

9. BOZYAKA **HEMATOLOJİ** **SEMPOZYUMU**

KONUŞMA ÖZETLERİ KİTABI

**SANAL
KONGRE**

19-20
Haziran
2021

İÇİNDEKİLER

KONUŞMA ÖZETLERİ.....	3-29
BİLDİRİ ÖZETLERİ.....	30-43
Otoimmün Hemolitik Anemi Aybüke Olgun.....	3
Aplastik Anemi Hale Bülbül	4
Akut Lenfoblastik Lösemi: Tanı ve Tedavi Selami Koçak Toprak	5
Lenfoma’da Güncel Tedavi Ali Ünal.....	7
Febril Nötropenik Olgularda Antibakteriyel Tedavi Ufuk Sönmez.....	8
Hematoloji-Onkoloji Hastalarında İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tedavisi Şebnem Çalık	9
Hematoloji Hastalarında Covid19 Aşılması Selma Tosun.....	10
Akılcı İlaç Sunumu - İlaç Güvenliği Bağlamında Farmakovijilans Sistemi Nedir, Nasıl Çalışır? İsmail Yılmaz	12
Multipl Myeloma Yaklaşım Ali Zahit Bolaman	14
Kronik Lenfositik Lösem Şehmus Ertop.....	25
Primer Myelofibrozis Süreyya Yiğit Kaya	27
İmmün Trombositopeni İrfan Yavaşoğlu	28
Demir Şelasyonu Cansu Atmaca Mutlu	29
Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastalarda Nilotinib İlişkili Pankreas Enzim Yüksekliğinin Yönetimi Mehmet Can Uğur.....	31
Febril Nötropeni Hastalarında Tedavi, Tedaviye Yanıt Ve Prognoz Değerlendirilmesi Zeynep Kaya	32
Kliniğimizde Takip Edilen Daratumumab Tedavisi Alan Multiple Myelom Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Emine Durak.....	39
Periferik T Hücreli Lenfoma Tanılı Hastalarda Brentixumab Deneyimi Nanişe Gizem Fener	41
Covid -19 Enfeksiyonuna Sekonder Gelişen Steroide Dirençli Ancak Eltrombopag Tedavisine Yanıtlı İki İmmün Trombositopeni Vakası Esma Evrim Doğan	43

Otoimmün Hemolitik Anemi

Aybüke Olgun

S.B.Ü İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), sell eritrositlerle reaksiyona giren ve yıkıma neden olan otoantikorlardan kaynaklanır. Vücut sıcaklığında aktif olan antikorlar nedeniyle en sık sıcak OİHA görülür. Spontan (primer/idiopatik sıcak OİHA) veya herhangi bir medikal durum (enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar) ya da ilaca bağlı (sekonder OİHA) gelişebilir.

Otoantikorlar yaygın eritrosit antijenlerine yönelik IgG tipi poliklonal panaglutininlerdir. Sıcak otoantikorlar alloantikorlardan farklı olarak sıklıkla Rh kompleksine veya glikoforin antijenlerine karşı gelişmektedir. Hemoliz sıklıkla ekstravaskülerdir, dalak ve karaciğer makrofajları rol oynar. Dalaktaki sitotoksik T hücreler de Fc reseptörleri taşır ve hücre aracılı sitotoksiste ile yıkıma neden olabilir. Ciddi vakalarda retiküloendotelyal sistem aşırı yüklenirse veya kompleman membran atak kompleksi eritrosit yüzeyinde birikirse intravasküler hemoliz de görülebilir.

Hastalar halsizlik, efor dispnesi, çarpıntı gibi anemi semptomlarıyla, sarılık, idrarda koyulaşma şikayetleriyle başvurabilir. Laboratuvar olarak anemi (normositer veya retikülositoza bağlı makrositer, retikülositoz, laktat dehidrogenaz (LDH) artışı, haptoglobulinde düşüklük saptanır. Periferik yaymada sferositoz, polikromazi, normoblastlar görülebilir. Otoantikorlar direkt antiglobulin testi (DAT) ile saptanır. IgG ve kompleman 3d (C3d) karşı antiserum veya monoklonal antikorlarla hasta eritrositleri karşılaştırılır. DAT pozitifliğinin derecesi genellikle hemolizin şiddeti ile ilişkilidir. İlaça bağlı OİHA'de DAT negatif saptanabilir.

OİHA anemi tanısı kesinleştikten sonra altta yatan neden varlığı araştırılmalıdır. İlaç kullanımı, viral belirteçler, otoimmün belirteçler, lenfoproliferatif hastalıklar açısından kesitsel görüntüleme planlanmalıdır.

Tedavi: Şiddetli anemi (hemoglobin <6 g/dL) varlığında ve/veya hemoglobindeki hızlı düşüşten kaynaklanan hemodinamik bozulma durumunda transfüzyon gerekir. Glukokortikoidler ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Etki mekanizması otoantikor üretiminin baskılanmasını, otoantikor afinitesinde azalmayı ve dalak tarafından eritrosit yıkımının azalmasını içerir. Başlangıç dozu 1-2 mg/mg/gün prednizolon olarak önerilmektedir. Genellikle bu dozda hemoglobin > 10gr/dL olana kadar devam edilir ve bu süre 2-3 haftayı bulur. Bazı uzmanlar başlangıç steroid tedavisiyle rituksimab kombinasyonu önermektedir. Steroid azaltma şeması olarak ortak bir görüş olmamakla beraber immün trombositopeniye göre daha uzun süreli azaltma ve tedavinin azaltılarak 2-3 aya yayılması önerilmektedir. 3 hafta içinde yanıt olmaması veya steroid azaltılırken hastalığın alevlenmesi ikinci sıra tedaviyi gerektirir. Rituksimab ikinci sırada tedavide genellikle 375mg/m2/hafta dozda 4 hafta olarak kullanılmaktadır. Reaksiyon riski ve immünsüpresyon yan etkisi mevcuttur. Hemoliz nedeniyle artan folat ihtiyacı nedeniyle folik asit verilebilir. Dirençli hastalarda siklofosamid, mikofenolat mofetil, azatiopürin, danazol, siklosporin A tedavi seçenekleri arasındadır.

Aplastik Anemi

Hale Bülbül

S.B.Ü İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi

Giriş: Aplastik anemi (AA), tedavi edilmediği takdirde yüksek mortalite ile ilişkili yaşamı tehdit eden kemik iliği yetmezliğidir. Çoğunlukla immün nedenle olan multipotent hematopoietik kök hücre hasarı ve buna bağlı gelişen pansitopeni tablosu görülür.

Tanı: Kemik iliği biyopsisi hiposellüler veya aplastik özelliktedir. Morfolojik olarak normal rezidüel hematopoietik hücrelere sahip, malign hücre infiltrasyonu veya fibrozis içermeyen yağlı ilik alanı artmış stromadan oluşur.

Ayrırcı Tanı: Megaloblastik anemi, kemik iliği infiltrasyonu veya fibrozisi, sitotoksik ilaçlar, radyasyon vb nedenlere bağlı gelişebilen geçici kemik iliği baskılanması, hipoplastik miyelodisplastik sendrom ve large granüler lenfositik (LGL) lösemi dışlanmalıdır.

Epidemiyoloji: AA nadir görülen bir hastalıktır. Batı ülkelerinde insidans yılda yaklaşık olarak 1/500.000' dir . İnsidansın Asya' da 2-3 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Cinsiyetlere göre görülme sıklığı hemen hemen tüm popülasyon temelli çalışmalarda 1:1' dir. Hastalık genellikle yaşamın ilk otuz yılında ortaya çıkar.

Patofizyoloji: Hematopoetik kök hücre kaybına yol açan nedenler; otoimmün mekanizmalar, toksik maddeler (ilaç, kimyasal ve radyasyon vb.), viral enfeksiyon, klonal ve genetik bozukluklar olarak özetlenebilir.

Hastalık şiddeti: Periferik kan sitopenilerinin derecesine göre sınıflandırılır.

-Ağır AA (Aşağıdakilerden en az ikisi mevcut)

•Mutlak retikülosit sayısı $<50.000/\text{microL}$ ($<50 \times 10^9/\text{L}$, 40.000-60.000/microL)

•Platelet sayısı $<20.000/\text{microL}$ ($<20 \times 10^9/\text{L}$)

•Mutlak nötrofil sayısı (ANC) $<500/\text{microL}$ ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$)

-Çok ağır AA: SAA ile aynı kriterleri karşılar, ancak ANC $<200/\text{mikro/L}$ ($<0,2 \times 10^9/\text{L}$)

-Ağır olmayan AA : Ağır ve çok ağır kriterlerini karşılamayan AA.

Tedavi: Ağır ve çok ağır aplastik anemide

-40 yaş altı hastalarda tam uyumlu akraba vericisi varsa immünosupresif tedavi (IST) yerine doğrudan allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKN) önerilmektedir. Uyumlu akraba vericisi olmayan hastalarda ise öncesinde IST verilir, tedavinin başarısız olması durumunda akraba dışı AHKN donör taraması başlatılır.

