUNMA.....	179

V.BÖLÜM : KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

RİSK FAKTÖRLERİ.....	185
PATOGENEZ.....	187
TARAMA.....	194
KLİNİK.....	194
AYIRT EDİCİ BULGULAR.....	210
ORTAK BULGULAR.....	212
PATOLOJİ	214
TANI VE SINIFLANDIRMA.....	216
TANI KRİTERLERİ.....	217
SINIFLANDIRMA.....	217
AYIRICI TANI.....	218
KRONİK GVHH SKORLAMASI.....	219
PROGNOZ.....	224
VI. BÖLÜM : KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TEDAVİSİ	
İLK BASAMAK TEDAVİ.....	227
TUTULUM YERİNE GÖRE TEDAVİ.....	229
YANIT DEĞERLENDİRMESİ.....	288
STEROİD DİRENÇLİ KGVHH TEDAVİSİ.....	239
KAYNAKLAR.....	264

I. BÖLÜM

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

TANIM

Graft Versus Host Hastalığı (GVHH), bir donörden (greft) alıcıya (konakçıya) nakledilen bağışıklık hücrelerinin, konakçı hücreleri “yabancı” olarak tanınması ve böylece bir greft - konakçı reaksiyonu başlatması durumunda ortaya çıkar.

- Verici kaynaklı lenfositlerin, alıcının dokularına saldırısı sonucu meydana gelen immünolojik bir reaksiyonudur.

GVHH; birincil olarak deri, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğerler ve mukozal yüzeyleri etkileyen doku enflamasyonu ve/veya fibrozisin çoklu organ sendromlarını ifade eder. Başarılı bir transplantasyon; donör bağışıklık sisteminin, mikroorganizmalar veya tümör hücreleri gibi yabancı antijenleri tanıma ve bunlara yanıt verme yeteneğini korurken, alloantijenlere karşı tolerans geliştirmesini gerektirir. GVHH, allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu (HHT) sonrası hastalarda morbidite ve nüks dışı mortalitenin ana nedenidir.

- GVHH, allojenik HHT sonrası morbidite ve mortalitenin ana nedenidir.

İNSİDANS

Profilaktik tedaviye rağmen, akut GVHH (aGVHH) hastaların %30-70'ini etkiler ve transplant tipine, hasta özelliklerine ve GVHH profilaksi rejimine bağlı olarak hastaların %20-50'sinde kronik GVHH (kGVHH) meydana gelir.

- aGVHH allojenik HHT hastalarının %30-70'ini etkiler.

- kGVHH allojenik HHT hastaların %20-50'sinde meydana gelir.

PATOFİZYOLOJİ

Altta yatan patofizyolojinin daha iyi anlaşılması, GVHH'yi daha etkili bir şekilde kontrol etmek ve HHT ile ilgili klinik sonuçları iyileştirmek için önemlidir. Hem aGVHH hem de kGVHH, konakçı dokular ile immünolojik greft arasındaki hücresel/immün etkileşimin sonucudur. İki sendrom bazı ortak özellikleri paylaşırsa da, altta yatan patofizyoloji, klinik belirtiler ve klinik yönetimi açısından bazı farklılıklar gösterirler.

aGVHH tipik olarak doku yıkımıyla birlikte T hücreleri, nötrofiller ve monositler dahil olmak üzere bir enflamatuvar immün hücre infiltratı olarak kendini gösterirken, kGVHH'deki doku cevabı nispeten asellülerdir ve fibroproliferatif bulguları ortaya çıkarır. Sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalık bulguları ile karakterizedir.

- aGVHH tipik olarak T hücreleri, nötrofiller ve monositler dahil olmak üzere bir enflamatuvar immün hücre infiltratı ile birlikte doku yıkımıyla kendini gösterir.
- kGVHH'de doku cevabı nispeten asellülerdir ve fibroproliferatif bulgular ile kendini gösterir. Otoimmün hastalık bulguları ile karakterizedir.

Tablo 1. Akut ve kronik GVHH özellikleri

	Akut GVHH	Kronik GVHH
Hedef organlar ve bulgular	Cilt, Karaciğer, GİS bulguları	Otoimmün hastalık bulguları (Sistemik skleroz, SLE, Sjögren Sendromu)
Hedef hücreler	Epitel/Endotel hücre	Epitel + mezenkim hücre
Reaksiyon ve hücre tipi	Enflamatuvar reaksiyon Th1 Matür T lenfosit + Monositler	Timus disfonksiyonu Th2>Th1 Kök hücreden yeni gelişen hücreler
Sitokinler	TNF- α , IL1, IL2, IL6, IL8 IFN- γ , IL12, LPS	Fibrojenik sitokinler

GVHH, "Graft Versus Host" Hastalığı; GİS, gastrointestinal sistem; IFN, interferon; IL, interleukin; LPS, lipopolisakkarit; SLE, sistemik lupus eritematozus

1. Akut GVHH’de Patogenezi

aGVHH patogeneziinde hazırlama rejimi, bağışıklık sistemi ve gastrointestinal mikrobiyom önemlidir. aGVHH patogeneziini üç basamakta inceleyeceğiz:

a-Hazırlama rejiminin oluşturduğu doku hasarı sonucu patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'lar = pathogen-associated molecular patterns) ve patojenle ilişkili olmayan hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMP'lar = damage-associated molecular patterns) gelişmesi

b-Antijen sunan hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar ortamda T hücrelerinin farklılaşması

c- Doku rejeneratif mekanizmaların bozulması

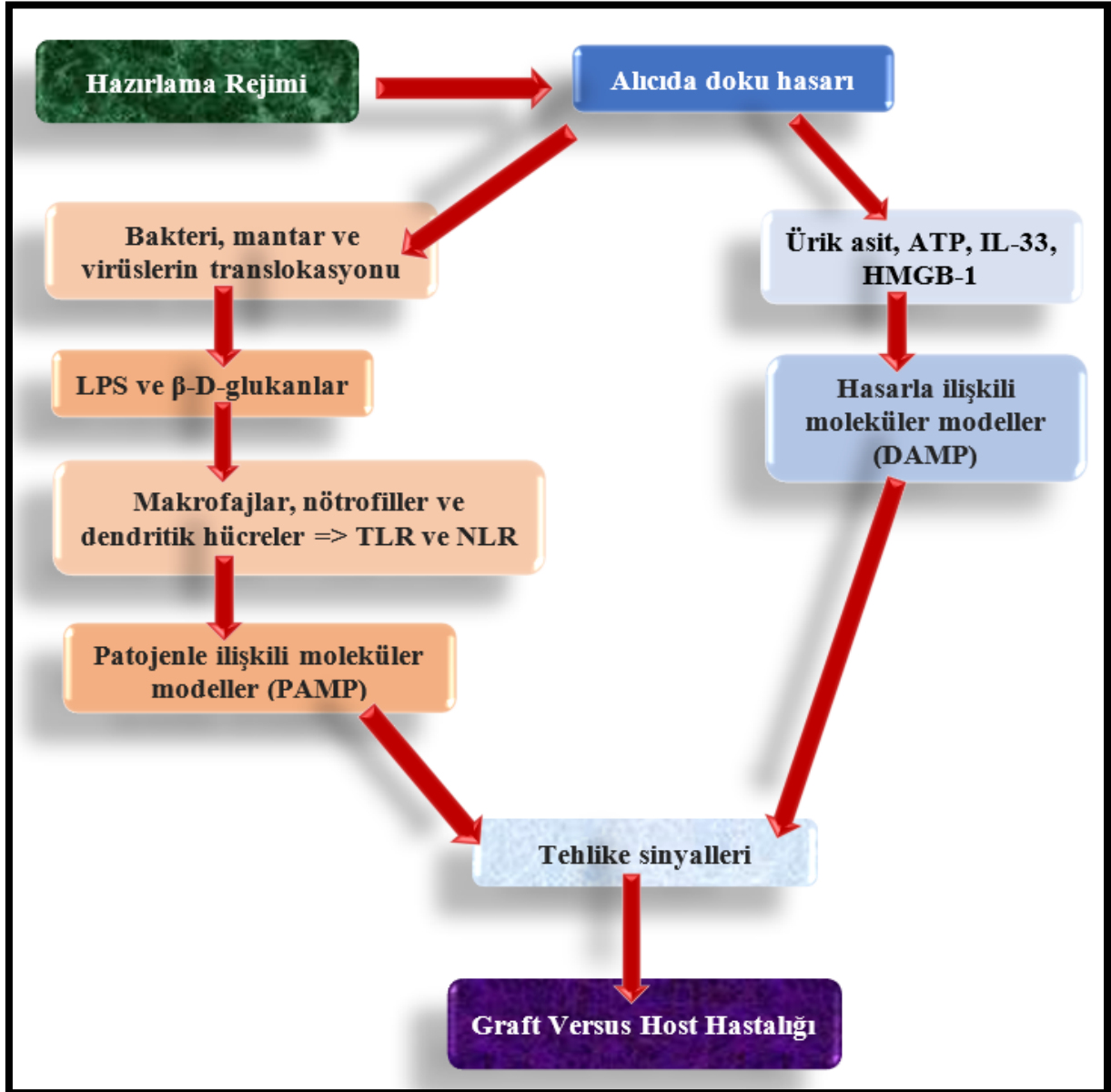
a. Hazırlama rejiminin oluşturduğu doku hasarı sonucu gelişen modeller

Nakil hazırlama rejimi birçok dokuya toksiktir. Hazırlama rejimi, gastrointestinal sistem epiteline zarar verir ve bakteri, mantar ve virüslerin translokasyonuna yol açarak adaptif bağışıklık sisteminin T ve B lenfositleri ile doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aracılık ettiği enflamasyonu başlatır. Makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler, bu cevaba “Toll benzeri reseptörler (TLR)” ve “nükleotit bağlayıcı ve oligomerizasyon alanı (NOD) benzeri reseptörler (NLR'ler)” (nükleik asitler veya şekerler yoluyla patojen tanımda yer alır) aracılığıyla katkıda bulunur. Hazırlama rejimleri nedeniyle konakçı doku yaralanmaları, lipopolisakkaritler (LPS) ve β -D-glukanlar gibi PAMP'lar ve HMGB-1 (high mobility group box 1), adenoziin trifosfat (ATP) gibi patojenle ilişkili olmayan DAMP'lar ile “tehlike sinyalleri” salgılayarak GVHH'yi tetikleyebilir.

TLR veya NOD benzeri reseptör yollarının inhibisyonu, aGVHH'yi önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca, doğuştan gelen bağışıklıkta görev alan proteinlerin polimorfizmleri, nakil sonrası klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Akrafa veya akraba olmayan donörlerden nakil yapılan 169 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, alıcıların %21'inde ve donörlerin %14'ünde NOD2/CARD15 polimorfizmleri bulunmuştur. Bir yıllık transplant ilişkili mortalite (TRM) insidansı, nükleotid polimorfizmi olmayan donör/alıcı çiftlerinde %20'den, alıcı mutasyonları olan çiftlerde %49'a, donör mutasyonları olan çiftlerde %59'a ve hem vericide hem de alıcıda mutasyona uğramış alellere sahip olan 12 çiftte ise %83'e yükselmiştir.

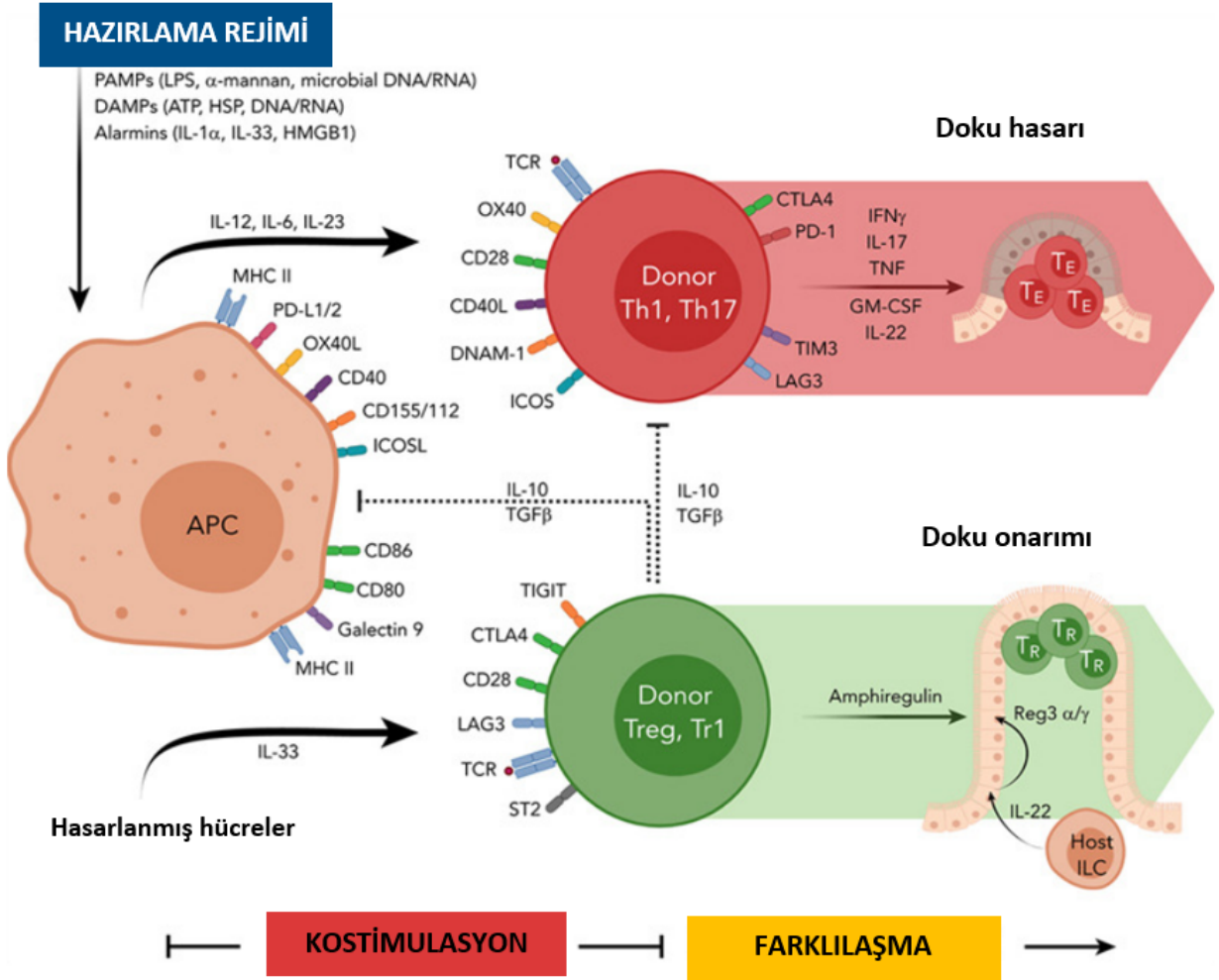
Bağıışıklıkta görev alan proteinlerin (NOD2/CARD15) mutasyonu TRM oranını artırmaktadır:

- Mutasyon olmayanlarda %20
- Alıcı mutasyonu olanlarda %49
- Donör mutasyonu olanlarda %59
- Alıcı ve verici mutasyonu olanlarda %83



Şekil 1. GVHH gelişmesine neden olan tehlike sinyallerinin oluşumu

ATP, adenosin trifosfat; HMGB-1, yüksek hareketlilik grup kutu 1; IL-33; interlökin 33; LPS, lipopolisakkarit; NLR, nükleotit bağlayıcı ve oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler; TLR, Toll benzeri reseptörler



Şekil 2. aGVHD patogenezi

Allojenik HHT'den önce hazırlama rejiminde kullanılan kemoradyoterapi, alıcı dokudan endojen alarminlerin (örneğin, HMGB-1, ATP, IL-1 α , IL-33) salınmasını indükler. Ekzojen patojen kaynaklı moleküller (örn. lipopolisakkarit, nükleik asitler) de gastrointestinal sistem lümeninde yer değiştirir (patojen kaynaklı molekül translokasyonu). Alarminler ve patojen kaynaklı molekül translokasyonu, alloantijeni donör T hücrelerine sunmak için antijen sunan hücreleri aktive ederek hem patojenik hem de düzenleyici donör T hücrelerini çoğaltan ve farklılaştıran sitokinlerin (örn. IL-12, IL-23, IL-6, IL-27, IL-6, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β) salınımına yol açar. Antijen sunan hücreler-T hücre arasındaki eş zamanlı kostimülatör sinyaller (örneğin, CD80/CD86-CD28, CD40-CD40L, OX40L-OX40, CD155/CD112-DNAM-1) ve sonraki ortak önleyici sinyaller (örneğin, CD80/CD86-CTLA4, PDL1 /2-PD1, CD155/CD112-TIGIT), efektör T hücresi fonksiyonunun kazanılması ve bunun sonucunda patojenik sitokinlerin (örneğin, IL-17, interferon- γ , doku nekroz faktörü-TNF, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör-GM-CSF) ve sitolitik degranülasyon yolu efektörlerinin (örneğin, perforin/granzim) salgılanması açısından kritik öneme sahiptir.

b. Antijen sunan hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar ortamda T hücrelerinin farklılaşması

Bu basamağı da daha iyi anlaşılabilmesi için 5 ayrı madde de ele alacağız.

- 1-Tehlike sinyallerinin antijen sunan hücreleri aktive etmesi
- 2-Antijen sunan hücrelerin T lenfositleri aktive etmesi
- 3-T lenfositlerinin farklılaşması ve ortama mononükleer hücreleri çekmesi
- 4- Sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler aracılı doku hasarı
- 5- Aktive olan diğer yollar ile doku hasarının daha da artması

1-Tehlike sinyallerinin antijen sunan hücreleri aktive etmesi

Tehlike sinyalleri (PAMP + DAMP), dendritik hücreler ve makrofajlar gibi alıcı veya donör antijen sunan hücreleri aktive eder. Bunlar da alloantijenleri, majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I veya sınıf II yoluyla donör T hücrelerine sunar.

Tablo 2. aGVHH’de tehlike sinyalleri

Tehlike sinyalleri	PAMP'lar = pathogen-associated molecular patterns Lipopolisakkaritler ve β -D-glukanlar gibi patojenle ilişkili moleküler modeller
	DAMP'lar = damage-associated molecular patterns HMGB-1 (high mobility group box 1) ve ATP gibi hasarla ilişkili moleküler modeller

2-Antijen sunan hücrelerin T lenfositleri aktive etmesi

Aktive edilmiş antijen sunan hücreler, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) gibi çok sayıda pro-inflamatuvar sitokin ve IL-12 gibi T hücresi uyarıcı sitokinler salgılar. Aktif verici T hücreleri çoğalmaya başlar ve ortama IL-2 ve interferon (INF) gama (INF- γ) salgırlar. Bu sitokinler, enflamatuvar reaksiyonu daha da artırır.

3-T lenfositlerinin farklılaşması ve ortama mononükleer hücreleri çekmesi

Verici T hücreleri, alıcının doku antijenlerine karşı reaksiyon vererek allo-reaktif T hücre popülasyonuna (Th1 ve Th17) dönüşür. Ortamdaki sitokinler (IL-2, INF- γ , IL-12) Th1 ve Th17 fenotipli T hücrelerin ekspansiyonunu daha da hızlandırır, ortama sitotoksik T ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin çekilmesini ve sonunda da mononükleer fagositlerin aktive olup etraf dokuya hasar vermelerini kolaylaştırır. Makrofajlar, plazmasitoid ve miyeloid

dendritik hücreler, B hücreleri ve nötrofiller de, antijen sunumunu artıran ve Th1 ve Th17 efektör soylarına farklılaşmayı sağlayan sitokinler salgılar. Hücrel etkiler (sitolitik T hücreleri) ve ortama salınan sitokinlerin doğrudan etkisi ve en nihayetinde mevcut enflamasyona granülosit ve monosit gibi sekonder efektörlerin katılımıyla, hazırlama rejimi ya da enfeksiyona bağlı oluşan başlangıçtaki doku hasarında belirgin bir artış gözlenir.

4- Sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler aracılı doku hasarı

Sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri bağırsak, karaciğer ve cilt gibi primer hedef organlara Fas ligand ve TNF-a salarak zarar verir. Bu hücrel ve sitokin kaynaklı doku hasarı Fas-Fas ligand ve perforin/granzim yollarını kullanarak hedef hücrelerin lizise uğratılması sonucunda meydana gelir. Ek olarak, mononükleer hücrelerden salınan TNF-a, IL-1 ve nitrik oksit GVHH'da deri ve bağırsak epitel hücrelerinin hasarına ve apoptozise neden olurlar.

5- Aktive olan diğer yollar ile doku hasarının daha da artması

Janus kinaz (JAK)1, JAK2, sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) yoluyla sinyal yolağının aktive olması; nötrofiller, dendritik hücreler ve enflamatuar sitokinlerin aracılık ettiği enflamasyona ve doku hasarına katkıda bulunur. TLR yolunun aktivasyonu, IFN alfa'nın (IFN- α) IFN yanıt faktörleri (IRF 3, IRF 7) yoluyla transkripsiyonel aktivasyonunu indükler ve nükleer faktör kappa B yoluyla da TNF ve IL-6'yı indükler. IFN- α , IFN- γ üretimini tetikler ve birlikte, IFN- α ve IFN- γ , Th1 hücrelerini enflamasyon bölgelerine toplayan ve konakçı antijenlerin işlenmesini ve sunumunu geliştiren kemokinleri (örn., CXCL9, CXCL10, CXCL11) indükler. Enflamasyon kompleksleri, IL-6 ile birlikte Th17 hücrelerinin farklılaşmasını indükleyen, antijen sunumunu ve dendritik hücrelerin ve lenfositlerin göçünü düzenleyen ve miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücre fonksiyonunun kaybına neden olan IL-1b ve IL-18 üretimini katalize eder. Hedef doku hasarı üzerine ek PAMP'lar ve DAMP'lar salınır ve bunlar da GVHH'ye neden olan sürecin devamına neden olur.

Fred Hutchinson Kanser Merkezi'nden Lin ve arkadaşları 993 transplant alıcısı ve onların HLA uyumlu kardeş vericilerinde IL-1 beta, IL-6, IL-10 ve TNF-alfa genlerinde tek-nukleotid polimorfizminin (SNP) analizini yapmışlar. Bu çalışmada IL-10 geninin promotor bölgesinde IL10-592A allelinde (A/A genotipinde) homozigot olanların (antijen sunan hücrelerden yüksek IL-10 sekresyonu yaparak) HHT'den sonra GVHH geliştirme risklerinin çok düşük ve yaşam oranlarının çok iyi oldukları gösterilmiştir. Buna karşın bu bölgede heterozigot (A/C) veya CC haplotipi taşıyanlarda ağır derece III – IV aGVHH görülme riskinin

çok yüksek olduğu bildirilmiştir. Böylece ilk kez IL-10 geni promoter bölgesindeki allelin GVHH yönünden koruyucu olduğu gösterilmiştir.

c- Doku rejeneratif mekanizmaların bozulması

aGVHH ayrıca enterositleri, bağırsak kök hücrelerini (ISC) ve Paneth hücrelerini etkiler ve bağırsak kök hücresi (ISC) ve Paneth hücre onarımı gibi doku rejeneratif mekanizmalarını bozar. Bu etkiler, bağırsak hücre onarımını (örneğin, IL-22, R-spondin, keratinosit büyüme faktörü ve Glukagon benzeri peptit 2 ile tedavi) artırmaya yönelik terapötik stratejileri mümkün kılabilir.

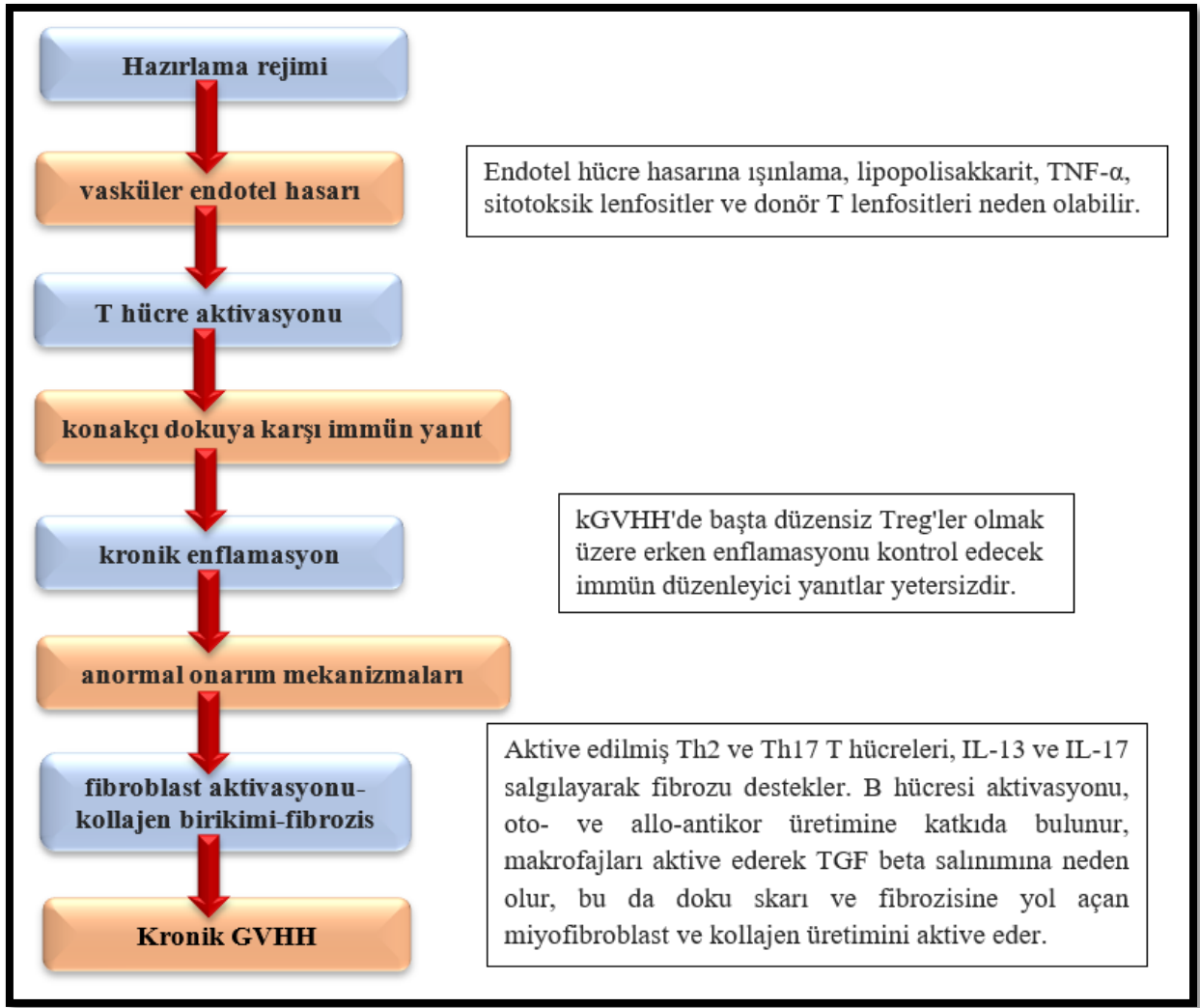
- **aGVHH enterositleri, bağırsak kök hücrelerini ve Paneth hücrelerini etkileyerek doku rejeneratif mekanizmalarını bozar.**

2. Kronik GVHH’de Patogeneze

Patolojik olarak, kGVHH’de etkilenen dokular nispeten asellüler ve fibroproliferatiftir. kGVHH gelişimi, çeşitli hücre soylarını içeren karmaşık, çok fazlı bir süreçtir. Bu süreci, daha kolay anlaşılabilmesi için üç basamakta inceleyeceğiz:

- a. Erken enflamasyon ve doku hasarı
- b. Kronik enflamasyon
- c. Anormal doku onarımı ve fibrozis

- **kGVHH’de etkilenen dokular nispeten asellüler ve fibroproliferatiftir. Düzensiz bağışıklık ve anormal doku onarımı vardır.**



Şekil 3. kGVHH gelişim basamakları

a. Erken enflamasyon ve doku hasarı

Endotel hücreleri, verici ve alıcı dokular arasında bir bariyer görevi görür ve nakledilen donör bağışıklık sisteminin karşılaştığı ilk konakçı hücrelerdir. Endotel hücre hasarına ve erken enflamasyonuna ışınlama, lipopolisakkarit, TNF- α ve sitotoksik lenfositler neden olabilir. Nakledilen greft ile birlikte infüze edilen olgun donör T hücreleri de enflamasyona katkıda bulunur. Bu gözlemi destekleyecek şekilde T hücrelerinin in vivo depleksyonu veya kısa siklofosfamid kürleri, kGVHH insidansını ve şiddetini azaltır.

Vasküler endotel hücrelerinin hasarı, donör bağışıklık hücrelerinin hedef organlara göçünü kolaylaştırır. Donörün efektör T lenfositleri, B lenfositleri ve antijen sunan hücreler, konakçı dokulara karşı bir bağışıklık yanıtı oluşturur. Donör T hücrelerinin Th2 ve Th17 fonksiyonel alt kümelerine aktivasyonu ve klonal çoğalması, kGVHH'nin erken

enflamasyonuna katkıda bulunan enflamatuvar sitokinler ve sitolitik enzimler üretir. Bu sürece kadar kGVHH'de erken enflamasyondaki hücrel bileşenler (örn. makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve B hücreleri), sinyal mekanizmaları (örn. TLR ve NOD benzeri yollar) ve aracıları (örn. sitokinler), aGVHH'nin altında yatan mekanizmalarına benzerlik gösterir. Periferik kandan toplanan kök hücrelerinin granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilizasyonu da Th17 farklılaşmasını destekler.

- **Donör T hücrelerinin Th2 ve Th17 fonksiyonel alt kümelerine aktivasyonu ve klonal genişlemesi, kGVHH'nin erken enflamasyonuna katkıda bulunan enflamatuvar sitokinler ve sitolitik enzimler üretir.**
- **Periferik kan kök hücrelerinin G-CSF ile mobilizasyonu Th17 farklılaşmasını destekler.**

b. Kronik enflamasyon

Erken enflamasyonu kontrol etmek için donör ve/veya konakçı kaynaklı immün düzenleyici yanıtlar yeterli düzeyde değildir. Bu da kronik enflamasyon ve düzensiz bağışıklığa neden olur. Treg'ler immün homeostaz ve immün tolerans için önemlidir ve düzensiz Treg'ler kGVHH'de sürekli enflamasyona katkıda bulunur. Erken enflamasyonun timus üzerindeki etkileri, kGVHH'de immün tolerans eksikliğine ve sürekli enflamasyona katkıda bulunabilir. Tip 1 düzenleyici T hücreleri (Tr1), miyeloid-türevli baskılayıcı hücreler ve diğer hücre tipleri tarafından düzensiz immün baskılama da kalıcı enflamasyona katkıda bulunur. B hücreleri ve NK hücrelerin azalan bağışıklık düzenleyici işlevleri de kronik enflamasyona katkıda bulunur. NK hücreleri, hücre yüzeyindeki MHC tespit edebilen, sitokin salınımını tetikleyen ve hedef hücrelerin parçalanmasına veya apoptozuna neden olan öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptörleri (KIR) (killer-cell immunoglobulin-like receptors) eksprese eden sitotoksik lenfositlerdir. KIR haplotipleri aktive edici veya inhibe edici olabilir. Minör histokompatibilite antijenlerine, anti-nükleer antikorlara (ANA), anti-çift sarmallı DNA'ya karşı otoantikorların saptanması (anti-ds-DNA), B hücresi toleransının kaybına işaret eder.

- kGVHH'de başta düzensiz Treg'ler olmak üzere erken enflamasyonu kontrol edecek immün düzenleyici yanıtlar yetersizdir. Bunun sonucu kronik enflamasyon gelişir.
- Erken enflamasyonun timus üzerindeki etkileri, B hücreleri ve NK hücrelerin azalan bağışıklık düzenleyici işlevleri, Tip 1 düzenleyici T hücreleri (Tr1), miyeloid-türevli baskılayıcı hücreler de kronik enflamasyona katkıda bulunur.

c. Anormal doku onarımı ve fibrozis

Anormal onarım mekanizmaları, fibroblastların aktivasyonunu, kollajen birikimini ve geri dönüşümsüz organ hasarına ve işlev bozukluğuna yol açan fibrozis gelişimini uyarır. Erken endotel hücre hasarı, kemotaktik faktörleri serbest bırakan koagülasyon yollarını aktive eder. Makrofajlar ise dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) beta, TNF- α , IL-1b, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) kaynağıdır. IL-22 ayrıca kGVHH'nin kutanöz belirtilerine de katkıda bulunabilir. Fibroblastlar, hücre dışı matriks üretimine ve kollajen birikimine katkıda bulunur. Adaptif bağışıklık ayrıca doku hasarlanmasına ve skarına katkıda bulunur. Aktive edilmiş Th2 ve Th17 T hücreleri, sırasıyla IL-13 ve IL-17 salgılayarak fibrozu destekler. B hücresi aktivasyonu, oto- ve allo-antikor üretimine katkıda bulunur daha da ötesi monositleri ve makrofajları daha fazla aktive ederek TGF beta salınımına bu da doku skarı ve fibrozisine neden olan miyofibroblast ve kollajen üretimini aktive eder.

- Düzensiz bağışıklık ve anormal doku onarımı, kGVHH'de skarlaşmaya ve fibroze katkıda bulunur.

GVHH RİSK FAKTÖRLERİ

Bir dizi klinik değişken, GVHH gelişimi ile ilişkilidir ve altta yatan patofizyolojiyi etkileyebilir. GVHH risk faktörlerinin belirlenmesi, optimal GVHH profilaksisinin hastaya göre bireyselleştirilmesi için oldukça büyük öneme sahiptir. GVHH gelişimi açısından risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

- Alıcı ve verici arasındaki HLA farklılığının derecesi
- GVHH profilaksisi uygulanmaması veya yetersiz uygulanması
- Hazırlama rejiminin yoğunluğu

- Greftteki T hücre içeriği
- Cinsiyet uyumsuzluğu (erkek alıcı için kadın verici)
- Minör transplant antijenlerinin farklılığı
- Vericinin allo-immünizasyonu
- Alıcı yaşı (ileri yaş)
- Verici yaşı (ileri yaş)
- CMV sero-pozitifliği
- Herpes virus enfeksiyonu
- Alıcının çevreselliği (Gnotobiosis)
- Kök hücre kaynağı (GVHH riski ==> Periferik kan > kemik iliği > kord kanı)

1. HLA doku grubu uyumluluğu

GVHH, özdeş olmayan bir greftten nakledilen bağışıklık hücreleri, konakçıdaki hücreleri yabancı olarak tanıdığı anda ortaya çıkar. MHC, T lenfositleri tarafından immün tanıma için yabancı antijenlerin fark edildiği çok önemli yüzeyi sağlar. Minör antijenler de doku uyumluluğuna katkıda bulunur. Allojenik HHT’de greftteki T hücrelerinin ana antijenik hedefi konakçı MHC molekülleridir.

- **T hücrelerinin ana antijenik hedefleri, konakçı MHC molekülleridir.**

İnsan lökosit antijenleri (HLA) lokusunun genleri, sınıf I (HLA A, B, C) ve sınıf II (HLA DR, DQ, DP) olmak üzere iki farklı hücre yüzey molekülü sınıfını kodlar. HLA A, B ve DR antijenleri, nakledilen hücrelerin bir grefte karşı konak reaksiyonunu başlatıp başlatmadığını belirlemek için en önemli lokuslar olarak görünmektedir.

HLA genleri iki sınıf hücre yüzey molekülü kodlar.

- **Sınıf 1: HLA, B, C**
- **Sınıf 2: HLA DR, DQ, DP**

Sınıf I moleküller, değişen yoğunluklarda hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde eksprese edilirken, sınıf II moleküller, başta B lenfositleri ve monositler olmak üzere bağışıklık sistemi hücreleriyle sınırlıdır. Bununla birlikte, immün aktivasyon sırasında

lenfositler ve monositler tarafından salgılanan sitokinler, normalde çok az yüzey ekspresyonu olan veya hiç olmayan hücre tiplerinde bile, sınıf II HLA antijen ekspresyonunda dramatik artışlara neden olabilir. Makrofajlar gibi antijen sunan hücreler, T lenfositlere küçük bir peptit fragmanı taşıyan bir MHC molekülü kompleksi sunar. Sınıf II moleküller, CD4-pozitif indükleyici (yardımcı) T hücrelerine antijenik peptit fragmanları gösterir. Sınıf I moleküller, genellikle sitotoksik/baskılayıcı işlevi olan CD8-pozitif T hücrelerine antijenler sunarak bağışıklığın efektör fazında işlev görür.

- **Sınıf I moleküller, hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde eksprese edilirken, sınıf II moleküller, başta B lenfositleri ve monositler olmak üzere bağışıklık sistemi hücreleriyle sınırlıdır.**

Japon kemik iliği verici programı (JMDP) çalışmasında; HLA-A/B/C/DRB1 uyumsuzluğunun derece III/IV aGVHH için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Sınıf I/II uyumsuzluk birlikteliği en yüksek GVHH riskine sahiptir.

- **GVHH sıklığı ve ciddiyetini artıran en önemli faktör alıcı ve verici arasında HLA uyumsuzluğudur.**

Hastanın yüksek rezolüsyonlu tam bir sınıf-I ve sınıf-II tiplemesi (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) yapılmalıdır. Güncel tipleme yöntemleri ile çeşitli uygunluk dereceleri tespit edilebilir:

12/12= HLA-A, B, C, HLA-DRB1, DQB1, DPB1

10/10= HLA-A, B, C, HLA-DRB1, DQB1

8/8= HLA-A, B, C, HLA-DRB1

Uygunluk genetik veya alel düzeyinde tespit edilmelidir. Alel düzeyinde en yüksek derecede uygunluk öncelikle araştırılmak zorundadır. HLA-DP'nin önemi gösterilmiş olmasına rağmen DPB1 tipleme fazla sayıda 10/10 uyumlu verici varlığında düşünülmelidir.

2. Minör histokompatibilite antijenleri

Minör histokompatibilite (miH) antijenleri, MHC moleküllerine bağlanan ve T lenfositler tarafından tanınan immünojenik peptidlerdir. HLA uyumlu bireyler arasında yapılan nakillerde de GVHH görülmesinin nedenleri araştırılırken alıcı-donör miH antijenleri arasında farklılıklar saptanmıştır. miH antijenlerinin uyumsuzluğu nedeniyle MHC/HLA lokusları tamamen eşleşen greftlerde bile GVHH gelişebilir. Bu peptidler MHC'ye bağlanarak T lenfositlere tanıtılırlar.

Belirli bir proteinin işlenme şekli MHC dışındaki genlere bağlı olduğu için, iki kardeş, özdeş MHC moleküllerine sahip olmalarına rağmen, MHC oluşunda farklı peptidlere sahip olacaktır. MHC sınıf I ile ilişkili zincir A (MICA) ve KIR, redde neden olabilen miH örnekleridir. Doku ve organ nakillerinde önemi gösterilmiş diğer miH antijenleri arasında HA-2, HA-3, HA-4, HA-5 ve sadece Y kromozomunda bulunan H-Y sayılabilir. İnsanlarda miH'den sorumlu olan diğer spesifik proteinler ise yeterince tanımlanmamıştır. İnsanda gösterilen miH antijenlerinin (miHAg:HA 1,2,3,4,5) çoğu Y-kromozomunda bulunmaktadır. miH antijenlerinin hematopoetik sistem hücreleri üzerinde olması graft versus lösemi aktivitesi için potansiyel hedef antijenler olarak görülmelerini sağlamaktadır. Minör HLA peptit antijen uyumsuzlukları HLA uyumlu verici grefti verilen erişkinlerde GHVH riski ile korele gibi görünmektedir.

Bu antijenlerin tanınması bugün için sadece moleküler yöntemlerle mümkün olabilmektedir. Panel giderek artmakla birlikte ilk olarak HLA-A02 için miH primerleri sentezlenmiştir ve tüm HLA tipleri için henüz mümkün değildir.

- **miH antijenlerinin uyumsuzluğu nedeniyle MHC/HLA lokuslarında tamamen eşleşen greftlerde bile GVHH gelişebilir.**
- **MHC sınıf I ile ilişkili zincir A (MICA) ve KIR, redde neden olabilen miH örnekleridir.**

3. Donör tipi (uyumlu akraba, uyumlu akraba dışı, haploidentik)

Akraba dışı ve haploidentik nakillerde aGVHH riski daha yüksektir. HLA-uyumlu kardeşten HHT yapılanlarda %40 (%19-66), HLA-uyumsuz vericiden HHT yapılanlarda %80 (%70-90) oranında görülür.

- **aGVHH; HLA-uyumlu kardeşten HHT yapılanlarda %40 (%19-66), HLA-uyumsuz vericiden HHT yapılanlarda %80 (%70-90) oranında görülür.**

4. Greft kaynağı (periferik kan, kemik iliğı, umbilikal kord)

Umbilikal kord kan hücreleri immunolojik olarak kemik iliğı ve periferik hücrelere göre daha az reaktiftir. Bu nedenle kord kanından HHT uygulandığında GVHH daha düşük oranda görülmektedir. Allojenik periferik HHT’de, kemik iliğı HHT’ye göre; aGVHH oranında anlamlı artış görülmemiştir. kGVHH gelişme riski artmış gibi görünmektedir. İnfüze edilen allojenik hematopoetik hücrelerin büyük çoğunluğu taze ürünlerdir. Kriyoprezerve edilen kemik iliğinde GVHH oranının düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

- **Periferik kök hücre kemik iliğıne göre; aGVHH oranını artırmamaktadır ancak kGVHH gelişme riski artmaktadır.**

5. Cinsiyet uygunsuzluğu (erkek alıcı için kadın verici)

Kadın vericiden erkek hastaya nakil gibi cinsiyet uyumsuzluğu aGVHH gelişim riskini artırmaktadır. Alıcının Y kromozomunda bulunan H-Y antijenlerini (miH antijenler) tanıyan kadın verici T hücreleri sebep olabilir.

- **Kadın vericiden erkek hastaya nakil gibi cinsiyet uyumsuzluğu aGVHH gelişim riskini artırmaktadır.**

6. Donör ve alıcının yaşı

aGVHH gelişiminde önemli olan bir faktördür. GVHH profilaksisi olarak aralıklı metotreksat verilen 20 yaş altındaki hastalarda aGVHH insidansı %30, 45-50 yaşlarında %30 ve 51-62 yaş arasında %79 bildirilmiştir. Akraba dışı transplant alıcıları arasında, verici yaşının artması GVHH gelişim riskini artırmaktadır.

- **Hasta yaşı arttıkça ve akraba dışı transplantta verici yaşı arttıkça GVHH riski artar.**

7. Hazırlama rejimi yoğunluğu

Yoğun hazırlama rejimleri gastrointestinal hasarı artırabilir, mikrobiyal çevreyi değiştirebilir, sitokin mediatörlerin salınımını artırabilir. Miyeloablatif hazırlama rejimlerinde aGVHH riski daha yüksektir (%84'e karşılık %64). Hazırlama rejiminde kullanılan yüksek doz tüm vücut ışınlaması (TBI) (>1200 cGy) GVHH gelişme riskini artırmaktadır: >1200 cGy TBI alanlarda %48, <1200 cGy TBI alanlarda %21.

- **Miyeloablatif hazırlama rejimlerinde aGVHH riski daha yüksektir (%84'e karşılık %64).**
- **TBI GVHH gelişme riskini artırmaktadır: >1200 cGy TBI alanlarda %48, <1200 cGy TBI alanlarda %21.**

8. Enfeksiyon geçmişi

GVHH gelişiminde alıcıdaki enfeksiyonunun önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Alıcı veya verici enfeksiyonunun (CMV, EBV, HSV seropozitifliği) GVHH gelişimini ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

9. Mikrobiyom

Allojenik HHT uygulanan hastalarda potansiyel olarak patojenik bakterilerde bir artış ve bakteri taksonlarının sayısında çeşitlilik kaybı yaygın olarak bulunur. Uluslararası geniş kapsamlı bir çalışma, daha yüksek bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin daha düşük mortalite, daha düşük TRM oranları ve GVHH'ye bağlı daha az ölüm ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışma, dört kurumdaki 1362 hastadan alınan 8767 dışkı örneğinin profilini çıkardı ve hastaları yüksek çeşitlilik ve düşük çeşitlilik gruplarına ayırmak için 16S ribozomal RNA sekansı kullandı. Kurumlardan birinde yapılan ön çalışmada, düşük çeşitlilik hastalarıyla karşılaştırıldığında, yüksek çeşitlilik hastalarında ölüm için tehlike oranı (HR) 0,71'di (%95 GA: 0,55-0,92). Diğer üç kurumdan yapılan analiz, ölüm için HR'nin 0,49 olduğunu bildirdi

(%95 GA: 0,27-0,90). Transplantasyondan önceki düşük çeşitlilik de kısa genel sağkalım (OS) ile ilişkilendirildi. Tek merkezli çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ile transplantasyon sonuçları arasında benzer ilişkiler olduğunu bildirmiştir.

- **Daha yüksek bağırsak mikrobiyota çeşitliliği; daha düşük mortalite, daha düşük TRM oranları ve GVHH'ye bağlı daha az ölüm ile ilişkili bulunmuştur.**

10. Mikrobiyal çevre ile GVHH ilişkisi

Alıcının mikrobiyolojik çevresi GVHH gelişimini etkilemektedir. Mikroorganizmalar, GVHH tetikleyicisi olarak davranmaktadır. Mikroorganizmaların, bağırsak epitel hücresi ile antijenik epitoplari paylaşarak veya hücre yüzeyindeki latent virus indükleyici antijenleri aktive ederek alloreaktiviteyi tetiklediği düşünülmektedir.

11. Diğer nedenler

- Altta yatan malignite (örn. miyelodisplastik neoplazi, akut veya kronik miyeloid veya lenfositik lösemi)
- T hücre depresyonu in vivo (örn. anti-timosit globulinler, alemtuzumab)
- Transplantasyon sonrası siklofosfamid

GVHH SINIFLAMA

Klinik olarak GVHH, akut, kronik ve overlap sendromu olmak üzere üç sendromdan oluşur. Eskiden GVHH, allojenik HHT sonrası gelişme süresine göre sınıflandırılırdı. Buna göre GVHH, allojenik HHT sonrası ilk 14 günde geliyorsa hiperakut, ilk 100 günde geliyorsa akut, 100 günden sonra geliyorsa kronik GVHH olarak sınıflandırılıyordu. Ancak bu sınıflama yapay bir sınıflama olup, belirli bir gün ile sınıflamaktan daha çok hastalığı klinik belirtilerine göre sınıflamak daha güncel bir yaklaşımdır.

- Eskiden GVHH, allojenik HHT sonrası ilk 14 günde geliyorsa hiperakut, ilk 100 günde geliyorsa akut, 100 günden sonra geliyorsa kronik GVHH olarak sınıflandırılıyordu.

aGVHH klasik olarak makülopapüler döküntü, diyare ile birlikte abdominal kramp ve serum bilirubin konsantrasyonlarında artış ile karakterizedir. Buna karşın kGVHH liken planus veya sklerodermanın kutanöz belirtileri gibi, ülserin eşlik ettiği ağız kuruluğu ve gastrointestinal sistemde skleroz ve serum bilirubin konsantrasyonlarında artış ile karakterizedir.

- Akut GVHH: Hızlı başlangıçlı ve akut hastalık seyri ile karakterizedir.
- Kronik GVHH: Skleroz da dahil olmak üzere değişken belirtilerle hemen hemen tüm organları tutabilen kronik bir hastalık seyri ile karakterize edilir.
- GVHH overlap sendromu: Hem kGVHH hem de aGVHH'nin eşzamanlı özellikleriyle tanımlanır.

Tablo 3. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) GVHH Sınıflandırması

Kategori	Allojenik HHT ya da DLI sonrası süre	aGVHH Bulguları	kGVHH Bulguları
aGVHH			
• Klasik	≤ 100 gün	var	yok
• Persistan, rekürren, geç başlangıçlı	> 100 gün	var	yok
kGVHH			
• Klasik	Zaman sınırı yok	yok	var
Overlap sendrom	Zaman sınırı yok	var	var

aGVHH, akut graft versus host hastalığı; DLI, donör lenfosit infüzyonu; kGVHH, kronik graft versus host hastalığı; HHT, hematopoetik hücre transplantasyonu

II. BÖLÜM

AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI – TANISAL YAKLAŞIM

EPİDEMİYOLOJİ

aGVHH profilaktik yoğun immünsüpresif tedavi verilmesine rağmen (metotreksat, siklosporin, takrolimus gibi) HLA tam uyumlu kardeşten allojenik HHT yapılan hastaların %9-70'sinde görülür. aGVHH, haploidentik nakillerde daha sık görülür.

- aGVHH allojenik HHT yapılan hastaların % 9-70'sinde görülür.

RİSK FAKTÖRLERİ

Çok sayıda çalışma aGVHH gelişimi açısından risk faktörlerini belirlemiştir:

- HLA uyumsuzluğunun derecesi (HLA tam uyumlu veya haploidentik verici)
- Verici ve alıcı cinsiyet uyumsuzluğu (kadın verici, erkek alıcı)
- Nakil hazırlama rejiminin yoğunluğu
- İmmünsüpresif profilaksi
- Alıcının yaşı
- Verici ve alıcının CMV durumu
- Belirli HLA haploptipinin olması

aGVHH risk faktörleri hastalığa göre değişir, bu nedenle risk faktörleri her hasta için ayrı belirlenmelidir.

aGVHH'nin görülme sıklığı ve şiddeti nakil öncesi komorbiditelerle artar. Miyeloid veya lenfoid maligniteler için miyeloablatif veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ve ardından allojenik HHT uygulanan 2985 hastayı içeren bir çalışmada, aGVHH'nin görülme sıklığı ve şiddeti, HHT'ye özgü komorbidite indeksinin artmasıyla artmıştır. Derece 3/4 aGVHH gelişme olasılığı, HCT-CI puanı 0, 1 ila 4 ve ≥ 5 olanlarda sırasıyla %13, %18 ve %24 tespit edilmiştir. HCT-CI skoru daha yüksek olan hastalarda, derece 2-4 GVHH'yi takiben artan mortalite riski de gözlenmiştir.

- **Nakil öncesi komorbidite (HCT-CI puanı) varlığı aGVHH görülme sıklığı ve şiddetini artırır.**

Uluslararası kan ve kemik iliği nakli kayıt merkezinin (CIBMTR) yayınladığı bir raporda HLA-uyumlu kardeş vericiden allojenik HHT (3191 hasta) ile HLA uyumlu akraba dışı vericiden allojenik HHT (2370 hasta) serisinde aGVHH kümülatif insidansı üzerine nakil hazırlama rejiminin ve kök hücre kaynağının rolü değerlendirilmiştir. Medyan 40 ay sonra derece II ve daha ileri aGVHH kümülatif insidansı kardeş vericiden yapılan nakillerde %39, akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde ise %59 saptanmıştır.

- **Akraba dışı vericiden nakillerde aGVHH riski daha yüksek.**
- **HLA-uyumlu kardeş vericiden allojenik HHT sonrası %39 iken HLA uyumlu akraba dışı vericiden allojenik HHT ile %59.**

KLİNİK

aGVHH’de cilt (%80), gastrointestinal sistem (%55), karaciğer (%50) ve hematopoetik sistem esas hedef alınan organlardır.

aGVHH’nin en sık rastlanan ve klinik triad olarak bilinen bulguları; deride eritematöz döküntü, sarılıkla karakterize kolestatik hepatit ve gastroenterittir. Bu semptomlar tek başına ortaya çıkabileceği gibi üçü birlikte klinik tabloyu başlatabilir.

Dereceleme hastalık ciddiyetine göre yapılır. OS, derecelendirmeye dayanır (%0-90). Allojenik HHT sonrası orta (derece 2) veya şiddetli (derece 3 veya 4) aGVHH gelişimi daha düşük OS ile ilişkilidir. İlave olarak aGVHH reversibl olmayabilir. Ölüm; sıklıkla enfeksiyon, kanama veya organ yetmezliği nedeniyle gelişir.

- **aGVHH’nin en sık rastlanan ve klinik triad olarak bilinen bulguları; deride eritematöz döküntü, sarılıkla karakterize kolestatik hepatit ve gastroenterittir.**

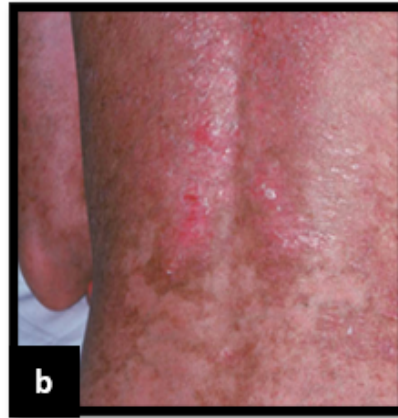
1. Cilt

Birçok aGVHH vakasında ilk belirti makülopapüler döküntüdür (%81). Döküntü ilk olarak ense, kulaklar, omuzlar, ellerin palmar bölgelerinde ve ayak tabanında başlar. Kaşıntılı veya ağrılı olabilir. Yanma hissi eşlik edebilir. Hastalık ilerledikçe eritemli döküntü giderek göğüse, sırtta ve karın bölgesine, bazen ileri evrelerde tüm vücuda yayılabilir. Döküntü yoğunlaştıkça papüller, daha ağır vakalarda büller ve deskuamasyon oluşabilir. Ağır seyirli aGVHH hastalarında üçüncü derece yanıklarda izlenen deri lezyonlarına benzer bülloz lezyonlarla karakterize epidermal nekroliz görülebilir. Ağır deskuamasyon ve soyulma protein kaybına ve süper enfeksiyonlara yol açabilir.

Deri bulgularının yanı sıra bazen burunda tıkanıklık ve hapşırma, mukozal semptomların ilk belirtisi olabilir. Ayrıca, aGVHH hastalarında konjunktivite sık rastlanır.

Cilt tutulumu olan aGVHH ayırıcı tanısında ilaç reaksiyonu, engraftman sendromu ve viral enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Viral serolojik incelemeler ve cilt biyopsisi yapılmalıdır.

- aGVHH vakalarında ilk belirti sıklıkla makülopapüler döküntüdür.
- Döküntü ilk olarak ense, kulaklar, omuzlar, ellerin palmar bölgelerinde ve ayak tabanında başlar.



Şekil 4. aGVHH cilt bulguları: a. Avuç içinde çok sayıda eritemli maküller, b. Yaygın eritem, deskuamasyon ve postinflamatuar hiperpigmentasyon, c. Çok sayıda bül ve açılmış epidermis alanları

2. Karaciğer

aGVHH’de karaciğer en sık tutulan ikinci organdır. Nadiren kutanöz lezyonlar olmadan hastalarda ortadan şiddetliye doğru hepatik aGVHH gelişebilir. Hepatik tutulum konjuge bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) daha belirgin olmak üzere kolestatik tipte karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliği ile ortaya çıkar. Bu da kolestaza yol açan safra kanalikül hasarını yansıtır. Ana safra kanalında geçici genişleme de görülür. Primer histolojik bulgu kolestaza neden olan geniş safra yolu hasarıdır. Hepatomegali eşlik edebilir. Ağır vakalarda kolestatik sarılık eşlik eder. Hipoalbüminemi karaciğer yetmezliğinden çok GVHH’nin eşlik ettiği intestinal protein kaybına bağlıdır. Hepatik ensefolopatiye yol açabilecek karaciğer yetmezliği oldukça nadirdir.

- **aGVHH’de karaciğer en sık tutulan ikinci organdır.**
- **Karaciğer aGVHH’de primer histolojik bulgu kolestaza neden olan geniş safra yolu hasarıdır.**
- **Bilirubin ve kolestatik enzimlerde (ALP ve GGT) hızlı bir artış izlenirken transaminazlarda (AST/ALT) hafif non-spesifik değişiklikler görülür.**

Karaciğer tutulumu olan aGVHH’de dışlanması gereken ayırıcı tanıları şunlardır:

- GVHH profilaksisinde kullanılan ilaçlar dahil, hazırlık rejimlerinde kullanılan ajanlara bağlı karaciğer toksisitesi
- Hepatik sinüsoidal obstrüksiyon sendromu (SOS/VOD)
- Hepatik enfeksiyonlar (akut viral hepatitler, hepatosplenik kandidiyazis, CMV)
- Sepsise sekonder kolestaz
- Hemosiderozis
- Hiperalemtasyon
- Nodüler rejeneratif hiperplazi

Serolojik incelemeler ve karaciğer biyopsisi ayırıcı tanıda yardımcı tetkiklerdir. Karaciğer GVHH’nin en iyi tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Ancak allojenik HHT

sonrasında şiddetli trombositopeni görülebileceği için kanama nedeniyle yapılması uygun olmayabilir. Transjuguler hepatik biyopsi yeterli miktarda doku alınabiliyorsa tercih edilebilir.

Hastalara GVHH tanısı konulmasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile birlikte karaciğer-dışı (cilt gibi) bir doku biyopsisinde GVHH histopatolojisinin rapor edilmesi hepatik aGVHH tanısını koydurabilir.

Karaciğer GVHH hastaları için öneriler:

- Karaciğer koruyucu diyet başlanır.
- Karaciğer fonksiyon testleri ve kolestatik enzimlerin takibi daha yakın yapılır.
- Hepatotoksik ilaçlar kesilir.
- Cilt ve skleraların değerlendirilmesi yapılmalıdır.
- Kaşıntı kontrolü ve cilt bakımı sağlanmalıdır.
- Bilinç durumu takibi (ensefalopati) yapılmalıdır.

3. Gastrointestinal Sistem

aGVHH'nın cilt ve karaciğerden sonra etkilediği üçüncü sistem gastrointestinal organlar ve özellikle bağırsaklardır. Cilt GVHH ile beraber, cilt GVHH sonrası veya izole olabilir.

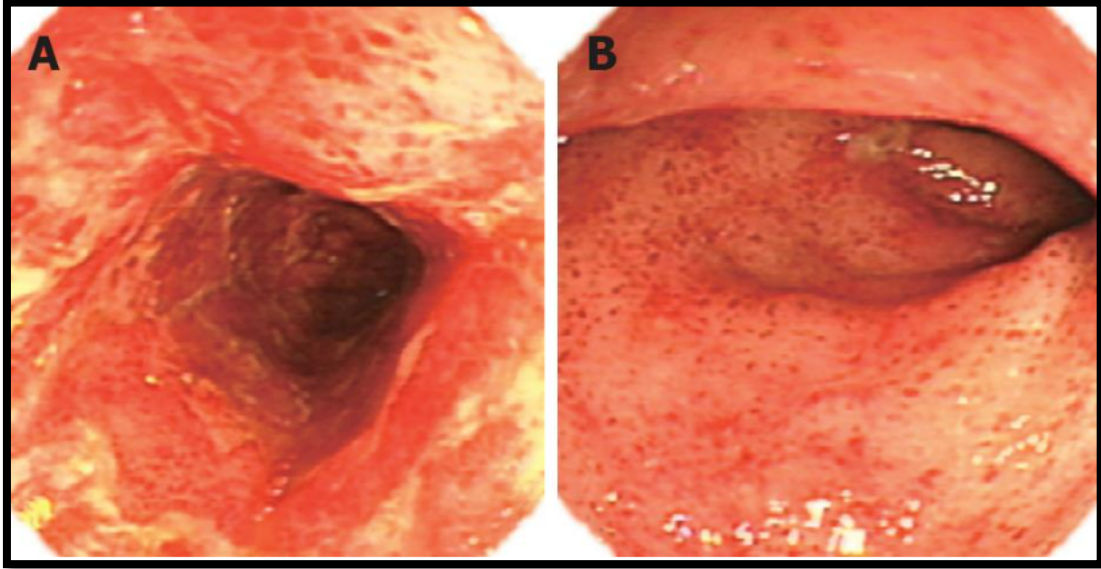
aGVHH'nın üst gastrointestinal sistemi tuttuğu durumlarda hastalarda iştahsızlık, hazımsızlık, gıda intoleransı, bulantı ve kusma ortaya çıkmaktadır.

- **İzole üst gastrointestinal sistem GVHH kendini iştahsızlık, dispepsi ile belli eder ve diyare gözlenmez, kolay atlanabilir.**

Alt gastrointestinal sistem tutulumu sıklıkla görülür. Diyare başlangıçta yeşil sulu, miktarları giderek artabilir ve günde 6-8 litreye varabilir. Bazen kanlı bir görünüm de alabilir ve sonuçta bu hastalarda transfüzyon ihtiyacı doğabilir. Hastada ağır diyare sonucunda elektrolit kaybı görülür ve enfeksiyonlar için bağırsak mukozasının bariyer görevi ortadan kalkar. Bazı hastalarda ileus görülebilmektedir. Ayrıca abdominal kramp tarzı ağrıyı tedavi etmek güç olabilir. Gastrointestinal sistem tutulumunun şiddeti günlük diyarenin volümü ile tanımlanır.

- **Alt gastrointestinal sistem tutulumunun şiddeti günlük diyarenin volümü ile tanımlanır.**

Kolonoskopide mukozal eritem, ciddi erozyonlar, çıkan kolonda çok sayıda sızıntı ve dökülme ve rektumda geniş hemorajik noktalar, yama şeklinde erozyonlar ve fokal yüzeyel ülserler görülür.



Şekil 5. Kolonoskopide mukozal eritem, ciddi erozyonlar, çıkan kolonda çok sayıda sızıntı ve dökülme (A) ve rektumda geniş hemorajik noktalar, yama şeklinde erozyonlar ve fokal yüzeyel ülserler (B)

aGVHH varlığından bağımsız olarak diyare, allojenik HHT sonrası sık görülür. İlk birkaç haftada diyare, hazırlık rejimi veya ilaçlar sonucu ortaya çıkabilir. Ayrıca süperenfeksiyon ve clostridium difficile ilişkili diyare de görülebilir. Gastrointestinal sistem enfeksiyonu, özellikle de CMV enfeksiyonu aGVHH'nın klinik ve histolojik özelliklerini taklit edebilir. Biyopsi materyallerinde bu tür patojenler açısından özel boyama yapılmalıdır.

Kesin tanı, endoskopi ve/veya kolonoskopi sırasında alınan biyopsi ile konur. Histolojik muayenede kript hücre nekrozu, ölü kriptlerde dejeneratif materyallerin birikimi ile birlikte görülür. Şiddetli hastalıkta ciltte görüldüğü gibi gastrointestinal sistemin bütün bölgelerinde epitelyum kaybı görülebilir.

- **Histopatolojik muayenede kript hücre nekrozu, ölü kriptlerde dejeneratif materyallerin birikimi gözlenir. Şiddetli hastalıkta epitelyum kaybı görülebilir.**

Tablo 4. Gastrointestinal Sistem GVHH’de Ayırıcı Tanı

Gastrointestinal Sistem GVHH’de Ayırıcı Tanı	
Ayırıcı tanı	Ayırıcı tanıda yardımcı incelemeler
• Radyoterapi • Kemoterapi • Antibiyotikler • Enfeksiyon • CMV koliti	• Gaita mikroskopisi • Gaita kültürü • Gaita parazit • Giardia • Clostridium difficile • Criptosporidium • Adeno virüs • Rotavirüs
Kesin Tanı: Endoskopi ve/veya kolonoskopi biyopsi ile konur.	

CMV, sitomegalovirus; GVHH, graft versus host hastalığı

Gastrointestinal sistem aGVHH hastaları için öneriler

- Gaita takibi yapılmalıdır (renk, sıklık, miktar, içerik, kıvam, seyri).
- Bağırsak hareketlerinin şiddetine göre hareketi yavaşlatıcı diyet veya parenteral beslenme uygulanmalıdır.
- Elektrolit takibi ve gerekli replasman yapılmalıdır.
- Aldığı Çıkardığı Takibi (AÇT) ve kilo takibi yapılmalıdır.
- Bulantı ve kusmayı azaltma yaklaşımları yapılmalıdır.
- Kişisel hijyen kuralları uygulanmalıdır.
- Anal bakım ve bariyer kremleri kullanılmalıdır.
- Şiddetli karın ağrısı perforasyon habercisi olabilir. Bu yönden yakın takip yapılmalıdır.

4. Hematopoetik Sistem

aGVHH hematopoetik sistemi etkileyebilir. aGVHH sürecinde timus fonksiyonlarında gerileme, timik involüsyon, lenf bezlerinde küçülme, CD4+/CD8+ hücre oranlarının ters dönmesi, hipogamaglobulinemi, anerji ve aşılamalara karşı immün cevabın yokluğu izlenebilir. Kemik iliği etkilenmesi sonucu hastalarda nötropeni, trombositopeni gelişebilir. İmmün sistem ciddi enfeksiyöz komplikasyonlara yol açabilecek şekilde etkilenir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, GVHH hastalarında polio aşısında immün yanıtın az olduğu bildirilmiştir.

- **aGVHH'nin hematopoetik sistem tutulumunda, persistan trombositopeni sık görülen bir belirti olmakla beraber immünglobulinlerin serum konsantrasyonlarında (IgA gibi) derin bir düşüş görülebilir.**

5. Renal Hastalık

Membranöz nefropatiye sekonder nefrotik sendrom gelişen akut veya kronik GVHH vaka sunumları bildirilmiştir. Çoğu hastada tedavi sonrasında (steroid ve/veya siklosporin) protein atılımında anlamlı düzelme ve renal fonksiyonlarda iyileşme gözlenir.

- **Allojenik HHT sonrası membranöz nefropatiye sekonder nefrotik sendrom gelişebilir.**

6. Diğer

aGVHH ile birlikte ateş, kilo kaybı ve performans durumunda bozulma izlenebilir. Lenfatik organlar, mukoz membranlar, konjunktiva, ekzokrin glandlar ve bronşlar tutulabilir. Tutulan bölgeye göre değişen klinik semptom ve bulgular eşlik edebilir.

TANI

aGVHH'nin en yaygın klinik belirtisi, genellikle allojenik HHT'den iki ila üç hafta sonra, nötrofil engraftmanı sırasında ortaya çıkan makülopapüler döküntüdür. aGVHH klasik olarak cilt döküntüsü, diyare ile birlikte karın ağrıları ve allojenik HHT'den sonraki genellikle ilk 100 gün içinde yükselen serum bilirubin konsantrasyonu ile kendini gösterir ve bu şekilde klinik tanı konulabilir. Daha sonra da histopatolojik olarak tanı doğrulanır.

- **aGVHH'nin en yaygın klinik belirtisi, genellikle allojenik HHT'den iki ila üç hafta sonra, nötrofil engraftmanı sırasında ortaya çıkan makülopapüler döküntüdür.**

- **aGVHH klasik olarak cilt döküntüsü, diyare ile birlikte karın ağrıları ve allojenik HHT'den sonraki genellikle ilk 100 gün içinde yükselen serum bilirubin konsantrasyonu ile akla gelir. Daha sonrada histopatolojik olarak tanı doğrulanır.**

Klasik klinik seyir dışında bir klinik semptom ve bulgu ile karşılaşıldığında, olası alternatif nedenlerin dışlanabilmesi için aGVHH tanısı mutlaka histopatolojik olarak doğrulanmalıdır. Örnek olarak, deri döküntüsü tek başına antibiyotiklerden veya diğer ilaçlardan kaynaklanabilir. Diyare, enfeksiyona bağlı olabilir. Hiperbilirubinemi safra çamuruyla ilişkili olabilir veya ilaçlar veya parenteral beslenmeye bağlı olabilir. Bazen aGVHH HHT'den >100 gün sonra başlayabilir veya donör lenfosit infüzyonundan (DLI) sonra ortaya çıkabilir.

- **aGVHH, HHT'den >100 gün sonra başlayabilir veya DLI sonrası ortaya çıkabilir.**

Biyopsi

Cilt ve gastrointestinal sistem biyopsi açısından nispeten kolay yerlerdir. Perkütan karaciğer biyopsisi hastaların trombositopenik olması nedeniyle kanama açısından risk oluşturabilir. Yapılabilirse perkütan transjuguler karaciğer biyopsisi daha güvenli bir alternatif olabilir.

Biyobelirteçler

İdrar veya plazma polipeptid paterni analizi ile aGVHH'yi daha erken tanımak mümkün olabilir. IL-2 reseptör alfa, TNF-reseptör 1, IL-8 ve hepatosit büyüme faktörü gibi biyobelirteçler GVHH şiddetinden bağımsız ve daha klinik semptomların başında aGVHH tanısını doğrulayabilir.

PET

Biyopsi ile kanıtlanmış intestinal GVHH'ye sahip hastaların çalışmasında, 18F-FDG-PET'in intestinal GVHH ayırıcı tanısında sensitif ve spesifik olabileceği bildirilmiştir.

Laboratuvar

Tam Kan sayımı

- Sitopeni= anemi, nötropeni, trombositopeni, bisitopeni, pansitopeni
- Eozinofili genellikle iyi prognoz göstergesidir.

Biyokimya

- Karaciğer GVHH'de serum bilirubin, ALP, GGT, AST, ALT, LDH artışı tespit edilebilir.

HİPERAKUT GVHH

M.D. Anderson kanser merkezinin bir raporuna göre, hiperakut GVHH, allojenik HHT sonrası ilk 14 günde gelişen GVHH olarak tanımlanmış ve derece 2-4 aGVHH'li 265 hastanın %27'sinde görülmüştür.

- **Hiperakut GVHH, allojenik HHT sonrası ilk 14 günde gelişen GVHH'dir.**

Hiperakut GVHH için risk faktörleri olarak HLA uyumsuz kardeş veya HLA uyumlu akraba dışı verici kullanımı, miyeloablatif hazırlık rejimi, önceden beşten fazla kemoterapi rejimi alınması ve verici-alıcı arasında cinsiyet uyumsuzluğu bildirilmiştir.

- **Hiperakut GVHH risk faktörleri**
 - HLA uyumsuz kardeş verici
 - HLA uyumlu akraba dışı verici
 - Miyeloablatif hazırlık rejimi
 - Beşten fazla kemoterapi rejimi öyküsü
 - Verici-alıcı cinsiyet uyumsuzluğu

Hiperakut GVHH ilk sıra tedaviye düşük yanıt oranı ve yüksek nüks dışı mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur. Hiperakut GVHH'nin bir çok şiddetli formu haploidentik allojenik HHT sonrası tanımlanmıştır. Ateş, ciltte döküntü ve sıklıkla renal yetmezlikle birlikte olan kardiyojenik olmayan akciğer ödemi ve nöbet tablosu ile kendini gösterir.

- **Hiperakut GVHH; ateş, ciltte döküntü, renal yetmezlikle birlikte olan akciğer ödemi ve nöbet gibi ağır klinik tablo ile kendini gösterebilir. İlk sıra tedaviye düşük yanıt oranı ve yüksek nüks dışı mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur.**

PATOLOJİ

Histopatolojik Belirti ve Bulgular

aGVHH’de temel histopatolojik bulgular arasında; ciltteki bazal hücre, karaciğerin biliyer kanallarında ve intestinal kriptlerdeki epitel hücrelerin nekrozu sayılabilir. Üç farklı hedef organdaki karakteristik GVHH lezyonu “Woodruff Satellit hücre nekrozu”dur. Epitelyal, bazal hücrelerde hiyalin kitlenin azalması ile dejenere nükleusun, intra-epitelyal lenfositler ile yaklaşması satellit oluşturur. Satellit oluşturan intra-epitelyal lenfositler içerisinde çok sayıda intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşturan granüller mevcuttur. Bu ultrastrüktürel özellikler taşıyan büyük granüllü lenfositler NK hücre fonksiyonu görürler.

- **aGVHH’de bazal ve suprabazal epidermis hücreleri, intestinal epitel ve safra duktus epiteli başlıca hedeflerdir.**
- **Üç farklı hedef organdaki karakteristik GVHH lezyonu “Woodruff Satellit hücre nekrozu”dur.**

Cilt GVHH

Hem akut hem kronik GVHH’nin teşhisinde cilt biyopsileri önemlidir. Cilt biyopsileri klinik gidişi takip için de yapılmalıdır.

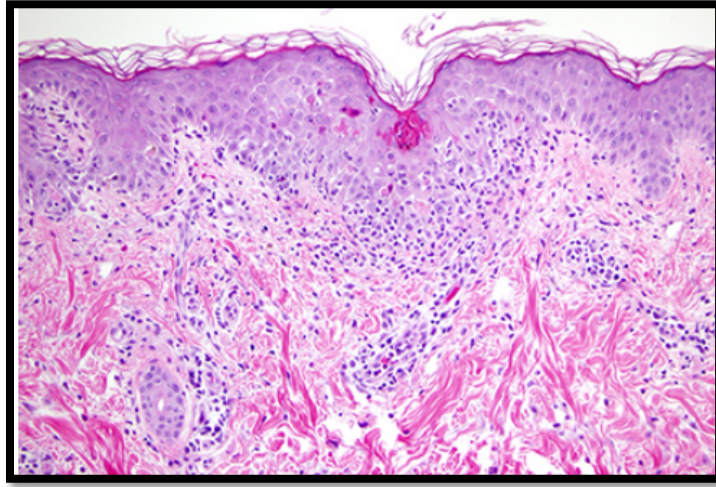
aGVHH’de cildin histolojik değerlendirmesi dermal ve epidermal bölgelerde değişiklik gösterir. Karakteristik bulgular ekzositoz yapmış lenfositleri, diskeratotik epidermal keratinositleri, folliküler oluşumu ve dermal perivasküler lenfositik infiltrasyonu içerir. En belirgin histolojik özellik kriptlerin tabanında apoptozis görülmesidir. Ancak benzer değişiklikler sitotoksik tedavilerde, bakteriyel viral enfeksiyonlarda da görülebilir.

Transplantasyonun ilk üç haftasında hazırlama rejiminin yol açtığı mikroskopik lezyonlar lenfositik infiltratlar ve epitel hasarlanmaları GVHH’nin erken lezyonları ile karışabilir. Bu nedenle histolojik lezyonlar hafif olduğu zaman elektron mikroskobunda

“satellit hücre nekrozu” aramak veya anti-TNF antikorlar ile pozitif boyanan aktive intraepitelyal lenfositlerin gösterilmesi faydalı olabilir.

- **Cilt aGVHH’de en belirgin histolojik özellik kriptlerin tabanında apoptozis görülmesidir.**
- **Histolojik lezyonlar hafif olduğu zaman elektron mikroskopunda “satellit hücre nekrozu” aramak veya anti-TNF antikorlar ile pozitif boyanan aktive intraepitelyal lenfositlerin gösterilmesi faydalı olabilir.**

aGVHH’nin ağır formlarında ise toksik epidermal nekrolizis ve büller, cilt ve mukozada geniş nekroz alanlarına yol açar. Patolojik muayenesinde cildin bazal tabakasının hemen tüm keratinositlerinde satellit hücre nekrozu ve bunun yol açtığı dermis ve epidermisin bazal tabakalarının epidermisin üst kısmından ayrılması izlenebilir.



Şekil 6. aGVHH cilt tutulumunda epidermiste apoptotik keratinositler, bazal tabakada vakuolizasyon ve lenfosit ekzositoz, dermal-epidermal bileşkede ve çevredeki kan damarlarında lenfositik infiltrasyon

Cilt tutulumu olan aGVHH, cildi sardığı genişliğe, tutulan organlara ve performans durumuna göre 4 evreye ayrılabilir.

Lerner derecelendirmesi

- Derece 1: bazal tabakada non-spesifik vakuoler dejenerasyon
- Derece 2: Derece 1 + tek hücre nekrozu >3/HPF, Satellite hücre nekrozu/apoptozis

- Derece 3: Dermo-epiderm ayrılma (Cleft)
- Derece 4: Yaygın deskuamasyon

Cilt aGVHH'de histopatolojik bulgular

- Keratinositlerde diskeratozis
- Bazal membranda yama tarzı vakuolizasyon
- Dermal ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu

Cilt GVHH Dereceleri	
Derece I GVHH	Epidermiste minimal vakuolizasyon
Derece II GVHH	Vakuolizasyon ve nekrotik/apoptotik diskeratotik cisimcikler
Derece III GVHH	Subepidermal yarı oluşumu
Derece IV GVHH	Dermisin epidermisten ayrılması

Şekil 7. Cilt GVHH dereceleri

Cilt GVHH bulguları incelenirken akılda tutulması gereken ayırıcı tanılar şunlardır:

- Kemoterapi etkisi
 - Diffüz nükleer atipi, lenfosit daha az, nükleer pleomorfizm, karyoreksis, multinükleer hücre <3-6 hafta
- İlaç erupsiyonu
 - Eozinofil
- Toksik epidermonekrolizis
 - aGVHH %50
 - İlaç erupsiyonu %50

Gastrointestinal sistem GVHH

Tanısal amaçlı rektal veya kolonik biyopsiler sıklıkla yapılmaktadır. Üst gastrointestinal sistemin biyopsilerin tanısal değeri de fazladır.

Ciltteki gibi GVHH lezyonları hızla yenilenen epiteldeki bazal epitelyal hücrelerde oluşur. Histolojik muayenede kript hücre nekrozu, ölü kriptlerde dejeneratif materyallerin birikimi ile birlikte görülür. Şiddetli hastalıkta ciltte görüldüğü gibi gastrointestinal sistemin bütün bölgelerinde epitelyum kaybı görülebilir.

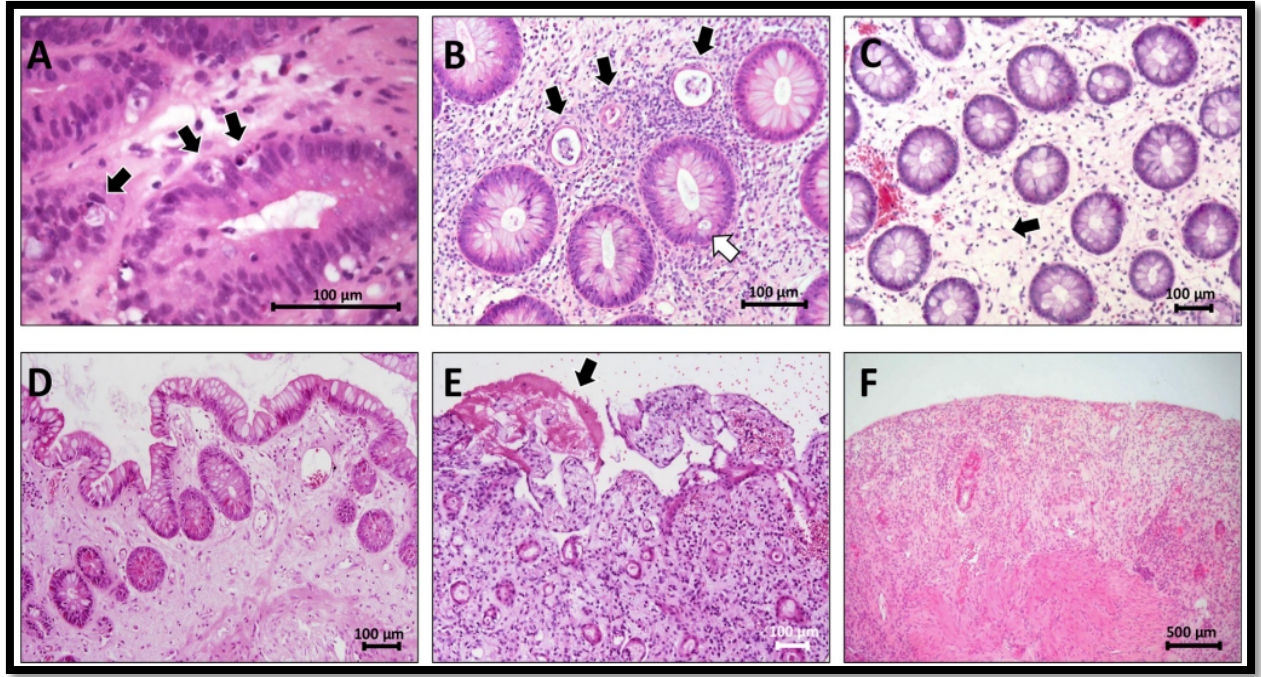
aGVHH'nin özellikle CMV'nin yol açtığı lezyonlardan ayırt edilmesi önemlidir. Klasik olarak CMV ile enfekte epitelyal hücrelerde yoğun şeffaf (clear) inklüzyonlar ve nekroz izlenir. Gastrointestinal sistem lezyonlarının başlangıcında GVHH lezyonlarına eşlik eden CMV vakalarını ayırt etmek zor olabilir. Bu yüzden CMV enfeksiyonu düşünülen vakalarda CMV erken proteinlere karşı antikorlar kullanılarak ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Gastrointestinal sistem aGVHH'de histopatolojik bulgular

- **Fokal epitelyal nekroz**
- **Kript apsesi**
- **Fokal kript kaybı**
- **Ülserasyon**

Lerner derecelendirmesi

- Derece 1: Tek hücre nekrozu-kript gland epitel, fokal dilate. Lamina propria hafif lenfosit infiltrasyonu
- Derece 2: Derece 1+ fokal/difüz gland/kript kaybı
- Derece 3: Fokal mukozal ülser
- Derece 4: Diffüz ülserasyon



Şekil 8. Kolonun aGVHH histolojisi

A. Kript hücre apoptozu: Apoptotik cisimler, daha açık bir arka planda koyu parçacık olarak görülebilen hücre döküntülerinden oluşur (Lerner derece 1).

