



Ferout®

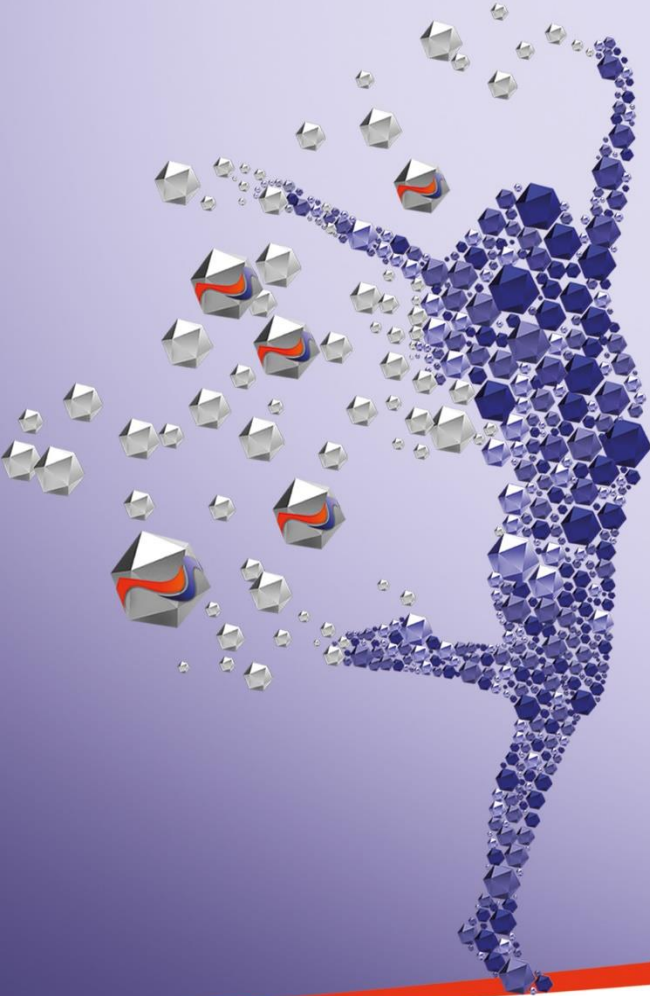
Deferasiroks
90 mg - 180 mg - 360 mg

FİLM KAPLI
TABLET



26-27 ARALIK 2020 8. BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

SANAL SEMPOZYUM KONUŞMA ÖZETLERİ KİTABI



Ürün Bilgisi'ne karekodu okutarak erişebilir veya firmamız ile iletişime geçebilirsiniz.

▼ Bu ilaç ek izleme tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri gerekmektedir.

aris
ali raif ilaç sanayi

www.aliraif.com.tr

BİLİMSEL PROGRAM

26 Aralık 2020 Cumartesi

09.45-10.00

Açılış Konuşması

10.00-11.45

1.Oturum: M.Myeloma ve Kronik Lenfositer Lösemi

Oturum Başkanı: Muhit Özcan

10.00-10.45

M.Myelomalı Hastaları Nasıl Tedavi Edelim?

Ali Zahit Bolaman

10.45-11.30

Kronik Lenfositer Lösemi

Şehmus Ertop

11.30-11.45

Tartışma

11.45-12.00

ARA

12.00-12.30

Eczacıbaşı Uydu Sempozyumu- Hedefe Yönelik Kanser Tedavilerinde İlk: KML'de İmatinib

Oturum başkanı: Oktay Bilgir

Konuşmacı :İsmet Aydoğdu

12.30-14.15

2.Oturum: Kronik Myelositer Lösemi ve Myelodisplastik Sendrom

Oturum Başkanı: Gülsüm Özet

12.30-13.15

Kronik Myelositer Lösemi

Orhan Ayyıldız

13.15-14.00

Myelodisplastik Sendrom Tedavisinde Alternatifler ve Deferosirox

Cengiz Ceylan

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

| | |
|--------------------|--|
| 14.00 – 14.15 | Tartışma |
| 14.15-14.30 | ARA |
| 14.30-15.00 | Nobel Uydu Sempozyumu-Transfüzyon Bağımlı ve Bağımsız MDS Hastalarında Selasyon Tedavi Yaklaşımları Oturum Başkanı:Serdar Bedii Omay Konuşmacı:Birol Güvenç |
| 15.00-17.30 | 3.Oturum: Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar Oturum Başkanı: Şehmus Ertop |
| 15.00-15.30 | Polistemia Vera Tuba Çetintepe |
| 15.30-16.00 | Myelofibrozis Demet Çekdemir |
| 16.00-16.30 | Esansiyel Trombositemi Şerife Solmaz |
| 16.30-17.00 | Aplastik Anemi Fusun Gediz |
| 17.00 – 17.30 | Tartışma |

| | |
|--------------------|---|
| 10.00-11.45 | 4.Oturum: Lenfomalar |
| | Oturum Başkanı: Mutlu Arat |
| 10.00-10.45 | Hodgkin Lenfoma Tedaviye Genel Bakış |
| | Ali Ünal |
| 10.45-11.30 | Non-Hodgkin Lenfomaların Tedavilerine Genel Bakış |
| | Selami Kocak Toprak |
| 11.30-11.45 | Tartışma |
| 11.45-12.00 | ARA |
| 12.00-13.15 | 5.Oturum: Akut Lösemiler |
| | Oturum Başkanı: Fevzi Altuntaş |
| 12.00-12.30 | Akut Myelositer Lösemi |
| | İrfan Yavaşoğlu |
| 12.30-13.00 | Akut Lenfositer Lösemi |
| | Rafet Eren |
| 13.00-13.15 | Tartışma |
| 13.15-13.30 | ARA |

13.30–14.00 **Gilead Uydu Sempozyumu-- Hematolojik Maligniteli Hastaların İnvaziv**

Fungal Enfeksiyonların Yönetiminde 30 Yıllık Deneyimin Yeri

Oturum başkanı:Güray Saydam

Konuşmacı:Nur Soyer

14.00-15.30

6.Oturum: Trombositopeniler

Oturum Başkanı:Mustafa Nuri Yenerel

14.00-14.45

Mikroanjipatik Trombositopeniler

Sibel Kabukçu Hacıoğlu

14.45-15.15

Otoimmün Trombositopeniler

Gülsüm Çağlıyan

15.15–15.30

Tartışma

15.30-15.45

ARA

15.45-16.15

7.Oturum: Akılcı İlaç Kullanımı (Hematoloji-Onkoloji Pratiğinde Polifarmasi ve İlaç-ilaç Etkileşimlerine Bakış)

Oturum Başkanı: Arif Yüksel

Konuşmacı: İsmail Yılmaz

16.15-16.45

Konsina Uydu Sempozyumu - Xagrilyn ile Hayat Damarlarında Aksın!(

Esansiyel Trombositemide Güncel Yaklaşımlar ve Xagrilyn)

Oturum Başkanı:Oktay Bilgir

Konuşmacı:Cansu Atmaca Mutlu

16.45-17.45

8. Oturum: Sözlü Bildiriler

Oturum Başkanı: Mehmet Sinan Dal

17.45-18.00

Kapanış

İÇİNDEKİLER

| KONU | KONUŞMACI | SAYFA |
|--|------------------------|---------|
| Bilimsel Program | | 2 - 6 |
| Kronik Lenfositler Lösemi | Şehmus Ertop | 7 |
| Kronik Myelositer Lösemi | Orhan Ayyıldız | 8 - 11 |
| Myelodisplastik Sendrom Tedavisinde Alternatifler ve Deferosirox | Cengiz Ceylan | 12 - 13 |
| Polistemia Vera | Tuba Çetintepe | 14 - 15 |
| Esansiyel Trombositemi | Şerife Solmaz | 16 |
| Aplastik Anemi | Füsün Gediz | 17 |
| Hodgkin Lenfoma Tedaviye Genel Bakış | Ali Ünal | 18 |
| Non-Hodgkin Lenfomaların Tedavilerine Genel Bakış | Selami Kocak Toprak | 19 - 21 |
| Akut Myelositer Lösemi | İrfan Yavaşoğlu | 22 |
| Akut Lenfositler Lösemi | Rafet Eren | 23 - 24 |
| Mikroanjipatik Trombositopeniler | Sibel Kabukçu Hacıoğlu | 25 - 26 |
| Otoimmün Trombositopeniler | Gülsüm Çağlıyan | 27 |
| Akılci İlaç Kullanımı(Hematoloji-Onkoloji Pratiğinde Polifarmasi ve İlaç-ilaç Etkileşimlerine Bakış) | İsmail Yılmaz | 28 - 29 |

26-27 ARALIK 2020
8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ

Prof.Dr.Şehmus ERTOP

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp fakültesi/ İç Hastalıkları/ Hematoloji Bilim Dalı

Kronik lenfositik lösemili (KLL) bir hastayı tedavi eden hematologlar, hızla gelişen bir alanda en uygun terapötik rejimi seçme zor göreviyle karşı karşıyadır. Hedeflenen ajanların ve immünoterapilerin kullanılmasına yol açan gelişmiş hastalık biyolojisi bilgisi ile KLL'li hastaların tedavisinde önemli ilerleme kaydedilmiştir. Fludarabin-siklofosamid-rituksimab (FCR) gibi kemo-immünoterapi (KIT) rejimleri, 17p delesyonu veya TP53 mutasyonu olmaksızın mutasyona uğramış IGHV'si olan genç, fit bir hastanın ilk tedavi seçeneği için makul bir tedavi seçeneği olmaya devam ederken, Birkaç yeni hedefli ilacın yakın zamanda kullanımının ilk basamakta onaylanması önemli bir gelişmedir. Şimdilerde Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri (ibrutinib ve acalabrutinib), BCL-2 inhibitörü (Venetoklaks) ile birlikte bir monoklonal antikör ilavesiyle veya eklenmeden ilk tercih kullanım için önerilmektedir. . Bu yeni ajanlar, dikkat çekici etkinlikleri, remisyon süreleri ve güvenlik profilleri nedeniyle tercih edilen terapötik müdahaleler haline gelmektedir. Mevcut ilaçların giderek artan bir oran ile kullanıma alınması ile optimum tedavi stratejisinin doğru seçimi, uzun vadeli remisyonlar elde etmek için çok önemlidir. Ancak; optimize edilmiş hasta seçimi ve toksisitenin azaltılması dahil olmak üzere KLL'li bir hastada ilk ön basamak tedaviyi seçmenin zorluğu halen en önemli problem olarak önemini korumaktadır.