-Tedaviye uygun ≥ 40 yaş hastalarda AHKN öncesi at anti-timosit globülini , siklosporin ve eltrombopagdan oluşan üçlü IST önerilmektedir. Düşük yoğunluklu immünosupresyon ile karşılaştırıldığında, üçlü IST daha yüksek bir genel yanıt oranı sağlar ve kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir. AHKN, bu yaş kohortunda transplant ile ilişkili artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

-Tedaviye uygun olmayan frajil hastada destek tedavileri düşünülmelidir. Transfüzyon, enfeksiyon profilaksisi, demir şelasyonu, granülosit stimüle edici faktör, eritropoetin ve eltrombopag başlıca tedavi seçenekleridir.

Akut Lenfoblastik Lösemi: Tanı ve Tedavi

Dr Selami Koçak Toprak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) immatür lenfoid hücrelerin kontrolsüz çoğalması, kemik iliği ve lenfoid organlarda birikimi ile karakterize, biyolojik ve klinik olarak heterojen özellikler gösteren, klonal ve malign bir hastalık grubudur. Lösemik hücreler, kemik iliği, periferik kan ve lenfoid organlar haricinde, santral sistemi ve diğer organları da tutabilmektedir. Gerek kemik iliğindeki malign infiltrasyon ve gerekse diğer organ/sistem tutulumu nedeniyle başta her üç serinin eksikliği ve anormallliği nihayetinde anemi, nötropeni ve trombositopeni ile alakalı olacak şekilde halsizlik, yorgunluk, efor kapasitesinde azalma, motor ve bilişsel nörolojik durumda harabiyet, ateş, enfeksiyonlara yatkınlık ve kanama gibi aşikar belirti ve bulgular yanında; kilo kaybı, iştahsızlık, organomegali, eklem/kemik ağrıları, ağrısız lenfadenopatiler ve hepatosplenomegali de azımsanamayacak sıklıkta bulunabilir.

Hemen her yaşta görülmesine karşın, özellikle çocukluk çağında daha sık görülmekte olup, çocukluk çağıının en sık rastlanılan kanseri olarak da nitelenebilir. Özellikle bu yaş grubunda şifa oranının yüksek olduğu bilinmektedir.

B ve T lenfosit öncül hücrelerinden malign transformasyonla ortaya çıkan ALL'de hangi seriden köken aldı ise o seriye ait yüzey markerlarının saptanması tanı ve tedavide önemli yer tutmaktadır. Prekürsör B hücreli ALL'de hücreler tipik olarak nuclear terminal deoxynucleotide transferase (TdT) ile birlikte CD10, CD19 ve CD34 eksprese ederlerken, prekürsör T hücreli ALL'de ise hücreler tipik olarak CD2, CD3, CD7, CD34 ve TdT eksprese ederler. Erişkin ALL'de yaklaşık %20 kadarında Ph kromozomu görülmekte olup, bunların neredeyse yarısında moleküler anomali tipik KML'den daha farklı olmaktadır.

ALL'de prognozu kötü yönde etkileyen faktörler şunlardır: İleri yaş, SSS tutulumu, Ph kromozomu varlığı, t(4;11), 7. kromozomda delesyon ve trizomi 8.

ALL'de remisyon indüksiyon tedavisinde kombinasyon kemoterapileri, Ph kromozomu olanlarda tirozin kinaz inhibitörleri ± kemoterapi kombinasyonları ve destek tedavileri uygulanmaktadır. Birlikte ya da devamındaki süreçte SSS profilaksisi için IT metotreksat, sistemik yüksek doz metotreksat, IT kemoterapi kombinasyonları ya da RT uygulanabilir. Remisyon elde edilen hastada risk stratifikasyonuna göre konsolidasyon + idame tedavileri için kemoterapi kombinasyonları seçilebileceği gibi allojeneik hematopoietik kök hücre nakline (AHKHT) de ilerlenebilmektedir.

Günümüzde MRD pozitif ya da nüks olmuş hastalık için pek çok yeni hedeflenmiş tedavi seçeneği/kombinasyonu geliştirilmiştir. Reindüksiyon kemoterapi kombinasyonlarını takiben AHKHT yapılabileceği gibi bu yeni tedavilerden blinatumomab + AHKHT, inotuzumab ozogamisın + AHKHT, ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri gibi seçenekler de kullanılabilir. Ayrıca, hemen pek çok hastalık grubunda denenmekte olan CAR-T hücre tedavileri de ALL'de kendine yer bulmaktadır.

Kaynaklar:

- 1) Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Oncol 18(6):652-9, 2007.
- 2) Pui CH, Jeha S: New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Drug Discov 6 (2): 149-65, 2007.
- 3) PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 01/13/2021. Available at: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>. Accessed 05/31/2021.

Lenfoma'da Güncel Tedavi

Prof Dr Ali Ünal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Tedavi Merkezi

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 tedavi ile oldukça iyi sonuçlar elde edilmektedir

Birinci basamak tedavi ile kür elde edilemeyen hastalar, genellikle alternatif kemoterapi kombinasyonları, antikor-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, ileri bir tedavi seçeneği olarak daha fazla hastada uygulama şansı yaratmıştır.

Febril Nötropenik Olgularda Antibakteriyel Tedavi

Ufuk Sönmez

S.B.Ü İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hematolojik malignitesi olan hastalar, özellikle nötropenik oldukları dönemde enfeksiyonların gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu hastalarda ciddi enfeksiyonların tek belirtisi ateş olabilir ve enfeksiyonlar sepsis, septik şok gibi hayatı tehdit eden durumlara hızlıca ilerleyebilir. Nötropeni tanımı; mutlak nötrofil sayısının 1000-1500 hücre/microL altında olmasıdır. Nötrofil sayısı 500 hücre/microL altındaysa ağır nötropeni, 100 hücre/microL altındaysa derin nötropeni olarak adlandırılır. Mutlak nötrofil sayısı, ilk kemoterapi alınan günden sonra ortalama 12-14 günde en düşük seviyesine(<500 hücre/microL) ulaşır. Nötropenik dönem, yedi günden uzun sürüyorsa buna uzamış nötropeni denir. Bu hastalarda ateşin bir kez 38.3°C olması, veya bir saat boyunca 38°C ve üzerinde ölçülmesi nötropenik ateş olarak kabul edilir. Ateşi olan hastalar, odak taraması açısından ayrıntılı olarak muayene edilmelidir. Ateşi olan her hastadan en az 2 set kan kültürü alınmalıdır. Nötropenik ateş tıbbi acil durumlar içerisinde değerlendirilmelidir. Antibiyotik tedavisi en geç bir saat içerisinde başlanmalıdır. Hastaya verilecek antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu ve bakterisidal olmalıdır. IDSA rehberine göre nötropenik olgular düşük riskli hasta ve yüksek riskli hasta olarak ikiye ayrılmaktadır. Düşük riskli hasta tanımı; MASCC skoru ≥ 21 olan, akut komorbiditenin eşlik etmediği, beklenen ciddi nötropeni süresinin 7 günden az olduğu, hepatik ve böbrek fonksiyonları normal olan olgulardır. Yüksek riskli hasta tanımı; MASCC skoru <21 olan, uzamış nötropenide olan, pnömonisi olan, hipotansiyon ve/veya nörolojik değişikliğin eşlik ettiği olgular olarak tanımlanır. Düşük riskli hastalarda kısa süreli yatış sonrası oral antibiyotik tedavisine geçilebilir (amoksisilin klavulonat ve siprofloksasin). IDSA rehberine göre başlangıç ampirik tedavisinde, antipsödomonal bir beta laktam antibiyotik monoterapisi kullanılır; sefepim 3x2 gr iv, seftazidim 3x2 gr iv, meropenem 3x1 gr iv, imipenem 4x500 mg veya piperasilin-tazobaktam 3-4x4.5 gr iv. Vankomisin gibi gram pozitif etkili ajanlar başlangıç tedavisinde rutin olarak önerilmemektedir. Fakat dirençli enfeksiyon riski olan veya hipotansiyon, mental değişiklik gibi bulguların eşlik ettiği hastalarda beta laktam tedavisine aminoglikozid, kinolon veya vankomisin tedavisi eklenebilir. Gram pozitif enfeksiyon için risk faktörleri şunlardır; santral venöz kateter enfeksiyonu şüphesi, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni, hemodinamik bozukluk olması. Gram pozitif ajanlardan vankomisin, daptomisin veya linezolid kullanılabilir. Antibiyotik tedavisi başlarken hastanın daha önce dirençli bakteriler ile kolonize/enfekte olması durumunda tedavisi önceki etkene göre düzenlenebilir. ECIL rehberine göre; Öncelikle eskalasyon (genişletme) ve deeskalasyon (daraltma) tedavisi alacak hastalar belirlenir. Bu rehberde ayakta hasta tanımı bulunmamaktadır. Artan antibiyotik direnç sorunu göz önünde bulundurularak yalnızca belirli risk faktörü olan hastalarda tedaviye karbapenem grubu antibiyotiklerle başlanması önerilir. Eskalasyon yaklaşımında; seftazidim, sefepim veya piperasilin tazobaktamdan biri ile başlanır. Deeskalasyon yaklaşımında; imipenem, meropenem, kolistin+beta laktam veya aminoglikozid+beta laktam başlanır, eğer gram pozitif bakteri için risk faktörü varsa glikopeptit de başlanır. Nötrofil sayısına bakmaksızın 72 saattir antibiyotik tedavisi alan ve 48 saattir ateşsiz izlenen olguların antibiyotik tedavisi kesilir. Her iki rehberde göre; eğer kanıtlanmış bir enfeksiyon odağı mevcutsa, üreyen etkene ve antibiyograma göre antibiyotik tedavisi uygun şekilde daraltılabilir. Rehberler yol gösterici olsa da her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Hematoloji-Onkoloji Hastalarında İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tedavisi