B. Kript yıkımı: Kript epitel hücrelerinin dejenerasyonu, lümen hücre döküntüsü ve birkaç granülositle doludur (Lerner derece 2)

C. Kript kaybı: Korunan kriptler arasında bir kript büyüklüğünde boşluk, herhangi bir kript hücresi apoptozu veya devam eden kript yıkımı görülmez (Lerner derece 0)

D. Bitişik kript kaybı: Kalan kriptler arasında geniş boşluklar, kalan kriptlerdeki Paneth hücre metaplazisi, kronik mukoza hasarını gösterir (Lerner derece 0 çünkü kript epitel hücrelerinde devam eden bir tahribat yoktur)

E. Mukoza soyulması: Yüzeysel epitel tabakasının kaybı ve fibrin birikintisi (Lerner derece 3) ve bitişik kript kaybı.

F. Diffüz mukoza denüdasyonu: Neredeyse tamamen kript kaybıyla birlikte yaygın mukoza yıkımı (Lerner derece 4)

Gastrointestinal sistem aGVHH bulguları incelenirken akılda tutulması gereken ayırıcı tanıları şunlardır:

- Kemoterapi/Radyoterapi etkisi:
 - Difüz nekroz, kript nükleer atipi
- Oportunistik enfeksiyon:
 - CMV: Enflamasyon, nötrofil/inklüzyon
 - GVHH+ CMV sıklıkla rastlanır.

Karaciğer GVHH

Allojenik HHT sonrası ciddi kolestatik hasarın en sık sebebi aGVHH'dır. Alloreaktif T hücreleri major ve miH antijenleri ve aynı zamanda safra epitel hücreleri üzerinde eksprese olan adezyon moleküllerini yabancı olarak algılamaktadır. Genellikle cilt ve/veya gastrointestinal sistem GVHH sonrası gelişir.

Karaciğer aGVHH en sık sarılık ve kolestatik tablo ile seyreder. Bazı durumlarda da akut hepatit benzeri tablo ile seyreder. ALT düzeyi 400-2000 IU/L değişir. Akut hepatit benzeri tablo en sık DLI sonrası immüsupresif ilaç almayanlarda ve immüsupresif ilaç doz azaltılması veya kesilmesi sonrası gözlenir, genellikle 100 günden sonra gözlenir. Karaciğer aGVHH %30'u başlangıç immüsupresif tedavi ile düzelir ancak %50 oranında kGVHH'ye ilerleme gösterir. Serum bilirubin, ALP ve AST/ALT yüksekliği ile seyreder.

- **Karaciğer aGVHH'de serum bilirubin ve ALP/GGT yüksekliği gözlenir.**

Karaciğer biyopsisi tanı için gereklidir. Karaciğer biyopsisi izole hepatik GVHH'den, viral enfeksiyonları veya ilaç toksitesini ayırt etmek amacıyla yapılmalıdır.

Patolojik olarak küçük safra kanallarında lenfosit infiltrasyonu, nükleer pleomorfizm ve epitelyal hücre kaybı gözlenir. Karaciğer aGVHH reaksiyonunun hedefi safra kanalı epitelidir. Epitelin izole bazal hücrelerinin apoptoza uğraması intra-epitelyal lenfositlerin birikmesine yol açar. Lenfositik infiltrasyon özellikle portal traktüslerde bir miktarda hepatositlerin arasında izlenir. Hepatik nekroz odakları gözlenebilir fakat aGVHH'de skleroz gözlenmez.

- **Karaciğer aGVHH reaksiyonunun ana hedefi safra kanalı epitelidir.**

Engraftmandan sonra erken dönemde yapılan karaciğer biyopsilerinde endotel altı fibriler materyal birikimi nedeniyle hepatik venlerin duvarlarında kalınlaşma sonucu gelişen SOS/VOD bulgularını aramak ayırıcı tanı için önemlidir.

Lerner derecelendirmesi

Küçük/orta safra kanal epitelinde dejenere epitel / nekroz oranı

- Derece 1: <%25
- Derece 2: %25-49

- Derece 3: %50-74
- Derece 4: >%75

Karaciğer aGVHH bulguları incelenirken akılda tutulması gereken ayırıcı tanılar şunlardır:

- VOD/SOS
- Hepatit:
 - bazen beraber olabilir.
- Toksisite:
 - Siklosporin, metotreksat (peri-portal fibrozis), steroid
- Total parenteral beslenme
- İlaç alerjisi
 - Eozinofil artışı

Tablo 5. Lerner derecelendirmesi

Lerner derecelendirmesi			
Derece	Cilt	GİS	Karaciğer
Derece 1	bazal tabakada non-spesifik vakuoler dejenerasyon	Tek hücre nekrozu-kript gland epitel, fokal dilate. Lamina propria hafif lenfosit infiltrasyonu	Küçük/orta safra kanal epitelinde dejenere epitel / nekroz oranı <%25
Derece 2	Derece 1 + tek hücre nekrozu >3/HPF, Satellite hücre nekrozu/apoptozis	Derece 1+ fokal/difüz gland/kript kaybı	Küçük/orta safra kanal epitelinde dejenere epitel / nekroz oranı %25-49
Derece 3	Dermo-epiderm ayrılma (Cleft)	Fokal mukozal ülser	Küçük/orta safra kanal epitelinde dejenere epitel / nekroz oranı %50-74
Derece 4	Yaygın deskuamasyon	Diffüz ülserasyon	Küçük/orta safra kanal epitelinde dejenere epitel / nekroz oranı >%75

GİS, gastrointestinal sistem

Derecelendirme

Öncelikle aGVHH, klinik ve zamansal özellikler zemininde sınıflandırılır (klasik ve persistan/rekürren/geç başlangıçlı). Ardından hastalığın ağırlığı değerlendirilir. aGVHH şiddeti

cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumunun derecesi ile belirlenir. Bunun için önce organ tutulumları tek tek değerlendirilir, sonrasında hastalığın genel ağırlığı belirlenir.

aGVHH derecelendirmesi cilt tutulum yüzdesi, 24 saatlik diyare miktarı ve serum bilirubin düzeyi ile belirlenir. Cilt tutulumunun değerlendirmesinde kullanılacak yüzey alanı belirlemesi Şekil 9 esas alınarak yapılır. Gastrointestinal sistem tutulumunun derecelendirilmesi diyare ve karın ağrısının derecesine bağlıdır.

- **aGVHH derecelendirmesi cilt tutulum yüzdesi, 24 saatlik diyare miktarı ve serum bilirubin düzeyi ile belirlenir.**

Tablo 6’da Modifiye Seattle-Glucksberg organa özgü evreleme sistemi verilmiştir. Buna göre cilt (döküntülerin kapladığı alanın vücut yüzeyinin yüzde kaçını oluşturduğu), karaciğer (bilirubin düzeyi) ve gastrointestinal sistem (diyare miktarı, karın ağrısı, ileus) ayrı ayrı değerlendirilir. Hastanın aldığı toplam puanın Tablo 7’deki Modifiye Seattle-Glucksberg genel evreleme sistemine göre hangi evreye denk geldiğine bakılır.

Derece-1 hafif hastalık, derece-2 orta, derece-3 ciddi, derece-4 hayatı tehdit edici hastalık ile karakterizedir. Ortadan ciddiye doğru gittikçe anlamlı olarak mortalite artmaktadır. Derece 3 ve 4’te mortalite %80’dir. Diğer derecelerde %20-25 düzeyindedir. Ölüm sebebi sıklıkla enfeksiyondur. Şiddetli hastalık olarak değerlendirilen tek organ tutulumlu derece 4 GVHH hastalarında tutulan organa göre hastalığın şiddeti değişiklik gösterir. Örneğin her iki grup da derece 4 olmasına rağmen cilt tutulumlu derece 4 GVHH’nin, gastrointestinal sistem mukoza tutulumlu derece 4 GVHH’ye göre sonuçları daha iyidir.

- **aGVHH’nin klinik evresi prognoz ile korelasyon gösterir.**
- **Derece 3 ve 4’te mortalite %80’dir. Diğer derecelerde %20-25 düzeyindedir.**

Tablo 6. Modifiye Seattle-Glucksberg organa özgü evreleme sistemi

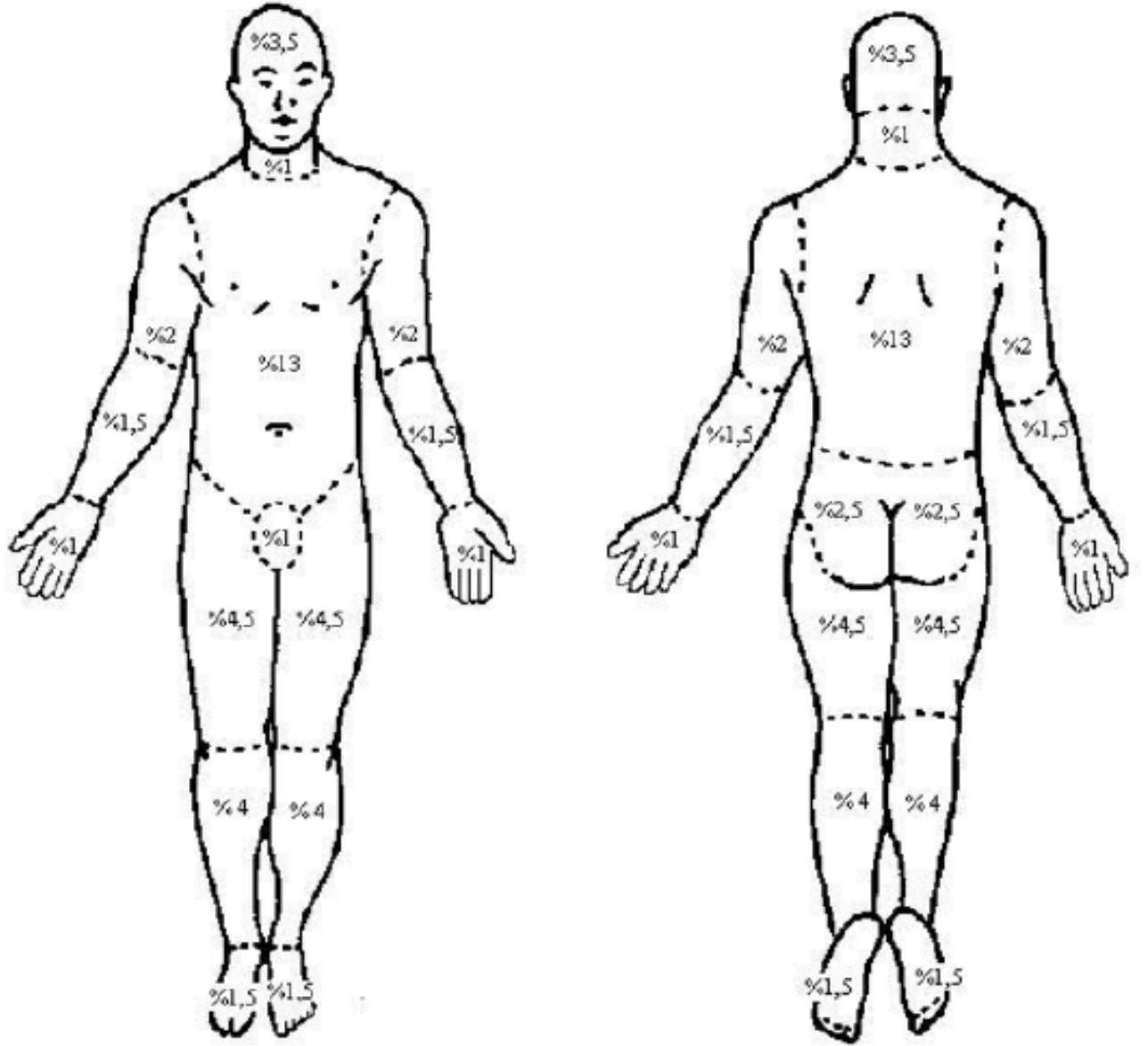
EVRE	CİLT	KARACİĞER	GİS
0	Döküntü kızarıklık yok	Bilirubin <2mg/dL	<500 mL ishal /gün
1	Makulopapuler döküntü <%25	Bilirubin 2-2.9 mg/dL	Diyare 500-1000 mL/gün veya biyopsi kanıtlı üst GİS tutulumu
2	Kaşıntı ile birlikte makulopapuler döküntü veya eritem, ya da vücut yüzeyinin >%25 ve <%50'sini kaplayan diğer cilt bulguları yada lokalize deskuamasyon	Bilirubin 3-6 mg/dL	Diyare 1000-1500 mL/gün
3	Generalize eritrodermi yada vücudun>%50'sinden fazlasını kaplayan bül formasyonu yada deskuamasyonun eşlik ettiği semptomatik makulopapuler yada veziküler erüpsiyon	Bilirubin 6.1-15 mg/dL	Diyare 1500-2000 mL/gün
4	Generalize ekfoliyatif dermatit yada ülseratif dermatit yada bül oluşumu	Bilirubin > 15 mg/dL	Diyare >2000 mL/gün veya ciddi karın ağrısı + ileus

GİS, gastrointestinal sistem

Tablo 7. Modifiye Seattle-Glucksberg genel evreleme sistemi

	EVRE		
DERECE	CİLT	KARACİĞER	BAĞIRSAK
I (hafif)	1-2	0	0
II (orta)	1-3	1	1 veya üst GIS tutulumu
III (ciddi)	2-3	2-4	2-3
IV (hayatı tehdit edici)	2-4	2-4	2-4

GİS, gastrointestinal sistem



Şekil 9. Cilt tutulumu yüzey alanı belirleme

III.BÖLÜM

AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI – PROFİLAKSİ

Allojenik HHT sonrasında orta derecede (derece 2) veya şiddetli (derece 3/4) aGVHH gelişmesi sağkalımda anlamlı derecede azalmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle GVHH'den korunmaya yönelik çalışmalar oldukça önemlidir.

Profilaksi GVHH'yi önlemede etkili olmasına rağmen, graft versus lösemi etkisini azaltmakta ve hastalık nüks oranını artırmaktadır. Graft versus lösemi etkisinin hastalık kontrolündeki potansiyel önemi bir çalışmada analiz edilmiştir. Akut lösemi hastalarının alındığı bu çalışmada 103 nakil merkezinde 103 singeneik ikizden yapılan HHT ile 1030 HLA-uyumlu vericiden yapılan allojenik HHT sonuçları karşılaştırılmıştır. 3 yıllık lösemi nüksü olasılığı, singeneik ikiz ve HLA-uyumlu vericiden yapılan allojenik HHT'de sırasıyla akut miyeloid lösemide %52'ye karşılık %16 ve kronik miyeloid lösemide %40'a karşılık %7 olmak üzere singeneik nakillerde daha yüksek bulunmuştur.

- **HLA-uyumlu vericiden yapılan allojenik HHT ile karşılaştırıldığında singeneik ikizlerden yapılan allojenik HHT sonrası nüks daha fazladır. Bu da graft versus lösemi etkisi ile açıklanmaktadır.**

PROFİLAKSİ REJİMİ SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

GVHH profilaksi rejimleri, immünolojik uyumun derecesine, hazırlama rejimine, greft kaynağına ve alıcı faktörlerine göre değişiklik gösterebilir:

İmmünolojik uyumun derecesi ve eşleşme

- HLA uyumlu kardeş/akraba donör
- HLA uyumlu akraba dışı donör
- Haploidentik donör
- HLA uyumsuz akraba dışı donör

Hazırlama rejimi

- Miyeloablatif hazırlama rejimi
- Miyeloablatif olmayan hazırlama rejimleri
 - Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi

- Miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi

Hematopoetik hücre kaynağı

- Periferik kan kök hücre grefti
- Kemik iliği kaynaklı greft
- Kord kanı kaynaklı greft

1. İmmünolojik uyumun derecesi ve eşleşme

GVHH profilaksisi tercihleri, immünolojik eşleşmenin derecesine göre değişir.

1. 1. HLA uyumlu kardeş donör

HLA tam uyumlu kardeş/akraba donör içeren HHT için, metotreksat + takrolimus veya siklosporin önerilir. Metotreksat + siklosporin ve metotreksat + takrolimus benzer sağkalım oranına sahiptir ancak randomize çalışmalar ve retrospektif çalışmalarda, takrolimus ile daha düşük bir aGVHH insidansı bildirilmiştir.

- **HLA uyumlu kardeş/akraba donör içeren HHT’de metotreksat + siklosporin ve metotreksat + takrolimus benzer sağkalım oranına sahiptir.**

1. 2. HLA uyumlu akraba dışı donör

HLA uyumlu ($\geq 9/10$ veya $\geq 7/8$ HLA alelleri) akraba dışı donör kullanılan HHT olguları için antitimosit globülin (ATG) olmadan metotreksat + kalsinörin inhibitörü yerine metotreksat + kalsinörin inhibitörüne ATG eklenmesi önerilir. Randomize çalışmalarda ATG eklenmiş veya eklenmemiş olgularda OS benzer bildirilmiş ancak ATG kullanılan hastalarda kGVHH insidansı daha düşük gözlenmiş ve daha az immünosüpresif tedavi gerektiği bildirilmiştir.

- **HLA uyumlu ($\geq 9/10$ veya $\geq 7/8$ HLA alel) akraba dışı donör greftleri için standart profilaksiye (kalsinörin inhibitörü + antimetabolit) ATG eklenmesi OS'yi etkilememekte ancak kGVHH'yi azaltmakta ve daha fazla hastanın immünosüpresif ilaçları bırakmasını sağlamaktadır.**

Akraba dışı nakillerde GVHH profilaksi çalışmaları:

Altı randomize çalışmanın (toplam 845 hasta) sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde GVHH profilaksi rejimine ATG dahil edilmesinin GVHH'yi azalttığı ve daha fazla

hastanın immünsupresif ilaçları bırakmasını sağladığı, ancak OS'yi iyileştirmediği tespit edilmiştir. ATG kullanımına bağlı olarak OS, engraftman, nüks veya nüks dışı mortalite (NRM) oranlarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş ancak ATG, daha düşük oranda aGVHH ile ilişkilendirilmiştir.

- **Metaanaliz: ATG eklenmesi aGVHH sıklığını azaltmaktadır.**

ATG kullanımı ayrıca hem kemik iliği hem de periferik kan greft kaynaklarıyla daha az oranda kGVHH ve daha düşük oranda yaygın kGVHH insidansı ile ilişkilendirilmiştir. ATG kullanımı ile CMV ve Epstein-Barr virüsünün (EBV) daha fazla reaktivasyonu tespit edilmiştir ancak bakteriyel enfeksiyonlarda, engraftman oranında veya nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık açısından farklılık tespit edilmemiştir. ATG kullanımı, nötrofil ve trombosit engraftmanında ılımlı gecikmeler ile ilişkilendirilmiştir (medyan 2,7'e karşılık 7,5 gün).

- **ATG hem kemik iliği hem de periferik kök hücre sonrası daha az kGVHH ve daha düşük oranda yaygın kGVHH insidansı ile ilişkilidir.**

- **ATG ile daha fazla oranda CMV ve EBV reaktivasyonu gözlenmektedir.**

- **ATG, nötrofil ve trombosit engraftmanını geciktirmektedir.**

Cochrane meta-analizine altı randomize kontrollü çalışma (568 hasta) analiz edilmiş ve ATG'nin OS'yi etkilemediği, ancak daha az oranda derece 2-4 aGVHH (rölatif risk: 0.68; aralık: 0.55-0.85) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

- **Cochrane meta-analizi: ATG, aGVHH riskini azaltmaktadır.**

ATG etkinliği değerlendiren faz 3 çalışmaları:

Çok merkezli bir faz 3 çalışmada, akut lösemi tanısı olan miyeloablatif hazırlama rejimi ile HHT sonrası siklosporin + metotreksat alan 161 hasta ATG'li veya ATG'siz kollara rastgele

atanmıştır. Medyan iki yıllık takip süresi sonrası ATG eklenmesi ile daha az oranda kGVHH (%32'ye karşı %69) ve daha yüksek oranda siklosporin bırakabilen hasta (%91'e karşı %39) rapor edilmiştir. İki kohortta benzer OS, nüks dışı sağkalım (RFS), aGVHH, CMV ve EBV reaktivasyonu oranları tespit edilmiştir ve nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık vakası iki grupta da gözlenmemiştir.

- **Faz 3 prospektif randomize çalışma: ATG, kGVHH riskini azaltmaktadır.**

Hematolojik malignite tanısı ile akraba dışı donörden miyeloablatif hazırlama rejimi veya miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi ile HHT uygulanan 203 hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışmada, ATG alan grupta 12 ayda immünosupresif tedaviyi kesme olasılığı daha yüksek (%37'ye karşı %16) ve daha az kGVHH gözlenmiştir ancak OS, NRM, nüks, greft yetmezliği veya aGVHH'nin şiddeti açısından kollar arasında fark gözlenmemiştir. EBV reaktivasyonu ATG kolunda daha yaygın (20'ye karşı 2 hasta) olup bir hasta EBV reaktivasyonundan ölmüştür.

- **ATG ile EBV reaktivasyonu daha yüksek.**

HLA uyumlu akraba dışı donör greftleri alan 180 hastanın yer aldığı başka bir faz 3 çalışmada, metotreksat + takrolimus ile siklosporin arasında OS, RFS, toksisite, enfeksiyonlar veya lösemi nüksü açısından farklılık tespit edilmemiştir ancak takrolimus alan grupta daha az derece 2-4 aGVHH bildirilmiştir (%56'ya karşı %74).

- **HLA uyumlu akraba dışı donör greftleri alan hastalarda, metotreksat + takrolimus ile siklosporin karşılaştırıldığında takrolimus alan grupta daha az derece 2-4 aGVHH bildirilmiştir (%56'ya karşı %74).**

1. 3. Haploidentik donör

Haploidentik HHT için, diğer immünsupresif rejimler yerine bir kalsinörin inhibitörü + mikofenolat mofetile nakil sonrası siklofosfamid (PTCy) eklenmesi önerilir. Bu öneri, daha az GVHH, daha az nüks, daha az NRM ve PTCy ile daha iyi OS eğilimine dayanmaktadır.

- **Haploidentik HHT’de kalsinörin inhibitörü + mikofenolat mofetile nakil sonrası siklofosfamid eklenmesi sağkalımı artırmaktadır.**

Haploidentik HHT yapılan remisyondaki akut miyeloid lösemi hastalarında profilaktik rejimler retrospektif analiz edilmiştir. PTCy profilaksisi ATG rejimine üstün bulunmuştur. PTCy tabanlı profilaksi alan 193 hasta ile ATG bazlı profilaksi alan 115 hasta karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların yaklaşık yarısı miyeloablatif hazırlama rejimi aldı. PTCy grubundaki hastalar ayrıca mikofenolat mofetil + siklosporin (%62) veya mikofenolat mofetil + takrolimus (%28) alırken, ATG grubundaki hastalar ayrıca siklosporin, metotreksat ve/veya basiliksimab dahil olmak üzere üç ila beş ilaç daha almıştır. ATG bazlı profilaksi ile karşılaştırıldığında, PTCy daha az derece 3-4 aGVHH (%5'e karşı %12) ve daha uzun GVHH olmaksızın sağkalım veya RFS, lösemisiz sağkalım ve daha düşük NRM oranı ile ilişkili bulunmuştur. PTCy ile 2-yıllık OS'de iyileşme eğilimi tespit edilmiştir.

- **Haplo HHT’de PTCy eklenmesi aGVHH’yi azaltmaktadır.**

Hem miyeloablatif hazırlama rejimi hem de miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi kullanılan haplo HHT’de PTCy etkinliğini değerlendiren çalışmalar:

Miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile yapılan haploidentik HHT’de PTCy alan 271 yetişkinin (50 ila 75 yaş) retrospektif analizinde, hastaların %33’ünde aGVHH ve %10’unda kGVHH tespit edilmiştir; %3 derece 3-4 GVHH; ve altı ayda %8 NRM bildirilmiştir. Şiddetli GVHH, NRM, PFS ve OS oranlarında yaşa göre farklılık tespit edilmemiştir.

Miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi, haplo greftler ve PTCy bazlı profilaksi ile tedavi edilen hematolojik malignitesi olan 67 hastanın katıldığı tek merkezli bir çalışmada, 2 yıllık OS %36, 2 yıllık EFS %26, 1 yıllık NRM %15 ve 1 yıllık nüks %51 tespit edilmiştir.

Ayrıca derece 2-4 aGVHH %34, derece 3-4 aGVHH %6 ve kGVHH oranları düşük idi. Diğer sonuçlar arasında %87 engraftman, %34 derece 2-4 aGVHH ve %6 derece 3-4 aGVHH ve düşük kGVHH oranları bildirilmiştir.

PTCy'nin kullanılmadığı profilaksiler eşliğinde miyeloablative hazırlama rejimi ile haplo HHT sonrası tespit edilen NRM ve GVHH oranları nispeten daha yüksek idi. Bununla birlikte, PTCy'nin profilaksi rejimine dahil edilmesinden sonra, miyeloablative hazırlama rejimi ile haploidentik HHT sonrası sonuçlar, standart profilaksi (kalsinörin inhibitörü + bir antimetabolit) eşliğinde HLA uyumlu kardeş HHT sonuçları ile GVHH oranları bakımından benzer bulunmuştur.

Profilaksiye PTCy eklenmesi ile

- **Haplo ile HLA uyumlu kardeş nakil sonrası GVHH oranları benzer olmaktadır.**

Çok merkezli bir çalışmada PTCy 92 yetişkinde (45'i kardeş donör ve 47'si akraba dışı donör) miyeloablative hazırlama rejimi sonrası kullanılmıştır. 2 yıllık DFS ve OS sırasıyla %62 ve %67; derece 2-4 aGVHH %51 ve derece 3-4 aGVHH %15 tespit edilmiştir. 2 yıldan fazla hayatta kalan hastalar arasında kGVHH'nin kümülatif insidansı %14 rapor edilmiştir.

Tek merkezli bir çalışmada, TBI tabanlı miyeloablative hazırlama rejimi kullanılan 30 HHT sonuçları bildirilmiştir. 2 yıllık OS %78, DFS %73, NRM %3 ve nüks %24 olarak bildirilmiştir. Ayrıca %43 derece 2-4 aGVHH, %23 derece 3-4 aGVHH ve %56 kGVHH (%10'unda şiddetli) tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, HLA uyumlu akraba dışı greftleri kullanılarak yapılan miyeloablative HHT sonuçlarına benzerdir.

Başka bir çalışmada PTCy eklenmesi sonrası haploidentik HHT ile OS, HLA uyumlu kardeş donor greftleri alan 176 hastanın kine benzer tespit edilmiş ancak 2-4. derece aGVHH insidansı önemli ölçüde daha düşük rapor edilmiştir.

Profilaksiye PTCy eklenen Haplo HHT ile HLA uyumlu kardeş HHT sonuçları

- **OS benzer**
- **aGVHH daha düşük**

1. 4. Diğer alternatif donörler

HLA uyumsuz akraba dışı donör veya kord kanı greftleri gibi diğer alternatif donörler için henüz fikir birliğine varılmış bir GVHH profilaksi rejimi yoktur. Bununla birlikte, GVHH riski immünolojik farklılıklar arttıkça artar.

- İmmünolojik farklılıklar arttıkça GVHH riski artar.

2. HAZIRLAMA REJİMİ

2. 1. Miyeloablatif hazırlama

Miyeloablatif hazırlama rejimleri, geri dönüşümsüz sitopeni yapar ve kök hücre desteği zorunludur. Genelde <55 yaş hastalar için uygundur. Kemik iliğinin hematopoetik fonksiyonu yüksek doz kemoterapi/TBI ile geri dönüşümsüz olarak harap edilir. Engraftman hızlı olarak gerçekleşir. Donör kök hücreleri verilmeden önce, son kemoterapi dozundan sonra en az 36 saat beklenerek ilacın dolaşımdan elimine olması beklenir.

Miyeloablatif olması için hazırlama rejiminin aşağıdakilerden en az birini içermesi gerekir:

- TBI ≥ 5 Gy (tek fraksiyon) veya TBI ≥ 8 Gy (fraksiyone)
- Busulfan > 8 mg/kg
- Melfalan > 140 mg/m²
- Thiotepa ≥ 10 mg/kg

Miyeloablatif hazırlama rejimi ile allojenik HHT pratiğinde, meta-analiz ve retrospektif çalışma sonuçlarında benzer OS ancak daha az şiddetli GVHH oranlarına yol açması nedeniyle kalsinörin inhibitörü + mikofenolat mofetil yerine kalsinörin inhibitörü + metotreksat ile profilaksi yapılması önerilmektedir. Ancak metotreksat ile ilişkili daha yüksek mukozit oranları görülmesi nedeniyle; bunu önlemek için mikofenolat mofetil de bazı merkezler tarafından tercih edilmektedir.

- **Miyeloablatif hazırlama rejimi ile allojenik HHT pratiğinde kalsinörin inhibitörü + metotreksat, kalsinörin inhibitörü + mikofenolat mofetil ile karşılaştırıldığında benzer OS ancak daha az şiddetli GVHH ile ilişkilidir.**

Meta-analizler, metotreksat ile karşılaştırıldığında mikofenolat mofetilin benzer OS, daha hızlı engraftman, daha az mukozit ancak daha fazla derece 3-4 aGVHH ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle metotreksat kontrendikasyonu olan veya hızlı engraftmana ihtiyaç duyan hastalarda (örneğin aspergillozlu hastalar), metotreksat yerine mikofenolat mofetil tercih edilebilir.

- **Proflaksi olarak metotreksat ile (mikofenolat mofetile göre):**
 - Mukozit oranı daha yüksek
 - Engraftman daha geç
 - Derece 3-4 aGVHH daha az
 - OS benzer

Üç randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi (174 hasta), mikofenolat mofetil ile metotreksat arasında OS, nüks, aGVHH, kGVHH veya nötrofil engraftmanı bakımından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Analiz aynı zamanda mikofenolat mofetilin daha hızlı trombosit engraftmanı, daha düşük şiddetli mukozit insidansı ve daha az oranda parenteral beslenme ihtiyacı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Mikofenolat mofetil metaanalizi:

- **Trombosit engraftmanı daha hızlı, şiddetli mukozit insidansı daha düşük ve parenteral beslenme ihtiyacı daha az.**
- **Hızlı engraftmana ihtiyaç duyan hastalarda (örneğin aspergillozlu hastalar), metotreksat yerine mikofenolat mofetil tercih edilebilir.**

Randomize kontrollü ve diğer çalışmaları içeren bir meta-analiz de OS sonuçlarında bir fark olmadığını bildirmiştir. Mikofenolat mofetil daha az mukozit (RR: 0,35) ve daha hızlı

engraftman (ortalama fark 3,6 gün) ancak daha fazla derece 3-4 aGVHH (RR: 1.61) ile ilişkili bulunmuştur.

Miyeloablatif hazırlama rejimi ile yapılan HHT için metotreksat ve mikofenolat mofetili karşılaştıran diğer çalışmalar:

HLA uyumlu kardeş donör greftleriyle miyeloablatif hazırlama rejimi kullanarak HHT yapılan hastalarda yapılan bir faz 3 çalışma erken sonlandırıldı. Çünkü, siklosporin + mikofenolat mofetilin, siklosporin + metotreksata göre daha hızlı engraftman ve daha az mukozit ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Siklosporin + metotreksat alan grupla (n=19) karşılaştırıldığında, mikofenolat mofetil alan hastalarda (n=21) ciddi mukozit insidansı daha düşük (%65'e karşı %21) ve nötrofil engraftmanına kadar geçen süre (11'e karşı 18 gün) daha kısa tespit edilmiştir; ancak 100. günde OS ve aGVHH insidansı her iki kolda benzer rapor edilmiştir.

HLA uyumlu kardeş donör greftleri kullanılarak miyeloablatif hazırlama rejimi ile HHT yapılan hastaların retrospektif analizinde siklosporin + mikofenolat mofetil ile siklosporin + metotreksat karşılaştırıldığında OS açısından bir fark olmadığı tespit edilmiştir ancak mikofenolat mofetil ile daha hızlı engraftman, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha fazla şiddetli (derece 3-4) aGVHH ile ilişkili bulunmuştur. OS, NRM veya nüks açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiş ancak mikofenolat mofetil ile daha hızlı nötrofil engraftmanı (medyan 11'e karşı 19 gün) ve trombosit engraftmanı (medyan 19'a karşı 25 gün), daha az oranda şiddetli mukozit (%19'a karşı %53) ve daha kısa hastanede kalış süresi (medyan 25'e karşı 36 gün) rapor edilmiştir. Bununla birlikte, çok değişkenli analizlerde derece 3-4 aGVHH riskinin arttığı bildirilmektedir (HR 2,92) ancak derece 2-4 kGVHH'de herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir.

- **Mikofenolat mofetil ile hastanede kalış süresi kısalmaktadır.**

Randomize faz 2 çalışmada, takrolimus + metotreksat ile tedavi edilen 47 hasta ile takrolimus + mikofenolat mofetil ile tedavi edilen 42 hasta arasında OS, RFS, NRM, nüks veya nötrofil engraftman süresi açısından hiçbir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Mikofenolat mofetil alan grupta ciddi mukozit oranı daha düşük, narkotik analjezik, parenteral beslenme ihtiyacı ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. 100. günde derece 2-4 aGVHH benzer oranda ancak mikofenolat mofetil alan grupta derece 3-4 aGVHH daha fazla

tespit edilmiştir (%19'a karşılık %4). HLA uyumlu kardeş donör greftlerinin etkileri önemli ölçüde farklılık göstermemiştir (%11'e karşı %4) ancak farklılık ağırlıklı olarak HLA uyumlu akraba dışı donör greftlerinde görülmüştür (%26'ya karşı %4). Mikofenolat mofetil ile tedavi edilen hastalarda trombosit engraftmanı daha erken olmuştur.

- **Takrolimus + metotreksat ile takrolimus + mikofenolat mofetil karşılaştırıldığında derece 3-4 aGVHH oranı HLA uyumlu kardeş donör grefti kullananlarda %11'e karşı %4, HLA uyumlu akraba dışı donör grefti kullananlarda %26'ya karşı %4.**
- **Mikofenolat mofetil ile özellikle akraba dışı HHT'da ciddi aGVHH (derece 3-4) daha fazla (%26'ya karşı %4).**

2. 2. Miyeloablatif hazırlama rejimi dışı rejimler

Miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi, daha az oranda sitopeni yapar, kök hücre desteği olmaksızın hematopoez başlayabilir. Allojenik HHT'nin morbidite ve mortalitesini azaltmak üzere geliştirilmiştir. İleri yaş ve komorbiditesi olan hastalar için uygundur. Konak kemik iliği tamamen hasara uğratılmaz.

Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi, geri dönüşümsüz sitopeniye neden olabilir ve kök hücre desteği yapılmalıdır. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinde kullanılan TBI veya alkilleyici ajan miyeloablatif rejimde kullanılan doza göre en az %30 daha düşüktür. TRM; miyeloablatif hazırlama rejimleri ile karşılaştırıldığında azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile yapılan nakillerde daha az oranda görülür.

Miyeloablatif olmayan hazırlama rejimlerin kullanılması aGVHH'nin ağırlığını ve insidansını azaltan bir faktördür. Alıcının verici hücrelerine karşı toleransını artırmada faydalı olabilir.

Miyeloablatif olmayan veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi kullanarak allojenik HHT uygulanan yetişkinler için, kalsinörin inhibitörü + metotreksat yerine kalsinörin inhibitörü + mikofenolat mofetil önerilir. Hiçbir faz 3 çalışması bu ortamda mikofenolat mofetil ile metotreksatı doğrudan karşılaştırmamıştır ancak öncelikle metotreksata göre daha hızlı engraftman ve daha az mukozit ile ilişkili olması ve miyeloablatif hazırlama rejimlerine göre GVHH'nin daha az olması nedeniyle, miyeloablatif olmayan veya azaltılmış yoğunluklu

hazırlama rejimi kullanan allojenik HHT ile profilakside kalsinörin inhibitörü + mikofenolat mofetil yaygın olarak benimsenmiştir.

- **Miyeloablatif olmayan veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri sonrası HHT’de kalsinörin inhibitörü + mikofenolat mofetil önerilir.**

Miyeloablatif hazırlama rejimi dışı HHT için metotreksat ve mikofenolat mofetili karşılaştıran çalışmalar:

Bir meta-analiz, lösemi veya miyelodisplastik neoplazi (MDS) tanısı olan azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile allojenik HHT uygulanan 1564 yetişkin hastada grubunda OS, hastalıksız sağkalım (DFS) veya kGVHH açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmada GVHH profilaksisine dayalı dört hasta grubu karşılaştırılmıştır: mikofenolat mofetil + takrolimus, mikofenolat mofetil + siklosporin, metotreksat + takrolimus ve metotreksat + siklosporin. HLA uyumlu kardeş donör greft alıcılarında GVHH oranları da dahil olmak üzere sonuçlarda anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir. Bununla birlikte, metotreksat + takrolimus ile karşılaştırıldığında HLA uyumlu akraba dışı donör greft alıcıları için, mikofenolat mofetil + siklosporin ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek bir NRM oranı (HR 1,48) ve daha düşük nüks oranına (HR 0,53) yönelik bir eğilim gözlenmiş ancak bu OS’yi etkilememiştir. Mikofenolat mofetil aynı zamanda daha fazla derece 2-4 aGVHH (RR 1.78) ve derece 3-4 aGVHH (RR 1.93) ile de ilişkili bulunmuş ancak daha hızlı nötrofil engraftmanı tespit edilmiştir.

Metanalizlerde hem miyeloablatif hem de miyeloablatif olmayan hazırlama rejimini içeren HHT’de mikofenolat mofetil ile metotreksata göre benzer sağkalım, daha hızlı engraftman, daha az mukozit, ancak mikofenolat mofetil ile daha fazla derece 3-4 aGVHH rapor edilmiştir.

- **Mikofenolat mofetil profilaksisi ile daha fazla derece 3-4 aGVHH gözlenmektedir.**

Çok merkezli, randomize faz 2 çalışmada, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile HHT uygulanan hastalarda, PTCy ile diğer GVHH profilaksi rejimleri karşılaştırılmıştır. Hastalar rastgele olarak (1:1:1) takrolimus + mikofenolat mofetil + PTCy veya takrolimus + metotreksat + borteomib veya takrolimus + mikofenolat mofetil + maraviroc; her grup ayrı ayrı bir kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu kontrol grubu aynı uygunluk kriterlerini karşılayan ancak diğer kurumlarda takrolimus + metotreksat ile tedavi edilen 224 hastadan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sadece PTCy ile daha üstün RFS bildirilmiştir (HR 0,72). PTCy ile tedavi edilen hastalardaki yan etkiler diğer rejimlere benzer gözlenmiştir. Bunlar esas olarak da hematolojik yan etkiler olup %13'ü 3. derece ve %73'ü 4. derece şeklinde rapor edilmiştir.

3. Hematopoetik Hücre Kaynağı

Periferik kan grefti kullanılarak yapılan HHT takrolimus veya siklosporin + metotreksat veya mikofenolat mofetil ile tedavi kabul edilebilir.

Bir kayıt çalışmasında 2000-2013 yılları arasında lösemi veya MDS tanısı nedeniyle HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı periferik kan greftleri kullanılarak azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile HHT yapılan hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmada 1564 erişkin hasta dört gruba ayrılmıştır: mikofenolat mofetil + takrolimus, mikofenolat mofetil + siklosporin, metotreksat + takrolimus veya metotreksat + siklosporin. GVHH profilaksi rejimleri arasında OS, DFS veya kGVHH açısından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, akraba dışı grupta, metotreksat + takrolimus ile karşılaştırıldığında mikofenolat mofetil + siklosporin ile daha fazla NRM (HR 1,48) ve daha fazla oranda derece 2-4 aGVHH (RR: 1,78) ve derece 3-4 aGVHH (RR: 1,93) riski rapor edilmiştir.

- **Periferik kan grefti kullanılarak yapılan akraba dışı HHT'de, metotreksat + takrolimus ile karşılaştırıldığında mikofenolat mofetil + siklosporin ile daha fazla NRM, derece 2-4 aGVHH ve derece 3-4 aGVHH rapor edilmiştir.**

Retrospektif bir çalışmada, hematolojik malignite nedeniyle HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı donörlerden granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilize periferik kan greftleri kullanılarak miyeloablative hazırlama rejimi ile HHT sonrası metotreksat + takrolimus veya siklosporin alan 456 hasta sonuçları karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli analizde OS, DFS,

nüks, NRM, aGVHH veya kGVHH bakımından takrolimus ile siklosporin arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

- **Periferik kan grefti kullanılarak yapılan kardeş veya akraba dışı HHT’de metotreksat + takrolimus ve metotreksat + siklosporin karşılaştırıldığında; OS, DFS, nüks, NRM, aGVHH veya kGVHH bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.**

4. Diğer Hususlar

Böbrek fonksiyonları sınırda olan veya metotreksat kullanımını engelleyen sıvı koleksiyonu olan hastalarda, GVHH profilaksi için mikofenolat mofetil ve/veya sirolimus düşünülebilir.

- **Sınırlı böbrek fonksiyonuna sahip olan hastalarda, mikofenolat mofetil ve/veya sirolimus profilaksisi kullanılabilir.**

PROFİLAKSİ REJİMLERİ

Allojenik HHT sonrası GVHH’nin profilaksisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan (T hücre depresyonu) olmak üzere 2 temel yaklaşım vardır.

1) Farmakolojik önlem:

- Kalsinörin inhibitörleri: siklosporin veya takrolimus
- Antimetobolitler: metotreksat veya mikofenolat mofetil
- mTOR inhibitörleri: Sirolimus
- Glukokortikoidler
- İn vivo T hücre depresyonu
 - ATG
 - PTCy
- Diğer: Abatacept, sitagliptin, tosilizumab

2) Farmakolojik olmayan önlem:

- T hücre depresyonu
 - Ex vivo (vücut dışında) T hücre depresyonu

- GVHH profilaksisinde verici allojenik hücre süspansiyonundan T-lenfositlerinin selektif veya selektif olmayan ex-vivo yöntemler kullanılarak deplesyonu
- Mümkün olan en iyi vericinin seçilmesi
 - HLA farklılığı olmamalı
 - Cinsiyet farklılığı (kadından erkeğe transplant) olmamalı
 - CMV negatif verici kullanılması
- Hazırlama rejimi yoğunluğun azaltılması
- Bağırsak dekontaminasyonu
 - Antibiyotik
 - Bağırsak dekontaminasyonu ile birlikte laminar air flow koruyucu izolasyon yapılması

Tablo 8. GVHH profilaksisinde kullanılan yöntemler

GVHH Profilaksi	
Farmakolojik önlem	Farmakolojik olmayan önlem
• Kalsinörin inhibitörleri: siklosporin veya takrolimus • Antimetabolitler: metotreksat veya mikofenolat mofetil • mTOR inhibitörleri: Sirolimus • Glukokortikoidler • İn vivo T hücre deplesyonu ○ ATG ○ PTCy • Diğer: Abatacept, sitagliptin, tosilizumab	• T hücre deplesyonu • Ex vivo (vücut dışında) T hücre deplesyonu • Uygun verici seçimi ○ HLA uyumlu • Hazırlama rejimi yoğunluğun azaltılması • Bağırsak dekontaminasyonu ○ Antibiyotik

ATG, antitimosit globulin; GVHH, graft versus host hastalığı; HLA, insan lökosit antijeni; PTCy, transplant sonrası siklofosfamid

FARMAKOLOJİK İNHİBİSYON

T lenfositleri, GVHH patofizyolojisinin temel bileşenleridir. T hücre deplesyonu, in vivo veya ex vivo tekniklerle gerçekleştirilebilir. GVHH için profilaksi, in vivo veya ex vivo T hücre deplesyonu olsun ya da olmasın, farmakolojik ajanlar kullanılarak donör T hücrelerinin inhibisyonuna odaklanır.

Farmakolojik GVHH profilaksisinin temel dayanağı, bir kalsinörin inhibitörü (yani siklosporin veya takrolimus) ve bir antimetabolitin (örneğin metotreksat veya mikofenolat mofetil) kombinasyonudur. Çoğu durumda, bu omurgaya başka ajanlar eklenebilir veya değiştirilebilir.

- **GVHH profilaksisinde bir kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus) ve bir antimetabolitin (metotreksat veya mikofenolat mofetil) kombinasyonu ana omurgayı oluşturur.**

İmmüsupresif omurga

GVHH profilaksisi için, tek başına bir kalsinörin inhibitörü veya tek başına bir antimetabolit yerine bir kalsinörin inhibitörü + bir antimetabolit önerilir. Bu öneri, her iki ajanın tek başına kullanılmasına kıyasla kombinasyonla daha yüksek OS ve daha az aGVHH oranı esasına dayanmaktadır. Çoğu zaman kalsinörin inhibitörü olarak takrolimus veya siklosporin kullanılırken, antimetabolit olarak metotreksat ya da mikofenolat mofetil kullanılır.

- **Bir kalsinörin inhibitörü + bir antimetabolitin birlikte kullanılması her iki ajanın tek başına kullanılmasına kıyasla daha yüksek OS ve daha az aGVHH oranı ile ilişkilidir.**

Kalsinörin inhibitörü ve antimetabolit kombinasyonunun kullanımını destekleyen kanıtlar şu şekildedir:

Faz 3 çalışmada, tek başına siklosporin ile karşılaştırıldığında siklosporin + metotreksat kombinasyonu ile daha yüksek OS oranı ve daha düşük aGVHH insidansı gözlenmiştir. HLA tam uyumlu kardeş donör greftleri ve miyeloablatif hazırlama rejimi ile allojenik HHT yapılan 93 hastada, tek başına siklosporin ile karşılaştırıldığında siklosporin + metotreksat kombinasyonu ile 15 aylık OS'nin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%80'e karşı %55); bu fark, tek başına siklosporin kullanımı sonrası ölüm açısından 2,4 kat rölatif riske karşılık gelmektedir. Siklosporin + metotreksat kombinasyonu ayrıca daha az oranda derece ≥ 2 aGVHH ile ilişkilendirilmiştir (%33'e karşı %54); tek başına siklosporin için rölatif risk 2,06 (aralık: 1,08-3,88) olarak bildirilmiştir. Tek başına siklosporin alan yedi hastada derece 4 aGVHH gözlenirken siklosporin + metotreksat kombinasyonu ile derece 4 aGVHH bildirilmemiştir.

HLA tam uyumlu kardeş donörden miyeloablative hazırlama rejimi ile allojenik HHT yapılan olgularda

- **Tek başına siklosporin profilaksisi alanlarda**
 - 15 aylık OS %55; derece ≥ 2 aGVHH %54
- **Siklosporin + metotreksat kombinasyonu alanlarda**
 - 15 aylık OS %80; derece ≥ 2 aGVHH %33

Miyeloablative hazırlama rejimi ile HHT uygulanan 46 hastayı tek başına metotreksata karşı siklosporin + metotreksat kombinasyonuna rastgele atayan bir çalışmada, kombinasyon rejimi ile daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Tek başına metotreksat ile karşılaştırıldığında, kombinasyonla 2 yıllık OS'de iyileşme eğilimi (%82'ye karşı %60) ve daha az derece 2-4 aGVHH (%18'e karşı %53), daha az enfeksiyon ve benzer oranda kGVHH rapor edilmiştir. Siklosporin + metotreksat profilaksisi verilen hiçbir hastada derece 3-4 aGVHH gelişmez iken, tek başına metotreksat profilaksisi ile üç hastada derece 3 aGVHH ve altı hastada derece 4 aGVHH ile gözlenmiştir. Uzun takip sonuçlarına bakıldığında, 4 yıllık OS (siklosporin + metotreksat ile %73'e karşılık tek başına metotreksat ile %58) ve kGVHH insidansı (%58'e karşılık %38) bakımından çalışma kolları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Diğer bir çok çalışma da kalsinörin inhibitörü + antimetabolit kombinasyonunun GVHH profilaksisi için monoterapiden daha üstün olduğu sonucunu desteklemektedir.

Miyeloablative hazırlama rejimi ile allojenik HHT yapılan olgularda

- **Tek başına metotreksat profilaksisi alanlarda**
 - 2-yıllık OS %60 ve derece 2-4 aGVHH %53
- **Siklosporin + metotreksat kombinasyonu alanlarda**
 - 2-yıllık OS %82 ve derece 2-4 aGVHH %18

Tablo 9. Çeşitli GVHH profilaksi rejimleri sonrası GVHH ve OS oranları

Yazar	Hastalık	n	Tedavi	aGVHH	kGVHH	Sağkalım
Ramsay	Malign ve benign hastalık	32	Mtx+ATG+GK	%21*	%6	%52
		35	Mtx	%48	%9	%44
Storb	Aplastik anemi	22	Mtx+CsA	%18*	%58	%73
		24	Mtx	%53	%36	%58
Storb	Akut lösemi ve KML	43	Mtx+CsA	%33*	%26	%65
		50	CsA	%54	%24	%54
Forman	Malign ve benign hastalık	53	Mtx+GK	%47*		%53
		54	CsA+GK	%28		%57
Storb	Malign ve benign hastalık	59	Mtx+CsA+GK	%46*	%62	%52
		63	Mtx+CsA	%25	%40	%46
Chao	Hematolojik malignite	74	CsA+GK	%23*	%60	%59
		75	Mtx+CsA+GK	%9	%57	%46

CsA, siklosporin; GK, glukokortikoid; KML, kronik miyeloid lösemi; Mtx, metotreksat

Farmakolojik GVHH Profilaksisinde Kullanılan Ajanlar

1. 1. Glukokortikoidler

Glukokortikoid standart profilaktik rejimin bir parçası değildir ancak metotreksatı tolere edemeyen hastalar ve VOD/SOS riski gibi metotreksat kullanımıyla ilgili endişelerin varlığında kullanılabilir.

- Kortikosteroidler GVHH profilaksisinin standart bir ajanı değildir.**

Kombinasyonun etkinliği; siklosporin, metotreksat ve prednizon ya da siklosporin ve prednizon verilen hastaların rastgele seçildiği, lösemi ya da lenfoma nedeniyle HLA tam uyumlu kardeşten allojenik HHT yapılan 150 hastanın yer aldığı kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. Siklosporin, metotreksat ve prednizon alan hastalarda, siklosporin ve prednizon alanlara göre evre 2-4 aGVHH insidansı belirgin olarak daha düşük saptanmıştır (%9'a karşılık

%23). aGVHH'nın düşük insidansı, altta yatan hastalığın yüksek nüks oranı ile sonuçlanmamıştır. İki grupta da 3 yıllık DFS oranları aynı saptanmıştır (%64'e karşılık %59).

- **Siklosporin, metotreksat ve prednizon alan hastalarda, siklosporin ve prednizon alanlara göre evre 2-4 aGVHH insidansı belirgin olarak daha düşük (%9'a karşılık %23), 3 yıllık DFS aynı saptanmıştır (%64'e karşılık %59).**

Bir faz 3 çalışmada uzun siklosporin + metotreksat ile siklosporin + metotreksat+ metil prednizolon karşılaştırılmıştır. Metil prednizolon + siklosporin ve metotreksat alan hastalarda daha yüksek OS (%55'e karşı %20) ve RFS (%49'a karşılık %15) bildirilmiştir. Metil prednizolon verilmeyen grupta geç nüks dışı mortalite daha fazla gözlenmiştir (transplantasyondan >15 yıl sonra 11'e karşı 0 ölüm) ancak hastalık nüksü veya ikincil malignite oranlarında farklılık tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak siklosporin + metotreksat ile olan standart profilaksiye glukokortikoid eklenmesinin etkinliği açık değildir. Glukokortikoid eklenmesinin orta ve yaygın aGVHH riskini azalttığı meta-analizlerde gösterilmiş olmasına rağmen, bu ilaçların kullanımı OS, DFS ya da relaps insidansında değişikliğe neden olmamıştır.

- **Siklosporin/metotreksat ile olan standart profilaksiye glukokortikoid eklenmesinin orta ve yaygın aGVHH riskini azalttığı meta-analizlerde gösterilmiş olmasına rağmen, bu ilaçların kullanımı OS, DFS ya da relaps insidansında değişikliğe neden olmamıştır.**

- **Steroidlerin aGVHH tedavisinde etkinliğine rağmen profilakside etkinliği tartışmalıdır.**
- **Prednizolonun metotreksat ve siklosporine eklenmesinin aGVHH'den korunmada belirgin bir etkisi saptanmamıştır.**

1. 2. Kalsinörin inhibitörleri

GVHH'yi önlemenin birincil farmakolojik stratejisi, sitoplazmik enzim kalsinörin inhibisyonudur. T hücresi aktivasyonu büyük ölçüde kalsinörin ve T hücresi reseptörünün (TCR) kalsiyuma bağımlı sinyal iletim yollarına bağlıdır.

Kalsinörin inhibitörleri arasında siklosporin, takrolimus, pimekrolimus ve voklosporin sayılabilir. Bunların arasında takrolimus ve siklosporin HHT sonrası GVHH profilaksi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılanlarıdır.

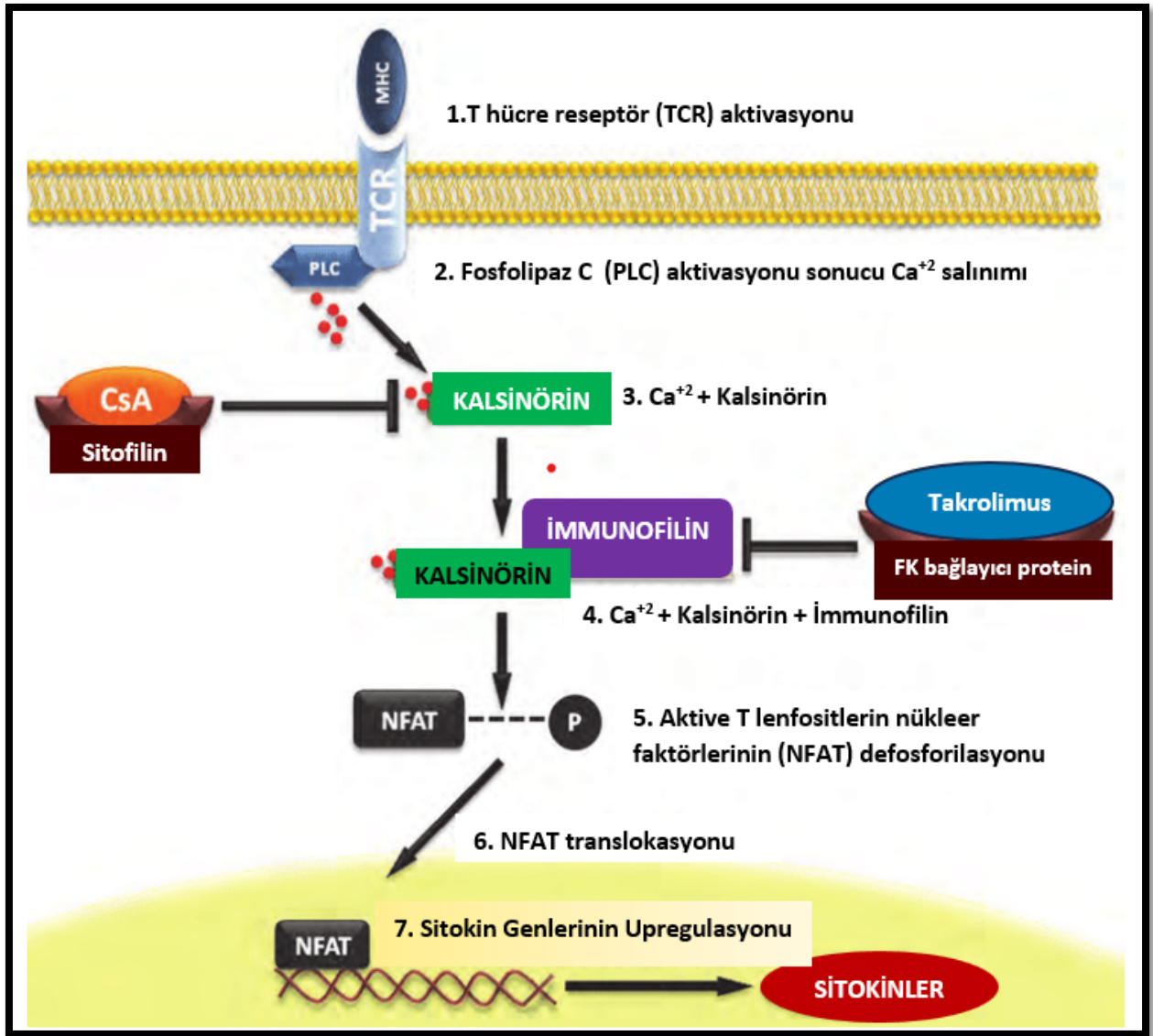
- **Kalsinörin inhibitörleri: siklosporin, takrolimus, pimekrolimus ve voklosporin**

Takrolimus ve siklosporin, yapısal olarak farklıdır ancak benzer etki mekanizmalarına sahiptirler:

T lenfositlerde TCR aktivasyonu sonucu Fosfolipaz C aktivasyonu sonucu kalsiyum salınımı olur. Kalsiyum da kalmoduline (siklofilin/FKBP) bağlanır. Bu da kalmodulinin kalsinörine bağlanmasına yol açar. Aktive edilmiş kalsinörin, aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünün sitoplazmik birimini (NF-AT) defosforile eder; bu, NF-AT'nin sitoplazmadan çekirdeğe translokasyonunu mümkün kılar ve IL-2, TNF- α , IL-3, IL-4, CD40L, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve IFN- γ dahil olmak üzere önemli lenfosit sitokinlerini kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive etme yetkinliğini sağlar.

Hem siklosporin hem de takrolimus siklofilinle ilişkili proteinleri bağlar (yani sırasıyla siklofilin ve FK bağlayıcı proteinler [FKBP]). Kalsinörin inhibitörü - siklofilin kompleksi, kalsinörine bağlanır ve onu inhibe eder bu da nükleer translokasyonu ve NF-AT'nin transkripsiyonel aktivasyonunu ve T lenfositlerin proliferasyonunu bloke eder.

- **Siklosporin-A, Siklofiline bağlanır.**
- **Takrolimus (Tac, FK506) FK Bağlayıcı proteine bağlanır.**



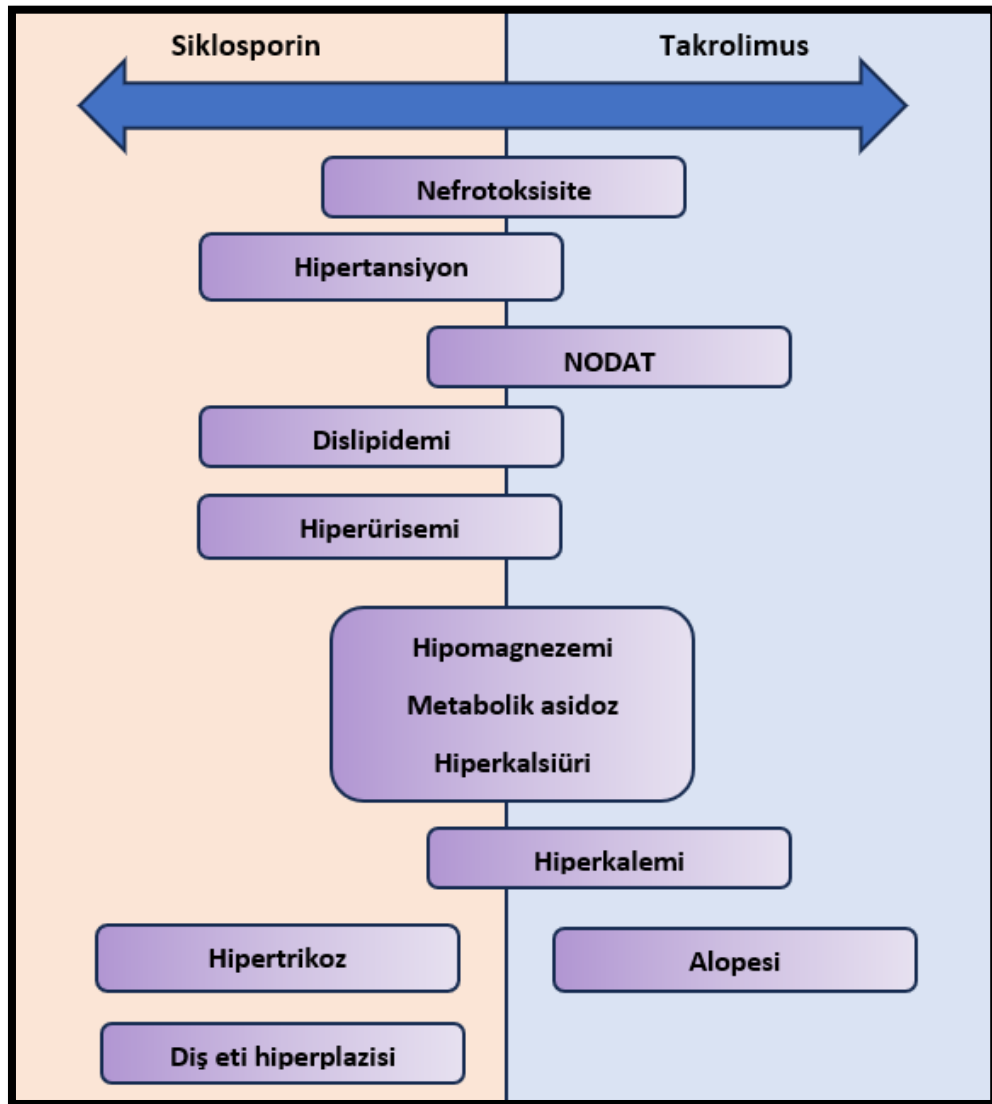
Şekil 10. Siklosporin ve takrolimus etki mekanizması

Siklosporin ve takrolimus,

- T hücre proliferasyonunu inhibe eder.
- IL-2, TNF- α , IL-3, IL-4, CD40L, GM-CSF ve IFN- γ salınımını önler.
- IL-2 salınımının inhibe edilmesi T lenfosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu inhibe eder.
- B hücrelerini aktive eden faktörlerin salınımını baskılar.

Takrolimus ve siklosporin benzer klinik özellik, etkinlik ve toksisite profiline sahiptir. Allojenik HHT’de GVHH profilaksisi için bir kalsinörin inhibitörü seçimi büyük ölçüde kurumsal tercihlere göre yönlendirilir.

Kalsinörin inhibitörlerinin yaygın yan etkileri hipomagnezemi, hiperkalemi, hipertansiyon ve nefrotoksisiteyi içerir. Nadiren, bu kalsinörin inhibitörleri HHT ile ilişkili trombotik mikroanjyopatinin ve nörotoksitenin yaşamı tehdit eden komplikasyonları ile ilişkilidir.



Şekil 11. Siklosporin ve takrolimus toksisiteleri

NODAT, transplant sonrası yeni başlangıçlı diyabetes

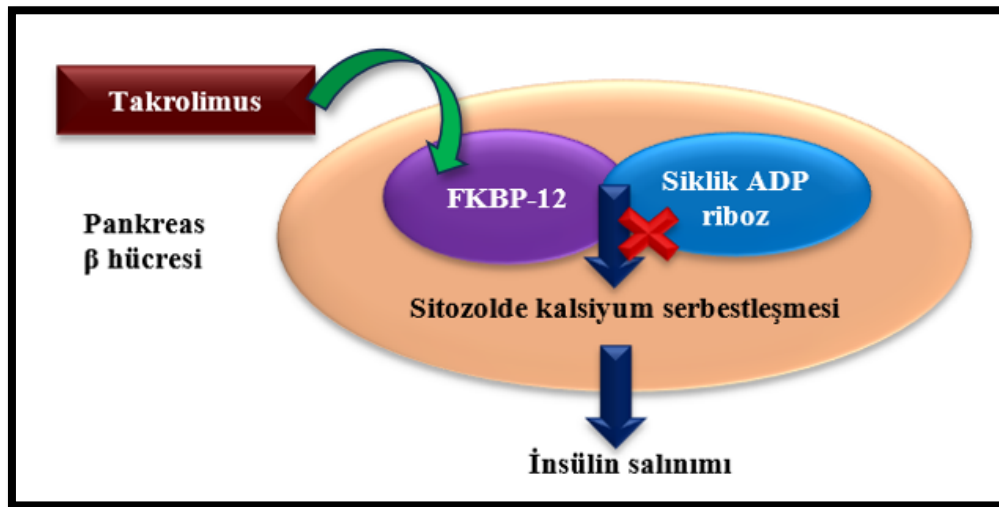
Tablo 10. Kalsinörin İnhibitörleri ile İlişkili Advers Olaylar

Kalsinörin İnhibitörleri ile İlişkili Advers Olaylar		
Siklosporin = Takrolimus	Siklosporin > Takrolimus	Takrolimus > Siklosporin
Hepatotoksisite	Gingival hiperplazi	NODAT, transplant sonrası
Hiperürisemi	Hirsutizm (siklosporin 5- α redüktaz aktivitesini artırır)	yeni başlangıçlı diyabet
Hiperkalemi	Hipertansiyon	Nörotoksisite (Tremor, Baş ağrısı)
Hipomagnezemi	Dislipidemi	BK virüs enfeksiyonu
Hipofosfatemi	Böbrek fonksiyonlarında bozulma	Dispeptik yakınmalar
Hiperkalsiüri		Alopesi
Hemolitik üremik sendrom		
Metabolik asidoz		

Kalsinörin inhibitörleri ile hafif tremor yaygındır (ikisi ile %35 – 55). Tedaviye rağmen düzelebilir. Nadiren şiddetli baş ağrısı, görme anormallikleri ve nöbetler gözlenebilir. Posterior lökoensefalopati izlenebilir. Akinetik mutizm, ensefalopati, nöbetler, focal nörolojik anormallikler, koma (intravenöz takrolimus ile) gelişebilir. Genellikle geri dönüşümlüdür. Oral preparata değiştirme, doz azaltma veya kesilme ile düzelir.

Gastrointestinal yan etkiler takrolimus ile daha sıktır (%72'e karşılık %47). Takrolimus bir makroliddir. Anoreksi, bulantı-kusma, diyare, abdominal rahatsızlık yapabilir.

Kalsinörin inhibitörleri, diabetojenik ve doz bağımlıdır. Pankreas β hücrelerinde insülin sekresyonunda defekt yaparlar. Siklosporinin bağlandığı siklofilin pankreastan çok kalp, karaciğer ve böbrekte lokalize iken takrolimusun bağlandığı FKBP-12 pankreasta yoğun bulunmaktadır.



Şekil 12. NODAT, transplant sonrası yeni başlangıçlı diyabet

Kandaki kalsinörin inhibitörü seviyelerinin izlenmesi ve yönetimi, optimal etkinlik ve toksisite açısından önemlidir. Kalsinörin inhibitörünün hedef dozda verilmesini sağlamak için mümkün olduğunca diğer nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Sınırlı böbrek fonksiyonu olan hastalar için veya kalsinörin inhibitörü ile nefrotoksisite meydana gelirse alternatif ajanlar kullanılabilir.

- **Kandaki kalsinörin inhibitörü seviyelerinin izlenmesi ve yönetimi, optimal etkinlik ve toksisite açısından önemlidir.**

Profilaksiyi bir antimetabolit + takrolimus veya siklosporin ile karşılaştıran faz 3 çalışmaları ve kayıt çalışmaları benzer sonuçlar bildirmiştir ancak takrolimus genellikle daha az aGVHH ile ilişkilidir.

Akraba dışı donör greftlerinin kullanıldığı faz 3 çalışmada, hastalar takrolimus veya siklosporin ile kombinasyon halinde metotreksat ile tedavi edildiğinde sonuçlar, etkinlik ve toksisite benzer gözlenmiştir. Kalsinörin inhibitörü dozları takrolimus (15 ng/mL) veya siklosporin (500 ng/mL) şekilde ayarlanmıştır. HHT'den sonraki ilk dört haftada hastaların %90'dan fazlası hedef konsantrasyonun %80 ila %120'si düzeyinde serum konsantrasyonlarına ulaşmıştır. OS, DFS, nüks insidansı, NRM ve organ toksisiteleri her iki kalsinörin inhibitörü ile benzer gözlenmiştir. Derece 2-4 aGVHH ve derece 3-4 aGVHH oranı siklosporin ile sırasıyla %40 ve %8 iken takrolimus ile sırasıyla %33 ve %9 bildirilmiştir.

- **Akraba dışı donör greftleri kullanıldığında ve hastalar takrolimus veya siklosporin ile kombinasyon halinde metotreksat ile tedavi edildiğinde OS, DFS, nüks insidansı, NRM ve organ toksisiteleri her iki kalsinörin inhibitörü ile benzer.**
- **Derece 2-4 aGVHH ve derece 3-4 aGVHH oranı siklosporin ile sırasıyla %40 ve %8 iken takrolimus ile sırasıyla %33 ve %9 bildirilmiştir.**

HLA uyumlu akraba dışı donör greftleriyle allojenik HHT uygulanan 180 hastanın katıldığı bir faz 3 çalışmada, sonuçlar metotreksat + takrolimusa karşı metotreksat + siklosporin ile farklılık gözlenmemiştir. OS, NRS, toksisite, enfeksiyonlar veya nüks açısından anlamlı bir

farklılık rapor edilmemiştir. Bununla birlikte takrolimus, daha az derece 2-4 aGVHH (%74'e karşı %56) ve GVHH'yi yönetmek için daha az glukokortikoid ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur.

- **HLA uyumlu akraba dışı donörleriyle yapılan HHT'de takrolimus, siklosporine göre daha az derece 2-4 aGVHH (%74'e karşı %56) ile ilişkili bulunmuştur.**

HLA uyumlu kardeş donör greftleri alan hematolojik maligniteli 45 hastayla yapılan bir faz 3 çalışmada, metotreksat + takrolimusun daha az aGVHH ile ilişkili olduğu ancak metotreksat + siklosporinin daha yüksek OS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Siklosporin ile karşılaştırıldığında, takrolimus alan hastalarda derece 2-4 GVHH daha az (%44'e karşılık 32), ancak derece 3-4 aGVHH insidansı benzer oranlarda gözlenmiştir (%17'ye karşı %13). kGVHH insidansı benzer oranlarda bildirilmiş (%56'ya karşı %49) ancak siklosporin klinik olarak daha yaygın kGVHH ile ilişkili bulunmuştur. Metotreksat + siklosporin ile tedavi edilen hastalarda 2 yıllık OS (%47'ye karşı %57) ve 2 yıllık DFS (%41'e karşı %50) daha yüksek ancak bu sağkalım farklılıkları büyük ölçüde ilerlemiş hastalığı olan hastalardaki kötü sonuçlar ile de ilişkilendirilmiştir. OS, takrolimus ile %25, siklosporin ile %42 iken DFS, takrolimus ile %20, siklosporin ile %28 olarak rapor edilmiştir.

456 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, takrolimus ile siklosporin alan hastalar arasında OS, DFS, NRM, nüks, aGVHH veya kGVHH açısından farklılık bildirilmemiştir.

1. 2. 1.Siklosporin

Siklosporin, orijinal olarak toprak mantarlarından ekstrakte edilen 11 amino asitten oluşan nötr hidrofobik siklik bir peptiddir.

1. 2. 1. 1. Siklosporin Uygulama

Siklosporinin başlangıç dozu 3 mg/kg/gün olup, -2 veya -1. günden başlayarak iki günlük doz halinde iv infüzyon olarak verilir.

- **Siklosporinin HHT'den genellikle bir veya 2 gün önce (-2/-1. gün) 3 mg/kg/gün, iv infüzyon şeklinde (2x1.5 mg/kg, günde iki kez) başlanması önerilir.**

Siklosporinin hazırlık rejimi sonrası ilk haftalarda oral alımında düzensiz emilme olasılığından dolayı (oral mukoza ve gastrointestinal yol iyileşmediği için) intravenöz olarak devam edilmesi tercih edilir. Siklosporin terapötik hedef konsantrasyonuna ulaşacak şekilde uygulanır. Yeme-içme önemli bir zorluk yaşamadan gerçekleştiğinde (ya da engraftman sağlandığında) siklosporin uygulaması oral yola geçilir. Dozlar ideal vücut ağırlığına göre ayarlanır.

- **Siklosporin dozu ideal vücut ağırlığına göre ayarlanır.**
- **Yeme-içme önemli bir zorluk yaşamadan gerçekleştiğinde (ya da engraftman sağlandığında) siklosporin uygulaması oral yola geçilir.**

Siklosporin günde iki oral doz halinde uygulanır; ilk oral doz intravenöz dozun iki katıdır. Gıda (özellikle yüksek yağ içerikli gıdalar) siklosporin biyoyararlanımını etkileyebilir.

- **Oral doz iv dozun iki katıdır.**
- **6-12 mg/kg/gün, oral olarak, günde iki kez şeklinde verilir.**
- **Kapsüller kan konsantrasyonundaki dalgalanmaları en aza indirmek için her gün aynı saatlerde alınmalıdır.**

Siklosporinin gastrointestinal sistemden absorpsiyonu kötüdür (ortalama biyoyararlanım %30) ve hastadan hastaya ve aynı hastada farmokokinetik oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle siklosporin konsantrasyonu terapötik aralık içinde tutulmalıdır.

- **Gıdalar (özellikle yüksek yağ içerikli) siklosporin biyoyararlanımını etkileyebilir.**

1.2.1.2. Siklosporin İzleme

Bugüne kadarki çalışmalar, profilakside serum siklosporin seviyesi için net bir tanımlama ortaya konmamıştır. Ancak hedef siklosporin dozuna ulaşılması halinde, daha düşük GVHH oranları olduğu gösterilmiştir.

Siklosporin infüzyonu deneyimli hemşireler tarafından sıkı bir denetim altında tutulmalı, siklosporin infüzyonu yapılan kateter yolundan başka bir ilaç infüzyonu yapılmamalıdır. Siklosporin düzeyleri kateterden değil, periferik damardan alınan örneklerden çalışılmalıdır. Kateterden alınan kan örneklerinde siklosporin düzeyi kateter yıkansa dahi çok yüksek çıkabilir.

Oral kullanımda rutin kan düzeylerinin bakılmasını önermeyen merkezler de vardır. Toksikite şüphesi, emilimle ilgili problemler, yeni başlayan GVHH ya da hasta ile ilgili uyum problemleri olmadığı sürece rutin kan ilaç düzeyine bakmak gerekmebilir.

Çoğu merkez ise, dozlamayı yönlendirmek için yaklaşık +100. güne kadar siklosporin seviyelerini izler. Birçok ilaç siklosporin düzeylerini artırabilir veya azaltabilir.

- **Siklosporin infüzyonu yapılan kateter yolundan başka bir ilaç infüzyonu yapılmamalıdır.**
- **Siklosporin düzeyleri kateterden değil, periferik damardan alınan örneklerden çalışılmalıdır.**
- **Kateterden alınan kan örneklerinde siklosporin düzeyi kateter yıkansa dahi çok yüksek çıkabilir.**

Sabit kan düzeyine 48-72 saatte ulaşılır. Siklosporin için hedef konsantrasyon, nakilden itibaren zamanla değişir. HHT'den sonraki ilk üç ila dört hafta boyunca 200 ila 300 mg/mL'lik bir hedef konsantrasyon kullanılır. Üç ila dört hafta sonra GVHH yoksa hedef konsantrasyon, nakilden sonraki üç aya kadar 100 ila 200 mg/mL'ye düşürülür.

- **Siklosporin için hedef konsantrasyon ilk 3-4 hafta boyunca 200-300 mg/mL'dir.**
- **3-4 hafta sonra GVHH yoksa, HHT'den sonraki 3 aya kadar 100 -200 mg/mL'ye düşürülür.**

Siklosporin terapötik aralığı 100-1200 mg/mL'dir. Serum siklosporin düzeyleri C0 (son dozdan 12 saat sonra) ve C2 (oral doz alındıktan 2 saat sonra) olarak ölçülebilir. Oral siklosporin alan hastalarda toksisiteyi daha iyi yönetmek için C2 düzeyi takibi kıymetli olabilir.

Çünkü oral ilaç alımından 1-2 saat sonra çok yüksek siklosporin düzeylerine (1000-2500 mg/mL) yol açarak nefrotoksisite ve hepatotoksisite riskini artırabilir.

Siklosporinin ne zaman kesileceğine kullanılan hazırlama rejimi, kullanılan donörün immünolojik eşleşme oranı, hastanın takiplerindeki ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) düzeyi, kimerizm düzeyi ve eşlik eden GVHH olup olmadığına göre karar verilir.

Siklosporin kesilme süresini etkileyen faktörler:

- **Hazırlama rejimi**
- **Donörün immünolojik eşleşme oranı**
- **MRD durumu**
- **Kimerizm düzeyi**
- **Eşlik eden GVHH olup olmadığı**

Solid organ transplantasyonları sonrası immüsupresif tedavi hayat boyu sürdürülürken, HHT'den sonra immüsupresif tedavi hastaya ve kullanılan rejime göre farklı olsa da 6 ay içinde kesilir. Bunun nedeni kök hücreden gelişen yeni immünkompetan hücrelerin aslında verici kaynaklı olsalar bile, hastaya ait timus eğitiminden geçerek yeni ortama uyum göstermeleri ve tolerans oluşturmalarına bağlıdır. Bu toleransta T süpresor hücrelerin aktif olduğu gösterilmiştir.

1.2.1.3. Siklosporin Doz ayarlaması

Düzeyleler terapötik eşiğin altındaysa siklosporin dozu artırılmalıdır. Asemptomatik bir hastada seviyeler orta derecede yükselmişse doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak düzeyler terapötik aralığın üst sınırının 2 katından fazlaysa, nöbetleri ve diğer nörotoksisiteyi önlemek için doz azaltılmalıdır.

- **Serum siklosporin düzeyi hedef terapötik aralığın üst sınırının 2 katından fazlaysa doz azaltılmalıdır.**
- **Asemptomatik bir hastada orta derecede yükselmişse doz ayarlamasına gerek yoktur.**

aGVHH belirtileri varsa veya hafif cilt hastalığını aşan kGVHH gelişirse siklosporin dozu azaltılmamalıdır. GVHH gelişirse daha yüksek hedef seviye (yani 200 ila 300 mg/mL) korunur.

Siklosporinin ne zaman kesileceğine hazırlama rejimi, donörün immünolojik eşleşme oranı, hastanın takiplerindeki MRD düzeyi, kimerizm düzeyine göre karar verilse de kabaca aşağıdaki günleri verebiliriz. Hastalık nüksü ve GVHH risk durumuna göre (hazırlama rejimi, immünolojik eşleşme derecesi, MRD düzeyi, kimerizm düzeyi, eşlik eden GVHH olup olmadığı) +45 günden sonra haftada %5-10 doz azaltılarak ve +90 -180 günlerde kesilir. GVHH ile ilgili bir belirti yoksa, HLA uyumlu kardeş nakillerde siklosporin +45 günde azaltılmaya başlanır ve +90'da kesilir. HLA uyumlu olmayan kardeş ya da akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde, siklosporinin bir süre daha devamına ihtiyaç olabilir, aplastik anemide bu süre yılı bulur. Aktif hastalık ile nakle alınan hastalarda kontrollü bir şekilde daha erken kesme düşünülebilir. Ek olarak, kGVHH'dan korunmak için yaşlı hastalarda daha yavaş bir azaltma tercih edilebilir.

1.2.1.4. Siklosporine Bağlı Yan Etkiler

Siklosporin kullanımı sırasında tremor, bulantı, nefrotoksisite, hipomagnezemi (100 mg/gün üzeri dozlarda aylarca sürebilir), konfüzyon, kortikal körlük, koma, konvülsiyon, sarılık ve karaciğer enzimlerinde artış, hiperürisemi, hiperkalemi, hipertansiyon, artmış enfeksiyon riski, hirsutizm, gingival hiperplazi, hiperlipidemi, glukoz intoleransı ve nadiren anafoksi (iv kullanımda) gelişebilmektedir.

- **Siklosporin, kemik iliği supresyonu yapmaz.**

Siklosporinin başlıca klinik toksisitesi böbrek yetmezliği ve yüksek bilirubin düzeyleridir; her iki yan etki de doza bağlıdır. Siklosporin oldukça lipofiliktir ve daha sonra safra yoluyla atılımla geniş ölçüde metabolize edilir; idrarla atılım sınırlıdır. Siklosporinin 15'ten fazla metabolitinin bazıları immünsupresif aktiviteye sahipken diğerleri nefrotoksiktir.

Nefrotoksisite

Siklosporinin sık yan etkilerinden biri nefrotoksisite olup doz bağımlıdır ve özellikle aminoglukozit, amfoterisin-B ve gansiklovir gibi nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanıldığında artmaktadır. Bu nedenle bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkat edilmelidir.

Akut nefrotoksisite, böbrekteki afferent arteriyollerin vazokonstriksiyonu ve iskemisinden kaynaklanır. Bu akut değişiklikler geri dönüşümlüdür ancak glomerüler tromboz ile geri dönüşü olmayan interstisyel hasara yol açarak kalıcı azotemiye neden olabilir.

Doz bağımsız nefrotoksisite de görülebilir (renal vazokonstriksiyona bağlı). Nefrotoksisite genelde progressif hızlı artış göstermez.

Siklosporin ile ilişkili nefrotoksisiteyi diğer ilaçların (örneğin amfoterisin, metotreksat, aminoglikozitler) advers olayları ve GVHH'nin kendisinden ayırmak önemlidir.

- Siklosporin ile akut nefrotoksisite, böbrekteki afferent arteriyollerin vazokonstriksiyonu ve iskemisinden kaynaklanır. Bu akut değişiklikler geri dönüşümlüdür ancak glomerüler tromboz ile geri dönüşü olmayan interstisyel hasara yol açarak kalıcı azotemiye neden olabilir.