KİT'nin ilk kullanımından sonra nükseden / refrakter KLL hastalarını tedavi etmek ve mevcut terapötiklerden doğru rejimi seçmenin zorluklarını halen mevcuttur ve ileri araştırmaları gerektirir. Nükseden KLL yönetim stratejileri; önemli güncel bulguları ve çalışmalar dikkate alınarak hasta ve hastalık özellikleri ile birlikte değerlendirilmeli ve her hasta özelinde tedavi seçimi yapılmalıdır. (Yüksek riskli prognostik belirteçler, komorbiditeler, time-limited-sürel- ya da sürekli tedavi gibi)

İlk tedaviyi takiben nükseden sonra tedavi gerektiren hastalar için tedavi stratejilerini yeni hedefli ajanlarla güncel sıralama verilerinin - yeni ajanlarla ilk ön tedavi sonrası tedavinin gözden geçirilmesi ile her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Ümit vaad eden BTKi tedavi sürecinde intolerans/yanıtsızlık gelişmesine karşılık hastalık ilerleme gösterirse hastaya yapılması gerekenler de ayrıca önem arz etmektedir. Klinik kanıta ve uzman görüşüne dayalı tedavi önerileri, sabit /sürel rejimden sonra tedavi veya relaps sırasında ilerleme gösteren hastalar da yeni tedavi önerileri mutlaka göz önüne alınmalı ve gerekirse bu hastaların klinik araştırmalara katılması özendirilmelidir. Ayrıca halen devam eden ya da gelecekteki araştırmalar sonuçları de hastalık tedavisi için değerlendirilmelidir.

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

KRONİK MYELOİD LÖSEMI

Prof.Dr. Orhan Ayyıldız

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD/Diyarbakır

Kronik Myeloid lösemi (KML); matür ve progenitör granülositlerin disregüle / kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize pluripotent kök hücrelerin klonal myeloproliferatif bir neoplazmidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamalarda miyeloproliferatif bir neoplazi olarak tanımlanmıştır. Kemik iliğinde ve periferik kanda myeloid hücrelerin (nötrofil, bazofil, eozinofil), eritrositlerin ve trombositlerin kontrolsüz artışı sözkonusudur. Genellikle kronik fazda başvuran KML yıllar içerisinde AML (vakaların 2/3'ü) ve ALL (vakaların 1/3'ü) ye tranforme olabilir. Vakaların %95'inden fazlasında patogeneze 1960'lı yıllarda tespit edilen Philadelphia (Ph) t(9;22) kromozomu sorumludur. t(9;22) translokasyonundan kaynaklanan tek bir kromozom anormalliği, anormal bir füzyon proteini olan 210 Kd ağırlığında BCR-ABL tirozin kinazın oluşumuna yol açar. BCR-ABL tirozin kinaz enzimi bir hematopoetik öncül hücreyi malign bir klona dönüştüren anormal, sonradan gelişen bir onkogenik füzyon proteinidir. Bcr/abl bölgesindeki kırılmalara göre ayrıca p210 kd ve p230 kd olan bcr/abl tipleri de vardır ancak bunlar sırasıyla ALL(Akut lenfoblastik lösemi) ve KNL(Kronik nötrofilik lösemi) hastalığında daha anlamlıdır.

KML ilk olarak 1845 yılında lökositoz, masif splenomegali ve splenomegalinin nedenini açıklayacak başka bir etiyojinin saptanmadığı iki hastada tarif edilmiştir. KML bir erişkin ileri yaş lösemisi (40-60 yaşlar) olsa da her yaşta görülebilir. Erişkin lösemilerinin yaklaşık % 15-20 sini oluşturur. Görülme sıklığı yılda 1-2/100.000 vakadır. Hafif derecede erkeklerde daha sık görülür (E/M:3/2). Etiyolojisi bilinmemekte, kesin olmamakla beraber yüksek doz radyasyon maruziyeti suçlanmıştır. Lökositoz ve splenomegali ile genellikle başvuran KML hastalığının Kronik, akselere ve blastik olmak üzere 3 klinik fazı vardır. Genel durum kötüleşmesi, halsizlik, yaygın kemik ağrıları, anemi ve trombositopeni varlığında düşünülmesi gereken klinik durumlar akselere veya blastik fazdır. Bugün itibarıyla mevcut Tirozin kinaz inhibitörleri tedavilerine %95 ten fazla oranda hematolojik yanıt veren ve uzun yıllar süren yanıtları olan Kronik fazın aksine, akselere ve blastik fazlarda hem bu tedavilere yanıtlar belirgin olarak düşmekte hemde yaşam süreleri kısalmaktadır. 1900'lü yıllardan bu yana KML de tedavi tarihçesine bakacak olursak sırasıyla Fowler's solusyonu (arsenik), radyoterapi, busulfan, hidroksiüre, transplantasyon, İnterferon ve son olarak TKİ inhibitörü İmatinib'in (İB) 2000'li yılların başında tedaviye girmesiyle hastalığın tedavisinde çok fazla yol alındı. İmatinibi takiben dastatinib, nilotinib ve bosutinib gibi 2.kuşak TKİ ler ve son olarak Ponatinib gibi 3.kuşak TKİ gündeme gelmiştir. TKİ lerinin keşfinden önce 40 yaşın altında KML lerde ilk tedavi olan Allokit ise günümüzde artık son tedavi alternatifi olarak TKİ'lere yanıt vermeyen/intolere KF, ayrıca akselere ve blastik fazda tüm hastalara ancak uygulanan bir tedavi haline gelmiştir.

KML'de Tedavi:

26-27 ARALIK 2020
8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

İmatinib: 400 mg (nadiren 800 mg' a çıkılabilir) günde tek doz.: Önemli yan etkileri bulantı/kusma, sıvı retansiyonu (özellikle yüzde ve ayak bileği bölgelerinde), eklem/kas ağrıları..

Nilotinib: 2x300 mg (Türkiyede 2x400 mg olarak kullanılıyor, tabletleri 200 mg'dır.) günde 2 kez. : İmatinibe benzer ilaveten transaminaz ve lipaz yükselmesi, pankreatit. QT uzamasına dikkat etmeli

Dasatinib: 100 mg/gün kronik fazda, 140 mg diğer fazlarda. Günde tek doz.: İmatinibe benzer ilaveten plevral effüzyon, diyare. QT uzamasına dikkat etmeli

Bosutinib: 400 veya 500 mg tek doz : imatinibe benzer ilaveten %85 vakada özellikle ilk hafta görülen diyare..

Ponatinib:15-45 mg tek doz (Bugün için T315I tipi mutasyonda tek etkili TKI'dır). Döküntü, bulantı, kabızlık. En korkulan yan etki kardiyak yan etki, Mİ

Diğer tedaviler:

Asciminib (bcr/abl'nin myristol pocket- STAMP bölge inhibitörü). 141 KML hastasında faz I çalışmada daha önce en az 2 seri TKI almış hastalarda etkili ve güvenli bulunmuştur.

Axitinib: RCC'de kullanılan bu ajan T315I mutant KML de de etkili bulunmuştur.

Omecataxin: Ülkemizde yok, diğer adı homoharringtonindir.Çin menşeli bir ilaçtır.

Allotransplant: Bu tedavi sıralamalarına yanıt vermeyen KF, akselere veya blastik fazda hala tedavi alternatifidir.