Doç. Dr. Şebnem Çalık

S.B.Ü İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İzmir

İmmünokompromize hastalar, özellikle kanser veya hematolojik malignitesi olanlarla allojenik kemik iliği/hematolojik kök hücre transplant alıcıları, invazif fungal infeksiyon (İFİ)'lar açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Sıklıkla hayatı tehdit eden ağır klinik tablolara neden olan İFİ'lerin erken tanınması ve uygun antifungal tedavinin başlanması, prognozu belirleyen önemli yaklaşımlardır (1). Hastalar açısından hayati önemi olsa da mikroskopik incelemeler, mikoloji kültürü ve geleneksel radyolojinin tanıda sınırlı değeri olduğundan hastalara erken tanı koymak çoğunlukla zordur(2).

Antifungal tedavi

Tanı odaklı veya pre-emptif tedavi seçenekleri mevcuttur. Preemptif tedavi, geniş etkili antibakteriyel tedavi altında olan nötropenik ateşli hastalarda, steril bir vücut sıvısından (kan kültürü gibi) veya doku örneğinden herhangi bir patojenin identifiye edilmemesine karşın, klinik veya laboratuvar bulgularıyla İFİ tanısının konulmasını ifade eder. Bu yaklaşımda İFİ tanısını destekleyici klinik veya laboratuvar/radyolojik belirtilerin (örneğin Aspergillus galaktomannan, GM, antijeninin veya akciğer BT'de 'halo' işaretinin) varlığı hekimlere yönlendirici olmaktadır(3).

Hedefe Yönelik Tedavi

İnvaziv kandidoz

Kanserli hastalarda invaziv kandidozda en sık etken *Candida albicans*'tır, ancak albicans dışı kandidalar da neden olmaktadır. Mantar infeksiyonuna bağlı mortalitenin azaltılması amacıyla nötropenik hastalarda en kısa sürede antifungal tedavinin başlanması gerekmektedir(4).

Hematolojik maligniteli İA tanılı hastaların yönetiminde 2 strateji benimsenmektedir: i. Primer profilaksi alan hastalar ii. Profilaksi almayan ancak biyobelirteçlerle haftada en az 2 defa yakından kontrol edilenler. Bu iki yaklaşımdan hangisinin uygulanacağı kararı, lokal epidemiyolojik veriler, tanıya ulaşım hızı ve hasta özelliklerine bağlı olarak verilmelidir(5). Antifungal tedavi lokal veriler, klinik tecrübe, hastaların özelliklerine göre belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Ruhnke M, Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. Ther Adv Hematol. 2016; 7(6): 345- 9.
2. Caillot D, Couaillier J, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. J Clin Oncol. 2001; 19: 253–9.
3. Greene R, Schlamm H, Oestmann J, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis. 2007; 44: 373- 9.
4. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2013; 93: 13-32.
5. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect. 2018; 24: e1-e38.

Hematoloji Hastalarında Covid19 Aşılması

Prof. Dr. Selma Tosun

S.B.Ü İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Aşılar genel olarak canlı, zayıflatılmış ya da inaktive (ölü aşı) şeklinde sınıflanabilir. Son yıllarda yeni teknolojilerle farklı özelliklerde aşılar (vektör aşılar mRNA aşıları gibi) da geliştirilmektedir. Malignitesi olan veya kemoterapi gören hastalarda bağışıklık sistemi yeterli olmadığı için canlı aşı ya da zayıflatılmış aşılar kullanılmaz. İnaktive aşılar tercih edilir.

Değişik nedenler (doğumsal ya da sonradan edinilen) kişilerde immünsüpresyona yol açabilir. Bu süpresyon yüksek ya da düşük düzeyde olabilir. Böyle durumlarda yapılan aşılar yanıtın sağlıklı veya immün sistemi baskılanmamış kişilere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. İmmünsüpresyona yol açan durumlar arasında kanser kemoterapisi, solid organ nakli, kortikosteroid tedavisi > 20 mg (veya 10 kg altında >2 mg/kg/gün) prednizon veya eşdeğeri >14 gün, bazı biyolojik immünmodulatorlerin kullanımı (TNF alfa blokeri, Rituximab , hematopoetik kök hücre nakli, allojenik-otolog nakiller, daha düşük düzeyde immünsüpresyon yapan bazı ilaçlar (metotreksat,Azatiyoprin,6-merkaptopürin) yer almaktadır. Hematoloji hastaları da geçici veya sürekli olarak böyle immünsüpresif dönemler yaşayabilmektedir.

İmmünsüpresif hastaları aşılama da genel prensiplerin başında tanı konar konmaz bireyin mevcut aşılarının gözden geçirilmesi ve her kontrolün aşıları tamamlamak için bir fırsat olarak değerlendirilmesi gelir. Bu kişilerde canlı aşılarından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır, ancak her hasta kendi riskleri (yaş, hastalık, ilaç dozu, vb..) çerçevesinde değerlendirilmelidir; beklenen/ öngörülen immünsüpresyondan dört hafta veya daha önce yapılmalıdır. Aşının güvenliği ile ilgili bir çelişkiye düşülmemesi ve yeterli immün yanıt oluşabilmesi için, inaktif aşıların hastalık aktivitesinin en düşük olduğu dönemde ya da immünsüpresifler başlanmadan (2-4 hafta önce) ya da düşük dozda verilirken yapılması tavsiye edilir. Yine bu gruptaki hastaların aşılansında genel kural olarak aşılar planlanan tedaviden önce yapılmalı ya da daha sonraki bir tarihte ertelenmelidir.

Covid19 pandemisi nisbeten hafiflemekle birlikte dünya genelinde halen devam etmektedir ve bu hastalıktan korunmada maske, mesafe ve el hijyeni kurallarına uyum ilk koşullarımızdır. Bunun yanı sıra dünya genelinde çeşitli özelliklere sahip Covid19 aşıları geliştirilmiştir ve birçok ülkede yaygın olarak uygulanmaktadır. Ülkemizde de birçok özel grup hasta kapsamında hematoloji hastaları da aşılansmaya başlanmıştır.

Ülkemizde halen kullanımda olan 2 farklı Covid19 aşısı bulunmaktadır. Bunlardan biri Çin kaynaklı Sinovac firmasının ürettiği CoronaVac isimli inaktive aşı, diğeri de Biontech mRNA aşısıdır. Bu aşıların ikisinde de canlı virüs olmadığı için malignitesi olan hastalara yapılabilir.

Ulusal ve uluslararası uzmanlık derneklerinin önerileri doğrultusunda Covid19 aşılansının, hematopoietik hücre transplantasyonundan (allojenik veya otolog) veya hücresel tedaviden en az 3 ay sonra yapılması tavsiye edilmektedir. Yine yoğun kemoterapi alan hastalar için COVID-19 aşılansını, mutlak nötrofil sayısı düzelene kadar ertelenmelidir.

Aşının yapılma zamanı önerisi olarak EBMT nakil öncesi yapılmamasını, nakil sonrası ise en erken 3 ay, mümkünse 6 ay sonra yapılmasını önermektedir. British Society for Haematology de aşının nakil sonrası 2-6 ayda yapılmasını önermektedir.

Bazen Covid19 aşısının yapılmasının ertelenmesi gerekebilir, bu durumlar; akut GVHH (Grade III-IV), kronik GVHH, son 6 ay içinde antiCD20 kullanımı, ATG veya alemtuzumab, inotuzumab ve blinatumumab kullanımındır.

Unutulmamalıdır ki dünya genelinde kullanılan hiçbir Covid19 aşısının Faz III çalışmaları henüz tamamlanmamıştır. Acil kullanım onayını takiben kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle kısa vadede ya da uzun vadede aşılarda etkinliğin ve koruyuculuğunun ne olacağı, ne kadar devam edeceği, ek dozlar gerekip gerekmeyeceği, ideal aşı dozu sayısı ve aşı aralığının/ aralıklarının ne olması gerektiği; ayrıca olası kısa ve uzun dönem istenmeyen etkilerin ne/ler olabileceği halen net değildir ve zaman içinde bu soruların yanıtlarına ulaşılabilecektir. Bunun yanı sıra bilindiği üzere aşılarda Faz III çalışmaları sağlıklı ve immün sisteminde sorun olmayan kişilerde yapılmaktadır. Daha sonraki aşamalarda gerçek yaşam verileri ile aşılarda etkinliği daha net olarak gözlenmektedir. İmmünsüpresif bireylerde normal koşullarda da aşı yanıtlarının düşük olduğu, hiç oluşmayabildiği ya da aşıya karşı oluşan antikorların daha hızlı kaybolduğu bilinmektedir. Ancak yine de pandemi acil ve çok ciddi bir sağlık sorunu olduğu ve Covid19 enfeksiyonunun özellikle bu grup hastalarda ölümcül seyretme olasılığı yüksek olduğu için aşılama ihmal edilmemelidir. Aşıyla korunma sağlanan kişi oranı düşük olsa bile bu sayı bile çok önemlidir.