Tablo 11. Siklosporin ile ilişkili böbrek ve elektrolit bozuklukları

Siklosporin ile ilişkili böbrek ve elektrolit bozuklukları	
• Azotemi • TTP-HUS • Hipertansiyon • Hiperürisemi • Hiperkalemi	• Hipofosfatemi • Hipomagnezemi • Renal tübüler asidoz • Bozulmuş konsantrasyon yeteneği

TTP, trombotik trombositopenik purpura; HÜS, hemolitik üremik sendrom

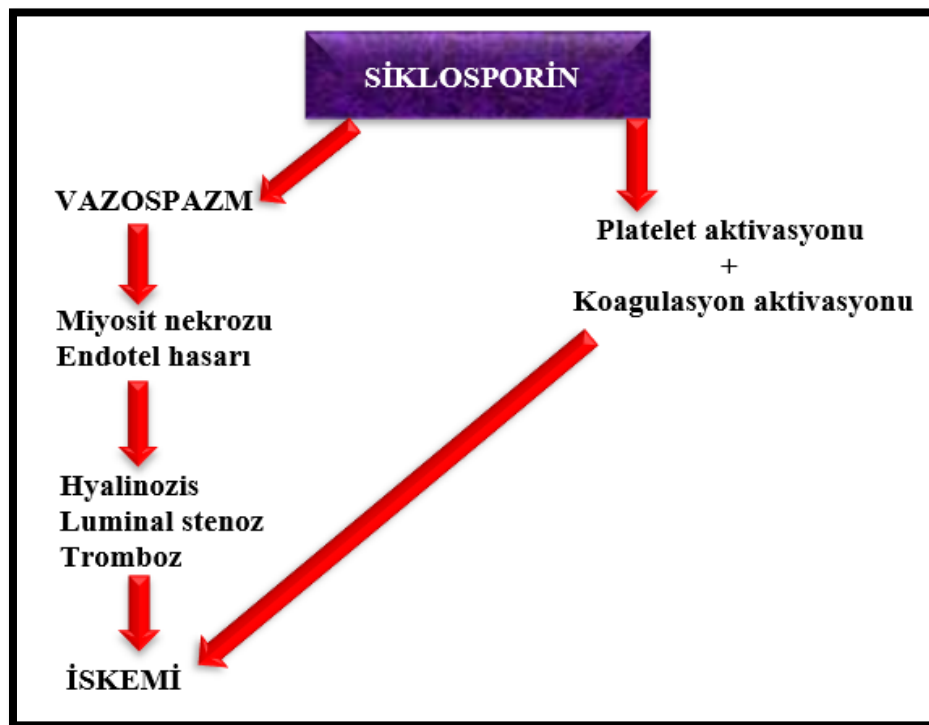
Siklosporine bağlı nefrotoksisite 4 formda izlenebilir.

- Akut Böbrek Yetmezliği
 - Afferent arteriolar vazokonstriksiyon ve iskemisinden kaynaklanır.
 - Azalmış GFR ile karakterizedir.
 - Hipertansiyon ile ilişkili ise kalsiyum kanal blokerleri kullanılmalıdır.
 - Tedavi kesilmesi ile geri dönüşümlüdür.
- Elektrolit bozuklukları
 - Tedavi kesilmesi ile geri dönüşümlüdür.

- Trombotik trombositopenik purpura; Hemolitik üremik sendrom
- Kronik Böbrek Yetmezliği
 - 6 ayın üzerinde tedavide risk artar.
 - Obliteratif arteriolopati sorumludur.
 - Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.

Tablo 12. Siklosporin ile birlikte kullanıldığında nefrotoksisiteyi artıran ilaçlar

Siklosporin ile birlikte kullanıldığında nefrotoksisiteyi artıran ilaçlar	
• Aminoglikozidler • Trimetoprim sulfametoksazol • Asiklovir • Amfoterisin B	• Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar • Melfalan • Lovastatin • Ranitidin



Şekil 13. Siklosporin nefrotoksisitesi

Nefrotoksisite gözlenirse 2-3 gün ilaç kesilir. Böbrek fonksiyonları yakın takip edilir. Serum kreatinin düzeyleri normale doz %25-30 azaltılıp önceki dozun 2/3'ü şeklinde yeniden başlanır ve böbrek fonksiyonları yakın takip edilir. Mümkün olabildiğince siklosporin verilmeye çalışılmalıdır. Siklosporin tamamen kesilmeden önce diğer nefrotoksik ajanların kesilmesi denenmelidir. Elektrolitler ve diğer nefrotoksik durumlar düzeltilmelidir.

- **Siklosporin ilişkili nefrotoksisite gözlenirse ilaç 3 gün kesilir. Serum kreatinin düzeyleri normale dönünce önceki dozun 2/3'ü şeklinde yeniden başlanır.**

Hepatotoksisite

Sitokrom p450 IIIA enzimleri (örneğin, HLP ve PCN1), siklosporin metabolizmasını inhibe edebilir veya indükleyebilir. Bu etkileşimin özellikle hastalar siklosporin düzeylerini önemli ölçüde artırabilen antifungal ilaçlarla (örn. vorikonazol) tedavi edildiğinde akılda tutulması önemlidir.

Doz azaltılması hepatotoksisiteyi düzeltir. Kolestatik karaciğer hastalığı görülebilir. Kolestaz şeklinde görülen karaciğer toksisitesi ursodeoksikolik asit ile hafifletilebilmektedir.

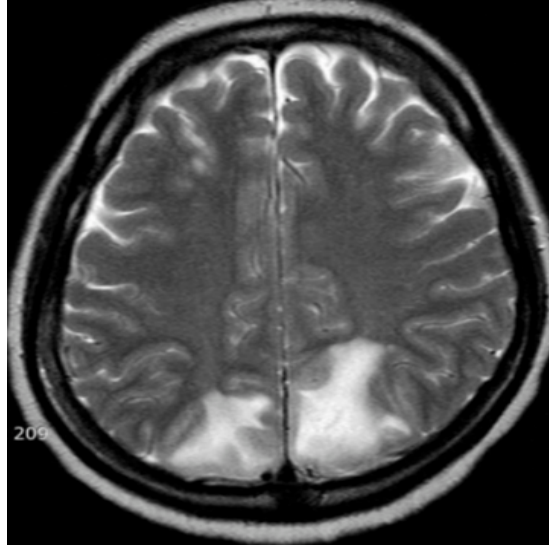
Nörotoksisite

Siklosporin, eşlik eden hipomagnezemi veya hipokolesterolemi ile daha belirgin olabilen nörotoksisiteye neden olabilir. Nadir ve sıklıkla da geri dönüşümlüdür. Az sayıda vakada ciddi düzeyde olabilir ve doz azaltılması veya ilaç kesilmesini gerektirebilir.

İnce tremor bazen tedaviye devam edilmesine rağmen düzelirken bazen doz azaltılması gerekebilir.

İlişkili anormallikler arasında beyin omurilik sıvısı proteininde artış ve pleositoz, elektroensefalografik (EEG) anormallikler ve görüntüleme ile merkezi ve ekstrapontin miyelinolizis yer alır. Çoğu hastada bu olaylar dozun azaltılması veya siklosporinin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür. Siklosporin kullanımı sırasında nadiren posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) görülebilir.

PRES, vazojenik serebral ödemle ilişkili olarak ortaya çıkan, potansiyel olarak geri döndürülebilir nörotoksik durumu ifade eder. Klinik olarak PRES, mental durumdaki değişiklikler (%50-80) ve nöbetlerin (%60-75) yaygın olduğu, bunu baş ağrıları ve görme bozukluklarının takip ettiği bir dizi semptomla ortaya çıkabilir. Bazen hastalar fokal nörolojik defisitler, sensörimotor semptomlar veya status epileptikus ile başvururlar. Bu semptomlar genellikle birkaç saatten birkaç güne kadar gelişir ve yavaş yavaş ilerler.



Şekil 14. Posterior reversible ensefalopati sendromu MR görüntüsü

Aksiyal T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRI), arka parieto-okspital bölgenin iki taraflı beyaz maddesinde yüksek sinyal yoğunluğuna sahip bir alanı göstermektedir.

Siklosporin ile ilişkili nöropati gelişen olgularda takrolimus, nörolojik bulguların yatışması ve stabilizasyonu ve immüsupresyonun idamesi için kullanılabilir.

- **Siklosporin, eşlik eden hipomagnezemi veya hipokolesterolemi ile daha belirgin olabilen nörotoksisiteye neden olabilir.**

Hipertansiyon

Hipertansiyon tedaviye başladıktan sonra ilk birkaç gün ile haftalar içinde gelişir. Antihipertansif tedavi sıklıkla gerekir. Hipertansiyon gelişirse kalsiyum kanal blokerleri tercih edilen ilaçlardır ancak bu tür ajanların bazıları (örneğin verapamil) siklosporin düzeylerini etkileyebilir ve bu da siklosporin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

- **Siklosporine bağlı hipertansiyon durumunda kalsiyum kanal blokerleri tercih edilir.**

Hipomagnezemi

Siklosporin dozu 150 mg/gün'e azaltılıncaya kadar haftada 2-3 kez 4-6 gram iv MgSO₄ desteği verilmelidir.

Oral Mg⁺² kullanımı diyareye yol açabilir ve gastrointestinal sistem GVHH ile karıştırılabilir. Siklosporin ve mikofenolat mofetil emilimini bozarak aGVHH'yi indükleyebilir.

Siklosporin dozu 150 mg/gün'e inilince iv MgSO₄ kesilerek kan Mg⁺² düzeyleri izlenmeli, gerekirse tekrar MgSO₄ infüzyonları verilebilir. Bazı hastalarda magnezyum eksikliği aylarca sürebilir.

- **Siklosporin dozu 150 mg/gün'e azaltılıncaya kadar haftada 2-3 kez 4-6 gram iv MgSO₄ desteği verilmelidir.**
- **Oral Mg⁺² kullanımı aGVHH'yi indükleyebilir.**

Diğer yan etkiler

Siklosporin alan hastalarda hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi metabolik yan etkiler tespit edilebilir. Baş ağrısı gelişebilir. Diş eti hipertrofisi görülebilir ve oral hijyene dikkat etmek gereklidir. Ciltte makülopapüler döküntü, hirsutizm, fasiyal flushing, kırılğan tırnaklar ve sivilceler tespit edilebilir. Bulantı ve kusma gibi dispeptik rahatsızlıklar gelişebilir. IV uygulamayı takiben anaflaksi gelişebilir (Polioksil 35 castor oil nedeniyle). Nadiren miyozit ve rabdomiyoliz gelişebilir. İmmüsupresyon cilt kanseri (kaposi sarkomu) ve lenfoma gelişim riskini artırabilir. Post-transplant lenfoproliferatif hastalık gelişebilir.

İlaç etkileşimleri

Siklosporin konsantrasyonunu artıran artıran ilaçlar

Bu ilaçlar sitokrom p-450 enzimini inhibe ederler:

- Makrolidler: Eritromisin, roksitromisin, klaritromisin
- Antifungaller: Ketakonazol, flukanazol, ıtrakonazol, Vorikonazol (%50 doz azaltılmalı)
- Kalsiyum kanal blokerleri: Diltizem, verapamil, nikardipin,
- Amiodaron
- Östrojenler
- Yüksek doz metilprednizolon (>250 mg)

- Danazol
- Simetidin
- Oktreotid
- Antibiyotikler: Norfloksasin, imipenem
- Metoklopramid
- Allopurinol

Siklosporin konsantrasyonunu azaltan ilaçlar

Bu ilaçlar sitokrom p-450 enzimini uyarırlar:

- Fenitoin
- Karbamazapin
- Barbituratlar
- Rifampisin
- Ko-trimaksazol

Diğer

- Nifedipin
 - Gingival hiperplaziye sebep olabilir. Bu nedenle birlikte uygulanımı bu yan etki riskini artırabilir.
- Glukokortikoidler
 - Metil prednizolon ve prednizon klirensi azalabilir.

- **Siklosporin ve mikofenolat mofetil kullanırken antiasitlerin kullanılması emilim bozukluğu yaratarak aGVHH riskini artırır.**

1. 2. 2.Takrolimus

Takrolimus, orijinal olarak bir toprak mantarından elde edilen oldukça lipofilik bir makroliddir. T hücresi reseptörü yoluyla sinyalleme inibisyonu yoluyla immünsupresyon sağlar. Siklik bir peptid olan siklosporinden yapısal olarak farklıdır ancak etki mekanizması ve etkinliği siklosporine benzerdir.

Takrolimus FK Bağlayıcı proteine (FKB12) bağlanır. Bu şekilde kalsinörine bağlanır ve onu inhibe eder. Bu da nükleer translokasyonu ve NF-AT'nin transkripsiyonel aktivasyonunu ve T lenfositlerin proliferasyonunu bloke eder. Böylece IL-2, TNF-alfa, IL-3, IL-4, CD40L,

GM-CSF ve INF- γ dahil olmak üzere önemli ve çok sayıda lenfosit sitokinlerini kodlayan genlerin transkripsiyonu önlenmiş olur.

- **Takrolimus, T hücre aktivasyonunu kalsiyuma bağlı sinyal iletimin yolunu inhibe etmek suretiyle çok erken basamaklarda bloke eden immünsupresif etkili bir makroliddir.**

1. 2. 2. 1. Takrolimus Uygulama

Profilaksi, sürekli infüzyonla 0,03 ila 0,04 mg/kg/gün takrolimus ile başlatılır. Takrolimus için hedef aralığı 15 ng/mL'dir. Takrolimus plastik kateterlere sızabilir. Serum düzeylerini ölçmek için kullanılan lümenin, takrolimusun infüze edildiği lümeden ayrı olması önemlidir; aksi takdirde serum seviyelerinin yanlışlıkla yükselmesi muhtemeldir.

- **Başlangıç dozu 0,03-0,04 mg/kg/gün devamlı iv infüzyon olup kan düzeyi 10-20 ng/mL olacak şekilde ayarlanır.**

- **Plazma düzeylerini ölçmek için kullanılan lümenin takrolimusun infüze edildiği lümeden ayrı olması önemlidir.**

Yeme ve içme durumunda önemli bir zorluk yaşanmıyorsa takrolimus uygulaması oral yola (0.15 mg/kg/gün, iki bölünmüş dozda) dönüştürülebilir. Günlük doz ikiye bölünerek uygulanır. Kapsüller aç karnına veya yemekten en az bir saat önce veya 2-3 saat sonra alınmalıdır.

Takrolimus, neredeyse tamamen karaciğerde (demetilasyon ve hidroksilasyon yoluyla) metabolize edilir. Yarı ömrü yaklaşık dokuz saattir ancak karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha uzundur. Takrolimusun gastrointestinal sistem emilimi, siklosporinden farklı olarak safra tuzlarının varlığına bağlı değildir.

1.2.2.2. Takrolimus Toksisite

Takrolimus nörotoksisiteye, renal toksisiteye, hiperkalemiye ve hiperglisemiye neden olabilir. Yan etkiler siklosporin ile ilişkili olanlara benzer ancak takrolimus ile ilişkili hipertansiyon daha azdır. Hipertansiyon kalsiyum kanal blokerleri ile kontrol altına alınmalıdır. Baş ağrıları, titreme, parestezi, fotofobi, zihinsel durum değişiklikleri ve koma dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi etkileri ortaya çıkabilir. Diğer yan etkiler arasında nefes darlığı, kas-iskelet sistem ağrısı, kaşıntı, gastrointestinal şikayetler (anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrıları) ve yorgunluk yer alır. Takrolimus aynı zamanda TMA ile de ilişkilendirilmiştir.

Siklosporin ve takrolimus nefrotoksiktir. Bu yüzden bu ajanlar hedef dozlara ulaştığında diğer nefrotoksik ilaçlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Eğer nefrotoksisite gelişir ise alternatif immünsüpresif ajanlar kullanılabilir.

İlaç etkileşimleri

- Takrolimusun plazma konsantrasyonunu artıran ilaçlar:
 - Flukonazol, ketakonazol, klaritromisin, eritromisin, danazol, metil prednizolon ve omeprazol
- Takrolimusun plazma konsantrasyonunu azaltan ilaçlar:
 - Rifampisin

1. 3. Sirolimus (Rapamisin)

Sirolimus (rapamisin olarak da bilinir), Paskalya Adası'nda (Rapa Nui) bir toprak örneğinden izole edilen lipofilik bir makroliddir ve streptomiçes hygroscopicus tarafından üretilir.

Etki mekanizması

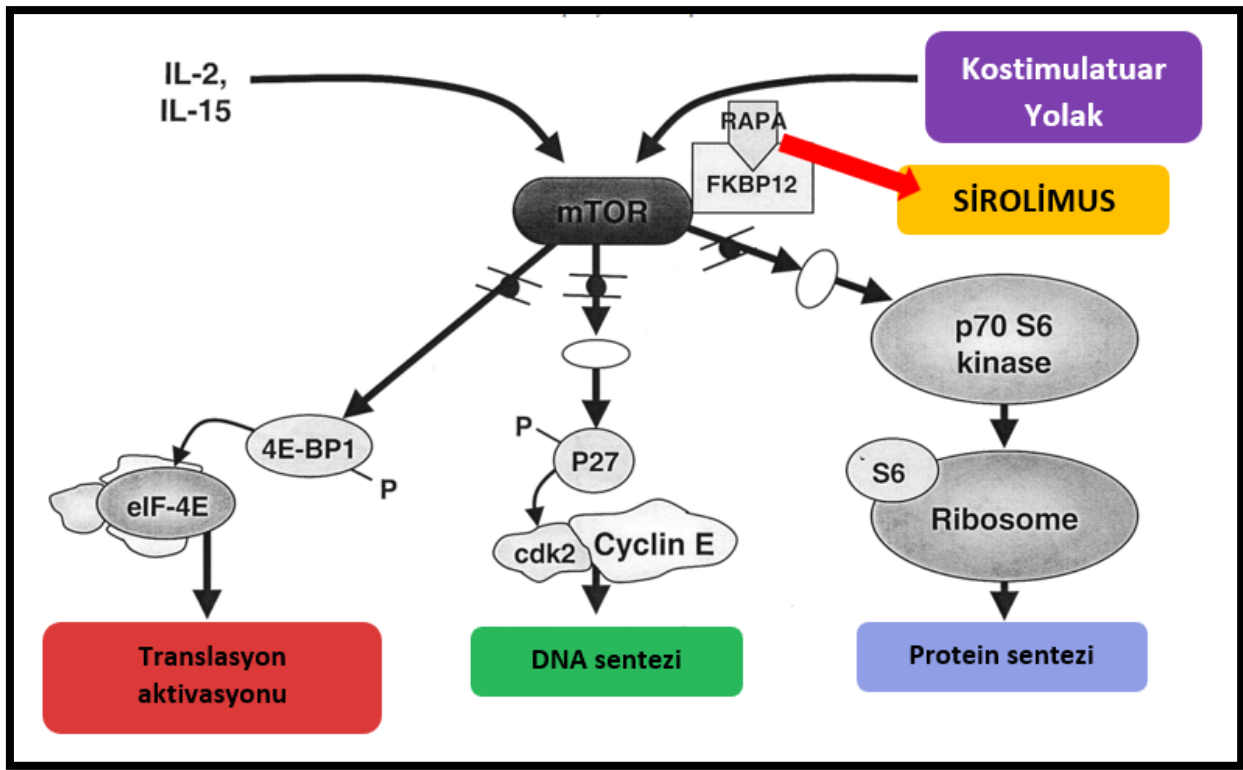
Sirolimusun en büyük etkisi CD28 sinyal yoluna müdahale etmektir. T hücresi aktivasyonu ve çoğalması için gereken ikincil sinyaller, B7 ailesinin CD28 ile bağlanmasına bağlıdır; ikincil sinyalin yokluğu T hücresi anerjisine neden olur.

- **Sirolimus, CD28 sinyal yoluna müdahale ederek T hücre anerjisine neden olur.**

Sirolimus, hücrelerin G1'den S fazına ilerlemesini inhibe eder ve spesifik sitokin yanıtlarına aracılık eden sinyal transdüksiyon yollarını (örneğin, IL-1'in yönlendirdiği IFN- γ üretimi) kesintiye uğratır.

Antitümör etkisi de vardır. Memelilerdeki hedefi mTOR'dur (mikrozomal Target Of Rapamisin). mTOR, PI3K/Akt'dan sonra yer alan bir serin/treonin kinaz olup hücre büyümesi ve proliferasyonunu düzenler. Örneğin mTOR kinaz Siklin D1'in translasyonunu ve siklin D1 protein sentezini artırır ve hücre proliferasyonuna neden olur. Rapamisin ise mTOR sinyal iletimi inhibisyonu sağlayarak antitümör etkili olmaktadır.

Sirolimus, takrolimusla aynı hücre içi reseptör ailesine bağlanır (takrolimus; yani FKBP), ancak iki ilacın farklı etki mekanizmaları vardır. Beklenenin aksine moleküllerin her ikisi de yarışmacı değildir ve sinerjistik gibi görünmektedir. Sirolimus nefrotoksisite ve nörotoksisite yol açmaz. Bu nedenle takrolimus ile kombinasyon tedavisi mümkündür.



Şekil 15. Sirolimus etki mekanizması

Uygulama

Sirolimus ağızdan uygulanır ve ilk iki ay boyunca 8 ila 14 ng/mL'lik bir hedef plazma seviyesini ve kesilene kadar 5 ila 8 ng/mL'lik bir hedef plazma seviyesini korumak için haftada iki kez izlenir. Sirolimus, takrolimus ile veya PTCy ve mikofenolat mofetil ile metotreksat içermeyen rejimler olarak (örneğin mukozitten kaçınmak için) birleştirilmiştir.

Sirolimus 2-5 mg/gün dozunda günde tek doz oral kullanılır. Sirolimus 1 mg tablet ve 1 mg/mL suspansiyon formları mevcuttur. Siklosporin ve steroidlerle birlikte kullanılabilir.

Siklosporinden 4 saat sonra verilir. Sitokrom p450 indüksiyonu yapan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

- **Sirolimus 2-5 mg/gün dozunda günde tek doz oral kullanılır.**

Yan etkiler

Sirolimus kullanımı, özellikle busulfanın miyeloablatif dozlarında, SOS/VOD ile ilişkilidir. Diğer toksisiteler arasında; hipertrigliseridemi, trombositopeni, lökopeni, epistaksis, kan basıncı değişiklikleri, baş ağrıları, emezis, mukoz membran irritasyonu, ödem, ateş, karın ağrısı, diyare, anemi, hipokalemi ve enfeksiyonlar vardır. Testiküler atrofi, fareler ve insan dışı primatlarda gözlenmiştir. Karaciğer fonksiyon bozuklukları, trombositopeni ve nötropeninin doz sınırlayıcı toksisiteler olabileceği belirtilmektedir. Sirolimus ile nefrotoksositeye nadiren rastlanır ancak siklosporinin nefrotoksitesini güçlendirebilir.

- **Sirolimus kullanımı sırasında yüksek karaciğer fonksiyon testleri, diyare, hipertrigliseridemi ve sitopeniler en yaygın yan etkilerdir.**
- **Siklosporin ve takrolimusun ortak renal yan etkilerine zıt olarak, sirolimusta nefrotoksositeye daha az rastlanır.**

Sirolimus, özellikle busulfanın miyeloablatif dozları kullanıldığında hepatik SOS/VOD ile ilişkilendirilmiştir. Busulfanın miyeloablatif dozları sirolimus bazlı immünsupresyonla birlikte kullanılmamalıdır.

- **Busulfanın miyeloablatif dozları sirolimus bazlı immünsupresyonla birlikte kullanılmamalıdır.**

488 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, sirolimusun hepatik SOS insidansında artışla ilişkili olduğunu bildirilmiştir. SOS oranları profilaksi rejimine göre değişiklik göstermiştir: takrolimus + metotreksat (%7), takrolimus + sirolimus (%11) ve takrolimus + sirolimus + metotreksat (%21). Takrolimus + metotreksat ile karşılaştırıldığında takrolimus + sirolimus + metotreksat ile hepatik SOS için olasılık oranı (odds ratio: OR) 3,23 tespit edilmiştir (1,61-6,69)]. SOS gelişen hastaların en az üçte birinde ölüm meydana gelmiştir. Akraba dışı

veya HLA uyumsuz bir donörün kullanılması SOS riskini daha da artırmıştır. Busulfan bazlı hazırlama rejimiyle birleştirildiğinde SOS riski oldukça yüksek tespit edilmiştir (OR: 8.8).

Proflaksi ile ilgili çalışma sonuçları

Sirolimusun takrolimus ve düşük doz metotreksat ile birlikte kullanımı, tolere edilebilir toksisite ve düşük aGVHH oranı ile ilişkili bulunmuştur.

Sirolimus çeşitli ortamlarda araştırılmıştır:

HLA uyumlu kardeş donör greftleri

HLA uyumlu kardeş donörden HHT uygulanan 304 hastanın katıldığı faz 3 çalışmada, takrolimus + sirolimusa karşı takrolimus + metotreksatın benzer OS ve GVHH insidansı ile ilişkili olduğunu ancak sirolimusun daha hızlı engraftman ve daha az mukozit ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Takrolimus + metotreksat ile karşılaştırıldığında takrolimus + sirolimus, benzer 2 yıllık OS (%59'a karşı %63), RFS (%53'e karşı %54) ve benzer derece 2-4 aGVHH (%26'ya karşı %34) ve kGVHH (%53'e karşılık %45) oranlarıyla ilişkili bulunmuştur.

• HLA uyumlu kardeş donörden HHT uygulanan hastalarda takrolimus + sirolimus, takrolimus + metotreksata benzer 2 yıllık OS, RFS, derece 2-4 aGVHH ve kGVHH oranlarına yol açmaktadır.

Haploidentik HHT

Haploidentik donörden miyeloablatif hazırlama rejimi ile HHT için sirolimus bazlı GVHH profilaksisi (PTCy ve mikofenolat mofetil kullanılarak; yani kalsinörin inhibitörü içermeyen bir rejim), düşük GVHH oranı, yüksek engraftman oranı, kabul edilebilir NRM ve GVHH oranları ile ilişkilendirilmiştir ancak viral reaktivasyon (CMV, EBV, HHV6) ve diğer enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır.

40 hastanın katıldığı bir çalışmada 1 yıllık DFS %48, OS %56 tespit edilmiştir. 1 yıllık NRM %17 ve nüks %35'i rapor edilmiştir. Hepatik SOS veya TMA vakası gözlenmemiş ancak bir PRES vakası bildirilmiştir.

Periferik kan greftleri

Periferik kan miyeloablatif hazırlama rejimi ile HHT'de GVHH profilaksisi için sirolimus + takrolimus (yani metotreksat olmadan), hızlı engraftman, düşük aGVHH insidansı, transplantasyonla ilişkili minimal toksisite ve sağkalımda uzama ile ilişkilendirilmiştir. Hepatik SOS hastaların %8'inde rapor edilmiştir. 100. günde TRM %5; nakille ilişkili komplikasyonlar

arasında hepatik SOS'lu yedi hasta (dördü bu komplikasyondan öldü) ve altı hastada TMA tespit edilmiştir. HLA uyumlu kardeş donör ve akraba dışı donör greft alıcılarında da sonuçlar benzer düzeylerde idi. 2 yıllık OS %72, 2 yıllık RFS %68, derece 2-4 aGVHH %21, derece 3-4 aGVHH %5 ve kGVHH %59 olarak rapor edilmiştir. 30. gün TRM %0 ve 100. gün TRM %5 bildirilmiştir.

Lenfomalar için HHT

190 hastanın katıldığı retrospektif bir çalışmada, kalsinörin inhibitörü + metotreksat ile karşılaştırıldığında, sirolimus içeren tedavi, allojenik HHT uygulanan lenfoma hastalarında daha iyi bir OS ve hastalık ilerlemesi riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu faydanın, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile HHT uygulanan hastalarla sınırlı olduğu bildirilmiştir: 3 yıllık OS, sirolimus almayan grup için %38'e kıyasla sirolimus alan hastalarda %66 tespit edilmiştir. Sirolimus alan hastalarda benzer NRM insidansı gözlenmiş ancak hastalık ilerleme insidansının azaldığı tespit edilmiştir (%42'ye karşı %74).

• Sirolimus içeren tedavi, allojenik HHT uygulanan lenfoma hastalarında iyileşen OS ve hastalık ilerlemesi riskinde azalma ile ilişkilidir.

1. 4. Antimetabolitler

Bir antimetabolit olarak metotreksat veya mikofenolat mofetil seçimi, hazırlama rejimine, GVHH için risk faktörlerine ve kurumsal tercihe göre değişir.

Metotreksat ve mikofenolat mofetil genellikle benzer OS ile ilişkilidir ancak metotreksat daha az aGVHH ile ilişkilidir, mikofenolat mofetil ise daha hızlı engraftman ve daha az mukozit ile ilişkilidir.

- Antimetabolit metotreksat ve mikofenolat mofetil benzer OS ile ilişkilidir.**
- Metotreksat ile aGVHH riski daha düşüktür.**
- Mikofenolat mofetil ile engraftman daha hızlı ve mukozit daha azdır.**

1. 4. 1. Metotreksat

Metotreksatın kemoterapötik ve otoimmün hastalıklarda immünsupresif olarak kullanım mekanizmaları farklıdır. Kanser tedavisinde metotreksat bir antifolat antimetaboliti görevi görür. Metotreksat, insan indirgenmiş folat taşıyıcıları (SLC19A1) adı verilen taşıyıcılar

tarafından hücre içine alınır ve metotreksat-poliglutamata oluşturur. Hem metotreksat hem de metotreksat-poliglutamata, dihidrofolatın folik asidin aktif formu olan tetrahidrofolata dönüşümünü katalize eden dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. Tetrahidrofolat, hem DNA hem de RNA nükleotidlerinin sentezi için gereklidir. Metotreksat-poliglutamata ayrıca hem pürin hem de timidilat sentezinin de novo purin sentezini inhibe ederek DNA sentezini inhibe eder. Bu mekanizma sitotoksik etkisinden dolayı kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

- **Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder.**

Otoimmün hastalıklarda metotreksatın farklı mekanizmaları rol oynar. AICAR transformilaz enzimini inhibe ederek adenozin ve guanin metabolizmasının engellenmesine neden olur. Adenozin birikimine yol açar ve adenozinin anti-inflamatuar etkisine bağlı olarak, T hücresi aktivasyonunun baskılanmasına, B hücrelerinin downregülasyonuna, aktiveleştirilmiş CD-95 T hücrelerinin duyarlılığının artmasına, metiltransferaz aktivitesinin baskılanmasına, beta-1 interlökinin hücre yüzeyi reseptörüne bağlanmasının inhibisyonuna yol açar.

- **Metotreksat, adenozin birikimine yol açar ve T hücresi aktivasyonunun baskılanmasına yol açar.**

Metotreksatın biyokimyasal etkileri kalsiyum folinat verilmesi ile önlenebilir. Metotreksat uygulamasından 24 saat sonra lökovorin verilirse kemik iliği ve gastrointestinal sistem mukozasına metotreksatın toksik etkileri önlenir.

Metotreksatın ilk dozu 15 mg/m²'dir, +1. günde intravenöz olarak verilir, bunu 24 saat sonra kalsiyum folinat (folinik asit, lökovorin) kurtarma takip eder. Lökovorin 15-30 mg, oral/iv olarak, 6 saat ara ile 4 doz kullanılır. Şiddetli mukozit varsa lökovorin oral yerine iv verilebilir. +3, +6 ve +11. günlerde ilave üç doz metotreksat (10 mg/m²) verilir. Halihazırda derece 3-4 mukoziti olan (örn. hazırlık rejimi nedeniyle) hastalarda metotreksatın tam hedef dozlarına ulaşılamayabilir. Herhangi bir derece ≥ 2 yan etki durumunda +11. gün dozu azaltılmalı veya atlanmalıdır.

Bazı transplant merkezleri mukozit yapıcı yan etkisi nedeniyle 5 mg/m² gibi daha düşük dozlar tercih etmektedir.

- Standart metotreksat profilaksisi +1, +3, + 6 ve +11. günlerde verilir.
- Standart dozlar 1.gün 15 mg/m², diğer günlerde 10 mg/m² şeklindedir.
- Herhangi bir derece ≥ 2 yan etki durumunda +11. gün metotreksat dozu atlanabilir veya daha düşük doz kullanılabilir.

Siklosporinde olduğu gibi metotreksatın hedef dozda uygulanması gereklidir. Akut böbrek yetmezliğine yol açabilmesi nedeniyle, metotreksatın atılımına yardımcı olmak ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilecek böbrek tübüllerinde çökmesini en aza indirmek için hastalar iyi hidrate edilmeli ve idrarları sodyum bikarbonatla alkalize edilmelidir. Bu, 44 ila 66 mEq sodyum bikarbonatın eklendiği 3 litre dekstrozun uygulanmasıyla başarılabılır. İdrar pH'ı ≥ 8.0 olana kadar metotreksat uygulanmamalıdır.

Metotreksattan 6 saat önce 1000 mL/m² intravenöz sıvı içine litreye 40 mEq NaHCO₃ + 20 mEq KCl eklenerek verilir. Metotreksat infüzyonu bittikten sonra 48 saat süreyle 125 mg/m²/saat (3 litre/m²/gün) sıvı devam edilir. İdrar alkalinizasyonuna göre NaHCO₃ miktarına karar verilir.

- Metotreksatın böbrek tübüllerinde çökmesini en aza indirmek için idrar pH'ı ≥ 8.0 olana kadar metotreksat uygulanmamalıdır.

Asit ve plevral efüzyonlar, başlangıç dozundan çok sonra yavaşça dolaşıma sızan yüksek düzeyde metotreksat biriktirebilir; bu durum, özellikle böbrek fonksiyonu bozulmuşsa ilacın eliminasyonunun uzamasına ve şiddetli gecikmiş toksisiteye neden olabilir. Mikofenolat mofetil, böbrek fonksiyonlarında bozulma veya sıvı toplanması olan hastalarda metotreksata alternatif bir antimetabolit olarak düşünülebilir.

- Üçüncü boşlukta sıvı birikimi olduğu bilinen hastalarda (örn. asit, plevral efüzyon) metotreksatın eliminasyonu uzadığı için şiddetli gecikmiş toksisite gelişebilir.

Hiperbilirubinemi, şiddetli mukozit veya böbrek yetmezliği olan hastalarda metotreksat dozu azaltılır. Şiddetli metotreksat toksisitesine zemin hazırlayabilecek diğer faktörlerden kaçınmak için dikkatli olunmalıdır.

- **GVHH profilaksisi için metotreksat kullanıldığında en yaygın yan etkiler renal, hepatik ve gastrointestinal toksisite (özellikle ciddi mukozit) ve gecikmiş hematopoetik iyileşmedir.**

1. 4. 2. Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil, mikofenolik asidin bir ester ön ilacıdır ve inozin monofosfat dehidrojenaz inhibitörüdür. Mikofenolik asit, penisilyum küflerinin birçok çeşidi tarafından üretilir ve antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümör ve immünsupresif özelliklere sahiptir. Mikofenolat mofetilin immünsupresif aktivitesi, aktif parçası mikofenolik asite hidrolizinden sonra ortaya çıkar.

- **Mikofenolat mofetil, inozin monofosfat dehidrojenaz inhibitörüdür.**

Mikofenolat mofetil, T ve B hücre proliferasyonunu ve inozin monofosfat dehidrojenazı inhibe edecek şekilde antikor üretimini inhibe eder. Bu enzim inozin monofosfatın ksantin monofosfata oksidasyonunu katalize eder. Ksantin monofosfat, guanozin trifosfat sentezinde rol oynar ve özellikle guanozin monofosfat (GMP) olmak üzere pürin nükleotidlerin de novo biyosentezinde kritik bir enzimdir. GMP sentezinin blokajı, 5-fosforibozil-1-pirofosfatın negatif feedback inhibisyonuna ve T hücre aktivasyonunun engellenmesine neden olur.

- **Mikofenolat mofetil, T ve B hücre proliferasyonunu ve inozin monofosfat dehidrojenazı inhibe edecek şekilde antikor üretimini inhibe eder.**

Mikofenolat mofetil, aktifleştirilmiş lenfositlerde de novo purin biyosentezini seçici olarak inhibe eder; nötrofiller üzerinde daha az etkisi vardır ve bu seçicilik, daha yüksek oranda

akut enfeksiyon riskini ortadan kaldırıyor gibi görünmektedir. Mikofenolat mofetil genellikle miyeloablatif olmayan hazırlama rejiminde, metotreksat kontrendikasyonu olan miyeloablatif hazırlama rejimi alan hastalar veya hızlı engraftmana ihtiyaç duyan hastalar (örneğin aspergillozlu olanlar) için tercih edilmektedir.

- **Mikofenolat mofetil, hızlı engraftmana ihtiyaç duyan hastalar (örneğin aspergillozlu olanlar) için tercih edilmektedir.**

Çalışmalar, mikofenolat mofetil ve siklosporin kombinasyonunun, miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi sonrası GVHH profilaksisinde kullanımının yüksek derece etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Mikofenolat mofetil dozu +1. günden başlayarak günde iki kez ağızdan 1 gramdır. Doz günde üç kez 1 grama yükseltilebilir. Mikofenolat mofetil için optimal doz belirlenmemiş olsa da günde 4 kez 15 mg/kg (70 kg; 4x1000 mg: 4g/gün) kadar dozların tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. Mikofenolat mofetil dozu toksisiteye göre ayarlanmalıdır.

- **Mikofenolat mofetil, +1. günden başlayarak günde iki kez ağızdan 1 gramdır.**
- **Doz günde üç kez 1 grama yükseltilebilir (2-3 gr/gün dozunda kullanılır. Her 6-12 saatte bir uygulanır. 4x500 mg/gün veya 2x1 g/gün)**

HLA uyumlu kardeş donör greftleri için mikofenolat mofetil profilaksisi bir aydır. Diğer donör kaynakları için (örn. HLA uyumsuz kardeş veya akraba dışı donörler), mikofenolat mofetil üç ay süreyle verilir.

Mikofenolat mofetil ne zaman kesilir?

- **HLA uyumlu kardeş HHT sonrası 1 ay süre ile verilir.**
- **HLA uyumsuz veya akraba dışı HHT sonrası 3 ay süre ile verilir.**

Sıklıkla kullanılan dozlarda mikofenolat mofetilin yan etkileri azdır. Major yan etki nötropeni ile birlikte hematopoetik sistemin supresyonudur. Ayrıca gastrointestinal sistem yan etkileri de bildirilmiştir. Ek olarak, mikofenolat mofetil lenfosit ve monositlerin tersine nötrofillerdeki GTP'yi tüketmez. Lenfositler üzerindeki selektif etkisi, akut enfeksiyonların risklerinden korumaktadır. Nadiren, mikofenolat mofetil ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML) ve fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

- **Mikofenolat mofetil ile en sık hematolojik yan etki nötropenidir.**

1.5. Antibiyotikler

Gözlemsel çalışmalar, bağırsak bakterilerinin (yani, gastrointestinal sistem mikrobiyom) çeşitliliği ve bileşiminin, GVHH gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. Gastrointestinal sistem GVHH, belirli proinflamatuvar bakterilerin çoğalması (örn. Enterobacteriaceae), antiinflamatuvar bakterilerde azalma (örn. Clostridia spp.) ve genel olarak daha az bakteri çeşitliliği ile ilişkilendirilmiştir.

- **Gastrointestinal sistem GVHH, belirli proinflamatuvar bakterilerin çoğalması (Enterobacteriaceae), antiinflamatuvar bakterilerde azalma (Clostridia spp) ve genel olarak daha az bakteri çeşitliliği ile ilişkilendirilmiştir.**

1300'den fazla hastayı içeren uluslararası bir çalışma, bağırsak mikrobiyomunda meydana gelen değişikliklerin GVHH'den kaynaklanan ölüm oranının artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. HHT öncesi ve sonrası bakteriyel çeşitlilik kaybı ve tek taksonun hakimiyeti, bağımsız olarak GVHH ilişkili mortalitenin ve TRM artışı ile ilişkilendirilmektedir.

- **HHT öncesi ve sonrası bakteriyel çeşitlilik kaybı ve tek taksonun hakimiyeti, bağımsız olarak GVHH ilişkili mortalitenin ve TRM artışı ile ilişkilendirilmektedir.**

Bu hipotezi test etmek için, 134 allojenik HHT alıcısı nakil sonrasındaki 5 hafta boyunca siprofloksasin ve siprofloksasin+metronidazol alan gruplara randomize edilmiştir. HLA uyumlu kardeşten yapılan nakillerde, antibiyotik kombinasyonları daha düşük oranda evre 2-4 aGVHH insidansına yol açmıştır (%18'e karşılık %54). Ancak HLA kısmi uyumlu aile içi ya da HLA uyumlu akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde aGVHH insidansı istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (%36'ya karşılık %46). kGVHH insidansı ve 5 yıllık OS, her iki grupta da benzer bulunmuştur.

- **HHT sonrasındaki 5 hafta boyunca siprofloksasine karşılık siprofloksasin + metronidazol kombinasyonu karşılaştırıldığında;**
- **HLA uyumlu kardeşten yapılan nakillerde, antibiyotik kombinasyonları aGVHH sıklığını azaltmaktadır (%18'e karşılık %54).**
- **HLA uyumsuz kardeş veya akraba dışı nakillerde, akut veya kronik GVHH sıklığını azaltmamaktadır.**

Çalışmalara göre bağırsak florasının supresyonu aGVHH'yi iyileştirebilir. Bu amaçla bazı merkezler hazırlık rejiminin başlangıcından önceki gün kinolon grubu antibiyotik başlamakta ve engraftmana dek ya da intravenöz antibiyotikler başlanana dek devam etmektedirler.

1. 6. İntravenöz immünglobulin

Yapılan çalışmalarda intravenöz immünglobulinin (IVIG) aGVHH sıklığını azalttığı görülmüştür. Bu amaçla HHT sonrası dönemde haftada bir 500 mg/kg dozunda IVIG verilebilir ve 3-4 ay devam edilebilir. IVIG'in bu faydasının 20 yaş ve üzerinde daha belirgin olduğu gözlenmiş ve TRM'de de azalma ilişkili bulunmuştur. Ancak HHT maliyetini artırmakta ve korunmadaki faydalı etkisi bazı çalışmalarda da belirgin bulunmadığı için bazı merkezlerde rutin uygulanmamaktadır. IVIG'in özellikle immün yetmezliği olan hastalarda (Wiskot Aldrich Sendromu gibi) HHT öncesi başlanıp belli süre aralıklarla verilmesi önerilmektedir.

2. T HÜCRE DEPLESYONU

T hücre depleasyonu, in vivo veya ex vivo yöntemlerle yapılabilir.

- İn Vivo T Hücre Depleasyonu
 - Antitimosit Globulin (ATG)
 - Nakil sonrası siklofosamid (PTCy)
- Ex Vivo T Hücre Depleasyonu
 - Monoklonal antikorlarla ex-vivo tedavi
 - Fiziksel ayırma teknikleri ile ex-vivo tedavi

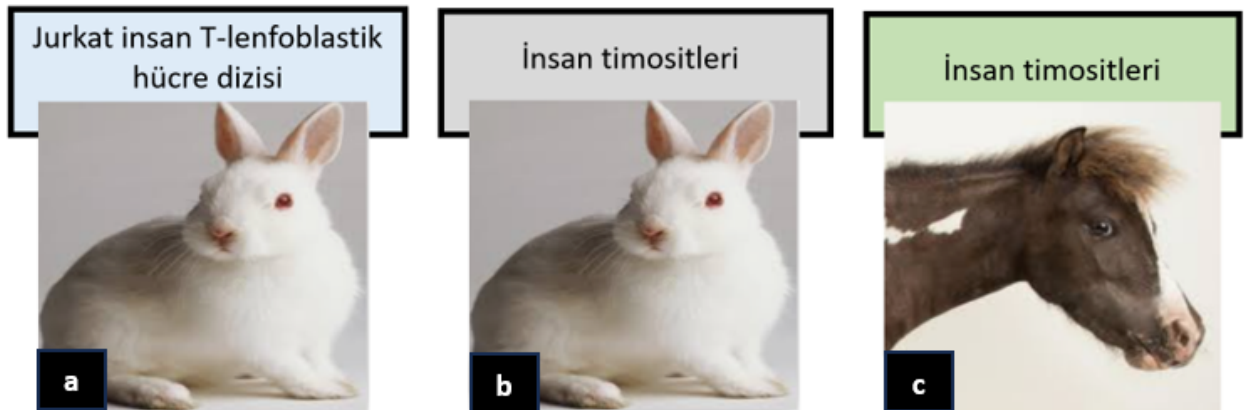
IN VIVO T HÜCRE DEPLESYON UYGULAMALARI

2. 1. 1. Antitimosit Globulin (ATG)

ATG, timositlere karşı poliklonal antikorların bir bileşimidir ve tavşanlar, atlar, sığırlar veya daha az yaygın olarak keçilerin insan timositleri ile veya bir T lenfoblastik hücre dizisi (örn. Jurkat T hücre dizisi) ile aşılması sonrası bu hayvanların serumunda meydana gelen immünglobulinlerin saflaştırılmış fraksiyonlarından oluşur.

Üretim süreçlerindeki farklılıklar nedeniyle farklı miktarlarda ve farklı spesifitede antikorlar içerirler. Aplastik anemide, allojenik HHT hazırlama rejiminde, GVHH, organ allograftların akut rejeksiyonunun önlenmesi ve tedavisinde kullanılırlar.

- ATG, timositlere karşı poliklonal antikorların bir bileşimidir.



Şekil 16. Farklı ATG preparatları

- Tavşana jurkat insan T lenfoblastik hücre dizisi verilerek elde edilenler,
- Tavşana insan timositleri verilerek elde edilenler,
- Ata insan timositleri verilerek elde edilenler

Tavşan serumunda sadece IgG1'ler bulunur ve bu da antikor saflaştırma sürecini kolaylaştırır. Tavşan IgG'si ayrıca insan Fc reseptörü için yüksek bir afinite gösterir ve insan T hücrelerine yönelik güçlü sitotoksik antikorların geliştirilmesine izin verir.

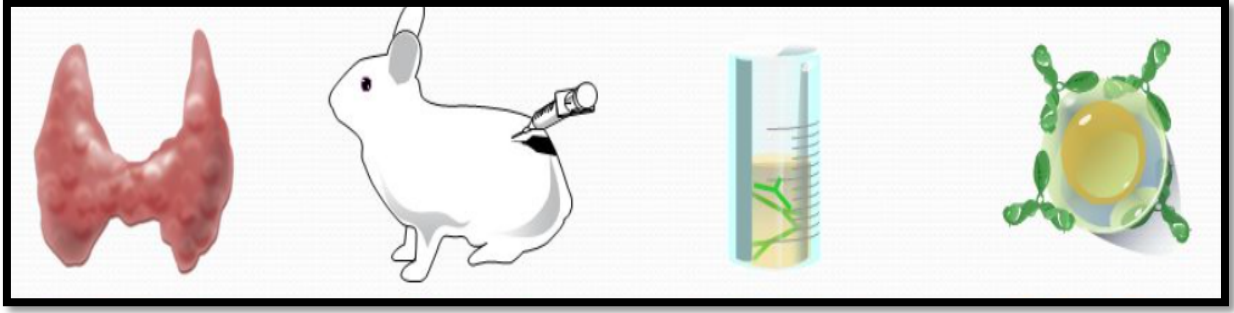
İnsan timüslerinin hücresel preparasyonu, kültürdeki hücre dizilerinden veya dalak, tonsil, lenf nodu veya periferik kan süspansiyonlarından saflaştırılmış taze timositlerden elde edilebilir. İnsan timus parçaları, çocuklardaki kalp ameliyatları sırasında çıkarılabilir.

Farklı ATG preparatları:

- **Tavşana jurkat insan T lenfoblastik hücre dizisi verilerek elde edilenler,**
- **Tavşana insan timositleri verilerek elde edilenler,**
- **Ata insan timositleri verilerek elde edilenler**

ATG Hazırlanması

İnsan timus parçaları, öğütüldükten sonra süzülür ve süspansiyona yerleştirilir. Hücre süspansiyonu daha sonra naylon bir bezden süzülür ve 5°C'de 1800 rpm'de santrifüje tabi tutulur. 20 mL Ficoll 2-7 x 10⁹ hücre içeren 10 mL hücre çözeltisine ilave edilir ve karışım, 5°C'de 2000 rpm'de santrifüj edilir. 2 ardışık santrifüj, 1800 rpm'de gerçekleştirilir. Hücresel preparatlar daha sonra gece boyunca 5°C'de saklanır ve daha sonra tavşanlara enjekte edilmeden önce seyreltilir. Tavşan serumu, 20. gün ve 30. gün arasında toplanır ve saklama için dondurulabilir. Bu tavşan serumu, 30 ila 45 dakikalık bir süre boyunca 56 ± 2°C sıcaklığa getirilerek, tamamlayıcı proteinleri uzaklaştırmak için ayrıştırılır. Tavşan serumu, ortam sıcaklığında bir anyon değişim reçinesi (DEAE) üzerinde kromatografi ve ardından sodyum sülfat ile iki çökeltme ile immünglobülin fraksiyonu için saflaştırılır. Bir başka filtrasyon, konsantrasyon ve diyafiltrasyon adımıdan sonra, anti-timosit immünglobulinler, viral güvenliğini sağlamak için 10 saat boyunca 60°C'lik bir sıcaklıkta pastörize edilir. İmmünglobulinlerin çözeltisi, formülasyondan ve filtrasyonla sterilizasyondan sonra, sıvı halde 5 ila 25 mg/mL'lik bir çözelti içinde veya liyofilize halde muhafaza edilebilir. Fizikokimyasal testler, güvenlik testleri (pirojenik ajanların varlığı, antiplatelet aktivitesi), sterilit ve saflık testleri ve ayrıca lenfositotoksik aktivite testleri dahil olmak üzere bir dizi kalite kontrolü gerçekleştirilir.



Şekil 17. ATG hazırlanışı

- ATG; CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, HLA-DR, HLA sınıf I ağır zincirleri gibi T hücre belirteçlerine karşı gelişmiş antikorları içerir.

- ATG, temel olarak T hücre yüzeyindeki bazı antijenlere karşı geliştirilmiş poliklonal immunglobulin bileşigidir.
- Temel olarak T hücre sayısını azaltarak immünsupresif etki gösterir.
- ATG verildiğinde T hücre yüzeyindeki antijenlere karşı gelişmiş olan antikorlar, T hücresinin yüzeyindeki karşılık gelen antijenlerine bağlanırlar.

- ATG 3 farklı mekanizma ile T hücrelerini azaltabilir:
 - Aktivasyon kaynaklı hücre ölümü yoluyla apoptozis
 - Antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksiste
 - Kompleman bağımlı sitotoksiste

Tablo 13. ATG'nin GVHH'da Etki Mekanizması

ATG'nin GVHH'da Etki Mekanizması

İmmün cevabın gelişmesi alloantijenlerin tanınması ile başlar.

Transplantasyonu takiben donöre ait antijen sunan hücreler yakındaki lenf nodlarına giderler.



Lenf nodunda donöre ait antijen sunan hücreler T hücrelere alloantijenleri sunarlar. Böylece sitotoksik T hücreleri aktive olurlar.



Aktive olan sitotoksik T hücrelerinin salgıladıkları sitokinler ile NK hücreler de aktive olurlar. NK hücreler aktive olduklarında sitotoksik granüller salgılayarak transplante edilen organda hasara yol açarlar.



Bu sırada donöre ait antijen sunan hücreler tarafından aktive edilen CD4+ T helper hücrelerinin salgıladıkları sitokinler Treg fonksiyonlarını modüle eder. Treg'ler genellikle immün cevabı baskılayarak graftı korurlar.



Aktive olmuş T hücreleri aynı zamanda B hücrelerini de aktive ederler. B hücreleri aktive olduklarında graft spesifik antikor üretirler.



Aktifleşen immün hücreler graft dolaşımına gider. Endotel hücreleri ile etkileşime girer. Endotelde hasar oluşturur ve bu hasar immün hücrelerin graft dokusuna ulaşmasına neden olur.



Efektör hücreler graft dokusundaki Treglere baskın gelir ve bu şekilde grafta zarar verir. Graftın hasarlanması alloantigen oluşumunu arttırdığından donöre ait antijen sunan hücreler tarafından immün sisteme daha fazla alloantijen sunulmasına ve bu da daha fazla T hücresinin aktive olmasına bu da hasarın daha da artmasına neden olur.



ATG verildiğinde T hücre yüzeyindeki antijenlere karşı gelişmiş olan antikorlar, T hücresinin yüzeyindeki karşılık gelen antijenlere bağlanırlar.



Bu bağlanma, T hücrelerinin yüzeyinde Fas ve Fas ligandın eksprese edilmesine yol açar. Fas ve Fas Ligandın komşu T hücrelerindeki karşılıklarıyla etkileşimi aktivasyon indüklemeli hücre ölümüne yol açar.



ATG bağlı T lenfositler NK hücreleri aktive eder. NK hücreler sitotoksik granüller salgılar. Bu granüller T hücrelerini lizise uğratar. Bu şekilde ATG, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste ile T hücrelerini azaltır.



ATG, T hücrelerine bağlandığında C1q ATG'ye bağlanarak kompleman kaskadını aktifleştirir.



Membran atak kompleksi oluşur. Membran atak kompleksi, hücre yüzeyinde porlar oluşturarak kompleman aracılı sitotoksiste ile T hücrelerin ölümüne neden olur.



T hücre aktivasyonunun modülasyonu: ATG'nin T hücre yüzeyindeki antijen ile bağlanması sonucu antijen antikor bileşiğinin hücre içerisine internalizasyonu sonucu T hücre yüzeyindeki antijenler kaybolduğu için T hücresi aktifleşemez.



Homing Modülasyonu: Benzer şekilde T hücre yüzeyindeki antijenlerin ATG ile bağlanması sonucu ATG-T hücresi yüzey antijeni bileşiğinin internalizasyonu sonucu T hücrelerinin endotel yüzeyine adezyonu azalır. Bu şekilde T hücrelerinin endotel bariyerine zarar vermesi azaltılır ve T hücrelerinin graft içine ekstrasvazasyonu engellenir.

Tavşan ATG (rATG), GVHH profilaksisi için tercih edilen üründür. ATG'nin GVHH profilaksisinin bir bileşeni olarak kullanılması OS avantajı sağlamaz; daha az GVHH ve GVHH'yi kontrol etmek için diğer ilaçlara daha az ihtiyaç duyulması ile ilişkilidir ancak nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar ve viral reaktivasyon için artmış risk ile ilişkilidir.

Lösemi hastalarında HLA tam uyumlu kardeş ve haplotip aileden alınan greftlerle miyeloablative hazırlama rejimiyle ve GVHH profilaksisi olarak ATG verilerek allojenik HHT yapılan hastalarda her iki grupta (tam uyumlu kardeşe karşılık haplotip) OS ve DFS benzer bulundu. Diğer çalışmalarda haploidentik nakillere ATG eklenerek GVHH profilaksisi yapıldığında GVHH oranlarında belirgin düşme görüldü.

Uygulama

Antikoru ölçülebilir yarı ömrü yaklaşık dokuz saat olmasına rağmen fonksiyonel yarı ömrü bilinmemektedir. ATG infüzyonu ile ilişkili semptomları önlemek veya tedavi etmek için kortikosteroidler, asetaminofen, H1 ve H2 blokerleri sıklıkla kullanılır. Eğer at kaynaklı ATG (hATG) kullanılıyorsa dozlar genellikle günde 10 ila 40 mg/kg aralığındadır. 3-4 gün süreyle uygulanır. Toplam doz 30-120 mg/kg.

hATG'ye karşı aşırı duyarlılık, öncesinde at kaynaklı preparata maruziyet hikayesi olması veya hATG temininde güçlük nedeniyle kullanılamayacak olursa 2,5-10 mg/kg/gün dozunda 2-4 gün süreyle toplam 7,5-20 mg/kg rATG kullanılabilir.

ATG, SF içinde 1 mg/mL konsantrasyonu aşmayacak şekilde 8-12 saatlik infüzyon ile santral kateter yoluyla uygulanır. Asla %5 dekstrozu ile infüzyon yapılmamalıdır.

İlk infüzyon öncesi test dozu uygulanmalıdır. Test dozunda D-5. gün 0.1 mL ATG SF ile 1/500 oranında seyreltilerek 1 saat süreyle infüze edilir. Aynı sırada diğer koldan kontrol amaçlı ATG içermeyen SF verilebilir. ATG infüzyon yerinde ≥ 10 mm kabarıklık veya eritem olursa ilaç kullanılmamalıdır.

Toksiste

ATG'ye karşı ani infüzyon reaksiyonları yaygındır ve $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar ateş, titreme, hipotansiyon veya hipertansiyon, döküntü, üçüncü boşluklara sıvı sekestrasyonu olabilir.

ATG hem yabancı bir ksenogenik protein hem de bir antikor olduğundan, kullanımından sonra serum hastalığı ortaya çıkabilir. ATG sonrası serum hastalığı, tavşan veya at serum proteinlerine karşı tip III immün kompleks aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu olur. ATG'de bulunan insan dışı proteinler, IgG, IgM, IgA ve IgE antikorlarının üretimini uyarır. Ortaya çıkan immün kompleksler, kompleman aktivasyonuna ve C3a ve C5a üretimine yol açar. C3a, mast hücre degranülasyonuna ve bunun sonucunda ürtikeryal lezyonların oluşumuna neden olan bir anafilotoksindir. C5a, kompleman birikimi bölgesinde enflamasyonu destekleyen bir nötrofil kemoatraktandır. Serum hastalığı, akut infüzyon toksisitelerinden sonra ortaya çıkar ve genellikle hATG'nin başlamasından sonra ateş, kızarıklık, eklem ağrısı, halsizlik

ile günler ila haftalar arasında ortaya çıkar. Tipik olarak çok sayıda büyük eklemi, bazen omurgayı veya temporamandibular eklemi etkiler. Teşhis, at veya tavşan IgG'sine karşı antikorların saptanmasıyla desteklenir. Şiddetli vakalarda, düşük seviyelerde kompleman C3 ve C4 mevcut olabilir. Hiç poliklonal antikor almamış hastaların yaklaşık %10'unda ATG öncesi anti-tavşan antikorları tespit edilmiştir.

- **ATG sonrası serum hastalığı, tavşan veya at serum proteinlerine karşı tip III immün kompleks aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu olur.**
- **Günler ila haftalar arasında ortaya çıkar.**
- **Tipik olarak çok sayıda büyük eklemi, bazen omurgayı veya temporamandibular eklemi etkiler.**

ATG sonrası serum hastalığı profilaksisinde, ilk dozla birlikte 1-2 mg/kg prednizon (ya da metil prednizolon) başlanır, en az 10 gün devam edilir, ardından doz hızla azaltılır ve 21. günde kesilir. Steroidin 10 günlük doz azaltımı sırasında serum hastalığı bulguları ortaya çıkarsa, doz azaltımı durdurulabilir veya doz, yeterli analjezi ile birlikte geçici olarak 1 mg/kg/gün prednizon veya metil prednizolona yükseltilebilir. Bulguların düzelmesi genellikle birkaç gün sürer; bu süre zarfında steroidin azaltılmasına daha yavaş bir şekilde yeniden başlanmalı ve daha uzun bir süreye yayılmalıdır. Steroid dozu kesildikten sonra ortaya çıkan serum hastalığı günde dört kez 100 mg intravenöz hidrokortizon ve yeterli analjezi ile tedavi edilebilir; genellikle birkaç günlük tedavi gerektirir. Steroid tedavisine dirençli serum hastalığı durumunda plazmaferez yapılabilir.

- **Steroid dozu kesildikten sonra ortaya çıkan serum hastalığı günde dört kez 100 mg iv hidrokortizon ile tedavi edilebilir; genellikle birkaç günlük tedavi gerektirir.**
- **Steroid tedavisine dirençli serum hastalığı durumunda plazmaferez yapılabilir.**

2. 1. 2. Transplantasyon sonrası siklofosfamid (PTCy)

PTCy, allojenik HHT'den sonra hem aGVHH hem de kGVHH görülme sıklığını azaltabilir. PTCy, konakçıdaki alloreaktif T hücrelerini azaltabilir veya baskılayabilir ve/veya düzenleyici T hücresi (Treg) aracılı toleransın gelişimini destekleyebilir.

PTCy, haploidentik HHT için standart bir yaklaşımdır, ancak aynı zamanda HLA uyumlu kardeş donör ve akraba dışı donör greftleri için de kullanılmıştır. Alloreaktif T hücrelerini yok etmek ve Treg iyileşmesini uyarmak için greftin infüzyonundan sonra uygulanır.

PTCy ile 3 ana mekanizma çalışmaktadır:

- Alloreaktif T hücrelerinin seçici eliminasyonu
- Alloreaktif T hücresi prekürsörlerinin intratimik klonal delesyonu
- Supresör T hücrelerinin uyarılması.

T hücreler üzerindeki etkileri:

- CD4+ efektör T hücrelerinin proliferasyonunun azaltılması
- Alloreaktif efektör T hücrelerinin fonksiyonlarının bozulması
- CD4+ düzenleyici T hücrelerinin yeniden yapılandırılması

Alıcıya hematopoetik hücrelerin infüzyonundan sonra, alıcının hücrelerine karşı alloreaktif donör T hücreleri aktive olur, çoğalır ve inflamatuvar sitokinler üretirler. Alıcının T hücreleri de donör hücrelerine karşı aktive olur. HHT sonrası 3. günde uygulanan PTCy ile hem anti-konakçı hem de anti-donör T hücreleri, seçici olarak yok edilir. PTCy'nin neden olduğu toleransın "indüksiyon fazı", alloreaktif T hücrelerinin PTCy kaynaklı klonal yıkımı ile karakterize edilen dönemi ifade eder. PTCy, hücre döngüsüne bağımlı bir sitotoksik ajan olmadığından, hem alloreaktif donör T hücreleri (yüksek oranda proliferatif) hem de alloreaktif olmayan donör T hücreleri (düşük proliferatif) etkilenir ve tüm alt kümelerde hücre ölümü meydana gelir.

- **Hem anti-konakçı hem de anti-donör T hücreleri, 3. günde uygulanan PTCy ile seçici olarak yok edilir.**

PTCy, alıcının donör hücrelerine karşı aktif T hücrelerini, donörün alıcaya karşı aktif T hücrelerini ve alloreaktif olmayan donör T hücrelerini öldürürken daha önce infüze edilmiş olan donör hematopoetik kök hücrelerini yok etmez çünkü hematopoetik kök hücreler siklofosfamide karşı hücrel direnç kazandıran yüksek düzeyde aldehit dehidrojenaz (ALDH) eksprese eder.

- **PTCy, donör hematopoetik kök hücrelerini yok etmez çünkü hematopoetik kök hücreler siklofosfamide karşı hücrel direnç kazandıran yüksek düzeyde aldehit dehidrojenaz eksprese eder.**

Hayatta kalan alloreaktif donör efektör T hücrelerinin bozulmuş işlevselliği, PTCy'den hemen sonra (HHT sonrası +5 gibi erken bir zamanda) ortaya çıkar. Donör CD4+ düzenleyici T hücreleri +7 ile +21. günler arasında yeniden yapılandırılır.

Donör hematopoetik kök hücrelerinden türetilen alloreaktif T hücreleri, timusta intratimik klonal silinir. De novo timik olarak türetilmiş T hücreleri de periferik T hücresi havuzuna katkıda bulunur ve klinik sonuçları etkiler ancak bunların katkıları, konağın türüne ve yaşına bağlı olarak allograftlamadan sonra aylarca hatta yıllarca gecikebilir. Toleransın nihai gelişimi ve bu süreci sürdüren mekanizmaların kurulması, tüm immüsupresanların bırakılmasıyla sonuçlanır.

- **Donör hematopoetik kök hücrelerinden türetilen alıcaya karşı gelişmiş T hücreleri, timusta intratimik klonal silinir. Bu şekilde tolerans sağlanır.**

PTCy, tek bir ajan olarak veya mikofenolat mofetil ve takrolimus veya siklosporin ile birlikte kısa bir yüksek doz (+3 ve +4. günlerde günde 50 mg/kg siklofosfamid) kullanır. İki doz (+3 ve +4 gün) siklofosfamidin tek doza (+3 gün) üstün olduğunu ortaya koyulmuştur.

- **PTCy, HHT sonrası +3 ve +4. günlerde 50 mg/kg/gün kullanılır.**

Yan etki

Yan etki sıklıkla miyelosupresyon, bulantı/kusma ve hemorajik sistit ile ilişkilidir. Pulmoner hasar nadirdir ancak erken akut pnömoni veya kronik ilerleyici pulmoner fibrozis gelişebilir. Kardiyotoksisite miyokardit, aritmiler ve/veya konjestif kalp yetmezliğini içerebilir. Siklofosfamid ikincil malignitelere ve embriyo-fetal toksisiteye neden olabilir.

Siklofosfamid yan etkileri arasında şunlar sayılabilir:

- Miyelosupresyon
- Bulantı-kusma
- Hiperkalemi, hiponatremi, hiperürisemi
- Uygunsuz ADH sendromu
- Hiperpigmentasyon
- Enjeksiyon yerinde flebit
- İrreversibl sterilite (ovarian fibroze bağlı)
- İnterstisyel pulmoner fibrozis
- Miyokardit
- Kalp yetmezliği
- Hemorajik sistit
- Mesane kanseri, MDS, akut miyeloid lösemi veya Non Hodgkin lenfoma riski

- **Hemorajik sistit yapabileceği için 50 mg/kg' dan yüksek dozlarda bu etkiden korunmak için mesna ile birlikte verilmesi önerilir (Mesna= 2-merkaptetan-sulfonat)**

Siklofosfamid, esas olarak karaciğerde, 4-OH siklofosfamid, akrolein ve aktif bileşen olan fosforamid hardalına metabolize edilir; bu madde, DNA'daki guanin N-7 pozisyonlarında geri dönüşü olmayan sarmallar arası çapraz bağlantılar oluşturur ve apoptoza yol açar. Kemik iliği, karaciğer ve bağırsak epitelisi de dahil olmak üzere pek çok doku, bu organlardaki toksisiteyi azaltan bol miktarda ALDH'ye sahiptir. Siklofosfamid metabolitleri öncelikle idrarla değişmeden atılır; böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda ilaç dozu ayarlanmalıdır.

Sitokrom P450'yi değiştiren ilaçlar (örn. alkol, barbitüratlar, fenitoin), siklofosfamidin aktif metabolitlerine metabolizmasını hızlandırarak ilacın hem farmakolojik hem de toksik etkilerini artırabilir. Tersine, sitokrom P450'yi inhibe eden ilaçlar (örn. kortikosteroidler,

allopurinol, trisiklik antidepresanlar) siklofosfamidin metabolitlerine dönüşümünü yavaşlatabilir ve sonuç olarak terapötik ve toksik etkileri azaltabilir.

PTCy, haploidentik HHT için standart bir yaklaşımdır, ancak aynı zamanda HLA uyumlu kardeş donör ve akraba dışı donör greftleri için de kullanılmıştır:

Çok merkezli, randomize bir faz 2 çalışma, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile HHT için, PTCy alan hastaların, diğer GVHH profilaksi rejimleriyle karşılaştırıldığında daha üstün GVHH gelişmeksizin nüksüz sağkalıma (GRFS) sahip olduğunu saptamıştır.

HLA uyumlu akraba dışı donörlerden HHT sonrası PTCy uygulaması ile ilgili retrospektif bir çalışmada 2 yıllık OS %60, lösemisiz sağkalım (LFS) %56, NRM %16 ve hastaların dörtte birinde bir yılda nüks bildirilmiştir. 100. günde derece 2-4 aGVHH %28 ve derece 3-4 aGVHH %10 ve yaygın kGVHH %21 rapor edilmiştir.

Bir çalışmada hematolojik malignitesi nedeniyle HLA uyumlu kardeş ve akraba dışı vericiden miyeloablatif busulfan/fludarabin veya TBI (≥ 12 Gy) tabanlı hazırlık rejimi ile HHT yapılmış ve HHT'den sonraki 3. ve 4. günlerde 50 mg/kg/gün siklofosfamid verilmiş ve ardından 5. günden itibaren siklosporin başlanmıştır. aGVHH'nin yokluğunda siklosporin dozları 56. günden (8 hafta) 126. güne (18 hafta) kadar azaltılmıştır. NIH kriterlerine göre kGVHH'nin bir yıllık insidansı %16 bildirilmiştir. Derece 2-4 aGVHH insidansı %77 ve derece 3-4 aGVHH ise gözlenmemiştir. 2 yıllık NRM %14, nüks %17 ve OS %70 olarak gözlenmiştir. Miyeloablatif hazırlık rejimi ile HHT sonrasında yüksek dozda siklofosfamid güvenli bir şekilde uygulanabilir ve HLA uyumlu periferik kök hücresi greftleriyle ilişkili kGVHH riski büyük ölçüde azaltılabilir.

Bir faz 3 çalışması, PTCy'nin, HLA uyumlu kardeş veya uyumlu akraba dışı donör greftleri için geleneksel immünsupresyona (siklosporin + mikofenolat mofetil) kıyasla gelişmiş GRFS ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Diğer çalışmalar da, PTCy'nin, kısmen uyumsuz kardeş donörlerden alınan T hücresi ile dolu greftlerle miyeloablatif veya miyeloablatif olmayan hazırlama rejiminin ardından greft reddini önlemek ve aGVHH ve kGVHH'yi azaltmak için güvenli ve etkili olduğunu tanımlamaktadır.

EX VIVO T HÜCRE DEPLESYON UYGULAMALARI

2. 2. Ex vivo T Hücre Depleasyonu

T lenfositlerin ex vivo olarak ortadan kaldırılması GVHH insidansını azaltabilir. Bu tür yöntemlerin çoğu, OS'de herhangi bir iyileşme ile ilişkilendirilmemiştir ancak bunlar, greft

yetmezliğini ve hastalığın nüksetmesini artırabilir ve immün yeniden yapılanmayı geciktirebilir.

Donörün kemik iliğinden T lenfosit deplesyon yöntemleri:

2. 2. 1. Monoklonal antikorlarla ex-vivo tedavi

- Donör kemik iliğinin geniş reaktiviteye sahip monoklonal antikorlarla ex-vivo tedavisi
 - Anti-CD52, anti-CD2, anti-CD3 ve anti-CD5 antikorları
- Daha kısıtlı reaktiviteye sahip monoklonal antikorlarla ex-vivo tedavisi
 - Anti-CD8 ve anti- CD25 antikorları

2. 2. 2. Fiziksel ayırma teknikleri ile ex-vivo tedavi

- Yoğunluk gradyanları
- Lektinlerle seçici deplesyon
- Sitotoksik ilaçlarla tedavi
- Anti-T hücre serumu
- Monoklonal antikorlar

GVHH'nin önlenmesi için T hücre deplesyonunu farmakolojik tedaviyle karşılaştıran çalışmalarda, T hücre deplesyonu daha düşük şiddetli aGVHH oranlarıyla ancak daha yüksek oranda greft yetmezliği, nüks, enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir.

- **GVHH'nin önlenmesi için T hücre deplesyonunu farmakolojik tedaviyle karşılaştıran çalışmalarda, T hücre deplesyonu daha düşük şiddetli aGVHH oranlarıyla ancak daha yüksek oranda greft yetmezliği, nüks, enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir.**

Selektif T Hücre Deplesyonu

Anti-CD8 monoklonal antikorları aracılığı ile CD8+ T lenfositleri uzaklaştırabilmektedir. Bu antikor ile greft versus lösemi etkisi devam etmesine rağmen, hastalarda aGVHH görülme sıklığında bir azalma olmamıştır. Anti-CD 6 monoklonal antikorları, düşük greft yetmezliği gözlenmesi yanısıra düşük oranlarda aGVHH izlenmiştir.

CD8 deplesyonu

Kısmi CD8 deplesyonu

- CD8+ $\alpha\beta$ TCR+ seleksiyon
- CD8+ $\alpha\beta$ TCR- hücreler (engraftmanı kolaylaştırıcı hücreler)

Alloreaktif T lenfosit deplesyonu

CD69, CD25

Selektif olmayan T Hücre Deplesyonu

Anti-T hücre, anti-CD2, anti-CD3 ve anti-CD5 ve anti-CD52 monoklonal antikoları ile verici hücre suspansiyonlarında T lenfositlerin sayıları 1.5 ila 4 log oranında azalmasına karşın graft yetmezliği ve nüks insidansında artış izlenmiştir. Bu nedenle T hücre deplesyonu yapılan hasta gruplarında hastalıksız yaşam sürelerinde olumlu bir düzelme görülmemiştir.

Çok merkezli bir faz 3 çalışma, hematolojik maligniteler için akraba dışı donör kemik iliği HHT alan 400 hastada T hücre deplesyonu (iki farklı yöntem kullanılarak) + siklosporin ile siklosporin + metotreksat uygulamaları karşılaştırılmıştır. T hücre deplesyonu daha az derece 3-4 aGVHH ile ilişkili bulunmuştur (%37'ye karşı %18) ancak kGVHH (%29'a karşı %34), TRM veya 3 yıllık DFS açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. T hücre deplesyonu yapılan greftlerde nüks riski daha yüksek rapor edilmiştir (%20'ye karşı %9) ve CMV enfeksiyonu riski daha yüksek bulunmuştur (%28'e karşı %17).

T hücre deplesyonu + siklosporin ile siklosporin + metotreksat karşılaştırıldığında;

- T hücre deplesyonu daha az derece 3-4 aGVHH ile ilişkili (%37'ye karşı %18)
- kGVHH, TRM veya 3 yıllık DFS açısından fark yok.
- T hücre deplesyonu yapılan greftlerde nüks riski daha yüksek (%20'ye karşı %9)
- CMV enfeksiyonu riski daha yüksek (%28'e karşı %17).

Çok merkezli bir faz 2 çalışmada, birinci veya ikinci remisyonda akut miyeloid lösemi nedeniyle HLA uyumlu kardeş donörden HHT uygulanan 44 hastada ex vivo CD34+ hücre seçimi, GVHH profilaksi yöntemi olarak uygulanmıştır. T hücresi içeren greft alan ve kalsinörin inhibitörü bazlı GVHH profilaksisi ile tedavi edilen 84 hastadan oluşan benzer bir popülasyonla karşılaştırılmıştır. T hücre deplesyonu benzer derece 2-4 aGVHH oranları (%23'e karşı %39); daha düşük kGVHH (%19'a karşı %50) ve bir yılda daha düşük immünsupresyon gerektiren hasta oranı (%12'ye karşı %54) ile ilişkili bulunmuştur.

HLA uyumlu kardeş donörden HHT uygulanan hastalarda GVHH profilaksisi olarak ex vivo CD34+ hücre seçimi, kalsinörin inhibitörü bazlı GVHH profilaksisi ile karşılaştırıldığında:

- **derece 2-4 aGVHH oranları benzer**
- **ex vivo CD34+ hücre seçimi daha düşük kGVHH oranı ile ilişkili**

Miyeloablatif hazırlama rejimi ile HHT alan 138 hastanın katıldığı bir çalışmada, HLA uyumlu periferik kan greft kaynaklarından saf T hücrelerinin deplesyonu, nadir, hafif GVHH ile ilişkilendirilmiştir. Donörler beş gün boyunca G-CSF aldıktan sonra CD34+ progenitör hücrelerin pozitif seçimi, CD34-negatif fraksiyondan CD45RA+ hücrelerinin deplesyonu yapılmıştır. Derece 3 ve 4 aGVHH hastaların sırasıyla %4 ve %0'ında rapor edilmiştir; sadece iki hastada kortikosteroidlerin ötesinde tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. Hafif, orta ve şiddetli kGVHH'nin üç yıllık kümülatif insidansı sırasıyla %6, %1 ve %0 şeklinde rapor edilmiştir. 3 yıllık OS %77, nüksüz sağkalım %69 ve GFRS %64 olarak rapor edilmiştir.

- **Miyeloablatif hazırlama rejimi ile HHT yapılan bir çalışmada, donörler beş gün boyunca G-CSF aldıktan sonra CD34+ progenitör hücrelerin pozitif seçimi, CD34-negatif fraksiyondan CD45RA+ hücrelerinin deplesyonu ile derece 3 aGVHH hastaların sadece %4 'ünde görülürken derece 4 aGVHH hiç saptanmamıştır.**
- **3 yıllık OS %77, nüksüz sağkalım %69**

Ex vivo T hücre deplesyonu çok çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir. Seçilen metoda bağlı olarak kemik iliği greftindeki T hücre sayısı $<1 \times 10^4$ CD3+ hücre/kg'dan daha aza düşürülebilir. T hücre deplesyonunun yaşam süresini düzeltmediği, greft rejeksiyonu ve nüks riskini artırdığı ancak GVHH riskini ise azalttığı gösterilmiştir. Bu yüzden standart risk taşıyan hastalarda GVHH profilaksisinde T hücre deplesyonu önerilmez. Akrafa dışı vericilerden ve haploidentik HHT gibi ağır GVHH riski taşıyan vakalarda düşünülebilir.

- T hücre depresyonu nüks riskini artırmaktadır.
- T hücre depresyonu sağkalımı iyileştirmemektedir.

3. DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

3. 1. Abatacept

3. 2. Sitagliptin

3. 3. Tosilizumab

3. 4. Rituksimab

3.5. Alemtuzumab

3. 6. Mezenkimal kök hücre

3. 1. Abatacept

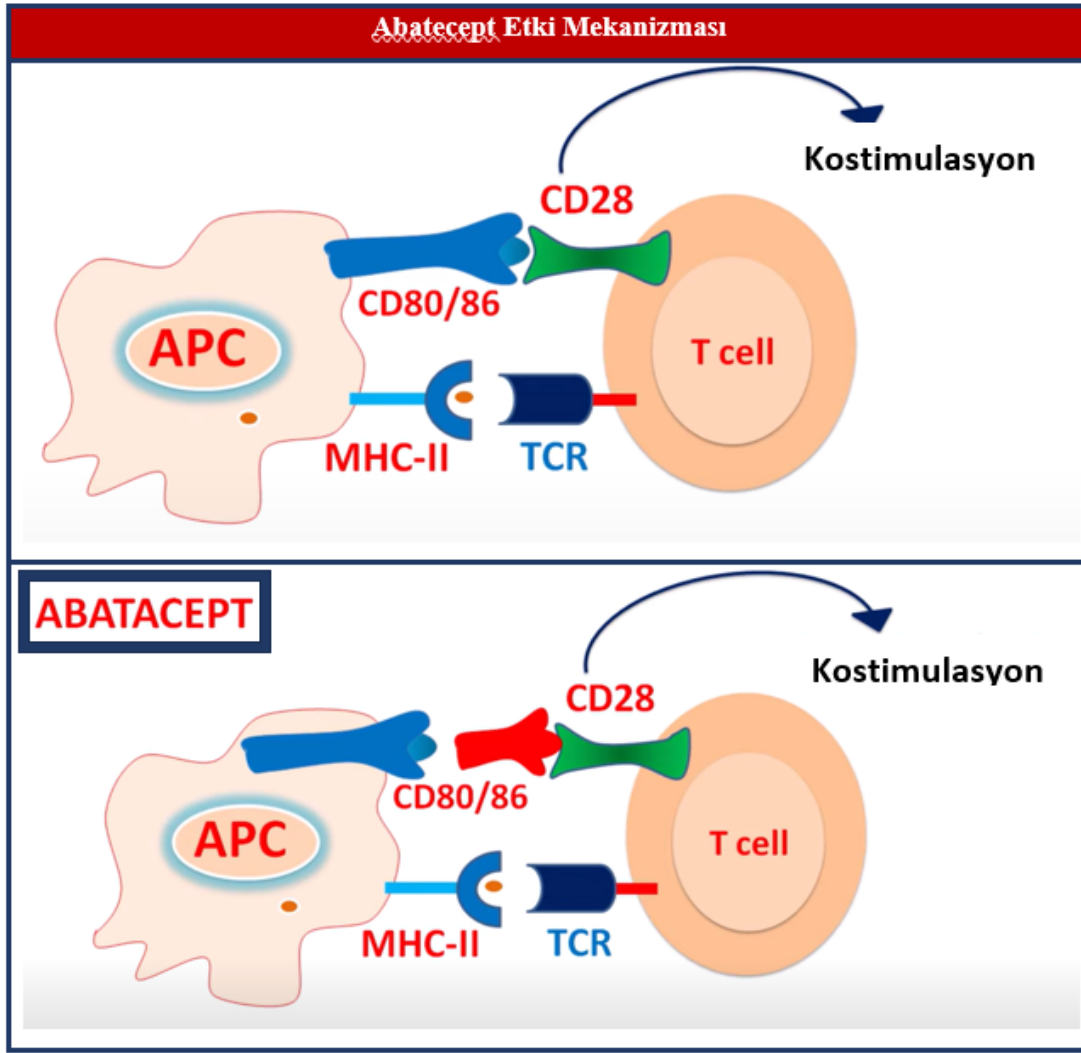
Abatasept, immünglobulin G1'in Fc kısmı ile sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4'ün (CTLA-4) ekstraselüler kısmının birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir füzyon proteindir.

Abatacept (CTLA4Ig), T hücresi kostimülasyonunun seçici bir inhibitörüdür. Bunu antijen sunan hücreler üzerindeki kostimülatör moleküller olan CD80/CD86'ya bağlanarak T hücreleri üzerindeki CD28 ile etkileşimi bloke ederek yapar.

- Abatasept, CD28 ve CD80/CD86 arasındaki ko-stimulatuar etkileşimi engelleyerek T hücre aktivasyonunu inhibe eder.

6 yaş ve üzeri hastalara, abatecept 10 mg/kg (maksimum 1000 mg doz) HHT'den önceki gün (-1. gün) ve ardından +5, +14 ve +28. günlerde 60 dakika intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Etkililik, HLA uyumlu veya 1 alel uyumsuz akraba dışı donörden HHT uygulanan 6 yaş ve üzeri hastalarda iki çalışmada değerlendirildi. Biri HLA 8/8 uyumlu akraba dışı donörlerden oluşan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü GVHD-1 çalışması. Diğeri ise CIBMTR'ın HLA 7/8-alel uyumlu akraba dışı donör greftli hastaların yer aldığı ikinci bir GVHD-2 çalışması. Abatasept + kalsinörin inhibitörü + metotreksat alan hastalar, geçmişte kalsinörin inhibitörü + metotreksat ile tedavi edilen kontrol hastalarıyla karşılaştırılmıştır.



Şekil 18. Abatacept etki mekanizması

GVHD-1 çalışması (NCT 01743131)

HLA 8/8 uyumlu HHT uygulanan ve kombinasyon halinde bir kalsinörin inhibitörü + metotreksat + abatacept veya plasebo alan hastaların katıldığı randomize (1:1), çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır.