Araştırma safhasında olanlar:

Leukemic stem cells (LSCs)'i hedefleyenler:

-JAK2 and STAT5 pathways: ruxolitinib

-PPAR γ inhibitörleri: pioglitazone

-Autophagy inhibitorleri: hydroxychloroquine

-Immün aktivasyon: IFN α , IL-1 receptor antagonistleri, diğerleri

TEDAVİ YANITLARI VE YÖNETİMİ:

Ülkemizde 1.basamakta sadece İB'in kullanım onayı var. ABD ve AB de ise İB'e ilave olarak dasatinib, nilotinib ve bosutinibin 1.basamak tedaviye onayı vardır. Radotinib isimli başka bir TKI'ne ise sadece Güney Korede onay vardır.Ülkemizde ise İB'e yanıtız veya intoler olduğunda veya İB'e yanıt kaybı sonrasında 2.basamak TKI'ler kullanılabilir. NCCN rehberinde intermediate ve yüksek riske sahip KML hastalarında 2.kuşak TKI'leri tercih edilmektedir. Hematolojik yanıt bakımından tüm TKI'lar KF KML de benzer sonuçlara yani %95 ten fazla hematolojik tam yanıtlara sahiptir. Ancak Moleküler yanıt ve derin moleküler yanıtlara ilk 3 veya ilk 6 ayda ulaşmak bakımından 2.kuşak TKI'lar daha yüksek yanıtlara sahiptir. Bu erken yanıtların uzun dönem moleküler yanıtlar ve klinik progresyon üzerinde de olumlu etkisi vardır.Bunlarda aynı zamanda akselere ve blastik faza geçiş daha geçtir. Kronik faz KML'de 1.basamak tedavide tedaviye derin yanıtlar bakımından 1.kuşak ile 2.kuşak TKI'lerin karşılaştırıldığı çalışmalarda 2.kuşak TKI'lerde 1.yılda MMR 'a ulaşmada 2.kuşakların başarı oranı İB'ten daha fazladır. Ancak ilerleyen yıllarda bu oran birbirine

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

yaklaşmaktadır. Erken moleküler yanıtların (3. ve 6. aylarda) PFS ve OS üzerine %10 ve %15 gibi olumlu artı etkisinin olduğu ve bunun kullanılan TKI den bağımsız olduğu bugün için söyleniyor. İB başarısızlığı / intoleransı sonrası 2.kuşak kullanımında %50 ye varan CCR elde edilebilmektedir. Bu dönemde de 3. ve 6.ayda elde edilen erken yanıtların bu hasta grubunda da iyi prognozla ilgili olduğu gösterilmiştir.

TKI'lerin tümünün kullanımında hem pozoloji, hem kullanım ilkeleri, etkileşim halinde olabilecekleri gıda ve ilaçlar , hastanın düzenli kullanması ve hem de yan etki yönetiminin önemi büyüktür. Özellikle 2.kuşak TKI'lerini kullanırken önemli ve farklı hatta ölümcül yan etkileri de düşünmekte yarar var.

TKI'lerin kullanılmaya başlandığı son 20 yılda risk skorlamasına göre alt grup analizi ve klinik faz ayrımı yapmadan genel olarak KML'de 10 yılı aşan 20 yılları bulan yaşam sürelerini konuşmaya başladık. TKI'lerinin olmadığı geçmişte 1.basamak tedavi olan Allokit tedavisi ise günümüzde en son tercih basamağına gerilemiştir. Başlangıçta yüksek risk skoruna sahip hastalarda bile halen Allokit'in ilk tercih olup olmadığı tartışmalıdır.

On yılları bulan yaşam süreleri nedeniyle önemli bir sorun olan uzun süreli ilaç kullanımının getirdiği, hastada bezginlik, ilacı unutma, yan etkiler, maliyet, hastanın gebe kalmak istemesi gibi sorunlar bu hastalarda ilacı kesebiliriz, keseceksek ne zaman keselim sorusunu da gündeme getirmiştir. Gerek hasta kaynaklı, gerek gebelik nedeniyle ilaç kesmelerde görüldü ki ilacı kesen hastaların yaklaşık yarısında kısa sürede nüks gelişmektedir ve bunların önemli bir kısmı tekrar başlanan tedavilere yanıt vermektedir. Bu konuda yapılan pek çok çalışma neticesinde geline nokta hem ELN hemde NCCN rehberlerinde ufak tefek farklılıklar olmakla beraber ilacı kesmek için hastanın kronik fazda olması, en az 3-5 sene süreyle TKI almış olması bunun da en az 2 senesini derin moleküler yanıtı (MR4) olarak geçirmiş olması (3 ay arayla ölçülmüş 4 kez), TKI ü değiştirmemiş olması, takiplere gelebilecek bir hasta olması vs. durumunda kesilebileceği kabul edilmektedir. 2017 yılının Aralık ayında FDA nilotinib kullanan hastalarda ilacı kesmeye onay verdi.

Sonuç olarak gerek Ph kromozomunun keşfedildiği ilk kanser olması, gerekse yıllar sonra bcr/abl tirozin kinazın keşfi ve yine birkaç yıl sonra bcr/abl'nin inhibe edilmesi ile tüm kanserlerde hedefe yönelik tedavilere öncü olması nedeniyle KML dünya tıbbına çok önemli katkıları olan bir hastalık olmuştur. Bu tedavi sonrasında tüm hekimler kanserin artık sitotoksik olmayan yöntemlerle de tedavi edilebileceğini, hatta kür dahi sağlanabileceğini görme imkanına kavuştu.

KAYNAKLAR:

1. Hochhaus A, Baccarani M, Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia volume 34, pages 966–984. (2020)
2. NCCN guidelines version 2. 2021
3. Ping Chong Bee¹, MMed, Veera Sekaran², MPath, et al. The predictive value of early molecular response in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib in a single real-world medical centre in a developing country. Singapore Med J 2017; 58(3): 150-154.
4. Timothy P. Hughes, Eduardo Munhoz, Marco Aurelio Salvino, Tee Chuan Ong, et al. Nilotinib dose-optimization in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia in chronic phase: final results from ENESTxtnd. Br J Haematol, 2017, 179, 219–22 .

5. Jorge E. Cortes , Giuseppe Saglio , Hagop M. Kantarjian , Michele Baccarani. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol, 2016
6. François-Xavier Mahon, Delphine Réa, Joëlle Guilhot, François Guilhot, Françoise Huguet, Franck Nicolini, Laurence Legros, Aude Charbonnier, Agnès Guerci, Bruno Varet, Gabriel Etienne, Josy Reiffers, Philippe Rousselot, Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010 Nov;11(11):1029-35.
7. Vivian G. Oehler. First-generation vs second-generation tyrosine kinase inhibitors: which is best at diagnosis of chronic phase chronic myeloid leukemia? Hematology 2020 | ASH Education Program 228-236
8. Timothy P Hughes 1, Michael J Mauro 1, Jorge E Cortes et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2315-2326.

Doç. Dr. Cengiz CEYLAN

SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Hematoloji Kliniği

MDS' nin 1963 yılından günümüze kadar smoldering lösemi tanımlamasıyla başlayan yolculuğuna bakacak olursak 1982'de FAB sınıflamasına göre alt tipleri belirlemeye başladığında büyük yol aldığını görüyoruz. 2016 yılında ise, WHO çeşitli mutasyonların saptanmasıyla önemli değişiklikler yaparak son tanımlamaları yayınladılar (1). Burada önemli değişikliklerden biri çoklu displazi ve blast artışı olmayan alt tiplerde ring sideroblast düzeyi > % 15 veya SFB3B1 mutasyonu olanlarda ring sideroblast yüzdesi > % 5 olması tanı için yeterli olarak görüldü. MDS'ye yönelik mutasyonların içinde % 25-30 oranında izlenen SF3B1 mutasyonunun yanısıra % 4-6 oranında izlenen IDH1/IDH2 mutasyonları ile ilişkili yeni tedavi ilaç çalışmaları yapılmakta ve luspatercept gibi TGF β 1 inhibitörü ilaçlar düşük riskli hastalarda ve SF3B1 mutasyonu pozitif hastalarda onay alıp kullanılmaya başlanmıştır. MDS hastalarında kronik anemiye tedavi etmek için yapılan uzun süreli transfüzyonlar bazı dezavantajlara neden olmaktadır. Zamanla transfüzyonlar ile alınan demir sonucunda organ hasarı riskleri ortaya çıkmakta olup şelasyon tedavilerine gerek duyulmaktadır. Hb değeri 10 g/dl altında olan hastalar belirgin halsizlik göstermekte olup yaşam kaliteleride bozulmaktadır (2). Eritropoezis stimüle edici ilaçlar Hb değerini artırmak için düşük riskli hastalarda kullanılmakta ve rekombinant insan eritropoetin, uzun etkili darbopoetin % 30-70 oranında hb yüksekliği oluşturmaktadırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Eritropoetin düzeyi <200 U olanlarda % 60 oranında yanıt alınması bu düzeyler altında tedavi başlanması açısından önemli duruma gelmiştir.(3) Yaşlı MDS hastalarında demir yüküne bağlı olarak vasküler hasar, kalp yetmezliği, infeksiyonlar ve karaciğer yetmezliği gibi bozukluklar önemli komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Demir yükü ayrıca oksidatif stress bozukluğu sonucunda kök hücre mutasyonlarına neden olabilmekte, genomik instabilite ve klonal mutasyon sonucunda akut myeloid lösemiye dönüşüm artmaktadır.. Şelasyon yapılan hastalarda yaşam süresi üzerine etkilerinin olduğu pek çok retrospektif çalışma mevcut olup deferasiroks bu hastalarda etkili olmaktadır. Zeidan ve ark. 4226 hastada DFX etkinliğini değerlendirmişler. Şelasyon yapılan hastalarda yapılmayanlara göre ortalama yaşam süresi 110 aya karşılık 47 olarak saptamışlardır (4). Ancak hem şelasyon hemde yeni tedaviler açısından prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Referanslar

- 1.Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982;51(2):189–99.
- 2.Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. Vox Sang. 2009;97(3):185–97.
- 3.Park S, Kelaidi C, Sapena R, Vassilieff D, Beyne- Rauzy O, Coiteux V, Vey N, Ravoet C, Cheze S, Rose C, Legros L, Stamatoullas A, Escoffre-Barbe M, Guerci A, Chaury MP, Fenaux P, Dreyfus F. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. Leuk Res. 2010a;34(11):1430–6.

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

4. Zeidan AM, Hendrick F, Friedman E, Gore SD, Baer MR, Sasane M, et al. Deferasirox is associated with reduced mortality risk in a Medicare population with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(21):426.