Sağlıklı bireylerde bile aşılarla bağlı antikor düzeylerinin ne kadar devam edeceği, rapel gerekip gerekmiyeceği henüz tam olarak belirlenememiş olup muhtemelen immünsüpresif hastalarda ve özellikle malignitesi olan hastalarda ilerleyen zamanlarda aşı önerileri ve aşı takvimi daha netleşecek, muhtemelen rapel önerileri de uygulamada yerini alacaktır.

Elbette bu gruptaki hastalar aşılarını yaptırsalar bile pandemi halen devam ettiği için hijyen kurallarına (özellikle el hijyeni), doğru şekilde maske kullanma ve uygun mesafe konusuna dikkat etmeyi sürdürmelidir.

Akılcı İlaç Kullanımı Sunumu İlaç Güvenliği Bağlamında Farmakovijilans Sistemi Nedir, Nasıl Çalışır?

Doç. Dr. İsmail Yılmaz

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

Advers ilaç reaksiyonları, hastaneye başvurular veya tedavi gören hastalardaki ölümlerin önde gelen nedenleri içerisinde ön sıralarda yer almaktadır. Bunların çoğunun önlenabilir nitelikte olması günümüzde ilaç güvenliğine yönelik çalışmaların önemini daha da artırmıştır. Kabaca ilaç güvenliği olarak nitelendirebileceğimiz “Farmakovijilans” yunanca ilaç anlamına gelen pharmakon kelimesi ile latince tetikte olmak, uyanık olmak anlamına gelen vigilans kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur ve ilaçların olası olumsuz etkilerine karşı uyanık olmayı ifade eder.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan tanımlamaya göre farmakovijilans “advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer potansiyel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar” olarak tanımlanır. En önemli amacı “ilaçların güvenliliğini tanımlamak” ve “onların daha güvenli ve etkili kullanımlarını sağlamak”tır. Konuya dair resmi mevzuatımızda ise ilaçların güvenli bir şekilde kullanımlarının sağlanması amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması ve ilaçların yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi için gerekli tedbirlerin alınması ile ilgili usul ve esasları belirlemek şeklinde ifade edilmektedir. Kapsam olarak da ülkemizdeki ruhsatlı ve ruhsat müracaatı olan tüm ilaçları içerir. Konuya dair uluslararası kurumlar Dünya Farmakovijilans Merkezi ve Avrupa Birliği Farmakovijilans Merkezi’nden oluşurken, ülkemizde farmakovijilans ile ilgili düzenlemelerden sorumlu temel birim Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve onun bünyesinde faaliyet gösteren Türkiye Farmakovijilans Merkezi’dir (TÜFAM). TÜFAM’a bilgi akışını sağlamak üzere; hastane yönetimleri tarafından tarafından farmakovijilans irtibat noktaları (FARİN) belirlenir.

İlaç reaksiyonlarının neyi ifade ettiği de önemlidir. Advers reaksiyon/şüpheli advers reaksiyon, bir ilaca karşı normal dozlarda gelişen zararlı ve amaçlanmamış yanıtı anlatırken; beklenmeyen advers reaksiyon ise ilaca ait kısa ürün bilgileri ile nitelik, şiddet veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers reaksiyonu anlatmaktadır. Ciddi advers reaksiyon ise ilaç kaynaklı ölüm, hayati tehlike, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzaması, kalıcı veya belirgin sakatlık veya iş göremezlik ve doğumsal anomali veya doğumsal bir kusur anlamına gelir. Günlük tıp pratiğinde sıkça karşılaşılabilecek bu durumlar karşısında başta hekimler olmak üzere tüm sağlık mesleği mensupları uyanık olmalı ve gerekli spontan bildirimler ulusal merkeze mutlaka iletilmelidir. Ulusal farmakovijilans merkezi problemi diğer benzer raporları ve veri bankalarını tarayarak değerlendirir. Eğer kanıtlar bir problem olduğuna işaret ediyorsa ulusal düzenleme makamına tavsiye gönderir ve düzenleme makamı aksiyona geçmeye karar verebilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Uluslararası İlaç İzleme Programına (Uppsala Monitoring Centre, UMC) dahil olan ülkelerin merkezleri ise WHO’yu UMC üzerinden uyarır. UMC, ilaçla ilgili uluslararası verileri tarar, eğer advers reaksiyon ile ilaç arasında makul bir bağlantı var gibi duruyorsa bu problemi bir sinyal olarak tüm üye ülkelerle paylaşır.

Üye ülkelerdeki düzenleme makamları aksiyona geçilip geçilmeyeceğine karar verir, eğer aksiyona geçilecekse bilgi yayımlanır, sağlık mesleği mensupları ve hastalara sunulur. İletişim araçlarının geliştiği günümüzde bu sistemin bir paydaşı olunması aktif bir şekilde çalıştırılması çok önemlidir. Nitekim günümüz hekimleri ve diğer sağlık meslek mensuplarının farmakovijilansa ilişkin sorumluluklarından kaçmaları mümkün değildir. Bu nedenle sistemin ana iskeletini bilmek, bildirilmesi gereken advers ilaç reaksiyonlarının farkında olmak ve spontan bildirim noktasında duyarlı olmak bir meslek etiği haline gelmiştir.

KAYNAKLAR

Ergün Y. Pharmacovigilance: An Evaluation with Regard to Turkish Regulations. KSU Medical Journal 2019;14(3) 155-161.

İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu Modül-I Advers İlaç Reaksiyonlarının Yönetimi ve Bildirimi, <https://titck.gov.tr/storage/announcement/887fa82316364.pdf> Erişim tarihi 29.05.2021.

Multipl Myeloma Yaklaşım

Prof Dr Ali Zahit Bolaman
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Stratifikasyon

Multipl myelom hastaları uygun tedavi etmek için tedavi öncesi gruplandırma yapılmalıdır. Hastalar tedavi öncesi Tablo 1 de görülen işlemlere göre ayrıştırılabilir. Tedavi öncesi hastalar öncelikle kök hücre nakline uygun (KHN) olup olmadığı yönünden değerlendirilmelidir. Bunun için her zaman yaş önemli bir parametre olamamaktadır. Esas belirteç bilhassa 80 yaş altı hastalarda fit olup olmama ayrımının yapılmasıdır. Ayrıca hastaların komorbidite değerlendirmesi de önem taşır. Örneğin diyabet ve hipertansiyon gibi toplumda sık görülen hastalıklar tedavi seçimini etkilemez iken her ne kadar hasta fit olsa da kardiyak veya nörolojik sorunları olan hastalara yaklaşımda otolog kök hücre nakli tercih edilmemelidir. Bu yaklaşım için Charlson, Mayo skor, enstrümanlı veya enstrümansız günlük yaşam aktivitelerine göre değerlendirme komorbidite indeksleri için kullanılabilir (1-3).

Kök hücre nakil adayları ve indüksiyon tedavisi

Hastalar tedavi öncesi Tablo 2 de tanımlanan özellikler göz önüne alınarak hastaya nakil yapılması veya yapılmaması konusunda karar verilir. Bu seçenekler içinde en önemlisi hastanın yaşı, performansı, hastadaki yaşam beklentisi büyük önem taşır. Kök hücre nakli tedavisi için hastalara farklı tedaviler uygulanabilir. Pretreansplant indüksiyon tedavisinin en önemli özelliği hastalarda elde edilen tam yanıt ile KHN sonrasında elde edilen yaşam süresi arasında yakın ilişki söz konusudur. Son yıllarda bu ilişki ölçülebilir veya kalıntı hastalık (MRD) içinde geçerlidir. Günümüzde pretransplant en etkin tedavi olarak VCd, VTD ve VRd rejimleridir. Tablo 3 protezeom inhibitörleri ile yapılan indüksiyon tedavi sonuçlarını

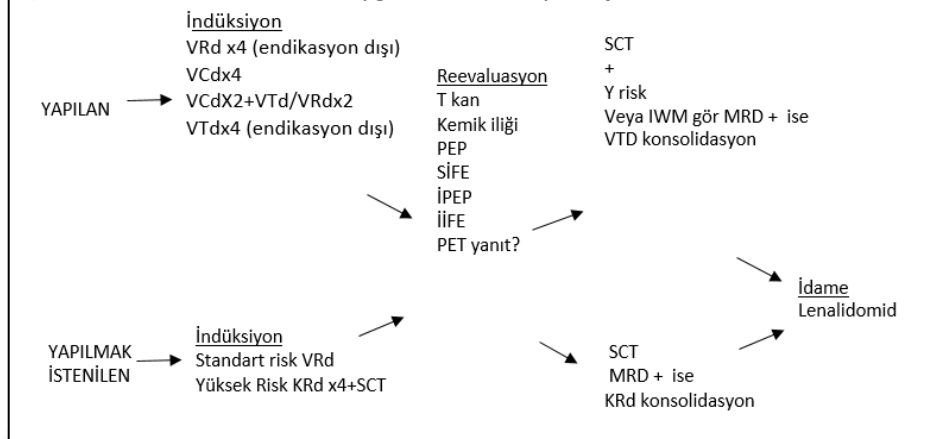
Tablo 1. Myelom hastalarında tedavi planı