HHT sonraki 180. günde değerlendirilen şiddetli (derece 3-4) aGVHH'siz sağkalım, abatacept alan hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde iyileşme göstermese de, HHT sonrası 180. günde OS oranı abatacept alan hastalarda %97 iken plasebo alan hastalarda %84 idi. HHT'den sonra 180. günde orta-şiddetli (derece 2-4) aGVHH'siz sağkalım oranı abatacept alan hastalarda %50 iken plasebo alan hastalarda %32 idi.

HLA 8/8 uyumlu grupta abatacept + kalsinörin inhibitörü + metotreksat protokolü 100. günde daha düşük derece 2-4 aGVHH insidansı ile ilişkili bulunmuştur (%43'e karşılık %62), ancak sadece kalsinörin inhibitörü + metotreksat alan hastalarla karşılaştırıldığında 2 yıllık OS,

nüksüz sağkalım, NRM, derece 3-4 aGVHH veya kGVHH açısından bir farklılık bildirilmemiştir.

- **HLA 8/8 uyumlu hastalarda, kalsinörin inhibitörü + metotreksat kombinasyonuna abatacept eklenmesi aGVHH insidansını azaltmaktadır ancak 2 yıllık OS, nüksüz sağkalım, NRM, derece 3-4 aGVHH veya kGVHH oranını değiştirmemektedir.**

GVHD-2 çalışması

2011 ve 2018 yılları arasında 7/8 HLA uyumlu HHT uygulanan hastalarda Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi'nden (CIBMTR) alınan verileri kullanan bir klinik çalışma olan GVHD-2, etkililiğe ilişkin ek kanıt sağladı.

Bu kayıt tabanlı çalışma, aGVHH profilaksisi için bir kalsinörin inhibitörü ve metotreksat ile kombinasyon halinde abatacept ile tedavi edilen 54 hastanın sonuçlarını analiz ederken, CIBMTR kayıt defterinden rastgele seçilen ve tek başına bir kalsinörin inhibitörü ve metotreksat ile tedavi edilen 162 hastayı analiz etti.

HHT'den sonraki 180. günde OS oranı, kalsinörin inhibitörü ve metotreksat ile kombinasyon halinde abatacept alan hastalarda %98 iken, yalnızca kalsinörin inhibitörü + metotreksat alan hastalarda %75 idi.

HLA 7/8 uyumlu abatacept alan grupta daha iyi 2 yıllık OS (%77'ye karşı %45), 2 yıllık NRM ve RFS oranları ve ayrıca 100. ve 180. günlerde daha az derece 2-4 aGVHH olduğu ancak geçmiş kontrollerle karşılaştırıldığında kGVHH'de anlamlı bir farklılık tespit edilmediği saptanmıştır.

- **HLA 7/8 uyumlu hastalarda kalsinörin inhibitörü + metotreksat kombinasyonuna abatacept eklenmesi daha iyi 2 yıllık OS (%77'ye karşı %45), 2 yıllık NRM ve RFS oranları ve ayrıca 100. ve 180. günlerde daha az derece 2-4 aGVHH ile ilişkilidir ancak kGVHH'de anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.**

aGVHH profilaksisi için abatacept ile ilişkili en yaygın yan etkiler ($\geq$ %10) anemi, hipertansiyon, CMV reaktivasyonu veya enfeksiyonu, ateş, pnömoni, burun kanaması, CD4 lenfositlerinde azalma, hipermagnezemi ve akut böbrek hasarısıdır.

Abatacept alan hastalar, tedaviye başlamadan önce ve HHT sonrası 6 ay boyunca EBV enfeksiyonu için antiviral profilaksi almalı ve ayrıca HHT sonrası 6 ay boyunca CMV enfeksiyonu/reaktivasyonu açısından izlenmelidir.

- **Abatacept alan hastalar, tedaviye başlamadan önce ve HHT sonrası 6 ay boyunca EBV enfeksiyonu için antiviral profilaksi almalı ve ayrıca HHT sonrası 6 ay boyunca CMV enfeksiyonu/reaktivasyonu açısından izlenmelidir.**

Abatacept, 15 Aralık 2021’de aGVHH profilaksisinde HLA uyumlu veya tek antijen uyumsuz akraba dışı HHT’da kalsinörin inhibitörü + metotreksat ile birlikte erişkin ve 2 yaş üzeri çocuk hastalarda ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

3. 2. Sitagliptin

Tip 2 diabetes mellitus tedavisi için onaylanmış sitagliptin, takrolimus ve sirolimus ile kombinasyon halinde aGVHH’ye karşı etkili olabilecek bir T hücresi kostimülasyon inhibitörüdür.

Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4/CD26), T hücreleri üzerinde eksprese edilen bir homodimerik transmembran reseptörüdür. Sitagliptinle DPP 4 inhibisyonu, glukagon benzeri peptid-1’in (GLP-1) aktivasyonunu engelleyerek insülin sekresyonunu artırır, glukagon sekresyonunu azaltır ve böylelikle kan glukoz seviyeleri dengelenir.

DPP-4, antijen sunan hücreler üzerindeki kaveolin ile etkileşime girer, bu da antijen sunan hücrelerdeki CD86’yı upregule eder ve kostimülasyonla sonuçlanır. Sitagliptin de DPP-4’ü inhibe ettiği için antidiyabetik özelliklerine ilave olarak T hücresi kostimülasyon inhibitörüdür.

- **Sitagliptin, T hücreleri üzerinde bir transmembran reseptörü olan dipeptidil peptidaz 4’ün (DPP-4/CD26) inhibitörüdür.**
- **DPP-4 inhibisyonu ile T hücre kostimülasyonu önlenir.**
- **Sitagliptin de DPP-4’ü inhibe ettiği için T hücresi kostimülasyon inhibitörüdür.**

Miyeloablative allojenik HHT uygulanan 36 hastanın katıldığı faz 2 çalışmada, kombinasyon halinde sitagliptin + takrolimus + sirolimus ile %5 oranında derece 2-4 aGVHH bildirilmiştir. Bir yılda hastaların %46'sında GVHH ve relaps gözlenmemiş ve sitagliptine ait ciddi bir toksik etki bildirilmemiştir. Takrolimus + sirolimus kullanılan önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, sitagliptin eklenmesi GVHH'de azalma ile ilişkili bulunmuş, nüks artışı tespit edilmemiştir, bu da graft-versus-lösemi etkisinde bir kayıp olmadığını düşündürmektedir. Sitagliptinin kordon kanı kaynaklı HHT sonrasında da aGVHH'yi azaltmada güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir.

- **Takrolimus + sirolimus kullanılan önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, sitagliptin eklenmesi GVHH'de azalma ile ilişkili bulunmuş, nüks artışı tespit edilmemiştir.**

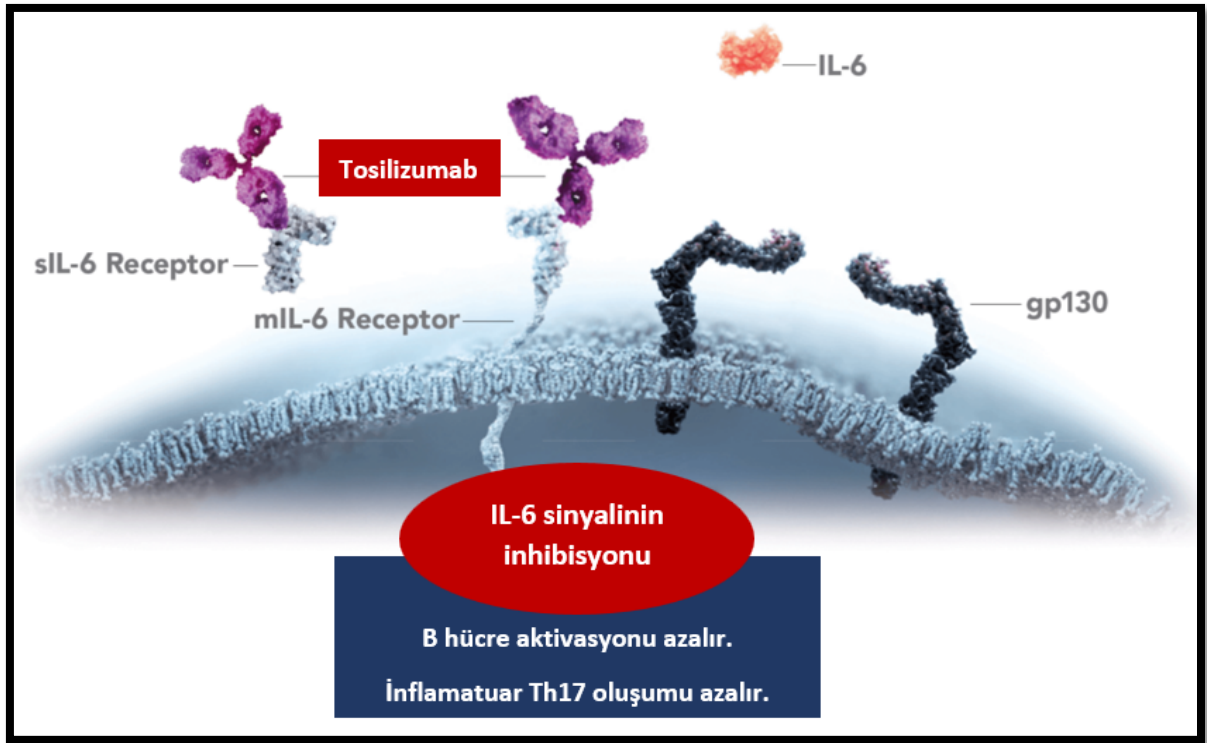
3. 3.Tosilizumab

IL-6 proinflatuar bir sitokindir. Tosilizumab, IL-6 reseptörünü hedef alan humanize bir monoklonal antikordur. Tosilizumab hem çözünür hem de membrana bağlı IL-6 reseptörlerine bağlanır.

- **Tosilizumab, IL-6 reseptörünü hedef alan bir monoklonal antikordur.**

Bir faz 3 çalışmada, metotreksat + siklosporine tosilizumabın eklenmesi sağkalımı değiştirmemiştir ancak aGVHH daha az olma eğilimi ve çok az toksisite artışı ile birlikte GVHH'siz sağkalımın iyileşmesi bildirilmiştir. Bu çok merkezli çalışmada, 145 hasta -1. günde siklosporin + metotreksat + tosilizumab (60 dakika boyunca tek bir intravenöz infüzyon olarak 8 mg/kg, maksimum 800 mg) veya plasebo almıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında tosilizumab, 100. günde (%36'ya karşılık %27) ve 180. günde (%40'a karşılık %29) daha düşük derece 2-4 aGVHH insidansı ile ilişkilendirilmiş ancak her iki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her iki kolda da benzer düzeyde karaciğer toksisitesi ve enfeksiyon tespit edilmiştir.

Tek kollu prospektif çalışmalar ayrıca tosilizumabın geçmişteki kontrollerle karşılaştırıldığında GVHH insidansının azalmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.



Şekil 19. Tositilizumab etki mekanizması

IL-6, interlökin-6; mIL-6R, membran interlökin-6 reseptörü; sIL-6R, çözünür interlökin-6 reseptörü.

3. 4. Rituksimab

Rituksimabın GVHH'ye karşı profilaksi olarak kanıtlanmış bir rolü yoktur. Faz 2 çalışmada agresif lenfomalı 59 hastaya fludarabin, busulfan ve siklofosfamid hazırlama rejimi ile HLA uyumlu kardeş (n=17), HLA uyumlu akraba dışı (n=32) ve tek alel uyumsuz akraba dışı vericiden (n=10) HHT sonrası kısa süreli mikofenolat mofetil + takrolimus ile GVHH profilaksisi kullanılmıştır. Hastalar, HHT sonrası +21. gün ve +175. günlerde başlayarak iki kez dört doz rituksimab (375 mg/m²) alacak veya almayacak şekilde randomize edilmiştir. 1-yıllık OS %49, PFS %39, nüks oranı %28 ve derece 1 ve üzeri GVHH insidansı %73 bildirilmiştir. Rituksimab uygulanan grupta OS, PFS ve GVHH'de anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Agresif lenfomalı 84 hastayı içeren randomize açık etiketli faz 2 çalışmada, standart GVHH profilaksisine rituksimabın eklenmesi, OS'de veya derece 2-4 GVHH'de herhangi bir iyileşme ile ilişkili bulunmamıştır.

- Standart GVHH profilaksisine rituksimabın eklenmesi, OS'de veya derece 2-4 GVHH'de herhangi bir iyileşme ile ilişkili bulunmamıştır.

3.5. Alemtuzumab

Alemtuzumab, humanize CD52'ye yönelik monoklonal antikordur. GVHH mortalitesi açısından yüksek risk taşıyan 57 hastanın 23'üne, hazırlama rejimi öncesi (17'si düşük yoğunluklu) çocuklarda 1 mg/kg ve yetişkinlerde 30 mg/gün (2 gün süreyle) dozunda profilaktik amaçla kullanılmıştır.

aGVHH (derece 2-4) 11 hastada gelişmiş (sadece 1 tanesi alemtuzumab almıştır). HHT'den sonraki 100. günde kümülatif aGVHH (derece 2-4) insidansı, alemtuzumab alan hastalarda %17 (n=4/23) ve almayan hastalarda %29 bildirilmiştir. Alemtuzumab alan ve almayan hastalarda CMV reaktivasyonu sırasıyla %62 ve %38 olarak rapor edilmiştir. Allojenik HHT'den sonraki ilk 100 günde 16 hasta ölmüş; bunların çoğu bakteriyel sepsis nedeniyle olmuştur. D+100'e kadar 2 hasta aGVHH'den ölmüştür.

3.6. Mezenkimal stromal hücre

Mezenkimal stromal hücreler immun baskılayıcı etkiye sahiptir. Dendritik hücre olgunlaşmasını baskılar. Naiv T lenfositleri, bellek T lenfositleri, efektör (uyarılmış) T lenfositleri, B lenfositleri ve NK lenfositleri baskırlarlar.

- **Mezenkimal stromal hücreler, dendritik hücre olgunlaşmasını baskılar.**
- **Naiv T lenfositleri, bellek T lenfositleri, efektör (uyarılmış) T lenfositleri, B lenfositleri ve NK lenfositleri baskırlarlar.**

GVHH profilaksisinde mezenkimal stromal hücrelerin etkinliğinin araştırıldığı bir meta-analize, HHT yapılan 298 kontrol grubu ve GVHH'nin önlenmesi için mezenkimal stromal hücre alan 356 hasta olmak üzere toplam 654 hasta dahil edilmiştir. Metaanaliz çocuk (<18 yaş, n=8 çalışma), erişkin (≥18 yaş, n=4 çalışma) ve hem erişkin hem de çocuklardan (n= 4 çalışma) elde edilen verileri içermektedir. Çalışmalar mezenkimal stromal hücre dozları açısından oldukça farklılık göstermekteydi ($0,03-10,12 \times 10^6$ mezenkimal kök hücre/kg). Mezenkimal stromal hücre kaynakları kemik iliği (n=12 çalışma) ve kord kanı (n=4 çalışma) idi ve bunların çoğunluğu HHT vericisinden farklı idi. Çoğu çalışmada, HHT ile aynı günde tek bir mezenkimal stromal hücre dozu uygulanırken, 4 çalışmada, HHT'den sonraki +2, +14 veya +21. günde ek mezenkimal stromal hücre dozu uygulanmıştı. İki çalışmada, mezenkimal stromal hücrenin tek uygulaması HHT'den sonra, +28. günde veya 4 ay sonra

gerçekleştirilmiştir. Mezenkimal stromal hücre grubundaki hastaların %73'ü ve kontrol grubundaki hastaların ise %59'u hayatta idi. OS, kontrol ve mezenkimal stromal hücre grupları için çocuklar ve yetişkinler arasında farklılık göstermemiştir. Hem kontrol (n = 298 hasta) hem de mezenkimal stromal hücre (n=213 hasta) grubundan OS ile ilgili verileri içeren 11 çalışmanın ikili analizinde mezenkimal stromal hücre ve HHT uygulamasının %17'lik bir OS artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Kontrol (n=235 hasta) ve mezenkimal stromal hücre (n=150 hasta) gruplarında aGVHH insidansına ilişkin veriler 10 çalışmadan toplandı. Mezenkimal stromal hücre grubundaki hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aGVHH daha az olma eğilimindeydi (RR = 0,84). Şiddetli aGVHH (derece 3-4) insidansı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (RR = 0,53). 144 hastayı kapsayan dört çalışmanın analizi, mezenkimal stromal hücre uygulamasının, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük derece 4 aGVHH insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (RR = 0,22).

Ek olarak, dokuz çalışmanın analizi (mezenkimal stromal hücre, n = 148 hasta; kontrol, n = 236 hasta) mezenkimal stromal hücre infüzyonunun azalmış kGVHH insidansı (RR = 0,64) ve daha az yaygın kGVHH insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (RR=0,50).

Akut ve kronik GVHH'ye yakalanma riski erişkinler ve çocuklar arasında farklılık göstermemiştir. Mezenkimal stromal hücre grubu için OS ve GVHH insidansı mezenkimal stromal hücre dozu ile korele bulunmamıştır.

Meta-analiz, allojenik mezenkimal stromal hücrenin HHT uygulanan hastalara profilaktik olarak uygulanmasının, kısmen mezenkimal stromal hücrenin GVHH'nin ortaya çıkmasını önlemesi nedeniyle sağkalımı arttırdığını göstermektedir. Beş randomize kontrollü çalışmayı içeren yeni bir meta-analiz, mezenkimal stromal hücre alan ve mezenkimal stromal hücre almayan gruplar arasında tüm nedenlere bağlı ölümler açısından anlamlı bir fark göstermemiştir.

Meta-analize benzer şekilde, aGVHH insidansı (altı randomize kontrollü çalışma) ve kGVHH insidansı (altı randomize kontrollü çalışma) açısından da anlamlı bir fark göstermemiştir. Ek olarak, meta-analiz mezenkimal stromal hücre infüzyonunun daha az aGVHH derece 4 insidansı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

GVHH'nin önlenmesine ek olarak mezenkimal stromal hücre, HHT engraftmanını iyileştirebilir ve engraftman başarısızlığını önleyebilir.

Sadece dört çalışmada iki infüzyon gerçekleştirildiğinden, ikinci bir mezenkimal stromal hücre uygulamasının hastaların sonuçları açısından bir avantaj sağlayıp sağlamadığını belirlemek mümkün değildir.

Ning ve arkadaşlarının çalışması diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, daha düşük OS göstermektedir bu sonucun uygulanan en düşük mezenkimal stromal hücre dozuyla $(0,34 (0,03-1,53) \times 10^6$ mezenkimal stromal hücre/kg) ilişkili olabileceği ifade edilmektedir. Bu nedenle meta-analizde GVHH profilaksisine yönelik mezenkimal stromal hücre dozu hasta sonuçlarıyla anlamlı düzeyde ilişkili gösterilmese de, bir etki elde etmek için minimum mezenkimal stromal hücre dozu gerekli olabilir. Bununla birlikte, böyle bir eşiği tanımlamak için, kademeli mezenkimal stromal hücre dozlarını ve uygulama sıklıklarını karşılaştıran klinik çalışmaların yürütülmesi gereklidir.

- **Mezenkimal stromal hücrenin GVHH profilaksisinde kullanılması ile ilgili çalışmalar oldukça heterojendir. Optimum hücre miktarı ve zamanlaması ile ilgili standart bir yaklaşım yoktur.**
- **GVHH oranı ve OS üzerine etkileri çalışmalara göre farklılık göstermektedir.**

IV. BÖLÜM

AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TEDAVİSİ

aGVHH, konakçı ve donör antijen sunan hücreler ile etkileşime giren olgun donör T hücrelerinin proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açarak hedef dokularda aktive T hücrelerinin çoğalmasına ve toplanmasına neden olan, sonuçta konak doku hasarına neden olan immünolojik bir süreçtir. Son zamanlarda, murin modellerindeki bulgulara dayanarak GVHH patogeneğinde bir dizi MHC'den bağımsız mekanizmalar da ortaya çıkmıştır.

Kortikosteroidler %40-60'lık suboptimal cevap oranlarına rağmen hem aGVHH hem de kGVHH için birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. aGVHH'de tedaviye cevap verme oranı hastalığın ciddiyeti arttıkça azalmaktadır. Steroid refrakter olanlarda ikinci basamak tedavilerle yanıt oranlarının düşük olması nedeniyle uzun vadeli prognoz kötüdür, mortalite oranı yaklaşık %70-80'leri bulmaktadır.

- **Kortikosteroidler %40-60'lık suboptimal cevap oranlarına rağmen hem aGVHH hem de kGVHH için birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir.**

Yeni önerilen bir tedavi yaklaşımı, aGVHH'nin ve kan biyobelirteçlerinin klinik evrelemesine dayanarak tedavi için hastaları risk gruplarına ayırmadır. Bu yaklaşım, steroidlere cevap verme ihtimali yüksek olan hastaları aşırı toksisiteden uzak tutabilmek ve nüks dışı mortaliteyi iyileştirmek için ve agresif bir tedaviye ihtiyaç duyulanları tespit etmek için önerilmiştir.

Biyobelirteçler

aGVHH için doğrulanmış biyobelirteçlerin azlığı kısmen GVHH'nin karmaşık fizyopatolojisinden kaynaklanmaktadır. İmmün sistem hücresel aktivasyonu ve sitokin üretiminin ardışık üç farklı aşamada gerçekleşmesi hasta kanındaki belirli hücresel ve protein düzeylerini etkilemektedir. Bu nedenle, GVHH ve hedef organa özgü biyobelirteçler, nakil sonrası komplikasyonların teşhisi, tedavisi ve prognozunu iyileştirebilir. Potansiyel uygulamalar arasında tedaviye yanıtın tahmin edilmesi, biyobelirteç değerlerini içeren yeni risk

sınıflandırmasının tanımlanması ve klinik semptomların başlamasından önce önleyici tedavinin başlatılması yer alır.

(1) Tanısal biyobelirteçler: GVHH hastalarını hastalığın başlangıcında tanımlamak ve semptomlarını diğer durumlardan ayırmaya yardımcı olmak için tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılırlar.

(2) Prognostik biyobelirteçler: Hastalığın başlangıcından önce GVHH'nin ortaya çıkması, ilerlemesi veya iyileşmesi açısından farklı derecelerde risk taşıyan hastaları tanımlamak için prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılırlar.

(3) Prediktif biyobelirteçler: Öngörücü bir biyobelirteç, hastaları GVHH tedavisinden önce tedaviye yanıt verme olasılıklarına göre sınıflandırır.

(4) Tedaviye yanıt biyobelirteçleri: Tedaviye yanıt biyobelirteci, tedavi öncesi örnek toplandığında hastaların tedaviye yanıtının izlenmesine yardımcı olur.

Plazma biyobelirteçleri

Sistemik biyobelirteçler

Tümör oluşumunun baskılanması 2 (ST2)

ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2: Tümör oluşumunun baskılanması 2), IL-1 reseptör ailesine ait ve çeşitli immün hücre tiplerinde eksprese edilen bir membran reseptörüdür. ST2, GVHH'de önemli rol oynayan Th2 ve Treg immün yanıtlarını indükler. ST2'nin çözünebilir bir formu (sST2), IL-33/ST2 yolunu bloke eden ve Th2 hücrelerini Th1 hücre fenotipine doğru yönlendiren IL-33 için bir reseptördür ve GVHH'nin patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir. Fare modellerinde ST2/IL-33 ekseninin GVHH için potansiyel bir terapötik hedef olduğu rapor edilmiştir.

- **ST2, IL-1 reseptör ailesine ait ve çeşitli immün hücre tiplerinde eksprese edilen bir membran reseptörüdür.**

aGVHH için en fazla valide edilen serum biyobelirteci ST2'dir. HHT sonrası 14.günde ölçülen serum ST2 düzeyi artmış aGVHH riski, tedaviye dirençli aGVHH, NRM ve TRM ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada ST2 düzeylerinin 1 yıl içindeki NRM'yi öngördüğü gösterilmiştir. Doku hasarı ve immün fonksiyonla ilişkisi nedeniyle aGVHH şiddetini ve prognozu gösteren en iyi biyobelirteç adayı olarak kabul edilmektedir. ST2'nin monoklonal antikor ile peritansplant blokajı graft versus lösemi etkisi korunurken GVHH'ye karşı koruma sağlamış, böylece GVHH patogenezindeki rolü desteklenmiştir.

- HHT sonrası 14.günde ölçülen serum ST2 düzeyi artmış aGVHH riski, tedaviye dirençli aGVHH, NRM ve TRM ile ilişkili bulunmuştur.

Stimülasyon-2, IL-33 reseptörü veya IL1RL1 gen ürünüdür. Tek başına veya diğer belirteçlerle birlikte aGVHH ve NRM için bir biyobelirteç olarak doğrulanmıştır.

1) Prediktif biyobelirteç olarak ST2

ST2 ilk olarak aGVHH tedavisinin başlatılmasından ortalama 16 gün sonra elde edilen ve tedavi sonrası 28. günde tam yanıt veren 10 hastanın plazma örneğinde çalışıldı ve tedavi sırasında ilerleyici aGVHH'si olan 10 hasta sonucu ile karşılaştırıldı. Çalışmada 12 biyobelirteç karşılaştırılmıştır. ST2'nin, aGVHH'ye direnç ve NRM ile en yakın ilişkili belirteç olduğu saptanmıştır. Yüksek ST2 düzeyine sahip hastaların tedaviye dirençli aGVHH geliştirme riski, düşük ST2 düzeyine sahip hastalara kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir. Ek olarak ST2, aGVHH derecesinden bağımsız olarak aGVHH gelişimini de öngörmektedir. ST2 daha sonra yeni teşhis edilen GVHH'li 492 HHT hastasından oluşan daha büyük bir kohortta öngörücü bir biyobelirteç olarak doğrulanmıştır. Yüksek ST2 temelli GVHH skorları, aGVHH tedavisine daha düşük yanıt oranıyla ilişkilendirilmiştir.

2) Prognostik belirteç olarak ST2

aGVHH'nin herhangi bir klinik belirtisi olmadan önce HHT sonrası 14. günde ST2 seviyeleri 6 aylık NRM ile ilişkili bulunmuştur. Benzer bulgular, faz 3 çok merkezli bir çalışmada (n=211) HHT sonrası 28. günde yüksek ST2'nin NRM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, HHT sonrası 7. günde toplanan ST2 plazma seviyelerine dayanan bir biyobelirteç algoritması yüksek riskli ve düşük riskli hastalarda 6 aylık NRM'yi tutarlı bir şekilde tahmin edebilmiştir (%28'e karşılık %7; p<0,001).

Plazma ST2 seviyeleri aynı zamanda aGVHH gelişimi için de prognostiktir. Ayrıca, ST2'nin prognostik değeri, miyeloablatif olmayan hazırlama rejimi ile HHT, kord kanı HHT (tek veya çift), aGVHH profilaksisi olarak HHT sonrası siklofosfamid alan hasta gruplarında da gösterilmiştir.

Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli çalışmada (n=415), HHT öncesi yüksek ST2, özellikle ≤ 10 yaş arası çocuklarda NRM ile ilişkili bulunmuştur (HR: 4,82).

3) Tedavi yanıtı belirteci olarak ST2

Tedavinin başlamasından 1 hafta kadar kısa bir süre sonra yüksek ST2 ve REG3 α tedaviye yanıt vermeme oranlarını belirleyebilmektedir. Prednizonun başlamasından 14 gün sonra ST2 ve TIM3 kombinasyonu da benzer bulgular rapor edildi.

Rejenere adacıktan türetilmiş protein-3 α (Reg3 α)

Reg3 α (Regenerating Islet-derived 3-alpha; Rejenere adacıktan türetilmiş protein-3 α) paneth hücrelerinde eksprese edilen bir c tipi lektindir. Gastrointestinal sistem aGVHH'ye spesifik prognostik ve tanısal biyobelirteç olarak doğrulanmıştır. HHT sonrası artan ve gastrointestinal Paneth hücre hasarı ile bozulmuş epitel fonksiyonunu gösteren serum Reg3 α düzeyleri şiddetli aGVHH insidansında artış ve kötü prognozla ilişkilidir.

- **REG3 α , paneth hücrelerinde eksprese edilen bir c tipi lektindir.**
- **Gastrointestinal sistem aGVHH'ye spesifik prognostik ve tanısal biyobelirteç olarak doğrulanmıştır.**

T hücresi immünglobulin ve müsin alanı-3 (TIM3)

TIM3 (T- cell immunoglobulin mucin-3; T hücresi immünglobulin ve müsin alanı-3) bir immün kontrol noktası molekülüdür. Allojenik immün yanıtların ardından artar ve GVHH gelişiminde ve patogenezinde önemli rol oynayabilir. Membranöz TIM-3'ün artışının ardından TIM-3'ün çözünür formu da (sTIM-3) artar. aGVHH, özellikle şiddetli aGVHH'nin gelişimini öngörmede yüksek plazma sTIM-3 düzeyi değerli bir biyobelirteç olabilir.

TIM-3, aGVHH şiddetini artırır, şiddetli ve mortalitesi yüksek GVHH'li hastaları tanımlamada yararlı olduğu, kortikosteroid tedavi başarısızlığını öngörme potansiyeli taşıdığı gösterilmiştir.

- **TIM3, bir immün kontrol noktası molekülüdür.**
- **aGVHH şiddetini artırır, şiddetli ve mortalitesi yüksek GVHH hastalarını tanımlamada yararlı olduğu gösterilmiştir.**

sTNFR1 (soluble tumor necrosis factor receptor-1)

TNF- α , GVHH patogenezinde önemli rol oynar. TNF- α , aktive edilmiş monosit ve makrofajların yanı sıra aktive edilmiş T hücreleri tarafından üretilir. Donör T hücresi kaynaklı TNF- α üretiminin, GVHH görülme sıklığı ve ciddiyetine önemli katkıda bulunduğu

görülmektedir. HHT'dan sonraki ilk haftada TNF- α düzeylerinde önemli artışlar gösterilmiştir ve GVHH'nin artan ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, TNF- α inhibisyonunun, aGVHH'nin tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

- **TNF- α , GVHH patogenezinde rol oynamaktadır.**
- **TNF- α düzeyindeki artışlar, GVHH'nin artan ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur.**

HHT alıcılarının plazmasındaki TNF-Reseptör-1 (TNFR1) konsantrasyonu hem HHT'den önce hem de 7. günde TNF- α 'nın bir göstergesi olarak ölçülür. sTNFR1 (soluble tumor necrosis factor receptor-1; çözünür tümör nekroz faktörü reseptörü-1) aGVHH'nin şiddetini ve NRM'yi öngörmeye değerli bulunmuştur. sTNFR1 aynı zamanda tedavi başarısızlığını da öngörebilir.

- **sTNFR1, aGVHH şiddeti, NRM ve tedavi başarısızlığını öngörmeye değerlidir.**

IL-6

Pro- ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge aGVHH riskini etkiler. IL6, çeşitli inflamatuvar hastalıklarla ilişkili bir sitokindir ve aGVHH patogenezinde yer alan immün yanıtların bir modülatörüdür.

Nakil öncesi IL6 seviyeleri aGVHH ve TRM'yi tahmin etmede kullanılabilir. CRP dolayısıyla IL-6, aGVHH riskinin iyi bir göstergesidir. IL-6, aGVHH'nin şiddetini ve NRM'yi öngörmeye değerli bulunmuştur.

- **IL6, aGVHH ve NRM için bir biyobelirteçtir.**

IL-6, 53 HHT hastasından oluşan bir kohortta nakil sonrası hem 3. hem de 60. günde şiddetli GVHH ve NRM için öngörücü bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Bu bulgu daha sonra GVHH'nin başlangıcında IL-6'nın yükseldiği ikinci bir grupta doğrulanmıştır. Daha sonraki bir çalışmada, standart GVHH profilaksisine ek olarak tosilizumab kullanılarak IL-6'nın bloke edilmesi aGVHH görülme sıklığını azaltmıştır.

Amfiregulin (AREG)-epitelyal büyüme faktörü (EGF) oranı

Geç aGVHH'de anjiyojenik faktörlerin rolü aGVHH hastaları, kontrol grubu (n=105) ile karşılaştırarak test edildi. Ortanca ve üzerindeki AREG-EGF oranının, her iki grupta da daha düşük OS ve daha yüksek NRM ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. AREG-EGF oranı aGVHH'de yükselmiştir ancak cGVHH'de yükselmemiştir. Ancak çalışmada, aGVHH ve yüksek AREG düzeyine (≥ 33 pg/mL) sahip hastaların steroidlere daha düşük yanıt, daha yüksek NRM ve daha düşük OS'ye sahip olduğu gösterilmiştir.

- **aGVHH ve yüksek AREG düzeyine sahip hastaların steroidlere daha düşük yanıt, daha yüksek NRM ve daha düşük OS'ye sahip olduğu gösterilmiştir.**

4 biyobelirteçten oluşan bir panel:

IL-2 Reseptörü- α (IL-2R α), Tümör Nekroz Faktör reseptörü-1 (TNFR-1), IL-8 ve Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)

120 protein için antikor mikrodizileri (microarray) ve ELISA kullanılarak GVHH plazma örneklerinin taranması 4 proteinli (IL-2R α , TNFR-1, IL-8 ve HGF) bir biyobelirteç panelinin keşfedilmesine ve doğrulanmasına olanak sağladı. Bu biyobelirteç paneli, hastalarda aGVHH teşhisini doğrulayabilir ve aynı zamanda GVHH şiddetinden bağımsız olarak OS'yi de tahmin edebilir.

- **HHT sonrası 7. günde ölçülen biyobelirteç panelinin (ST2 ve Reg3 α) hastaları NRM'ye göre yüksek ve düşük risk olarak (MAP skoru) 2 ayrı gruba ayırdığı gösterilmiştir.**
- **Bu tür biyobelirteçlerin inflamasyonla giden başka patolojilerde (TMA, sitokin salınım sendromu, mukozal inflamasyon, idiyomatik pnömoni) de artabileceği unutulmamalıdır.**

Fekal kalprotektin ve α -1-antitripsin rutin pratikte kullanılabilen diğer biyobelirteçlerdir.

Alfa-1 antitripsin

α -1-antitripsin tolerojenik, immünmodülatör ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. α -1-antitripsin, GVHH'nin klinik öncesi modellerinde tolerans  nd kleyebilir. α -1-antitripsin, sitokin ortamını değiştirir ve efektör T hücrelerini düzenleyici T hücrelerine doğru yönlendirir.

- **α -1-antitripsin, efektör T hücrelerini düzenleyici T hücrelerine doğru yönlendirir.**

Gastrointestinal GVHH, dışk  da alfa-1 antitripsin kaybıyla birlikte protein kaybettiren bir enteropatidir. α -1-antitripsinin kullanılacağı en uygun ortam   temsil eder. α -1-antitripsin uygulaması, yüksek riskli steroid dirençli GVHH hastalarından oluşan bir kohortta güvenli ve etkili bulunmuştur. Tedavi kısmında ayrıntılı anlatılacaktır.

Fekal kalprotektin

Kalprotektin, nötrofiller ve makrofajlardaki sitozol n toplam proteinlerinin yaklaşık %60'ını oluşturan kalsiyum içeren bir proteindir. İki S100 ailesi proteininin (A8 ve A9) bir heterodimeridir. Aktive edilmiş makrofaj ve nötrofiller tarafından salgılanır ve spesifik olarak endotelyal hücelere bağlanarak etki eder, böylece lökosit toplanmasını ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını  nd kler. Antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahiptir ve hücre kültürlerinde nötrofilik aktivasyon üzerine apoptozu  nd kler.

- **Kalprotektin, aktive edilmiş makrofaj ve nötrofiller tarafından salgılanır ve spesifik olarak endotelyal hücelere bağlanarak lökosit toplanmasını ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını  nd kler.**

Kalprotektin, hücre bozulması ve hücre ölümü üzerine salınır. Dışk  daki düzeyinin plazmadakinden altı kat daha yüksek olduğu ve farklı sıcaklıklarda dışk  da yedi günden fazla stabil kalarak proteolize direnç gösterdiği bilinmektedir. Fekal kalprotektinin GVHH'nin teşhisinde ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde ve kortikosteroid tedavisine yanıt ve direncin belirlenmesinde de önemli bir rol oynayabileceği  ne sürülmüştür. aGVHH'nin klinik belirtilerinin başlangıcından önce tespit edilmesine ve aGVHH yönetimine yardımcı olabilir.

- **Fekal kalprotektin düzeyi GVHH teşhisi, ciddiyeti ve kortikosteroid tedavisine yanıt belirlenmesinde önemlidir.**

Organ spesifik biyobelirteçler

Bazı biyobelirteçler organa özgüdür ve örneğin cilt döküntüleri ve cilt GVHH'den veya diğer enterit formlarından gastrointestinal GVHH'ye kadar ayırım yapılmasını sağlar.

Hedefe özgü aGVHH biyobelirteçleri şunlardır:

Cilt için Elafin; Karaciğer için Reg3 α , HGF, KRT18; ve gastrointestinal sistem için Reg3 α , TIM3.

Cilde özgü Elafin

aGVHH'de en sık tutulan organ cilttir. İltihaplı epidermiste aşırı eksprese edilen bir proteaz inhibitörü olan elafinin, cilt GVHH'sinin boyutu ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Elafinin plazma konsantrasyonları, cilt GVHH'si olan hastalarda, cilt GVHH'si olmayan hastalarla, GVHH olmayan döküntüsü olanlarla ve gastrointestinal kanalından izole edilmiş GVHH'si olanlarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ek olarak, daha yüksek elafin seviyeleri artan GVHH cilt evresi ile korele bildirilmiş ve daha yüksek elafin konsantrasyonlarına sahip hastalarda NRM önemli ölçüde yüksek bildirilmiştir.

Elafin yeni nesil proteomik kullanılarak keşfedilmiş ve GVHH şiddeti ve NRM ile ilişkili olan cilt GVHH'si için hem tanısal hem de prognostik bir biyobelirteç olarak doğrulanmıştır.

Bununla birlikte, elafin konsantrasyonlarının GVHH sonuçları ile korelasyonu, yalnızca topikal tedavi edilenleri içeren ve gastrointestinal GVHH geliştiren hastaları hariç tutan, izole cilt GVHH'si olan bir hasta alt grubuyla sınırlıdır.

- **Elafin, bir proteaz inhibitörüdür. Cilt GVHH'sinin tanısal bir biyolojik belirteçidir. Klinik önemi izole cilt GVHH'si olan bir hasta alt grubuyla sınırlıdır.**

Karaciğere özgü REG3 α , HGF ve sitokeratin-18 fragmanları (KRT18)

Üç merkezden 954 hastadan oluşan bir kohortta karaciğer GVHH'li hastalarda REG-3 α , HGF ve KRT18 seviyeleri yüksek tespit edilmiştir. REG-3 α 'nın karaciğer GVHH tanısı için HGF ve KRT18'den daha iyi bir AUC'ye sahip olduğuna dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte,

karaciğer GVHH'ye özgü biyobelirteçlerden oluşan bu panel, karaciğer GVHH görülme sıklığının düşük olması nedeniyle doğrulanmamıştır.

Gastrointestinal sisteme özgü REG-3 α ve TIM-3

TIM-3 ve REG-3 α , sırasıyla 7. günde ve 14. günde ölümcül aGVHH açısından yüksek risk altındaki hastaları tanımlayabilen prognostik biyobelirteçler olarak tanımlanmış ve gastrointestinal sistem GVHH'ye özgü biyobelirteçler olarak doğrulanmıştır. Yeni nesil proteomik kullanılarak ölçülen Reg3 α ve TIM3 düzeyleri, alt gastrointestinal aGVHH'de daha yüksek tespit edildi. Bu bulgu daha sonra birden fazla kohortta tek başına veya diğer biyobelirteçler ile kombinasyon halinde doğrulanmıştır.

Steroid dirençli aGVHH yönetimini iyileştirmek için biyobelirteçlerin potansiyel kullanımı

MAGIC (Mount Sinai Acute GVHD International Consortium), aGVHH'li hastalarda NRM'yi öngören prognostik biyobelirteçler olarak ST2 ve REG3 α 'nın kullanımını önermektedir. 7. günde yanıtın varlığı veya yokluğuna göre ve standart ve yüksek Minnesota risk puanı kategorilerine göre sınıflandırılan hastalarda, ilk tedaviden sonraki 7. günde ölçülen bu biyobelirteçler NRM öngörülmesi ve gerekli tedbirlerin alınması açısından önemlidir.

Tablo 14. aGVHH tedavisine başladıktan sonraki 7. günde yanıt, Minnesota risk skoruna ve biyobelirteç değerlerine göre bir yıllık NRM

Yanıt	Minnesota risk skoru	Biyobelirteç	1-yıllık NRM
Var	Standart	Düşük	%6
Var	Standart	Yüksek	%29
Yok	Standart	Düşük	%12
Yok	Standart	Yüksek	%46
Yok	Yüksek	Düşük	%22
Yok	Yüksek	Yüksek	%84

NRM, non relaps mortalite

İleri hasta yaşı, belirgin gastrointestinal sistem kanama ve yüksek serum total bilirubin konsantrasyonlarının steroid dirençli aGVHH hastalarında yüksek mortalite riskini öngördüğü gösterilmiştir. Biyobelirteç çalışmaları, tedaviye başladıktan sonraki erken dönemde, NRM

riskini tahmin etmek için, laboratuvar testlerinin kullanılabileceği standart bir zaman noktası sağlar. En önemlisi, GVHH'ye bağlı hasar geri döndürülemez hale gelmeden önce öngörülerde bulunarak etkili tedaviyle erken müdahale etme fırsatı sağlayabilir.

Hücrel biyobelirteçler

Çözünebilir biyobelirteçlere alternatif yaklaşım olarak hücrel mediyatörler incelenmiştir. Dolaşan endotel hücrelerinin aGVHH'den 1-2 hafta önce arttığı, aGVHH başlangıcında pik yaptığı ve tedaviye yanıt sonrası HHT öncesi düzeye indiği gösterilmiştir.

Diğer bir metot akım sitometri ile multipl lenfosit alt gruplarının (merkezi bellek CD4 T hücreleri (Tcm), bellek B hücreleri, T-reg, yeni timik göçmen (RTE) T hücresi) değerlendirilmesidir.

Tüm 9 insan TLR (Toll-like receptor) ekspresyonunun değerlendirildiği prospektif bir çalışmada aGVHH gelişimi yüksek monosit ve T hücre TLR5, düşük TLR1 ve TLR9 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Düzenleyici T hücreleri (Treg)

CD4+CD25^{hi}Foxp3⁺ Treg'ler, aGVHH biyobelirteci olarak hem tanısal hem de prediktif değere sahiptir. Hastaların periferik kanındaki düşük Treg'ler aGVHH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, Treg frekansları ortancadan daha düşük olan hastalar, Treg frekansları ortancadan daha yüksek olan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek NRM sergilemektedirler. Bu bulgu, Treg'lerin konvansiyonel T hücrelerinin proliferatif etkilerini bastırdığı ve aGVHH'ye karşı önemli bir koruma sağladığı başka bir çalışmada da doğrulanmıştır. Ayrıca Treg'ler, alloreaktif donör hücrelerinin erken dönemde çoğalmasını, bunların IL-2R ekspresyonunu ve aGVHH'yi uyarma kapasitelerini baskılayabilmektedir.

Bir çalışmada günlük düşük doz IL-2 tedavisi hastalarda CD4 Treg baskılayıcı fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir. Düşük doz IL-2 tedavisiyle hasta yanıtlarının daha iyi olması kGVHH'li hastalarda CD4 Tregs TCR repertuarının artmış çeşitliliği ile ilişkili bulunmuştur.

- **CD4+CD25^{hi}Foxp3⁺ Treg'ler, aGVHH biyobelirteci olarak hem tanısal hem de prediktif değere sahiptir.**

CD4+CD146+CCR5+ T hücreleri

Preseptomatik örneklerin derinlemesine ve geniş ölçekli proteomik profili, bir adezyon molekülü olan CD146'yı eksprese eden bir T hücresi popülasyonunun, yüksek gastrointestinal sistem GVHH riski olan hastalarda, HHT'den sonraki 14 gün kadar arttığını göstermektedir. Bu T hücresi popülasyonu aynı zamanda ICOS stimülasyonu ile de uyarılmaktadır. T hücrelerinde CD146+'nın shRNA ile yıkılması, patojenik TH17 hücrelerinin bağırsığa sızmasını azaltmakta ve sağkalımı ve Treg sıklığını arttırmaktadır.

CD30

Doğrulanmamış olmasına rağmen, belirli aktive edilmiş T hücrelerinde bulunan bir hücre yüzeyi proteini olan CD30, CD8+ T hücrelerinde veya aGVHH hastalarının plazmasında yüksek düzeyde eksprese edilmiştir.

Çok merkezli bir faz 1 klinik çalışmada, CD30'u hedef alan bir antikor-ilaç konjugatı olan brentuksimab ile steroid dirençli gastrointestinal aGVHH hastalarında %38 yanıt oranı gözlenmiştir.

Değişmez Doğal Öldürücü T hücreleri (Invariant Natural Killer T cells) (iNKT cells)

Donör greftindeki yüksek değişmez NK T hücre (iNKT hücreleri) seviyeleri, GVHH gelişimindeki azalmayla ilişkilendirilmiştir. Ortancanın üzerinde CD4-iNKT hücre dozu alan hastalarda kümülatif derece 2-4 GVHH insidansı %24,2 iken, düşük iNKT hücre dozu alan hastalarda bu oran %71,4 bildirilmiştir. Aynı bulgu, CD4-iNKT T hücresinin temasa bağlı olarak T hücresi proliferasyonunu ve IFN- γ sekresyonunu baskıladığı miks lenfosit reaksiyon analizlerinde de gözlenmiştir.

Tablo 15. aGVHH'de kullanılan biyobelirteçler

Plazma biyobelirteçler	Hücresel biyobelirteçler	Organ spesifik biyobelirteç
ST2	Treg	Cilt: Elafin
IL-2R α , TNFR-1, IL-8, HGF	CD4+CD146+CCR5+T hücreler	Karaciğer: Reg3 α , HGF, KRT18
IL-6	CD30	GIS: Reg3 α , TIM3
AREG/EGF oranı	iNKT hücreleri	

Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasının GVHH gelişimini etkilediği ve böylece sağkalıma etki ettiği rapor edilmiştir. Daha sonra, yüksek teknolojilerinin kullanımı GVHH ile mikrobiyotanın ilişkisi hakkında daha fazla bilgi ve HHT sonrası zararlı veya faydalı olabilecek bakteriler hakkında spesifik bilgiler sağlamıştır.

Normal insan mikrobiyotası, çoğunlukla Firmicutes ve Bacteroidetes filumlarının üyeleri olan farklı anaerobik kommensal bakterileri kapsar. Ancak HHT sırasında disbiyoz veya mikrobiyotada değişiklikler olur. İki farklı çalışmada Enterococcus ve Enterobacteriaceae dahil γ -Proteobakterilerdeki artışın tümü GVHH gelişimi ve HHT sonrası hastalarda artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Öte yandan, HHT sonrası hastalarda artan Bacteroides ve Clostridium cinsi Blautia, daha düşük GVHH riski ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışma, HHT sonrası bağırsakta meydana gelen mikrobiyota kaybını doğrulamış ve Lactobacillales'te bir artış ve Clostridiales'te azalma göstermiştir.

- **Enterococcus ve Enterobacteriaceae dahil γ -Proteobakterilerdeki artışın tümü GVHH gelişimi ve HHT sonrası hastalarda artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir.**
- **HHT sonrası hastalarda artan Bacteroides ve Clostridium cinsi Blautia, daha düşük GVHH riski ile ilişkili bulunmuştur.**

Dışkı metabolitleri GVHH hastalarının sonuçları hakkında aydınlatıcı bilgiler de sağlayabilir. HHT öncesi ve HHT sonrası 100 güne kadar 44 hastadan alınan 451 dışkı örneğinin analiz edildiği bir çalışmada HHT öncesi hasta dışkılarında bütirat ve indolün varlığı, sırasıyla Clostridiales ve Bacteriodales zenginleşmesiyle doğrudan ilişkili bulunmuştur. Dışkı bütirat ve indol varlığı bu hastalarda aGVHH görülme sıklığını veya OS'yi etkilemese de, 30 gün içinde kan dolaşımı enfeksiyonlarına yakalanan hastalarda dışkı bütirat seviyeleri düşük tespit edilmiştir.

RİSK GRUPLARI

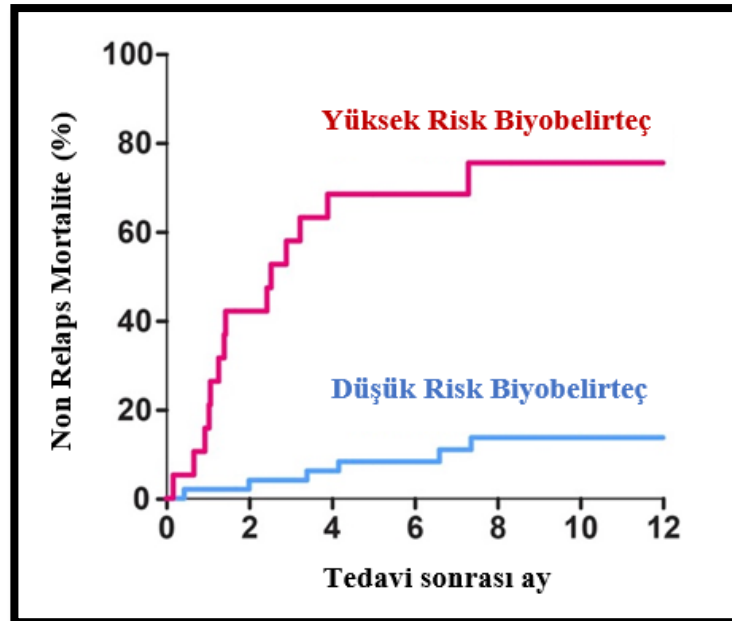
Klinik şiddet bazlı risk değerlendirmede en sık MAGIC (Mount Sinai Acute GVHD International Consortium) kriterleri ve Minnesota skoru kullanılır. Biyobelirteç bazlı risk değerlendirmede en sık kullanılan MAP (MAGIC algorithm probability) skorudur.

MAP (MAGIC algorithm probability) skoru

Mount Sinai Akut GVHH Uluslararası Konsorsiyumu (MAGIC), sıkı kalite kontrol prosedürlerini kullanarak HHT hastalarının klinik durumunu izleyen ve biyobelirteç analizi için seri kan örnekleri toplayan 25 uluslararası merkezden oluşan bir gruptur. Geçtiğimiz on yılda, MAGIC hastaları ile yapılan çalışmalar, aGVHH'de uzun vadeli mortaliteyi öngören 2 serum biyobelirteci tanımlamıştır.

Bu biyolojik belirteçler, hasarlı gastrointestinal kriptadaki birden fazla hücre tipinden yayılan alarmin IL-33 için çözünür reseptör olan “tümör oluşumu baskılayıcısı 2” (ST2); ve hasarlı Paneth hücrelerinden kan dolaşımına yayılan çok işlevli bir protein olan “yenilenen adacıktan türetilmiş 3-alfa”dır (REG3 α).

Bu iki ST2 ve REG3 α biyobelirtecini serum konsantrasyonlarının kombinasyonu, MAGIC algoritması olasılığı (MAP) olarak bilinen her hasta için tahmini 6 aylık NRM olasılığını verir.



Şekil 20. MAP skoruna göre NRM

GVHH tanısında ölçüldüğünde MAP, hastaları Ann Arbor skorları olarak bilinen ve her biri önemli ölçüde farklı NRM riski taşıyan üç ayrı gruba ayırır. Bu nedenle MAP, GVHH nedeniyle hasar gören gastrointestinal kanalının "sıvı biyopsisi" olarak düşünülebilir ve klinik semptomlardan ziyade hastalık yükünün daha doğru bir niceliksel ölçümünü temsil eder.

Minnesota aGVHH risk skoru

Tanı sırasında hastaları yüksek risk veya standart risk kategorilerine göre sınıflandıran aGVHH risk skoru, Minnesota grubu tarafından steroidlere yanıt verme olasılığı düşük hastaları belirlemek için geliştirilmiştir.

2015 yılında 1990-2007 arası 4 merkez ve CIBMTR tedavi edilen 1723 hastada sistemik steroid tedavisinin başlangıcında etkilenen organ sayısına ve GVHH şiddetine dayalı yeni bir GVHH Risk Skoru geliştirilmiştir.

Yüksek riskli GVHH hastalarının steroid tedavisine yanıt verme olasılığı 3 kat daha düşük ve standart riskli GVHH grubundaki hastalara kıyasla toplam mortalite ve TRM riski 2 kat üzerinde artmıştır.

Toplam 1723 hastayı içeren çok merkezli bir kohortun doğrulanmış verilerine dayanarak risk skoru yakın zamanda tekrar değerlendirilmiştir. Standart risk, tek organ tutulumu [evre 1–3 cilt veya evre 1–2 gastrointestinal] veya iki organ tutulumu (evre 1–3 cilt + evre 1 gastrointestinal) veya evre 1–3 cilt + evre 1–4 karaciğer; diğerleri yüksek risk olarak tanımlanmıştır.

Minesota GVHH risk skoruna göre “yüksek” ve “standart” risk şu şekilde tanımlanır.

Yüksek risk GVHH:

- Cilt evresi 4;
 - Alt gastrointestinal evre 3-4 veya
 - Karaciğer evresi 3-4; veya
 - Cilt evresi 3 + ve alt gastrointestinal sistem evre 2-4 veya karaciğer evre 2-4
- GVHH**

Standart risk GVHH:

- Tek organ tutulumu (evre 1-3 cilt veya evre 1-2 gastrointestinal sistem) veya
- 2 organ tutulumu (evre 1-3 cilt + evre I gastrointestinal sistem); veya
- Evre 1-3 cilt + evre 1-4 karaciğer GVHH

Tablo 16. Minnesota GVHH risk skoru

EVRE	CİLT	KARACİĞER	GİS
0	Döküntü kızarıklık yok	Bilirubin <2mg/dL	<500 mL ishal /gün
1	Makulopapuler döküntü <%25	Bilirubin 2-2.9 mg/dL	Diyare 500-1000 mL/gün veya biyopsi kanıtlı üst GİS tutulumu
2	Kaşıntı ile birlikte makulopapuler döküntü veya eritem, ya da vücut yüzeyinin >%25 ve <%50'sini kaplayan diğer cilt bulguları yada lokalize deskuamasyon	Bilirubin 3-6 mg/dL	Diyare 1000-1500 mL/gün
3	Generalize eritrodermi yada vücutun>%50'sinden fazlasını kaplayan bül formasyonu yada deskuamasyonun eşlik ettiği semptomatik makulopapuler yada veziküler erüpsiyon	Bilirubin 6.1-15 mg/dL	Diyare 1500-2000 mL/gün
4	Generalize ekfoliyatif dermatit yada ülseratif dermatit ya da bül oluşumu	Bilirubin > 15 mg/dL	Diyare >2000 mL/gün veya ciddi karın ağrısı +ileus

Minnesota GVHH risk skoru**Yüksek risk GVHH**

- Cilt evresi 4;
- Alt gastrointestinal evre 3-4 veya
- Karaciğer evresi 3-4; veya
- Cilt evresi 3 + ve alt gastrointestinal sistem evre 2-4 veya karaciğer evre 2-4 GVHH

Standart risk GVHH

- Tek organ tutulumu (evre 1-3 cilt veya evre 1-2 gastrointestinal sistem) veya
- 2 organ tutulumu (evre 1-3 cilt + evre I gastrointestinal sistem); veya
- Evre 1-3 cilt + evre 1-4 karaciğer GVHH

GİS, gastrointestinal sistem; GVHH, graft versus host hastalığı

28 günde toplam yanıt oranı (ORR) standart riskli hastalarda %69, yüksek riskli hastalarda % 43, 6 aylık NRM oranları ise sırasıyla % 22 ve % 44 olarak tespit edilmiştir.

- 28 günde ORR standart riskli hastalarda % 69, yüksek riskli hastalarda % 43,
- 6 aylık NRM oranları standart riskli hastalarda %22 ve yüksek riskli hastalarda %44

Tablo 17. Minnesota aGVHH risk skoru göre yanıt ve NRM oranları

Minnesota aGVHH risk skoru	28 günlük yanıt oranı		6 aylık NRM		n
	TR	PR	%	%95 CI	
Standart Risk	%48	%21	22	20-24	1454
Yüksek Risk	%27	%16	44	38-50	269

aGVHH, akut graft versus host hastalığı; NRM, non relaps mortalite; PR, kısmi tanıt, TR, tam yanıt

Ann Arbor GVHH risk skoru

Yeni tanı almış aGVHH'li 492 HHT hastasından prospektif olarak plazma toplanmış ve bunlar rastgele eğitim (n=328) ve test (n=164) setlerine ayrılmıştır. Eğitim setindeki hastalar için GVHH başlangıcından 6 ay sonra NRM olasılığını hesaplayan bir algoritma oluşturmak için üç biyobelirtecini (TNFR1, ST2 ve REG3α) konsantrasyonları kullanılmıştır. Olasılıklar sıralanmış ve 3 farklı NRM puanı oluşturan eşikler belirlenmiştir. Algoritma test setinde ve yine aGVHH için birincil tedavinin çok merkezli klinik çalışmalarına kayıtlı 300 ilave HHT hastasından oluşan bağımsız bir doğrulama setinde değerlendirilmiştir. Her üç veri setinde de 12 aylık NRM insidansı, GVHH puanı arttıkça önemli ölçüde artmıştır (1, 2 ve 3 puanları için sırasıyla %8, %27 ve %46, $p<0.0001$). Tersine, birincil GVHH tedavisine yanıt oranları, GVHH puanı arttıkça azalmıştır (1, 2 ve 3 puanları için sırasıyla %86, %67 ve %46, $p<0.0001$).

Levine ve arkadaşları da yakın zamanda, Ann Arbor biyolojik belirteç risk skorunu, REG3α, ST2 ve TNFR1 plazma seviyelerine dayanarak doğrulamıştır.

Ann Arbor Risk skoru 3 olanlarda %46 ORR saptanırken Ann Arbor Risk skoru 1 ve 2 hastalarında sırasıyla % 81 ve % 68 yanıt oranı gösterilmiştir. Ayrıca Ann Arbor risk skoru 3 olanlarda GVHH klinik derecesinden bağımsız olarak daha az yanıt süresi (semptomların tekrarı olmadan ≥ 6 ay boyunca yanıt, tam cevap olarak tanımlanmıştır), daha düşük gastrointestinal GVHH gelişme olasılığı ve 6 ayda %46'lık bir NRM gösterilmiştir.

Risk sınıflandırma modellerine dayalı yeni tedaviler kullanarak, toksisiteyi en aza indirirken, sonuçların iyileştirilmesi temel hedeftir.

MAGIC konsorsiyumu, aGVHH'li hastalarda NRM öngören prognostik biyobelirteçler olarak ST2 ve REG3α'nın kullanımını tanımlayıp doğrulayarak alanı ilerletmiştir. Yanıtın varlığı veya yokluğuna göre ve 7. günde standart ve yüksek Minnesota risk puanı kategorilerine göre sınıflandırılan hastalarda, ilk tedaviden sonraki 7. günde ölçülen biyobelirteçleri değerlendirmişlerdir.

Tablo 18. Ann Arbor Risk skoruna göre yanıt ve mortalite

Ann Arbor GVHH risk skoru	Toplam yanıt (TR/PR)	6 aylık NRM		n
		%	%95 CI	
1	%81	8	3-16	74
2	%68	24	20-34	165
3	%46	46	33-58	61

GVHH, graft versus host hastalığı; NRM, non relaps mortalite; PR, kısmi yanıt; TR, tam yanıt

Tablo 19. aGVHH tedavisine başladıktan sonraki 7. günde yanıt, Minnesota risk skoruna ve biyobelirteç değerlerine göre bir yıllık NRM

Yanıt	Minnesota risk skoru	Biyobelirteç	1-yıllık NRM
Var	Standart	Düşük	%6
Var	Standart	Yüksek	%29
Yok	Standart	Düşük	%12
Yok	Standart	Yüksek	%46
Yok	Yüksek	Düşük	%22
Yok	Yüksek	Yüksek	%84

NRM, non relaps mortalite

AKUT GVHH TEDAVİSİ

aGVHH tedavisinin çoğu, donör T hücrelerinin baskılanmasına dayanmaktadır. Ancak aynı hücreler aynı zamanda tümöre karşı immünolojik reaksiyona da aracılık eder (graft versus tumor etkisi). Bu nedenle tedavi, GVHH'yi azaltmanın faydası ile graft versus tumor etkisini azaltmanın potansiyel zararını dengelemeyi amaçlamalıdır.

Profilaksi almayan ve aGVHH gelişen tüm hastalara aGVHH profilaksi rejimi yeniden başlanmalıdır. Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus), aGVHH profilaksi rejimlerinin temel bileşenidir. Bu nedenle optimal profilaksi için kalsinörin inhibitörlerinin kan seviyeleri izlenmelidir.

- aGVHH gelişen hastalarda kalsinörin inhibitörleri yeniden başlanmalı ve hedef kan seviyelerinde doz sağlanmalıdır.**

Kalsinörin inhibitörlerinin hedef serum seviyeleri

Siklosporinin hedef konsantrasyonu, nakilden sonra geçen süreye göre değişir. HHT'den sonraki ilk 3 ila 4 hafta boyunca 200 ila 300 ng/mL'lik konsantrasyon hedeflenir. aGVHH gelişmezse hedef konsantrasyon, HHT'den sonraki 3 aya kadar 100 ila 200 ng/mL'ye düşürülür ve sonra daha da azaltılır.

Herhangi bir derecede aGVHH gelişen hastalar için siklosporin dozu, 200 ila 300 ng/mL terapötik seviyeye ulaşacak şekilde ayarlanmalıdır.

Siklosporinin hedef konsantrasyonu:

- HHT'den sonraki ilk üç ila dört hafta boyunca 200 ila 300 ng/mL
- Sonraki üç aya kadar 100 ila 200 ng/mL'ye düşürülür ve sonra daha da azaltılır.
- Herhangi bir derecede aGVHH gelişen hastalar için siklosporin dozu, 200 ila 300 ng/mL terapötik seviyeye ulaşacak şekilde ayarlanmalıdır.

Takrolimus için hedef aralığı 15 ng/mL'dir.

Anekdot niteliğindeki raporlar takrolimusun, siklosporin profilaksisi alırken aGVHH gelişen hastalarda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Hiçbir prospektif çalışma takrolimus ile kurtarma oranını bildirmemiştir ancak retrospektif bir çalışma değerlendirilebilir 20 hastadan ikisinde siklosporinden takrolimusa geçişten sonra aGVHH'nin tamamen düzeldiğini bildirmiştir.

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİNİN SEÇİMİ

aGVHH için başlangıç tedavisinin seçimi semptomların kapsamına ve şiddetine (derecesine), gastrointestinal sistemin tutulup tutulmadığına, risk skoru ve biyobelirteçlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Derece 1 aGVHH

Derece 1 aGVHH'de orijinal immünsupresif profilaktik tedaviye devam edilir ya da yeniden başlanır ve döküntü iyileşene kadar topikal steroidler kullanılır. Hasta asemptomatik ya da döküntü stabilse ilaçsız izlem yapılabilir. Yanıt alınırsa topikal tedavi kesilir ve immünsupresif tedavi azaltılır. Topikal steroidlere yanıt yoksa hasta klinik çalışmalara dahil

edilebilir ya da topikal takrolimus veya oral ruksolitinib ile devam edilebilir. Progresyon ve/veya semptomatik hastalık varsa derece 2-4 aGVHH gibi tedavi edilir.

Topikal steroid

Derece 1 aGVHH için, sistemik ajanların toksisitesini sınırlamak amacıyla sistemik tedavi yerine topikal steroid ile başlangıç tedavisi önerilir. Gerektiğinde sistemik tedaviye hızlı bir geçiş yapılabilmesi için tedavi sırasında hastalığın ilerlemesine karşı dikkatli olunması önemlidir.

➤ Derece 1 aGVHH’de topikal steroid ile başlangıç tedavisi önerilir.

Topikal steroidler hafif kutanöz aGVHH (yani derece 1) tedavisinin temel dayanağıdır. Topikal steroidler güç, şekil (merhem, krem, losyon) ve uygulama yöntemi açısından farklılık gösterir. Genellikle günde iki kez orta veya yüksek etkili topikal steroid nemli cilde uygulanır ve bölge sıcak, ıslak havlularla ("ıslak sargı") kapatılır. Topikal steroid seçiminde, etkilenen cildin ağırlıklı olarak nemli mi, kuru mu, kıllı veya kılsız mı olduğu dikkate alınmalıdır. Cilt nemlendiricileri, tahriş edici olmayan kremler ve antihistaminikler kaşıntıyı hafifletmeye yardımcı olabilir.

Tablo 20. Topikal steroid kullanım ilkeleri

Güç	++++ (örn. dermovate)	+++ (örn. betnovate)	++ (örn. eumovate)	+ (örn.%1 hidrokortizon)
Yüz	Kaçınılmalı	Günde 2 kez 4-12 hafta	Günde 2 kez 6-12 ay	Günde 2 kez uzun süre kullanılabilir.
Vücut	Günde 2 kez 4-12 hafta	Günde 2 kez uzun süre kullanılabilir		
El ayak tabanı	Günde 2 kez uzun süre kullanılabilir. Kapama yapılabilir.	Günde 2 kez uzun süre kullanılabilir.		

Cilt GVHH topikal tedavi

- **3x1 %0.05 klobetazol/betametazon dipropionat 10-14 gün (Dermovate®, Beklazon®)**
- **Uzun süre kullanımda atrofiyi engellemek için %1 triamsinolon (Kenacord) ®**
- **Yüz, aksilla ve kasık bölgeleri %1 hidrokortizon (Hipokort®)**
- **Topikal kaşıntı önleyici %1 hidrokortizon losyon**
- **Deskuamasyon olgularında enfeksiyondan korumak için antibiyotik kremler ve silver sülfadiazin (Silverdin®)**

Topikal steroidlerin uzun süre kullanılması cildi inceltebilir ve eritema, stria ve dispigmentasyona neden olabilir. Haftada 50 g'dan fazla çok potent steroid kullanılıyorsa, deri yoluyla yeterli steroid emilebilir ve adrenal bez baskılanması veya Cushingoid özelliklere neden olabilir.

Topikal takrolimus

Topikal steroidlere yeterince yanıt vermeyen 1. derece aGVHH tedavisinde, sistemik bir glukokortikoid yerine topikal takrolimus veya oral ruksolitinib ile tedavi tercih edilebilir.

Topikal takrolimus (yetişkinler için %0,1) semptomlar düzelene kadar günde iki kez uygulanır. Tedavi kesildiğinde hastalık alevlenirse, topikal takrolimus daha düşük bir dozda (%0,03) yeniden başlatılabilir ve semptomlar düzeldikten sonra kesilebilir.

- **Topikal steroidlere yeterince yanıt vermeyen 1. derece aGVHH tedavisinde, sistemik bir glukokortikoid yerine topikal takrolimus veya oral ruksolitinib ile tedavi tercih edilebilir.**

Derece ≥ 2 aGVHH

Derece ≥ 2 aGVHH'de orijinal immünsüpresif profilaktik tedaviye devam edilir ya da yeniden başlanır. Eğer GVHH doz azaltma sırasında ortaya çıktı ise yeniden terapötik doza yükseltilir.

Birinci basamak tedavide sadece üst gastrointestinal GVHH varsa 0,5 mg/kg/gün metil prednizolon, cilt/alt gastrointestinal/karaciğer GVHH varsa 1-2 mg/kg/gün metil prednizolon +/- topikal steroidler kullanılır.

- **Gastrointestinal ve karaciğer aGVHH olanlarda steroidlerin parenteral verilmesi önerilir (metilprednizolon, 2 mg/kg/gün, IV, bölünmüş iki dozda).**

- **Sadece cilt tutulumu olan hafif-orta aGVHH olanlarda steroid oral başlanır (1 mg/kg/gün).**

Yanıt alınırsa steroidler azaltılır. Steroidlere yanıt alınamazsa hasta klinik çalışmalara dahil edilebilir ya da kortikosteroidlere sistemik ajan eklenerek steroid dozu azaltılır.

Steroide dirençli hastalarda kullanılabilecek ajanlar ruksolitininib, alemtuzumab, alfa-1 antitripsin, ATG, baciliksımab, daclizumab, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin/ takrolimus), etanercept, infliximab, ekstrakorporeal fotoferez, mTOR inhibitörleri (sirolimus), mikofenolat mofetil, alefacept, pentostatin, siklofosfamid, tosilizumab, denileukin diftitox ve mezenkimal kök hücredir.

Bu ajanlardan herhangi birini önermek için yeterli veri mevcut değildir. Sistemik ajanın seçimi merkezin tercihi, hekimin tecrübesi, ajanın toksisite profili, önceki tedavilerin etkisi, ilaç etkileşimleri, ulaşılabilirlik ve hasta toleransına göre yapılmalıdır.

Kortikosteroidler

Derece ≥ 2 aGVHH için alternatif bir yaklaşım yerine sistemik bir glukokortikoid (örneğin metil prednizolon) ile tedavi önerilir. Sistemik glukokortikoidler, derece ≥ 2 aGVHH'nin tedavisi için geniş çapta benimsenmiştir ve derece 2-4 aGVHH'nin tedavisinde başka hiçbir rejimin üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

- **Sistemik glukokortikoidler aGVHH'de %25 ila 40 oranında TR ile ilişkilidir.**

Metil prednizolon sıklıkla aGVHH'yi tedavi etmek için kullanılır ancak tercih edilen ajan, doz ve program kurumlar arasında farklılık gösterir. aGVHH'ye yanıt veren hastalarda tedaviye genellikle bölünmüş dozlar halinde 2 mg/kg/gün metil prednizolon ile başlanılır ve tedaviye birkaç hafta devam edilir. Daha sonra hastalığın alevlenmesini önlemek için birkaç ay

içinde kademeli olarak azaltılır. aGVHH'si 5. günde ilerleyen veya 7. günde yanıt vermeyen hastaların steroide dirençli GVHH'ye sahip olduğu kabul edilir.

- **aGVHH'si 5. günde ilerleyen veya 7. günde yanıt vermeyen hastaların steroide dirençli GVHH'ye sahip olduğu kabul edilir.**

Sistemik glukokortikoidler genellikle aGVHH'de %25 ila 40 oranında TR ile ilişkilidir. Bir faz 3 çalışması, daha yüksek dozlarla karşılaştırıldığında, düşük doz sistemik prednizonun karşılaştırılabilir OS elde ettiğini ancak ikincil immünsüpresif tedavi ihtiyacının arttığını bildirmiştir. Bu çalışmadaki tedavi aGVHH'nin evresine göre sınıflandırılmıştır.

Derece 2b-4

2 mg/kg/gün prednizona karşı 1 mg/kg/gün prednizona atanan hastalarda 6 haftalık OS veya kümülatif prednizon dozu açısından farklılık tespit edilmemiştir. Cilt ağırlıklı evre 2b hastalığı olan 53 hastada, derece 3-4 aGVHH'ye ilerleme açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (düşük dozla %19'a karşı yüksek dozla %7) ancak düşük doz prednizon grupta daha yüksek oranda ikincil immünsüpresif tedavi ihtiyacı doğmuştur (%41'e karşı %7). Bağırsak baskın aGVHH'de, çalışma kolları arasında ikincil immünsüpresif tedaviye ihtiyaç açısından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir.

Derece 2a

Derece 2a GVHH olan hastalar (vücut yüzey alanının <%50'sini kapsayan döküntü, diyare < 1 L/gün, karaciğer fonksiyon bozukluğu yok), rastgele olarak 1 mg/kg/gün prednizona karşı 0,5 mg/kg/gün prednizon koluna atanmışlardır. Çalışmada OS, hastalığın ilerlemesi veya ikincil sistemik immünsüpresif tedavi gerektirme olasılığı açısından bir farklılık bildirilmemiştir.

Retrospektif bir çalışmada, başlangıç tedavisini standart dozda glukokortikoid (günde 2 mg/kg prednizon eşdeğer dozu) ile düşük dozda (günde 1 mg/kg) alan 733 hasta arasındaki HHT sonuçları analiz edilmiştir. Derece 1-2 aGVHH hastaları için düşük doz tedavisi, artan mortalite veya azalan hastalık kontrolü ile ilişkili bulunmamış ancak daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az invaziv mantar enfeksiyonu ve Gram-negatif bakteriyemi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bunun retrospektif bir çalışma olduğu ve düşük glukokortikoid dozajı önermeden önce iyi planlanmış prospektif randomize çalışma verilerine ihtiyaç duyulduğu unutulmamalıdır.

Yüksek dozda intravenöz metil prednizolon (örn., 10-20 mg/kg/gün) kullanan çalışmalar, yüksek bir yanıt oranı göstermiştir ancak fırsatçı enfeksiyonlar, interstisyel pnömoni ve doz azaltıldığında GVHH'nin yeniden ortaya çıkması nedeniyle daha komplikasyonlu hale gelmiştir. Ara dozlarda metil prednizolon (1,5- 2 mg/kg) kullanan sonraki çalışmalar, iyi yanıt oranları ancak şiddetli GVHH'si olanlarda kötü sonuçlar bildirmiştir.

Çok merkezli bir çalışmada, aGVHH'li 95 hasta rastgele olarak düşük (günde 2 mg/kg) veya yüksek (günde 10 mg/kg) dozda metil prednizolon kollarına atanmıştır. Tedavinin beşinci gününde düşük doz gruptaki hastaların neredeyse yarısında, yanıtızlık ya da progresyon nedeniyle yüksek doza geçilmiştir. Bu strateji ile birlikte, genel yanıt oranlarında ya da 3 yıllık OS'de bir değişiklik tespit edilmemiştir (%63'e karşılık %62). Bu veriye göre 2 mg/kg/gün düşük doz steroid ile başlamak uygun bir rejim olabilir. Steroide yanıt verenlerde tedaviye haftalarca devam edilir ve aylarca süren periyotta kademeli olarak azaltılır. Kademeli azaltma GVHH alevlenmesini önleme konusunda önemlidir.

- **Steroide yanıt verenlerde tedaviye haftalarca devam edilir ve aylarca süren periyotta kademeli olarak azaltılır. Kademeli azaltma GVHH alevlenmesini önleme konusunda önemlidir.**

Sistemik steroid tedavisi ile TR sağlandıktan sonra (steroid tedavi başlangıcından 14 gün sonra cevap hızına göre değişmekle birlikte) steroid dozu 5 günde bir 0.2 mg/kg/gün (%10) azaltılmalıdır. Metil prednizolon dozu 20-30 mg/gün'e indiğinde doz her 5 günde bir 0.1 mg/kg/gün (%5) azaltılarak kesilir. aGVHH alevlenmesi halinde tedavi bireyselleştirilmelidir

- **Steroide tam yanıt alındıktan sonra 6 hafta %10 son 2 hafta %5 doz azaltılarak toplam 8 haftada ilaç kesilir.**

Yüksek dozda glukokortikoid tedavisinin hiperglisemi, hipertansiyon, sıvı tutulumu, uyku ve ruh hali bozuklukları dahil olmak üzere iyi bilinen birçok toksik etkisi vardır. Proksimal miyopati, uzun süreli tedavinin en sinsi ve engelleyici toksisitelerinden biridir ve genellikle fiziksel aktivite eksikliği ile daha da kötüleşir. Miyopatiyi dengelemek için fizik tedavi etkili kullanılmalıdır.

Tablo 21. Steroid doz azaltma şeması

Steroid dozu	Gün
2 mg/kg/gün	TR/VGPR sağlanana kadar (14 gün)
1.8 mg/kg/gün	1-5 gün
1.6 mg/kg/gün	6-10 gün
1.4 mg/kg/gün	11-15 gün
1.2 mg/kg/gün	16-20 gün
1 mg/kg/gün	21-25 gün
0.8 mg/kg/gün	26-30 gün
0.6 mg/kg/gün	31-35 gün
0.4 mg/kg/gün	36-40 gün
0.3 mg/kg/gün	41-45 gün
0.2 mg/kg/gün	46-50 gün
0.1 mg/kg/gün	51-55 gün
Kes	8. hafta

TR, tam yanıt; VGPR, çok iyi kısmi yanıt

- Yan etkilerden kaçınmak için etkili en düşük dozda prednizon veya metil prednizolon kullanılmalıdır.

- Yüksek doz steroid alan hastalara fizik tedavi egzersizleri yaptırılmalıdır.

aGVHH'nin glukokortikoid kullanılarak yapılan başlangıç tedavisini, aGVHH için ön basamak tedavisi olarak diğer rejimlerle karşılaştıran çalışmalar şunlardır.

Glukokortikoid + Mikofenolat mofetil

Glukokortikoid + mikofenolat mofetil ile glukokortikoid + plasebonun karşılaştırıldığı çift kör, faz 3 çalışmada, sistemik tedavi gerektiren 235 yeni tanı aGVHH hastasında 56. günde GVHH'siz sağkalım (glukokortikoid + mikofenolat mofetil ile %60, glukokortikoid + plasebo ile %54), 12 aylık TRM, 12 aylık kGVHH, derece ≥ 3 yan etkiler veya ciddi enfeksiyon insidansı veya CMV reaktivasyonu açısından farklılık tespit edilmemiştir.

- Sistemik tedavi gerektiren yeni tanı aGVHH hastalarında başlangıç tedavisinde glukokortikoidlere mikofenolat mofetil eklenmesi sonuçları iyileştirmemiştir.

Glukokortikoid + İtacitinib

GRAVITAS-301 faz 3 çalışmasında, glukokortikoid + itacitinibin (JAK1 inhibitörü), glukokortikoid + plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. 439 hastanın katıldığı çalışmada glukokortikoid + itacitinib kolunda 28. gün ORR %75 (%53'ü TR), glukokortikoid + plasebo kolunda ise %66 (%40 TR) bildirilmiştir. Derece ≥ 3 yan etki görülme sıklığı (çoğunlukla sitopeniler), çalışma kolları arasında benzerlik göstermiştir (%86'ya karşı %82). TRM, itacitinib alan kolda %1 iken plasebo kolunda %2 tespit edilmiştir.

Glukokortikoid + itacitinib, glukokortikoid + plasebo ile karşılaştırıldığında;

- Glukokortikoid + itacitinib ile 28. gün ORR %74 (%53 TR)
- Glukokortikoid /plasebo ile 28. gün ORR %66 (%40 TR)
- Derece ≥ 3 yan etki profili benzer

Glukokortikoid + Etanersept

Glukokortikoid + etanersept (rekombinant insan TNF-alfa reseptör füzyon proteini) ile 61 hastanın tedavisi, tek başına metil prednizolon alan 99 hastadan oluşan eş zamanlı bir grubun tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Glukokortikoid +etanersept tedavisi alan kolda 100. gün OS (%82'ye karşı %66) ve 28. gün TR oranı (%69'a karşı %33) daha yüksek bildirilmiştir; bu etki, kardeş donör grefti alıcılarında (%79'a karşı %39) ve akraba dışı donör greft alıcılarında (%53'e karşı %26) gözlenmiştir.

- Etanersept, rekombinant insan TNF-alfa reseptör füzyon proteinidir, çözünür bir TNF reseptörü görevi görür ve TNF-alfa ve TNF-beta'ya bağlanır. Böylelikle TNF inhibitörü olarak görev yapar.

- aGVHH tedavisinde steroide etanersept eklenmesi, 100. gün OS (%82'ye karşı %66) ve 28. gün TR oranını (%69'a karşı %33) iyileştirmektedir.

Glukokortikoid + Mezenkimal kök hücre

Çok merkezli bir faz II çalışmada aGVHH tedavisinde steroide ilave olarak mezenkimal stromal hücre etkinliği araştırılmıştır. Mezenkimal stromal hücre 2 dozu karşılaştırılmıştır (2 x10⁶ mezenkimal stromal hücre /kg ve 8 x10⁶ mezenkimal stromal hücre/kg). Yeni tanı aGVHH'de ilk büyük prospektif çalışmada yarısında derece 2 aGVHH tespit edilen 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 16'sına düşük doz (2x10⁶ mezenkimal stromal hücre / kg), 15'ine yüksek doz (8x10⁶ mezenkimal stromal hücre /kg) mezenkimal stromal hücre verilmiştir. Her hastaya bir donörden mezenkimal stromal hücre verilmiştir. Derece 2-4 GVHH tanısı sonrası 48 saat içinde 1.infüzyonları verilmiş ve 3 gün sonrada 2.doz infüzyon verilmiştir. İnfüzyona bağlı komplikasyon görülmemiştir. ORR %94; TR %77 (n=24/31)(10'u yüksek doz, 14'ü düşük doz alan grupta) gözlenmiştir. PR %16 (n=5) bildirilmiş olup hepsi yüksek doz alan grupta tespit edilmiştir. TR elde edilen 19 hastanın 90 gün içinde ikinci bir tedaviye ihtiyaçları olmamıştır. %42'si 7.günde, %52 'si 14.günde, ve %77 'si 28.günde TR elde edilmiştir. TR oranlarıyla, mezenkimal stromal hücre kaynağı, GVHH bölgesi ve şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. TR sağlanan 24 hastanın 21'i (%88) 90.günde sağ iken TR sağlanamayan 7 hastanın sadece 1'inin sağ olduğu bildirilmiştir (%14). Düşük ve yüksek doz mezenkimal stromal hücre arasında etkinlik ve güvenilirlik bakımından farklılık tespit edilmemiştir. Ancak OS yüksek doz grubunda daha yüksek gözlenmiştir (% 91,3'e karşılık % 25).