POLİSTEMİA VERA

Dr. Tuba Çetintepe
Yeşilyurt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Polisitemiya vera (PV), BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklar arasında yer alan kan hücrelerinde başta eritroid seri olmak üzere, değişken oranda granülosit ve trombositlerin de kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal bir hastalıktır. JAK2 proteininin otoinhibitör psödokinaz bölgesinde gelişen bir mutasyon olan V617F mutasyonu vakaların %96'sında bulunmaktadır. Hastaların %2-3 ünde Jak2 exon 12 mutasyonu bulunmakla beraber % 50 üzerinde hastada ileri jenerasyon sekanslama yöntemleri ile bir veya daha fazla mutasyon saptanmıştır; bunlar içinde en sıklıkla gözlenenler ise TET2 ve ASXL mutasyonlarıdır. Düşük EPO seviyeleri PV için oldukça spesifiktir ve normalin üzerindeki seviyeler sekonder eritrositoz olduğunu düşündürür.

2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen PV tanı ölçütlerine göre tanı için 3 majör ölçütün tamamı veya ilk 2 majör ölçüt ile minör ölçütün varlığı gerekir.

Majör ölçütler: 1. Hemoglobün erkek için >16,5 g/dL, kadın için >16 g/dL veya hematokrit erkek için >%49 kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi, 2. Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin myeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği 3. JAK2 mutasyonu varlığı

Minör ölçüt: Subnormal serum eritropoetin düzeyi

PV asemptomatik olabileceği gibi, halsizlik, baş ağrısı, duş sonrası kaşıntı, ellerde ve ayaklarda ağırlı parasteziler (eritromelalji), terleme, kilo kaybı gözlenebilir. Vakaların bir kısmına splenomegali eşlik eder. Polisitemia vera hastalarının sağkalımı yaklaşık 15-20 yıl civarındadır, 60 yaş altında bu süre 24 yıla kadar uzar. Buna rağmen sağlıklı popülasyona göre sağkalımın azaldığı gösterilmiştir. Myelofibrosise progresyon gösterebileceği gibi, yirmi yılda lösemik transformasyon görülme sıklığı %10'un altındadır.

PV da görülebilen en önemli komplikasyonlardan biri trombohemorajik olaylardır. Tromboz öyküsü ve 60 yaşın üzerinde olan hastalar yüksek riskli hastalardır. Düşük riskli hastalar düşük doz aspirin ve flebotomi ile takip edilir. Yüksek riskli hastalara sitoredüktif tedavi gerekir. Tüm hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altında tutulmalıdır. Trombosit sayısı > 1.500.000/µl olan hastalar, ilerleyici lökositozu olan hastalar, flebotomiyi kaldıramayan veya çok sık flebotomi gerektiren hastalar, ciddi semptomları olan hastalara

26-27 ARALIK 2020
8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

yüksek riskli olmasa da sitoredüktif tedavi başlanabilir. Tedavide hidroksiüre, interferon busulfan, ruxolitinib seçenekleri mevcuttur. PV tedavisi ile semptomlar kontrol edilebilir, sağ kalımı iyileştirebilir ve trombotik olaylar riski azaltılabilir.

ESANSİYEL TROMBOSİTOZ

Dr.Şerife Solmaz

İzmir Katip Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İZMİR

Esansiyel Trombositoz (ET), BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklar arasında yer alan ve trombositlerin de kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal bir hastalıktır. Görülme sıklığı 1-2,5/100000' dir. Bimodal yaş dağılımı mevcut olup, %10-25 arasında <40 yaş altındadır. Her iki cinste görülür. Ancak kadınlarda biraz daha sıktır.

Patogenez: Kromozom 9p üzerinde lokalize Janus-tipi tirozin kinaz 2 (JAK2) V617F mutasyonunun keşfi hastalık patogenezinin anlaşılmasında ve tanı koymada oldukça önemli bir gelişmedir. Bunun dışında Trombopoietin reseptörünü kodlayan c-MPL gen mutasyonu ve %25 olguda calretikülin mutasyonu tespit edilir.

Klinik: Hastaların % 80'inde tanı sırasında herhangi bir yakınma yoktur. Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş,terlemeve kaşıntı olabilir. Splenomegali vakaların 50' sinde, hepatomegali ise %20 vakada saptanır. Trombozun olduğu durumlarda bölgeye ait semptomlar (MI, SVO, Portal-mezenterik venler vb) olabilir. Kanamaya ait semptomlar olabilir (akkiz VWH'na (%12 - 15 oranında) ve/veya kullanılan antiagregana bağlı). Hastalığın seyrinde myelofibrozise progresyon görülebilir,lösemik transformasyon riski vardır. Günümüzde mediyan yaşam süresi günümüzde 10-20 yıldır. Ölüm ise tromboz, kanamalar, myelofibrozis ve lösemiye dönüşüm nedeniyledir.

Tanı: Sekonder trombositoz yapan nedenler dışlanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016'de PV tanısı koymak için oluşturduğu ölçütler aşağıda sunulmuştur.

Major kriterler; Trombosit sayısının devamlı olarak 450 000/µL'nin üzerinde olması.Büyük, olgun megakaryositlerde sayıca artışla temel olarak megakaryositik proliferasyon gösteren kemik iliği örneği olmalı; nötrofil granülopoezinde veya eritropoezde belirgin artış veya sola kayma olmamalıdır.PV, PMF, CML, MDS veya diğer miyeloid neoplaziler yönünden DSÖ ölçütlerini karşılamamalıdır. JAK2, CALR ve MPL varlığı

Minör kriterler; Reaktif trombositoz belirtisi bulunmamalıdır.

4 major ya da 3 major ve 1 minör kriterin olması ile tanı konur.

Tedavi Yaklaşımları: Öncelikle risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek Risk: Yaş >60,JAK-2 mutasyon durumu,Tromboz öyküsü, kardiyovaskuler risk durumuna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar belirlenerek tedavi algoritmi oluşturulur. Yüksek risk: >60 yaş, geçirilmiş tromboz, Düşük risk: <60 yaş, tromboz öyküsü yok, Orta risk: 40-60 yaş ve/veya sigara-HT-HL-DM gibi KVS riskleri varlığı.

- Düşük riskli grupta ASA 100 mg/gün önerilmekte (Edinsel vWF azalması halinde kanam riski dikkat), JAK2 +, KVS riskleri olan bir hastada 2x1 ASA verilebilir.
- Yüksek riskli grupta ASA yanında, ilk sıra tedavi hidroküredir, HU intoleransı ve direnç durumunda alternatif olarak Interferon(IFN), Peg-1fn olabilir. İkinci sıra tedavi seçeneği ise anagrelid gelir. Jak2 pozitif, yaşlı, KVS risk faktörlü arteriyel trombozu olanlarda ASA 2x1, Venöz tromboz varlığında antikoagülasyon ve ASA 1x1 önerilmektedir.

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

APLASTİK ANEMİ

Dr.Fusun Gediz

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aplastik anemi (AA) ; anormal infiltrasyon ve retikülin lif artışı olmaksızın hiposellüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden idiyopatik veya kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği hastalığıdır. Yıllık insidansı 2-4 / 1.000.000 arasında değişmektedir. Her yaş grubunda görülmekle birlikte genç erişkinlerde daha sık görülür. (10-25 yaş). Sıklık 60 yaş üzerinde ikinci bir zirve yapar. Uzak Doğu ülkelerinde 2-3 kat fazla görülür. Kalıtsal nedenleri arasında Fanconi aplastik anemisi, diskerozis konjenita, Schwachman Diamond sendromu, amegakaryositik trombositopeni sayılabilir. Edinsel nedenler viral ve bakteriyel infeksiyonlar (EBV, CMV, HIV, hepatit, parvo virus, miliyer tbc), kimyasal ajanlar (benzen ve bazı insektisitler), ilaçlar ve sitotoksik ajanlar(Tablo 1) sayılabilir. Ancak Kemik iliğinde tahmin edilebilir şekilde kalıcı ya da geçici aplazi yapabilen durumların AA kapsamında incelenmemesi, ilaca ya da hastalığa bağlı ilik aplazisi olarak adlandırılmaları daha uygundur.

İlaçlar ve Sitotoksik ajanlar

Kesin myelosupresyon yapanlar:

Alkile edici ajanlar: Siklofosamid, melfelan, klorambusil, busulfan

Antimetabolitler: Azatioprine, 6mp, hidroksiüre, MTX

Diğerleri: Daunorubisin, doksorubisin, karmustine

Myelosupresyon yapma olasılıkları muhtemel olanlar:

Kloramfenikol***, altın, arsenik, sulfonamidler, mafenitoin, trimetadion, fenilbutazon, kinakrin, indometasin, diklofenak,

Nadiren aplastik anemi gelişimi ile birlikte olan ajanlar

Antibiyotikler (streptomisin), Antihistaminikler (simetidin), sedatif ve trankilizanlar (klorpromazin), antiaritmikler, metildopa, kinidin, v.b.

İdyopatik AA Kemik iliğinin otoimmün bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. Çoğu olguda altta yatan neden bulunamaz. Hematopoetik öncü hücrelerde intrensek proliferasyon defekti, öncü kök hücrelere karşı immün bir reaksiyon, kemik iliği stroma, mikroçevre defekti, hematopoezde selüler veya humoral immunsupresyon etyopatogeneizde rol oynayan olası mekanizmalardır. İmmün mekanizmanın etiyolojide rol oynadığının indirekt göstergesi olarak aktive T lenfositleri veya sitotoksik T lenfositlerin bu hastalarda arttığı gösterilmiştir. AA'lı hastalarda hematopoez fonksiyonlarını inhibe eden solubl faktörlerin kanda ve kemik iliğinde arttığı gösterilmiştir. Tanı kriterleri Pansitopeni (Hb < 10 gr/dl, nötrofil < 1500 /ml, trombosit <50.000 /ml), kemik iliği selülaritesi < %20-30, diğer hastalık bulgularının olmaması (Retikülin fibrozis, displazi, infiltrasyon).