- ✓ Kök hücre nakline aday olan/olmayanlarda yaş ve fit konumun değerlendirilmesi
- ✓ Kök hücre nakline aday hastaların tedavisi
- ✓ Konsolidasyon tedavisi ve idame tedavisi
- ✓ Kök hücre nakline uygun olmayan hastaların tedavisi
- ✓ İdame tedavisi nasıl olmalı

Tablo 2. Tedavi öncesi stratifikasyonda değerlendirilmesi gerek özellikler

- ✓ Biyolojik yaş
- ✓ Performans
- ✓ Düşkünlük, komorbidite indeksleri
- ✓ Myelom dışı yaşam beklentisi
- ✓ Hastanın tedavi tercihi
- ✓ Sitogenetik
- ✓ ISS, R-ISS
- ✓ Organ hasarı: Renal hastalık
- ✓ Ekstrameduller hastalık
- ✓ Hastanın tedavi tercihi

Şekil 1 : Kök hücre nakline uygun hastalara yaklaşım



Tablo 3 Transplanta uygun myelomda indüksiyon rejimleri Sırası ile bortezomib, karfilzomib (Kar) ve iksazomibli (Ixa) rejim sonuçları

Çalışma adı	Rejim	n	≥VGPR	≥CR %	PFS (ay)	OS ay	Ref
IFM 2009	VRD+SCT v SCT	350 v 350	88 v 78	59 v 48	50 v 36	81 v	4
IFM 2013-14	VTd v VCD	169 v 169	66 v 56	13 v 9	-	Ulaşılamadı	5
EudraCT	VRD v VTd	458 v 110	66 v 60	33 v 35	-	?	6
CASSIOPEIA	Dara-VTd v VTd	543 v 542	83 v 87	39 v 26	ulaşılamadı		7
GMMG HD6	VRD v	564	?	?	?		8
	VRD+Elotuzumab + OKHN						9
GRIFFIN	Dara-VRd	99 v 102		42 v 32	2 yıl %95 v 89		

Çalışma adı	n	Rejim	OR %	PFS ay	OS	Ref
II	58	Kar-Siklo Kar-Siklo-Tal-dex	95	2 yıl %76	2 yıl %87	10
II	64	Kar-Siklo-Dex	91	2 yıl %76	2 yıl %96	11
I/II	91	Kar-Siklo-Len-Dex	86	36 ay %72	2 yıl %92	12
III (Myelom XI)	511 x 518	KRdc7Td/Rdc-SCT	≥VGPR	Ulaşılamadı X 36	Ulaşılamadı	13
Forte çalışması	474	KRd-SCT-KRd	%87	Ulaşılamadı	3 yıl %90	14
		KRd 12	≥VGPR	57	3 yıl %90	
I-II	63	KCd-SCT-KCd	%89	53	3 yıl %83	15
II	66	Kar-Tal-Dex	%76	58 ay	83 ay	16
		KRdx4 +SCT+KRdX4	89	5 yıl %62	5 yıl %72	17
		+10 KRd idame	93			
			76			

Çalışma adı	n	Rejim	OR %	CR %	PFS	OS	Ref
I-II	51	Ixa-Siklo-Dex-I İda	78	3	?	18 ay %92	18
I-II	70	Ixa-Siklo-Dex-I İda	76	12	23.5	?	19

göstermektedir. Griffin (7) ve Cassiopeia (9) çalışmaları Daratumumab'ın etkinliğini göstermekle beraber, ülkemiz için geçerli bir yaklaşım değildir. Şekil 1 myelom hastalarımıza yaklaşımı göstermektedir.

Konsolidasyon gerekli mi?

Tartışmalı olabilir, ancak yapılan çalışmalar bilhassa yüksek risk gurubu ve KHN sonrasında MRD pozitif olan hastalarda tercih edilmelidir. Konsolidasyon tedavisi başlangıçta uygulanan indüksiyon rejiminin 2-4 kez verilmesi şeklindedir. Konsolidasyon tedavisi myelom hastalarında yanıt oranlarını artırması yanında MRD de iyileşme yapmıştır. Konsolidasyon tedavisi alan hastalarda hastalıksız ve genel sağ kalım oranlarını artırmıştır. Bununla beraber StaMINA çalışması transplantasyonu sonrası konsolidasyon olarak VRd veya 2.otolog KHN yapılan hastalar ile konsolidasyon yapılmadan direk idame tedavisine geçilen hastalar arasında bir farklılık oluşmamıştır (20).

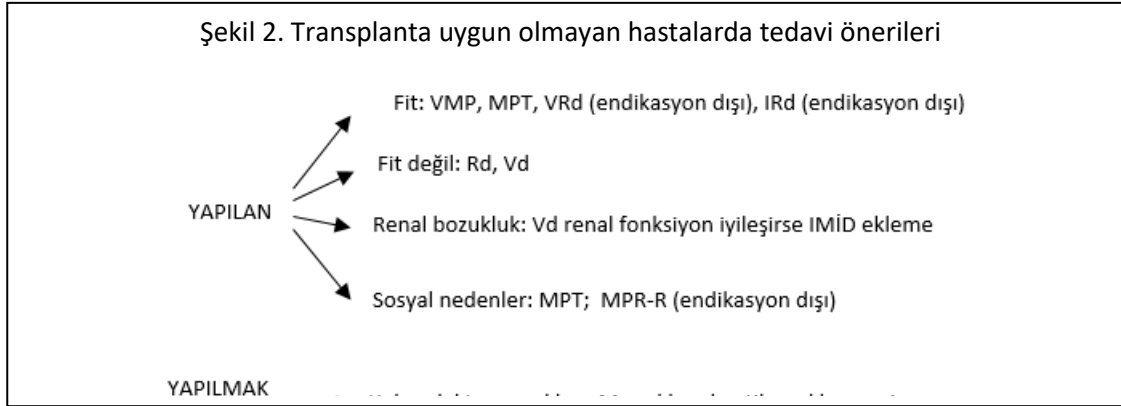
Kök hücre nakline uygun olmayan hastaların tedavisi

Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda uygulanacak tedavi seçenekleri giderek artmaktadır. Teme olarak melfalan'a IMİD (MPT, MPR) bortezomib (MPV); veya daha ideal olan PI+IMİD (VTd, VRd, KRd, IRd) kombinasyonlarıdır. VMP tedavisi ile hastalarda tam yanıt oraları %13,

Tablo 4 Transplanta uygun olmayan hastalarda bortezomib (V), karfilzomib (K) ve iksazomibli (Ixa) ile elde edilen faz III çalışma sonuçları

Çalışma adı	Rejim	n	≥VGPR %	≥CR %	PFS (ay)	OS ay	ref
SWOG 0777	VRd	225	27.8	15	41	Her iki grupta ulaşılamadı	21
	v	v	v	v	v		
	Rd	235	23.4	8	29		
CLARION	KMP	478	35	25.9	23	Her iki grupta ulaşılamadı	22
	v	v	v	v	v		
	VMP	477	26	23.1	22		
Tourmaline2	IxaRd	351	63	25.6	35	Her iki grupta ulaşılamadı	23
	v	v	v	v	v		
	Rd	354	47.7	14.1	21		

hastalıklı sağ kalım 23 ay, genel sağ kalım ise 45 aydır. Bu sonuçlar sırası ile MPT tedavisinde %21, 32 ve 79 aydır. Bu sonuçlar VTD tedavisinin VMP tedavisine üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Hastalarda sıklıkla 3'lü kombinasyonlar tercih edilmelidir. First çalışması yeni tanı myelomda Lendex 18 ay, veya sürekli kullanımı ile 18 siklus MPT tedavisini karşılaştırmıştır. Hastalarda en uzun PFS sürekli Lendeks ile elde edilmiştir (35 ay Rd veya MPT 18 ay 22 ay). SWOG S0777 çalışması VRD ile Rd karşılaştırılmasında OR, CR, hastalıklı ve genel sağ kalım VRd grubunda daha iyidir. Karfilzomib ve iksazomib ile ilgili sonuçlar henüz olgunlaşmamıştır. . Ancak ileri düşkün veya yaşlı hastalarda ikili kombinasyon olarak IMiD+deksametazon veya PI+deksametazon kullanılabilir. Ülkemizde MPV ve MPT kombinasyonlarının kullanım endikasyonları mevcuttur. PI+IMiD+deksametazon içeren rejimlere ancak endikasyon dışı erişilebilir. Tablo 4 transplantasyona uygun olmayan hastalarda PI ile elde edilen faz III çalışmalardaki tedavi yaklaşımlarını göstermektedir



Monoklonal antikorların ilk seçenek tedavide kullanılması

Myelom şu ana kadar kürabl bir hastalık olmadığından hastalığın iyileştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Monoklonal antikorlar içinde en iyi bilinenler anti-CD 38 olan daratumumabtır. Polluk ve Castor çalışmalarındaki etkinliği yukarıda vurgulandı. Istaumab ise özellikle lenalidomide dirençli olan hastalarda pomdex ile beraber kullanıldığında etkilidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda da tercih edilebilir. Bu çalışmalara ait sonuçlar Tablo 5 te sunulmuştur. Belantamab madotin; TNF reseptör ailesinden B-hücre maturasyon antijenine karşı oluşturulan bir antikordur. Henüz faz 1 ve faz 2 (DREAMm-2) çalışmaları mevcuttur. Daratumumab sonrası kullanımı önerilmektedir. Daratumumab'ın myelom hastalarında ilk seçenek olarak kullanılması yararlı görünmektedir.