- Yeni tanı aGVHH'de mezenkimal stromal hücre verildiğinde ORR %94, TR %77, PR %16
- Düşük (2x10⁶ mezenkimal stromal hücre / kg) ve yüksek doz (8x10⁶ mezenkimal stromal hücre/kg) mezenkimal stromal hücre arasında etkinlik ve güvenilirlik bakımından farklılık tespit edilmemiştir ancak OS yüksek doz grubunda daha yüksek gözlenmiştir (% 91,3'e karşılık % 25).

Glukokortikoid + Natalizumab

Natalizumab, lökositlerde, özellikle lenfositlerde yaygın olarak eksprese edilen α 4-integrin içeren adezyon moleküllerine karşı humanize bir monoklonal antikordur. Natalizumab, adezyon moleküllerini inhibe ederek, dolaşımdaki lökositlerin inflamatuvar bağırsak mukozasına geçişini önler.

- **Natalizumab, lökositlerde eksprese edilen α 4-integrin içeren adezyon moleküllerine karşı humanize bir monoklonal antikordur.**
- **Natalizumab, adezyon moleküllerini inhibe ederek, dolaşımdaki lökositlerin inflamatuvar bağırsak mukozasına geçişini önler.**

FDA tarafından Multipl sklerozis ve Crohn hastalığında kullanım için onaylanmıştır. Bu hastalıklarda kanıtlanmış etkinliğine rağmen, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir demiyelinizan nörolojik hastalık olan ilerleyici multifokal lökoensefalopati olası yan etkisi nedeniyle kullanım sınırlandırılmıştır. Tedavi edilen her 1000 hasta için 4.2 vakanın bildirildiği görülmüştür.

Yeni başlangıçlı Ann Arbor 2/3 GVHH hastaları için birincil tedavi olarak steroidlerle kombine, α 4 β 7 integrinin α 4 alt birimi yoluyla gastrointestinal kanala T hücresi trafiğini bloke eden insanlaştırılmış bir monoklonal antikor olan natalizumab kullanılarak çok merkezli, biyobelirteç bazlı faz 2 çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya alınan 75 hastanın %81'i steroid tedavisine başladıktan sonraki 2 gün içinde natalizumab almıştır. Tedavi, hastaların %10'undan fazlasında tedaviyle ortaya çıkan herhangi bir yan etki olmaksızın iyi tolere edilmiştir. Natalizumab + steroidler ile tedavi edilen hastaların sonuçları, MAGIC veri tabanındaki birincil tedavisi yalnızca steroid olan 150 uyumlu kontrolle karşılaştırılmıştır.

Natalizumab + steroidlerle tedavi edilen hastalar ile yalnızca steroidlerle tedavi edilen hastalar arasında ORR veya TR açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (sırasıyla %60'a karşı %58; ve %48'e %48). Ayrıca, yalnızca steroidlerle tedavi edilen kontrollerle karşılaştırıldığında, natalizumab + steroidlerle tedavi edilen hastalarda 12 aylık NRM veya OS açısından da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (%38'e karşı %39; ve %46'ya karşı %54). Bu çok merkezli biyobelirteç bazlı faz 2 çalışmada, natalizumabın kortikosteroidlerle kombine

edilmesinin, yeni tanı yüksek riskli GVHH hastalarının sonuçlarını iyileştirmede başarısız olduğu ifade edilmiştir.

- **Yeni tanı aGVHH hastalarında natalizumab + steroidlerle tedavi edilenler ile yalnızca steroidlerle tedavi edilenler arasında ORR, TR, NRM veya OS açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.**

Glukokortikoid + Çeşitli ajanlar

Bir faz 2 çalışmasında, 180 hasta rastgele olarak metil prednizolon + mikofenolat mofetil, etanersept, denileukin diftitox (difteri toksinine bağlı insan IL-2) veya pentostatin (pürin analogu) tedavisine atanmıştır.

Mikofenolat mofetil (%60 TR; %64 OS); etanersept (%26 TR; %47 OS), denileukin diftitox (%53 TR; %49 OS) veya pentostatin (%38 TR; %47 OS) ile karşılaştırıldığında, daha üstün 28. gün TR ve 9 aylık OS ile ilişkili bulunmuştur.

Mikofenolat mofetil ile tedavi edilen hastaların %44'ünde, etanersept ile %48'inde, denilökin diftitoks ile %62'sinde ve pentostatin ile %57'sinde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

- **aGVHH için metil prednizolon yanına mikofenolat mofetil/ etanersept/ denileukin diftitox/ pentostatin eklendiğinde en üstün TR ve OS oranına sahip olan kol metil prednizolon + mikofenolat mofetil olmuştur.**

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM aGVHH TEDAVİSİ

Gastrointestinal sistemi etkileyen aGVHH'de, tek başına sistemik glukokortikoid yerine emilmeyen bir oral steroid + sistemik glukokortikoid ile tedavi önerilir. Gastrointestinal aGVHH nedeniyle emilimin bozulmasını önlemek için sistemik glukokortikoid başlangıçta intravenöz olarak verilmelidir.

- **Gastrointestinal aGVHH, emilmeyen oral steroid + sistemik glukokortikoid ile tedavi edilir.**

Sistemik bir glukokortikoide emilmeyen topikal bir steroidlerin eklenmesi, sistemik steroid dozunu azaltabilir ve faz 3 çalışmalarında OS'yi iyileştirdiği ve aGVHH nükslerini azalttığı gösterilmiştir.

- **Topikal emilmeyen oral steroid tedavisi nüksleri önleyip OS'yi iyileştirmektedir.**

Oral emilmeyen topikal steroid ile tedavi etmeden önce diyare/enterokolitin nedeni değerlendirilmelidir. Gastrointestinal sistem semptomları eş zamanlı aGVHH ve enfeksiyona bağlı olabilir. Diyare, bakteri kültürleri ve viral testlerle değerlendirilir (örn. periferik kanda CMV için polimeraz zincir reaksiyonu [PCR] testleri, dışkı örneklerinin adenovirüs veya rotavirüs açısından test edilmesi). İleri vakalarda histolojik analiz için bağırsak biyopsisi yapılması düşünülmelidir. Emilemeyen bir oral steroid ekleme kararı, teşhis edilmemiş bir enfeksiyonun alevlenmesinin potansiyel risklerine karşı dengelenmelidir. Gastrointestinal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda (örn. CMV koliti), emilmeyen oral steroidler kullanılmamalıdır.

- **Oral emilmeyen topikal steroid ile tedavi etmeden önce diyare/enterokolitin nedeni değerlendirilmelidir.**
- **Gaita örneğinden mikroskopi, kültür, parazit (amip), C. Difficile toksin, CMV, adenovirüs ve rotavirüs yönünden inceleme yapılmalıdır.**
- **Periferik kanda CMV için PCR yapılmalıdır.**
- **Bağırsak biyopsisi yapılmalıdır.**

- **Emilmeyen oral steroidler, gastrointestinal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda (örn. CMV koliti) kullanılmamalıdır.**

En sık kullanılan emilmeyen steroidler oral beklometazon dipropiyonat veya budesoniddir; bu ajanlar bu ortamda doğrudan karşılaştırılmamıştır. Genellikle oral emilmeyen steroid ile bir haftalık tedaviden sonra sistemik glukokortikoidin yavaş yavaş azaltılmasına

başlanır. Bu ajanlar "emilemeyen" steroidler olarak tanımlansa da küçük bir miktar sistemik olarak emilebilir.

- **En sık kullanılan emilmeyen steroidler oral beklometazon dipropiyonat veya budesoniddir.**
- **Oral emilmeyen steroid ile bir haftalık tedaviden sonra sistemik glukokortikoidin yavaş yavaş azaltılmasına başlanır.**

Gastrointestinal sistem aGVHH hastalarının çoğu ek beslenme desteğine ihtiyaç duyar. Parenteral beslenme desteği yerine, eğer tolere edilebilirse enteral yol tercih edilir. Bununla birlikte, ≥ 500 mL/gün diyaresi olan hastalar parenteral beslenme almalı, diyare < 500 mL/gün'e düştüğünde ise oral beslenmeye aşamalı olarak yeniden başlanmalıdır. Hastalarda protein kaybettiren enteropati ve/veya magnezyum, çinko, B12 vitamini ve D vitamini anormallikleri olabilir. Nutrisyon konsültasyonu istenilerek replasmanların yapılması gerekir. Somatostatin (Octreotid) diyare miktarını azaltabilir ancak ileus gelişmesini önlemek için diyarenin düzelmesinden sonraki 24 saat içinde kesilmelidir.

- **≥ 500 mL/gün diyaresi olan hastalar parenteral beslenme almalı, diyare < 500 mL/gün'e düştüğünde ise oral beslenmeye aşamalı olarak yeniden başlanmalıdır.**

Gastrointestinal sistem aGVHH hastaları için öneriler

- Kişisel hijyen kurallarına uyulmalıdır.
- Gaita takibi (renk, sıklık, miktar, içerik, kıvam, seyri) yapılmalıdır.
- Anal bakım, bariyer kremlerin kullanılması sağlanmalıdır.
- Bağırsak hareketlerinin şiddetine göre hareketi yavaşlatıcı diyet verilmelidir. Parenteral beslenme desteği yerine, eğer tolere edilebilirse enteral yol tercih edilmelidir. Bununla birlikte, ≥ 500 mL/gün diyaresi olan hastalar parenteral beslenme almalı, diyare < 500 mL/gün'e düştüğünde ise oral beslenmeye aşamalı olarak yeniden başlanmalıdır.
- Bulantı ve kusmayı azaltma yaklaşımlar yapılmalıdır.

- AÇT ve kilo takibi yapılmalıdır. Günde +800/1000 cc denge korunmalıdır.
- Elektrolit takibi ve gerekirse replasmanı tedavisi yapılmalıdır.
- Kan gazı takibi ile HCO₃ kaybı yerine konmalıdır.
- Ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Bu amaçla antispazmotik kullanılabilir.
- Şiddetli karın ağrısı perforasyon habercisi olabilir. Yakın takip edilmelidir. Ağrı kesici mümkün olduğunca kullanılmamalıdır. Bağırsak istirahata bırakılmalıdır. Oral alım durdurulmalıdır.
- Hidrasyon çok iyi sağlanmalıdır (3L/m²/gün). Hidrasyon diyare miktarı, AÇT, kilo takibi ve santral venöz basınç ölçümleri ve takiplerine göre sağlanmalıdır.
- Hastalarda protein kaybettiren enteropati ve/veya magnezyum, çinko, B12 vitamini ve D vitamini anormallikleri olabilir. Albumin ve protein kaybı karşılanmalıdır. TPN ile beslenmelidir ve albumin replasmanı yapılabilir.
- Oral beklometazon, sistemik ve lokal toksisiteyi azaltabilir. Oral alımı, bulantı ve diyare iyileşmesine katkıda bulunabilir.
- Lavmanla steroid (Budesonid) tedavisi (Budefalk®, entocort ® dispersl tablet günde 1 kez, akşam, 1 hafta) uygulanmalıdır.
- Diyare miktarını azaltmak için: Somatostatin analogları (Octreotid= Sandostatin® amp, 1 amp 4 saat IV infüzyon, 3-5 gün) ve Loperamid (lopermid® 2 mg tb, 4x1-2 tb/gün, po, maksimum dozu 16 mg/gün) veya Difenoksilat+atropin (Lomotil® tb 3-4 x1-2 tb/gün, po) uygulanmalıdır.
- CMV-DNA (+) ise gansiklovir (®Cymeven) tedavisi 2 ×5 mg/kg/gün dozda, 14-21 gün verilmelidir.

Oral emilmeyen steroidler iyi tolere edilir, ancak altta yatan bir gastrointestinal sistem enfeksiyonu olabilecek hastalarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Uzun süreli (yedi hafta) beklometazon dipropiyonat tedavisi alan hastalarda sıklıkla anormal hipotalamik-hipofiz eksenini baskılanmasına ilişkin biyokimyasal kanıtlar görülmektedir. Ancak, ilave klinik hiçbir toksisite bildirilmemiştir.

Oral emilmeyen steroidler yanıt oranını artırabilir ve daha düşük dozlarda sistemik glukokortikoidlere olanak sağlayabilir.

Bir faz 3 çalışmada, oral beklometazon dipropiyonatın plaseboya göre OS avantajı sağladığı ve gastrointestinal sistem GVHH nüksünü önlemede daha etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmaya anoreksi, kusma ve diyaresi olan 129 hasta dahil edilmiştir. Şiddetli aGVHH'si olan

hastalar (karın ağrısı, sekretuar diyare >1 L/gün, bağırsak kanaması veya karaciğer ve deri GVHH) çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar 10 gün boyunca sistemik prednizon tedavisi almış ve ardından prednizon hızlı bir şekilde azaltılmış ve rastgele 50 günlük oral beklometazon dipropiyonat veya oral plasebo tedavisine atanmıştır. 80. günde tedavi başarısızlığı riski beklometazon dipropiyonat alan grupta (HR:0,37) plasebo grubuna kıyasla daha düşük tespit edilmiştir. 200. günde beklometazon dipropiyonat ile tedavi edilen grupta 5 hasta, plasebo ile tedavi edilen grupta ise 16 hasta ölmüştür (HR: 0,33); 12 ayda ölüm için HR 0,54 olarak bildirilmiştir. Akraba dışı ve HLA uyumsuzluğu olan 47 greft alıcısı arasında, beklometazon dipropiyonat ile tedavi edilen hastaların %4'ünün, plasebo tedavisi hastaların ise %42'sinin öldüğü rapor edilmiştir (HR: 0,09)

- **Sistemik steroid sonrası oral beklometazon dipropiyonat tedavisi OS'yi uzatır ve gastrointestinal sistem GVHH nüksünü önlemede daha etkilidir.**

Başka bir faz 3 çalışmada 60 hasta rastgele olarak beklometazon dipropiyonata veya plasebo koluna atanmıştır (30 gün boyunca). Beklometazon dipropiyonat alan grupta OS ve tedaviye yanıtın daha iyi olduğu bildirilmiştir. 30. günde tedavi yanıtı beklometazon dipropiyonat kolunda %71 iken plasebo kolunda %41 tespit edilmiştir.

İnatçı diyaresi olan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmek için takip endoskopisinin kullanımı

Etkili bir tedavinin, epitelyal onarımın bağırsak fonksiyonlarını düzeltmeden önce histolojik iyileşme sağlaması beklenir. 2 hafta sonra klinik iyileşmenin veya endoskopik biyopsi ile histolojik iyileşmenin görülmemesi, tedavinin değiştirilmesi gerektiğini düşündürür.

- **Tedavinin 2 haftasında gastrointestinal sistemdeki epitelyal değişiklikler endoskopik olarak takip edilmelidir. Histolojik iyileşme olmamasını tedavi değişikliği gerektirir.**

Bağırsak epitel onarımını desteklemek için lityum kullanımı

Bu uygulama, ileriye dönük tek kollu bir çalışmanın sonuçlarıyla desteklenmektedir. Diğer olası hedeflerin yanı sıra lityum, β -katenin negatif düzenleyicisi olan glikojen sentaz

kinaz-3'ü inhibe eder. Glikojen sentaz kinaz-3'ün lityum tarafından inhibisyonu, Wnt yolunu aktive eden β -katenin aracılı transkripsiyonu teşvik eder, böylece bağırsak epitelyal kök hücrelerinin çoğalmasını uyarır.

Retrospektif bir çalışma, GVHH'nin bir komplikasyonu olarak bağırsak mukozal denüdasyonu olan hastalarda lityum tedavisinin mortalite riskinde %72'lik bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (HR= 0,28). Bu çalışmada, lityum tedavisi görmeyen 30 hastanın 1'i hariç tümü, bağırsakta denüdasyon tanısı konulduktan sonraki 6 ay içinde ölmüştür. Bazı hastalarda yorgunluk, uyku hali, konfüzyon veya künt duygulanım nedeniyle lityum tedavisi kesilmiştir. Toksikite riskini en aza indirmek için, uzun süreli salınlı lityum karbonatın dozlarını, serum konsantrasyonlarını 0,5 ila 0,8 mEq/L arasında tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Bağırsak mukozal denüdasyonu olan veya olmayan ve eş zamanlı karaciğer GVHH'si olan veya olmayan hastalarda lityum tedavisinden sağlanan faydanın boyutu kontrollü prospektif çalışmalarda değerlendirilmemiştir ve bu endikasyon için lityum kullanımının onayı yoktur.

CİLT aGVHH TEDAVİSİ

Evre 1-2 cilt aGVHH olanlarda (tutulan vücut yüzey alanı<%50) topikal steroidler kullanılabilir. Topikal tedavi olarak günde 3 defa %0.05 klobetazol/betametazon dipropionat (Dermovate® / Beklazon®) ile 10-14 günlük program uygulanır. Uzun süre kullanımda atrofiyi engellemek için %1 triamsinolon (Kenacord®) kullanılabilir. Yüz, aksilla ve kasık bölgeleri %1 hidrokortizon (Hipokort®) tercih edilir. Topikal kaşıntı önleyici %1 hidrokortizon losyon uygulanabilir. Deskuamasyon olgularında enfeksiyondan korumak için antibiyotik kremler ve silver sülfadiazin (Silverdin®) kullanılabilir.

- Derece 1-2 cilt aGVHH olanlarda (tutulan vücut yüzey alanı<%50) topikal steroidler kullanılabilir.**

HLA tam uyumlu olmayan ya da akraba dışı vericilerden HHT yapılmış bazı olgularda yaygın aGVHH ilerleme riskinin yüksek olması sebebiyle sistemik steroidler verilebilir. Sadece cilt tutulumu olan hafif-orta aGVHH (1 ve 2 derece) olanlarda oral steroid 1 mg/kg/gün başlanır.

- **Akraba dışı ve HLA uyumsuz allojenik HHT sonrası hafif-orta (1 ve 2 derece) cilt aGVHH olanlarda oral steroid 1 mg/kg/gün başlanır.**

Orta-ağır (2 derece ve üzeri) aGVHH olanlarda tedaviye 2 mg/kg/gün (bölünmüş 2 dozda) iv metil prednizolon ile başlanır ve yanıt görülen hastalarda 4 günde bir doz azaltılarak kesilir.

- **Orta-ağır (2 derece ve üzeri) aGVHH olanlarda tedaviye 2 mg/kg/gün (bölünmüş 2 dozda) iv metilprednizolon ile başlanır.**

Derece 4 cilt aGVHH olanlarda optimal cilt bakımı OS'yi artırır. Bu hastalara verilen cilt bakımı yanık ünitelerinde verilenlere benzerdir. Bül ve vezikülller patlatılmamalı, açık alanlar normal SF ile temizlenmeli ve gümüş sülfadiyazin gibi topikal antibiyotikler uygulanmalıdır. Yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla bu hastalar için havalı yataklar kullanılmalıdır.

Cilt aGVHH hastaları için öneriler

- Derece 1-2 cilt aGVHH olanlarda (tutulan vücut yüzey alanı<%50) topikal steroidler kullanılabilir.
 - Topikal tedavi olarak günde 3 defa %0.05 klobetazol/betametazon dipropionat (Dermovate® / Beklazon®) ile 10-14 günlük program uygulanır.
 - Uzun süre kullanımda atrofiyi engellemek için %1 triamsinolon (Kenacord®) kullanılabilir.
 - Yüz, aksilla ve kasık bölgeleri %1 hidrokortizon (Hipokort®) tercih edilir. Topikal kaşıntı önleyici %1 hidrokortizon losyon uygulanabilir.
 - Deskuamasyon olgularında enfeksiyondan korumak için antibiyotik kremler ve silver sülfadiazin (Silverdin®) kullanılabilir.
- Akraba dışı ve HLA uyumsuz allojenik HHT sonrası hafif-orta (1 ve 2 derece) cilt aGVHH olanlarda oral steroid 1 mg/kg/gün başlanır.
- Orta-ağır (2 derece ve üzeri) aGVHH olanlarda tedaviye 2 mg/kg/gün (bölünmüş 2 dozda) iv metilprednizolon ile başlanır.

KARACİĞER aGVHH TEDAVİSİ

Diğer kolestaz yapan nedenlerden ayırıcı tanısı mutlaka hızla yapılmalıdır. Hepatobilier ultrasonografi (USG) ve HBV, HCV, HSV, EBV ve CMV moleküler çalışmaları yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır.

Metil prednizolon 2 mg/kg/gün, bölünmüş 2 dozda iv ile başlanır. Kolestaz belirgin ise ursodeoksikolik asit verilebilir. Sınırlı klinik çalışmalar ursodeoksikolik asit 10-15 mg/kg/gün faydalı olabileceğini ifade etmektedir.

CMV-DNA (+) ise gansiklovir tedavisi 10 mg/kg/günde 2 eşit dozda, 14-21 gün verilmelidir.

Karaciğer koruyucu diyet başlanmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri (bilirubin, ALP, GGT, AS, ALT) yakın takip edilmelidir. Kullanılan ilaçların hepatotoksik etkileri olabilir. Bu açıdan yakın takip edilmelidir. Cilt ve skleraların ikterik durumu değerlendirilmesi günlük yapılmalıdır. Kaşıntı kontrolü ve cilt bakımı yapılmalıdır. Hepatik ensefalopati için bilinç durumu yakın takip edilmelidir.

Steroid dışı birinci basamak aGVHH tedavi seçenekleri

Sirolimus

Retrospektif bir analiz, yeni tanı almış aGVHH olan ileri yaş, yüksek toksisite riski veya nüks riski yüksek olması nedeni ile steroid tedavisi için uygun aday olmayan 32 hastada, birinci basamakta sirolimus monoterapisi değerlendirmiştir. Ancak bu kohorta evre 4 aGVHH olan hiçbir hasta dahil edilmemiştir. Sirolimus ile toplam 16 (%50) hastada TR elde edilmiş; benzer bir kohortta steroidler ile hastaların %59'unda yanıt elde edilmiştir. Bu veriler, sirolimusun steroid içermeyen birinci basamak tedavi olarak kullanılmasının aGVHH için potansiyel olarak güvenli ve etkili olabileceğini düşündürmektedir.

➤ Derece 1 GVHH tedavisi:

- Birinci basamak hastalık tedavisinde topikal tedavi ve ilave sistemik immünsüpresyona gerek olmadan kalsinörin inhibitörlerinin seviyeleri optimize edilmelidir.

➤ Derece 2-4 GVHH ilk basamak tedavisi:

- Derece 2-4 GVHH için ilk basamak tedavide sistemik kortikosteroid kullanımı önerilmektedir.
- Derece 3-4 GVHH olan hastalar için başlangıç dozu olarak günde 2 mg/gün metil prednizolon önerilir.

- Derece 2 GVHH hastaları için 1 mg/gün metil prednizolon önerilir.
- Sistemik steroidlerin dozunu azaltmak için gastrointestinal aGVHH'de 'absorbe edilemeyen' steroidlerin kullanılması düşünülmelidir.

YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Doz ayarlamasını mümkün kılmak ve toksisiteyi sınırlamak için tedaviye yanıt izlenir. Tedavinin 5. ve 7. günlerinde cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistem aGVHH şiddetinin (derecesinin) değerlendirmesi yapılır. Ayrıca hasta semptomlar, enfeksiyonlar ve hastalık veya tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından günlük olarak değerlendirilir.

Tedavinin ilk 3 gününde progresyon, ilk 7 gününde PR sağlanamaması ve ilk 14 günde TR ya da çok iyi kısmi yanıt (VGPR) sağlanamaması dirençli hastalık olarak tanımlanır.

- **Steroid direnci: Tedavinin ilk 3 gününde progresyon, ilk 7 gününde PR sağlanamaması ve ilk 14 günde TR / VGPR sağlanamaması olarak tanımlanır.**

Minnesota ve Seattle'dan gelen raporlar, farklı gruptaki aGVHH hastalarının sonuçlarını değerlendirmiştir.

Minnesota çalışması

Minnesota çalışması 197'si (%42) evre 2-4 aGVHH nedeniyle tedavi edilmiş 469 HLA uyumlu donörden allojenik HHT yapılan hastaları değerlendirmiştir. aGVHH olan hastalarda tedaviden ortalama 21 gün sonra %41 tam ve sürekli iyileşme elde edilmiştir. Yanıt alınan bu hastalarda tedavinin, primer olarak steroidlerden ya da daha az sayıda hastada siklosporin, ATG ya da diğer immüsupresif tedavilerden oluştuğu gözlemlenmiştir. 61 hastada yüksek doz metil prednizolon, ATG + metil prednizolon ya da diğer tedavileri içeren ilk tedaviye yanıt alınmadığı, bu hastaların sadece 7'sinde (%11) tam ve devamlı remisyon elde edildiği görülmüştür. Toplamda kGVHH oranı %70 ve iyileşme %30 olarak bildirilmiştir. Aynı grup için daha sonraki bir raporda, ilerleyen dönemde gelişecek kGVHH riskini azaltan en önemli faktör olarak aGVHH'nin primer tedaviye yanıtı olarak bildirilmiştir. aGVHH tedavisine tam yanıt ile ilişkili klinik özellikler olarak; karaciğer ya da cilt tutulumunun olmaması, altta yatan hastalık olarak akut lenfoblastik lösemi ve erkek alıcı/kadın verici olmaması belirlenmiştir.

Tablo 22. GVHH Tedaviye Yanıt Tanımlamaları

GVHH Tedaviye Yanıt Tanımlamaları	
TR	aGVHH ilişkili tüm bulguların kaybolması
VGPR	Cilt: ➤ Döküntü yok veya bül olmadan vücut yüzey alanının <%25'ini içeren eritematöz döküntü (hiperpigmentasyon veya rezidü soluk döküntü hariç)
	Karaciğer: ➤ Total serum bilirubin <2 mg/dL veya bazal değer <%25'ine gerileme
	GIS: ➤ Enteral beslenmeyi tolere etme ➤ Şekilli dışkılama ➤ GIS kanama veya abdominal kramp olmaması ➤ Aralıklı bulantı kusma dışı bulgu olmaması
PR	TR/VGPR şartlarını karşılamayan, tutulan organların hiçbirinde ilerleme ve yeni bir immünsüpresif ekleme gereği olmaksızın başlangıçta tutulan organların tümünde GVHH evresinde gerileme olmasıdır.
Karışık cevap	En az bir organda düzelme izlenirken, diğer organ/lar ilerleme veya yeni aGVHH tutulumu
Cevap yok	14 gün tedavi sonrası cevap veya kötüleşmenin olmaması
İlerleme	Bir veya daha fazla organ kötüleşirken, hiçbir organda gerileme izlenmemesi

GIS, gastrointestinal sistem; GVHH, graft versus host hastalığı; PR, kısmi yanıt; TR, tam yanıt; VGPR, çok iyi kısmi yanıt

Minnesota GVHH sonuçları

- aGVHH ilk basamak steroid tedavisine yanıt: %41
- Yanıt süresi: ortalama 21 gün
- aGVHH ikinci basamak tedaviye yanıt: %11
- kGVHH ilerleme: %70
- Tam iyileşme : %30
- kGVHH riskini azaltan en önemli faktör ilk basamak tedaviye yanıt

Seattle grubu çalışması

Seattle grubu, aGVHH'nin primer tedavisine kalıcı yanıt göstermeyen 427 hastanın retrospektif analizini yapmıştır. En sık bulgular döküntü (%75), karaciğer hastalığı (%59) ve gastrointestinal sistem disfonksiyonu (%59) idi. Sekonder tedaviler hastaların çoğunluğunda glukokortikoidler (n=249), ATG (n=214), siklosporin (n=80) ya da monoklonal antikor (n=19) şeklinde idi. Hastaların çoğu tek ajan ile tedavi edilmiş ve tedaviye yanıt oranı %40 olarak bulunmuştur. aGVHH'de düzelme ya da iyileşmenin; cilt hastalığında %45, karaciğer hastalığında %25 ve gastrointestinal sistem hastalığında %35 oranında olduğu ve en yüksek TR oranının, GVHH'nin primer glukokortikoid tedavisinin doz azaltma fazı sırasında tekrarladığında olduğu görülmüştür. Bazı hastalarda glukokortikoid dozunun artırılmasının sıklıkla ikinci TR ile sonuçlandığı görülmüştür. Tedavinin başlangıcındaki ağır cilt, karaciğer ya da bağırsak disfonksiyonu tedaviye yanıtın düşük olması ile ilişkili bulunmuş, hastaların yarısından azında sürekli ve tam iyileşme görülmüştür.

Seattle, aGVHH'de primer tedaviye kalıcı yanıt göstermeyen hastaların sonuçları:

- Yanıt: cilt GVHH %45, gastrointestinal sistem %35, karaciğer %25
- Tam iyileşme: %50 altında

Steroid dirençli GVHH

- aGVHH: En az 3 gün 1 mg/kg metil prednizon tedavisi sonrası aGVHH'de progresyon olması veya 7 günlük tedavi sonrası yanıt alınamaması durumudur.

Steroid bağımlı GVHH

- aGVHH: Steroid tedavisinin azaltılması veya steroid başlama dozunun %50'sine ulaşmadan aGVHH alevlenmesi durumudur.

Steroid intoleran GVHH:

- Tedavi için gerekli dozda steroid tedavisinin ciddi yan etki nedeni ile tolere edilememesi durumudur.

STEROİD DİRENÇLİ AGVHH GELİŞİMİNE KATKIDA BULUNABİLECEK MEKANİZMALAR

Günümüzde steroid dirençli aGVHH tedavisinde kullanılabilecek çok sayıda seçenek vardır. Ancak, hangi hasta için hangi ajanın daha iyi olabileceğini belirlemek için çok az güvenilir bilgi mevcuttur. Geçtiğimiz 40 yılda GVHH'nin patogenezeine ilişkin pek çok görüş ortaya çıkmıştır. Ancak, bazı hastalarda hastalığın neden steroid tedavisine dirençli olduğunu anlamada zorluklar hala devam etmektedir.

Bu alan, iyi tasarlanmış risk sınıflandırılmalı prospektif çalışmalara, hastalık geri döndürülemez hale gelmeden önce hastaların klinik araştırmalara dahil edilmesine, klinik yanıt ölçümlerine eklenen objektif laboratuvar ölçümlerinin kullanılmasına ve sağkalıma odaklanılmasına daha fazla önem verilmesinden fayda görecektir.

Steroid dirençli aGVHH'nin gelişimine çeşitli mekanizmalar katkıda bulunabilir. Glukokortikoidler, Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) ile aktiveleştirilen monositleri, proinflamatuvar Th17 hücrelerinin gelişimini teşvik eden bir ara fenotipi eksprese etmek üzere uyarır, ki bu da glukokortikoid kaynaklı apoptoza ve sitokin ekspresyonunun baskılanmasına dirençlidir. GVHH'li hastalarda bu ara fenotipe sahip yüksek oranda monosit bulunur. Daha fazla kanıt, şiddetli kalıcı steroid dirençli aGVHH gelişiminde Th1 hücre bazlı immün patogenezeinden Th17 ve Tc17 hücre bazlı immün patogenezeine geçiş olduğunu ileri sürmektedir. Eğer öyleyse, glukokortikoid direncinin indüksiyonunu kesintiye uğratan veya glukokortikoid dirençli Th17 hücreleri ve Tc17 hücrelerine karşı aktiviteye sahip olan ajanların tanımlanması bu alanda ilerleme sağlayabilir.

Şiddetli aGVHH'li hastalardan alınan doku biyopsi ve kan mononükleer hücrelerinde, GM-CSF üreten yüksek sayıda T hücresi bulunur. GM-CSF, donörden türetilen fagositlerin IL-1 β ve reaktif oksijen türleri gibi inflamatuvar araçlar üretmesine izin vererek GVHH patolojisini yönlendirir. Bu sonuçlar GM-CSF'nin nötralizasyonunun steroid dirençli aGVHH hastalarında sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir.

- **Steroid dirençli aGVHH'de GM-CSF üreten yüksek sayıda T hücresi bulunur. Bunlarda IL-1 β ve reaktif oksijen türleri gibi inflamatuvar araçların üretimini uyarır. Böylece steroidlerin apoptozis yapıcı etkisi ve sitokin baskılanmasına direnç oluşturur.**

Steroid dirençli aGVHH sorununa yönelik çözümler, yetersiz veya etkisiz immünsupresyon dışındaki mekanizmaların aydınlatılmasıyla bulunabilir.

Son zamanlarda en az 4 hipotez dikkat çekmektedir.

1. Bozulmuş epitel rejenerasyonu

HHT'den sonra immün aracılı doku hasarı sırasında allojenik T hücrelerinin primer bağırsak hedefi kök hücre kompartmanıdır. Bağırsak mukozası erozyona uğramış olan hastalarda bağırsak kök hücre proliferasyonunu ve epitelyal rejenerasyonu uyaran lityum gibi benzer etkilere sahip ajanlar değerlendirilebilir.

- **aGVHH’de bağırsak mukozası erozyona uğramaktadır.**
- **Bağırsak kök hücre proliferasyonu ve epitelyal rejenerasyonu uyaran ajanlar geliştirilmelidir.**

Preklinik çalışmalar Wnt agonisti R-spondin1 veya IL-22 ile in vivo tedavinin, GVHH'li farelerde bağırsak kök hücrelerinin iyileşmesini arttırdığını, epitelyal rejenerasyonu arttırdığını ve bağırsak patolojisini ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir.

Caroline A. Lindemans ve arkadaşları rekombinant IL-22'nin doğrudan bağırsak kök hücrelerini hedef aldığını hem fare hem de insan bağırsak organoidlerinin büyümesini arttırdığını, proliferasyonu ve bağırsak kök hücrelerini arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca, fare allojenik HHT sonrası in vivo IL-22 ile tedavinin, bağırsak kök hücrelerinin iyileşmesini arttırdığı, epitelyal rejenerasyonu arttırdığı ve bağırsak patolojisini ve GVHH’den kaynaklanan mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir.

2. Bağırsak disbiyozu

Disbiyoz, bir kişinin doğal mikroflorasında, özellikle de bağırsakta bulunan organizma türleri arasındaki dengesizliğin, çeşitli sağlık sorunlarına katkıda bulunmasıdır.

Hayvan deneyleri bağırsak mikrobiyotasının aGVHH'nin patogeneze katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Bununla birlikte, şiddetli bağırsak GVHH'si olan hastalarda fekal mikrobiyota transplantasyonundan sonra çarpıcı bir iyileşme gösteren ön çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişikliklerin bazı hastalarda hastalığın kalıcılığına neden olabileceğini öne sürmüştür. Alternatif bir yaklaşım olarak, klinik öncesi kanıtlar R-spondin1'in bağırsak kök hücrelerinin antimikrobiyal alfa-defensinleri salgılayan Paneth hücrelerine

farklılaşmasını indüklemek ve böylece GVHH aracılı disbiyozu önlemek için kullanılabileceğini ileri sürmüştür.

3. Trombotik mikroanjiyopati

aGVHH, trombotik mikroanjiyopatiye yol açan endotel hasarına neden olabilir. HHT öncesi yüksek serum anjiyopoietin ve nitrat konsantrasyonları, endotel hücrelerini GVHH'nin neden olduğu hasara karşı daha savunmasız hale getirir ve böylece steroid dirençli hastalığın gelişmesine katkıda bulunur.

- **HHT öncesi yüksek serum anjiyopoietin ve nitrat konsantrasyonları, endotel hücrelerini hasara karşı daha savunmasız hale getirir. Steroide dirençli hastalığın gelişmesine katkıda bulunur.**

Preklinik çalışmalar, plazma proteini Gas6'nın (Growth Arrest-Specific 6) (Mer ligand), reseptör tirozin kinaz Mer ile etkileşimi yoluyla GVHH ile ilişkili trombotik mikroanjiyopatinin patogeneze katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu çalışma aynı zamanda aGVHH hastalarının, trombotik mikroanjiyopati biyobelirteçleri ile korele olan yüksek serum Gas6 konsantrasyonlarına sahip olduğunu da göstermiştir. Birlikte ele alındığında bu gözlemler, Gas6-Mer yolunun inhibisyonunun, trombotik mikroanjiyopati ile komplike olan steroid dirençli aGVHH hastalarında terapötik fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

- **Gas6-Mer yolu inhibisyonu, trombotik mikroanjiyopati ile komplike olan aGVHH hastalarında terapötik fayda sağlayabilir.**

Komplemanın alternatif yol ile kalıcı aktivasyonu, steroid dirençli aGVHH hastalarında trombotik mikroanjiyopatiye katkıda bulunabilir. Daha önceki çalışmalar kalsinörin inhibitörlerinin veya sirolimusun trombotik mikroanjiyopati gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. Bu gözlemler, GVHH ile ilişkili trombotik mikroanjiyopatinin kompleman inhibitörleriyle mi yoksa kalsinörin inhibitörlerinin veya sirolimusun kesilmesiyle mi tedavi edilmesi gerektiği sorusunu gündeme getirmektedir.

- **Kalsinörin inhibitörleri ve sirolimus, trombotik mikroanjiyopati gelişiminde rol oynar.**

Kompleman inhibitörlerinin kullanımı yalnızca kompleman aktivasyonunun kesin kanıtlarının olduğu durumlarda değerlendirilmelidir. Retrospektif bir incelemede, kalsinörin inhibitörleri veya sirolimus tedavisi kesilen hastalar ile kesilmeyenler arasında OS açısından hiçbir fark gözlenmemiştir.

- **Komplemanın aktivasyonu, steroid dirençli aGVHH hastalarında trombotik mikroanjiyopatiye katkıda bulunabilir. Kompleman inhibitörlerinin kullanımını yalnızca kompleman aktivasyonunun kesin kanıtlarının olduğu durumlarda değerlendirilmelidir.**

4. Bağırsak virüsleri

Legoff ve arkadaşları, değişen viral dinamikler ile bağırsak GVHH gelişimi arasındaki potansiyel bağlantıları araştırmak için 44 hastada allojenik HHT'den önce ve sonra bağırsak viromunu incelemiştir. Bu çalışma, dışkıda pikobirna virüslerin saptanmasının şiddetli bağırsak GVHH gelişimini öngörebileceğini bildirmektedir (HR= 2,7). Bu çalışma, alanda klinik açıdan önemli araştırmaların geliştirilmesine yönelik yeni bir yol açmıştır.

- **Dışkıda pikobirna virüsleri saptanması şiddetli bağırsak GVHH gelişimini öngörebilir.**

İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Steroid dirençli aGVHH, 3. günde ilerleyen veya 7. günde tedaviye yanıt alınamayan hastalık olarak tanımlanır. Steroid dirençli hastalarda ikinci basamak tedavilere geçilir. İkinci basamak tedavi seçeneklerinin başarı oranı genellikle birinci basamakta kullanılan steroidlerden daha düşüktür. Daha etkili ve güvenli tedavi rejimleri geliştirebilmek için bu hastaların iyi tasarlanmış klinik çalışmalara dahil edilmesi önerilir.

Steroid dirençli ikinci basamak tedavi seçeneklerine yanıt oranı %30-70 arasında değişmektedir fakat GVHH nüksü veya enfeksiyöz komplikasyonlardan dolayı 12 aylık OS düşüktür. İkinci basamak tedaviye en iyi yanıt oranı steroid dozu azaltılması sırasında tekrar eden ve bunu takiben steroid dozu artırılan hastalarda görülmektedir. Kortikosteroid dirençli aGVHH'de NRM yaklaşık %80'dir.

- İkinci basamak tedavi seçeneklerine yanıt oranı %30-70 arasında değişmektedir

- Kortikosteroid dirençli aGVHH'de NRM yaklaşık %80'dir.

I. Kinaz inhibitörleri

Janus kinazlar

Janus kinaz (JAK) ailesi, hücresel proliferasyonu, hayatta kalma ve farklılaşmayı kontrol etmek için sitokin aracılı yolların sinyal dönüştürücüleri olarak işlev gören dört tirozin kinazdan oluşur. JAK1 ve JAK2'nin her ikisi de geniş bir şekilde eksprese edilir ve bunların inaktivasyonu, lenfositlerin sitokin kaynaklı hücre içi sinyalleşmesi yoluyla immün fonksiyonun bozulmasına yol açar.

Tablo 23. JAK proteinleri

JAK proteini	Görevi	Eksikliğin sonucu
JAK1	• Lenfosit oluşturma • Sitokin yanıtı	• Perinatal ölüm
JAK2	• Eritrositlerin, monositlerin/granülositlerin ve trombositlerin gelişimi ve çoğalması	• Embriyonik ölüm
JAK3	• Lenfositlerin oluşumu ve çoğalması • İmmün yanıt	• Şiddetli kombine immünyetmezlik

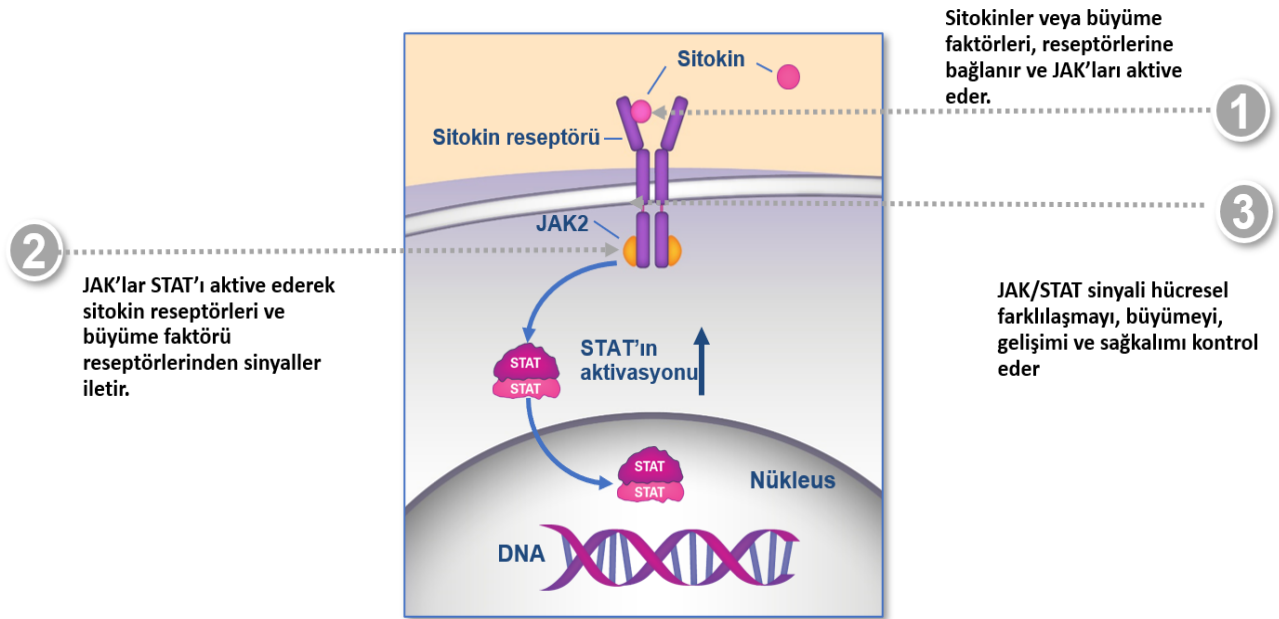
JAK, Janus kinaz

JAK 1/2'nin spesifik olmayan inhibisyonu, T hücre fonksiyonunu önemli ölçüde azaltır. Ancak, yanıtın birincil aracısı JAK1'in spesifik inhibisyonudur. JAK1'i spesifik hedefleme, primer olarak JAK2 ile ilişkili reseptörlerin inhibisyonu ile ilgili olan miyelosupresyon gibi

hedef dışı etkileri de hafifletebilir. Ayrıca JAK inhibisyonu, en önemli antijen sunan hücreler olan dendritik hücrelerin farklılaşması ve fonksiyonunu bozabilir ve T hücresi aktivasyonunun azalmasına neden olabilir. Spoerl ve arkadaşları, JAK 1/2 inhibisyonunun, proinflamatuvar sitokinlerin azalmasına ve aGVHH geliştiren farelerde Treg'lerin artışına neden olduğunu göstermiştir.

JAK1/2 inhibisyonu :

- T hücre fonksiyonlarını baskılar.
- En önemli antijen sunan hücreler olan dendritik hücrelerin farklılaşmasını ve fonksiyonunu bozar.
- Lenfositlerin hücre içi sinyal yollarını bloke eder.
- Proinflamatuvar sitokinlerin azalmasına neden olur.
- Treg'leri artırır.



Şekil 21. JAK-STAT yolağı

- JAK1/2 GVHH'de enflamasyona yol açan sinyalleri sağlamada önemli rol oynar.

Ruksolitinin

Ruksolitinin, adaptif ve doğal immün yanıtlardaki rollerinin yanı sıra, akut ve kronik GVHH'de enflamasyona yol açan sinyalleri sağlamada önemli rol oynadığı gösterilen JAK 1/2 yolağının inhibitörüdür. IFN- γ reseptörü sinyalleşmesinin JAK1/JAK2 aracılığıyla olduğu ve T hücrelerini regüle ettiği gösterilmiştir. IFN- γ reseptörü eksik olan T hücrelerinin wild tip T hücrelere kıyasla daha az GVHH'ye sebep olduğu saptanmıştır.

- **JAK'lar ve sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) yoluyla sinyalleşme, GVHH'de enflamasyona ve doku hasarına katkıda bulunur.**

- **Ruksolitinin, kuvvetli bir JAK1 ve JAK2 inhibitörüdür. Geniş bir kinaz grubuna karşı 100 kattan fazla seçiciliğe sahiptir.**

Fare modellerinde, JAK 1/2 inhibisyonunun anti-lösemik etkilerin korunmasına ek olarak daha az GVHH'ye yol açtığı bulunmuştur. Bu gözleme dayanarak, daha önce çok sayıda ajanla tedavi edilmiş steroid dirençli aGVHH olan altı hastada ruksolitinin denenmiştir. Gastrointestinal GVHH olan iki hastada tedavi sırasında semptomlar tam iyileşmiş, karaciğer GVHH olan bir hastada bilirubin düzeyinin tamamen normale dönmüş ve cilt GVHH olan dört hastanın hepsinde ruksolitinin tedavisine yanıt alınmıştır. Tüm hastalarda pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-6 ve IL-2R) serum seviyelerinde azalma ve gerekli kortikosteroid miktarlarında azalma olmuştur.

- **Ruksolitinin, pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-6 ve IL-2R) serum seviyelerini azaltmaktadır.**

Avrupa ve Amerika ağırlıklı çok merkezli bir çalışmada, steroid dirençli aGVHH'li (derece 3 veya 4) 54 hasta, günde iki kez 5-10 mg dozunda oral ruksolitinin ile tedavi edilmiştir. ORR %81,5 (n=44/54) ve TR %46,3 (n=25/54) bulunmuştur. Medyan yanıt süresi 1,5 hafta

(aralık= 1-11 hafta) olan çalışmada sadece 3 hastada GVHH nüksü yaşanmış ve bu da kalıcı yanıtın elde edilebileceğini düşündürmüştür. 6 aylık OS ise %79 olarak bildirilmiştir. CMV reaktivasyonu ve sitopeniler en sık görülen yan etki olarak tespit edilmiştir. CMV reaktivasyonu, hastaların %33'ünde meydana gelmiş ve tümü antiviral tedaviye cevap vermiştir. Derece 3-4 sitopeni ise hastaların % 33'ünde meydana gelmiştir.

- **Steroid dirençli derece 3 veya 4 aGVHH hastalarında ruksolitinib ile ORR %82, TR %46, medyan yanıt süresi 1,5 hafta**

Çok merkezli bir faz 3 çalışma, steroid dirençli derece 2-4 aGVHH'de ruksolitinibin, standart bakımdan üstün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, 12 yaş ve üzeri 309 hasta, araştırmacının tedavi seçimine karşılık rastgele (1:1) ruksolitinib (oral, günde iki kez 10 mg) tedavisine atanmıştır. Kontrol tedavisi araştırmacı tarafından randomizasyon sırasında ATG, ekstrakorporeal fotoferez, mezenkimal stromal hücreler, düşük doz metotreksat, mikofenolat mofetil, everolimus, sirolimus, etanersept veya infliximab olarak seçilmiştir. 28. günde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ruksolitinib ile ORR (%62'ye karşı %39) ve TR (%34'e karşı %19) oranları daha yüksek bildirilmiştir. Ruksolitinibin üstünlüğü tüm hastalık derecelerinde ve etkilenen organlarda 56. günde de korunmuştur (%40'a karşı %22). 56. güne gelindiğinde, ruksolitinib ile tedavi edilen grupta daha fazla hasta glukokortikoid tedavisini bırakmıştır (%21'e karşı %14) ve daha az sayıda hasta, etkinlik eksikliği nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (%72'ye karşı %85). Ruksolitinib ile en sık gözlenen ≥ 3 derece yan etkiler trombositopeni, anemi ve CMV enfeksiyonu olarak bildirilmiş; enfeksiyonların sıklığı açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (her iki grup için yaklaşık beşte bir). Diğer bazı çalışmalar da yetişkinlerde ve çocuklarda aGVHH için ruksolitinibin benzer fayda ve toksisitelerini bildirmiştir.

Steroid dirençli aGVHH'de Ruksolitinib; ATG, ekstrakorporeal fotoferez, mezenkimal hücre, düşük doz metotreksat, mikofenolat mofetil, everolimus, sirolimus, etanersept veya infliximab tedavileriyle karşılaştırıldığında:

- **28. günde, ruksolitinib ile ORR, TR ve steroid tedavisini bırakabilme oranları daha yüksek**

Başka bir çalışmada ruksolitinib steroide dirençli aGVHH derece 2-4 olan 49 hastanın dahil edildiği açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışmada test edilmiştir. Ruksolitinib günde iki kez 5 mg olarak başlanmış ve toksisite olmaması durumunda doz, 3 gün sonra günde iki kez 10 mg'a artırılmıştır. Bu çalışmada 28. gün ORR %57,1; derece 2 GVHH için %100, derece 3 GVHH için %40,7 ve derece 4 GVHH için %44,4 bildirilmiştir.

Medyan yanıt süresi 16 gün idi ve aGVHH nedeniyle ölüm veya yeni tedavi ihtiyacına kadar geçen ortalama zaman 173 gündü (5.7 ay). aGVHH'de en sık görülen hematolojik yan etkiler (>%50) anemi, trombositopeni ve nötropeni idi. En yaygın hematolojik olmayan yan etkiler (>%50) enfeksiyon ve ödemdi. Ruksolitinib bu çalışma ile ≥ 12 yaşındaki hastalarda Steroide dirençli aGVHH'nin tedavisi için FDA tarafından 24 Mayıs 2019'da onaylanmıştır.

Steroide dirençli aGVHH derece 2-4'te ruksolitinib ile yanıt

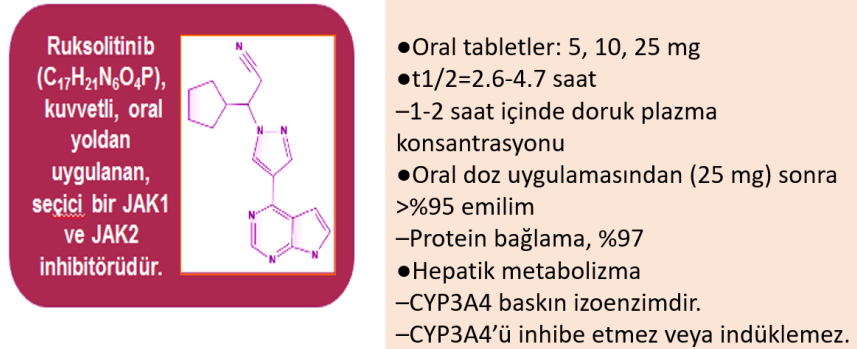
- **28. gün ORR %57,1;**
- **Derece 2 GVHH için %100, derece 3 GVHH için %40,7 ve derece 4 GVHH için %44,4.**
- **Medyan yanıt süresi 16 gün.**

Uygulama

Ruksolitinib oral uygulanır (günde iki kez 10 mg). Sekiz haftalık tedaviden sonra yanıt veren hastalarda ruksolitinib kademeli olarak azaltılabilir (örneğin, üç haftada bir 5 mg). Ruksolitinib aniden kesildiğinde veya çok hızlı bir şekilde azaltıldığında sistemik enflamatuvar yanıt sendromuna benzeyen bir "yoksunluk sendromu" meydana gelebileceğinden, azaltma kademeli olmalıdır. Hastalar yoksunluk benzeri bir sendrom açısından izlenmeli ve belirgin yoksunluk semptomları veya aGVHH nüksü olan hastalarda ruksolitinib yeniden başlatılmalıdır.

- **GVHH için önerilen ruksolitinib dozu günde iki kez 10 mg'dır.**
- **Ruksolitinib, 8 haftalık tedaviden sonra yanıt veren hastalarda kademeli olarak, 3 haftada bir 5 mg azaltılabilir.**

Toksisite; sitopenileri, karaciğer fonksiyon bozukluklarını, nörolojik şikayetleri, viral enfeksiyonların yeniden aktivasyonunu ve bakteriyel veya mantar enfeksiyonlarını içerir.



Şekil 22. Ruksolitinib farmakolojik özellikler

Itacitinib

İtacitinib, selektif JAK1 inhibitörüdür. GRAVITAS-301 faz 3 çalışmasında, derece 2-4 aGVHH hastalarında itacitinib plaseboya karşı steroidler ile kombine kullanılmıştır. aGVHH tedavisi için birinci basamakta kullanıldığında 28 günlük ORR; tedavi almamış ve steroid dirençli kolunda sırasıyla % 88.3'e karşılık %64.7 olarak bulunmuştur.

- **İtacitinib ile steroid dirençli aGVHH'de ORR %65.**

II. Ekstrakorporeal fotoferez

Ekstrakorporeal fotoferez (ECP), aferezle toplanan lenfositlerin ışığa duyarlılaştırıcı 8-metoksipsoralen ile inkübe edilerek ultraviyole A ile iradiye edilerek hastaya geri verilme işlemidir. Ultraviyole A, 8-metoksipsoraleni aktive eder ve DNA'nın çapraz bağlanmasına neden olur.

ECP tedavisi sırasında üç süreç meydana gelir:

- (1) 8-metoksipsoralenin indüklediği apoptoz,
- (2) monositten dendritik hücreye farklılaşma ve
- (3) sitokin profili ve T hücresi alt popülasyon modifikasyonları.

İşığa duyarlılaştırıcı 8-metoksipsoralenin varlığında ultraviyole A'ya maruz kalma, DNA çapraz bağları üretir. T lenfosit DNA'sındaki hasar, kalretikulinin endoplazmik retikulumdan plazma zarına translokasyonu veya HMBG-1'deki alarmin salgılanması gibi

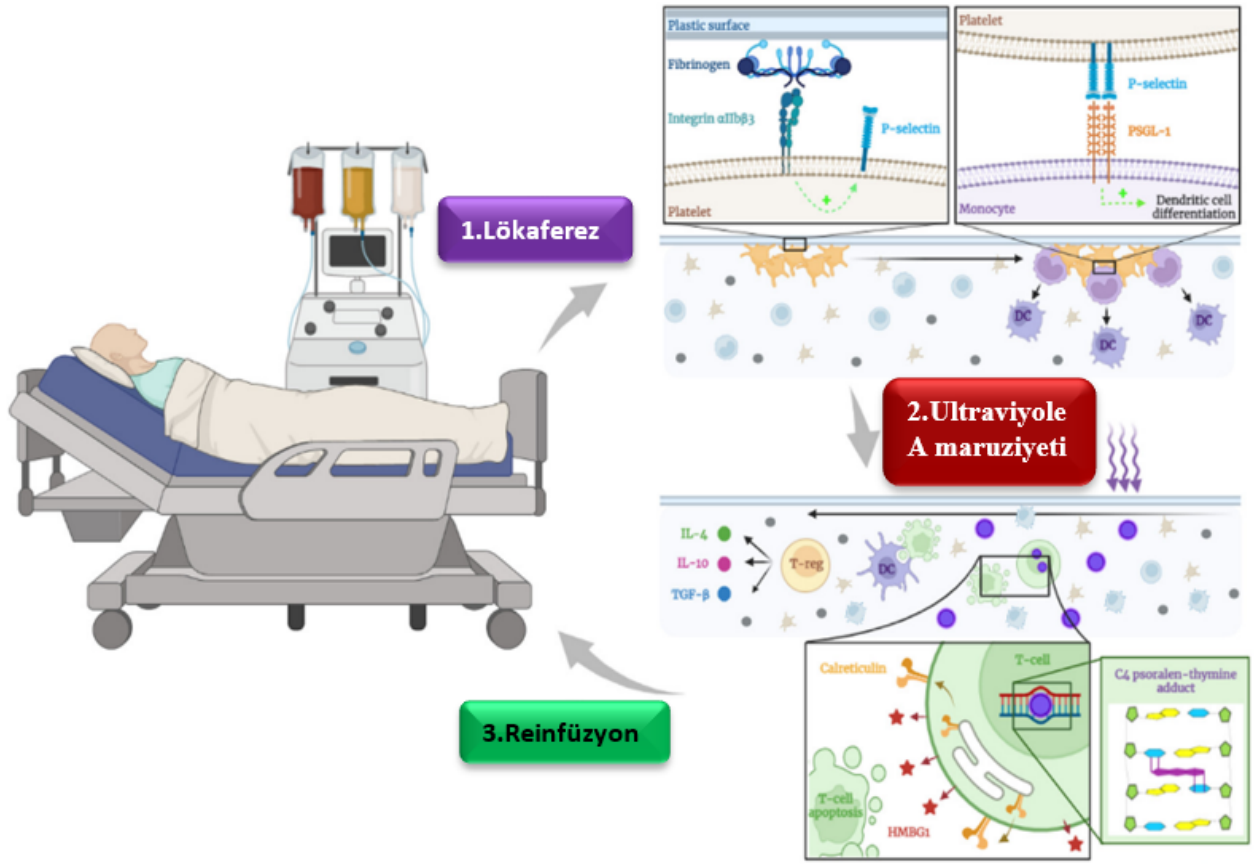
hasarla ilişkili moleküler modellerin ekspresyonunu veya salgılanmasını indükler ve sonuçta apoptoza yol açar.

Lökaferazle toplanan mononükleer hücreler arasında, ECP'nin neden olduğu apoptoz belirli zaman noktalarında meydana gelir. Aktive edilmiş, alloreaktif T hücrelerinin çoğunluğu ECP'nin ilk günü içinde apoptoza uğrarken, ECP tedavisinden sonra apoptotik hale gelmek için T hücrelerinin ve monositlerin dinlenmesi için sırasıyla 2 gün ve en fazla 6 gün gerekir. Her ne kadar ECP monositlerde geç başlangıçlı apoptozu tetiklese de immünolojik fonksiyonların çoğunu etkilemez. Monositler, apoptotik lenfosit antijenlerinin işlenmesinde ve bunların hastanın fotokemoterapiden korunan bağışıklık sistemine sunulmasında merkezi bir rol oynar.

ECP'nin etki mekanizması:

1. Bir aferez hücre ayırıcısı, mononükleer hücreleri özgül ağırlıklarına göre toplar (lenfositler için 1,050 ila 1,061 ve monositler için 1,065 ila 1,066). Plazma fibrinojeni plastik devreye bağlanır ve toplama torbasının iç katmanını kaplar. Kuvvetler altında, akan trombositlerdeki $\alpha\text{IIb}\beta 3$ integrinleri fibrinojenin γ zincirini tanıyabilir. Bu etkileşim, trombosit aktivasyonunu indükler. P-selektin, dolaşımdaki monositlerle bir adezyon sinapsı yoluyla monositler üzerindeki P-selektin glikoprotein ligandı 1 (PSGL-1) ile temas eder ve bu hücrelerin dentritik hücrelere farklılaşmasını destekler.

2. Toplama torbası ultraviyole A radyasyonuna (315 ila 400 nm, 1 ila 3 J/m² ve 10 ila 15 dakika) maruz bırakılır. Ultraviyole A, 8-metoksipsoralen aktivasyonunu indükler; fotoaktifleştirilmiş 8-metoksipsoralen oluşur. Aktive edilmiş 8-metoksipsoralen, furan halkasındaki 4:5 çift bağında veya pirimidin bazlarının 5:6 çift bağıyla piron halkasının 3:4 çift bağında reaksiyona girebilir. Bu DNA çapraz bağlarını, endoplazmik retikulumdan plazma zarına kalretikulin translokasyonu, HMBG-1 sekresyonu ve son olarak lenfositlerin apoptozu izler. Aktive edilmiş dentritik hücreler apoptotik lenfositleri alır ve IL-4, IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinler ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF β) üreten düzenleyici T lenfositlerini aktive eder. Ultraviyole A ışınlaması sonrasında 8-metoksipsoralen biyolojik olarak aktif olmayan bazal durumuna geri döner ve aferez ürünü hastaya yeniden infüze edilir.



Şekil 23. Ekstrakorporeal fotoferez

ECP haftada 1 veya 2 haftada bir ardışık 2 gün olmak üzere toplam 12 hafta uygulanır. Ciltle sınırlı aGVHH hastalarında daha iyi sonuçlar beklenir.

- ECP haftada 1 veya 2 haftada bir ardışık 2 gün olmak üzere toplam 12 hafta uygulanır.
- ECP ile maksimum cevap elde edildikten sonra tedavi sıklığı azaltılarak kesilir.

Akut GVHH ile ilgili ECP çalışmaları:

GVHH için ECP kullanan 11 çalışmada (toplam 76 hasta), cilt, bağırsak ve karaciğer tutulumu olan hastalarda TR sırasıyla %67, %54 ve %38 olarak bildirilmiştir.

ECP (57 hasta) veya antistokin tedavisi (etanersept veya inolinomab, 41 hasta) ile tedavi edilen steroide dirençli aGVHH'li 98 hastanın retrospektif analizi, ECP ile daha iyi TR (%54'e karşı %20) ve OS (HR: 2.12) oranları bildirmiştir.

Retrospektif bir çalışmada ECP ile tedavi edilen 30 hastada 3 ayda %50 ORR (%28 TR dahil) rapor edilmiştir. Derece 2, 3 ve 4 aGVHH'li hastaların sırasıyla %100, %67 ve %12'sinde TR bildirilmiştir.

Diğer çalışmalar steroide dirençli aGVHH için ECP ile benzer sonuçlar bildirmiştir.

- ECP ile cilt, bağırsak ve karaciğer tutulumu olan hastalarda TR sırasıyla %67, %54 ve %38 olarak bildirilmiştir.
- Steroide dirençli aGVHH'de ECP ile TR %54
- ECP'de en iyi sonuçlar kutanöz aGVHH'dedir.

III. Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil, mikofenolik asit derivativesidir. Lenfositlerdeki pürin sentezinin seçici bir inhibitörüdür. B ve T hücre proliferasyonunu bloke eder ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Bir inozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörüdür. MMF lenfosit üzerine sitostatik etki gösteren immünsupresif bir ajan olarak kullanılmaktadır. GVHH profilaksisinde kombinasyon halinde etkinliği gösterilmiştir.

Mikofenolat mofetil ile steroide dirençli aGVHH'de (n=13) %31 ORR bildirilmiştir. Prospektif bir çalışmada oral mikofenolat mofetil ile steroide dirençli aGVHH'li 19 hastada %47 ORR (%31 TR dahil) rapor edilmiştir; 29 ilave hastanın retrospektif bir analizinde de benzer sonuçlar gözlenmiştir. Mikofenolat mofetil, steroide dirençli aGVHH'li 10 hastanın %60'ında yanıtla ilişkilendirildi. Küçük bir prospektif çalışmada steroide dirençli aGVHH'li altı hastadan dördü mikofenolat mofetile yanıt verdi; yan etkiler arasında enfeksiyon, diyare ve nötropeni gözlenmiştir. Mikofenolat için bir kısıtlama sadece oral formunun kullanılabilir olmasıdır; dolayısı ile bu preparatın emilimi şiddetli bağırsak tutulumu olan GVHH'li hastalarda belirsizdir.

- MMF özellikle cilt ve karaciğer aGVHH'de etkili bir tedavidir.
- Steroide dirençli aGVHH'de ORR Cilt = %44, Karaciğer = %31, gastrointestinal sistem = %22
- ORR= %30-60, 2 yıllık OS= %33

Genellikle siklosporin ve steroid tedavisi ile birlikte kullanımı önerilmektedir. 250 ve 500 mg'lık tablet formları vardır. 2 x 1 - 1.5 gr/gün oral dozunda kullanılır. Refrakter vakalarda 2x 1.5 gr/gün oral kullanılabilir. Asiklovir ile birlikte kullanıldığında her iki ilacında kan düzeyleri artabilir.

Major toksisitesi nötropeni ve gastrointestinal sistem ülserasyonudur. Nötropeni gelişmesi durumunda doz azaltılması önerilmektedir.

IV. mTOR inhibitörleri

Sirolimus

Derece 3-4 aGVHH'li 21 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sirolimus ile %57 ORR (%33 TR dahil) bildirilmiştir.

Sirolimus, 15 mg/m²'lik bir yükleme dozu olarak ve ardından 13 gün boyunca günlük 5 mg/m²'lik bir günlük doz olarak veya 14 gün boyunca yükleme dozu olmadan 4 ila 5 mg/m²'lik bir dozda verilmiştir. Miyelosupresyon yaygın yan etki idi, iki hastada nöbet gelişmiş ve beş hastada hemolitik-üremik sendrom gözlenmiştir.

- **Steroide dirençli derece 3-4 aGVHH'de sirolimus ile %57 ORR (%33 TR dahil) bildirilmiştir.**

V. Proteozom inhibitörleri

Proteozom inhibitörleri, alloreaktif T hücrelerinin yok edilmesi, antijen sunan hücrelerin inhibisyonu, IL-6'nın inhibisyonu, Treglerin sağkalımının artması ve B hücresi aktivasyon faktörünün (BAFF) seviyelerinin azalması gibi etkiler gösterirler. Bu etkilerine ilave olarak, aGVHH ve kGVHH'nin murin modellerinde immün modüle edici etkilere sahip oldukları da saptanmıştır.

Bortezomib

Bortezomib, T hücrelerinin proliferasyonu, aktivasyonu ve sağ kalabilmesi için önemli olan bir nükleer faktör-kappa B inhibitörüdür. T hücrelerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin aGVHH gelişimindeki kritik rolü göz önüne alındığında, bortezomib potansiyel bir terapötik adaydır.

Steroid dirençli aGVHH için bortezomib kullanımını değerlendiren küçük bir faz II çalışmasının sonuçları yakın zamanda Wagner ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Bu

çalışmada 11 hasta tedavi edilmiş, 8 hasta yanıt için değerlendirilebilmiş, değerlendirilen 2 hastada (% 25) TR elde edildiği ve 2 hastada PR elde edildiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, 10 hastanın öldüğü, ölümlerin çoğunun enfeksiyona (%60) ve ardından ilerleyici hastalığa bağlı (%20) olduğu tespit edilmiştir. Bir hasta ise pulmoner komplikasyon nedeniyle ölmüştür. Araştırmacılar, ölümlerden herhangi birinin bortezomib kullanımı ile ilişkili olup olmadığını belirtmemişlerdir. Bortezomib, aGVHH tedavisinde etkili gibi görünmekle birlikte, güvenliğini ve toksisite profilini daha iyi belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

VI. Sitokin modülasyonu

1. Alfa-1 antitripsin

Alfa-1 antitripsin, dokuları proteolitik bozulmadan koruyan, proinflamatuvar sitokinleri baskılayan ve efektör T hücrelerinin düzenleyici T hücrelerine oranlarını değiştiren, dolaşımdaki bir proteaz inhibitörüdür.

İnsan donörlerinde düşük alfa-1 antitripsin plazma seviyelerinin daha yüksek aGVHH oranı ile ilişkili olduğu ve alfa-1 antitripsin seviyelerinin azalması ile aGVHH şiddetinin arttığı bulunmuştur. Alfa-1 antitripsin seviyeleri ile GVHH arasında ters bir ilişki olduğu, yüksek alfa-1 antitripsin seviyelerinin, GVHH'ye karşı koruyucu bir etkiye yol açtığı ve graft versus lösemi etkisini korurken hatta arttırırken, fare modellerinde mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Alfa-1 antitripsin ile tedavi edilen donörlerde Treglerde artış, ayrıca anti-enflamatuvar bir etki olarak IL-10'un 50 kat arttığı saptanmıştır.

- **Düşük alfa-1 antitripsin plazma seviyeleri daha yüksek aGVHH oranı ile ilişkilidir.**
- **Alfa-1 antitripsin seviyelerinin azalması aGVHH şiddetini arttırmaktadır.**

- **Alfa-1 antitripsin ile tedavi Treg düzeylerinde artışa ve IL-10'un artışına neden olmaktadır.**

Bu gözlemlere dayanarak, steroid dirençli aGVHH tedavisinde alfa-1 antitripsin kullanımını değerlendirmek için prospektif bir faz I / II doz yükseltme çalışması yapılmıştır. İlk

iki kohortta (tümü derece 3 veya 4 GVHH ve derece 3-4 alt gastrointestinal sistem tutulumu olan) 12 hasta dahil edilmiş, 8 hasta yanıt vermiş, dördünde TR gösterilmiştir.

Steroide dirençli aGVHH'li 40 hastayı iv alfa-1 antitripsin (dört haftaya kadar haftada iki kez 60 mg/kg) kullanarak tedavi eden çok merkezli bir faz 2 çalışma, %65 ORR (%35 TR dahil) bildirilmiştir. Yanıt veren hastaların yaklaşık dörtte üçü, immünsupresyona müdahale etmeden 60. günde yanıtlarını sürdürmüştür. Enfeksiyona bağlı TRM 6 ayda %10 ve ilaca bağlı yan etki gözlenmemiştir. 12 hasta ile yapılan bir faz 1 çalışması, alfa-1 antitripsin ciddi yan etkiler olmaksızın benzer yanıtlar bildirmiştir.

- **Steroide dirençli aGVHH'de alfa-1 antitripsin (dört haftaya kadar haftada iki kez 60 mg/kg) ile ORR %65 ORR (%35 TR)**

2. İnterlökin-22

IL-22, hem adaptif hem de CD4 + T hücreleri, CD8 + T hücreleri, NK hücreler ve gama-delta ($\gamma\delta$) T hücreleri dahil olmak üzere doğuştan gelen immün sistem hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir.

Hücre dışı patojenlere karşı konak savunmasında rol alır, bağırsak kök hücrelerine etki ederek epitel bariyer fonksiyonunu güçlendirir ve doku onarımı ve yara iyileşmesine yardımcı olur. Koruyucu özelliklerine ek olarak, fazla miktarda üretildiğinde pro-inflamatuvar özelliklere sahiptir.

IL-22 eksikliği olan greftlerle nakledilen murin modellerinde yapılan çalışmalarda bağırsak kök hücre kaybı, daha şiddetli aGVHH gelişimi ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Lindemans ve arkadaşları, in vivo murin modellerinin IL-22 ile tedavi edilmesinin intestinal patolojiyi ve GVHH ilişkili mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Mikro-bakterilerin IL-22 salgılamasını ve daha sonra antimikrobiyal proteinlerin üretimini uyardığı gösterildiği gibi IL-22 ile mikrobiyom arasında potansiyel bir ilişki olduğu görülmüştür.

IL-22'nin kortikosteroidlerle kombinasyon halinde yeni tanı konulan derece 2 - 4 alt gastrointestinal sistem aGVHH hastalarında kullanılmasının güvenlik ve fizibilitesini değerlendiren faz I / II klinik araştırması halen devam etmektedir.

- **IL-22 eksikliği bağırsak kök hücre kaybına, daha şiddetli aGVHH gelişimine ve artmış mortaliteye neden olur.**

3. İnterlökin-2 reseptörü antikorları (CD25α antikorları)

IL-2 reseptörüne (IL-2R; CD25) karşı terapötik antikorlar arasında humanize monoklonal antikorlar, daklizumab ve basiliksimab ve fare monoklonal antikoru inolimomab bulunur.

IL-2 reseptör antikorları (CD25α antikorları)

- **Daklizumab, Basiliksimab ve İnolimomab**

IL-2R blokajı, T hücresi proliferasyonunu önler ve GVHH'yi azaltabilir ancak T Treg'ler, GVHH'nin modüle edilmesinde önemlidir ve bunların ortadan kaldırılması, daha kötü sonuçlara katkıda bulunabilir.

IL-2R'ye yönelik terapötik antikorlar, steroide dirençli aGVHH'ye yönelik diğer tedavilerle karşılaştırıldığında daha fazla etkinlik veya güvenlik göstermemiştir.

Basiliksimab

Steroide dirençli aGVHH'li 23 hastada basiliksimab ile %83 ORR, %18 TR ve %65 PR bildirilmiştir.

İnolimomab

Açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada steroide dirençli aGVHH 100 hasta rastgele ATG'ye veya inolimomab tedavi koluna ayrılmıştır. OS, tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ve yan etki tedavi kolları arasında benzer bildirilmiştir.

Daklizumab

Steroide dirençli aGVHH'de 23 hastalık bir seride 10 gün süreyle 5 mg/gün daklizumab verilmiş, daha sonra 10 gün daha gün aşırı aynı dozda verilmiştir. ORR %84 bulunmuştur (%65 TR, %19 PR). Başka bir çalışmada 19 hastada 1 mg/kg daklizumab 1, 4, 8, 15, ve 22. günlerde verilmiş, 43. günde neredeyse olguların yarısında TR sağlamış ve 120 günlük OS %53 bildirilmiştir.

Steroid dirençli aGVHH'de 62 hastanın tedavisinde daklizumab ile %69 TR oranı rapor edilmiştir. Daha az organ tutulumu olan ve daha az kapsamlı cilt tutulumu olanlarda daha yüksek yanıt oranları gözlenmiştir; yine de çoğu hastada yaygın kGVHH gelişimi bildirilmiştir.

Faz 3 çalışmada aGVHH ilk basamak tedavisinde tek başına glukokortikoid ile glukokortikoid + daklizumab karşılaştırılmıştır. Ara analizinde kombinasyonla tedavi edilen hastalarda 100. günde ve bir yılda OS'nin önemli ölçüde daha kötü olduğu gözlenmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Daklizumab, güvenlik endişeleri nedeniyle dünya çapında piyasadan çekilmiştir.

4. Tosilizumab

Tosilizumab, IL-6 reseptörünü hedef alan humanize bir monoklonal antikordur. Tosilizumab hem çözünür hem de membrana bağlı IL-6 reseptörlerine bağlanır.

Steroide dirençli aGVHH tedavisi için tosilizumab ile tedavi edilen altı hastanın dördünde yanıtlar gözlenmiştir. Enfeksiyon en sık gözlenen yan etki olup; bazı hastaların karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler bildirilmiştir.

- **Steroide dirençli aGVHH tedavisinde tosilizumab ile en sık gözlenen yan etki enfeksiyondur.**

5. Alemtuzumab

Humanize CD52'ye yönelik monoklonal antikor olan alemtuzumab ile bağırsakları kapsayan steroide dirençli derece 3-4 aGVHH'li 20 hastada %70 ORR (%35 TR) bildirilmiştir. CMV reaktivasyonu, bakteriyel enfeksiyon ve invaziv aspergilloz en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir.

Steroid dirençli ≥ 2 derece aGVHH 18 hastaya art arda 5 gün boyunca günde 10 mg subkutan alemtuzumab verilmiştir. Alemtuzumab başlatılmasını takip eden 28. günde yanıt değerlendirmesi yapılmıştır. 8 hastada derece 2, 8'inde derece 3 ve 2'sinde derece 4 aGVHH tespit edilmiştir. Etkilenen ana organ 4 hastada karaciğer, 5 hastada gastrointestinal sistem, 3 hastada cilt, 3 hastada cilt ve karaciğer ve 3 hastada cilt ve gastrointestinal sistem şeklinde rapor edilmiştir. 15 hastada (%83) alemtuzumaba yanıt alınmış; bunların 6'sı (%33) TR şeklinde gözlenmiştir. Yanıt vermeyen 3 hastanın hepsi GVHH'den ölmüştür. Yanıt veren 15 kişiden 10'unun, ortalama 11 aylık (aralık: 3-24) takip süresince hayatta olduğu bildirilmiştir. Hastaların 14'ünde (11'inde CMV reaktivasyonu) enfeksiyon gelişmiştir.

- Alemtuzumab ile bağırsakları kapsayan steroide dirençli derece 3-4 aGVHH'de %70 ORR (%35 TR) bildirilmiştir.
- CMV reaktivasyonu, bakteriyel enfeksiyon ve invaziv aspergilloz en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir.

6. $\alpha 4$ -integrin antagonistleri

Vedolizumab

Vedolizumab, aktif T hücrelerinde bulunan $\alpha 4\beta 7$ integrinlerinin MAdCAM-1 (bağırsak epiteli üzerinde bulunan) ile etkileşmesini engelleyen bağırsak mukozasına yerleşmeyi önleyen bir monoklonal antikordur.

- Vedolizumab, aktif T hücrelerinde bulunan $\alpha 4\beta 7$ integrinlerinin MAdCAM-1 (bağırsak epiteli üzerinde bulunan) ile etkileşmesini engelleyen bağırsak mukozasına yerleşmeyi önleyen bir monoklonal antikordur.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Birçok prelinik murin çalışması, $\alpha 4\beta 7$ integrinlerinin intestinal GVHH gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir.

Gastrointestinal kanalın steroid dirençli aGVHH'nin tedavisinde kullanımıyla ilgili son bir vaka serisi umut verici sonuçlar göstermiştir. Klinik derece 4 gastrointestinal sistem GVHH olan beş hasta tedavi edilmiş; dört hastada izole gastrointestinal sistem belirtileri, bir hastada multiorgan tutulumu gözlenmiştir. Dört hasta, üç doz vedolizumab aldıktan sonra sistemik steroidleri ve iki hasta son takip sırasında tüm immün baskılayıcı ilaçları kesebilmiştir. Değişken sayıda infüzyon alan hastalar ile 7-10 gün içinde klinik yanıtlar elde edilebilmiştir. Medyan takip süresi 10 ay olan çalışmada, son takipte dört hastanın hayatta kaldığı gözlemlenmiştir.

7. Brentuksimab vedotin

Brentuksimab vedotin, antimikrotübül ajanı monometil auristatin E'den (MMAE) ve insan CD30 antikoruyla oluşan bir anti-CD30 antikoru-ilaç konjugatıdır. CD30, bir TNF reseptörü aile üyesidir ve lenfositlerde yüksek oranda eksprese edilir, normal dokular üzerinde ise minimal ekspresyonu vardır.

- **Brentuksimab vedotin, antimikrotübül ajanı monometil auristatin E'den ve insan CD30 antikorundan oluşan bir anti-CD30 antikor-ilaç konjugatıdır.**

Preklinik çalışmalarda, Chen ve arkadaşları, aGVHH olan hastaların, CD30 eksprese eden daha yüksek bir CD8 + T hücre yüzdesine sahip olduklarını, aGVHH olmayan hastalara kıyasla etkilenen intestinal dokuda anlamlı derecede daha yüksek CD30 + lenfositleri ve artmış çözülebilir plazma CD30 seviyeleri olduğunu göstermiştir.

Steroide dirençli aGVHH'nin tedavisinde brentuksimab vedotinin kullanımını araştırmak için çok merkezli bir faz I çalışması yapılmıştır. Maksimum tolere edilen dozu belirlemek için doz yükseltme çalışmasında 34 hasta tedavi edilmiştir. 28. günde ORR % 38.2, TR %14.7 (beş hasta) ve VGPR %23.5 (sekiz hasta) olarak izlenmiştir. 56. günde, üçü daha önce VGPR yanıtı yedi ilave hastanın TR elde ettiği gözlenmiştir. Yanıtlar farklı organ tutulumu için anlamlı olarak farklı bulunmamıştır: Bağırsak (n=10; % 42), karaciğer (n=5; % 45) ve cilt (n = 5; % 28). OS ise 6. ve 12. aylarda sırasıyla % 41 ve % 38 olarak tespit edilmiştir. Çok merkezli bu faz 1 çalışması, steroide dirençli aGVHH'li 28 hastada iki haftada bir brentuksimab vedotin tedavisi kullanılarak %39 ORR (%15 TR dahil) bildirmiştir. Haftalık brentuksimab vedotin programı, iki ölüm de dahil olmak üzere derin nötropeni ile ilişkilendirilmiştir.

- **Steroid dirençli gastrointestinal sistem aGVHH'de brentuksimab vedotin ile %39 ORR (%15 TR) bildirilmiştir.**

8. Anti-timosit globulin (ATG)

Profilaksi rejimlerinin bir parçası olarak ATG almayan hastalar için, steroide dirençli aGVHH'nin tedavisi için ATG düşünülebilir.

Bazı retrospektif çalışmalar, rATG ile tedavi edilen hastalarda yüksek yanıt oranları göstermiştir, ancak bu fayda, fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle düşük OS'ye sebep olabilir.

9. Anti- tümör nekrozis faktör-alfa

Etanersept

Etanersept, rekombinant bir insan TNF- α reseptör füzyon proteindir.

Steroide dirençli aGVHH için etanersept, enfeksiyonlarla ve altta yatan malignitenin nüksetmesiyle ilişkilidir.

Steroide dirençli aGVHH'li 13 hastayı içeren bir çalışma, etanerseptin (dört hafta boyunca haftada iki kez subkutan verilen 25 mg, ardından dört hafta boyunca haftada 25 mg) %46 ORR (%31 TR) ile sonuçlandığını bildirmiştir ancak hastaların yarısında CMV reaktivasyonu meydana gelmiş ve bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar da bildirilmiştir.

- **Steroide dirençli aGVHH'de etanersept ile %46 ORR (%31 TR) bildirilmiştir ancak hastaların yarısında CMV reaktivasyonu meydana gelmiş ve bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar da bildirilmiştir.**

Etanersept ± Mikofenolat mofetil

Geriye dönük, tek merkezli bir çalışmada, mikofenolat mofetil ile birlikte veya mikofenolat mofetil olmadan etanersept, ATG ve takrolimus ile tedavi edilen, ağırlıklı olarak visseral steroide dirençli aGVHH'li 16 hastada %81 ORR rapor edilmiştir. İki hastada progresif GVHH, beşinde enfeksiyon ve birinde altta yatan malignite nüksü gözlenmiştir.