Ağır olmayan AA'da semptom yaratmayan sitopeni tedavi gerektirmez; Sekonder bir sebep varsa altta yatan nedene yönelik tedavi (Şüpheli nedenin uzaklaştırılması (ilaç, kimyasal madde)), destek tedavi öncelikli düşünülür.Tedavi gerektiren idyopatik AA tedavisinde 40 yaş altında allojenik kök hücre transplantasyonu (40 yaş altında donör taraması ilk aşamada yapılması önerilir) öncelikli düşünülmelidir.+0 yaş üstü ve donörü olmayan grupta immunsupresif tedavi (At kaynaklı ATG 40 mg/kg/g 4 gün, Siklosporin A 5 mg/kg/g (PO 6-24 ay düzeyi 200-400 µg/l) düşünülebilir. İmmunsupresif tedaviye yanıtın 4-6 aya kadar uzayabildiği unutulmamalıdır.

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

HODGKİN LENFOMA; TEDAVİYE GENEL BAKIŞ

Prof. Dr. Ali Ünal
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hodgkin lenfomalı hastalar için tedavi, hastalığın histolojik özelliklerine, evresine ve kötü prognostik faktörlerin varlığına dayanır. Erken evre Hodgkin lenfomalı hastalar, genellikle kısa süreli kemoterapi ve ardından tutulan alan radyoterapi içeren kombine modalite tedavileri alırlar. ABVD kemoterapi rejimi, son 30 yılda, tedavinin temelini oluşturmuştur..

İleri evre Hodgkin lenfomalı hastalar ise genellikle daha uzun süreli bir kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilirler. Radyoterapi ise kemoterapi sonrası kalıntı hastalığı olan seçilmiş vakalarda kullanılır. İleri evre hastalıkta, kemoterapi, radyoterapi veya kombine modalite tedavisi ile oldukça iyi sonuçlar elde edilmektedir

Birinci basamak tedavi ile kür elde edilemeyen hastalar, genellikle alternatif kemoterapi kombinasyonları, antikör-ilaç konjugatı brentuksimab veya yüksek doz otolog veya allojenik hematopoietik kök hücre nakli ile tedavi edilebilmektedir.

Relaps veya refrakter hastalığı olan hastalar için, kurtarma kemoterapisinin ardından yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre nakli, standart bir tedavidir. Bu tedaviye uygun olmayan veya yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre naklinin başarısız olduğu hastalar için brentuksimab vedotin ile tedavi, standart bir yaklaşımdır.

PD-1 inhibitörleri nivolumab ve pembrolizumab tedavisi ile relaps / refrakter HL'li hastalarda, yüksek yanıt oranları ve kalıcı remisyonlar elde edilebilmektedir.

Alternatif donör kaynakları ve düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri, allojenik hematopoietik kök hücre naklini, daha fazla hastanın tedavisi için uygun bir seçenek haline getirmiştir.

NON-HODGKİN LENFOMALARIN TEDAVİLERİNE GENEL BAKIŞ

Doç Dr Selami Koçak TOPRAK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD Öğretim Üyesi

1) Diffüz Büyük B Hücreli NHL

Erken evre olarak adlandıracağımız evre I ve II hastalıkta, eğer kitlesel hastalık (>7,5 cm) da yoksa tercih edilen tedavi şekli kemoimmünoterapi olarak 3 kür R-CHOP (rituksimab - siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) + tutulu alan radyoterapisi olarak belirtilebilir. Bunun yanında 6-8 kür R-CHOP ya da 6 kür R-CHOP + 2 kür daha R verilmesi de diğer uygulanabilen tedavi seçenekleridir. Erken evre olsa dahi kitlesel hastalık olanlarda ise 6-8 kür R-CHOP tedavisi tercih edilmelidir. İleri evre hastalık olarak adlandırılan evre III ve IV hastalıkta ise 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP tedavisi uygulanmaktadır. Bunu 6 kür R-CHOP + 2 kür R tedavisi şeklinde uygulayan merkezler de az değildir.

Nüks olan hastalar için de, hastanın genel durumu ve yaşı izin verdiği ölçüde ikinci sıra/kurtarma tedavileri verilmeli ve kemosensitif olanlarda hızlıca yüksek doz tedavi sürecine ilerlenmelidir.

İlk sıra tedaviye beklenenden daha düşük yanıt alınmış, yanıt vermemiş ya da nüks olmuş ve fakat yüksek doz kemoterapi için uygun olmayan hastalara uygulanabilecek tedavi modaliteleri şunlardır: Bendamustin + rituksimab; gemsitabin bazlı tedaviler, ibrutinib, polatuzumab (antiCD79b, ilaç antikör konjugatı).

2) Foliküler NHL

Evre I ve II hastalık için genel kabul gören yaklaşım tutulu alana radyoterapi uygulamasıdır. Bunun haricinde haftalık rituksimab monoterapisi ya da rituksimab + kemoterapi kombinasyonu ya da uygun hastalarda bekle-gör tedavisi tercih edilebilir. İleri evre hastalık için ise: Genel anlamda küratif bir tedavi modalitesi olmadığı için öncelikle yakınması olmayanlarda ya da bazı kriterleri karşılamayan hastalarda en uygun tedavi şekli bekle-gör olarak öne çıkmaktadır. Ancak genel olarak, semptomların olması, hayatı tehdit eden organ/sistem bozukluğu, lenfomaya ikincil sitopeni, kitlesel hastalık ya da hızlı progresyon varlığı şeklinde özetlenebilen, Fransız ve İngiliz çalışma gruplarının (GELF ve BNLI) hastalık yüküne ait kriterlerinin bulunması durumunda ise tedavi verilmesi gerekli ve hayattır. Tedavi modalitesi rituksimab ile kemoterapiden oluşan kemoimmünoterapidir. Çalışmalarda R-bendamustin kombinasyonu da etkili bulunmuştur. GALLiUM çalışması neticesinde, rituksimab yerine “obinutuzumab”ın bendamustin, CHOP ve COP ile kombinasyonları da klinik kullanıma girmiştir. Kemoterapisiz tedavi yaklaşımı tercih edilecekse; lenalidomid-rituksimab (R²) kombinasyonu yüksek etkinlik ve düşük yan etki profili ile iyi bir seçenek olarak durmaktadır.

PRIMA çalışması ile R-CHOP ya da R-COP sonrası kısmi ya da tam yanıt elde edilenlerde rituksimab ile idame seçeneği yararlı bulunmuştur: Progresyonsuz sağ kalımı uzatmıştır. Aynı şekilde GALLiUM çalışmasında da ilk sıra obinutuzumab kullanılanlarda obinutuzumab ile 2 yıllık idame verilmesi yararlı bulunmuştur.

İlk sıra kemoimmünoterapi almış hastalarda 2 yıldan daha evvel nüks görülenlerde, kurtarma tedavisini takiben otolog hematopoietik kök hücre nakli desteğinde yüksek doz kemoterapi tedavisi, hastanın genel durumu ve komorbiditesi gibi etkenler izin veriyorsa, mutlaka düşünülmesi gereken bir modalitedir. Bunun haricinde, daha geç zamanda nüks olan hastalarda da otolog nakil düşünülebileceği gibi, evresine ve yukarıda belirtilen kriterleri taşıyıp taşımadığına göre bekle-gör, rituksimab monoterapisi, rituksimab ya da obinutuzumab ile kemoimmünoterapi, bendamustin ve fludarabin bazlı kemoimmünoterapiler,

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

radyoimmünoterapi düşünülebilir. Yeni ilaçlar olarak ise; PI3K inhibitörleri (idelalisib, kopanlisib, duvelisib), R² modalitesi, ibrutinib, venetoklaks sayılabilir.

3) Mantle Hücreli NHL

Kitlesel hastalığı olmayan erken evre hastalık için tutulu alana radyoterapi ya da kemoimmünoterapi ± radyoterapi tercih edilebilen tedavi seçenekleridir. Sadece radyoterapi uygulanacaksa tutulu alana 30-36 Gy uygulanması önerilmektedir.

Kitlesel hastalığı olan evre II ve ileri evre hastalık için ise; semptomatik ve yüksek tümör yüküne sahip yüksek riskli hastalar derhal ilk sıra kemoimmünoterapi seçeneği ile tedavi edilip ardından konsolidatif olarak otolog hematopoitik kök hücre nakli desteğinde yüksek doz tedavi sürecine yönlendirilmeleri uygun olacaktır.

İlk sıra tedavi alternatifleri şunlardır: Alterne R-CHOP/R-DHAP, R-Hyper-CVAD, NORDIC protokolü. Bu hastalarda otolog nakil sonrası rituksimab ile idame tedavisi önerilmektedir.

İntensif tedaviye uygun olmayan hastalar için ise; R-CHOP, R-bendamustin ilk sırada düşünülen seçeneklerdir. Ek olarak; VR-CAP, R-BAC, RiBVD ve rituksimab-bendamustin-lenalidomid protokolleri ile radyoimmünoterapi seçenekleri de bu tip hastalarda önerilen diğer yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır.