Celostamab; FcRH5 cell yüzey reseptörüne karşı oluşturulan kimerik antikordur. Henüz faz 2 çalışmalara geçilmemiştir.

Tablo 5 Transplanta uygun olmayan hastalarda bortezomib (V), karfilzomib (K) ve iksazomibli (Ixa) ile elde edilen faz III çalışma sonuçları

Çalışma	Rejim	n	≥VGPR %	≥CR %	PFS (ay)	OS ay	Ref
MAIA	Dara-Rd	346	79	47	Ulaşılamadı	Her iki	24
	v Rd	v 354	v 53	v 24.9	v 31.9	grupta ulaşılamadı	
ALCYONE	D-VMP	350	71	42	36 ay	Ulaşılamadı	25
	v VMP	v 356	v 49	v 24	%58'e v %39	v 46 ay	

Relaps/refrakter hastaların tedavisi

Myelom hastaları tedaviye cevap vermediğinde veya cevap elde edildikten sonra hastalığı tekrar ettiğinde tedavi seçenekler, proteozom inhibitörleri veya İMİD temelli tedaviler şeklinde yapılır. Bu tedavileri belirler iken hastaların evvelce kullanılan bortezomib veya lenalidomide dirençli olup olmaması tedavide belirleyicidir. Bortezomibe dirençli olgularda diğer proteozom inhibitörleri karfilzomib ve iksazomib tercih edilmez iken lenalidomide dirençli olgularda pomalidomid etkindir. Relaps refrakter myelom (RRMM) hastalarında 2007 yılında faz 3 çalışmada lenalidomid-deksametazon (Rd) kombinasyonu ile hastalıksız 11 aylık sağ kalım elde edilmesi (karşı kol da yüksek doz deksametazon ile 4 ay) bu kombinasyonun etkinliğini ortaya koymuştur. Ancak Rd ile elde edilen bu tedavi tatminkar bulunmamış ve Rd kombinasyonu proteozom inhibitörü ilaçlar ile kombine edilmiştir. Bu tedaviler içinde en etkileyici olan Pollux çalışmasıdır. Bu çalışmada Dara-Rd şimdiye kadar en uzun süreli sağ kalım elde edilen rejimdir. Tablo 6 relaps refrakter myelom hastalarındaki sonuçları göstermektedir. Hastalarda tedavi seçeneklerini uygularken ülkelerin sağlık sistemi de doğal olarak tedavide belirleyici bir rol oynamaktadır. Şekil 3 ilk relap hastalarında kendi yaklaşım şeklimizi özetlemektedir.

Tablo 6-A Relaps/refrakter myelomda lenalidomid temelli faz III çalışma sonuçları

Çalışma adı	Rejim	n	≥VGPR %	≥CR %	PFS (ay)	OS ay	Ref
MM-009 MM-010	Rd v D Rd v D	177x176 176x175	24.3 v 1.7 24.4 v 5.7	14 v 0.6 15.9 v 3.4	11.1 v 4.7 11.3 v 4.7	29.6x20.2 Ulaşılamadıx20.6	26 27
ENDEAVOR	Kd v Vd	464-465	54 v 29	13 v 6	18.7 v9.4	Ulaşılamadı	28
ASPIRE	KRd v Rd	396x396	69.9 v 40.4	31.8 v 9.3	26.3 v 17.6	48.3x40.3	29
ENDURANCE	KRD v VRd	545-542	56 v 50	18 v 15	34.4 v 34.6	Ulaşılamadı	30
TOURMALINE -1	IRd v Rd,	360x362	78 v 72	12 v 7	20.6 v 14.7	ulaşılamadı	31
PANOROMA-1	PanoVd v Vd	387 v381	28 v 16	11 v 6	11.9 v 8	33.6x30.3	32
ELOQUENT-2	EloRd v Rd	321x v 256	33 v 28	4 v 7	19.4 v 14.8	ulaşılamadı	33

Tablo 6-B. Relaps/refrakter myelomda Pomalidomid temelli faz III çalışmaları

Çalışma adı	Rejim	n	≥VGPR %	≥CR %	PFS (ay)	OS ay	Ref
MM-003 Stratus	Pomdex v Dex Pomdex v Dex	302 v 153 676	6 v 1 8.2	1 v 0 0.6	4 v 1.9 4.6	12.7 v 8.1 11.9	34
OPTIMISM	PVd v Vd	281 v 278	37 v 40	15.7 v 1.6	11.2 v 7.1	Ulaşılamadı	35

Tablo 6-C Relaps/refrakter myelomda monoklonal antikor temelli tedav

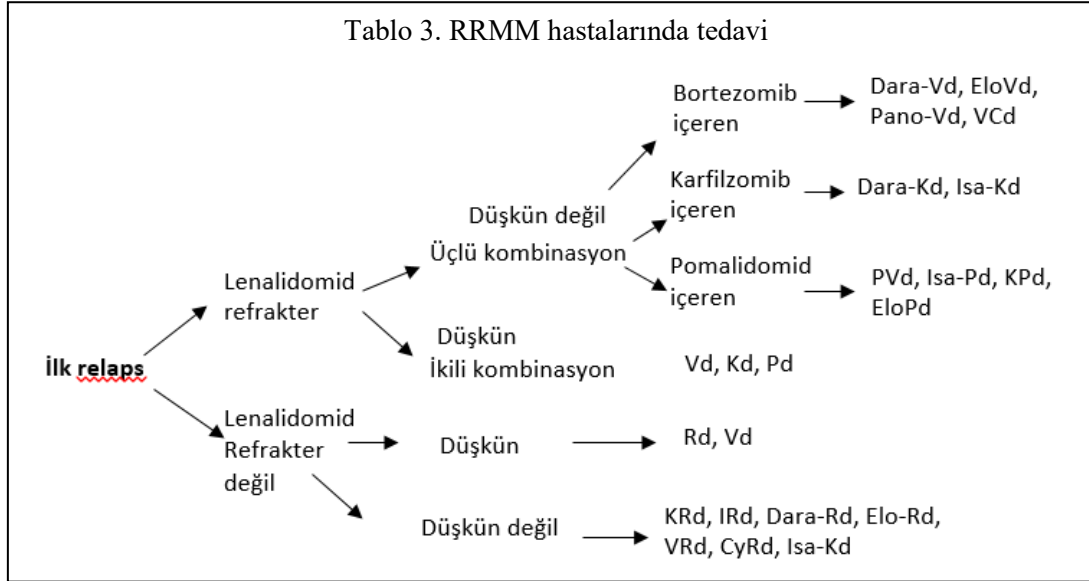
Çalışma adı	Rejim	n	≥VGPR %	≥CR %	PFS (ay)	OS ay	Ref
CASTO R	Dara-Vd v Vd	251 v 247	62.1 v 29.1	28.8 v 9.8	16.7 v 7.1	Ulaşılamadıx 7.9	36
POLLU X	Daralendex v Lendex	281 v 276	80.4 v 49.3	56.6 v 232	44.5 v17.5	Ulaşılamadı	37
CANDO R	DaraKd v Kd	312 v 154	69 v 49	29 v 10	Ulaşılamadı v 15.8	Ulaşılamadı	38
ICARIA	IsaPomDex v PomDex	154 v 153	?	7 v 327 v 7	11.5x6.4	1 yıl %72 v %63	39
IKEMA	IsaKd v Kd	179 v 123	72.6 v 51	39.7 v 26.7	Ulaşılamadıx19.9	Ulaşılamadı	40

R:Lenalidomid, d/D:deksametazon, V:Bortezomib, K:karfilzomib, I:iksazomib, Pano:panobinostat, Elo:Elotuzumab, Pom:Pomalidomid,Dara: Daratumumab, Isa:İsatuksimab

Multipl myelom hastalarında relapsların önemi daha evvel kullanılan ilaçlara direnç olup olmamasıdır. Lenalidomide direnç olan hastalarda Dara-deksametazon tedavisi ile lenalidomid birlikte kullanıldığında lenalidomid dirençli olgularda direncin etkisizleştirildiği rapor edilmektedir. RRMM hastalarında karfilzomib kullanımı ile ilişkili bilhassa kontrolsüz hipertansif hastalarda ve konjestif kalp yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır. Karfilzomibin kardiyak yan etkileri ilacın inhibe ettiği β_2 protoezom bölgesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kardiyak yan etkiler ECA inhibitör kullanımı ile azaltılabilme özelliğindedir. Ülkemizde de erişim olanağı olan daratumumab kullanılmasında infüzyon reaksiyonların dikkat edilmelidir,

bu hastalarda immünfiksasyon elektroforezinde daratımmuab ilişkili gama bandı oluşabileceği unutulmamalıdır. Şekil 3 relaps hastalarında yaklaşımı göstermektedir. Relaps seyrinde eğer hastada ilk nakilden sonra 2 yıl gibi bir süre geçti ise 2. Otolog KHN yararlıdır.