- **Steroide dirençli aGVHH'de etanersept, ATG ve takrolimus ile %81 ORR bildirilmiştir.**

Etanersept + Daklizumab

Steroide dirençli aGVHH'li 21 hastada etanersept + daklizumabın (IL-2 reseptör antikoru) kullanıldığı bir faz 2 çalışması, %67 ORR (%38 TR) bildirmiştir. Enfeksiyöz komplikasyonlara bağlı tedaviye bağlı mortalite %53, aGVHH ile ilişkili organ yetmezliği %14 ve altta yatan malignitenin nüksü %14, kGVHH'ye ilerleme %57 oranında rapor edilmiştir.

10. Pentostatin

Pentostatin, T hücresi proliferasyonunu ve fonksiyonunu inhibe eden bir pürin analogudur.

Pentostatinin standart dozu, her 14 günlük döngünün 1 ila 3. günlerinde iv 1.5 mg/m²/gündür.

- **Pentostatin, T hücresi proliferasyonunu ve fonksiyonunu inhibe eden bir pürin analogudur.**

Pentostatin böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi 30 ila 50 mL/dakika olan hastalar için %50 doz azaltımı önerilir.

Bir faz 1 çalışması, aGVHH tedavisinde pentostatinin etkinliğini araştırmıştır. Steroide dirençli aGVHH'li 22 hastanın 14'ünde, üç gün boyunca günde iv olarak tolere edilen maksimum 1,5 mg/m² dozda TR kaydedilmiştir.

VII. Adoptif hücre tedavisi

1. Mezenkimal stromal hücreler

Mezenkimal stromal hücreler osteoblast, kondrositler ve adipositler dahil olmak üzere mezenkimal orijinli çoklu hücre dizilerine farklılaşabilen pluripotent hücrelerdir. Antijen sunan hücrelerin fonksiyonunu bloke eder, NK hücreleri inhibe eder ve Treg'leri arttırmırlar.

- **Mezenkimal stromal hücreler; antijen sunan hücrelerin fonksiyonunu bloke eder, NK hücreleri inhibe eder ve Treg'leri arttırmırlar.**

Mezenkimal stromal hücreler; kemik iliğinden, göbek kordonundan, yağ dokusundan ve plasentadan ex vivo izole edilebilir. Mezenkimal stromal hücreler, sınıf II HLA antijenlerini eksprese etmedikleri için HLA uyumsuz alıcılarda immünolojik cevaplara neden olmaz. Kemik iliğinde bulunan mezenkimal stromal hücreler hematopoez için gerekli olan büyüme faktörlerini sağlar; in vitro ve in vivo olarak fibroblastlara, adipositlere, osteoblastlara ve/veya kondrositlere farklılaşabilir ve CD4+/CD25+/FOXP3+ Treg'leri indükleyebilir.

Mezenkimal stromal hücre tedavileri, steroid dirençli aGVHH'nin tedavisi için %60-75 arasında değişen toplam yanıtlarla, faz I ve II çalışmalarında incelenmiştir.

EORTC Faz çalışması

Ex vivo çoğaltılmış mezenkimal stromal hücrelerin etkinliği 55 steroide dirençli aGVHH hastasında araştırılmıştır. Mezenkimal stromal hücreler medyan doz olarak 1.4x10⁶/kg verilmiştir. Hasta başına ortalama 1.5 (aralık: 1-2) infüzyon yapılmıştır. %54 TR ve %71 ORR bildirilmiştir. Tek doz sonrası yanıt oranı ise %52.7 bildirilmiştir. Mezenkimal stromal hücre

infüzyonu sonrası TR elde edene kadar geçen ortalama 18 gün olarak rapor edilmiş (aralık=3-63 gün). 1 yıllık TRM belirgin olarak daha düşük (%37 ye karşı %72) olup 2 yıllık OS %35 bildirilmiştir. TR elde edenlerde daha az yanıt alınanlara göre 2 yıllık OS daha yüksek tespit edilmiştir (%53 e karşı %16).

- **Steroid dirençli aGVHH'de mezenkimal stromal hücreler ile ORR %71 (TR=%54).**
- **TR elde edene kadar geçen ortalama 18 gün.**

Faz 3 çalışma

Osiris Therapeutic tarafından yürütülen iki çok merkezli, randomize faz 3 çalışmada de novo aGVHH ve steroid dirençli aGVHH'nin tedavisi için mezenkimal stromal hücrelerin kullanımı ile ilgili veriler rapor edilmiştir. Her iki çalışma da primer sonlanım noktası olan ≥ 28 günlük TR'ye ulaşamamıştır. Bununla birlikte, Osiris ürünü Prochymal ile tedavi edilen steroid dirençli karaciğer (%76'e karşılık %47) ve gastrointestinal sistem (%82'e karşılık %68) aGVHH hastalarının önemli oranda iyileşme oranları olduğu bildirilmiştir.

- **Mezenkimal stromal hücreler ile yeni tanı aGVHH'de ORR karaciğerde %76 ve gastrointestinal sistemde %82.**
- **Steroid dirençli aGVHH'de ORR karaciğerde %47 ve gastrointestinal sistemde %68.**

Prochymal Faz 3 çalışması

Steroid dirençli GVHH'li 244 hastada standart bakım + mezenkimal stromal hücreleri plaseboya karşı karşılaştıran bir faz 3 çalışmadır. Hastalar 4 haftada boyunca 2×10^6 mezenkimal stromal hücre/kg veya plasebo için eşdeğer hacimde 8 infüzyon almıştır. PR elde eden hastalar (ilerleme olmadan en az bir organda düzelme) 28 gün sonra haftalık uygulanan ek 4 infüzyon daha almıştır. Birincil son nokta >28 gün boyunca süregelen TR ve prospektif tanımlanmış organ tutulumlu hastaların yanıtları olarak tanımlanmıştır.

Steroid dirençli şiddetli aGVHH olan 244 hasta çalışmaya alınmıştır (cilt tutulumu 14; gastrointestinal sistem tutulumu 79; karaciğer tutulumu 61; Prochymal 163, plasebo 81). Yaş,

HHT öncesi hazırlama rejimi, greft kaynağı, HLA uyumu veya ikinci basamak tedavi bakımından ve GVHH dereceleri bakımında tedavi kolları arasında farklılık yok idi.

Dört haftada TR oranları %40'a karşılık %28 bildirilmiştir. Bununla birlikte, mezenkimal stromal hücreler ile tedavi, üç organın tamamı (cilt, karaciğer ve bağırsak; %63'e karşılık %0 ORR), karaciğer (dört haftada %76'ya karşılık %47 ORR ve %29'a karşılık %5 TR) ve bağırsağı (%82'ye karşılık %68) etkileyen steroid dirençli aGVHH için üstün bulunmuştur. Prochymale karşı plasebo kolunda malignite nüksü %9'a karşılık %8, infüzyon toksisitesi %1,8'e karşılık %2,5 ve yan etki nedeniyle tedavi kesilmesi %0,6'e karşılık %4,6 bildirilmiştir.

- **Steroid dirençli aGVHH'de mezenkimal stromal hücreler ile ORR:**
 - üç organın tamamı (cilt, karaciğer ve bağırsak) tutulanlarda %63,
 - karaciğeri tutulanlarda dört haftada %76
 - bağırsak tutulumu olanlarda %82

Faz 3 çalışma

Faz 3, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmaya steroid dirençli aGVHH'li 260 hasta dahil edilmiştir. ORR açısından plasebo ile prochymal kullanan 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (%35'e karşılık %30) ancak Prochymal ile karaciğer ve gastrointestinal sistem aGVHH yanıt oranları daha yüksek bildirilmiştir. Karaciğer aGVHH (%76'ya karşılık %47; p= 0.026, n=61) ve gastrointestinal sistem GVHH (%88'e karşılık %64; p= 0.018, n=71). Ayrıca karaciğer aGVHH'de prochymal ile daha uzun süreli TR elde edilmiştir (%25'e karşılık 5%; p=0.046).

Metaanaliz

Mezenkimal stromal hücrelerle tedavi edilen steroid dirençli aGVHH hastalarında yanıt ve sağkalımı değerlendirmek için bir meta-analize 336 hastayı içeren on üç randomize olmayan çalışma dahil edilmiştir. Altı çalışmada (n=119) mezenkimal stromal hücrelerle tedaviyi takiben 6 aylık OS %63 bildirilmiştir. ASBMT'nin mezenkimal stromal hücre kullanılmayan 29 çalışmadan elde edilen analizinde OS %49 olarak rapor edilmiştir.

Ex vivo uyumlu mezenkimal stromal hücrelerle ilgili bir faz 2 çalışması (uyumlu bir kardeş donörden, haploidentik donörden veya HLA uyumsuz donörden medyan $1,4 \times 10^6$ hücre/kg ile 1-5 doz) steroid dirençli aGVHH'li 55 hastada %71 ORR bildirilmiştir (%54 TR).

Mezenkimal stromal hücre infüzyonları sırasında veya hemen sonrasında herhangi bir ciddi yan etki bildirilmemiştir.

Mezenkimal Kök Hücre Kullanımı

- MKH kullanımı güvenlidir.
- Faz çalışmaları bu tedavinin klinikte etkili olduğunu ve kullanımını önermektedir.
- Steroide dirençli aGVHH yanıt %70-100 ve 2 yıllık sağ kalım %50 civarındadır.
- İki büyük, çok merkezli, prospektif Faz III çalışmada de-novo aGVHH'de MKH kullanımının dirençli aGVHH'de primer sonlanım noktası bakımından etkinliği kanıtlanamamıştır.
- MKH'nin immünsüpresif etkisi nedeniyle nüks ve enfeksiyon riskinde artışa neden olabileceği ile ilgili endişeler mevcuttur.
- Maksimum etkinlik için gerekli doz ve infüzyon sıklığı bu çalışmalarla belirlenememiştir. En sık kullanılan doz 1-2x10⁶ MKH/kg dır. Sınırlı sayıdaki gözlemler daha yüksek doz uygulamanın daha etkili olmadığını göstermiştir. Bazı hastalar düşük dozlara yanıt vermezken, bazılarında daha düşük tek doz 0.4x10⁶ MKH/kg ile bile yanıt alınabildiği raporlanmıştır.
- İnfüzyon sonrası yanıt kadar geçen ortalama süre 1-3 haftadır.
- İlk MKH infüzyonuna yanıt veren hastalarda GVHH nüks durumunda da yanıt alınabilir iken ilk infüzyona yanıt vermeyen hastalarda tekrarlayan infüzyonlara da yanıt alınamayabilir.
- Veriler bazı organ GVHH'lerinin MKH tedavisine daha iyi yanıt verebileceğini göstermektedir.
- Bu tedaviden fayda görebilecek hastaları belirleyebilecek ve ayrıca tedavi dozu ve uygulama şemasının tespitine yardım edebilecek klinik prognostik faktörlerin ve biyolojik markırların tespit edilmesi çok faydalı olacaktır ancak henüz tanımlanamamışlardır.

VIII. Mikrobiyom Restorasyonu

Fekal mikrobiyota nakli

Gastrointestinal epitelde bozulma ve hasar sonucu intestinal homeostazın değişmesi, gastrointestinal sistem aGVHH gelişimi ve ciddiyetinde önemli bir rol oynar. Disbiyoz veya

intestinal çeşitlilik kaybı, artan TRM ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle Clostridia üyeleri başta olmak üzere, intestinal Treg'lerin düzenlenmesi ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretilmesi ile enflamasyonu inhibe eden intestinal homeostazise önemli aracılık ederler.

İki yeni küçük vaka serisinde, normal intestinal florayı eski haline getirmek amacıyla fekal mikrobiyota nakli kullanılmıştır. İlk çalışma, steroid dirençli veya steroid bağımlı aGVHH hastalarında fekal mikrobiyota naklinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmiştir. 28. gün değerlendirmesinde toplam dört hastanın üçünde GVHH semptomlarının tamamen düzeldiği, bir hastada da PR yanıt elde edildiği gözlemlenmiştir.

Fekal mikrobiyota nakli alan steroid dirençli gastrointestinal sistem aGVHH olan üç hastayı değerlendiren başka bir çalışmada; iki hastada GVHH'nin tüm belirti ve semptomları düzelirken bir hastada PR yanıt alınmıştır.

Her iki çalışmada da enfeksiyon da dahil olmak üzere hiçbir ciddi yan etki olmadığı gözlemlenmiştir. İkinci çalışmada, üç hastanın GVHH dışı nedenlerden öldüğü ve yanıtın 8-9 hafta sürdüğü gösterilmiştir.

IX. Çoklu tedavi alanlarda ilaç kesilmesi ve başlanması

Çoklu tedavi ile kontrol sağlanan hastalarda immünsupresif ilaç ve tedavilerin kesilme sırası steroid, siklosporin, mikofenolat mofetil ve ECP şeklinde olmalıdır. aGVHH tablosu kontrol altında olan hastalarda siklosporin ve mikofenolat mofetil tedavilerinin kesilmesi her biri için 8 haftalık doz azaltma periyodu sonrasında yapılmalıdır. Ancak alevlenme halinde tüm hastalarda tedavi bireyselleştirilir.

- **Çoklu tedavi ile kontrol sağlanan hastalarda immünsupresif ilaç ve tedavilerin kesilme sırası steroid, siklosporin, mikofenolat mofetil ve ECP şeklinde olmalıdır.**

STERÖİD DİRENÇLİ AGVHH'DE METAANALİZ

aGVHH'nin ikinci basamak veya sonraki tedavisine ilişkin 29 retrospektif ve prospektif çalışmanın gözden geçirilmesinde, TR %32, ORR %58 ve tedaviden sonraki 6 ayda OS %49 idi.

Tablo 24. Steroid dirençli aGVHH tedavi çalışmaları

Tedavi	Retrospektif	Prospektif	Total
• Alemtuzumab	1	1	2
• α -1 Antitripsin	0	2	2
• ATG	2	1	3
• CD25 antikor	2	4	6
• CD 25 antikor + mikofenolat mofetil	1	0	1
• CD25 antikor veya etanercept	1	0	1
• CD 25 antikor + infliximab	1	0	1
• CD25 antikor + etanercept	0	1	1
• Brentuksimab vedotin	0	1	1
• CD3/CD7 immunotoksin	0	1	1
• Decidua stromal hücre	2	1	3
• Etanercept	4	1	5
• ECP	10	2	12
• İnfliximab	3	0	3
• Intra-arterial steroidler	2	2	4
• Mezenkimal stromal hücre	8	13	21
• Methotreksat	1	0	1
• Mikofenolat mofetil	3	0	3
• Pentostatin	2	0	2
• Ruksolitinib	4	1	5
• Takrolimus + sirolimus veya everolimus	0	1	1
• Tosilizumab	1	0	1
• Vedolizumab	1	0	1

- Steroid dirençli aGVHH tedavi seçenekleri arasında 6 aylık sağkalımı uzatan 3 tedavi seçeneği: ECP, ruksolitinin ve CD-25 antikorlar (IL-2 reseptör antikorları)

Tablo 25. Steroid dirençli aGVHH’de kayıtlı girişimsel çalışmalar

Araştırma	Ajan	Faz	Randomize
NCT02525029	• Korionik gonadotropin	1-2	Hayır
NCT03819803	• Fekal mikrobiyota transplantasyonu	3	Hayır
NCT03359980	• Fekal mikrobiyota transplantasyonu	2	Hayır
NCT03631589	• Mezenkimal kök hücre	2-3	Hayır
NCT03158896	• Mezenkimal stromal hücre	1	Hayır
NCT02687646	• Mezenkimal stromal hücre	1-2	Hayır
NCT00603330	• Mezenkimal stromal hücre	2	Hayır
NCT03327857	• Neihulizumab	1	Hayır
NCT03491215	• Ruksolitinin	1-2	Hayır
NCT02396628	• Ruksolitinin	2	Evet

ENFEKSİYONDAN KORUNMA

Allojenik HHT yapılan hastalarda nakil süreci ve sonrasında, immün yetmezliğin ve sitopeninin derecesine göre bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riski artmaktadır. Akut ya da kronik GVHH’ye bağlı organ hasarının yanı sıra, GVHH’nı tedavi etmek için kullanılan immüsupresif rejimler de enfeksiyon riskini artırmaktadır.

Sonuç olarak, enfeksiyonları önlemek için profilaktik tedaviler kullanılmaktadır. GVHH hastalarında enfeksiyonları önleme stratejileri;

1. Nötropenik önlemlerin alınması
2. Antienfektif ilaç profilaksileri: Antibakteriyel, antiviral, antifungal ilaçlar
3. İntravenöz immünglobülin infüzyonları (IVIg)
4. Aşılar

GVHH tedavisinde immüsupresif ajanların kullanımı döneminde ve tedavi bitimini izleyen 3 ay boyunca antienfektif profilaksi uygulanır. Bunlar arasında küf etkili antifungal

ajanlar (örn. vorikonazol veya posakonazol), herpes simpleks ve varisella zoster enfeksiyonunu önlemek için antiviral ajanlar (örn. asiklovir veya valasiklovir), Pnömosistis Jirovecii enfeksiyonunu önlemek için trimetoprim-sülfametaksazol, dapson, atovakuon veya pentamidin ve mutlak nötrofil sayısı <500/mL olduğunda bakteriyel enfeksiyonu önlemek için antibiyotikler (örn. levofloksasin) yer alır. Bu stratejilerin kullanımı için öneriler enstitüler arası farklılıklar göstermektedir.

- **GVHH tedavisi alan hastalara antifungal, antiviral ve Pnömosistis Jirovecii profilaksisi yapılmalıdır. Nötrofil <500/mL ise antibiyotik (örn. levofloksasin) verilmelidir.**
- **Profilaksi immünsupresif ajanlar döneminde ve tedavi bitimini izleyen 3 ay boyunca uygulanır.**

Ayrıca pre-emptif yaklaşımlar tercih edilmelidir.

- CMV (PCR ile CMV-DNA)
- Fungal (serum galaktomannan ve Beta glukan)
- EBV (PCR ile EBV-DNA)

Ek olarak, özellikle yüksek doz rATG tedavisinden sonra bağışıklık fonksiyonu ciddi şekilde bozulduğunda CMV, adenovirüs veya Epstein Barr virüsü aktivasyonunun erken tespiti için haftalık aralıklarla tarama yapılması önerilir.

- **Yüksek doz ATG alanlarda haftalık CMV, adenovirus ve EBV taraması önerilir.**

Pnömosistis Jirovecii profilaksi

- Trimetoprim sulfometaksazol haftada en az 2 gün, günde 2 kez 1 tablet verilir veya oral alamıyorsa haftada en az 2 gün, günde 2 kez 2 ampul iv verilir. Trimetoprim sulfometaksazol alerjisi olanlarda dapson 100 mg/gün verilir.

CMV profilaksi

- Engraftman ve nakil sonrası 2 aylık süre boyunca haftalık ya da tüm immünsupresifler

kesilene kadar 2 haftada bir CMV antijenemi veya CMV-DNA (PCR) yönünden takip edilmelidir.

Viral profilaksi

- Asiklovir (4x200 mg)
- Valasiklovir (2x500 mg/gün)

Fungal profilaksi

- Flukonazol (2x200 mg/gün) veya
- Vorikonazol (200 mg sabah ve akşam)
- Posakonazol (3x200 mg/gün)

Antibakteriyel profilaksi

- Gram (-) çomak: özellikle bağırsak GVHH'de norflaksasin 400 mg, günde 2 kez veya Levofloksasin 1x500mg/gün verilir.
- Penisilin VK 2x250 mg/gün oral verilir.

➤ **Profilaksi: Levofloksasin 1x500 mg/gün, trimethoprim/sulfometaksazol 320 mg/hafta, valasiklovir 2x500 mg/gün ve posakonazol 3x200 mg/gün**

Tablo 26. İlaç etkileşimler, immünsüpresif-azol etkileşimleri

Azol	Siklosporin dozu	Takrolimus dozu	Sirolimus dozu
Flukanazol ≥ 200 mg/g	%21-50 azalt	%40 azalt	%55-70 azalt
Vorikanazol	%50 azalt	%66 azalt	%90 azalt
Posakonazol	%30 azalt	%75-80 azalt	Aşamalı doz azaltımı

Kaspofungin, takrolimus plazma konsantrasyonunu azaltır. Siklosporin, kaspofungin AUC %35 artırır.

İntravenöz İmmunglobulin (IVIG) profilaksisi

Tartışmalıdır. Eğer serum IgG düzeyi < 500 mg/dL altındaysa nakil sonrası 90.güne kadar ayda bir replasman tedavisi yapılabilir.

Pasif İmmünizasyon

- Varicella Zoster IG (VZIG):
 - GVHH ve immünsüpresif dönemde; ilk 24 ayda

- Varicella seronegatif bireylere;
 - Suçiçeği ve zona geçiren bireyler ile yakın temas halinde
 - Temastan sonraki ilk 10 gün içinde
 - VZIG yoksa temas sonrası valasiklovir
- Varicella seropozitif bireylere;
 - Çok ağır immünsupresyon (T hücre baskılayıcı) veya uzun süre yüksek doz steroid verilmesi halinde VZIG yoksa IVIG veya temas sonrası valasiklovir.
- Hepatit A Ig
- Kızamık ile teması sonrası IVIG (400 mg/kg)

Aşılama

Hazırlama rejimi sonrasında hastalar tüm B ve T lenfositlerini kaybederler. Yaşam boyu oluşmuş olan bağışıklık hafızası kaybolur. Hem geçirilmiş enfeksiyonlara karşı hem çevresel etkenlere karşı hem de aşıyla kazanılmış olanlara karşı bağışıklık hafızası kaybolur. Vericiden bağışıklık transferi de, özellikle pasif kazanılmış olan, güvenilir değildir.

➤ **Hazırlama rejimi sonrasında hastaların hem geçirilmiş enfeksiyonlara karşı hem çevresel etkenlere karşı hem de aşıyla kazanılmış olanlara karşı bağışıklık hafızası kaybolur.**

Aşıyla korunan hastalıklara karşı oluşmuş olan tüm antikor titreleri 1-4 yıl içinde düşer. Bu nedenle HHT sonrasındaki 1-2 yıl içinde yeniden aşılama yapılmalıdır. Aşılamanın GVHH'yi arttırdığına dair bulgu yoktur.

Tablo 27. Canlı aşılar

Aşı	12 ay	14 ay	24 ay
MMR*	Verilmez		MMR
Varisella	Verilmez		
BCG	Kontrendike		

MMR, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı

* Aktif GVHH varsa veya immunsupresif tedavi alıyorsa verilmez. 6-12 ay sonra 2. bir doz verilebilir.

Tablo 28. Transplant sonrası aşılama

Aşı	12 ay	14 ay	24 ay
Tetanoz, difteri	Td	Td	Td
İnaktive polio	IPV	IPV	IPV
H. influenzae tip b	Hib	Hib	Hib
İnfluenza	6 ay sonradan* itibaren hayat boyu		
Hepatit B	Hep B	Hep B	Hep B

* Transplant öncesinde de yapılmalı

Tablo 29. HHT alıcılarının, ailesi, yakın çevresi ve sağlık çalışanları

Aşı	Kullanım önerileri
İnfluenza	Her influenza mevsiminde İnfluenza A salgını varsa 2 hafta ilaç profilaksisi
Polio	Erişkinlerde aşılamaya gerek yok Evdeki çocuklar aşılanacaksa oral polio kontrendike Yanlışlıkla yapıldıysa, 4-6 hafta uzaklaştırılmalı
MMR	1 yaşından büyük herkese önerilir
Varisella	Aşı hazırlama rejiminden ≥ 4 hafta önce, ilk karşılaşmadan ≥ 6 hafta önce yapılmalı

MMR, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı

V.BÖLÜM

KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

kGVHH, allojenik HHT'den sonra önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Allojenik HHT uygulanan hastaların üçte birinden fazlasında şiddetli kGVHH nedeniyle sistemik tedavi gereksinimi olur.

- **Allojenik HHT uygulanan hastaların üçte birinden fazlasında şiddetli kGVHH nedeniyle sistemik tedavi gereksinimi olur.**

kGVHH için en önemli risk faktörü geçirilmiş aGVHH'dir. Klinik özellikleri itibarıyla otoimmün hastalıklara benzer. İmmün sistem hücrelerinin başlattığı olay sonucunda SLE, Sjögren sendromu, romatoid artrit ve primer bilier siroz gibi otoimmün hastalıklardaki görünümlere çok benzer bir klinik-patolojik tablo gelişir. Otoantikorlar sıklıkla saptanır.

Geleneksel olarak GVHH semptom ve bulguların başlangıç zamanına bağlı olarak (>100 gün kronik, <100 gün akut) akut ve kronik GVHH olarak sınıflandırılır. Ancak bu geleneksel ayrımın aksine kGVHH bulguları 100 günden önce başlayabileceği gibi, klasik aGVHH bulguları da HHT sonrası 100 günden sonra gelişebilir veya devam edilebilir. Dahası akut ve kronik GVHH bulguları da herhangi bir zamanda bir arada görülebilir. Bu nedenle akut ve kronik GVHH arasındaki ayrım yalnızca HHT sonrası geçen süreye göre yapılmamalıdır. Zaman aralığı dışında akut ve kronik GVHH ayrımında kliniği de temel alan kriterler, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH, National Institute of Health) tarafından önerilmiştir.

Tablo 30. NIH Akut ve kronik GVHH kategorileri

KATEGORİ	Allojenik HHT ya da DLI sonrası süre	aGVHH bulguları	kGVHH bulguları
aGVHH			
Klasik	≤ 100 gün	Var	Yok
Persistan, rekürren, geç başlangıçlı	> 100 gün	Var	Yok
kGVHH			
Klasik	Zaman sınırı yok	Yok	Var
Akut + Kronik GVHH			
Overlap sendrom	Zaman sınırı yok	Var	Var

DLI, donör lenfosit infüzyonu; GVHH, graft versus host hastalığı

EPİDEMİYOLOJİ

Allojenik HHT sonrası kGVHH görülme sıklığı yaklaşık %40'tır. Ancak görülme oranları %6 ila 80 arasında değişmektedir. Bu değişikliğin sebebi GVHH için farklı risk faktörleri, kullanılan tanı kriterleri, altta yatan koşullar ve önleme stratejileri olabilir.

Semptomlar genellikle HHT sonrası ilk 3 yıl içerisinde görülür ve sıklıkla öncesinde bir aGVHH vardır. Yaklaşık %50 hasta HHT sonrası ilk 6 ayda tanı alır. Kardeş nakillerinden sonra ortalama 6 ay, akraba dışı nakillerden sonra ortalama 5 ay ve %5 vakada 1 yıl sonra tanı konur. Hastaların %50'si kür olur; %10'u sürekli immünsupresif tedavi alır ve %40'ı da kaybedilir.

- **kGVHH insidansı %40 (%6-80).**
- **kGVHH sıklıkla ilk 6 ay içinde gelişir.**
- **Hastaların %50'si kür olur; %10'u sürekli immünsupressif tedavi alır ve %40'ı da kaybedilir.**

RİSK FAKTÖRLERİ

Hastanın ve/veya donörün belirli özellikleri ve allojenik HHT özellikleri, kGVHH geliştirme riski ile ilişkilidir. kGVHH geliştirme riski, risk faktörlerinin sayısı ile birlikte artar.

- aGVHH öyküsü
- HLA uyumsuzluğu
- Donör ve alıcının yaşının yüksek olması
- Donör ve alıcı arasındaki cinsiyet farklılığı (kadın donör/erkek alıcı)
- Donörün alloimmünizasyonu (gebelik öyküsü ya da transfüzyon öyküsü)
- Kök hücre kaynağı (periferik kök hücre> kemik iliği ya da kord kanı)
- Donör lenfosit infüzyonu (DLI)
- Splenektomi öyküsü
- CMV seropozitifliği (verici ve/veya alıcı)
- Verici EBV seropozitifliği
- Akraba dışı HHT
- İkinci allojenik HHT
- Çok yüksek doz CD34+ hücre infüzyonu
- TBI hazırlık rejimi
- Altta yatan hastalık

- Kan transfüzyon öyküsü
- Önceki Herpes virüs enfeksiyonu

- **En önemli kGVHH risk faktörü aGVHH öyküsüdür.**
- **kGVHH açısından periferik kök hücresi greftleri, kemik iliği veya kord kanından daha yüksek riskle ilişkilidir.**

Daha yüksek alıcı yaşı, önceki aGVHH, kadın donörden erkeğe alıcı ve kronik miyeloid lösemi öyküsü, ardışık 551 allojenik HHT alıcısı üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. HHT'den beş yıl sonra, kGVHH insidansı sırasıyla dört, üç, iki, bir ve bu faktörlerin hiçbirinin bulunmadığı hastalarda sırasıyla %75, %68, %53, %29 ve %9 bildirilmiştir.

Tablo 31. Risk faktörlerine göre kGVHH sıklığı

Risk faktörleri	5 yılda kGVHH sıklığı				
	RF 0	RF1	RF 2	RF3	RF4
• Alıcı yaşı					
• aGVHH öyküsü	%75	%68	%53	%29	%9
• Kadın donör/ erkek alıcı					
• KML öyküsü					

aGVHH, akut graft versus host hastalığı; KML, kronik miyeloid lösemi; kGVHH, kronik graft versus host hastalığı; RF, risk faktörleri

Kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılan 116 HLA uyumlu allojenik HHT hastası ile yapılan bir çalışmada, kGVHH'nin insidansı %57 bildirilmiştir. Önceki aGVHH öyküsü artan risk ile ilişkilendirilmiştir (HR= 1,67). Takrolimus + metotreksat ile GVHH profilaksisi yapılması kGVHH riskinde azalmayla ilişkili bulunmuştur.

PATOGENEZ

aGVHH, esas olarak olgun donör T hücrelerinin, kGVHH ise hem T hem de B hücrelerinin katıldığı daha karmaşık bir immün reaksiyon ile ilişkilidir. Alıcı antijenlere karşı oluşan donör antikorlarının kGVHH'de rol oynadığı bilinmesine rağmen, bu hücrelerin altta yatan patolojiye nasıl katkıda bulunduğu hala araştırma aşamasındadır.

- **kGVHH patogenezinde hem T hem de B hücreler rol alır.**

BAFF (B hücresi aktive edici faktör)

BAFF (B-cell activating factor/ B hücresi aktive edici faktör), B hücresi homeostazının kilit bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. Yüksek BAFF seviyelerinin, reaktif B hücrelerini periferik yıkımdan kurtardığı, hayatta kalma ve farklılaşmayı desteklediği gösterilmiştir. Aktif kGVHH olan hastaların anlamlı derecede yüksek BAFF seviyelerine sahip oldukları ve aktif B hücrelerinin azalmış apoptozisi ile ilişkili olan her ikisi de BAFF ile aktive edilen ERK ve AKT yolaklarında sinyal iletiminin arttığı gösterilmiştir.

Yüksek BAFF seviyeleri, reaktif B hücrelerini periferik yıkımdan kurtarır, sağkalım ve farklılaşmalarını destekler. Ayrıca efektör B hücrelerinin IL-6 gibi sitokin salınımını uyarır. Plazma hücrelerinin antikor üretimini destekler. 1L-10 üreten düzenleyici B hücrelerini (Breg) baskılar.

- **kGVHH patogenezinde BAFF (B hücresi aktive edici faktör) rol alır.**
- **Yüksek BAFF seviyeleri, reaktif B hücrelerini periferik yıkımdan kurtarır, sağkalım ve farklılaşmalarını destekler.**
- **Efektör B hücrelerinin IL-6 gibi sitokin salınımını uyarır.**
- **Plazma hücrelerinin antikor üretimini destekler.**
- **1L-10 üreten düzenleyici B hücrelerini (Breg) baskılar.**

Regülatör B Hücreler (Breg)

İmmatür ve matür B hücreleri ile plazmablastlar, antijen tanıma veya farklı uyarılara yanıt olarak Regülatör B hücrelerine (Breg hücreleri) farklılaşabilirler. Breg hücreleri, immün yanıtların negatif düzenleyicisidirler. Breg hücrelerinin farklı alt kümeleri vardır. Bu alt kümelerin fenotipik özellikleri ve eksprese ettikleri baskılayıcı sitokinler de farklıdır. Breg hücreleri tarafından üretilen IL-10, TGF- β ve IL-35 olmak üzere üç baskılayıcı sitokin tanımlanmakla birlikte CD1d ve PD-L1 gibi yüzey moleküllerini de eksprese ederler. Breg hücreler, salgıladıkları sitokinlere göre IL-10+Breg, IL-35+Breg ve TGF- β +Breg olmak üzere üç grupta gruplandırılır. Bu sitokinler aracılığıyla diğer immün sistem hücreler (Th17, Th1,

Treg, Tc, monosit, dentritik hücre) üzerine etki ederek regülatör fonksiyonlarını yerine getirirler.

- Breg hücreleri tarafından üretilen IL-10, TGF- β ve IL-35 olmak üzere üç baskılayıcı sitokin tanımlanmakla birlikte CD1d ve PD-L1 gibi yüzey moleküllerini de eksprese ederler.
- Breg hücreleri, periferik kan B hücrelerinin <%1'ini oluşturur.
- kGVHH hastalarının dolaşımdaki Breg seviyelerinin kGVHH olmayan hastalara kıyasla azaldığı gösterilmiştir.

IL-10 Salgılayan Regülatör B Hücreler

IL-10, antijen sunumunu etkili bir şekilde baskılayan ve zayıflatılmış immün yanıtlara yol açan güçlü bir anti-enflamatuar sitokindir. İnsanlarda Breg periferik kan B hücrelerinin <%1'ini temsil eder. İnsan IL-10+Breg hücreleri, CD19+CD24_{high}CD27+ (bellek) veya CD19+CD24_{high}CD38_{high} (immatür) fenotipinde olup T hücreler tarafından üretilen TNF- α /IFN- γ üretimini inhibe eder ve monosit fonksiyonlarını düzenler. IL-10+Breg hücrelerin Th2 ve Th17 aracılı enflamasyonunu baskıladıkları, Treg/efektör T hücre oranını arttırdıkları ve efektör T hücrelerinin apoptozunu indükledikleri gösterilmiştir. Bu nedenle, IL-10+Breg hücreleri, immün yanıtları baskılamada birincil öneme sahip Breg alt grubudur.

- İnsan IL-10+Breg hücreleri, T hücreler tarafından üretilen TNF- α /IFN- γ üretimini inhibe eder ve monosit fonksiyonlarını düzenler.
- Th2 ve Th17 aracılı enflamasyonunu baskırlar.
- Treg/efektör T hücre oranını arttırlar.
- Efektör T hücrelerinin apoptozunu indüklerler.

IL-35 Salgılayan Regülatör B Hücreler

IL-35+Breg hücreler tarafından salgılanan IL-35, immün baskılayıcı mekanizmalarını, IL-35 reseptörü tarafından sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT)1/STAT3 yolak aktivasyonu yoluyla gerçekleştirir. IL-35+Breg hücreler makrofajların antijen sunma fonksiyonunu, T ve B hücrelerin enflamatuar özelliklerini negatif yönde düzenlerken Treg hücrelerin ekspansiyonu da pozitif yönde düzenlemektedir.

- **IL-35+Breg hücreler makrofajların antijen sunma fonksiyonunu, T ve B hücrelerin enflamatuvar özelliklerini negatif yönde düzenlerken Treg hücrelerin ekspansiyonu da pozitif yönde düzenlemektedir.**

TGF- β Salgılayan Regülatör B Hücreler

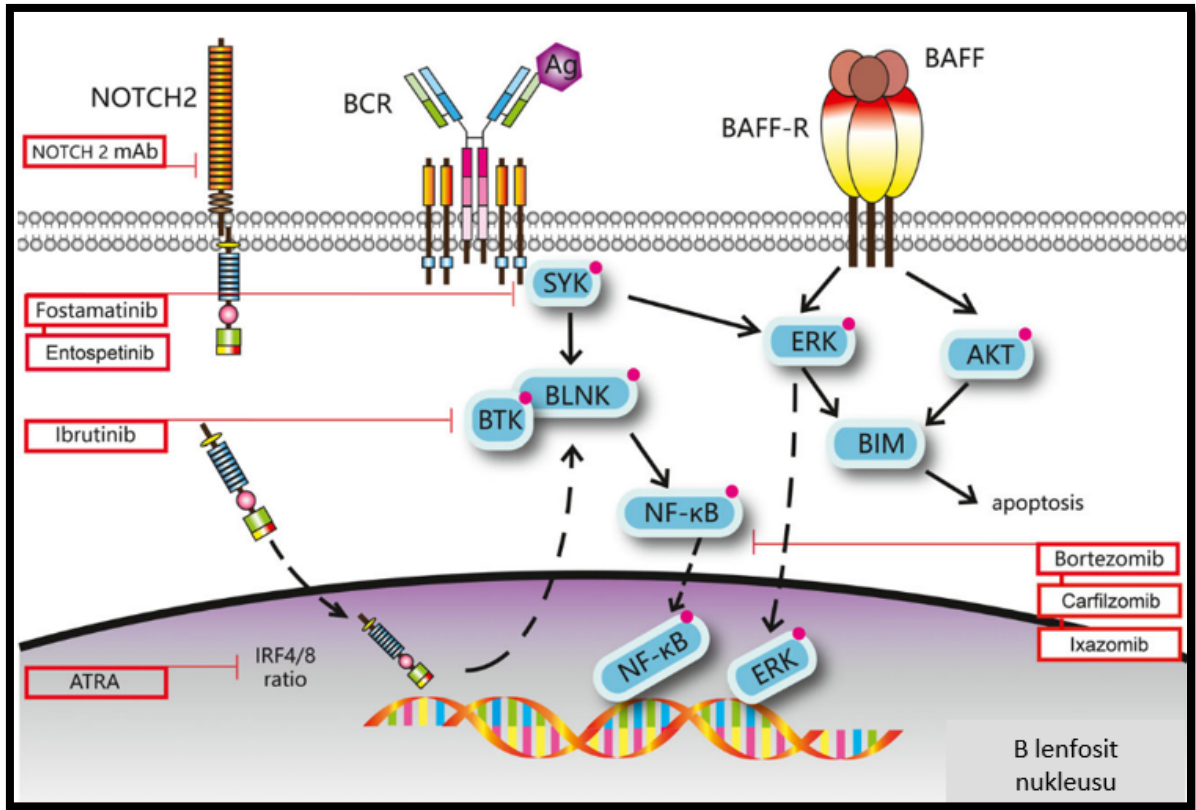
TGF- β , CD4+ T hücrelerinin Treg hücrelerine farklılaşması ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerin tolerojenik dendritik hücrelere dönüşmesini sağlar. B hücresinin negatif regülasyonunun TGF- β 'ya bağlı olduğu bildirilmiştir. TGF- β +Breg hücrelerinin, CD5'i eksprese ettiği ve CD4+ T hücrelerini Treg hücrelerine farklılaşmasını uyardığı da gösterilmiştir.

- **TGF- β , CD4+ T hücrelerinin Treg hücrelerine farklılaşması ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerin tolerojenik dendritik hücrelere dönüşmesini sağlar.**

ERK ve AKT sinyal yolağı aktivasyonu

AKT, PI3K/AKT yolağının temel düğüm noktasıdır ve pek çok hücrel olayda önemli bir düzenleyici rolü vardır. Hücre büyümesini tetikleyebilmekte, hücre proliferasyonuna yol açabilmekte ve apoptoza direnç gösterilmesine katkıda bulunabilmektedir. Raf, MEK ve ERK'ler mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) adı verilen üç aşamalı kinaz sinyal yolağını oluştururlar. ERK'ler farklı hedef molekülleri fosforlar ve aktifleştirir. Aktifleştirilen hedefler hücrenin büyümesine ve bölünmesine yol açarlar. kGVHH'de BAFF ile aktive edilen ERK ve AKT yolaklarında sinyal iletiminin arttığı gösterilmiştir.

- **kGVHH'de ERK ve AKT yolaklarında sinyal iletiminin arttığı gösterilmiştir. Yolak aktivasyonu hücre büyümesi, proliferasyonu ve apoptoza dirence sebep olur.**



Şekil 24. ERK ve AKT sinyal iletimi yolağı.

kGVHH patogenezi

- BAFF artmakta
- ERK ve AKT sinyal yolağı aktivasyonu
- Breg hücreleri azalmakta

Otoreaktivite/Otoimmünite

Daha önce alınan kemoterapiler, hazırlık rejimleri ve aGVHH'nin yol açtığı timik hasara bağlı HHT'den sonra timik delesyona uğramayan T hücre öncülleri otoreaktif hale gelirler. Bu hücreler tarafından salgılanan IL-10 ve IL-4, GVHH patolojisindeki artmış kollajenden sorumludur. aGVHH'den farklı olarak; kGVHH'de donör CD8+T lenfositleri aktive olmaz. kGVHH'de ayrıca IFN- γ üretimi olmaz.

- kGVHH'de IL-10 ve IL-4, GVHH patolojisindeki artmış kollajenden sorumludur.
- kGVHH'de CD8+T lenfositleri aktive olmaz ve IFN- γ üretimi olmaz.

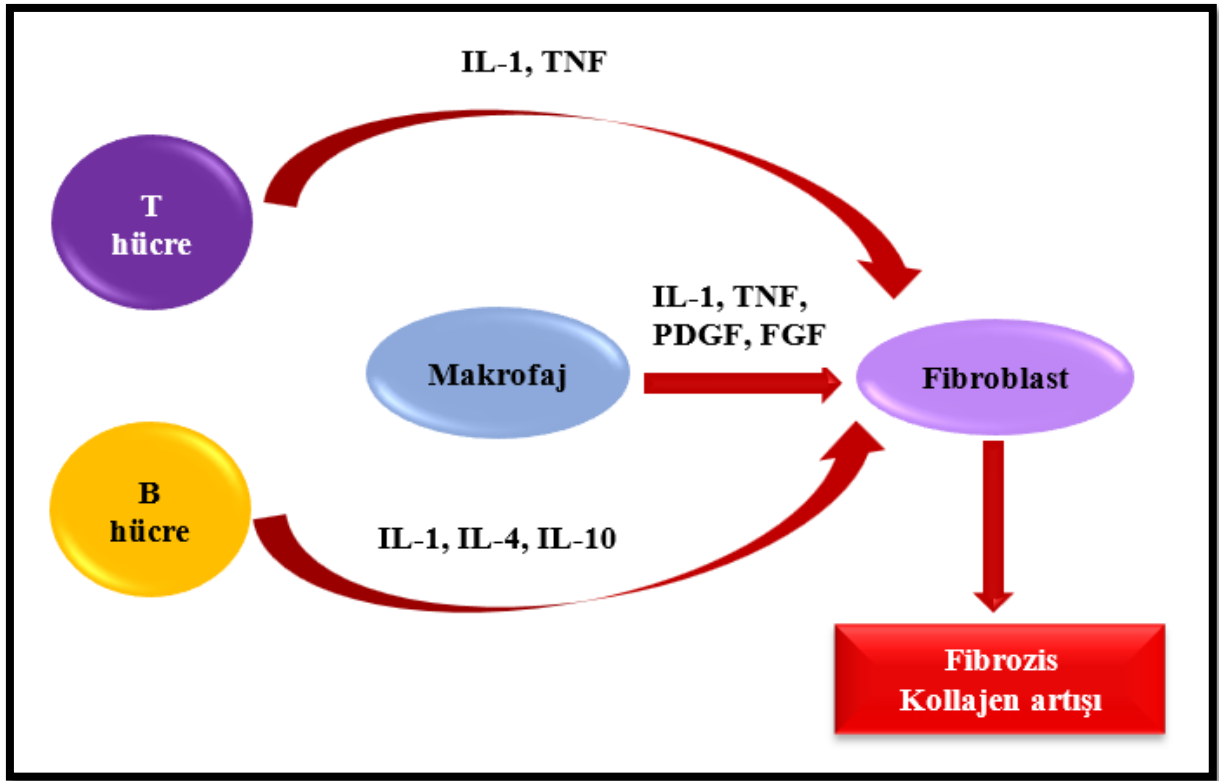
kGVHH'nin bazı özellikleri skleroderma, Sjögren, primer biliyer siroz, bronşiyolitisi obliterans, immünsitopeni ve kronik immün yetmezlik sendromları gibi immünolojik hastalıkların özelliklerine benzemektedir. Ancak kGVHH'nin bulguları, otoimmün hastalıkların aksine uniform bir prezentasyondan ziyade, değişken doku ya da organ tutulumlarıyla ilişkilidir.

Alloreaktivite/Alloimmünite

Geç faz alloreaktivite, immünkompetan donör lenfositlerinin HHT sonrasında alıcı dokularındaki değişik antijenleri "yabancı" tanınması sonrası gelişen uzun süreli immünolojik bir süreçtir. İmmün sistem hücrelerinin başlattığı bu olay sonucunda SLE, Sjögren sendromu, romatoid artrit ve primer biliyer siroz gibi otoimmün hastalıklardaki görünümlere çok benzer bir tablo gelişir. Hastalığın erken dönemlerinde dermal ve gastrointestinal bulgular aGVHH'ye benzerlik gösterir.

Hayvan deneylerinde alıcı doku hücrelerindeki (cilt, mukozalar, karaciğer, bağırsak) allojenik MHC sınıf II moleküllerine karşı yanıt olarak donör CD4+ T hücre aktivasyonu ve bununla birlikte IL-2, IL-4 ve IL-10 üretimi gösterilmiştir. aGVHH aksine kGVHH fare modellerinde IL-2'den başka sitokin üretilmez, donör CD8+ T hücreleri aktive olmaz, donör-anti alıcı sitotoksik T lenfosit oluşumu meydana gelmez ve alıcı B hücreleri dahil olmak üzere MHC sınıf I antijenlerini eksprese eden alıcı hücreleri elimine edilmez. Onun yerine donör CD4+ T hücreleri aktive olmaya ve bu hücrelerden B hücrelerini stimüle eden sitokinlerin üretimi devam eder. Dolayısıyla kGVHH, CD4+ T hücreleri tarafından yönetilir. Akut ve kronik GVHH'nin en önemli farkı CD8+ T hücrelerinin ve INF- γ üretiminin kGVHH'da olmayışdır.

- **kGVHH, CD4+ T hücreleri tarafından yönetilir.**
- **kGVHH'de donör CD4+ T hücreleri aktive olmaya ve bu hücrelerden B hücrelerini stimüle eden sitokinlerin üretimi devam eder.**
- **Akut ve kronik GVHH'nin en önemli farkı CD8+ T hücrelerinin ve INF- γ üretiminin kGVHH'da olmayışdır.**



Şekil 25. kGVHH patogenezi

kGVHH'de T hücrelerin patogenezdaki rolü

T lenfosit dengesizlikleri: Donör CD4⁺ T hücreleri aktive olur ve bu hücrelerden B hücrelerini stimüle eden sitokinlerin üretimi olur.

Patolojik T lenfosit alt kümelerinin ekspansiyonu veya disregülasyonu: Timik hasara bağlı HHT'den sonra timik delesyona uğramayan T hücre öncülleri gelişir.

Allo reaktif T hücreleri: Bunu destekleyen bulgulardan birisi, T hücre depleksyonu yapılan HLA uyumlu allojenik HHT yapılan hastalarda daha az sıklıkla kGVHH görülmesidir.

Regülatör T Hücreleri (Treg)

Regülatör T hücreleri (Treg) CD4⁺/CD25⁺ T hücrelerdir. IL-10 ve T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder. Bu şekilde immünsupresif etkilere sahip oldukları tespit edilmiştir. kGVHH olan hastaların dolaşımdaki Treg seviyelerinin kGVHH olmayan hastalara kıyasla azaldığı ve Treg tedavisinin potansiyel bir terapötik hedef olabileceği önerilmiştir. Treg ex-vivo ekspansiyonu ve tekrarlayan infüzyonları tedavi amaçlı düşünülebilir.

- kGVHH olan hastalarda, dolaşımdaki Treg hücre düzeyi azalmaktadır.
- Treg hücreleri, IL-10 ve T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder.

Tablo 32. Akut ve kronik GVHH patogenezi karşılaştırması

	aGVHH	kGVHH
Mortalite	Erken (haftalar)	Geç (aylar)
Patojenik mekanizma	İmmün yetmezlik, lenfositopeni	İmmün kompleks
Splenosit sayısı	Azalmış (<%50)	Artmış (>%125)
Otoantikör üretimi	Geçici	Kalıcı
Engraftmanı olan donör hücreleri	CD4+, CD8+	CD+4
Th1 sitokinler	IL-2, INF- γ (IL-12)	IL-2
Th 2 sitokinler	IL-4, IL-10	IL-4, IL-10
Donör anti-host CTL	Var	-
Fas/Fas ligand (lenfositler üzerinde)	Kuvvetli upregülasyon	Düşük düzeyde
Baskın anti-konak immün yanıtı	Hücre aracılı	Antikor aracılı
İmmün reaksiyon	T hücre	T ve B hücre

aGVHH, akut graft versus host hastalığı; *CTL*, sitotoksik lenfosit; *IL*, interlekin; *kGVHH*, kronik graft versus host hastalığı

TARAMA

HHT merkezleri uzun süreli takip ünitelerinde allojenik HHT yapılan hastalara +80-100.günler arasında kGVHH için aşağıdaki tarama testleri yapılmalıdır:

- Cilt ve oral mukoza muayenesi
- Cilt Biyopsisi
- Dudak Biyopsisi (klinik yönden endikasyonu varsa)
- Schirmer's Göz Yaşı Testi ve Gözde Slit-Lamp muayenesi
- Karaciğer Fonksiyon Testleri
- Jinekolojik Muayene
- Kilo, Kas/Yağ Kitlesi Ölçümü
- Karnofsky Skoru veya Lansky indeksi Tayini

KLİNİK

kGVHH'nin klinik belirtileri yaygın olabilir veya tek bir organ veya bölge ile sınırlı olabilir.

kGVHH'nin birincil belirtileri liken planus veya kutanöz sklerodermaya benzeyen cilt tutulumu, kuru oral mukoza, gastrointestinal sistemin ülserasyonları ve sklerozu, yüksek

serum bilirubin düzeyi ve bronşiyolitisi obliterans olabilir. Buna karşılık, aGVHH hastalarında sıklıkla makülopapüler döküntü, diyare ile birlikte karın krampları ve yüksek serum bilirubin düzeyleri görülür.

Vücut ağırlığının %15'inden fazla kilo kaybı izlenirse kGVHH akla gelmelidir.

Tablo 33. kGVHH'de klinik ve tanı

Organ/sistem	Klinik	Tanısal Yaklaşım
Cilt	Dispigmentasyon, kserozis, Eritem, skleroderma, onikodistrofi, alopesi	Cilt biyopsi: 3 mm punch-biyopsi (sırt, önkol)
Ağız	Liken planus, kserostomia	Oral biyopsi (alt dudak)
Göz	Sikka, keratitisi	Schirmer testi
Karaciğer	Sarıklık	Karaciğer fonksiyon testleri
Akciğer	Obstruktif ± Restriktif akciğer hastalığı, Bronşiyolitisi obliterans	Akciğer fonksiyon testleri, arteriyel kan gazı
Vagina	Sikka, atrofi	Jinekolojik muayene
Gastrointestinal sistem	Protein ve kalori eksikliği Kaşeksi	Ağırlık takibi: kas ve/veya yağ depoları
Genel	Kontraktürler, debilité Seroza; kapiller leak sendromu	Karnofsky skoru Lansky skoru

kGVHH tanısında NIH kriterleri temel alındığında hastalığa ilişkin bulgular “tanısal” ve “ayırt edici bulgular” olmak üzere 2 temel kategoride sınıflandırılır:

I. Tanısal bulgular: Varlığı tanıyı koyar ek incelemeye ya da teste gerek yoktur.

II. Ayırt edici bulgular: Varlığı tanı için anlamlı ancak tek başına tanı koyduramaz ve tanı için ek incelemeye gerek vardır.

kGVHH'nin klinik özellikleri neredeyse her organ sistemini kapsayabilir. Semptomlar ve bulgular başlangıç ve şiddet açısından farklılık gösterebilir ve diğer HHT sonrası durum ve komplikasyonların bulgularına benzeyebilir.

kGVHH'nin başlangıcı tipik olarak HHT'den 3 ay ve sonradır. Neredeyse tüm vakalar HHT'den sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkar ancak bazı durumlarda kGVHH, HHT'den sonra aylar hatta yıllar boyunca mevcut olmayabilir.

kGVHH, klasik kGVHH olarak adlandırılan, de novo (önceden GVHH'si olmayan bir hastada) ortaya çıkabilir. Overlap sendromu olarak adlandırılan, devam eden veya önceden aGVHH'si olan bir hastada da ortaya çıkabilir.

kGVHH başlangıç tipi:

- **De novo:**
 - **Öncesinde aGVHH olmadan gelişen kGVHH**
- **Progresif:**
 - **aGVHH'nın kGVHH'ye ilerlemesi**
 - **En kötü grup**
- **Ardışık:**
 - **Akut ve kronik GVHH arasında süre olmaksızın gelişen GVHH**

Cilt, karaciğer, gastrointestinal sistem ve akciğerler kGVHH ile ilgili başlıca organ sistemleridir. kGVHH'li 458 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada organ tutulumu şu şekilde rapor edilmiştir: Cilt %67, ağız %60, karaciğer %52, akciğer %50, göz %48, eklemler ve fasya %48, gastrointestinal sistem %30 ve genital bölge %12.

kGVHH tutulan organ sıklıkları:

- **Cilt %67, ağız %60, karaciğer %52, akciğer %50, göz %48, eklemler ve fasya %48, gastrointestinal sistem %30 ve genital bölge %12.**

kGVHH ile ilişkili bulgular

- **Cilt:**
 - Eritem, kuruluk, kaşıntı, vitiligo, hiperpigmentasyon, papüloskuamöz plaklar, nodül, soyulma, makülopapüler raş, skleroderma
- **Tırnaklar:**
 - Onikodistrofi, onikolizis
- **Saç:**
 - Prematür incelme, alopesi
- **Ağız:**

- Kuruluk, yanma, gingivitis, mukozit, gingival atrofi, eritem, liken planus, ülserasyon, dudak atrofisi, anormal pigmentasyon, dişlerde çürüme
- Göz:
 - Kuruluk, yanma, fotofobi, ağrı, göz yaşında azalma
- Genital organlar:
 - Liken planus, kuruluk, vaginal stenoz, dispareni, vulvar eritem, genital atrofi
- Karaciğer:
 - Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma
- Akciğer:
 - Bronşiyolit obliterans, öksürük, wheezing, dispne, bronşit, sinüzit
- GIS:
 - İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, diyare, disfaji, malabsorbsiyon
- Fasiya:
 - Ankiloz, eklem kontraktürü, ağrı, kramp, eritem, endüriasyon, kontraktür, dermal infiltrasyon, sellülit
- Kas:
 - Güçsüzlük, kramp, amiotrofi
- İskelet:
 - Artralji
- Seröz zarlar:
 - Plörit, perikardit

Mukokutanöz

kGVHH çoğu hastada cildi, tırnakları, saçları, ağzı ve/veya gözleri etkiler.

Cilt

kGVHH hastalarının üçte ikisinde cilt tutulumu mevcuttur. Klinik bulgular oldukça değişkendir ve bu durum epidermal ve dermal (sklerotik) değişikliklerin bir spektrumunu yansıtabilir. Cilt tutulumunun başlangıcı genel eritem, plaklar ve pul pul dökülme dalgaları olabilir; bazı hastalar fotoaktivasyon öyküsü verir. Benekli pigmentasyon ve telenjektaziler, liken planus benzeri, sklerotik bulgular veya sklerodermayı andıran eklem kontraktürleri ile birlikte giderek sertleşebilir ve sabitleşebilir.

- kGVHH hastalarının üçte ikisinde cilt tutulumu mevcuttur.



Şekil 26. kGVHH’de cilt bulguları

Tırnaklar

Tırnaklarda distrofi, uzunlamasına çıkıntılar, yarılmalar veya kırılğan özellikler; onikoliz; pterijyum unguis (tırnak plağının proksimal tırnak kıvrımına veya hiponişyuma anormal yapışması) ve tırnak kaybı görülebilir.



Şekil 27. Tırnaklarda distrofik değişiklikler, kırılma, onkolizis ve onichodistrofi

Saç ve saç derisi

Yeni başlayan skarlı veya skarsız alopesi (önceki kemoterapi veya radyasyon tedavisiyle ilişkili olmayan), vücut kıllarının kaybı, saçlarda erken beyazlama, incelme veya kırılabilirlik görülebilir.

Tırnaklarda veya saçta kGVHH için tanısal kabul edilen herhangi bir belirti yoktur.

- **Tırnaklarda veya saçta kGVHH için tanısal kabul edilen herhangi bir belirti yoktur.**

Ağız

kGVHH hastalarının yaklaşık %60'ında ağız belirtileri görülür. Değişiklikler en sık bukkal mukoza ve dilde görülür ancak tüm ağız içi yüzeyler ve vermilyon dudak da etkilenebilir. Kserostomi (kuru ağız) yaygındır. Diğer belirtiler arasında eritem, mukozit, diş eti iltihabı, ülserler, ağrı (özellikle ülserasyonla birlikte), mukozal atrofi, mukosel ve psödomembranlar yer alabilir. Oral bulgular liken planus tipi özelliklere, hiperkeratotik plaklara veya sklerozdan dolayı ağız açıklığının kısıtlanmasına kadar ilerleyebilir.

Ağızda likenoid lezyonlar, ülserler, eritem, ağız kuruluğu ve tükürük azalması neticesinde diş çürükleri gelişebilir.

- **kGVHH hastalarının %60'ında ağız bulguları görülür.**



Şekil 28. Oral kGVHH.

A: kGVHH'de eritem, likenoid lezyonlar, ülserasyonlar ve mukosel gösteren oral mukoza

B: kGVHH ve tükürük bezi disfonksiyonu.

C: kGVHH'de oral skleroz ve sınırlı ağız açıklığı.

Gözler

kGVHH hastalarının yaklaşık yarısında oküler tutulum vardır. Semptomlar hafif kuru gözlerden ağrı ve görme kaybına kadar değişebilir. Gözde gelişen "oküler sikka sendromu" sonucunda kuruluk, yanma, bulanık görme, kaşıntılı (adeta göze kum atılmış hissi) göz, fotofobi ve gözde ağrı görülebilir.

- kGVHH hastalarının yaklaşık yarısında oküler tutulum vardır.

kGVHH'li 387 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, hastaların %69'u gözle ilgili semptomlar bildirirken, klinisyenler %52'sinde göz tutulumunu belgelemiştir.

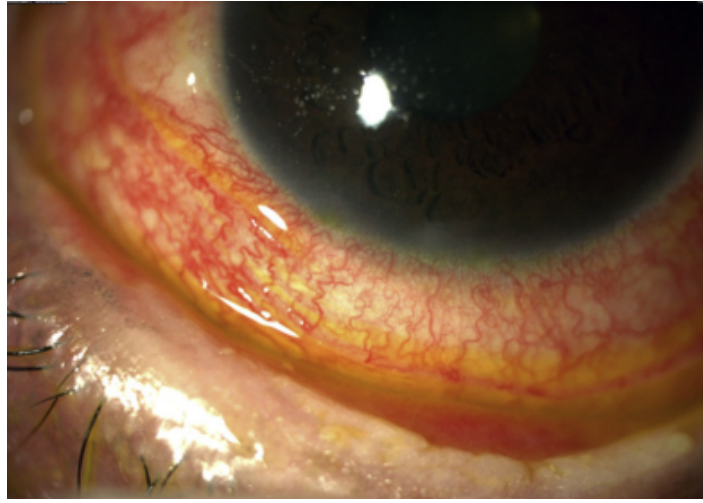
kGVHH'li 429 hastanın retrospektif analizinde hastaların %98'inin en az bir gözde görme keskinliğinin 20/40'tan daha iyi olduğu bildirilmiştir. Diğer bulgular arasında gözyaşı eksikliği (Schirmer skoru ≤ 5 mm; %53), katarakt (%39), kornea epitel boyaması (%34), konjonktival hiperemi (%11), kemoz (%3) ve korneal epitelyal dökülme, konjonktival subepitelyal fibroz (her biri $<1\%$) yer alıyordu. Yalnızca kataraktın varlığı, görme keskinliğinin

bozulması için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Gözde kGVHH için tanısal kabul edilen hiçbir oküler bulgu yoktur.

- **Schirmer testi ile her iki gözde 5 dakikada 5 mm'den daha az ıslanma görülür ve göz kuruluğunu destekler.**

- **Gözde kGVHH için tanısal kabul edilen hiçbir oküler bulgu yoktur.**

Tedavide suni göz yaşı standart yaklaşım olup, göz yaşını drene eden kanaliküllerin tıkanması veya ligasyonu da uzun süreli kontrole yardımcı olabilir.



Şekil 29. Konjunktivit ve kuru göz

Genital bölge

Hastaların %11'inde genital bölge tutulumu rapor edilmektedir. Ancak sıklıkla raporların eksikliğine de vurgu yapılmaktadır. Bu nedenle, tüm hastalara cinsel fonksiyonlar sorulmalıdır. Hem erkeklerde hem de kadınlarda genital tutulum sıklıkla oral kGVHH ile ilişkilidir. Oral tutulum varsa genital tutulum da olabilir.

Allojenik HHT uygulanan kadınların %11-48'inde vajinal kuruluk, dispareni, kaşıntı, yanma, ağrı, libido kaybı, amenore ve darlık rapor edilmiştir. Östrojen yetersizliği durumunda semptomlar daha fazla olabilir. Genital kGVHH'li 32 kadın üzerinde yapılan tek merkezli bir

çalışmada, en çok vajinal kuruluk dikkat çekmiştir ve yaklaşık üçte birinde cinsel aktivitede bozulma ile birlikte dispareni veya vajinal daralma hissi rapor edilmiştir. Yarisında vulvar eritem ve ödem, mukozal solukluk, ağsı lökokeratoz veya Skene ve/veya Bartholin kanallarında hassasiyet kaydedilmiştir; geri kalanlarda erozyonlar, çatlaklar ve vajinal stenoz dahil olmak üzere daha ciddi hastalıklar şeklinde rapor edilmiştir. Tanıyı doğrulamak için biyopsi gerekebilir.

- **Vajinal kuruluk, dispareni, striktür oluşumu, stenoz, vajinal atrofi, mukozada eritem ve likenoid değişiklikler olabilir.**
- **Over yetmezliğine sekonder bulgular da ortaya çıkabilir.**

Erkeklerde glans penis veya üretra etkilenebilir ve hastalar ağrılı cinsel ilişki ve yanma hissi bildirebilirler.

Karaciğer

kGVHH hastalarının yarisında karaciğer anormallikleri mevcuttur ve genellikle anoreksi, bulantı veya kusma ile ilişkilidir. Sarılık ile birlikte veya sarılık olmadan, serum ALT düzeyinin hızla yükseldiği akut hepatit, genellikle immünsupresif ilaçların azaltılmasından sonra veya DLI sonrası ortaya çıkar. Bu tablo hızlı tanı ve tedavi gerektirir ve başka bir organda GVHH yokluğunda karaciğer biyopsisi gerekebilir.

- **kGVHH hastalarının yarisında karaciğer anormallikleri mevcuttur.**
- **Karaciğer GVHH; %80 kolestaz, <%20 akut hepatit şeklinde; immünsupresif ilaç almayan veya doz azaltılması yapılan olgularda veya immünsupresif almadan DLI yapılan olgularda görülür.**

Serum ALP ve GGT'nin yükseldiği, ardından sarılığın eşlik ettiği, yavaş ilerleyen kolestatik bozukluk gelişebilir. Hem akut hepatit hem de ilerleyici kolestatik özellikler "ortak" kategoriye dahil edilmiştir çünkü kolestazı düşündüren anormallikler (yüksek serum ALP ve/veya bilirubin düzeyi) hem kGVHH hem de aGVHH için ortak özelliklerdir. kGVHH için tanısals veya ayırt edici karaciğer bulguları yoktur.

Hastanın diğ er organlarında kGVHH bulgusu yoksa, tanı amacıyla karaciğ er biyopsisi yapılması uygun olur. Karaciğ er biyopsisi ile birlikte viral hepatitleri ekarte etmek için HSV, VZV, HCV, HBV, CMV PCR incelemeleri yapılmalıdır.

- **Kolestaz olguların %80'inde vardır.**
- **ALT, ALP y ukselme ve sarılık ile kendini gösterir.**
- **Biyopside k    k safra kanallarında yaygın hasar vardır.**

Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal sistem kGVHH hastalarının    te birinde etkilenir. Gastrointestinal sistem tutulumu, özofagustan alt gastrointestinal sistem yoluna kadar değ işebilir.

Hastalarda kilo kaybı olmaksızın bulantı/kusma görülebilir. İnce bağırsak ve kolon tutulumu, anoreksi, bulantı, kusma, kronik diyare, malabsorbsiyon, kilo kaybı ve gelişme geriliğ i (genellikle bebeklerde ve c ocuklarda) ile kendini gösterebilir. kGVHH ayrıca ekzokrin pankreas yetmezliğine de neden olabilir. Bazı hastalarda özofagus darlığı nedeniyle yutma g   l ğ  , ağırlı  ülserler ve kilo kaybı görülebilir.

- **Hastalarda disfaji, odinofaji, radyolojik olarak özofagus stenozu ve nadiren özofagusta dismotilite izlenebilir.**
- **İştahsızlık, bulantı-kusma, kilo kaybı ve diyare başlangıç semptomları olabilir.**
- **Hastaların önemli bir kısmında malabsorpsiyon gelişmektedir.**

Endoskopik biyopsi ile kGVHH tanısı için yeterli bulgular elde edilebilir. Endoskopi bulguları değ işkendir ve vasküler işaretlerin kaybı ve/veya fokal hafif eritemden şiddetli eritem, ödem, eksuda, erozyon ve ülserasyona kadar değ işir.

Biyopsi numuneleri artmış kript apoptozunu (derece 1), kript apseleriyle birlikte apoptozu (derece 2), bireysel kript nekrozunu (derece 3) ve mukoza alanlarında total denüdasyonu (derece 4) gösterebilir. Gastrointestinal sistem bulguları epitelyal atrofi ile seyreden lamina propria sklerozisi ile karakterizedir.

- kGVHH hastalarının 1/3'ünde gastrointestinal sistem anormallikleri mevcuttur.
- Gastrointestinal sistem biyopsi numunelerinde kript apoptoz ve nekrozu mevcuttur. Epitelyal atrofi ile seyreden lamina propria sklerozis gözlenir.

Akciğer

kGVHH hastalarının yaklaşık yarısında akciğer tutulumu mevcuttur. Akciğer tutulumunun erken belirtileri eforla ortaya çıkan hafif nefes darlığı veya kuru öksürüktür; semptomlar ciddi nefes darlığı, azalmış egzersiz toleransı ve kuru öksürüğe kadar ilerleyebilir. Hastalarda obstrüktif ve/veya restriktif değişiklikler gözlenebilir ve akciğer enfeksiyonlarına bağlı olarak oksijene bağımlılığa ve ölüme ilerleyebilir.

- kGVHH hastalarının yaklaşık yarısında akciğer tutulumu mevcuttur.
- Akciğer tutulumunun erken belirtileri eforla ortaya çıkan hafif nefes darlığı veya kuru öksürüktür.

Bronşiyolitiss obliterans sendromu sinsi doğası nedeniyle taranmalıdır. Bronşiyolitiss obliterans taraması, solunum fonksiyon testleri (SFT) ile yapılmalıdır. Taramanın HHT'den sonraki 100. günde, HHT'den bir yıl sonra, kGVHH'nin ilk tanısında ve kGVHH'nin ilk tanısından sonraki ilk 2 yılda 6 aylık aralıklarla yapılması önerilir. Bronşiyolitiss obliterans tanısı alan hastalarda ve akciğer hacimlerinde belirgin azalma olan ancak bronşiyolitiss obliterans tanı kriterlerini henüz karşılamayan hastalarda daha sık SFT takibi yapılması önerilir.

SFT ile Bronşiyolitiss Obliterans Sendromu taraması:

- HHT'den sonraki 100. gün ve kGVHH'nin ilk tanısında
- HHT'den bir yıl sonra ve kGVHH'nin ilk tanısından sonraki ilk 2 yılda 6 aylık aralıklarla yapılması önerilir.

Hastanın önceki bazal değerlerine kıyasla FEV1 / FVC değerlerinin %70'in altına indiği veya FEV1 değerlerinin beklenenin %80'inden daha az olduğu veya FEV1/FVC'nin %15'ten fazla azalma göstermesi obstrüktif bir süreci ve özellikle bronşiyolitiss obliterans tanısını düşündürmelidir. Bu nedenle hastalara yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (BT) uygulanmalı ve "**hava-hapsi**" (air trapping) varlığı gösterilmelidir.

Solunum problemleri olan kGVHH hastalarında bronko-alveolar lavaj yapılmalı, elde edilen materyalde kültürlerin ve bütün mikrobiyolojik testlerin negatif olduğu gösterilmelidir. Diğer organlarda kGVHH bulgusu olmayan hastalara transbronşiyal biyopsi yapılarak bronşiyolitiss obliterans tanısı doğrulanmalıdır.

Solunum Fonksiyon Testleri

FEV1 / FVC değerlerinin %70'in altına inmesi veya FEV1 değerlerinin beklenenin %80'inden daha az olması veya FEV1/FVC'nin bazal değerine göre %15'ten fazla azalma göstermesi obstrüktif bir süreci ve özellikle bronşiyolitiss obliterans tanısını düşündürmelidir.

Kas-iskelet sistemi

kGVHH hastalarının yarısına kadar kasla ilgili komplikasyonlar görülür ve genellikle HHT'den birkaç ay ila yıl sonra ortaya çıkar. Hastaların önemli bir kısmında genelde büyük eklemleri tutar. Ödem, kas krampları, artralji, artrit ve eklem sertliği yaygındır.

Retrospektif analizlere göre, sırasıyla otoimmün eozinofilik fasiit ve idiopatik polimiyozite benzeyen fasiit ve miyozit allojenik HHT uygulanan hastaların <%5'inde rapor edilmiştir. Skleroderma ve fasiit nedeniyle eklemlerde zaman içinde kontraktürler, proksimal kas kuvvetinde azalma, CPK ve Aldolaz enzimlerinde artma izlenebilir.

- kGVHH hastalarının ~%50'sinde kas ile ilgili anormallikler mevcuttur.**

Fasiit

Tipik olarak ekstremitelerde başlangıçta gode bırakmayan ödemin olduğu bir dönem vardır. İlerledikçe şişlik çözülür ve yerini büzüşme (peau d'orange) görünümüyle simetrik sertleşme alır. Fasiit, klinik olarak eklem hareketliliğinde sınırlamalar, ön kol ve bacaklarda cilt

değişiklikleri olarak kendini gösterir ve sıklıkla üstteki cilt ve cilt altı dokudaki skleroz ile ilişkilidir. Kontraktürler ve eklem sertliği, çoğunlukla bilek veya parmakları kapsayan eklem hareket aralığını sınırlayabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MR), yağ baskılanmış T2 ağırlıklı görüntülerde kasta yüksek yoğunluk gösterir.

kGVHH hastalarında fasiit gözlenir:

- Ekstremitelerde gode bırakmayan ödem ve ilerledikçe simetrik sertleşme olur.
- Klinik olarak eklem hareketliliğinde sınırlamalar gözlenir.
- Cilt ve cilt altı dokudaki skleroz gelişir.
- Kontraktürler ve eklem sertliği oluşur.

Miyozit

Miyozit klinik olarak miyaljili veya miyaljisiz güçsüzlük olarak kendini gösterir. Kas zayıflığı, proksimal kasların, boyun fleksörlerinin orta ila şiddetli simetrik zayıflığı olarak tanımlanır. Üst özofagus, farenks, solunum sistemi ve kalp kaslarının tutulumu nadirdir.

Serum kreatin kinazı hastalık sürecinin erken dönemlerinde normal olabilir ancak hastalık ilerledikçe normalin üst sınırının 5 ila 50 katı olabilir. Laktat dehidrojenaz (LDH), aldolaz ve aminotransferazlarda yükselmeler de yaygındır.

Çekirdeğe, düz kas hücrelerine veya mitokondriye yönelik otoantikorlar mevcut olabilir (ANA, ASMA, AMA).

Elektromiyografi (EMG) genellikle anormaldir ve inflamatuvar miyopatiyle uyumlu bulgular gösterir. Örneğin, fibrilasyon potansiyelleri, pozitif keskin dalgalar, kısa süreli ve küçük amplitüdlü motor ünite aksiyon potansiyelleri gözlenir.

Doğrulamak için biyopsi gereklidir. Kas biyopsilerinde histolojik olarak **nekrotik** fibriller, interstisyel inflamasyon ve IgG birikimi görülmektedir.

kGVHH hastalarında miyozit gözlenir:

- Kas biyopsilerinde histolojik olarak nekrotik fibriller, interstisyel inflamasyon ve IgG birikimi görülmektedir.

Diğer durumlar

kGVHH hastalarında ortaya çıkabilen ancak tanısız veya ayırt edici olmayan daha az yaygın durumlar arasında poliserozit, polimiyozit, miyastenia gravis, büyük ila orta damar vaskülit, merkezi sinir sisteminin demiyelinizan hastalığı, immün aracılı ensefalit, periferik nöropati, kardiyak iletim anormallikleri, kardiyomiyopati, perikardiyal veya plevral efüzyonlar ve membranöz nefropati veya minimal değişiklik hastalığına bağlı nefrotik sendrom yer alır.

Hematolojik Bulgular

Hematolojik bulgular arasında trombositopeni, eozinofili ve lenfopeni bulunabilir ancak bunlar kGVHH için tanısız veya ayırıcı bulgular değildir. Trombositlerin $<100.000/\text{mikroL}$ olmasının şiddetli kGVHH'yi gösterdiğinin kabul edildiği unutulmamalıdır. Progresif başlangıçlı kGVHH olanlarda ağır trombositopeni (trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ altında) görülebilir. Ağır trombositopeni yaygın hastalık için kötü prognostik bir işarettir.

kGVHH hastalarında hematolojik bozukluklar gözlenir:

- **Trombositopeni, eozinofili ve lenfopeni bulunabilir.**
- **Trombositlerin $<100.000/\text{mikroL}$ olmasının şiddetli kGVHH'yi gösterdiğinin kabul edildiği unutulmamalıdır.**

İmmün bulgular

İmmün bulgular arasında hipogamaglobulinemi veya hipergamaglobulinemi, otoantikorlar ve Raynaud fenomeni yer alabilir.

İmmün yetmezlik bulguları izlenir. Yaygın kGVHH'nin devam ettiği hastalarda tekrarlayıcı enfeksiyonlar ve özellikle sinüzit sık görülür. IgG2 ve IgG4 alt sınıfları ile IgA sınıfını içeren nitelikte hipogamaglobulinemi gelişebilir. Çok nadiren M piki ile karakterize hipergamaglobulinemi de görülebilir. Tekrarlayıcı sinüzit geçiren hastalar sinüs cerrahisinden yarar görebilirler.

- **kGVHH hastalarında hipogamaglobulinemi veya hipergamaglobulinemi görülebilir.**

Enfeksiyon

kGVHH, yoğun immun bozukluğa sebep olduğundan en sık ölüm sebebi enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlara bu yatkınlığın sebebi hem hastalık hem de tedavi özellikleri ile açıklanabilir. Mukozal bariyerlerin bozulması, timik zedelenme, hipogamaglobulinemi, kalitatif B ve T hücre anomalileri bozulmuş immünitinin temel sebeplerini oluşturur. Fonksiyonel aspleni sonucu kapsüllü bakterilerle enfeksiyona yatkınlık artar. Bütün hastalar bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar açısından dikkatli takip edilmelidir. Özellikle invaziv fungal enfeksiyonlar ve Pnömosistis Jirovecii yönünden de risk altındadırlar.

- **kGVHH’de en sık ölüm sebebi enfeksiyondur.**

Bakteriyel, fungal ve viral etkenlere bağlı geç enfeksiyonlar en sık kGVHH hastalarında görülmektedir. HHT sonrası erken dönemde verilen antibiyotik profilaksisinin geç enfeksiyon riskini artırdığı bilinmektedir. Örneğin, asiklovir profilaksisi veya CMV enfeksiyonlarının gansiklovir ile preemptif tedavisi, geç CMV enfeksiyon sıklığını artırmaktadır. Pnömosistis Jirovecii, Varisella Zoster ve kapsüllü bakteriler için HHT sonrası 1 yıllık dönemde antibiyotik profilaksisi genellikle standart bir uygulama olup, kGVHH nedeniyle immunsupresif tedavi altındaki hastalarda daha uzun süreli profilaksi gerekebilir.

KLİNİK BULGU KATEGORİLERİ

NIH kGVHH tanı kriteri bileşenleri olan klinik semptom ve bulgular ilgili her organ sistemi için 3 şekilde gruplandırılabilir:

- 1) Tanısal özellikler: kGVHH tanısı koymak için yeterlidir.
- 2) Ayırt edici özellikler: Tek başına kGVHH tanısı koymak için yeterli değildir.
- 3) Ortak özellikler: Hem kGVHH hem de aGVHH ile ilişkili olabilir.

I. TANISAL BULGULAR

Tanısal bulgular daha fazla test yapılmasına veya diğer organ tutulumuna dair kanıta gerek kalmadan kGVHH tanısını koyan klinik özelliklerdir.

Cilt kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

Poikiloderma: Deride atrofi, hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyonun bir kombinasyonu olup, genellikle benekli pigmentasyon ve telanjiektazilerle birlikte lekeler halinde ortaya çıkar.

Liken planus benzeri özellikler: Ellerin ve ayakların sırtında, önkollarda ve gövdede, eritematöz ila morumsu papüller veya plaklar.

Sklerotik özellikler: Özellikle orta kollarda ve uyluklarda yağdaki fibröz septaların kalınlaşmasıyla birlikte dalgalı görünüm. Fasyal tutulum daha geç ortaya çıkma eğilimindedir ve belirgin doğrusal sınırlara ("oluk işareti") ve hareket aralığını sınırlayan kontraktürlere yol açabilir.

Morfea benzeri özellikler: Sert, hiperpigmente, hipopigmente veya ten renginde plaklar. Etkilenen cilt sıklıkla parlak bir görünüme sahiptir ve adneksiyal yapıların ortadan kaldırılmasına bağlı olarak saç dökülmesi gösterir.

Cilt kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

- Poikiloderma
- Liken planus benzeri özellikler
- Sklerotik özellikler
- Morfea benzeri özellikler

Oral mukoza kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

Oral mukozada liken planus tipi özellikler kGVHH için tanısalıdır.

Oral mukoza kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

- Liken planus benzeri özellikler

Genital bölge kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

Genital bölgeyi etkileyen liken planus benzeri özellikler ve liken skleroz benzeri özellikler hem erkeklerde hem de kadınlarda kGVHH için tanısalıdır.

Cinsiyete özgü ek tanı bulguları şunlardır:

Kadın – Vajinal yara izi veya klitoral/labial aglütinasyon.

Erkek – Fimozis veya üretral/meatusta skar veya darlık.

Genital bölge kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

- Liken planus ve liken skleroz benzeri özellikler
- Kadın – Vajinal yara izi veya klitoral/labial aglütinasyon.
- Erkek – Fimozis veya üretral/meatusta skar veya darlık.

Gastrointestinal sistemde kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

Özofagus: Endoskopi veya baryum kontrastlı radyografi ile özofagusun üstten orta üçte birlik kısmına kadar olan darlıklar.

Gastrointestinal sistemde kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

- Özofagusun üstten orta üçte birlik kısmına kadar olan darlıklar.

Akciğer kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

Akciğer biyopsisi ile teşhis edilen bronşiyolit is obliterans kGVHH için tanı koydurucudur. Bronşiyolit is obliterans sendromu tanısal bir bulgu değil, ayırt edici bir özellik olarak kabul edilir.

Kas-iskelet sisteminde kGVHH için tanısal kabul edilen bulgular:

Fasiit, biyopsi yapıldığında histoloji, fasya ve deri altı septada lenfositik infiltrasyon (donör kaynaklı), ödem ve fibrozis gösterir. İnfiltrasyon yaygındır ve sıklıkla deri altı yağ dokusuna ve perikapiller boşluğa uzanır ancak genellikle kasın kendisini korur.

Fasiit veya skleroza bağlı eklem sertliği veya kontraktürler gelişir.

II. AYIRT EDİCİ BULGULAR

Ayırt edici bulgular tek başına kGVHH için tanısal olarak kabul edilmez. Ayırt edici bulgular, kGVHH tanısını koymak için histolojik bulgular, diğer testler (aynı organda veya başka bir organda) veya bir uzman (örneğin jinekolog, oftalmolog) tarafından yapılan değerlendirme ile tamamlanmalıdır.

Cilt kGVHH için ayırt edici kabul edilen bulgular:

Ayırt edici kutanöz bulgular depigmentasyon ve papüloskuamöz lezyonlardır. NIH kriterlerine göre cildin ayırt edici veya "yaygın" olarak kabul edilmeyen diğer karakteristik bulguları arasında ter bozukluğu, iktiyoz, keratoz pilaris, hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon yer alır. Cilt biyopsisi kutanöz kGVHH'nin varlığını doğrulayabilir.

Cilt kGVHH için ayırt edici kabul edilen bulgular:

- Depigmentasyon ve papüloskuamöz lezyonlar

Tırnak kGVHH için ayırt edici kabul edilen bulgular:

Distrofi, longitudinal çıkıntılar, yarılmalar veya kırılğan özellikler, onikoliz, pterygium unguis (tırnak plağının proksimal tırnak kıvrımına veya hiponişyuma anormal yapışması) ve genellikle simetrik olan ve çoğu tırnağı etkileyen tırnak kaybı.