Tedaviye dirençli ya da erken nüks olan hastalarda hedefe yönelik ilaçlar tercih edilebilir: R², ibrutinib, ibrutinib-R, acalabrutinib, rituksimab-lenalidomid-ibrutinib, venetoklaks, radyoimmünoterapi düşünülebilir. Daha evvel otolog nakil uygulanmamış nüks hastalarda hastanın özellikleri buna izin veriyorsa derhal kurtarma tedavisi sonrası otolog nakil düşünülmelidir. Daha evvel otolog nakil yapılmış nüks hastalarda ise, hastanın komorbiditesi, yaşı ve genel durumu izin veriyorsa allojeneik hematopoitik kök hücre nakli gündeme gelmelidir.

4) Marjinal zon lenfoma

Üçüncü en sık görülen NHL alt tipi olup ektranodal marjinal zon lenfoma (MALToma), splenik marjinal zon lenfoma ve nodal marjinal zon lenfoma olarak üç alt tipe ayrılmaktadır.

Ektranodal marjinal zon lenfomanın altiplerinden HP (+) mide malt lenfoması, erken evre hastalarda; ilk sıra seçenek olarak HP eradikasyon tedavisi önerilmektedir. Yanıtsız olgularda lokalize radyoterapi, tek başına rituksimab, kemoimmünoterapi kombinasyonları (R-klorambusil, R-bendamustin, vb) ve R² düşünülebilir. İleri evre mide malt lenfoması olan hastalar için; semptom ya da tedavi endikasyonu yoksa bekle-gör seçeneği uygulanabilir. Ancak tedavi gereksinmesi olanlar için; tek başına rituksimab, kemoimmünoterapi kombinasyonları (R-klorambusil, R-bendamustin, vb) ve R² akla gelen ilk seçenek tedavi modaliteleridir.

Splenik marjinal zon lenfoma tedavisinde; asemptomatik, belirgin sitopenisi ve dalak büyüklüğü olmayan hastalar yakın aralarla tedavisiz izlenebilmektedir. Ancak dalak büyüklüğü olan hastalar için; bu hastalığın HCV (+) ile birlikteliği sık olduğundan mutlaka HCV varlığı irdelenmeli ve pozitif bulunduğu derhal uygun şartlarda tedaviye gidilmelidir. HCV pozitif bulunup uygun tedavi verilmesine karşın yanıt alınamayan hastalar ve HCV negatif olup tedavi gereksinmesi olan hastalar için ise; haftalık 4-8 doz tek başına rituksimab, rituksimab ile birlikte kemoimmünoterapi (R-klorambusil, R-bendamustin), R yanıtsız ya da uygun olmayan hastalarda ise sadece dalak büyüklüğü varsa splenektomi düşünülebilecek tedavi seçenekleridir.

Nodal marjinal zon lenfoma tedavisinde ise; erken evrede tutulu alana radyoterapi, rituksimab ya da obinutuzumab içeren kemoimmünoterapi seçenekleri düşünülebileceği gibi çok seçilmiş, asemptomatik olgularda bekle-gör yaklaşımı da uygulanabilir. Bu hastalarda da tedavi öncesi mutlaka HCV pozitifliği irdelenmeli, tespit edildiğinde tedavisi düşünülmelidir.

Nüks marjinal zon lenfoma hastaları için; asemptomatik ise bekle-gör seçeneği uygulanabilir. İlk sıra tedavi yanıtı üzerinden 2 yıldan daha fazla geçtiyse aynı/benzer kemoimmünoterapi kullanılabilir. Dirençli hastalık ya da daha agresif bir klinik gidişe sahip

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

nüks olgularda alternatif bir kemoimmünoterapi kombinasyonu ardından otolog nakil düşünülmelidir. İlk sıra rituksimab içeren kemoimmünoterapi sonrası nüks olanlarda ibrutinib iyi ve FDA onaylı bir tercih olarak kullanılabilir. PI3K inhibitörleri de alternatif ilaçlardır. Obinutuzumab-bendamustin kombinasyonunun da olumlu sonuçlar verdiği bilinmektedir.

5) T hücreli NHL

T ve NK hücreli lenfomalar, tüm NHL'nin %15'den daha az bir kısmını oluşturan ve oldukça heterojen bir alt grubudur. En sık görülen alt tipleri: Periferik T hücreli lenfoma – başka türlü sınıflandırılmayan, mikozis fungoides, sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma, ektranodal NK/T hücreli lenfoma nazal tip, enteropatiyle ilişkili T hücreli lenfoma ve hepatosplenik T hücreli lenfoma olarak sayılabilir.

Tüm periferik T hücreli lenfomalarda kemoterapi ile 5 yıllık sağkalım ancak ortalama %30'lar dolayındadır. Bu oran hepatosplenik T hücreli lenfoma için %7, enteropatiyle ilişkili T hücreli lenfoma için %20, adult T hücreli lösemi/lenfoma için %14 olup ALK (+) sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma için %70'lerin üzerine çıkmaktadır. 2004 yılında Kanada'dan yapılan bir çalışmada CHOP ve CHOP benzeri kombinasyonlarla 5 yıllık sağkalımın ancak %35 olduğu bildirilmiştir. 2010 yılında Almanya'dan yapılan bir çalışmada ise 6-8 kür CHOP ya da CHOP'a etopozid eklenmesi ile tedavi edilen hastalarda 3 yıllık olaysız sağkalım periferik T hücreli lenfoma – başka türlü sınıflandırılmayan grupta %41 iken, ALK (+) sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma grubunda ise %76 olarak saptanmıştır. 2005 yılında MD Anderson grubunun CHOP ve CHOP benzeri tedaviler ile HyperCVAD gibi daha yoğun tedavileri karşılaştırdığı analizinde ise daha yoğun tedaviler ile belirgin bir yanıt avantajı elde edilemediği görülmüştür. Genel olarak ilk sıra önerilen tedavi kombinasyonları CHOP, CHOEP, doz ayarlanmış EPOCH ile birlikte CHOP-IVE (ifosfamid, etopozid, epirubisin) ve HyperCVAD olarak sayılabilir. Bunlara tgutulu alana uygulanan radyoterapi de eklenebilmektedir. Ancak bu tedavi modalitesi tek başına yeterli değildir. Düşük uluslararası skora sahip ALK (+) sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hariç sayılan tüm T hücreli lenfoma alt tiplerinde (mikozis fungoides hariç) ilk sıra tedavi ile kısmi yanıt ve üzeri yanıt elde edilenlerde konsolidatif otolog kök hücre nakli uygulanması standart bir yaklaşımdır. Hatta hepatosplenik T hücreli lenfoma için ilk sıra konsolidatif allojeneik hematopoietik kök hücre nakli de önerilmektedir.

Nüks/dirençli hastalıkta ise hastaları varsa ve mümkünse klinik çalışmaya dahil etmek ilk seçenek olmakla birlikte; mutlaka kurtarma tedavisini takiben ilk sıra yapılmadıysa otolog nakil, ilk sıra otolog nakil uygulandıysa bu sefer de allojeneik hematopoietik kök hücre nakline yönlendirmek önerilmektedir. Bu süreçte kullanılacak kurtarma tedavi protokolleri gemstiabin, bendamustin içeren protokoller ve ICE, DHAP gibi sisplatin tabanlı protokoller olarak öne çıkmaktadır. Bu süreçte kurtarma protokollerine eklenebilecek yeni ilaçlar da yavaş yavaş piyasada kendine yer bulmuştur. Bunlar arasında brentuksimab vedotin, lenalidomid, pralatreksat, belinostat, romidepsin sayılabilir.

Kaynaklar

- 1) Sapkota S, et al. Non-Hodgkin Lymphoma. 2020 Oct 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.
- 2) PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®). 2020 Dec 9. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–.
- 3) Türk Hematoloji Derneği (THD), Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Prof Dr Hayri Özsan, Prof Dr Meltem Akay.
- 4) NCCN, 2020, B Hücreli Lenfomalar Kılavuzu

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ (AML)

Dr İrfan Yavaşoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları AD-Hematoloji BD/Aydın

AML erişkinlerde en sık akut lösemi, 2. en sık lösemidir. Ortalama yaş 65'tir ve yaşla artar. Bu durum hasta yönetimindeki zorlukları beraberinde getirmektedir. WHO 2016 ile tipleri güncellenmiştir. ELN 2017 risk sınıflaması olarak kullanılmaktadır. Tedavide NCCN ve ESMO kılavuzları yakında güncellenmiştir. Tedavideki yenilikler yoğun bir devinimle devam etmektedir. FDA yakınlarda Venetoclax + azasitidin, CPX-351, Midostaurin, Gemtuzumab ozogamicin, Ivosidenib tedavilerini onaylamıştır. Hedgehog inhibitörü glasdegib, CD 47 bazlı mogalizumab ile ilerlemeler çok hızlıdır. ELN 2017 risk sınıflaması ile yeni tedavilerin öngördürücülüğünü söylemek için erkendir. Özellikle yaşlı grupta karşılaştığımız AML için tedavi öncesi komorbiditeleri değerlendirmek ve bununla ilgili skorlamaları kullanmak önemlidir. Bunun yanında artık sitogenetik (moleküler genetik ile) değerlendirmeleri kısa sürede öğrenebilmek tedavi için daha doğru kararlar verilecektir. Yine indüksiyon ve konsolidasyon yanında idame tedavisini seçilmiş hasta grubunda değerlendirmek önemlidir. (midostaurin, oral azasitidin) Bunu yanında allojenik naklinde özetle destek bakımla ilgili bilgiler artmaktadır (GVHD gelişmeler). Haploidentik naklin ivmesi yadsınamaz. Otolog nakil hala kendine yer bulmaktadır. Nüks ve dirençli hastadaki zorluklar devam etmektedir. Bu özette belirttiğim konular 30 dakikalık sunuda mümkün olduğunca paylaşılacaktır.