Ancak erken relapslarda (<18 ay) otolog kök hücre nakli yararlı olmayabilir. 2. Relaps sonrası



hastalara yaklaşımda şimdiye kadar kullanılmayan ilaçlar tercih edilebilir ise de bu hastalarda monoklona

İdame tedavisi

Multipl myelomda idame tedavisi lenalidomid, bortezomib ve iksazomib ile gerçekleştirilebilir. Bortezomib ve lenalidomid kıyaslayan çalışmalar lenalidomid'in idamede bortezomibten üstün olduğunu göstermiştir. Bununla beraber lenalidomid hastalıksız sağ kalımı uzatırken genel sağ kalım üzerine etkisi tartışmalıdır (41). Yakın zamanlarda çıkan yayınlar iksazomibin idame tedavide yeri olabileceğini işaret etmektedir (19).

CAR T hücre

Kimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavisi B hücre malign hastalıklarında ümit veren immünoteropetik bir yaklaşımdır. Multipl myelomda refrakter hastalarda etkin bir yaklaşım olabilir. Kullanılan hedef antijen BCMA'dır. CARTITUDE, LEGEND-2, EVOLVE-I, ve LUMMICAR I-II devam eden çalışmalardır. Ümit verici bir yaklaşım olabilir. Henüz faz I-II aşamadır. En önemli yan etkileri sitokin salgılanım sendromudur (42). Antikorların oldukça yararlı olabileceği hatırlanmalıdır.

LİTERATÜR

1-Genadieva-Stavric S, Cavallo F, Palumbo A. New approaches to management of multiple myeloma. Curr Treat Options Oncol 2014;15:157-170.

2-Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. Ther Adv Hematol 2018;9:175-190

3-Bolaman AZ. Multipl myelom risk katmanlamasına göre tedaviyi nasıl yapıyorum. www.akdenizhematoloji2020.com/konusma-videolari

4-Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al IFM 2009 Study. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med. 2017; 376:1311-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.

5-Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood. 2016;127:2569-74. doi: 10.1182/blood-2016-01-693580.

6-Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernandez MT, et al et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. Blood. 2019;134:1337-1345. doi: 10.1182/blood.2019000241.

7-Roussel M, Moreau P, Hebraud B, Laribi K, Jaccard A, Dib M, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): health-related quality of life outcomes of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020 Dec;7(12):e874-e883. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30356-2.

8-Salwender H, Bertsch U, Weisel K, Duerig J, Kunz C, Benner A, et al. Rationale and design of the German-speaking myeloma multicenter group (GMMG) trial HD6: a randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction/consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma. BMC Cancer. 2019;19:504. doi: 10.1186/s12885-019-5600-x.

9-Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020 ;136:936-945. doi: 10.1182/blood.2020005288.

10-Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. Brighen S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, et al. Blood. 2014;124:63-9. doi: 10.1182/blood-2014-03-563759.

11-Mikhael JR, Reeder CB, Libby EN, Costa LJ, Bergsagel PL, Buadi F, et al. Phase Ib/II trial of CYKLONE (cyclophosphamide, carfilzomib, thalidomide and dexamethasone) for newly diagnosed myeloma. .Br J Haematol. 2015;169:219-27. doi: 10.1111/bjh.13296.

12- Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, Bronno van der Holt BVD, Marie Jose Kersten MJ, Vellenga E, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2015;125:44956 doi: 10.1182/blood-2014-05-576256.

13-Jackson GH, Pawlyn C, Cairns DA, Tute RM de, Hockaday A, Collett C, et al. Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone, and cyclophosphamide (KRdc) as induction therapy for transplant-eligible, newly diagnosed multiple myeloma patients (Myeloma XI+): Interim analysis of an open-label randomised controlled trial. PLoS Med. 2021; 18:e1003454.

14.Gay F, Musto P, Scalabrin DR, Gallí M, Belotti A, Zamagni E, ET AL. Survival Analysis of Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients in the Randomized Forte Trial Survival Analysis of Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple myeloma patients in the randomized Forte trial. Blood. 2020;136 (Supplement 1): 35–37.

15-Bringhen S, D'Agostino M, De Paoli L, Montefusco V, Liberati AM, Galieni P, et al. Phase 1/2 study of weekly carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone in newly diagnosed transplant-ineligible myeloma. Leukemia. 2018;32:979-985. doi: 10.1038/leu.2017.327.

16-Wester R, Holt B vd, Asselbergs E, Zweegman S, Jose Kersten MJ, Edo Vellenga E et al. Phase II study of carfilzomib, thalidomide, and low-dose dexamethasone as induction and consolidation in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma; the Carthadex trial. , Haematologica. 2019;104:2265-2273. doi: 10.3324/haematol.2018.205476.

17-Jasielec JK, Kubicki T, Raje N, Vij R, Reece D, Berdeja J, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone plus transplant in newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2020;136:2513-2523. doi: 10.1182/blood.2020007522.

18-Kumar SK, Grzasko N, Delimpasi S, Jedrzejczak WW, Grosicki S, Kyrtsolis MC, et al. Br J Haematol. 2019;184:536-546. doi: 10.1111/bjh.15679.

19-Dimopoulos MA, Laubach JP, Echeveste Gutierrez MA, Grzasko N, Hofmeister CC, San-Miguel JF, et al. Ixazomib maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma: An integrated analysis of four phase I/II studies. . Eur J Haematol. 2019;102:494-503. doi: 10.1111/ejh.13231

20-Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, , Hari P, Bashey A Devine S, et al. STaMINA Long-term Follow-up: Post–Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Strategies for Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2019;37:589-597. doi: 10.1200/JCO.18.00685.

21-Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. . Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017;23:389:519-527. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)

22-Facon T, Lee JH, Moreau P, Nievesky R, Dimopoulos M, Hajek R, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2019;133:1953-1963. doi: 10.1182/blood-2018-09-874396.

23-Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, Offner F, White D, Karlin L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients. Blood. 2021; Mar 24;blood.2020008787. doi: 10.1182/blood.2020008787

24-Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. MAIA Trial Investigators. N Engl J Med. 2019;380:2104-2115. doi: 10.1056/NEJMoa181724

25-Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma.; ALCYONE Trial Investigators. N Engl J Med. 2018;378:518-528. doi: 10.1056/NEJMoa1714678

26-Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357:2133-2142. doi: 10.1056/NEJMoa1714678.

27-Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357:2123-2132. DOI: [10.1056/NEJMoa070594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa070594)

28-Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, et al; ENDEAVOR Investigators. Lancet Oncol. 2016;17:27-38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.

29-Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al ; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015;372;2:142-152. doi: 10.1056/NEJMoa1411321

30-Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander N, Singh AK, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1317-1330. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30452-6

31-Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L;TOURMALINE-MM1 Study Group Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 28;3741621-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.

32-San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2016;3:e506-e515. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30147-8.

33-Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373:621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654.

34-A DimopoulosMA Antonio Palumbo A Paolo Corradini P, Cavo M Michel Cavo, Michel Delforge, Francesco Di Raimondo, F et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. 2016;128:497-503. doi: 10.1182/blood-2016-02-700872.

35-Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20:781-794. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4

36-Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. J Hematol Oncol. 2020;13:115. doi: 10.1186/s13045-020-00948-5.

37-Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020;34:1875-1884. doi: 10.1038/s41375-020-0711-6

38-Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020;396:186-197. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.

39-Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al ; ICARIA-MM study group. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;39:2096-2107. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.

40-Martin T, Mikhael J, Hajek R, Kim K, Suzuki K, Hulin C, et al. Depth of Response and Response Kinetics of Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma: Ikema Interim Analysis. Blood 2020;136 (Supplement 1): 7–8.

41-Kunacheewa C, Feng L, Manasanch EE, Bashir Q, Patel KK, Mehta R, et al. Outcomes of lenalidomide retreatment with novel triplet regimens in patients with multiple myeloma progressing on lenalidomide-based maintenance therapy. Br J Haematol. 2021;193:e23-e26. doi: 10.1111/bjh.17393.

42-Teoh PJ, 1 Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. Blood Cancer Journal 2021; 11:84 <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00469-5>

Kronik Lenfositer Lösem

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-siklofosfamid-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 antikor 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-süreli-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 /süreli 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 da hastalık tedavisi için değerlendirilmelidir.