Saç ve saçlı deri kGVHH için ayırt edici kabul edilen bulgular:

Alopesi, yeni başlayan skarlı veya skarsız alopesi (kemoterapi veya radyasyon tedavisinden iyileşme ile ilişkili değildir), vücut kıllarının kaybı ve kafa derisinin ölçeklenmesi.

NIH kriterlerine göre saç ve saçlı derinin ayırt edici veya "yaygın" olarak kabul edilmeyen diğer karakteristik bulguları, saçlı derideki saçların incilmesi (tipik olarak düzensiz, kaba veya donuk) ve saçın erken beyazlamasıdır.

Ağız kGVHH için ayırt edici kabul edilen bulgular:

Kserostomi, mukosel, mukozal atrofi, ülserler, psödomembranlar. Oral biyopsiler oral kGVHH'nin varlığını tespit etme/doğrulamada etkilidir.

Gözler kGVHH için ayırt edici kabul edilen bulgular:

Yeni ortaya çıkan kuru, kumlu veya ağırlı göz, skatrisyel konjonktivit, keratokonjonktivit sikka, noktasal keratopatinin birleşik alanları.

Bir oftalmolog tarafından yapılan değerlendirme, ayırt edici bulguları tamamlayabilir ve düşük bir Schirmer testi (örneğin, beş dakikada ≤ 5 mm, tercihen belirlenmiş bir başlangıçta belgelenen normal değer) veya slit lamba muayenesi ile keratokonjonktivitis sikkanın doğrulanmasını içermelidir.

NIH kriterlerine göre ayırt edici veya "yaygın" olarak kabul edilmeyen diğer karakteristik oküler bulgular fotofobi, periorbital hiperpigmentasyon ve blefarittir (göz kapaklarında ödemele birlikte eritem).

Akciğer kGVHH için ayırt edici kabul edilen bulgular:

Bronşiyolitisi obliterans sendromu tanısı aşağıdaki klinik test kriterleri ile konulur:

- 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) / zorlu vital kapasite (FVC) oranı $< \%70$ ve FEV1 tahmin edilenin $< \%75$ 'i (< 2 yıl içinde $\geq \%10$ düşüş)
- Klinik olarak endike olduğu şekilde göğüs röntgeni, bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya mikrobiyolojik kültürler ile belgelenen solunum yolu enfeksiyonu olmaması ve

Aşağıdakilerden biri:

- Yüksek çözünürlüklü ekspiratuar toraks BT'de hava hapsi (air trapping) veya yüksek çözünürlüklü BT'de bronşektazi veya küçük hava yolu kalınlaşması veya
- Pulmoner fonksiyon testlerinde hava hapsi kanıtı (rezidüel hacim >%120 beklenen veya rezidüel hacim/toplam akciğer kapasitesinin %90 güven aralığının dışında yükselmesi)

NIH kriterlerine göre ayırt edici veya "yaygın" olarak kabul edilmeyen diğer karakteristik akciğer bulguları, kriptojenik organize pnömoni ve restriktif akciğer hastalığıdır.

Kas-iskelet sistemi kGVHH için ayırt edici kabul edilen bulgular:

Miyozit veya polimiyozit, kGVHH'nin ayırt edici özellikleridir ancak kGVHH'yi teşhis etmek için doğrulayıcı biyopsi gerektirirler. Yara iyileşmesinin bozulması riskine ilişkin endişeler nedeniyle kas biyopsisi sıklıkla ertelenir.

Biyopsi yapıldığında histolojik bulgular kas liflerinde dejenerasyon, nekroz ve rejenerasyonu ve donör kökenli inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu rapor edilir.

III. ORTAK BULGULAR

Ortak özellikler hem kGVHH hem de aGVHH ile görülebilen özelliklerdir.

"Yaygın" terimi hem kGVHH hem de aGVHH ile olan ilişkiyi ifade eder; meydana gelme sıklığını ifade etmez. Ortak özelliklerin varlığı overlap sendromu şüphesini uyandırabilir.

Cilt akut ve kronik GVHH için ortak kabul edilen bulgular:

Eritem, makülopapüler döküntü ve kaşıntı hem kGVHH hem de aGVHH için ortaktır.

Ağız akut ve kronik GVHH için ortak kabul edilen bulgular:

Diş eti iltihabı, mukozit, eritem ve ağrı hem kGVHH hem de aGVHH'de yaygındır.

Gastrointestinal sistem akut ve kronik GVHH için ortak kabul edilen bulgular:

Anoreksi, bulantı, kusma, kronik diyare, malabsorbsiyon, kilo kaybı ve gelişme geriliği (bebeklerde ve çocuklarda) hem kGVHH hem de aGVHH için ortaktır.

Karaciğer akut ve kronik GVHH için ortak kabul edilen bulgular:

kGVHH hastalarının yarısında karaciğer anormallikleri mevcuttur ancak karaciğer tutulumunun tanısal veya ayırt edici özellikleri yoktur.

Karaciğer tutulumu tipik olarak başka önemli komplikasyonlar olmaksızın kolestazi düşündüren anormal karaciğer fonksiyon testleri olarak kendini gösterir. Serum bilirubin, alkalik fosfataz ve ALT düzeylerinde yükselmeler (normalin üst sınırının >2 katı) tipiktir. İzole hepatik kGVHH'den şüphelenilen (yani diğer organlarda kGVHH'nin başka tanısal özelliği bulunmayan) hastalar için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Tablo 34. kGVHH'nin semptom ve bulguları

Organ/ bölge	Tanısal (Tanı koymak için yeterli)	Ayırt Edici (Tek başına tanı için yeterli değil)	Diğer özellikler*	Ortak (Hem akut hem kGVHH de görülür)
Deri	Poikilo-derma Likten planus benzeri Sklerotik morfea benzeri Likten sklerozis benzeri	Depigmentasyon	Terleme bozukluğu İktiyozis Keratozis pilaris Hipopigmentasyon Hiperpigmentasyon	Eritem Makulopapüler döküntü Kaşıntı
Tırnak		Distrofi Longitudinal ayrılma Onikolizis Pterijyum Tırnak kaybı		
Saçlı deri ve vücut kılları		Alopesi (KT ve RT ilişkisiz) Papüloskuamöz lezyon	Saçta incelme, kabalaşma ve matlaşma Erken saç beyazlaması	
Ağız	Likenoid Hiperkeratotik plaklar Sklerozis nedeniyle ağız açılmasında kısıtlılık	Kuruluk Mukozal atrofi Psödomembran Ülser		
Gözler		Yeni başlangıçlı kuruma, batma, ağrı Skatrisyel konjunktivit Kerato konjunktivit sikka	Fotofobi, Periorbital hiperpigmentasyon Blefarit	
Genital organlar	Likenoid değişiklik Vajinal skar/stenoz	Erozyon, Fissür Ülser		

GVHH, graft versus host hastalığı; KT, kemoterapi; RT, radyoterapi

Tablo 35. kGVHH'nin semptom ve bulguları

Organ/ bölge	Tanısal (Tanı koymak için yeterli)	Ayırt Edici (Tek başına tanı için yeterli değil)	Diğer özellikler*	Ortak (Hem akut hem kGVHH de görülür)
GİS	Özefagial halka Üst 1/3 özafagusta stenoz		Ekzokrin pankreas yetmezliği	Anoreksi, Bulantı-kusma, Diyare, Kilo kaybı, İnfant ve çocukta büyüme geriliği
Karaciğer				Total bil ALP, ALT, AST >2x normalin üst sınırı
Kas fasya ve eklemler	Fasitis Skleroza bağlı eklem kontraktürü	Miyozit/ polimiyozit	Ödem Kas krampı Artralji/artrit	
Hematopoietik ve immün			Trombositopeni, Eozinofili, Lenfopeni, Hipo-hiper Gamaglobulinemi, Otoantikorlar	
Diğer			Perikardiyal/plevral efüzyon, Asit Periferik nöropati, Nefrotik sendrom Myasteniya gravis Kardiyomiyopati	

ALP, alkalin fosfataz; ALT, alanin aminotransferaz; AST; aspartat aminotransferaz; GİS, gastrointestinal sistem; GVHH, graft versus host hastalığı

PATOLOJİ

Biyopsi, kGVHH için tanısal klinik özelliklere sahip hastalar için gerekli değildir. Yalnızca kGVHH için ayırt edici bulgular olduğunda (tanısal klinik özellikler mevcut olmadığında) kGVHH tanısı koymak için biyopsi kanıtları, organa özgü diğer laboratuvar çalışmaları gerekli olabilir.

kGVHH tanısını koymak için biyopsi yapılabilecek organ/bölgeler:

Cilt biyopsisi: Cilt altı yağ da dahil olmak üzere tam dermal kalınlıkta numune sağlayan 4 mm'lik punch deri biyopsisi alınır. Güneşe maruz kalan ön kol bölgelerinden alınan biyopsi, döküntü olmasa bile tanısal değişiklikleri ortaya çıkarabilir.

Ağız biyopsi: Kserostomi, mukosel, mukozal atrofi, ülser veya psödomembranlar gibi ayırt edici özellikler görüldüğünde kGVHH'nin varlığını doğrulayabilir.

Karaciğer biyopsisi: İzole karaciğer anormallikleri olan (kGVHH'nin başka klinik belirtileri olmayan) hastalarda transjuguler karaciğer biyopsisi gerekli olabilir.

Akciğer biyopsisi: Bronşiyolitisi obliterans gösteren akciğer biyopsisi kGVHH için tanı koydurucudur.

- **kGVHH şüphe edilen hastalarda TANISAL klinik bulgular yok ise deri, dudak karaciğer veya akciğer biyopsisi gibi doku biyopsileri yardımı ile histolojik tanı konulması önem taşır.**

Histopatolojik bulgular

Cildin ve oral mukozanın likenoid eripsiyonu kGVHH'nin ilk bulgularından birisidir. Genellikle aGVHH'nin görüldüğü bölgelerde papuler lezyonlar, infiltratlar ve beyaz skuamatöz örtü ile karakterizedir. Patolojik olarak satellit hücre lezyonları mevcuttur. Fakat lenfosit infiltrasyonları daha yoğun ve yüzeysel dermisin üst kısımlarında ve derma-epidermal kavşakta dağınık lokalizasyonlar gösterir. Epidermis kalınlaşması hiperkeratoz ve granüler tabakanın hiperplazisine eşlik eder. Bu dönemde idiopatik liken planus ve GVHH arasında çok sayıda benzerlikler vardır. Engraftmanın birinci yılı sonunda likenoid papüllerin progresif transformasyonu sonucu sklerotik lezyonlar izlenebilir. Plakların etrafında leylak rengi bir halka oluşur. Pigmentasyonla seyreden hastalıklar sıklıkla gözlenirken telenjektaziler nadirdir.

- **Engraftmanın birinci yılı sonunda likenoid papüllerin progresif transformasyonu sonucu sklerotik lezyonlar izlenebilir.**

Cilt biyopsileri üst dermiste sklerotik bant ve lenfosit infiltrasyonları yanında epidermiste az sayıda nekrotik satellit hücreleri görülebilir. Fakat kapillerle, epidermal uzantılar ve supkutanöz yağ dokusu normaldir. Kütanöz sklerozisin nadir bir formu da engraftmandan bir yıldan daha uzun süre sonra ortaya çıkan ani ödem tablosu ile karakterizedir. Ödem kardiyak veya böbrekle ilişkili değildir ve birlikte “peau d'orange sclerosis” görülebilir. Bu form fasiitise benzer ve sadece musküler fasiayı da içine alan derin cilt biyopsileri ile tanı konulabilir. Lenfosit infiltrasyonların eşlik ettiği sklerozis musküler fascia ve subkutanöz yağ dokuda saptanır. Vakaların yarısında eozinofili izlenebilir. GVHH'nin fasiitisi steroid tedaviye cevap vermez ve ağır eklem ve kas fonksiyon bozukluklarına yol açabilir.

Karaciğer kGVHH, kolestaz ve safra kanallarının sayısında azalma ile giden biliyer epitel atrofisi ve yoğun lenfosit infiltrasyonları ile karakterizedir. Sklerozis portal traktustan itibaren uzanır fakat siroza kadar ilerleyen vakalar oldukça nadirdir. Viral enfeksiyonların GVHH'ye eşlik edebileceği veya GVHH'yi agreve edebileceği düşünüldüğünde ayırıcı tanısı oldukça önemlidir. Bu yüzden çok sayıda ardışık kesitlerde viral inklüzyonların aranması ve viral partiküllere karşı spesifik otoantikörlerin kullanıldığı immünohistokimyasal tetkiklerin yapılması gereklidir. İlaçların yol açtığı karaciğer lezyonlarına akut ve kronik GVHH'nin eşlik edebileceği düşünüldüğünde de ayırıcı tanının önemi kolayca anlaşılabilir.

- **Karaciğer biyopsilerinde safra kanallarında zedelenme ve primer biliyer siroz bulguları görülmektedir.**

İntestinal biyopsi numuneleri artmış kript apoptozunu (derece 1), kript apseleriyle birlikte apoptozu (derece 2), bireysel kript nekrozunu (derece 3) ve mukoza alanlarında total denüdasyonu (derece 4) gösterebilir. Gastrointestinal sistem bulguları epitelyal atrofi ile seyreden lamina propria sklerozisi ile karakterizedir.

- **Gastrointestinal sistem bulguları epitelyal atrofi ile seyreden lamina propria sklerozisi ile karakterizedir.**

TANI VE SINIFLANDIRMA

Değerlendirme

Anamnez ve fizik muayene kGVHH için değerlendirmenin temel dayanaklarıdır. Histolojik doğrulama tüm vakalarda olmasa da bazı vakalarda önemlidir.

Allojenik HHT geçirmiş ve cildi, mukozaları, gözleri, gastrointestinal sistemi, karaciğeri, akciğerleri, kasları/eklemleri veya diğer organ sistemlerini etkileyen semptom veya bulgulara sahip herhangi bir hastada kGVHH tanısı düşünülmelidir. Klinik belirtiler farklı organ kombinasyonlarını etkileyebilir, şiddetleri değişebilir ve erken (HHT'den <100 gün sonra) veya daha sonra (yıllar sonrasına kadar) ortaya çıkabilir.

Bazı hastalar için kGVHH, klinik gerekçelerle (örneğin, cilt tutulumunun klasik özellikleri, gastrointestinal sistem tutulumu ve artan serum bilirubin konsantrasyonu) kolaylıkla

teşhis edilebilir. Ancak birçok hasta için HHT sonrası diğer durumlar ve komplikasyonların dışlanması gerekir. Tanı daha az belirgin ise kGVHH tanısı koymak ve/veya ayırıcı tanıdaki diğer durumları dışlamak için histolojik doğrulama gerekebilir.

TANI KRİTERLERİ

NIH kriterlerine göre kGVHH tanısı aşağıdakilerden birini gerektirir:

Tanısal bir klinik belirti veya aynı veya başka bir organda biyopsi veya diğer ilgili testlerle doğrulanan en az bir ayırt edici klinik bulgunun varlığı

Alternatif olarak, bronşiyolitis obliteransın patolojik kanıtlarını gösteren bir akciğer biyopsisi, diğer klinik bulgulardan bağımsız olarak kGVHH tanısı koymak için yeterlidir.

- **Tanı için en azından bir tanısal klinik bulgu ya da en azından bir ayırt edici bulgunun ilişkili bölgeden alınan biyopsi veya ilişkili bir test ile (aynı organ ya da diğer başka bir organ) ile desteklenmesi gerekmektedir.**

SINIFLANDIRMA

Alt kategoriler

Tanı konulduktan sonra kGVHH ayrıca şu şekilde kategorize edilmelidir:

Klasik kGVHH: kGVHH özellikleri mevcuttur ve aGVHH bulgusu yoktur.

Overlap sendromu: Hem kGVHH hem de aGVHH'nin özellikleri mevcuttur. Hem aGVHH hem de kGVHH sıklıkla cildi, karaciğeri, gastrointestinal sistemi ve diğer organları etkilediğinden, overlap sendromlu hastalarda klinik bulguların sürekliliği gözlemlenebilir.

Overlap sendromunda aGVHH'nin özellikleri arasında ciltteki değişiklikler (eritem, makülopapüler döküntü, kaşıntı), ağız (diş eti iltihabı, mukozit, oral eritem, ağız ağrısı), gastrointestinal sistem semptomları (anoreksi, bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı), karaciğer fonksiyon bozukluğu (bilirubin, alkalen fosfataz veya transaminazlarda yükselme) ve organize pnömoni (aynı zamanda bronşiyolitis obliterans organize pnömoni olarak da adlandırılır) yer alabilir.

kGVHH ile ilişkili klinik özellikler aGVHH ile gözlemlenenlerden farklı olabilir. Örnek olarak, otoantikör oluşumu gibi otoimmün olaylar kGVHH'de daha yaygındır (bir çalışmada %62) ancak aGVHH'de nadirdir. kGVHH'nin klinik yönleri ayrıca SLE, skleroderma, sikka

sendromu, eozinofilik fasiit, romatoid artrit ve primer biliyer sklerozda sıklıkla gözlemlenen özellikleri taklit edebilir.

Overlap sendromunun tanısı prognostik öneme sahiptir.

Biyopsi

Cilt, dudak ya da diğer dokulardan alınır. Histolojik doğrulama tanısal klinik bulguların yokluğunda ya da ayırt edici bulguların ilişkili testlerle desteklenmesi için yapılır.

Akciğerler

Yeni obstrüktif bir akciğer bulgusu eğer enfeksiyon, astım, sinüs reflüsü ya da gastroözofeal reflü dışlanmışsa sıklıkla GVHH'yi gösterir. Herhangi bir organda GVHH bulgularının yokluğunda bronşiyolit is obliterans sendromu tanısı bronkoalveolar lavajda negatif mikrobiyolojik testlerin varlığını, hem inspiryum hem ekspiryum sonu çekilen yüksek rezolusyonlu BT'de hava hapsi kanıtının olmasını ya da torakoskopik biyopsiyi gerektirir.

Pulmoner skorlama hem klinik semptomlara hem de SFT'ye göre yapılabilir. Ancak ikisi arasında bir uyumsuzluk olursa en yüksek olan esas skor olarak alınır.

Yeni geliştirilen bir akciğer kapsayıcı değerlendirme skoru (LFS) bronşiyolit is obliterans sendromu tanısı alanlarda önerilmiştir.

Özofagus

Özofagial halka, striktür ya da dismotilite baryumlu grafi, manometri veya endoskopi ile gösterilebilir.

Kas

Yükselmiş CPK ve/veya aldolaz, EMG bulguları miyozitle uyumludur. Biyopsi ile diğer etyolojik nedenler dışlanabilir.

- **kGVHH veya overlap hastalık tanısı için klinik ölçütler kullanılmalıdır.**
- **Tanıyı doğrulamak için gerektiğinde biyopsi yapılmalıdır.**
- **NIH kriterlerine göre GVHH derecelendirmelidir.**

AYIRICI TANI

Çoğu durumda kGVHH bir dışlama tanısıdır ve klinik semptomların diğer olası nedenleri dikkate alınmalıdır. Ayırıcı tanı, kGVHH'nin mevcut belirti ve semptomlarına bağlıdır. Enfeksiyonlar ve diğer bozukluklar kGVHH'nin ayırıcı tanısını karıştırabilir veya zorlaştırabilir ve dışlanmalıdır. Çoğu alternatif tanı, ilgili dokunun biyopsisi ile dışlanabilir.

Bazı klinik özellikler hem kGVHH hem de aGVHH için ortakdır; bu durumlar, HHT sonrası başlangıç zamanına göre değil, belirli organa özgü bulgulara göre ayırt edilmelidir.

- Cilt tutulumu: Ayırıcı tanı liken planus, liken skleroz, morfea, sistemik skleroz, eozinofilik fasiit ve poikilodermanın diğer nedenlerini içerir.
- Karaciğer tutulumu: HHT'den 100 günden sonra ortaya çıkan diğer kolestaz nedenleri arasında viral enfeksiyonlar, safra yolu tıkanıklığı, ilaç toksisitesi, alkolsüz steatohepatit ve malignite yer alır. Özellikle kGVHH'nin ortaya çıkışı yalnızca karaciğer hastalığı olduğunda, diğer nedenleri dışlamak için biyopsi gerekebilir.
- Gastrointestinal sistem: Gastrointestinal sistem kanalındaki kGVHH'nin ayırıcı tanısı, bulaşıcı nedenler (Clostridioides difficile enfeksiyonu, CMV reaktivasyonu), ilaç etkileri, kemoterapi veya radyasyonun olumsuz etkileri, enflamatuvar diyare, kısa bağırsak sendromu, peptik ülser hastalığı, neoplazmlar ve sistemik hastalıklar (Diabetes Mellitus).
- Akciğer: Enfeksiyonlar (CMV, toksoplazmoz), interstisyel akciğer hastalığı, granülomatöz hastalık (sarkoidoz) ve yaygın alveoler kanama dahil olmak üzere kısıtlayıcı ve obstrüktif akciğer fonksiyonunun diğer nedenleri dışlanmalıdır.
- Kas-iskelet sistemi hastalığı: Dermatomyozit, inklüzyon cisimciği miyoziti ve diğer rabdomiyoliz nedenleri dahil fasiit ve miyozitin diğer nedenleri dikkate alınmalıdır.

KRONİK GVHH SKORLAMASI

Tarihsel olarak kGVHH eskiden yapılan çalışmalara dayanılarak sınırlı ve yaygın hastalık olarak kategorize ediliyordu. Ancak yeni allojenik HHT yaklaşımları ve kGVHH'nin anlaşılmasındaki ilerlemeler bu sınıflandırmanın yetersiz olduğunu gösterdi.

Tablo 36. kGVHH Sınıflaması

Sınırlı kGVHH	Yaygın kGVHH
• Lokalize cilt tutulumu ve/veya • İzole hepatik disfonksiyon	• Yaygın cilt tutulumu yada • Lokalize cilt tutulumu ve/veya • İzole karaciğer disfonksiyonu ile birlikte: Kronik agresif hepatit Veya Göz tutulumu Veya Herhangi bir hedef organ tutulumu

kGVHH, kronik graft versus host hastalığı

NIH tarafından (2014 yılında) kGVHH'nin ciddiyet derecesini belirlemek için hem tutulan organ/bölge sayısını hem de etkilenen organın etkilenme derecesini (0-3) içeren ve hastaları 3 temel sınıfa ayıran özünde hastalık şiddetini belirleyen yeni global sınıflandırma önerilmiştir. Buna göre hastalar hafif, orta ve ciddi hastalık olarak 3 temel sınıfa ayrılmaktadır.

Cilt, ağız, gözler, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğerler, eklemler/fasya ve genital sistemin değerlendirmesini içeren ve etkilenen organların ciddiyetini 0'dan 3'e kadar derecelendiren NIH puanlama sisteminin bir modifikasyonunu kullanılır. Ciddi hastalık için ek bir kriter olarak <100.000 trombosit/mikroL dahil edilebilir.

Hafif hastalık

- Skor ≤ 1 artı akciğer skoru 0 olan ve anlamlı fonksiyonel bozukluk olmayan bir veya iki organ tutulumu (örneğin, ECOG PS ≤ 2)

Orta dereceli hastalık (aşağıdakilerden herhangi biri):

- Skoru ≤ 1 olan ≥ 3 organ tutulumu
- Akciğer puanı 1
- Akciğer dışı herhangi bir organ puanı 2
- İşlevsel bozukluk (örneğin, ECOG PS ≥ 3)

Şiddetli hastalık (aşağıdakilerden herhangi biri):

- Akciğer skoru ≥ 2
- Akciğer dışı herhangi bir skor 3
- Trombosit sayısı <100.000/mikroL

Klinik skarlama

Bu skarlama için değerlendirilecek organlar; cilt, ağız, gözler, gastrointestinal sistem, karaciğer, eklemler, fasiya ve genital sistemdir.

0'dan 3'e kadar klinik derecelendirme yapılmalıdır.

Skor 0: Hiçbir semptom ya da bulgunun olmaması

Skor 1: Günlük yaşam ile ilgili fonksiyonlarda önemli bir gerileme olmaması

Skor 2: Günlük yaşam ile ilgili aktivitelerde ciddi bir gerileme görülmekle birlikte ciddi fonksiyon bozukluğunun olmaması

Skor 3: Günlük yaşamla ilgili aktivitelerde ciddi bir gerileme ile birlikte ciddi fonksiyon bozukluk varlığı

- **Semptom varsa skor 1 (hafif)**
- **Günlük aktiviteleri azalıyorsa skor 2 (orta)**
- **Ciddi fonksiyon bozukluk durumu varsa skor 3 (ciddi)**

Cilt skorlama

0'dan 3'e kadar klinik derecelendirme yapılmalıdır.

Skor 1: <%18 vücut alanının tutulması ve hiç sklerotik bulgu yok

Skor 2: %19-50 tutulum, yüzeysel sklerotik değişiklik (cilt elastikiyeti büyük ölçüde mevcut)

Skor 3: %50 den fazla cilt tutulumu veya derin sklerotik özellik (cildin hareket ettirilememesi).

Akciğer skorlama

Her bir organ/sistem 0'dan 3'e kadar skor verilmelidir.

Skor 1= Orta,

Skor 2-3 =Ciddi

- **NIH konsensus kriterlerine göre kGvHH hafif, orta veya şiddetli/ciddi olarak derecelendirilmelidir.**
- **Hafif: 1-2 organ/sistem ve maksimum skor 1**
- **Orta: 3 ve üzeri organ/sistem veya maksimum skore 2**
- **Ciddi: Herhangi bir organ/sistemde skor 3**
- **Bir organda kGVHH'yi düşündüren belirti veya semptomları olan tüm hastalar diğer organların tutulumu açısından değerlendirilmelidir.**

Şekil 30. kGVHH skrolama ve değerdendirme formu

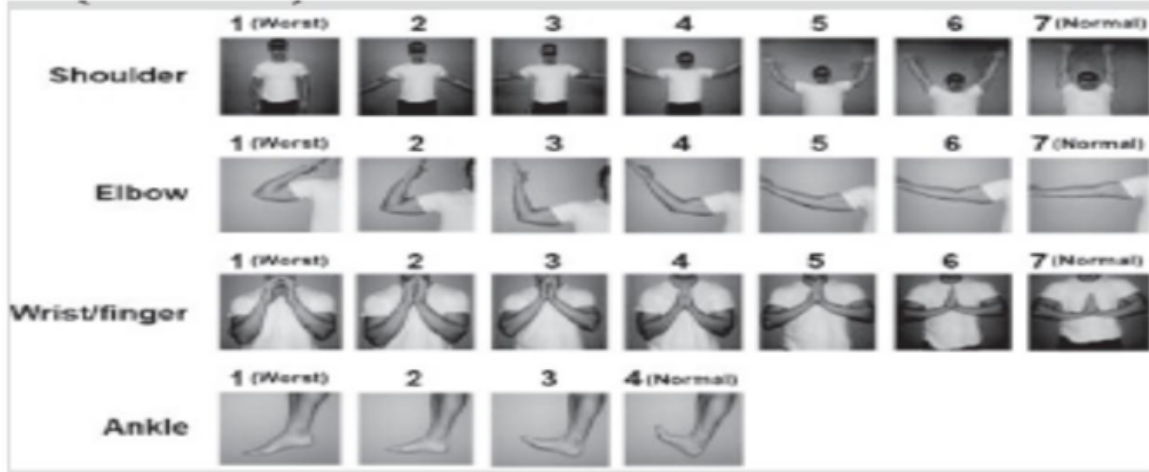
	SKOR 0	SKOR 1	SKOR 2	SKOR 3
KPS : ECOG:	ECOG 0 KPS %100	ECOG 1 KPS %80-90	ECOG 2 KPS %60-70	ECOG 3-4 KPS < %70
DER İ ☐ makülopapüler raş/eritem ☐ Liken-planus benzeri özellikler ☐ Sklerozis ☐ papülosquamöz lezyonlar veya iktiyöz ☐ Keratozis planis benzeri GvHD	VYA %0	VYA %1-18	VYA %19-50	VYA > %50
	Skleroz yok		Yüzeyen skleroz (çimdiklenebilir)	☐ derin skleroz ☐ çimdiklenemez ☐ bozulmuş mobilite ☐ ülserasyon
<i>Diğer cilt özellikleri</i> ☐ hiperpigmentasyon ☐ hipopigmentasyon ☐ poikilodermi ☐ ağır veya yaygın kaşıntı ☐ saç tutulumu ☐ tımak tutulumu				
A G İ Z ☐ iken planus benzeri lezyon var ☐ iken planus benzeri lezyon yok	asemptomatik	Oral alımı ciddi engellemeyen hafif semptomlar	Oral alımı kısmi engelleyen semptomlar	Oral alımı belirgin engelleyen ağır semptomlar
GÖZ ☐ KKS var ☐ KKS yok ☐ muayene olmadı	asemptomatik	Göz kayganlaştıncı damla ihtiyacı ≤ 3	Göz kayganlaştıncı damla ihtiyacı > 3 veya punktal tıkaçlar-yeni görme kaybı yok	Göz bulguları nedeniyle çalışamaz veya görme kaybı
G İ S ☐ özefagusta web/proksimal striktür veya halka ☐ disfaji ☐ anoreksi ☐ bulantı ☐ kusma ☐ shal ☐ kilo kaybı ≥ %5 ☐ büyüme/gelişme geriliği	asemptomatik	Son 3 ayda kilo kaybı < %5	Son 3 ayda kilo kaybı %5-15 veya günlük hayatı etkilemeyen hafif-orta diyare	Son 3 ayda ≥ %15 kilo kaybı, beslenme deteği ihtiyacı veya özefagus dilatasyonu veya günlük hayatı etkileyen ağır diyare
KARAC İ Ğ ER	Total bilirubin normal, ALT veya ALP < 3 kat yüksek	Total bilirubin normal, ALT ≥3-5 veya ALP≥3 kat yüksek	Total bilirubin yüksek ancak ≤ 3 mg/dL veya ALT > 5 kat yüksek	Total bilirubin > 3 mg/dL
AKC İ Ğ ER <i>Semptom skoru</i>	asemptomatik	Hafif (1 kat merdiven çıkmakla nefes darlığı)	Orta (düz yolda yürümekle nefes darlığı)	Ağır (dinlenme sırasında O2 desteği gerektiren nefes darlığı)
%FEV1	≥ %80	%60-79	%40-59	≤ %39
EKLEMLER VE FASYA P - ROM skoru Omuz (1 - 7): Dirsek (1 - 7): El bileği/parmaklar (1 - 7): Ayak bileği (1 - 4):	asemptomatik	Bacak veya kolda hafif sertlik, hareket aralığı normal veya günlük aktivitelere engel olmayacak düzeyde sınırlanmış eklem açıklığı	Bacak veya kolda sertlik veya eklem kontraktürü, fasiite bağlı eritem, günlük aktivitelere hafif-orta azalmaya neden olan eklem açıklığı	Günlük aktiviteleri belirgin kısıtlayan (ayakkabısını bağlayamaz, gömleğini ilikleyemez, kendisi giyinemez) ciddi eklem açıklığına neden olan kontraktür

	SKOR 0	SKOR 1	SKOR 2	SKOR 3
G E N İ T A L O R G A N L A R	asemptomatik	Hafif bulgular(bayanlarda muayene sırasında rahatsızlık olabilir)	Orta bulgular (bayanlarda muayene sırasında rahatsızlık olabilir)	Ağır bulgular (semtomatik olabilir/olmayabilir)

D İ Ğ E R K L İ N İ K K O M P L İ K A S Y O N L A R (0 - 3) A R A S I N D A S K O R L A N I R

☐ assit:	☐ nefrotik sendrom:	☐ eozinofil > 500/mm ³ :
☐ perikardiyal efüzyon:	☐ myastenia gravis:	☐ trombosit < 100000/mm ³ :
☐ plevral effüzyon:	☐ periferik nöropati:	☐ di ğ e r (açıkla):
☐ polimiyozit:	☐ G İ S tutulumu ili ş kiz > %5 kilo kaybı:	
Genel GvHD derecesi (ki ş isel de ğ erlendirme): ☐ yok ☐ hafif ☐ orta ☐ ağır		

GÖRSEL EKLEM AÇIKLIĞI (P-ROM)



T A N I M	GLOBAL SKOR
skor 1'i aşmayan 1 veya 2 organ tutulumu ve akciğer skoru 0	hafif
skor 1'i aşmayan 3 veya üzerinde organ tutulumu veya akciğer dışında bir organda skor 2 veya akciğer skoru 1	orta
skor 3 olan en az bir organ tutulumu veya skor 2/3 akciğer tutulumu	ağır

Deri: İki skordan en yükseği kullanılır.

Akciğer: Global derecelendirmede FEV1 kullanılır.

Bir organ anomalisinde GvHD'ye eşlik eden başka bir klinik tablo olsa da o organdaki skorlamada göz ardı edilmez.

PROGNOZ

kGVHH'nin varlığı, allojenik HHT geçiren hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. 7489 allojenik HHT yapılan hastayı kapsayan bir kayıt çalışmasında kGVHH gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında kGVHH'nin varlığı, daha düşük OS (RR= 1,56) ve daha yüksek tedaviyle ilişkili mortalite (RR= 2,43) ile ilişkili bulunmuştur.

Orta/şiddetli kGVHH: ≥ 3 organ tutulumu veya şiddet skoru >2 olan tek bir organın tutulumu, hafif hastalıkla karşılaştırıldığında daha fazla morbidite ve daha düşük OS ile ilişkilidir.

Cilt tutulumunun >50 vücut yüzey alanını kapsamaması kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

kGVHH'li hastalar için olumsuz sonuçlar aşağıdakilerle ilişkilendirilmiştir:

NIH hastalık derecesinde daha yüksek şiddet puanı, daha kısa OS ve daha yüksek NRM oranı ile ilişkilidir. 298 yetişkin hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada kGVHH, tanı anında hastaların sırasıyla %10, %59 ve %31'inde hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilmiştir. Hafif, orta ve şiddetli kGVHH hastalarında 2-yıllık OS sırasıyla %97, %86 ve %62 tespit edilmiştir.

Trombositopeninin (trombosit sayısı $<100.000/\text{microL}$) genel mortalite (HR= 6,6) ve tedavi başarısızlığı (yani nüks veya nüks dışı ölüm; HR= 5,2) üzerinde olumsuz etkisi olmuştur. Başka bir çalışmada trombositopeni (kGVHH hastalarının %15'inde mevcut) daha kötü sağkalımı öngörmüştür.

NIH şiddet derecelendirme kriterlerini kullanan bir çalışma, overlap sendromuyla elde edilen sonuçların klasik kGVHH'den daha kötü olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık, geriye dönük bir çalışma, overlap sendromu ve kGVHH arasında OS açısından hiçbir fark bulamamıştır.

Tablo 37. Prognostik sınıflama

Derece (Risk grubu)	Prognostik skor	Risk faktör sayısı	Risk oranı (%95 CI)	Sağkalım (3 yıl)	P
I (iyi)	0	0	1.0	%92	-
II (Orta)	0-2	1	3.7 (1.4-9.3)	%71	0.007
III (Yüksek)	>2	$>1^*$	25 (10.3-60.5)	%9	<0.001

*Trombositopeni ile beraber olan progressif olgular hariç. Nadir bir durumdur, orta risk grubuna girer ($0 < PS < 2$).

Skor Hesabı= (1.9 x cilt tutulumu yaygınlığı) + (1.3 x Trombosit sayısı) + (0.5 x başlangıç tipi)

Cilt tutulum yaygınlığı= VYA'nın %50'sinden fazla ise=1, diğer durumlarda=0

Trombosit sayısı= <100.000 ise=1, diğer durumlarda=0

kGVHH başlangıcı= progresif ise= 1, diğer durumlarda=0

Sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız risk faktörleri:

- aGVHH takiben kGVHH gelişimi veya progressif başlangıç
- Trombositopeni
- Yaygın cilt tutulumu (>%50 vücut yüzeyi) (skor 3)
- Prednizolon toksisite riski yüksek

Tablo 38. kGVHH'da prognostik faktörler

Faktör	İyi	Kötü
kGVHH yaygınlığı	Sınırlı	Yaygın
Yaş	<20	≥ 20
aGVHH (derece)	0-1	2-4
kGVHH başlangıç şekli	De novo	Progresif
kGVHH başlangıç günü	>100 gün	<100 gün
Trombosit sayısı (mm ³)	>100 .000	<100.000
9 aylık tedaviye yanıt	Tam yanıt	Başarısız
Skor	1-2	3

GVHH, graft versus host hastalığı

kGVHH seyri

- %50 kadarı tedavi başladıktan sonraki 7 yıl içinde kGVHH açısından kür olmaktadır.
- %10 kadar hastada sürekli immunsupressif tedavi gerekmektedir.
- %40 kadar bir hasta grubu tekrarlayan malignite ve kGVHH nedeniyle kaybedilmektedir.

VI. BÖLÜM

KRONİK GVHH TEDAVİSİ

Yüksek riskli kGVHH hastalarında güncel standart tedavilerin, yüksek morbidite ve azalmış OS ile (3 yıllık OS %9) ilişkili olması nedeniyle, klinik çalışmalar daima göz önünde bulundurulmalıdır.

- **Yüksek risk kGVHH hastaları hemen daima klinik araştırmaya dahil edilmelidir.**

Hastaların risk faktörleri ve global ciddiyet skorlamasına göre sistemik tedavi adayı olup olmadığı belirlenir.

Steroidler orta-şiddetli kGVHH tedavisi için immünsüpresif ajanların eklenmesi ile birlikte veya tek başına en yaygın kullanılan birinci basamak tedavidir.

- **kGVHH'de ilk basamak tedavi steroid (prednizon 1 mg/kg/gün)**

Hastaların steroid tedavisi ile yanıt vermemesi veya progresif seyretmesi durumunda, ikinci basamak tedavi gereklidir. İkinci basamak tedaviye cevap oranının, faz 2 çalışmalara dayanarak %25-50 olduğu ve bir tedavinin diğerlerinden daha iyi olmadığı görülmektedir. Tedavi seçimi genellikle hasta komorbiditeleri, dahil olan organlar ve doktor tercihiyle dayanır.

- **Steroid dirençli kGVHH'de ikinci basamak tedavi ile yanıt oranları %25-50 .**

kGVHH tanısı konulduğunda steroid alıyor olmak ve/veya PLT <100.000/mikrolitre olması yüksek risk kabul edilir.

Standart yaklaşım; siklosporin ile birlikte ya da tek başına, 1 mg/kg/gün glukokortikoid başlanması ve giderek azaltılarak takibinde gūnaşırı rejimlere geçilmesidir. kGVHH tedavisinde sistemik immünsüpresif tedavinin süresi oldukça farklılık göstermekle birlikte en

azından bir yıl tedavi gerektirmektedir. Yaklaşık %80 hastada 2 yıl sistemik tedavi ve bunların da %40'ında en az 4 yıllık sistemik tedavi gerekmektedir.

- **kGVHH'de immünsüpresif tedavi en az 1 yıl uygulanmalıdır.**

Tedavinin hedefleri, semptom yükünün, fonksiyonel kısıtlılığın ve hastalık aktivitesinin sürekli olarak azaltılmasını veya ortadan kaldırılmasını sağlamak, aynı zamanda tedaviye bağlı olumsuz etkileri sınırlamak ve kGVHH nüks etmeden tedavinin kesilmesini sağlamaktır.

İLK BASAMAK TEDAVİ

Başlangıç tedavisi kGVHH'nin hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmasına göre yönlendirilir. Optimum yönetim, nakil uzmanlarını, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcısını, organa özgü danışmanları, hemşireleri ve yardımcı hizmetleri (örneğin, sosyal hizmetler, mesleki uzmanlar, hasta/aile destek grupları) içeren multidisipliner bir ekip gerektirir.

Hafif derece kGVHH

Hafif kGVHH'li hastalar için, sistemik glukokortikoidlerin ve/veya diğer immünsüpresif ajanların olumsuz etkilerinden ve komplikasyonlarından kaçınmak için sistemik tedavi yerine lokalize/topikal tedavi önerilir.

Çok yaygın hafif kGVHH'nin bazı vakalarında (örneğin, vücut yüzey alanının > %50'sini kapsayan cilt tutulumu), oral glukokortikoidlerin veya diğer immünsüpresif ajanların toksisitesine ve potansiyel komplikasyonlarına rağmen, klinisyen veya hasta tarafından sistemik tedavi tercih edilebilir.

- **Hafif kGVHH'nin tedavisinde lokalize veya topikal tedaviler genellikle yeterlidir.**

Orta derece kGVHH

Orta derece kGVHH'nin başlangıç tedavisi için, tek başına veya prednizonla birlikte alternatif bir immünsüpresif ajan yerine sistemik prednizon önerilir.

Prednizonun rutin kullanımı öncesindeki sonuçlarla karşılaştırıldığında OS ve performans durumunun iyileştiğini gösteren gözlemsel çalışmalara dayanarak, onlarca yıldır orta veya şiddetli kGVHH için tedavi standardı prednizon olmuştur.

- **Orta derece kGVHH'de ilk basamak tedavi olarak sistemik prednizon önerilir.**

Prednizon, diğer immünsüpresif ajanlarla doğrudan karşılaştırılmamıştır ancak prednizona azatiopürin, mikofenolat mofetil, siklosporin, talidomid veya hidroksiklorokin eklenmesi, tek başına prednizona kıyasla yanıt oranlarını iyileştirmemiş, tedavi süresini kısaltmamış veya toksisiteyi önemli ölçüde azaltmamıştır.

Prednizon, orta veya şiddetli kGVHH'li hastaların neredeyse yarısında etkilidir. Bununla birlikte, tedavi genellikle uzun sürer ve önemli yan etkilerle ilişkilendirilir. Lokalize semptomları iyileştirmek için gerekirse sistemik prednizona topikal tedavi eklenebilir.

- **Orta derece kGVHH'de prednizon ile yanıt yaklaşık %50**

Şiddetli kGVHH

Şiddetli kGVHH'li hastalar için, tek başına prednizon veya prednizon artı alternatif bir ikinci ajan yerine, prednizon + ruksolitinib ile başlangıç tedavisi önerilir. Ruksolitinibin seçimi, steroide dirençli kGVHH'li hastalar için diğer ikinci ajanlarla karşılaştırıldığında prednizon + ruksolitinib ile elde edilen üstün sonuçlara dayanmaktadır.

- **Şiddetli kGVHH'de ilk basamak tedavi olarak prednizon + ruksolitinib önerilir.**

Ruksolitinib mevcut değil ise veya tolere edilemiyor ise, ilave olumsuz etkileri sınırlamak için, mümkün olduğu durumlarda, farmakolojik olmayan etkili bir yaklaşım olarak ECP tercih edilir. Aksi halde hiçbir ikinci ajanın (ruksolitinib dışında) diğerlerinden daha iyi olduğu kanıtlanmamıştır. Alternatif bir ikinci ajanın seçimi mevcut ilaçlar, toksisite, komorbid durumlar, bulunabilirlik ve klinisyen ile hastanın tercihlerine göre belirlenir.

- **Şiddetli kGVHH'de ilk basamak tedavide ruksolitinib kullanılamıyorsa ECP önerilir.**

Overlap sendromu

Overlap sendromlu hastalarda önceden var olan aGVHH ile birlikte kGVHH vardır. Sonuç olarak, overlap sendromlu hastalar aGVHH için kalsinörin inhibitörü ile birlikte veya kalsinörin inhibitörü olmadan halihazırda prednizon tedavisi alıyor olabilir. Overlap sendromunun tedavisi, kGVHH'nin ciddiyetine göre belirlenir.

TUTULUM YERİNE GÖRE TEDAVİ

Cilt kGVHH Tedavisi

kGVHH hastalarının üçte ikisinde cilt etkilenir. Makülopapüler döküntü/eritem, kuruluk ve pullanma hafif kutanöz tutulumda sık görülürken, liken planus ve/veya skleroz derece ≥ 3 cilt tutulumunun karakteristik belirtileridir. Cildin incilmesi onu ülserasyona yatkın hale getirebilirken, skleroz cildin iyileşmesini engelleyebilir.

Semptomatik tedavi

Yumuşatıcılar: Merhemler ve kremler, hafif cilt tutulumlarında rahatlama sağlamak için sıklıkla kullanılır.

Topikal tedavi: Cildin kuruması ve pul pul dökülmesinde birinci basamak tedavi olarak topikal glukokortikoidler veya kalsinörin inhibitörleri kullanılmalıdır. Ciltte bozulma olan bölgelere dikkat edilmesi, bu bölgelerin ikincil olarak enfekte olmamasını sağlamak için önemlidir.

- **Cildin kuruması ve pul pul dökülmesinde birinci basamak tedavi olarak topikal glukokortikoidler veya kalsinörin inhibitörleri kullanılmalıdır.**

Sklerodermatöz hastalığı olan hastalarda kontraktürleri önlemek için fizik tedavi programı yararlı olabilir.

ECP, çok yaygın (örn. >50 vücut yüzey alanı) cilt tutulumunun tedavisinde veya topikal ajanların yeterli olmadığı durumlarda kullanılabilir.

- ECP, çok yaygın (örn. >%50 vücut yüzey alanı) cilt tutulumunun tedavisinde veya topikal ajanların yeterli olmadığı durumlarda kullanılabilir.

Takip

Orta veya şiddetli kutanöz GVHH'si olan hastaların HHT dermatolojisinde deneyimi olan bir dermatoloğa başvurması faydalıdır.

Kutanöz malignite riskinin artması nedeniyle, uzun süreli immünsüpresif tedavi gören tüm hastaların bir dermatolog tarafından yıllık cilt muayenesi yapılması gerekir.

Artan/iyileşmeyen tüm cilt lezyonları 2-4 hafta içinde bir dermatoloğa sevk edilmelidir.

- Cilt kGVHH olan ve uzun süreli immünsüpresif tedavi gören tüm hastaların bir dermatolog tarafından yıllık cilt muayenesi yapılmalıdır.

Ağız kGVHH Tedavisi

Belirtiler arasında enflamasyon, ülserasyon ve liken planus benzeri lezyonlar yer alır. Şiddetli olduğunda semptomlar oral alımı sınırlayabilir.

Semptomatik tedavi

Hidrasyon: Hastalar bir şişe su taşıyabilir ve sık sık içebilir. Bazıları yapay tükürükle rahatlatma bulabilir.

Topikal tedaviler: Steroid gargaraları ülserasyon veya lökoplaki alanlarında faydalı olabilir. Topikal steroidlere başlamadan önce Herpes simpleks, insan papilloma virüsü ve Candida ve diğer mantar organizmalarının neden olduğu enfeksiyon dışlanmalıdır.

Topikal ajanlara yeterli yanıt vermeyen oral lezyonlarda sistemik tedavi olarak ECP kullanılabilir.

- Topikal ajanlara yeterli yanıt vermeyen oral lezyonlarda sistemik tedavi olarak ECP kullanılabilir.

Önleme/takip

Hijyen: İyi bir ağız/diş hijyeni ve çürükleri önlemek için topikal florürler önemlidir.

Esneme egzersizleri ağzın hareket aralığını artırabilir.

HHT'den >3 ay sonra ortaya çıkan kalıcı veya yeni ağız lezyonları ikincil kanser açısından değerlendirilmelidir.

- **Transplantasyondan >3 ay sonra ortaya çıkan kalıcı veya yeni ağız lezyonları ikincil kanser açısından değerlendirilmelidir.**

Göz kGVHH Tedavisi

Kuru gözler tahriş edicidir ve fotofobi, ağrı veya ciddi tutulumda görme bozukluğuna ilerleyebilir.

Semptomatik tedavi

Hidrasyon: Koruyucu içermeyen suni gözyaşları, steroid göz damlaları ve/veya topikal takrolimus gözün hidrasyonunu iyileştirebilir.

Güneş gözlüğü fotofobi için faydalı olabilir.

Ciddi vakalarda gaz geçirgen skleral lensler semptomları azaltabilir. Gözyaşı üreten hastalarda, gözyaşı kanalı tıkaçları veya lazer tedavisi ile kanalın kalıcı olarak kapatılması semptomları azaltabilir.

Önleme/takip

Önemli oküler tutulumu düşündüren semptomlar, oküler GVHH konusunda deneyimli bir göz doktoru tarafından değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Klinisyenlerin enfeksiyonlara (örn. bulaşıcı keratit) karşı yüksek derecede şüpheleri olmalıdır.

kGVHH için uzun süreli sistemik steroid kullanan hastalarda katarakt gelişme riski yüksektir.

Vajina kGVHH Tedavisi

Vulvovajinal kuruluk ve/veya dispareni, özellikle östrojen yetersizliği durumunda yaygın bir sorundur. İlerleyen GVHH'de ülserler, liken planus benzeri özellikler, vajinal stenoz veya tam obliterasyon meydana gelebilir. Tüm hastalarda cinsel fonksiyon sorulmalıdır.

Semptomatik tedavi

Gerekirse bir dilatör kullanılarak vajinal epitelyuma topikal tedavi aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerir:

Östrojen: Topikal östrojenler epitel kalınlığını artırabilir ve genellikle iki hafta boyunca günlük olarak reçete edilir, ardından haftada iki kez idame tedavisi uygulanır.

Kortikosteroidler: Topikal steroidler (örneğin bezelye büyüklüğünde %0,05'lik klobetasol merhem) etkilenen bölgeye 6-12 hafta boyunca günde iki kez, ardından haftada 2-3

kez uygulanabilir. Alternatif olarak vajinal yoldan yerleştirilen %10 hidrokortizonlu rektal köpük de kullanılabilir.

Antibiyotikler: Topikal antibiyotikler (örneğin iki hafta boyunca vajina içine uygulanan %2 klindamisin jeli, ardından idame tedavisi olarak haftada iki kez) enflamasyonu azaltabilir.

Topikal immünmodülatörler: Kalsinörin inhibitörleri (örn., takrolimus, pimekrolimus), haftada 2 kez idame sağlamak için 6 hafta boyunca azaltılarak günde 2 kez uygulanabilir.

Önleme/Takip

GVHH konusunda deneyimli bir jinekologla erken konsültasyon, yönetim ve hastalığın ilerlemesinin en aza indirilmesi için faydalıdır.

Hijyen: Losyonlardan, sabunlardan ve dar giysilerden kaçınılması önerilmelidir.

İlk iki yıl 3-6 ayda bir, sonrasında klinik olarak endikasyona göre jinekolojik muayene yapılır.

Gastrointestinal sistem kGVHH Tedavisi

Mide bulantısı, kusma ve disfaji, şiddetli olduğunda kilo kaybı ve/veya özofagus ağrı veya darlığı, diyare gelişebilir.

Gastrointestinal sistem kGVHH şüphesi olan hastaların bir gastroenteroloğa sevk edilmesi düşünülmelidir. Gastrointestinal sistem GVHH veya malnütrisyonlu tüm hastalar bir diyetisyen tarafından değerlendirilmelidir.

Semptomatik tedavi

Diyare: Değerlendirme kültürleri, Clostridioides difficile toksini ve CMV testini içermelidir. GVHH'yi düşündüren sarılık veya döküntü olmaksızın diyare, üst endoskopi (duodenal aspirat ve biyopsi ile) ve esnek sigmoidoskopi veya kolonoskopi (biyopsi ile) ile araştırılmalıdır.

Bazen hastalarda kGVHH'den kaynaklanan pankreas yetersizliği nedeniyle kalıcı diyare/steatore görülebilir.

Darlıkları kırmak için mekanik dilatasyon (örn. bujienaj) kullanılabilir.

Önleme/Takip

Besin takviyeleri kilo kaybını önleyebilir.

Bu durumda pankreas replasmanı faydalıdır.

Kas-iskelet sistemi kGVHH Tedavisi

Miyozitten kaynaklanan eritem, kas atrofisi, güçsüzlük ve eklem kontraktürleri eşlik edebilir.

Semptomatik tedavi

Fiziksel terapi, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma olan hastalar için yararlı olabilir. Kas zayıflığını ve hareket aralığını değerlendirmek için tekrarlanan değerlendirme gerekebilir.

Önleme/Takip

Hastaların glukokortikoid kaynaklı miyopati ve ciltte veya fasiyada eklem hareketliliğini sınırlayabilen sklerotik değişiklikler açısından taranması gerekir.

Endokrin sistem kGVHH Tedavisi

kGVHH'de diyabet, hipotiroidizm, hipogonadizm ve hipoadrenalizm riski artar.

Endokrin sistem kGVHH şüphesi olan hastaların bir endokrinoloji uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir. DM tedavisi (örn, insülin), troid replasman tedavisi (örn, LT4), hormon replasman (östrojen, testosteron, mineralokortikoid, vs) tedavileri gerekebilir.

Destekleyici tedavi

- Uzun süre steroid tedavisi alan hastalar:
 - Anti-osteoporoz tedavisi verilir. Ovarian hormon replasmanı, bifosfonatlar ve kalsiyum desteği sağlanır.
- Antiinfektif profilaksi:
 - Streptokok pnomoni ve Hemofilus influenza'ya bağlı enfeksiyonlar siktir ve profilaktik antibiyotikler ve/veya aşılamaya ile önlenabilir.
 - Enfeksiyon kGVHH'de en sık ölüm sebebidir. Bu yüzden antimikrobiyal profilaksi önemlidir.
 - Tüm hastaların sistemik immünsupresif tedavi sırasında Pnömosistis Jirovecii ve kapsüllü mikroorganizmalar dahil olmak üzere antimikrobiyal profilaksi alması gerekir.
 - Nakilden sonraki 1 yıl boyunca ve sistemik immünsupresyon ihtiyacı devam ederse hastaların Varicella Zoster için profilaktik olarak asiklovir alması gerekir.
 - Sistemik steroid tedavisi alan ve CMV hastalığı için risk altında bulunan hastaların da CMV aktivitesi yönünden yakın takibi gerekir.
 - Aşılamaya şeması ise GVHH tedavisi bittikten 1 yıl sonrasına dek ertelenmelidir.
- Cilt:
 - Kuru cildin mutlaka bolca yağlanması gerekir.
- Oral:

- Oral lezyonlara topikal steroidlerin (budenofalk gargara 4x1) kullanımı yararlı olabilir.
 - Oral sikka semptomları olanlarda pilocarpin yararlı olabilir.
 - Eklem kontraksiyonları için rehabilitasyon (FTR) programı düşünülmelidir.
- Kas krampları ve karpal spazm:
 - Kas krampları varsa elektrolitler (Ca ve Mg) mutlaka kontrol edilmeli ve gerekirse replasman tedavisi verilmelidir.
 - Krampların devam etmesi durumunda kinin, yine de devam ederse dantrolen eklenebilir (PUVA alan hastalarda uygulanmamalıdır)
 - Klonazepam, klonipin ve beklofen kullanılabilir.
- Göz:
 - Oküler sikkası bulunanlarda retinoik asid, suni gözyaşları (tears naturale) ve lakrimal puncti'nin ligasyonu yarar sağlayabilir.
 - Göz yaşı kanallarına tıkaçıcı tamponlar konur.
- Karaciğer:
 - kGVHH'na bağlı refrakter karaciğer bozukluğu olan hastalarda ursodeoksikolik asit kullanımı yararlı olmaktadır.
 - Kolestazı olan sarılıklarda ursodeoksikolik asit %30-35 oranında iyileşme sağlamaktadır.
 - Yeterli kalori alamayan hastalar TPN ya da enteral beslenme ihtiyacı duyabilir.
- Kemik Sağlığı
 - Uzun süreli steroid alıp osteopeni gelişen kırık riski artan bayanlara
 - Östrojen replasmanı,
 - Diyet: yüksek kalsiyumlu diyet (Süt, yoğurt, peynir vb)
 - Egzersiz: günlük egzersizler
 - Vitamin-D
 - Kalsiyum
 - Bifosfonat
 - Östrojen tedavisini kabul etmeyen veya ailesinde meme kanseri öyküsü olanlara bu amaçla kalsitonin tavsiye edilebilir.
- Vajinal veya penis
 - Vajinal veya penis üzerinde lezyonlara topikal steroidlerin kullanımı yararlı olabilir.
- Hormon replasmanı

- HHT-öncesinde pre-menapozal olan kadınlara HHT'den sonra gonadal replasman tedavisi verilmelidir.
- Total veya serbest testosteron düzeyi düşük olan erkek hastalar depo testosteron enjeksiyonlarından yarar görebilirler.

Prednizon

Prednizon (veya eşdeğer bir sistemik glukokortikoid), orta veya şiddetli kGVHH için başlangıç sistemik tedavi olarak uzun süredir tercih edilmektedir. Uzun süreli prednizon tedavisinin olumsuz etkileri ve komplikasyonları nedeniyle, dozun semptomları kontrol altına almak için gereken minimum miktara ayarlanmasına dikkat edilmelidir.

Prednizon genellikle 1 mg/kg/gün dozunda başlatılır. Daha yüksek dozlarda prednizon kullanımı sonuçları iyileştirmemiştir ve hiçbir çalışma günaşırı dozların bu ortamda karşılaştırılabilir bir etkinlik sağlayıp sağlamadığını veya toksisiteyi azaltıp azaltmadığını doğrudan test etmemiştir. Prednizon dozu, semptomatik yanıt ve GVHH'nin objektif ölçümlerine göre ayarlanmalıdır.

- **Orta veya şiddetli kGVHH için prednizon 1 mg/kg/gün dozunda başlatılır.**

Uzun süreli prednizon tedavisi enfeksiyonlar, miyopati, avasküler nekroz, osteoporoz, glukoz intoleransı, hipertansiyon, kutanöz atrofi ve strialar, katarakt, duygusal değişkenlik, uyku bozukluğu ve çocuklarda büyüme geriliği ile ilişkilidir.

Allojenik HHT hastaları, sitopeniler, glukokortikoid tedavisi ve kGVHH ile ilişkili organ hasarı ile daha da kötüleşebilecek bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları açısından risk altındadır. Tüm hastalar pnömokok, influenza ve Haemophilus influenzae'ya karşı aşılanmalıdır. Önemli olarak kGVHH hastalarına canlı aşılar uygulanmamalıdır.

- **Tüm hastalar pnömokok, influenza ve Hemofilus influenzaya karşı aşılanmalıdır.**
- **kGVHH hastalarına canlı aşılar uygulanmamalıdır.**

Sistemik prednizon ile tedavi edilen kGVHH hastalarının yaklaşık yarısında, sistemik tedavinin azaltılmasını ve daha sonra kesilmesini mümkün kılacak şekilde hastalık belirtilerinin düzelmesi sağlanmıştır. Faz 3 çalışmaları ve çeşitli prospektif ve retrospektif çalışmalara dayanarak, prednizon ve metil prednizolon kGVHH ile benzer sonuçlar vermektedir.

- **kGVHH’de steroidlere yanıt %50**

İki haftalık tedaviden sonra TR veya PR elde eden hastalar için prednizon haftada %25 oranında azaltılabilir. Doz iki günde bir 0,10 mg/kg'a ulaşana kadar azaltılmaya devam edilmelidir; bu doz ≥ 4 haftalık tedaviden sonra kesilebilir. Bu dozda tekrarlayan semptomları olan hastalar için çok düşük prednizon dozlarıyla tedavi bir yıl veya daha uzun süre gerekebilir.

- **kGVHH birinci basamak tedavisinde prednizon genellikle 1 mg/kg/gün dozunda başlatılır.**
- **İki haftalık tedaviden sonra TR veya PR elde eden hastalar için prednizon haftada %25 oranında azaltılabilir.**
- **Doz iki günde bir 0,10 mg/kg'a ulaşana kadar azaltılmaya devam edilmelidir; bu doz ≥ 4 haftalık tedaviden sonra kesilebilir.**
- **Bu dozda tekrarlayan semptomları olan hastalar için çok düşük prednizon dozlarıyla tedavi bir yıl veya daha uzun süre gerekebilir.**

Steroid doz azaltımı tamamlandıktan sonra siklosporin dozu her hafta %25 azaltılarak steroid ile gün aşırı alterne olacak şekilde verilebilir. Alterne tedaviye başlandıktan sonra 3 ayda bir hastanın tedaviye yanıtı değerlendirilerek doz azaltımına devam edilir.

Bazı merkezler ilk basamak tedaviye iyi yanıt veren ve yaygın kGVHH bulgularında düzelme olan hastalarda ilaç dozları yavaş azaltılarak (örneğin her 2 haftada bir olmak üzere) tedavilerin daha uzun sürede (örneğin 9-12 ay) kesilmesini önermektedir.

Azaltma işleminin herhangi bir aşamasında kGVHH'nin alevlenmesi veya nüks etmesi durumunda, prednizon dozu derhal artırılmalıdır. İki seviye artırılmalı veya 2-4 hafta süreyle tam doza döndürülmeli, ardından gınaşırı uygulamaya yeniden başlanmalıdır. Daha sonra, azaltılmaya devam edilmeye çalışılmadan önce tedaviye en az 3 ay devam edilmelidir.

- Azaltma işleminin herhangi bir aşamasında kGVHH'nin alevlenmesi veya nüksetmesi durumunda, prednizon dozu derhal artırılmalıdır.
- İki seviye artırılmalı veya 2-4 hafta süreyle tam doza döndürülmeli, ardından gūnaşırı uygulamaya yeniden başlanmalıdır.
- Daha sonra, azaltılmaya devam edilmeye çalışılmadan önce tedaviye en az 3 ay devam edilmelidir.

İki haftalık tam başlangıç dozundan sonra herhangi bir iyileşme olmazsa ikinci bir ajan eklenir. Bazı merkezler ilk 3 aylık sürede yanıt olmayanlarda, tedavi altında ilk 4 haftada hastalığı alevlenenlerde alternatif tedavilere geçilmesini önermektedir.

- İki haftalık tam başlangıç dozundan sonra herhangi bir iyileşme olmazsa ikinci bir ajan eklenebilir.

Glukokortikoid + İbrutinib

Yeni başlangıçlı-orta-şiddetli kGVHH'nin birinci basamak tedavisinde kortikosteroid ve ibrutinib kombinasyonunun plaseboya karşı etkinliği prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü INTEGRATE faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir. İbrutinib (günde bir kez 420 mg) + prednizon (günde bir kez 1 mg/kg) veya prednizon + plasebo verilmiştir.

İbrutinib-prednizon tedavisi ile birincil ve ikincil son noktalarda istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Gruplar arasında ORR (%41 ve %37), yanıt süresi (19 ay ve 10 ay), olaysız sağkalım (15 ay ve 8 ay), Lee kGVHH semptom ölçeğindeki iyileşme (%43 ve %31), 2 yıllık OS (her 2 kolda %80) ve derece ≥ 3 yan etki (%49 ve %47) bakımından farklılık gözlenmemiştir.

Yeni başlangıçlı-orta-şiddetli kGVHH'nin birinci basamak tedavisinde kortikosteroid ve ibrutinib kombinasyonu, kortikosteroid + plasebo ile karşılaştırıldığında:

- ORR (%41 ve %37), Yanıt süresi (19 ay ve 10 ay),
- Olaysız sağkalım (15 ay ve 8 ay), 2 yıllık OS (her 2 kolda %80) ve
- Derece ≥ 3 yan etki (%49 ve %47) bakımından farklılık gözlenmemiştir.

YANIT DEĞERLENDİRMESİ

kGVHH'de NIH Klinik Araştırmalar Konsensüs Kriterlerini kullanarak lokalize ve sistemik tedaviye yanıt değerlendirilir. NIH kriterleri hem yetişkinlere hem de çocuklara uygulanabilir. kGVHH'de yanıt için genel olarak kabul edilen biyobelirteçler yoktur.

- **kGVHH'de yanıt değerlendirmesi için NIH kriterleri kullanılır.**

Doz azaltımının mümkün olup olmadığını belirlemek için başlangıçta iki haftalık tedaviden sonra prednizona verilen yanıt değerlendirilir.

Semptomlarda veya tedavide büyük değişiklikler olduğunda ve hasta veya klinisyenlerin kaygılarına göre üç aylık aralıklarla yanıt yeniden değerlendirilir.

- **kGVHH'da yanıt değerlendirmesi 2 haftalık prednizon tedavi sonrası yapılmalıdır. Daha sonra üç aylık aralıklarla yanıt yeniden değerlendirilmelidir.**

Yanıtın değerlendirilmesi şunları içermelidir:

Anamnez ve muayene

Laboratuvar çalışmaları: Tam kan sayımı, Serum elektrolitleri, glukoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri

NIH yanıt kriterleri prospektif bir kGVHH gözlemsel çalışmasında doğrulanmıştır.

kGVHH yanıtsızlık tanımı:

- 2 hafta sonunda progresyon
- 4-6 haftada yanıt yok
- 4-8 haftalık ≥ 0.5 mg/kg/gün prednizon tedavisi sonrası stabil hastalık
- Steroid dozunu 0.5 mg/kg/gün altına inememek

STEROİD DİRENÇLİ KGVHH TEDAVİSİ

kGVHH hastalarının yaklaşık yarısı steroide dirençli hale gelir. Steroid dirençli kGVHH, tam doz prednizona yeterince yanıt vermeyen hastaları ve prednizonu tolere edemeyen veya kabul edilemez komplikasyonları olan hastaları içerir.

Aşağıdakilerden herhangi biri steroid dirençli kGVHH olarak tanımlanır:

- 2 hafta boyunca 1 mg/kg/gün prednizona rağmen ilerleyici hastalık
- 4-6 haftalık prednizon $\geq 0,5$ mg/kg/gün sonrasında stabil hastalık
- Prednizonu $<0,5$ mg/kg/gün'e indirememek

Aşağıdakilerden herhangi biri steroid dirençli kGVHH olarak tanımlanır:

- **2 hafta boyunca 1 mg/kg/gün prednizona rağmen ilerleyici hastalık**
- **4-6 haftalık prednizon $\geq 0,5$ mg/kg/gün sonrasında stabil hastalık**
- **Prednizonu $<0,5$ mg/kg/gün'e indirememek**

Halihazırda siklosporin veya takrolimus almakta olan bir hastada steroid dirençli kGVHH tanısı konulduğunda (örneğin, aGVHH profilaksisi olarak veya eş zamanlı aGVHH/overlap sendromu olan bir hastanın tedavisi için), öncelikle terapötik bir seviye sağlamak için kalsinörin inhibitörünün dozu kontrol edilmelidir.

Steroid dirençli kGVHH'li hastalar için, daha yüksek dozlarda prednizonla tedavi etmek veya prednizona alternatif bir ikinci ajan (örn. ECP, siklosporin, takrolimus, belumosudil) eklemek yerine, prednizona ruksolitinib eklenmesi önerilir.

- **Steroid dirençli kGVHH hastaları için, daha yüksek dozlarda prednizonla tedavi etmek veya prednizona alternatif bir ikinci ajan (örn. ECP, siklosporin, takrolimus, belumosudil) eklemek yerine, prednizona ruksolitinib eklenmesi önerilir.**

Ruksolitinib genellikle iyi tolere edilir ve steroid dirençli kGVHH hastalarının yarısından fazlasında yanıt sağlayabilir ve steroid kullanımını azaltabilir. 329 hastayı kapsayan bir meta-analiz ve bir faz 3 çalışması, ruksolitinib eklenmesinin prednizona mevcut en iyi tedavinin eklenmesinden daha üstün olduğunu bildirmiştir.

- **Ruksolitinib, steroid dirençli kGVHH hastalarının yarısından fazlasında yanıt sağlayabilir.**

Ruksolitinib mevcut değilse veya tolere edilmiyorsa, mümkün olduğunda ECP veya PUVA gibi farmakolojik olmayan bir yaklaşımın eklenmesi tercih edilebilir çünkü bu farmakolojik olmayan tedaviler ek olumsuz etkileri sınırlayabilir veya önleyebilir ancak bunlar pahalı olabilir, uygun olmayabilir (örn. geniş çaplı bir intravenöz kateter gerektirebilir) veya sınırlı bulunabilirliğe sahip olabilir.

Aksi takdirde mevcut ilaçlara, toksisiteye, komorbid durumlara, bulunabilirliğine, klinisyen ve hastanın tercihlerine göre ikinci bir ajan seçilir.

Alternatif sistemik tedavi endikasyonları

- 1mg/kg/gün dozunda prednizon, 2 hafta verilmesi sonrası ilerleyici hastalık olması
- $\geq 0,5$ mg/kg/gün dozunda prednizon, 4-6 hafta verilmesi sonrasında stabil hastalık
- Prednizonu $<0,5$ mg/kg/gün dozuna indirilememesi
- 2 haftalık steroid tam başlangıç dozundan sonra herhangi bir iyileşme olmaması
- İlk 1-3 aylık sürede tedaviye yanıt olmaması
- İlk 2-4 hafta içinde tedavi altında progresyon gösteren hastalar
- Önceden etkilenen organdaki kGVHH semptomlarının kötüleşmesi
- Yeni bir organda kGVHH semptom ve bulgularının ortaya çıkması
- Tedavi ile ilişkili ciddi toksisite varlığı

kGVHH tedavi seçenekleri

1. Kinaz inhibitörleri

- Janus kinaz inhibitörleri
 - Ruksolitinib, Baricitinib, İtacitinib

2. Ekstrakorporeal fotoferez

3. PUVA (psoralen ultraviyole ışınlaması)

4. Kalsinörin inhibitörleri

- Takrolimus, Siklosporin

5. İbrutinib

6. Mikofenolat mofetil

7. mTOR inhibitörleri

- Sirolimus

8. Anti-CD20 monoklonal antiorları

- Rituksimab, Ofatumumab, Obinutuzumab

9. Tirozin kinaz inhibitörleri

- Dalak tirozin kinaz inhibitörleri
 - Fostamatinib ve Entospletinib
- Rho kinaz inhibitörleri
 - Belumosudil
- İmatinib

10. Proteozom inhibitörleri

- Bortezomib, Karfilzomib, İksazomib

11. Sitokin modülasyonu

- İnterlökin-2 (IL-2)

12. İmmün kontrol noktası blokajı

- Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein-4, Abatacept

13. Adoptif hücre tedavisi

- Düzenleyici T hücreleri (Treg)

14. Mezenkimal stromal hücreler

15. İmmümodülatör ilaçlar

- Talidomid, Lenalidomid

16. Pentostatin (pürin analogu)

17. Anti- tümör nekrozis faktör-alfa

- Etanersept

18. Diğer

- Azotiopürin, Metotreksat, Siklofosfamid, Pulse steroid, Otolog HHT, Retinoidler, Acitretine, Hidroksiklorokin, Klofazimin, Ursodeoksikolik asit

Tablo 39. Steroid dirençli kGVHH tedavisinde seçenekler

İmmünomodülatör ilaçlar	• Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, siklosporin) • Düşük doz metotreksat • mTOR inhibitörleri (sirolimus) • Mikofenolat mofetil • Pentostatin
İmmün kontrol noktası blokajı	• Abatasept
Sitokin modülasyonu	• Etanersept • IL-2
Kinaz inhibitörleri	• Belumosudil • Ibrutinib • Imatinib mesilat • Ruksolitinib
Monoklonal antikorlar	• Rituksimab
Hücrel fotoimmünoterapi	• ECP

ECP, ekstrakorporeal fotoferez; IL, interlökin

1. Kinaz inhibitörleri

Janus kinaz inhibitörleri

JAK ailesi kinazları STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B ve STAT6 transkripsiyon faktörlerini içeren STAT'larla (signal transducer and activator of transcription) birlikte JAK-STAT sinyal iletim yolağını oluşturur. Çeşitli etkenlerle reseptörün uyarılması JAK aktivasyonuna, bu da STAT'ların seçici olarak fosforillenmesine neden olur. Fosforillenen STAT'lar dimerize olarak nükleusa yönelir ve gen regülasyonunu düzenlemek üzere hedef genin promotör bölgesine bağlanırlar. JAK-STAT yolağının aktivasyonu aracılığıyla hücre bölünmesi, hücre göçünün uyarılması ve apoptozun duraklamasına neden olur.

- **JAK sinyalleme, GVHH'de enflamasyon ve doku hasarına katkıda bulunur.**

JAK1/JAK2, murin modellerinde CXCR3'ün azalmış ekspresyonu, azalmış GVHH ve daha iyi OS ile sonuçlanan INF γ R sinyalleme aracılardır. Klinik öncesi çalışmalardan ve gözlemsel insan çalışmalarından elde edilen veriler JAK-STAT inhibisyonunu terapötik hedef olarak tanımlamıştır.

Janus kinaz inhibitörlerinin temel etkisi JAK'ın STAT'ı fosforile edebilmesini önleyerek hücre bölünmesini engellemeleri ve apoptoz indüksiyonudur.

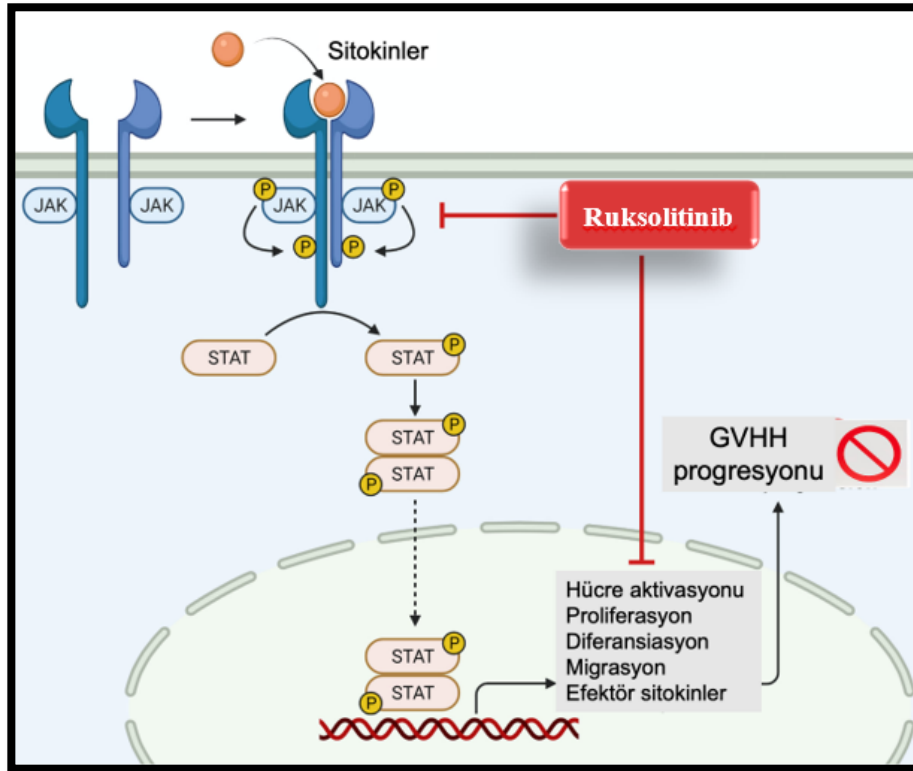
Ruksolitinib

Ruksolitinib, sitokin reseptörlerinin aşağı akışındaki sinyalleşmeyi engelleyen seçici bir JAK 1/2 inhibitörüdür. JAK sinyalleşmesi, GVHH'de enflamasyon ve doku hasarına katkıda bulunur ve ruksolitinibin, pulmoner kGVHH'nin klinik öncesi modellerinde kollajen birikimini azalttığı gösterilmiştir.

- Ruksolitinib, JAK'ın STAT'ı fosforile edebilmesini önleyerek hücre bölünmesini engeller ve apoptozu uyarır. Enflamasyonu, doku hasarı ve kollajen birikimini önler.

Ruksolitinib günde iki kez 10 mg'lık dozda oral uygulanır. Trombosit sayısı <50.000/mikroL olan hastalar için ruksolitinib dozu günde iki kez 5 mg'a düşürülmelidir. Ruksolitinib, trombosit sayısı <10.000/mikroL olan hastalarda kontrendikedir.

- Ruksolitinib, günde iki kez 10 mg'lık dozda oral uygulanır.



Şekil 31. Ruksolitinib, JAK'ın STAT'ı fosforile edebilmesini önleyerek hücre bölünmesini engeller ve apoptozu uyarır. Enflamasyonu, doku hasarı ve kollajen birikimini önler.

Toksisite sitopenileri, karaciğer fonksiyon bozukluklarını, nörolojik şikayetleri, viral enfeksiyonların yeniden aktivasyonunu ve bakteriyel veya mantar enfeksiyonlarını içerir. Miyelofibroziste ruksolitinib kesildiğinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna benzeyen bir "yoksunluk sendromu" görülebilir. Doz azaltımı ani değil kademeli olarak yapılmalıdır; yoksunluk benzeri sendromun izlenmesinde dikkatli olunması tavsiye edilir. Şiddetli semptomların ortaya çıkması durumunda ruksolitinibin (ve diğer tıbbi tedavinin) yeniden başlatılması gerekebilir.

- **Ruksolitinib, doz azaltımı ani değil kademeli olarak yapılmalıdır.**

Ruksolitinib, steroid dirençli kGVHH hastalarının yarısından fazlasında objektif bir yanıt elde etmede etkilidir, steroid kullanımını azaltır ve 16 kohort çalışmasının (414 yetişkin) sistematik incelemesi ve meta-analizine göre genellikle iyi tolere edilir.

Steroid dirençli kGVHH'li 329 hastayla yapılan bir faz 3 çalışmasında mevcut en iyi tedavi seçimi ile ruksolitinib karşılaştırılmıştır. Ruksolitinib ile daha üstün sonuçlar ve kabul edilebilir toksisite elde edildiği bildirilmiştir. 24. haftada mevcut en iyi tedavi seçimi ile karşılaştırıldığında ruksolitinib daha yüksek ORR (%50'ye karşı %26), semptom yanıtında iyileşme (modifiye Lee semptom skoru yanıt veren oranı; %24'e karşı %11) ve TR oranları (%7'ye karşı %3) göstermiştir.

- **Steroid dirençli kGVHH'de ruksolitinib ile ORR %50**

Ruksolitinib ve mevcut en iyi tedavi seçimi, trombositopeni (%15'e karşı %10), nötropeni (%13'e karşı %8) ve mantar (%12'ye %6), viral (%34'e karşı %29) ve bakteriyel (%28'e karşı %26) enfeksiyonlar dahil olmak üzere, 24. haftaya kadar (%57'ye karşı %58) derece ≥ 3 yan etki oranları bakımından benzer bulunmuştur.

Başka bir çalışmada, ruksolitinib tedavisi %57 steroid dozu azalması ve %81 bir yıllık OS ile ilişkili bulunmuştur. Diğer çalışmalar da benzer sonuçlar bildirilmiştir.

- **Ruksolitinib ile steroid dozu azaltılabilir (%57).**

Bir çalışmada yetişkinler ve çocuklar arasında ORR, OS ve toksisite açısından farklılık gözlenmemiştir. Başka bir çalışmada, orta-şiddetli kGVHH'li çocukların %80'inde, bronşiyolitisi obliteranslı yedi hastanın beşi de dahil olmak üzere en az PR rapor edilmiştir. Retrospektif bir çalışmada da kGVHH'li çocuklarda ruksolitinibin etkinliği bildirilmiştir.

Orta-şiddetli steroid dirençli kGVHH tanısı olan 41 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, ORR % 85,4 (n=35), PR %78 (n=32) ve TR %7 (n=3) hastada görülmüştür. Cevap için gerekli medyan süre 3 hafta (aralık 1-25) olarak gözlenmiş ve GVHH'nin olduğu tüm organlarda cevap alındığı tespit edilmiştir. Sadece iki hastada (%5,7) GVHH nüksü ve hastaların % 14,6'sında (n=6/41) cevap olmadığı gözlenmiştir. CMV reaktivasyonu ve sitopeniler hastaların sırasıyla %17 ve %14,6'sında gözlenmiştir. Tedavinin başlamasından sonra kGVHH'da objektif iyileşmenin kaydedilmesi genellikle 4-6 hafta arasında sürmesine karşılık, tedaviye başladıktan 1 hafta sonra gözlenen iyileşmeler de bildirmişlerdir.

- **Ruksolitinib ile orta-şiddetli steroid dirençli kGVHH'de cevap için gerekli medyan süre 3 hafta.**

Baricitinib

Baricitinib, romatoid artrit, atopik dermatit ve SLE tedavisi için geliştirilmiş bir oral JAK1/2 inhibitörüdür. Refrakter romatoid artrit için Avrupa'daki ilk onayını Şubat 2017'de almıştır.

Baricitinib, JAK3 yoluyla Treg'leri artırarak GVHH'yi önlenmesi ve EGFR yoluyla bağırsak dokusu onarımını teşvik ederek GVHH tedavisinde faydalı olabilir.

Oral JAK1/2 inhibitörü Baricitinib faz 1 çalışmada GVHH profilaksisinde test edilmiştir (2 ve 4 mg). HLA uyumlu, allojenik periferik HHT'den sonra güvenli bulunmuş; primer greft yetmezliği gözlenmemiş ve tedavi sırasında düşük derece 3-4 aGVHH oranları bildirilmiştir. 100. günde derece 3-4 aGVHH insidansı %4 (n=1/24), herhangi bir zamanda derece 3-4 aGVHH %12,5 (n=3/24) bildirilmiştir.

Steroid dirençli kGVHH tedavisinde faz 1/2 çalışmada değerlendirilmiştir. Medyan yaşı 54 (aralık=24-68) olan 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. kGVHH tanısından çalışmaya kadar geçen ortalama süre 36,8 ay idi. kGVHH NIH skoru tüm hastalarda şiddetli (bir hasta dışında hepsinde sklerotik cilt), organ tutulumu medyan 4 (aralık=2-6) ve ibrutinib de dahil olmak üzere ortalama 4 sıra (aralık: 2-7) sistemik tedavi almış idi. Hastaların %85'i (n=17) eşzamanlı sistemik immünsupresif tedavi alıyordu (%60'ı prednizon, günlük ortalama 10 mg dozunda

almakta idi). 6 ayda ORR %63 ve 12 ayda değerlendirilebilir 8 hastadan 7'sinde kalıcı yanıtlar görüldü. Herhangi bir zamanda ORR %90 (%85-100) olup, ORR'ye kadar geçen ortalama süre 1,4 ay (1,4-6,3 ay) bildirilmiştir. Akciğerler hariç ilgili tüm organlarda organa özgü yanıtlar gözlenmiştir (6 ayda 11 organa özgü TR). LSS'de klinik olarak anlamlı iyileşmeler (≥ 6 puanlık azalma), değerlendirilebilir 14 hastanın 7'sinde (%50) 6 ayda gözlenmiştir. Steroid kullanan hastaların 6'sında (%50) ortalama steroid dozunda günde 4 mg prednizon azaltımı sağlanmıştır. Medyan 24,2 ay takipte medyan FFS 20,6 ay; 1 ve 2 yıllık FFS sırasıyla %74 (%57-97) ve %37 (%18-78) rapor edilmiştir. Çalışmayı tamamlayan 8 değerlendirilebilir hastadan 3'ünde ilacın kesilmesinden sonra medyan 7,3 ay sonra (6,9-11,9 ay) progresyon kaydedilmiştir.