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Dr. Rafet Eren

SBU İzmir Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) hücre olgunlaşmasının erken aşamasında kesintiye uğramış lenfoid hücrelerin kemik iliği, çevresel kan ve extramedüller dokularda malign proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık en sık 1-4 yaş arasındaki çocuklarda ve 50 yaş üstü erişkinlerde görülür. Hastaların çok küçük bir bölümünde genetik yatkınlık ve çevresel etmenlere ikincil ALL saptanırken, büyük bölümünde predispozan bir neden bulunmamaktadır. Hastalık riski yaş, cinsiyet, etnik köken, santral sinir sistemi tutulumu, tanı anı lenfosit düzeyleri, immüfenotip, genetik özellikler ve tedavi cevabına göre belirlenmektedir (Tablo-1). Son dönemde değişen tedaviler ile çocuklarda 5 yıllık sağkalımda %90'a ulaşılmasına rağmen 50 yaş üstü hastalarda bu oran %25'lerdedir. Adölesan genç erişkinlerde yüksek yoğunluklu tedavilerin kullanılması ile sağkalımda belirgin düzelmeler sağlanmıştır.

Tablo1: Akut lenfoblastik lösemide prognostik faktörler

| | Olumlu faktör | Olumsuz faktör |
|--|---|---|
| Yaş | 1 yaş ila <10 yaş | <1 yaş veya ≥ 10 yaş |
| Cinsiyet | Kadın | Erkek |
| İrk ve etnisite | Beyaz, Asyalı | Siyahi, Hispanik |
| MSS tutulumu | Yok | Var |
| Tanı anı kan sayımı | Düşük hücre sayısı; B-ALL'de $< 50 \times 10^9/L$ hücre, T-ALL'de $< 100 \times 10^9/L$ hücre | Yüksek hücre sayısı; B-ALL'de $\geq 50 \times 10^9/L$ hücre, T-ALL'de $\geq 100 \times 10^9/L$ hücre |
| İmmüfenotip | B hücre kökenli | Th hücre kökenli |
| Sitogenetik özellikler | Hiperdiploidi, ETV6-RUNX, TCF3-PBX1, ve 4,10 veya 17.kromozomların trizomisi | Hipodiploidi, BCR-ABL1 Philadelphiakromozomu pozitif, MLL rearanjmanları, TCF3-HLF, ve kompleks karyotip (≥ 5 kromozomal anomali) |
| Genomik özellikler | DUX4 rearanjmanı (ERG delesyonu) | IKZF1 delesyon veya mutasyonları, Philadelphiakromozomu benzeri, MEF2D-rearanjmanı |
| Belirli zaman noktalarında minimal rezidü hastalık | Düşük minimal rezidü hastalık $< 10^{-3}$ nukleuslu hücre veya saptanamayacak kadar düşük | Persiste eden minimal rezidü hastalık $\geq 10^{-3}$ nukleuslu hücre, bu değer ne kadar yüksekse prognoz o kadar kötüdür |

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

Kaynaklar

- 1- Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolvingtherapy of adultacutelymphoblasticleukemia: state-of-the-art treatmentandfuture directions. J HematolOncol. 2020 Jun 5;13(1):70. doi: 10.1186/s13045-020-00905-2. PMID: 32503572; PMCID: PMC7275444.
- 2- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancerstatistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68: 7–30.
- 3- Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in youngerpatientswithacutelymphoblasticleukemiafromthe 1980s totheearly 21st century. Blood 2009; 113: 1408–11.
- 4- Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. Survival of adultswithacutelymphoblasticleukemia in Germany andthe United States. PLoSOne 2014; 9: e85554.
- 5- Malard F, Mohty M. Acutelymphoblasticleukaemia. Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1146-1162. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1. PMID: 32247396.

MİKROANJİOPATİK TROMBOSİTOPENİLER (Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi)(MAHA)

Doç. Dr. Sibel Kabukçu Hacıoğlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fahri Gökşin Onkoloji Merkezi

Periferik kanda şistosit görülmesine yol açan intravasküler eritrosit yıkımı sonucunda oluşan non immün hemolizi tanımlar . Mikrovasküler yapı (küçük arterioller ve kapillerler) sıklıkla etkilenir

Karakteristik bulguları; Direkt coombs negatifliği, LDH artışı, İndirekt bilirubin artışı, Haptoglobulin azalması'dır.

Trombotik Mikroanjiopati (TMA)

Tüm MAHA'lar TMA nedeniyle oluşmaz ancak tüm TMA'lar MAHA ve trombositopeniye yol açar.

TMA mikrovasküler tromboza yol açan arteriol ve kapiller damar duvarındaki spesifik patolojik lezyonu tanımlar.

Küçük arteriollerde ve kılcal damarlarda damar duvarı kalınlaşması ve trombosit mikrotrombozu ve endotelial hücrelerin ve subendotelial alanın şişmesini içeren küçük damar değişiklikleri ile karakterizedir.

TMA'nın böbrek tutulumu tüm primer TMA sendromları için tipiktir. Şiddetli akut böbrek hasarı, nadir görülen TTP hariç tüm primer TMA sendromlarının belirgin bir özelliğidir. İdrar bulguları spesifik değildir ve hematüri, hemoglobinüri ve / veya proteinüri içerebilir.

Primer TMA sendromlarının herhangi birinde merkezi sinir sistemi tutulumu görülebilir. Nörolojik tutulumun klinik özellikleri TTP hastalarında en yaygın olanı olabilir. Nörolojik belirtiler hafif, baş ağrısı ve geçici karışıklık ile veya şiddetli, tonik-klonik nöbetler, inme ve / veya koma ile olabilir. TTP'de fokal anormallikler, bir kol veya el veya yüzün yanına lokalize olan uyuma veya güçsüzlük atakları veya geçici afazi veya görme bozukluğu dahil olmak üzere yaygındır.

Kalp, deri ve / veya gastrointestinal sistemde de TMA lezyonları, akut koroner sendrom, purpurik cilt lezyonları ve gastrointestinal semptomlar (örn. Karın ağrısı, kanlı ishal) gibi klinik bulgulara neden olabilir.

Hematolojik bulgular TTP ve diğer primer TMA sendromlarında aynıdır. Karakteristik ve sabit özellik mikroanjiyopatik hemolitik anemidir (MAHA). Tüm birincil TMA'larda bir dereceye kadar trombositopeni görülür. Trombositopeni, mikrosirkülasyon boyunca mikrotrombide trombosit tüketimine bağlıdır. Trombositopeni, birincil TMA sendromlarının çoğunda sadece hafif veya orta olabilir, ancak TTP'li hastalarda tipik olarak şiddetlidir (trombosit sayısı hemen hemen her zaman <30.000 / mikroL.) Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı birincil TMA'larda normaldir; lökositoz veya lökositopeni, miyelodisplazi, sistemik malignite veya megaloblastik anemi gibi başka bir bozukluğun RBC morfolojisi ve trombositopeni anormalliklerinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

TTP ve diğer birincil TMA'larda pıhtılaşma anormallikleri nadirdir. Bu, birincil TMA'ları, genellikle yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ile ilişkili olan sistemik enfeksiyon veya malignite gibi MAHA ve trombositopeninin diğer nedenlerinden ayıran önemli bir klinik özelliktir. DIC,

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), artmış D-dimer ve azalmış fibrinojen ile karakterizedir. TTP'li bazı hastalarda, organ iskemisi DIC'ye neden olacak kadar şiddetli olabilir, ancak bu nadirdir.

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

TTP ciddi ADAMTS13 eksikliği olarak tanımlanır (aktivite<%10). Ancak tanı klinik olarak konur çünkü ADAMTS13 sonucuna ulaşmak sıklıkla birkaç günlük bir süre alır ve normal sonuç ekarte ettirmez. ADAMTS13 eksikliği herediter olabilir: Upshaw-Shulman syndrome veya otoantikör nedeni ile kazanılmış ADAMTS13 inhibisyonu söz konusu olabilir. Primer TMA'lar içinde özel bir yeri vardır; böbrekte mikrotrombüsler gözlenmesine rağmen böbrek fonksiyon bozukluğu minimaldir. ADAMTS13 aktivite testi, klinik tanı için önemli bir yardımcıdır, ancak bu test tek başına kullanılamaz ve bu testin sonuçlarını beklerken uygun olduğunda tedavi ertelenmemelidir. Bu nedenle ADAMTS 13 sonucunu beklerken tanıyı göstermede spesifite ve sensitivite yüksekliği saptanan plasmic skor indeksini hesaplamak tedavinin gecikmemesi açısından yararlı olacaktır. Güncel tedavinin temelini yüksek volümde plazma uygulanarak ADAMTS-13 aktivitesi sağlamak ve buna karşı gelişen antikörleri ortamdaki uzaklaştırmak için yapılan plazmaferez oluşturur. Kanıtlar yeterli olmasada TTP'nin otoimmün doğasından dolayı steroid kullanımını gerekli kılmaktadır.

Ritüksimab tedavisi TTP hastalarında plazmaferezden sonra ikinci bir kırılma noktası olmuştur. Ritüksimab öncelikle konvansiyonel tedaviye yanıtı olmayan hastalarda kullanılmış ardından yanıt süresini kısalttığı gösterilmiştir.