2. Ekstrakorporeal fotoferez

Steroid dirençli, steroid intoleransı veya steroid bağımlı olan kGVHH'li 735 hasta ECP ile %50-65 ORR elde edilmiştir. Hastaların yaklaşık %25-35'i, steroid kullanımını önemli ölçüde azaltmayı başarmıştır. Daha yaygın hastalığı, aGVHH öyküsü ve trombositopenisi olan hastalarda yanıt verme olasılığı daha düşük bildirilmiştir.

- **ECP, steroid bağımlı/refrakter akut ve kronik GVHH tedavisinde kabul edilebilir bir terapidir**
- **Steroid dirençli, steroid intoleransı veya steroid bağımlı olan kGVHH'de ECP ile ORR %50-65**

Bir çalışmada, steroid tedavisine göre ECP ile yanıt oranları daha yüksek bildirilmiştir (%40'a karşılık %10). Benzer şekilde, bir başka çalışmada ECP ile ilişkili ORR, konvansiyonel tedaviyle karşılaştırıldığında anlamlı bir artış bildirilmiştir (%26'a karşılık %8). ECP tedavisinin konvansiyonel tedaviye göre yaşam kalitesini artırdığı gözlenmiştir (%19'a karşılık %2,5).

kGVHH ile ilişkili toplam cilt skorları, göz, oral ve eklem değişiklikleri ve yan etkiler randomize kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. ECP ile konvansiyonel tedavi karşılaştırıldığında sadece göz GVHH'de belirgin iyileşme tespit edilmiştir (%30'a karşılık %7).

Bir çalışmada 6 aylık ECP sonrası kutanöz, hepatik, pulmoner, mukozal ve nöromusküler kGVHH bazal skorlarındaki değişiklikler rapor edilmiştir. Sadece cilt kGVHH

skorları için önemli iyileşmeler saptanmıştır (%89'a karşılık %52) (Cilt lezyonu skoru 131'den 61'e gerilemiştir).

ECP steroid dirençli akut ve kronik GVHH'da etkili bir tedavi seçeneğidir. En iyi klinik cevabın cilt ve karaciğer GVHH'de alındığı bildirilmektedir. Yanıt oranı cilt tutulumunda yaklaşık %80; karaciğer tutulumunda yaklaşık %70 civarında gözlenmektedir.

- **Steroid dirençli kGVHH'de ECP; oral bulgular, sklerodermatoz cilt tutulumu ve eklem kontraktürlerinde faydalı olabilir.**

ECP ciddi kardiyovasküler veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

kGVHH ECP Tedavi Şeması Pratık Bilgiler

- Bir siklus ECP uygulaması, ardışık 2 gün/seans ECP tedavisini ifade eder.
- kGVHH tedavisinde hedef tedavi: ECP tedavisinin en az haftalık veya 2 haftada bir olmak üzere 3 aylık süre ile tedavinin devam etmesidir.
- kGVHH olan vakalar her 2-3 ayda bir değerlendirilmelidir. ECP tedavisine devam edip edilmeyeceği 12. hafta yanıtına göre karar verilmelidir.
- En iyi cevaba ulaşana kadar haftalık veya iki haftalık tedavilere devam edilir. Maksimum cevap elde edildikten sonra tedavi sıklığı azaltılabilir. Örneğin; her 3 ayda bir tedavi arası 1 hafta açılır; haftalık yapılıyor ise 15 günde bir, 15 günde bir uygulanıyor ise 3 haftada bir uygulanır. 3 ay 15 günde bir, 3 ay 3 hafta bir ve sonra işlem sonlandırılır.
- Steroid dirençli cilt GVHH olan vakalarda yeterli yanıt almak için en az 6 aylık tedavi gerekebilir. Sklereodermatik GVHH vakaları daha uzun tedavi süreçlerinden fayda görebilir.

- **ECP tedavisine en az haftalık veya 2 haftada bir olmak üzere 3 ay süre ile devam edilmelidir.**
- **Hastalar her 3 ayda bir değerlendirilmelidir. Tedaviye devam kararı 12. hafta yanıtına göre verilmelidir.**
- **Steroid dirençli cilt GVHH olan vakalarda yeterli yanıt almak için en az 6 aylık tedavi gerekebilir.**

3. PUVA (psoralen ultraviyole ışınlaması)

PUVA, fototoksik bitki kaynaklı bileşiklerin bir sınıfı olan psoralen uygulanmasını takiben ultraviyole A ışınına maruz kalma işlemidir.

kGVHH ve yaygın cilt tutulumu olan hastalarda kullanıldığında PUVA genellikle normal dozun %25'i ile başlatılır. kGVHH'si ve geniş cilt tutulumu olanlar bu yöntemle yanmaya karşı çok duyarlı hale gelirler.

Steroid dirençli cilt bulguları olan kGVHH'de PUVA'nın etkinliğine ait çalışmalarda %50-78 arasında değişen ORR bildirilmiştir. Bir çalışmada PUVA tedavisiyle tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde TR bildirilmiştir. Başka bir çalışmada PUVA tedavisi dirençli kutanöz kGVHH'da kullanılmış ve 40 hastanın 20'sinde yanıt elde edilmiştir.

PUVA, GVHH'nin ciltle sınırlı olduğu hastalığın seyrinde erken aşamada kullanıldığında daha etkili olabilir. Skleroderması olmayan ve izole cilt tutulumu bulunan hastalarda PUVA öncelikle tercih edilebilir. HHT sonrası gelişen morfea PUVA ile başarıyla tedavi edilebilir.

- **Steroid dirençli cilt bulguları olan kGVHH'de PUVA ile ORR %50-78.**

4. Kalsinörin inhibitörleri

Siklosporin ve takrolimus, benzer etki mekanizmalarına, klinik etkinliğe ve yan etki profiline sahip, kimyasal olarak farklı kalsinörin inhibitörleridir.

Genellikle günde 1 mg/kg/gün prednizon + günde iki kez 6 mg/kg siklosporin ile tedavi edilir. Takrolimusun (örn. 0,1 mg/kg/gün) eşit derecede kabul edilebilir olduğu düşünülmektedir.

- **İlk basamak kGVHH tedavisinde altın standart kalsinörin inhibitörü + prednizolondur.**
- **Prednizolon 1 mg/kg/gün ve siklosporin 10 mg/kg/gün (günde 2 doz) oral başlanır.**

Şiddetli kGVHH'li 287 hastayı prednizon + siklosporine karşı tek başına prednizona rastgele atayan bir çalışmada, 5-yıllık TRM (%17'ye karşı %13), OS, tekrarlayan malignite, ek kGVHH tedavi ihtiyacı veya tüm immünsupresif ajanların kesilmesi açısından bir farklılık

gözlennemiştir. Bununla birlikte, prednizon + siklosporin alan hastalarda, tek başına prednizon ile tedavi edilenlere kıyasla daha az avasküler nekroz atağı rapor edilmiştir (%13'e karşı %22).

Şiddetli kGVHH'li 61 hastada alterne günlerde prednizon ve siklosporin kullanılmış ve tek başına prednizon ile tedavi edilen tarihi kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. 3 yıllık OS kombine kolda daha iyi tespit edilmiştir (3-yıllık OS %52'ye karşılık %26). Siklosporin/prednizon ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde böbrek yetmezliği bildirilmemiştir.

İki randomize çalışmada prednizon ve siklosporin ya tek başına prednizon (standart riskli hastalar) ya da tek başına siklosporin (yüksek riskli hastalar) ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda yaygın kGVHH en etkili tedavisinin erken dönemde siklosporin ve prednizon kombinasyonunun uzun süre uygulaması olduğu bildirilmiştir.

Tablo 40. kGVHH'de prednizon + siklosporin çalışma sonuçları

Tedavi	Sağkalım	TRM
Platelet >100.000/mikroL “standard risk”		
Prednizon (n=63) Prednizon +azatioprin (n=63)	%61'e karşılık %47	%21'e karşılık %40
Prednizon (n=85) Prednizon + siklosporin (n=83)	%71'e karşılık %80	%17'ye karşılık %11
Platelet <100.000/mikroL “Yüksek risk”		
Prednizon (n=38)	%26	%58
Prednizon + siklosporin (n=40)	%52	%40
Siklosporin (n=61) Prednizon + siklosporin (n=60)	%35'e karşılık %48	%42'ye karşılık %35

TRM, tedavi ilişkili mortalite

- kGVHH'nin tedavisinde birinci basamakta kortikosteroid kullanılması önerilir.
- Başlangıçta 1 mg / kg prednizon başlama dozu olarak önerilir.
- Kalsinörin inhibitörleri, en azından steroid doz azaltıcı olarak GVHH'nin ilk basamak tedavisinde yardımcı olabilir.

6. İbrutinib

İbrutinib, Bruton tirozin kinaz (BTK) ve IL-2 ile indüklenebilir T-hücre kinazın (ITK) geri dönüşümsüz bir inhibitörüdür. BTK, öncelikle B hücre çoğalması ve adezyonuyla ilgili sinyal yollarının aktivasyonundan sorumlu iken, ITK, IL-2 ve T helper 2 sitokinlerinin salgılanmasında rol oynar.

- **İbrutinib, Bruton tirozin kinaz (BTK) ve IL-2 ile indüklenebilir T-hücre kinaz (ITK) inhibitörüdür.**
- **BTK: B hücre çoğalması ve adezyonuyla ilgili sinyal yollarının aktivasyonundan sorumludur.**
- **ITK: IL-2 ve Th2 sitokinlerinin salgılanmasında rol oynar.**

BTK ve ITK'nin kGVHH patogenezindeki rolü tam bilinmemekle birlikte, kGVHH gelişiminde T ve B hücresi disregülasyonunun rolü göz önüne alındığında, B-hücre reseptörü (BCR) ve T-hücresi reseptörü (TCR) sinyal yollarını hedef alan araştırmalar yapılmıştır.

İbrutinib kGVHH tedavisi için daha önce 1-3 basamak sistemik tedavi alıp başarısız olan hastalarda çok merkezli bir faz 2 çalışmanın sonuçlarına dayanarak FDA onayı almıştır.

Steroid bağımlı veya dirençli kGVHH olan 42 hasta günlük 420 mg ibrutinib dozu ile tedavi edilmiş ve ORR %67 (%22 TR; %45 PR) tespit edilmiştir. Cevap verenlerin toplam %71'inde alınan cevap en az 20 hafta boyunca devamlılığını sağlamıştır. Yanıt veren hastaların yaklaşık üçte biri, çalışma süresince steroid dozunu $\leq 0,15$ mg/kg/gün düşürebilmiş ve beş hasta steroid tedavisini tamamen bırakabilmiştir. Hastaların %42'sinde, en az üç organda cevap gözlenmiştir.

- **İbrutinib ile kGVHH'de %67 yanıt elde edilmiştir (TR %22).**
- **İbrutinib, kGVHH'de hastaların 1/3'ünde steroid dozunu ve gereksinimini azaltmaktadır.**

En sık görülen yan etki olarak yorgunluk (%57), diyare (% 36), kas spazmı (% 29), bulantı (% 26) ve morarma (% 24) bildirilmiştir. 22 hastada (%52) ciddi yan etkiler meydana gelmiş ve 17 hastada (%40) $\geq$ derece 3 yan etkiler gözlenmiştir. Multilobüler pnömoni ve bronkopulmoner aspergilloz nedeniyle iki ölüm bildirilmiştir.

Tablo 41. İbrutinibe yanıt veren hastalarda sürekli yanıt oranı, organ yanıtı ve çoklu organlarda yanıt

n=42	Yanıt verenlerin sayısı	Sürdürülebilir yanıt oranı (n)
≥20 hafta süren kalıcı yanıt	28	%71 (21)
Organ	Başlangıçta organ tutulumu olan yanıt verenlerin sayısı	En iyi ORR, (n)
• Cilt	24	%88 (21)
• Ağız	24	%88 (21)
• GIS	11	%91 (10)
Yanıt gösteren organlar	Yanıt verenler arasında başlangıçta ≥2 organı tutulan hasta sayısı	En iyi ORR (n)
≥2 organ	25	%80 (20)

GIS, gastrointestinal sistem; ORR, genel yanıt oranı

7. Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil, T ve B lenfositlerini selektif inhibe eden potent bir immünsupresif ajandır. Antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antitümör özelliklere sahip bir ajandır.

Genellikle siklosporin veya takrolimus ile kombinasyon halinde günde iki kez 1 ila 1,5 g (15 mg/kg) mikofenolat mofetil ile tedavi edilir.

Yaygın olarak kullanılan dozlarda yan etki oranları düşük olmuştur; nötropeni en sık görülen advers olaydır ancak gastrointestinal yan etkiler de rapor edilmiştir.

Siklosporin ve prednizolona mikofenolat mofetilin (günde 2 g) eklenmesi, kGVHH'li yedi hasta dahil olmak üzere GVHH'li 24 hastayla yapılan tek merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Sınırlı evre kGVHH'li altı hastanın üçünde semptomlarda orta derecede iyileşme görülmüştür. En sık yan etki olarak lökopeni, anemi ve trombositopeni görülmüştür.

Seattle'da standart riski olan yaygın kGVHH hastalarında randomize bir çalışmada (n=305) mikofenolat mofetilin sekonder tedavi olarak kullanımı ile %52 ORR (TR %11 ve PR %41) elde edilmiştir.

15 hastanın katıldığı çalışmada hastalar ortalama 4 ay süreyle (1-15 ay) diğer immünsupresif tedavilerle birlikte 15-40 mg/kg/gün dozunda mikofenolat mofetil ile tedavi almıştır. ORR %60 bildirilmiştir. En iyi yanıtlar, gastrointestinal sistem (TR %60'), ağız (TR %33) ve sklerodermatoz belirtiler içermeyen cilt tutulumu olan kGVHH (TR %43) hastalarında görülmüştür. Mikofenolat mofetil başlatıldıktan sonra kGVHH'nin klinik belirtilerindeki iyileşmeler, hastaların %45'inde steroidlerin önemli ölçüde azalmasına ve vakaların %27'sinde

steroidlerin kesilmesine olanak sağlamıştır. Altı hastada (%40) gastrointestinal semptomların ağırlıkta olduğu olumsuz olaylar yaşanmıştır. Beş hastada fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir.

- **Mikofenolat mofetil ile kGVHH'de ORR %60; en iyi yanıtlar, gastrointestinal sistem (TR %60), sklerodermatoz belirtiler içermeyen cilt (TR %43) ve ağız (TR %33).**

230 hastayı içeren bir faz 3 çalışması dört yıl sonra sonlandırılmıştır. Ara analizde kGVHH'yi kontrol etme ve tüm sistemik tedavinin kesilmesini sağlama açısından prednizona mikofenolat mofetil eklenmesinin prednizon + plasebodan daha iyi olduğu gösterilememiştir. Mikofenolat mofetil eklenmesinin prednizon tedavisinin miktarı veya TR oranı üzerinde hiçbir ilave etkisi gözlenmemiştir.

8. Sirolimus

Sirolimus (rapamisin) steroid dirençli kGVHH'nin tedavisinde kullanılmıştır. Standart bir doz yoktur ancak makul bir rejim, 10 ng/mikroL'lik hedef serum seviyesini hedefleyen 6 mg'lık bir yükleme dozunun ardından günlük 2 mg'lık dozdur. Yaygın toksisiteler arasında hiperlipidemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve sitopeniler yer alır. Trombotik mikroanjyopatiler, enfeksiyöz komplikasyonlar ve nöbetler de rapor edilmiştir.

Steroid dirençli 29 hastalık bir seride takrolimus ile sirolimus tedavisi verilen kGVHH hastalarında ORR %62 (TR %17; PR %45) bildirilmiştir. Bu çalışmada, özellikle steroide-refrakter skleroderma komponenti hakim olan kGVHH hastalarında sirolimus ve takrolimus kombinasyonunun etkin ve aktif bir tedavi yaklaşımı olduğu ileri sürülmektedir.

- **Steroid dirençli kGVHH hastalarında takrolimus + sirolimus ile ORR %62 (TR %17; PR %45) bildirilmiştir.**

9. Anti-CD20 monoklonal antikorları

Rituksimab

Rituksimab, antikora bağımlı hücrel sitotoksiste, kompleman bağımlı sitotoksiste ve apoptoz indüksiyonu yoluyla B hücresi lizisine aracılık eden kimerik bir fare / insan IgG anti-CD20 antikoruudur.

Rituksimab, 375 mg/m² IV olarak, 4 hafta boyunca haftalık olarak uygulanır; en azından bir PR varsa, en fazla iki adet dört haftalık kurs daha uygulanabilir.

- **Rituksimab, 375 mg/m² IV, 4 hafta boyunca haftalık uygulanır; en azından bir PR varsa, en fazla 2 adet dört haftalık kurs daha uygulanabilir.**

Rituksimabın özellikle cilt, ağız veya kas-iskelet sistemi tutulumu olan hastalar için faydalı olduğu bildirilmektedir.

Steroid dirençli kGVHH'li 37 hastanın %86'sında klinik yanıtlar bildirilmiştir. Yanıtlar hastaların %57'sinde steroid dozunun azaltılmasıyla bir yıl sürmüştür.

kGVHH olanlarda kullanımıyla ilgili bildirilen çoğu veri ORR'lerin %50-86 arasında değiştiği vaka raporlarına, küçük erken erişim çalışmalarına veya geriye dönük çalışmalara dayanmaktadır.

- **Rituksimab ile kGVHH'de %50-86 yanıt bildirilmektedir.**
- **En iyi yanıt cilt ve ağız tutulumu olan hastalarda görülmüştür.**

En iyi yanıt cilt ve ağız tutulumu olan hastalarda görülmüştür.

Rituksimab ile GVHH profilaksisi yapılan periferik kan greftleri alan hastalarda steroid gerektiren kGVHH'de azalma ve OS'de iyileşme gösterilmiştir.

Ofatumumab

Ofatumumab, CD20'ye karşı tamamen insanlaştırılmış bir IgG1 kappa ikinci nesil monoklonal antikordur. Rituksimab ile karşılaştırıldığında, daha yüksek bağlanma afinitesine bağlı olarak artmış B hücresi destrüksiyonuna yol açan daha güçlü komplemana bağlı sitotoksisteye sahiptir.

Ofatumumab şu anda kronik lenfositik lösemi tedavisi için FDA onaylıdır.

Yeni tanı, orta ve şiddetli kGVHH'nin tedavisi için steroidlerle birlikte ofatumabı değerlendiren çalışmaya 12 hasta kaydedilmiş ve iki infüzyon reaksiyonu (sırasıyla derece II ve III) gözlenmiştir. Sınıf IV infüzyon reaksiyonları, konstitüsyonel semptomlar veya üç derece III organ toksisiteleri gözlenmemiş ve dolayısıyla herhangi bir dozlama toksisitesi oluşmamıştır.

kGVHH'de primer tedavi olarak etkinliği değerlendiren faz II çalışmada kGVHH için glukokortikoid + ofatumumab ile 6 ayda %62,5 ORR ve 12 ayda %53 FFS ile bildirilmiştir. İkinci basamak tedavinin başlamasına kadar geçen ortalama süre 5,4 ay (0,9-15,1 ay) bildirilmiştir. FFS 6 ayda %64 ve 12 ayda %53 rapor edilmiştir.

- **kGVHH için glukokortikoid + ofatumumab:**
- **İlk basamakta 6 ayda %62,5 ORR ve 12 ayda %53 FFS**
- **İkinci basamakta 6 ayda FFS %64**

Obinutuzumab

İnsanlaştırılmış ve gliko-mühendisliği yapılmış monoklonal antikor obinutuzumab rituksimaba kıyasla B hücrelerinde daha yüksek apoptoz oranlarıyla in vitro etkileyici sonuçlar göstermiştir. B-Ly1 fare antikorunun insanlaştırılması ve ardından gliko-mühendislik ile bir CD20 tip II epitopuna daha yüksek afinite bağlanması, artan antikora bağlı hücresel sitotoksositeye, düşük komplemana bağımlı sitotoksosite aktivitesine ve artan doğrudan hücre ölümüne neden olur.

Obinutuzumab, foliküler lenfoma tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ikinci nesil bir anti-CD20 monoklonal antikorudur.

kGVHH'de obinutuzumab etkinliğini araştıran faz 2 çalışmanın  n sonuçları ASH 2023 kongresinde sunulmuştur. Kortikosteroid gerektiren kGVHH insidansı, plaseboya kıyasla obinutuzumab ile hem 1 hem de 2 yılda önemli ölçüde azalmıştır (1. yılda %12'e karşılık %37; 2. yılda %30'a karşılık %43). İki tedavi grubu arasında 4 yıllık NRM (%18'e karşılık %5), nüks (%20'e karşılık %27), PFS oranı (%62'e karşılık %68) ve OS oranı (%69'e karşılık %79) açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

- **Obinutuzumab kullanımı HHT sonrası steroid gerektiren kGVHH insidansını azaltmaktadır.**

B hücresi depleksyonunu arttırmak için obinutuzumab kullanılması, kortikosteroid ihtiyacını önemli ölçüde azaltmakta ve HLA uyumlu HHT yapılan steroid gerektiren kGVHH olan hastalarda NRM'yi arttırmaktadır.

- **Obinutuzumab kGVHH'de nüksüz sağkalımı arttırmaktadır**

10. Tirozin kinaz inhibitörleri

İmatinib

Küçük prospektif ve retrospektif çalışmalar, kGVHH hastalarında imatinib kullanımını değerlendirmiştir. Steroid dirençli kGVHH hastalarında gerçekleştirilen üç prospektif çalışmada sırasıyla 14 hastanın 7'sinde (%50), 19 hastanın 15'inde (%79) ve 39 hastanın 20'sinde (%51) yanıtlar rapor edilmiştir. TR görülme de birçok hastada steroid ihtiyacını azaltabilmektedir. Bu ajanın akciğerleri tutan kGVHH hastalarında da bir miktar etkinliği olmuştur.

- **İmatinib ile kGVHH'de yanıt oranı %50-79.**

Bir faz 2 çalışması, imatinib ile tedavi edilen 35 hastanın üçte birinde cilt sklerozunda veya eklem hareket açıklığında iyileşme olduğunu bildirilmiştir.

Bir faz 2 çalışmada steroid dirençli kGVHH tanısı alan 36 hastaya imatinib verilmiştir. İmatinib 2 hafta boyunca günde 100 mg verilmiş, herhangi bir derece 3-4 advers olay gelişmemişse imatinib dozu 2 haftada bir 400 mg/gün'e kadar artırılmıştır. 3 aylık yanıt değerlendirmesinde stabil hastalık, PR ve TR görülen hastalar imatinibe 6 aya kadar devam etmiştir. Tedavi yanıtı NIH global skorlama sistemine göre 6 ay boyunca her 2 haftada bir değerlendirilmiştir. İmatinib ile ORR %58,3 (TR %8,3, PR %50) bildirilmiştir. Hastaların %69,4'ünde steroid azaltılmıştır. Organ tutulumuna göre ORR gastrointestinal sistemde %70,5,

karaciğerde %66,7, ciltte %34,8 ve akciğerde %25 bildirilmiştir. İmatinibin etkinliği gastrointestinal sistem, karaciğer ve ağızda, cilt ve akciğere göre daha iyi gözlenmiştir. Medyan 28,5 ay takip süresi ile 2 yıllık FFS ve OS oranı %76 ve %88,5 rapor edilmiştir. İmatinib tedavisine yanıt verenler, yanıt vermeyenlere göre daha iyi OS'ye eğilim göstermiştir. Çok merkezli çalışma, imatinibin sadece cilt GVHH'si için değil, aynı zamanda gastrointestinal sistem ve karaciğer tutulumu için de etkili bir seçenek olduğunu göstermiştir. Ayrıca imatinib tedavisi sırasında steroid dozunun azaltılmasıyla hastaların yaşam kalitesi iyileşme eğilimi göstermiştir.

- **İmatinib ile ORR gastrointestinal sistemde %70,5, karaciğerde %66,7, ciltte %34,8 ve akciğerde %25 bildirilmiştir.**

- **İmatinib kGVHH'de steroid dozu ve gereksinimini azaltmaktadır.**

Dalak tirozin kinaz inhibitörleri

Fostamatinib

Entospletinib

Ağırlıklı olarak hematopoietik hücrelerde eksprese edilen dalak tirozin kinazın (Syk) yakın zamanda hem TCR sinyal aktivasyonu hem de B hücresi proliferasyonuna ve sağkalımına yol açan BCR sinyalizasyon yollarının aktivasyonu için gerekli olduğu tanımlanmıştır. Syk aktivasyonu ayrıca pro-inflamatuar sitokinlerin üretilmesine ve salınmasına yol açan çoklu immün hücrelerin (mast hücreleri, makrofajlar, nötrofiller) aktivasyonuna yol açar. Syk inhibitörleri ilk olarak murin modellerinde ve SLE, romatoid artrit ve IgA nefropatisi gibi çeşitli otoimmün hastalıkların erken aşama klinik çalışmalarda denenmiştir.

Fostamatinib ve entospletinib, Syk inhibitörüdür.

Syk inhibitörleri hem akut hem de kronik GVHH'nin hayvan ve insan çalışmalarında etkinlik göstermiştir. T hücre sitolitik fonksiyonunu etkilemeden siklosporin A ile tedavi

edilenlere kıyasla fostamatinib ile tedavi edilen farelerde azalmış aGVHH, gelişmiş sağkalım ve azalmış enflamatuar sitokin profili (IL-6, INF-y, MCP-1) gösterilmiştir. Sklerodermatoz kGVHH'nin bir murin modelinde, fostamatinib verilmesi, fibrozun azalmasına ve sklerodermatoz değişikliklerinin ciddiyetinde azalmaya yol açmıştır. Murin donör kemik iliği hücrelerinde Syk geninin delesyonu ve fostamatinib ile in vivo inhibisyon, bronşiyolitits obliteransa sahip bir fare modelinde akciğer kGVHH belirtilerinin tersine çevrilebildiğini göstermiştir. Syk inhibisyonu ayrıca, aktif kGVHH hastalarından insan B hücrelerinin in vitro olarak apoptozisine yol açmıştır.

- **Syk inhibisyonu, aktif kGVHH hastalarından insan B hücrelerinin apoptozisine yol açar.**

kGVHH'de prelinik verilerden elde edilen sonuçlara dayanarak, entospletinib, kGVHH'nin birinci basamak tedavisi için sistemik kortikosteroidlerle kombinasyon halinde bir faz II çalışmasında değerlendirilmektedir. Fostamatinib, kGVHH'nin önlenmesi için de test edilmektedir.

Rho kinaz inhibitörleri

Belumosudil

Rho ile ilişkili protein kinaz (ROCK), esas olarak çeşitli substratların fosforilasyonu yoluyla hücre iskeleti ve hücre fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan bir serin-treonin kinazdır. İki izoform tanımlanmıştır: ROCK1 ve ROCK2, kinaz bölgelerinde %90'dan fazla homoloji paylaşmaktadırlar.

Prelinik araştırmalarda farelerde ve insan T hücrelerinde ROCK2'nin inhibe edilmesinin, romatoid artrit ve SLE gibi otoimmün hastalıklarda tespit edilen her ikisi de pro-enflamatuar sitokinler olan IL-17 ve IL-21'in üretiminin azalmasında etkili olduğu ve otoimmünitenin geliştirilmesinde spesifik bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. ROCK2'nin inhibisyonunun aynı zamanda STAT5'in fosforilasyonu yoluyla Treg'leri arttırdığı da gösterilmiştir.

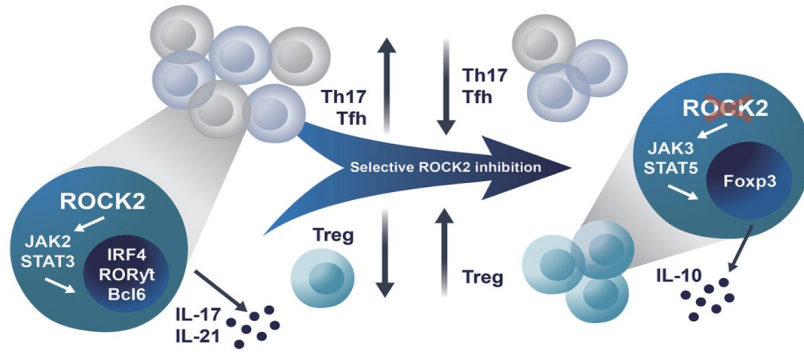
- **ROCK2'nin inhibe edilmesi, pro-enflamatuar sitokinler olan IL-17 ve IL-21'in üretimini azaltır, Treg'leri artırır.**

Belumosudil, serin/treonin kinaz inhibitörleri olarak bilinen ilaç sınıfındadır. Belumosudil, IL-17 ve IL-21'in indüksiyonu ve ekspresyonu için gerekli bir transkripsiyon faktörü olan STAT3'ün fosforilasyonunu azaltan, oral selektif ROCK2 inhibitörüdür.

Belumosudil, Th17 ve foliküler Th hücrelerini azaltan (STAT3 yolağı) ve Treg'leri güçlendiren (STAT5 yolağı) oral selektif ROCK2 (Rho-ilişkili sarmal-sarmal içeren protein kinaz 2) inhibitörüdür.

Belumosudil: Selektif ROCK2 inhibisyonu

Otoagresif inflamatuvar yanıt İmmün homeostazisin onarılması

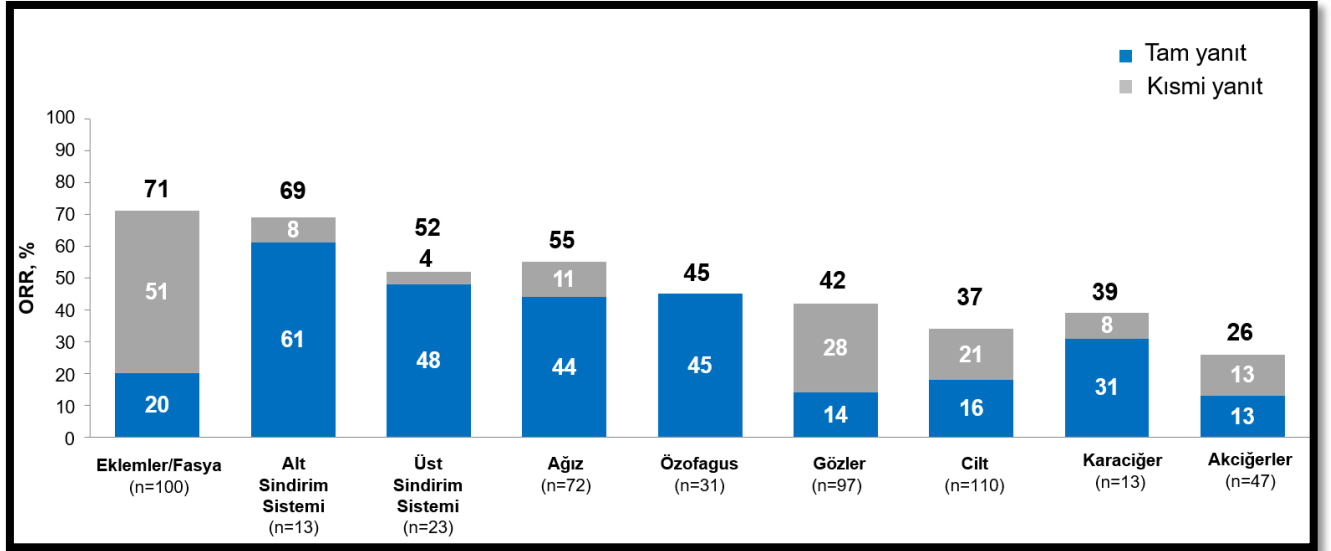


Şekil 32. Belumosudil etki mekanizması

kGVHH için daha önce 2- 5 basamak tedavi almış hastaları günde bir kez (66 hasta) ya da günde iki kez (66 hasta) 200 mg belumosudile rastgele atayan bir çalışmada; sonuçlar ve advers olaylar her iki doz grubunda benzer bildirilmiştir. ORR %76 (%2 TR) saptanmıştır ve %70'inde semptomatik iyileşme gözlenmiştir. Cilt, karaciğer, akciğerler, bağırsaklar, gözler ve eklemler de dahil olmak üzere kGVHH'den en çok etkilenen sekiz organın tümünde semptomları iyileştirdiği bildirilmiştir. Lee Semptom Ölçeğinde [LSS] ≥ 7 puanlık azalma ile ölçülmüştür. Belumosudil iyi tolere edilmiş; en yaygın derece ≥ 3 yan etki pnömoni (%7), hipertansiyon (%6) ve hiperglisemi (%5) olarak bildirilmiştir.

- Belumosudil ile kGVHH için daha önce 2- 5 basamak tedavi almış hastalarda ORR %76 (%2 TR) saptanmıştır.
- OS 12 ayda %90; 24 ayda %89

- Hastaların %60'ında yaşam kalitesini değerlendiren LSS skorunda başlangıca göre anlamlı iyileşmeler görülmüştür.



Şekil 33. Belumosudil organ spesifik yanıt

Seçici bir ROCK2 inhibitörü olan Belumosudil, önceden çoklu ilaç tedavisi gören hastalarda iyi tolere edilmekte ve hastaların %44'ü tedaviye 1 yıldan fazla devam etmiştir. Belumosudil, steroid dirençli KGVHH hastalarında, tüm organlarda yanıtlarla ve ibrutinib/ruksolitinib başarısızlığından sonra etkinlik göstermektedir.

- Belumosudil ile cilt, karaciğer, akciğer, bağırsak, göz ve eklemler de dahil olmak üzere en çok etkilenen sekiz organın tümünde semptomların iyileştiği bildirilmiştir ve ibrutinib/ruksolitinib başarısızlığından sonra da etkinlik göstermektedir.

Belumosudil günde bir kez yemekle birlikte 200 mg ağızdan alınır. Güçlü bir CYP3A indükleyicisi veya proton pompası inhibitörü alan hastalar için belumosudil dozu günde iki kez 200 mg'a artırılmalıdır.

En sık görülen advers olaylar yorgunluk, diyare, mide bulantısı, öksürük/nefes darlığı, baş ağrısı ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmedir. Belumosudil fetal zarara neden olabilir.

Belumosudil, 16 Temmuz 2021’de FDA tarafından, önceki 2 basamak sistemik tedavinin başarısız olmasından sonra kGVHH’li 12 yaş ve üzeri hastalar için onaylanmıştır.

Tablo 42a. kGVHH tedavisinde ibrutinib, belumosudil ve ruksolitinib

	Ibrutinib	Belumosudil	Ruksolitinib
Etki Mekanizması	BTK ve ITK’nin seçici ve geri dönüşsüz inhibitörü	ROCK2’nin seçici inhibitörü	JAK1/JAK2’nin seçici inhibitörü
Endikasyonlar	Steroid bağımlı veya dirençli kronik GvHD hastalarının tedavisinde endikedir.	Öncesinde en az iki önceki basamak sistemik tedavinin başarısız olduğu yetişkin ve 12 yaş ve üzeri pediyatrik kronik GvHD hastalarının tedavisinde endikedir.	Kortikosteroidlere veya diğer sistemik tedavilere yetersiz yanıt veren yetişkin ve on iki yaş üzeri pediyatrik kronik GvHD hastalarının tedavisinde endikedir.
Pozoloji	Oral, günde 1 kere suyla birlikte 420 mg	Oral, günde 1 kere yemeklerle birlikte 200 mg	Oral, günde 2 kere 10 mg
Advers Etkiler	Yorgunluk, morluk, diyare, trombositopeni, kas spazmı, stomatit, mide bulantısı, hemoraji, anemi, pnömoni	Enfeksiyonlar, asteni, dispne (nefes darlığı), öksürük, ödem, hemoraji, abdominal ve kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı, hipertansiyon	Hematolojik: anemi, trombositopeni Hematolojik olmayan: viral olan / olmayan enfeksiyonlar
Notlar	1 yaş ve üzeri hastalarda FDA onayı mevcuttur. (1-12 yaş arasındaki hastalar: günde 1 kez oral 240 mg/m²/gün [420 mg doza kadar]) - Hastalar; kanama, enfeksiyonlar, kardiyak aritmiler, hipertansiyon ve tümör lizis sendromu açısından izlenmelidir. Tespit edilirse derhal müdahale ve tedavi uygulanmalıdır. - Aylık tam kan sayımları takip edilmelidir. - Temel risk değerlendirilmeli ve tümör lizis sendromuna karşı önlem alınmalıdır.	12 yaş ve üzeri hastalar için FDA onaylıdır. - Eş zamanlı olarak güçlü CYP3A indükleyicileri veya proton pompası inhibitörleri alan hastalarda doz, günde 2 kez 200 mg’a yükseltilmelidir.	12 yaş ve üzeri hastalar için FDA onayı mevcuttur. - Özellikle karaciğer yetersizliği olan hastalarda, dozlar stabil hale gelinceye ve klinik olarak etkililik görülene kadar her 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. - Trombositopeni için dozlama değiştirilmeli veya tedavi kesilmelidir. - Eş zamanlı CYP3A4 inhibitörleri alan hastalarda başlangıç dozu azaltılmalıdır. Hasta trombositopeni, anemi, nötropeni veya enfeksiyon belirtileri açısından izlenmelidir.

Tablo 42b. kGVHH tedavisinde ibrutinib, belumosudil ve ruksolitinib

	Ibrutinib	Belumosudil	Ruksolitinib
Anahtar Klinik Çalışma	PCYC-1129; açık etiketli, faz 1b/2	ROCKstar; randomize, faz 2	REACH3; randomize, faz 3
Katılımcı Sayısı	42	132	329
Dahil Etme Kriterleri	≥18 yaş - Steroide bağımlı veya dirençli GvHD - Daha önce GvHD için ≤3 farklı tedavi görmek - Eritematöz döküntü >%25 BSA veya toplam NIH ağız skoru > 4 olması	≥12 yaş - Kronik GvHD için 2-5 sistemik tedavi görmüş - Aktif kronik GvHD - Sistemik tedavinin kronik GvHD için endike olduğu durumlarda	≥12 yaş - Orta ila şiddetli steroidlere bağımlı veya steroidlere dirençli GvHD - Belirgin miyeloid ve trombosit engraftmanı olması
Etkililik (GYO)	Genel Yanıt Oranı: %69	Genel Yanıt Oranı: Günde 1 kez için %74 Günde 2 kez için %77	24 Hafta Sonunda Genel Yanıt Oranı: Ruksolitinib için %50 Uygun olan en iyi tedavi için %26
Güvenlilik (En yaygın Advers etkiler)	Herhangi bir derece ve ≥%20 oranında görülen advers etkiler: yorgunluk, ishal, bulantı, kas spazmları ve morarmalar 3. ve daha yüksek derecede ≥%10 oranında görülen advers etkiler: Pnömoni, yorgunluk, ishal	Herhangi bir derece ve ≥%30 oranında görülen advers etkiler: yorgunluk, ishal, bulantı ve öksürük 3. ve daha yüksek derecede ≥%5 oranında görülen advers etkiler: Pnömoni, hipertansiyon, hiperglisemi	Herhangi bir derece ve ≥%20 oranında görülen advers etkiler: anemi ve trombositopeni 3. ve daha yüksek derece ≥%5 oranında görülen advers etkiler: Trombositopeni, anemi, nötropeni ve pnömoni

11. Proteozom inhibitörleri

Bortezomib

Bortezomib, T hücrelerine ek olarak B hücre gelişimi, aktivasyonu ve sağkalımı için önemli olan nükleer faktör-kappa B'yi inhibe eder.

Çalışmalar, bortezomibin aktif B hücreleri ve plazma hücreleri üzerinde inhibe edici etkileri olduğunu göstermiştir ve allojenik HHT sonrası nüks hastalık nedeniyle bortezomib ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarının vaka raporları, kGVHH semptomlarında cesaret verici bir iyileşme göstermiştir.

kGVHH'nin ilk basamak tedavisi için steroidlerle kombinasyon halinde bortezomib kullanımını tavsiye eden bir faz 2 çalışması, yanıtları değerlendirilebilen 20 hastada 15. haftada ORR %80, iki hastada (% 10) TR ve 14 hastada (% 70) PR saptamıştır. Çoğu organda yanıtlar görülmüş ve 15. haftada medyan steroid dozunun 50 mg/günden 20 mg/güne düşürülmesi mümkün olmuştur. Bununla birlikte, bortezomibin kesilmesinden sonra kGVHH'nin ilerlemesi gözlenmiştir.

- **kGVHH'nin ilk basamak tedavisi için steroidlerle kombinasyon halinde bortezomib ile ORR %80.**

Steroid bağımlı, intoleran veya refrakter kGVHH hastalarında yapılan tek kollu bir pilot bortezomib çalışmasında altı hastanın beşinde (%83), NIH konsensüs kriterlerine göre 0-3 puanlık bir ölçekte 1 puan ve üzerinde azalma olarak tanımlanan PR elde edilmiştir. Çoğu hastada bortezomib tedavisi sırasında kullanılan immünsupresif tedavilerin dozu veya sayısı azaltılabilmektedir.

Faz 2 çalışmada 22 hastada kGVHH için başlangıç tedavisi olarak bortezomib (3 siklus için her 35 günlük siklusun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde IV olarak 1,3 mg/m²) + prednizon (0,5-1 mg/kg/gün, 1. kürden sonra azaltılarak) verilmiştir. 15 haftada %80 ORR (%10 TR) bildirilmiştir. Organa özgü TR cilt için %73, karaciğer için %53, gastrointestinal sistem için %75 ve eklem, kas veya fasya tutulumu için %33 bildirilmiştir.

- **Bortezomib ile organa özgü yanıt; cilt kGVHH %73, karaciğer %53, gastrointestinal sistem %75 ve eklem, kas veya fasya tutulumu %33.**

Karfilzomib

Faz 2 verileri, ilerlemiş kGVHH popülasyonunda karfilzomib tedavisinin, geleneksel uygulamalar ile elde edilen beklenen 6 aylık tedavi başarısızlığı oranlarında iyileştirme sağlamadığını göstermektedir.

İksazomib

İksazomib, steroid dirençli kGVHH için bir faz 2 çalışmasında test edilmiştir. Tedavi edilen 50 hastadan 26'sı (%52) 6 aylık planlı tedaviyi tamamlamıştır. 6 aylık tedavi başarısızlık oranı kontrol grubuna göre daha düşük bildirilmiştir (%28'e karşı %44). NIH tarafından tanımlanan ORR 6 ayda %40 rapor edilmiştir. OS 6 ayda %92 ve 12 ayda %90 tespit edilmiştir.

- **İksazomib ile steroid dirençli kGVHH'de ORR 6 ayda %40 rapor edilmiştir.**

12. Sitokin modülasyonu

İnterlökin-2 (IL-2)

IL-2, Treg gelişimi, genişlemesi, aktivitesi ve sağkalımı için gerekli bir sitokindir. Daha önce belirtildiği gibi, Treg'ler kGVHH'nin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

- **IL-2, Treg düzeyini artırmaktadır.**

Steroid dirençli kGVHH'li 35 yetişkinde IL-2 (1×10^6 uluslararası birim/ m^2) ile ilgili bir faz 2 çalışması, 12. haftaya kadar değerlendirilebilir 33 hastanın 20'sinde (hiç TR yok) klinik yanıtlar bildirmiştir. 10 hastada stabil hastalık ve üç hastada ilerleyici hastalık tespit edilmiştir. Yan etki nedeniyle beş hastada dozun azaltılması ve iki hastada ilacın erken bırakılması gereksinimi olmuştur.

Koreth ve arkadaşları, günlük olarak düşük doz subkutan IL-2'yi steroid dirençli kGVHH olan 29 hastaya üç farklı doz seviyesinde (0.3×10^6 ; 1×10^6 veya 3×10^6 IU / m^2) toplam 8 hafta boyunca uygulamışlardır. Değerlendirilebilir 23 hastanın 12'sinde, birden fazla bölgede majör cevaplar elde edilmiş, tüm hastalarda Treg'lerin arttığı gözlemlenmiştir. En yüksek doz olan 3×10^6 IU/ m^2 %50'lik doz azaltılmasını gerektiren derece 1 konstitüsyonel semptomlar (ateş, halsizlik ve eklem ağrıları) nedeniyle tolere edilememiştir. Genel olarak, tedavi düşük doz seviyelerinde iyi tolere edilmiştir.

Başka bir faz 2 çalışmasında, steroid dirençli kGVHH olan 35 hasta, 12 hafta boyunca günlük IL-2 ile tedavi edilmiş; değerlendirilebilir hastaların %61'i, karaciğer, cilt, gastrointestinal sistem yolu, eklem / kas / fasya ve akciğer de dahil olmak üzere çok sayıda organ bölgesinde klinik cevap elde etmiştir. Kandaki Treg hücre sayılarının, geleneksel T hücrelerinde önemli bir değişiklik olmadan, bazal ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış olduğu bildirilmiştir.

- **IL-2 ile steroid dirençli kGVHH'de hastaların %61'inde klinik cevap elde edilmiştir.**

Steroid dirençli kGVHH'nin tedavisi için tek başına veya Treg'lerle veya ECP ile kombinasyon halinde IL-2 kullanımını değerlendirmek için birkaç klinik çalışma devam etmektedir.

13. İmmün kontrol noktası blokajı

Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein-4

Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein-4 (CTLA-4), T-hücresi immün fonksiyonunun negatif düzenleyicisidir. T hücresi aktivasyonu, biri T-hücreleri üzerindeki CD28'in, antijen sunan hücrelerde CD80 veya CD86 ile bağlanması olan birden fazla uyarıcı sinyal gerektirir. CTLA-4, CD28'e homologdur, ancak CD28'den daha fazla afinite ve avidite ile bağlanır. Aktive T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve CD80 / CD86'ya bağlanır, bu sayede CD28 ile etkileşimi bloke eder ve T hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını önler.

Abatacept

Aktive edilmiş T hücrelerinin GVHH'de oynadığı rol göz önüne alındığında, CTLA-4 ile doğrudan inhibisyonundan farklı olarak, kostimülatör moleküllerin blokajı yoluyla T hücresi aktivasyonunun inhibisyonu, potansiyel bir terapötik seçenek olabilir.

Steroid dirençli kGVHH hastalarında abatacept kullanımını değerlendiren bir faz I çalışmasının sonuçları sunulmuştur. Toplam 17 hasta kaydedilip 16'sı planlanmış toplam altı doz abatacept ile tedavi edilmiştir. PR %44 (7/16 hasta) bildirilmiştir. Prednizon dozu %51 oranında altıncı dozun tamamlanmasını takiben azaltılmıştır. Şiddetli advers olaylar arasında derece 4 pulmoner enfeksiyon bildirilmiştir.

- **Steroid dirençli kGVHH hastalarında abatacept ile PR %44**

14. Adoptif hücre tedavisi

Düzenleyici T hücreleri (Treg)

Tregler, sağlıklı bireylerde immün tolerans gelişimi için zorunlu olan periferik CD4 + T hücrelerinin (~%5-10) bir alt grubudur. Bu T hücre popülasyonunun azalması veya kaybı, immün tolerans kaybı ve otoimmünite gelişimi ile ilişkilidir.

- **Tregler, sağlıklı bireylerde immün tolerans gelişimi için zorunlu olan periferik CD4 + T hücrelerinin (~%5-10) bir alt grubudur.**

Donör Treg içeriğinin HHT sonrası aGVHH'yi öngördüğü, yüksek Treg içeriğinin HLA uyumlu allojenik HHT'yi takiben düşük GVHH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Birkaç faz I / II çalışması donör Treg ve ex vivo genişletilmiş umbilikal kord kanı türevli Treg infüzyonunun geçmiş kontroller ile karşılaştırıldığında daha düşük aGVHH insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada, Treg infüzyonu alan hiçbir hastada kGVHH gelişmezken kontrol grubunda hastaların %14'ünde kGVHH gelişmiştir.

kGVHH hastalarının dolaşımdaki Treg'lerin kGVHH olmayan hastalara ve normal kontrollere kıyasla daha düşük olduğu ancak hücrelerin fonksiyonunun normal kaldığı gösterilmiştir.

Ex vivo genişletilmiş Treg'lerin transferinin ilk insanda kullanımı biri steroid dirençli aGVHH, diğeri steroid dirençli kGVHH olan iki hastada yapılmıştır. kGVHH olan hastanın semptomları belirgin düzelme göstermiş ve gerekli olan immünsüpresif tedavi miktarını azaltabilmiştir.

Theil ve arkadaşları, steroid dirençli kGVHH olan beş hastada Treg transferinin kullanımını değerlendirmiş; iki hastada GVHH semptomlarında klinik iyileşme görülürken, diğer üçünde stabil hastalık olduğu görülmüştür. Önemli bir toksisite veya GVHH alevlenmesi gözlenmemiştir.

Treg tedavisinin yaygın olarak kullanılmasının potansiyel sınırlayıcı bir faktörü, ürünü, cevabı etkileyebilecek efektör T hücreleri gibi diğer T hücresi alt kümeleriyle karışmadan

infüzyon için yeterli sayıda Treg üretme ihtiyacıdır. Daha büyük prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

15. Mezenkimal stromal hücreler

Steroid dirençli kGVHH tedavisinde yanıt oranları, özellikle sklerodermatoz GVHH olan hastalar hariç, daha düşük bulunmuştur. Rapor edilen en iyi yanıt oranı, mezenkimal stromal hücreler ile dört ila sekiz tedaviden sonra belirgin düzelme gösteren, geniş cilt sklerodermalı ve ülserasyonlu dört vaka gösterilmiştir.

Sonuç

Allojenik HHT sayısı her yıl artmaya devam ettikçe, aGVHH ve kGVHH'yi tedavi etmek için etkili tedavilerin önemi ve ihtiyacı artmaktadır.

Kortikosteroidlerle primer tedaviye verilen yanıtlar çoğu zaman suboptimaldir ve tedavi, diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, miyopati ve avasküler nekroz gibi önemli yan etkiler ile komplike hale gelebilir.

Mevcut ikinci basamak tedaviler daha düşük yanıt oranlarına sahip olup, aGVHH'de kötü sonuçlara ve kGVHH ile gecikmiş bağışıklık iyileşmesi ile uzun süreli morbiditeye neden olur.

Günümüzde, transplantın bu morbid komplikasyonu için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Şiddetli ve geri dönüşü olmayan doku hasarının gelişmesinden önce kullanılabilecek ve grefte karşı tümör etkilerini etkilemeyen, immünsüpresif olmayan hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç vardır.

GVHH'nin patofizyolojisinde yer alan altta yatan bağışıklık mekanizmalarının ve yolaklarının anlaşılması, daha etkili terapötiklerin gelişmesini sağlayacaktır. Bu yeni tedaviler preklinik modellerde test edilmiş ve erken erişim çalışmalarında ümit verici sonuçlar göstermiş olsa da gerçek etkinliğini belirlemek için, daha büyük çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825-828.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-956.
- Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015;125:606-615.
- Arai S, Arora M, Wang T, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:266-274.
- Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:296-307.
- Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117:3214-3219.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401 e381.
- Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease – biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med* 2017;377:2167-2179.
- Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1150-1163.
- Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:982-989.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97:855-864.
- Martino R, Romero P, Subira M, et al. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. *International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant* 1999;24:283-287.
- MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. What predicts high risk acute graft-versus-host disease (GVHD) at onset?: Identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score. *Br J Haematol* 2012;157:732-741.
- MacMillan ML, Robin M, Harris AC, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:761-767.
- Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:4-10.

- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:1401-1415.
- Major-Monfried H, Renteria AS, Pawarode A, et al. MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD. *Blood* 2018;131:2846-2855.
- Ali AM, DiPersio JF, Schroeder MA. The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute graft-versus-host disease: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1552-1564.
- Levine JE, Braun TM, Harris AC, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol* 2015;2:e21-29.
- Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, et al. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica* 2015;100:842-848.
- American Society for Transplantation and Cellular Therapy & Cell Therapy Transplant Canada. Choosing Wisely: Five Things Physicians and Patients Should Question. 2019.
- Pidala J, Hamadani M, Dawson P, et al. Randomized multicenter trial of sirolimus vs prednisone as initial therapy for standard-risk acute GVHD: the BMT CTN 1501 trial. *Blood* 2020;135:97-107.
- Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* 2009;114:511-517.
- Bolanos-Meade J, Logan BR, Alousi AM, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood* 2014;124:3221-3227; quiz 3335.
- Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood* 2020;135:1739-1749.
- Csanadi M, Agh T, Tordai A, et al. A systematic literature review of incidence, mortality, and relapse of patients diagnosed with chronic graft versus host disease. *Expert Rev Hematol* 2019;12:311-323.
- Pidala J, Kurland B, Chai X, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2011;117:4651-4657.
- Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:984-999.
- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 ancillary therapy and supportive care working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1167-1187.
- Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, et al. NIH Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:589-603.
- Paczesny S, Hakim FT, Pidala J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. The 2014 biomarker working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:780-792.

- Bergeron A, Chevret S, Granata A, et al. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the ALLOZITHRO randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:557-566.
- Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus host disease after failure of prior therapy. *Blood* 2017;130:2243-2250.
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021;385:228-238.
- Cutler CS, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for Chronic Graft versus-Host Disease (cGVHD) After 2 or More Prior Lines of Therapy: The ROCKstar Study. *Blood* 2021.
- Pidala J, Anasetti C. Glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1504-1518.
- Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, et al. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy* 2018;10:391-402.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves ruxolitinib for acute graft-versus-host disease. 2019. Available at:<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease>. Accessed January 24, 2020
- Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020;382:1800-1810.
- U.S. Food and Drug Administration. Alemtuzumab Package Insert.2001. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103948s5070lbl.pdf.
 Accessed January 14, 2020.
- Khouri IF, Albitar M, Saliba RM, et al. Low-dose alemtuzumab (Campath) in myeloablative allogeneic stem cell transplantation for CD52-positive malignancies: decreased incidence of acute graft-versus-host disease with unique pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:833-837.
- Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles GJ, del Carmen Tarin-Arzaga L,et al. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft versus- host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:10-15.
- Schnitzler M, Hasskarl J, Egger M, et al. Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant to systemic and topical steroids with alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:910-918.
- Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D, et al. alpha1-Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 2018;131:1372-1379.
- Pye A, Turner AM. Experimental and investigational drugs for the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:891-902.
- Arai Y, Jo T, Matsui H, et al. Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1840-1848.
- Alousi AM, Brammer JE, Saliba RM, et al. Phase II trial of graft versus- host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide after reduced-intensity busulfan/fludarabine conditioning for hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:906-912.
- Czerw T, Labopin M, Giebel S, et al. Anti-thymocyte globulin improves survival free from relapse and graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer* 2018;124:2523-2533.

- Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2016;374:43-53.
- Kumar A, Reljic T, Hamadani M, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1094-1106.
- Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Graft versus- host disease prophylaxis after transplantation: a network metaanalysis. *PLoS One* 2014;9:e114735.
- U.S. Food and Drug Administration. Thymoglobulin Package Insert. 1998. Available at: <https://www.fda.gov/media/74641/download>. Accessed February 28, 2020.
- U.S. Food and Drug Administration. Atgam Package Insert. 1981. Available at: <https://www.fda.gov/media/78206/download>. Accessed February 28, 2020.
- MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:40-46.
- McCaul KG, Nevill TJ, Barnett MJ, et al. Treatment of steroid resistant acute graft-versus-host disease with rabbit antithymocyte globulin. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:367-374.
- Nishimoto M, Nakamae H, Koh H, et al. Response-guided therapy for steroid-refractory acute GVHD starting with very-low-dose antithymocyte globulin. *Exp Hematol* 2015;43:177-179.
- Ali R, Ramdial J, Algaze S, Beitinjane A. The role of anti-thymocyte globulin or alemtuzumab-based serotherapy in the prophylaxis and management of graft-versus-host disease. *Biomedicines* 2017;5.
- U.S. Food and Drug Administration. Basiliximab Package Insert. 1998. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/basnov05129_8lb.pdf. Accessed January 14, 2020.
- Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus host disease. *Br J Haematol* 2005;130:568-574.
- U.S. Food and Drug Administration. Tacrolimus Package Insert. 1994. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050709s031lbl.pdf. Accessed February 6, 2020.
- U.S. Food and Drug Administration. Cyclosporine Package Insert. 1983. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050573s035,050574s043,050625s049lbl.pdf. Accessed February 6, 2020.
- Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1037-1042.
- Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:103-109.
- Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 2016;127:1502-1508.
- Torlen J, Ringden O, Garming-Legert K, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016;101:1417-1425.

- Al-Kadhimi Z, Gul Z, Abidi M, et al. Low incidence of severe cGvHD and late NRM in a phase II trial of thymoglobulin, tacrolimus and sirolimus for GvHD prevention. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1304-1310.
- Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood* 2014;124:1372-1377.
- Gao L, Liu J, Zhang Y, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease with short-term tacrolimus in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2017;57:27-36.
- Deeg HJ, Loughran TP, Jr., Storb R, et al. Treatment of human acute graft-versus-host disease with antithymocyte globulin and cyclosporine with or without methylprednisolone. *Transplantation* 1985;40:162-166.
- Kanamaru A, Takemoto Y, Kakishita E, et al. FK506 treatment of graft-versus-host disease developing or exacerbating during prophylaxis and therapy with cyclosporin and/or other immunosuppressants. Japanese FK506 BMT Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:885-889.
- Xhaard A, Launay M, Sicre de Fontbrune F, et al. A monocentric study of steroid-refractory acute graft-versus-host disease treatment with tacrolimus and mTOR inhibitor. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:86-92.
- U.S. Food and Drug Administration. Etanercept Package Insert. 1998. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s5569lbl.pdf. Accessed January 14, 2020.
- Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004;104:649-654.
- Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2007;82:45-52.
- Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1677-1686.
- Smith EP, Snieciński I, Dagis AC, et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of drug-resistant graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:27-37.
- Alcindor T, Gorgun G, Miller KB, et al. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in patients with extensive chronic graftversus- host disease. *Blood* 2001;98:1622-1625.
- Greinix HT, Knobler RM, Worel N, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006;91:405-408.
- Sakellari I, Gavrilaki E, Batsis I, et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: prospective single-center study. *J Clin Apher* 2018;33:654-660.
- Zhang H, Chen R, Cheng J, et al. Systematic review and metaanalysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroidrefractory acute GVHD. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:105-111.
- U.S. Food and Drug Administration. Infliximab Package Insert. 1998. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103772s5359lbl.pdf. Accessed January 29, 2020.

- Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2004;89:1352-1359.
- Yalniz FF, Hefazi M, McCullough K, et al. Safety and efficacy of infliximab therapy in the setting of steroid-refractory acute graft-versus host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1478-1484.
- -. Goral S, Helderman JH. Chapter 36 - Current and emerging maintenance immunosuppressive therapy. In: Himmelfarb J, Sayegh MH, eds. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation (Third Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2010:516-525.
- Hsieh A. mTOR: The master regulator. *Cell* 2012;149:955-957.
- -Dumont FJ, Su Q. Mechanism of action of the immunosuppressant rapamycin. *Life Sci* 1996;58:373-395.
- Armand P, Kim HT, Sainvil MM, et al. The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: a multicentre randomized trial. *Br J Haematol* 2016;173:96-104.
- Kornblit B, Maloney DG, Storer BE, et al. A randomized phase II trial of tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus after nonmyeloablative unrelated donor transplantation. *Haematologica* 2014;99:1624-1631.
- Pidala J, Kim J, Alsina M, et al. Prolonged sirolimus administration after allogeneic hematopoietic cell transplantation is associated with decreased risk for moderate-severe chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2015;100:970-977.
- Wang L, Gu Z, Zhai R, et al. The efficacy and safety of sirolimusbased graft-versus-host disease prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2015;55:2134-2141.
- Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 2001;72:1924-1929.
- Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1347-1351.
- Ghez D, Rubio MT, Maillard N, et al. Rapamycin for refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 2009;88:1081-1087.
- Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85-118.
- Furlong T, Martin P, Flowers ME, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:739-748.
- Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2004;73:56-61.
- Pidala J, Kim J, Perkins J, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:919-924.
- U.S. Food and Drug Administration. Pentostatin Package Insert. 2007. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020122s015lbl.pdf. Accessed January 29, 2020.
- Ragon BK, Mehta RS, Gulbis AM, et al. Pentostatin therapy for steroid-refractory acute graft versus host disease: identifying those who may benefit. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:315-325.

- Schmitt T, Luft T, Hegenbart U, et al. Pentostatin for treatment of steroid-refractory acute GVHD: a retrospective single-center analysis. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:580-585.
- Pidala J, Kim J, Roman-Diaz J, et al. Pentostatin as rescue therapy for glucocorticoid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Ann Transplant* 2010;15:21-29.
- Bolanos-Meade J, Jacobsohn DA, Margolis J, et al. Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2005;23:2661-2668.
- Poi MJ, Hofmeister CC, Johnston JS, et al. Standard pentostatin dose reductions in renal insufficiency are not adequate: selected patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:705-712.
- U.S. Food and Drug Administration. Tocilizumab Package Insert. 2010. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf. Accessed January 28, 2020.
- Imamura M, Hashino S, Kobayashi H, et al. Serum cytokine levels in bone marrow transplantation: synergistic interaction of interleukin-6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha in graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:745-751.
- Cavet J, Dickinson AM, Norden J, et al. Interferon-gamma and interleukin-6 gene polymorphisms associate with graft-versus-host disease in HLA-matched sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2001;98:1594-1600.
- Ganetsky A, Frey NV, Hexner EO, et al. Tocilizumab for the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease of the lower gastrointestinal tract. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:212-217.
- Gergis U, Arnason J, Yantiss R, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in a patient with refractory GI graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2010;28:e602-604.
- Yucebay F, Matthews C, Puto M, et al. Tocilizumab as first-line therapy for steroid-refractory acute graft-versus-host-disease: analysis of a single-center experience. *Leuk Lymphoma* 2019;60:2223-2229.
- Roddy JV, Haverkos BM, McBride A, et al. Tocilizumab for steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma* 2016;57:81-85.
- Drobyski WR, Pasquini M, Kovatovic K, et al. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1862-1868.
- Nahas MR, Soiffer RJ, Kim HT, et al. Phase 1 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2018;131:2836-2845.
- U.S. Food and Drug Administration. Abatacept Package Insert. 2005. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125118s171lbl.pdf. Accessed January 29, 2020.
- Nikiforow S, Kim HT, Bindra B, et al. Phase I study of alemtuzumab for therapy of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:804-811.
- Gutierrez-Aguirre CH, Cantu-Rodriguez OG, Borjas-Almaguer OD, et al. Effectiveness of subcutaneous low-dose alemtuzumab and rituximab combination therapy for steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2012;97:717-722.
- U.S. Food and Drug Administration. Belumosudil Package Insert. 2021. Available at: <https://www.rezurock.com/>. Accessed July 19, 2021.
- Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Fung JJ, et al. FK 506 rescue in chronic graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:3225-3227.

- Carnevale-Schianca F, Martin P, Sullivan K, et al. Changing from cyclosporine to tacrolimus as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:613-620
- Yanik GA, Mineishi S, Levine JE, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor: Enbrel (etanercept) for subacute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1044-1054.
- Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008;112:2667-2674.
- Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006;107:3074-3080.
- Malik MI, Litzow M, Hogan W, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res* 2014;49:100-106.
- U.S. Food and Drug Administration. Hydroxychloroquine Package Insert. 1955. Available at:
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051lbl.pdf. Accessed January 31, 2020.
- Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1-17.
- Gilman AL, Chan KW, Mogul A, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:327-334.
- Navajas EV, Krema H, Hammoudi DS, et al. Retinal toxicity of highdose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease. *Can J Ophthalmol* 2015;50:442-450.
- Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. *Blood* 2013;122:2539-2549.
- U.S. Food and Drug Administration. Ibrutinib Package Insert. 2013. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210563s000lbl.pdf. Accessed February 3, 2020.
- Waller EK, Miklos D, Cutler C, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy: 1-year update of a phase 1b/2 study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2002-2007.
- U.S. Food and Drug Administration. Imatinib Package Insert. 2001. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021588s024lbl.pdf. Accessed February 3, 2020.
- Baird K, Comis LE, Joe GO, et al. Imatinib mesylate for the treatment of steroid-refractory sclerotic-type cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1083-1090.
- Chen GL, Arai S, Flowers ME, et al. A phase 1 study of imatinib for corticosteroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease: response does not correlate with anti-PDGFRα antibodies. *Blood* 2011;118:4070-4078.
- Arai S, Pidala J, Pusic I, et al. A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation. *Clin Cancer Res* 2016;22:319-327.

- Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 2013;122:4111-4118.
- Koreth J, Kim HT, Jones KT, et al. Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2016;128:130-137.
- Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2011;365:2055-2066.
- Whangbo JS, Kim HT, Mirkovic N, et al. Dose-escalated interleukin-2 therapy for refractory chronic graft-versus-host disease in adults and children. *Blood Adv* 2019;3:2550-2561.
- -U.S. Food and Drug Administration. Methotrexate Package Insert.1972. Available at:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/011719s117lbl.pdf. Accessed February 4, 2020.
- Giaccone L, Martin P, Carpenter P, et al. Safety and potential efficacy of low-dose methotrexate for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:337-341.
- de Lavallade H, Mohty M, Faucher C, et al. Low-dose methotrexate as salvage therapy for refractory graft-versus-host disease after reducedintensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:1438-1440.
- Huang XJ, Jiang Q, Chen H, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:343-348
- Couriel DR, Saliba R, Escalon MP, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005;130:409-417.
- Jurado M, Vallejo C, Perez-Simon JA, et al. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:701-706.
- Lutz M, Kapp M, Einsele H, et al. Improvement of quality of life in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease treated with the mTOR inhibitor everolimus. *Clin Transplant* 2014;28:1410-1415.
- Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, et al. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1412-1418.
- Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:307-313.
- U.S. Food and Drug Administration. Rituximab Package Insert. 1997. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf.
 Accessed February 5, 2020.
- Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, et al. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1005-1013.
- Hill GR, Koyama M. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease, *Blood* 2020, Volume 136, Issue 4, Pages 418-428
- -www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DERM%2F72825&topicKey ve www.visualdx.com. adresinden erişilmiştir.

- Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang XN, Dickinson AM, Holler E (2017). "Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications". *Frontiers in Immunology* 2017. 8: 79.
- Xu CF, Zhu LX, Xu XM, Chen WC, Wu DP. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(14): 2262-2267.
- Slattery Craig, et al. Mechanisms of Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity in Chronic Allograft Injury. In book: *Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation* 2012. DOI:10.5772/25778
- Saunders RN, et al. Rapamycin in transplantation: A review of the evidence. *Kidney International*, Vol. 59 (2001), pp. 3–16
- Mohty M. Official journal of the Leukemia Society of America 2007, Leukemia Research Fund, UK 2 1: 387-1 394
- -<https://www.actemrahcp.com/coronavirus/mechanism-of-action.html> sitesinden 31.12.2023'te erişilmiştir.
- P. Asensi Canto et al. Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. *Transplantation and Cellular Therapy* 29 (2023) 556-566.
- Shlomchik WD, et al. Transplantation's Greatest Challenges: Advances in Chronic Graft-versus-Host Disease *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007. 13:2-10.
- Schaffer JV, et al. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: Expanding the sclerodermoid spectrum, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2005. Volume 53, Issue 4.
- Hymes SR, et al. Cutaneous Manifestations of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2006. 12:1101-1113 (2006)
- Bassim CW, Fassil H, Mays JW, et al. Oral Disease Profiles in Chronic Graft versus Host Disease. *Journal of Dental Research*. 2015;94(4):547-554.
- Batgi H, Dal MS, Erkurt MA, Kuku I, Kurtoglu E, Hindilerden IY, Kaya E, Berber I, Ulas T, Altuntas F. Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: A multicenter experience. *Transfus Apher Sci*. 2021 Oct;60(5):103242.
- Dal MS, Batgi H, Erkurt MA, Hindilerden IY, Kuku I, Kurtoglu E, Kaya E, Besisik SK, Berber I, Nalcaci M, Ulas T, Altuntas F. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: A retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci*. 2021 Oct;60(5):103243.
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli T, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F; REACH3 Investigators. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):228-238.
- Namdaroglu S, Kaya AH, Batgi H, Kayikci O, Dal MS, Iskender D, Kizil Cakar M, Tekgunduz E, Altuntas F. Impacts of post-transplantation cyclophosphamide treatment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Sci Rep*. 2019 Feb 14;9(1):2046.
- Kaya AH, Namdaroglu S, Kayikci Ö, Merdin A, Batgi H, Iskender D, Dal MS, Kızıl Çakar M, Tekgunduz E, Altuntas F. Impact of Guideline-Driven Approach in Follow-Up of Long-Term Complications After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant: Single Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2020 Jun;18(3):359-367.
- Bozdağ SC, Tekgündüz E, Altuntaş F. Treatment of acute graft versus host disease with mesenchymal stem cells: Questions and answers. *Transfus Apher Sci*. 2016 Feb;54(1):71-5.

- Sirinoglu Demiriz I, Tekgunduz E, Tetik A, Kayikci O, Altuntas F. Steroid refractory psoriasiform cutaneous graft versus host disease successfully treated by extracorporeal photopheresis: a case report. *Transfus Apher Sci.* 2013 Feb;48(1):109-11.
- Sari I, Altuntas F, Kocyigit I, Sisman Y, Eser B, Unal A, Fen T, Ferahbas A, Ozturk A, Unal A, Cetin M. The effect of budesonide mouthwash on oral chronic graft versus host disease. *Am J Hematol.* 2007 May;82(5):349-56.
- Cynthia Morata-Tarifa, María Del Mar Macías-Sánchez, Antonio Gutiérrez-Pizarra, Rosario Sanchez-Pernaute. Mesenchymal stromal cells for the prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease-a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Feb 18;11(1):64.
- Bertram Glass, Justin Hasenkamp, Anke Görlitz, Peter Dreger, Jörg Schubert, Gerald Wulf, Maike Nickelsen, Lorenz H. Truemper, Norbert Schmitz. Rituximab for Graft-Versus-Host-Disease-Prophylaxis after Allogeneic Stem Cell Transplantation Given as Treatment of High Risk Relapse of Aggressive Lymphoma: Results of a Randomized Phase II Study. *Blood.* 2008;112 (11):1974.
- MacMillan ML, Robin M, Harris AC, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):761-7.
- Newell LF, Holtan SG. Acute GVHD: think before you treat. *Hematology* 2021;642-7.
- www.nccn.org/nccn-guidelinesversion-5.2021/acute-graft-versus-hostdisease.
- Mankarious M, Matthews NC, Snowden JA, Alfred A. Extracorporeal Photopheresis (ECP) and the Potential of Novel Biomarkers in Optimizing Management of Acute and Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD). *Front. Immunol.*, 31 January 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00081>.
- Chen YB, Cutler CS. Biomarkers for acute GVHD: can we predict the unpredictable? *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 755–60.
- Holtan SG, MacMillan ML. A risk-adapted approach to acute GVHD to treatment: are we there yet? *Bone Marrow Transplantation* (2016) 51, 172–5.
- Levine JE, Braun TM, Harris AC, Holler E, Taylor A, Miller H, Magenau J, Weisdorf DJ, Ho VT, Bolaños-Meade J, Alousi AM, Ferrara JL; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol.* 2015 Jan;2(1):e21-9
- MacMillan ML, DeFor TE, Holtan SG, Rashidi A, Blazar BR, Weisdorf DJ. Validation of Minnesota acute graft-*versus*-host disease Risk Score. *Haematologica.* 2020 Jan 31;105(2):519-524.
- Major-Monfried H, Renteria AS, Pawarode A, Reddy P, Ayuk F, Holler E, Efebera YA, Hogan WJ, Wölfl M, Qayed M, Hexner EO, Wudhikarn K, Ordemann R, Young R, Shah J, Hartwell MJ, Chaudhry MS, Aziz M, Etra A, Yanik GA, Kröger N, Weber D, Chen YB, Nakamura R, Rösler W, Kitko CL, Harris AC, Pulsipher M, Reshef R, Kowalyk S, Morales G, Torres I, Özbek U, Ferrara JLM, Levine JE. MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD. *Blood.* 2018 Jun 21;131(25):2846-2855.
- Adom D, Rowan C, Adeniyi T, Yang J, Paczesny S. Biomarkers for Allogeneic HCT Outcomes. *Front Immunol.* 2020 Apr 21;11:673. doi: 10.3389/fimmu.2020.00673.
- Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, Nie L, Leong R, Ma L, Sheth C, Deisseroth A, Goldberg KB, Blumenthal GM, Pazdur R. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Oncologist.* 2020 Feb;25(2):e328-e334.

- Resende CB, Rezende BM, Bernardes PT, Teixeira GM, Teixeira MM, Pinho V, Bittencourt H. Alemtuzumab as graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis strategy in a developing country: lower rate of acute GVHD, increased risk of cytomegalovirus reactivation. *Braz J Med Biol Res.* 2017 Feb 9;50(2):e5566. doi: 10.1590/1414-431X20165566.
- Monzr M. Al Malki, Kaitlyn London, Janna Baez, Yu Akahoshi, William J. Hogan, Aaron Etra, Hannah Choe, Elizabeth Hexner, Amelia Langston, Sunil Abhyankar, Doris M. Ponce, Zachariah DeFilipp, Carrie L. Kitko, Kehinde Adekola, Ran Reshef, Francis Ayuk, Alexandra Capellini, Chantiya Chanswangphuwana, Matthias Eder, Gilbert Eng, Isha Gandhi, Stephan Grupp, Sigrun Gleich, Ernst Holler, Nora Rebeka Javorniczky, Stelios Kasikis, Steven Kowalyk, George Morales, Umut Özbek, Wolf Rösler, Nikolaos Spyrou, Gregory Yanik, Rachel Young, Yi-Bin Chen, Ryotaro Nakamura, James L. M. Ferrara, John E. Levine; Phase 2 study of natalizumab plus standard corticosteroid treatment for high-risk acute graft-versus-host disease. *Blood Adv* 2023; 7 (17): 5189–5198. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023009853>
- Paul J. Martin; How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood* 2020; 135 (19): 1630–1638. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000960>
- Kebriaei P. Adult human MSCs added to corticosteroid therapy for the treatment of acute GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(7):804.
- Le Blanc K. **Mesenchymal stem cells** for treatment of steroid-resistant, severe, acute GVHD: a phase II study. *Lancet* 2008 ;371:1579.
- Martin PJ. Prochymal improves response rates in patients with steroid-refractory acute GVHD involving the liver and gut: Results of a randomized, placebo-controlled, multicenter phase III trial in GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:S169-70.
- Ringden O et al. **MSC for treatment of therapy-resistant GVHD**. *Transplantation* 2006;81(10):1390.
- Kebriaei P. Adult human MSCs added to corticosteroid therapy for the treatment of acute GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(7):804.
- Gideon Steinbach, David Myerson, Ted A. Gooley, George B. McDonald ve Paul J. Martin, yayınlanmamış gözlemler, 10 Mayıs 2019.
- Lindemans CA, Calafiore M, Mertelsmann AM, O'Connor MH, Dudakov JA, Jenq RR, Velardi E, Young LF, Smith OM, Lawrence G, et al. Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration [J]. *Nature*. 2015;528(7583):560–564. doi: 10.1038/nature16460.
- Kim S, Ashami K, Lim S, Staser K, Vij K, Santhanam S, Ritchey J, Peterson S, Gao F, Ciorba MA, Cooper ML, DiPersio JF, Choi J. Baricitinib prevents GvHD by increasing Tregs via JAK3 and treats established GvHD by promoting intestinal tissue repair via EGFR. *Leukemia*. 2022 Jan;36(1):292-295. doi: 10.1038/s41375-021-01360-9.
- Mark A. Schroeder, Jaebok Choi, Himachandana Atluri, Jordan Atkins, Melinda Harding, Jeremy Eisele, Feng Gao, Ramzi Abboud, Camille Abboud, Amanda F. Cashen, Matthew Christopher, Todd A. Fehniger, Francesca Ferraro, Armin Ghobadi, Meagan A. Jacoby, Iskra Pusic, Keith E Stockerl-Goldstein, Geoffrey L. Uy, Ravi Vij, Matthew J Walter, Peter Westervelt, John F. DiPersio; Phase I Study of Baricitinib Gvhd Prophylaxis in HLA-Matched, Peripheral Blood Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1875–1876. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157214>

- Noa G. Holtzman, Annie Im, Alen Ostojic, Lauren M. Curtis, Laura Parsons-Wandell, Jeannette Nashed, Cody Peer, William D. Figg, M. Teresa Magone, Edward W Cowen, Jacqueline W Mays, Frances T. Hakim, Jeremy J. Rose, Marie C Pouzelles, Naomi Taylor, Steven Z. Pavletic,
- Efficacy and Safety of Baricitinib in Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD): Preliminary Analysis Results of a Phase 1/2 Study. *Blood* 2020;136 (Supplement 1):1
- Miklos DB, Abu Zaid M, Cooney JP, Albring JC, Flowers M, Skarbnik AP, Yakoub-Agha I, Ko BS, Bruno B, Waller EK, Yared J, Sohn SK, Bulabois CE, Teshima T, Jacobsohn D, Greinix H, Mokatrinn A, Lee Y, Wahlstrom JT, Styles L, Socie G. Ibrutinib for First-Line Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results From the Randomized Phase III iNTEGRATE Study. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 1;41(10):1876-1887. doi: 10.1200/JCO.22.00509.
- David Miklos, Corey S. Cutler, Mukta Arora, Edmund K. Waller, Madan Jagasia, Iskra Pusic, Mary E. Flowers, Aaron C. Logan, Ryotaro Nakamura, Bruce R. Blazar, Yunfeng Li, Stephen Chang, Indu Lal, Jason Dubovsky, Danelle F. James, Lori Styles, Samantha Jaglowski; Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* 2017; 130 (21): 2243–2250. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793786>
- Aleksandr Lazaryan, Stephanie Lee, Mukta Arora, Jongphil Kim, Brian Christopher Betts, Farhad Khimani, Taiga Nishihori, Nelli Bejanyan, Hien Liu, Mohamed A. Kharfan-Dabaja, Frederick L. Locke, Rebecca Gonzalez, Michael D. Jain, Marco L. Davila, Lia Elena Perez, Asmita Mishra, Ariel Perez Perez, Karlie Balke, Ernesto Ayala, Leonel Ochoa, Omar Castaneda Puglianini, Rawan Faramand, Melissa Alsina, Hany Elmariah, Michael L. Nieder, Hugo Fernandez, Claudio Anasetti, Joseph A. Pidala; A phase 2 multicenter trial of ofatumumab and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood Adv* 2022; 6 (1): 259–269. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005552>
- Cutler C, Kim HT, Banna HE, et al. Effective prevention of steroid-requiring chronic graft-vs.-host disease with B cell depletion: a randomized, placebo-controlled trial. *Blood.* 2023;142(suppl 1):649. doi:10.1182/blood-2023-180142
- Dong Won Baek, Joon Ho Moon, Jae-Sook Ahn, Seong Kyu Park, Ik Chan Song, Ho-Sup Lee, Won Sik Lee, Jong Ho Won, Hong Ghi Lee, June-Won Cheong, Yeung-Chul Mun, Chul W. Jung, Je-Hwan Lee, Hyeoung-Joon Kim, Sang Kyun Sohn. Multicenter Phase II Study to Evaluate Therapeutic Efficacy of Imatinib Mesylate in Patients with Steroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 2889.
- Pidala J, Jaglowski S, Im A, Chen G, Onstad L, Storer B, Kurukulasuriya C, Lee SJ. Carfilzomib for Treatment of Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Chronic GVHD Consortium Pilot Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Feb;26(2):278-284. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.09.002.
- Busca A, Saroglia EM, Lanino E, Manfredini L, Uderzo C, Nicolini B, Messina C, Rabusin M, Miniero R. Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000 May;25(10):1067-71. doi: 10.1038/sj.bmt.1702410.
- Pidala J, Bhatt VR, Hamilton B, Pusic I, Wood WA, Onstad L, Hall AM, Storer B, Lee SJ. Ixazomib for Treatment of Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Chronic GVHD Consortium Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Sep;26(9):1612-1619. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.05.015.

- Kreft A, Hippe K, Wagner-Drouet EM, Ries I, Kandulski A, Bu"ttner-Herold M, et al. An investigation of the diagnostic, predictive, and prognostic impacts of three colonic biopsy grading systems for acute graft versus host disease. PLoS ONE 2021. 16(8): e0256543.
- Park SE, Lee JY, Shin SJ, Kim CW, Kim SS. Cyclosporine-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Patient with Pemphigus Vulgaris. Ann Dermatol. 2015 Aug;27(4):454-6.
- Li X., Gao Q., Feng Y. and Zhang X., Developing role of B cells in the pathogenesis and treatment of chronic GVHD. Br J Haematol 2019, 184: 323-336.
- Carlberg V., Simons E., Delano S., Huang J.T. (2018). Pediatric Graft-Versus-Host Disease. In: Huang, J., Coughlin, C. (eds) Skin Tumors and Reactions to Cancer Therapy in Children. Springer, Cham.
- Nassar A; Tabbara KF; Aljurf M. Ocular manifestations of graft-versus-host disease. Saudi Journal of Ophthalmology 2013. 27(3):215-22
- Braun LM and Zeiser R. Kinase Inhibition as Treatment for Acute and Chronic Graft-Verus-Host Disease. Front. Immunol 2021. 12:760199.