Kaplicizumab, von Willebrand faktörüne (VWF) bağlanan ve trombosit glikoprotein Ib-IX-V (GPIb-IX-V) ile VWF etkileşimini bloke eden bir monoklonal antikör fragmanıdır. Etki mekanizmasına dayanarak, caplicizumab'ın hastalık komplikasyonlarına neden olan mikrotrombüs oluşumunu durdurması beklenir, ancak mikrotrombüsün oluşumuna neden olan ADAMTS13'e karşı otoantikör üretiminin azalması beklenmez.

OTOİMMUN TROMBOSİTOPENİLER

Dr.Gülsüm Akgün Çağhyan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı

Otoimmün, (immün, idiopatik) trombositopenik purpura, trombositlere karşı oluşan otoantikorların neden olduğu, trombositlerin yıkımının artmasıyla oluşan edinsel bir hastalıktır. Periferik yaymada trombositlerin azalmıştır. Kemik iliğinde megakaryosit sayısı normal veya artmıştır. Otoimmün trombositopeni tanısı için trombositopeni yapacak diğer nedenlerin dışlanması gereklidir.

Primer ITP izole trombositopeni (100×10^9) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Primer ITP dışındaki bütün immün trombositopeniler sekonder gruptadır. Tanıdan itibaren 3-12 aylarda geçmesine rağmen spontan remisyona girmeyen, veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olgular persistent ITP olarak adlandırılır. Kronik ITP ise 12 ay veya daha uzun süren olguları içermektedir.

Yeni tanı ITP'de Tedavi:

Kortikosteroid: Birinci basamakta erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır. Metil prednizolon 0.5-2 mg/kg önerilir.

Anti-D: Eğer ITP hastasında birinci basamakta kortikosteroid kullanımına kontrendikasyon varsa, hasta Rh-pozitif ise, hastada otoimmün hemolitik anemi yok ise ve daha önce splenektomi yapılmadıysa Anti-D tedavisi kullanılabilir.

Intravenöz immunglobulin: Hızlı cevap oluşturur ve kortikosteroidlere eş cevap oranları vardır, ancak cevap kısa sürelidir. Doz 1 g/kg/1-2 gündür.

İkinci Basamak Tedavi:

Splenektomi: Mümkünse altıncı aydan sonraya bırakılmalıdır, çünkü bu dönemde hala spontan remisyon olasılığı mevcuttur.

Rituksimab: İTP'de splenektomi dışında kür sağlayabilecek ikinci tedavi yöntemidir. Rituksimaba yanıt %60 civarındadır. Doz 375 mg/m² veya 100 mg/m² haftada bir, toplam 4 dozdur.

Romiplostim ve eltrombopag: TPO reseptörünü aktive ederek trombosit yapımını artırır.

Romiplostim 1-10 mg/kg dozlarında, haftada bir, cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılır.

Eltrombopag ise 25, 50, 75 mg/gün dozlarında oral olarak kullanılmaktadır.

Fostamatinib, oral biyoyararlanımı iyi olan küçük moleküllü dalak tirozin kinaz inhibitörüdür.

Diğer Tedaviler:

Azatiyoprin, vinka alkaloidleri, siklofosamid, danazol, siklosporin, dapson, mikofenolat mofetil refrakter ITP'de kullanılan diğer ajanlardır.

Kaynaklar:

1. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD008235.
2. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, openlabel EXTEND study. Blood. 2013; 121:537-45.
3. Mocsai A, Ruland J, Tybulewicz VL. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. Nat Rev Immunol. 2010;10(6):387-402.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190-207.
5. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy. 2018 Jan;10(1):9-25. doi: 10.2217/imt-2017-0097. PMID: 28967793.

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ PRATIĞİNDE POLİFARMASİ VE İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNE BAKIŞ

(Akılcı İlaç Kullanımı Sunumu)

Doç. Dr. İsmail YILMAZ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana bilim Dalı

İlaç-ilaç etkileşimi iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanımını sonrasında ortaya çıkan ve ilacın etkililiği veya güvenliğinde ölçülebilir bir değişime yol açan olaylardır. Reçetesiz ilaçlar, bitkisel supplementler, besin, alkol, sigara ya da tanı amaçlı verilen ilaçlarla da etkileşim görülebilir. Tüm advers ilaç reaksiyonlarının %20-30 kadarı ilaçlar arası etkileşim kaynaklıdır. Yarattığı ekonomik yük veya gereksiz hastane yatışından ziyade yaklaşık %1-2 hastada ölümcül sonuçları da söz konusu olabilir. Bu yazıda bilhassa hematoloji-onkoloji pratiğindeki önemli ilaç-ilaç etkileşimlerinin hatırlanması, biz hekimlerin konuya dair farkındalığının yükseltilerek, konuya dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Hematoloji kliniklerinde kanser ve eşlik eden hastalıkların tedavisinde ilaç etkileşimi riski fazladır. Kemoterapi ilaçlarının olumsuz yönde etkileşme potansiyelinin yüksek olması yüzünden anti-kanser tedavide hedeflenen optimum etki ve minimum toksisite riski arasındaki dengeyi korumak her zaman kolay olmaz. Bu ilaçlarının terapötik aralıklarının dar olması, kompleks farmakolojik profile sahip olmaları, doz-yanıt eğrilerinin eğiminin yüksek olması da bu zorluğu artırır. Kanser alanında çok fazla sayıda yeni ilacın hızlı bir şekilde piyasaya sunulması da bu ilaçlarla olan etkileşim riskini yükseltir. Ayrıca hastalar açısından malnutrisyon, ileri yaş (KC, böbrek fonksiyonlarının bozulması ve komedikasyon) ve özellikle çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) fazla olması da oldukça önemlidir. Polifarmasi her zaman uygunsuz ve gereksiz ilaç kullanımı anlamına gelmemekle birlikte ilaç yan etkilerini, farmako-ekonomik maliyeti, tedaviye uyumsuzluğu, ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimlerine kapı açabildiği de bir gerçektir.

Antibiyotikler sık kullanımlarına bağlı olarak ilaç-ilaç etkileşimleri en fazla çalışılan ilaçlardandır. Bunu antiemetikler, antikoagülanlar (varfarin), anti epileptikler (karbamazepin, fenitoin), antiasitler, antifungaller (ketokenazol), antiretroviraller, kortikosteroidler ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar izler. Herbal ürünler ve besin takviyeleriyle ilgili de çok sayıda etkileşim bildirilmiştir.

İlaç etkileşimleri farmasötik, farmakokinetik (emilim, dağılım, metabolizma, atılım düzeyinde) ve farmakodinamik ilaç etkileşimleri (sinerjistik, additif, antagonistik etkiler) olmak üzere temelde üç grupta değerlendirilir. Günlük pratikte, pek çok anti-kanser ilaç için karaciğerde ilk biyotransformasyon fazını oluşturan sitokrom p450 enzim sistemi (CYP3A4 bu konuda en aktif izozimdir) bu konuda en çok çalışılan etkileşimlerdir. Pek çok ilaç, gıda, bitkisel ürün ve çevresel faktör bu enzim sistemi üzerinden metabolizma indüksiyonu veya inhibisyonu yaparak kliniği belirgin şekilde etkileyebilir.

İlaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi sırasında risk oluşturma potansiyeli olan ilaçlar ve hasta gruplarının özellikleri akılda tutulmalı, bu özellikleri taşıyan tüm ilaçlar reçete edilirken hassas davranılmalıdır. Ayrıca klinik içi sık tercih edilen ilaçlara dair ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenerek bunların sınıflandırılması uygun olacaktır. Bu amaçla hastane bilgi yönetim sistemleri ve etkileşimleri denetleyen yazılımların kullanılması kolaylık sağlayabilir. Yine de tüm hematolojik ilaç etkileşimlerini bilmek ve akıldan takip etmek olanaksızdır. Sürekli yeni bir ilacın eklendiği dinamik bir branş olan hematolojide, her gün yeni ilaç etkileşimleri bildirilmekte ve

26-27 ARALIK 2020

8.BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

bunlar sürekli artarak güncellenmektedir. Dolayısıyla bilgiye ulaşmanın çok hızlı ve kolay olduğu günümüzde evrensel bilgi kaynaklarına başvurmak bu işin olmazsa olmazıdır ve bunu mesleki bir alışkanlık haline getirmek çok önemlidir. Bu amaçla kullanılacak “Micromedex Drug Interactions, Lexicomp Interactions Module, Drugs.com” ve benzeri birçok bilgi kaynağı güvenilir ve güncel veri kaynaklarıdır. İmkani olan üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında ilaç etkileşimlerinin yorumlanması ve advers ilaç etki bildirimleri (Farmakovijilans) açısından Klinik Farmakoloji birimlerinden hızlı konsültasyon desteği alınması uygun olacaktır. Bu destek özellikle veri tabanlarında farklılık gösterebilen bazı etkileşimlerin yorumlanması adına da faydalı olabilir. Unutulmamalıdır ki günümüzde ciddi ilaç etkileşimlerinden kaçınılması, kanıta dayalı tıp uygulamaları ve hasta güvenliğinin de olmazsa olmazlarıdır.

KAYNAKLAR

Canan Uluoğlu. İlaç Etkileşmelerine Akılcı Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2015;3(1):65-73.

Guastaldi RB, Reis AM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. Int J Clin Pharm. 2011 Dec;33(6):1002-9.

Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug-drug interactions at a referral hematology-oncology ward in Iran: a cross-sectional study. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jun;71(6):1619-27.

Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? Ann Oncol. 2009 Dec;20(12):1907-12.