Kronik Myeloid Lösemi Tanı Ve Takip Prensipleri

Dr. Şerife Solmaz Medeni

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Hematoloji Kliniği

Kronik Myeloid Lösemi (KML) insidansı 1- 2 / 100000 olup, lösemilerin yaklaşık %15' ini oluşturur. Patogenezi: 9. ve 22resiprokal translokasyon [t(9;22)(q34;q11), Philadelphia (Ph) kromozomu] oluşumu ve sonrası gelişen Bcr-Abl füzyon proteini suçlanmaktadır. Oluşan bcr-abl füzyon proteini, hücre gelişinde önemli rolü olan tirozin kinaz aktivitesini bozar. Sonuç olarak; kontrolsüz hücre artışı ve apoptosise direnç gelişir. KML kronik, akselere ve blastik fazlar ile presente olur. Tanı anındaki fazı; Ph + hücrelerdeki ek sitogenetik anomaliler önmelidir. Sokal or Hasford risk skoru, Eutos Skoru gibi skorlama sistemleri geliştirilmiş olup bu risk skorlarının birbirine üstünlüğünü gösteren veri yoktur. Tanı anında kronik faz KML hastalarının %10-12 sinde ek kromozom anomali mevcuttur. Hastalık seyrinde eklenen ek kromozom anomali hastalığın ilerlediğini düşündürür. Major : trisomi 8, [isochromosome (17)(q10)], ek Ph kromozomu, Minör : t(3;12),t(4;6), t(2;16) ,t(1;21) ve -Y değerlendirilmeli. KML yönetimi; Sitogenetik yanıtın derecesini değerlendirmek için Kromozom band analizinde 20 metafaz değerlendirilmelidir. FISH (periferik kandan) tam sitogenetik yanıt sağlanan hastalarda sitogenetik yanıtın devam ettiğini göstermekte kullanılabilir(en az 200 hücrede <%1 bcr-abl1 pozitifliği). Moleküler Yanıtın Tanımlanması; Moleküler yanıt RQ-PCR kullanılarak değerlendirilir ve BCR-ABL1 transkriptlerinin ABL veya başka bir uluslararası kabul görmüş kontrol genine (BCR-ABL1%1) oranı olarak Uluslararası Ölçeğe (IS) göre ifade edilir. **MMY**, BCR-ABL1 ≤ %0.1, **MR^{4.0}**, (1) ≤ %0.01 BCR-ABL1 ile birlikte tespit edilebilir hastalık ya da (2) > 10,000 ABL1 transkripti ile birlikte cDNA'da tespit edilemeyen hastalık. **MR^{4.5}**, (1) ≤ %0.0032 BCR-ABL1 ile birlikte tespit edilebilir hastalık ya da (2) BCR-ABL1 testi için kullanılan aynı hacimde cDNA'da > 32,000 ABL1 transkript ile birlikte cDNA'da tespit edilemeyen hasta. **KML TEDAVİ:** İmatinib: 2001 /1. Basamak, Nilotinib: 2006 /2. basamak, 2010 /1. Basamak, Dasatinib: 2007 /2 basamak, 2010/1. Basamak, Bosutinib:2012/2. Basamak, Ponatinib:2012/2. basamak

ELN tarafından önerilen KML tedavisinde BCR-ABL1 yanıt kriterleri

	OPTİMAL	UYARI	BAŞARISIZLIK
Başlangıç	Mevcut değil	Yüksek risk ACA, yüksek risk ELTS skoru	Mevcut değil
3 ay	≤%10	>%10	>%10 (1-3 ayda konfirme edilirse)
6 ay	≤%1	>%1-10	>%10
12 ay	≤%0.1	>%0.1-1	>%1
Daha sonra herhangi bir zamanda	≤%0.1	>%0.1-1, MMY (≤%0.1) kaybı*	>%1, dirençli mutasyonlar, yüksek risk ACA

ACA: Ph+ hücrelerde ek kromozomal anomalileri. MMY: Majör Moleküler Yanıt. ELTS: EUTOS uzun dönem sağkalım skoru. ELTS skorunu hesaplamak için: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html. TFR hedefleyen hastalar için, (herhangi bir zamanda) optimal yanıt BCR-ABL1 < %0.01 (MY^{4.5}) dir. 36-48 ay içinde MMY elde edilemezse tedavi değişimi düşünülebilir. *MMY kaybı (BCR-ABL1>%0.1) Tedavisiz Remisyon (TFR) sonrası başarısızlığı gösterir. Tablo, ELN 2020 kılavuzundan uyarlanmıştır.

Yüksek risk ACA... +8, a second Ph-chromosome (+Ph), i(17q), +19, -7/7q-, 11q23, or 3q26.2 aberrations, and complex aberrant karyotypes

Primer Myelofibrozis

Uz. Dr. Süreyya Yiğit Kaya
Manisa Şehir Hastanesi

Primer myelofibrozis, myeloproliferatif bir neoplazidir. Klonal neoplastik artış, kemik iliğinde fibrozis ve ilik dışı hematopoez ile karakterizedir. JAK2, MPL ve CALR mutasyonları sıklıkla görülür.

Anormal sitokin ekspresyonuna bağlı konstitüsyonel semptomlar, kaşeksi; İnefektif eritropoez ve extrameduller hematopoeze bağlı anemi, hepatosplenomegali; Semptomatik portal hiertansiyona bağlı ascite, varis kanama; Nonhepatosplenik extrameduller hematooeze bağlı kord kompresyonu, effüzyon, ascite, pulmoner hipertansiyon, yaygın kemik ağrısı; Splenik enfarkt, tromboz ve kanama görülebilir. Lösemik progresyon, %20 hastada ölüm sebebidir. Geri kalan çoğu hastada ise kardiyovasküler olaylar, sitopeni ilişkili enfeksiyonlar ve kanama ana ölüm sebebidir.

2016 WHO sınıflamasında Primer myelofibrozis, Prefibrotik ve Aşık (bariz) fibrotik olarak iki sınıfa ayrılır. Driver (JAK2 (%65), MPL(%5), CALR(%20-25)) ve diğer (ASXL1, EZN1, IDH1/2, SRSF2, U2AF1) somatik mutasyonlar izlenir. Driver mutasyonlar MPN fenotipi ilişkili iken, diğer mutasyonlar hastalık progresyonu ve lösemik transformasyonla ilişkilidir.

Ayırıcı tanıda Kronik myeloid lösemi, Polisitemia Vera, Esansiyel Trombositoz, KMML, Akut Myelofibrozis düşünülmelidir. 2009'da ilk IPSS sınıflaması ve takiben DIPSS, DIPSS-plus sınıflaması yapılmıştır. Güncel moleküler ve sitogenetik beliteçlerin de eklenmesi ile birlikte 2017'den sonra MIPPS70, MIPSS70+versiyon2, GIPSS sınıflamaları da literatüre eklenmiştir.

Primer miyelofibroziste küratif tek tedavi seçeneği Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklidir (AHKHN). Ancak AHKHN ile %50 oranında ölüm ve ciddi morbidite (GVHD ve graft yetmezliği gibi) riski vardır. Bu nedenle hastanın tedavi seçiminden önce yaşam beklentisi iyi değerlendirilmelidir. Diğer tedaviler çoğunlukla palyatif olup hastalığın doğal seyrini değiştirmemektedir. Dalak hacminde/boyutunda azalma, semptomlarda ve yaşam kalitesinde iyileşme, kan sayımı anormalliklerinde iyileşme, genel sağkalımın uzaması, progresyonsuz sağkalımın uzaması PMF'te tedavi hedefleri arasındadır. Düşük riskli hastalarda asemptomatik ise izlem uygundur. Orta-1 ve nakile everişli olmayan Orta-2/Yüksek riskli hastalarda ise yeni ajanlar, konvansiyonel tedaviler uygulanabilir. Varsa klinik çalışmaya yönlendirilebilir. Orta-2 ve yüksek riskli olan tüm hastalarda, eğer allojenik kök hücre nakline elverişli ise, AHKHN önerilmektedir.

İmmün Trombositopeni

Dr. İrfan Yavaşoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları AD-Hematoloji BD

İmmün trombositopeni (ITP), otoimmün bozukluktur. Dolaşımındaki trombosit sayısında azalma sık morarma ve kanama bulgusunu getirir. Eski yıllardan farklı olarak giderek iyi öğrendiğimiz bozulmuş trombopoez ve immün yanıtta değişiklikler dahil birçok faktör trombosit yıkımına yol açar. Tanı sekonder nedenlerin (otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlar...) dışlanması ile konur. Tanıya özel test yoktur. Tedaviye başlama için trombosit sınırı 20-30000 mm³'tür. Tedaviye başlamadan hasta heterojenitesi (yaş, trombosit sayısı, komorbiditeler ve hasta tercihleri) iyi değerlendirilmelidir. Kişiselleştirilmiş tedavi önemlidir. Son yıl içerisinde güncellenen ve çok yakın aralıklarla literatüre giren iki kılavuz İTP yaklaşımı için çok önemlidir. (American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia ve Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia)

Demir Şelasyonu

Cansu Atmaca Mutlu

S.B.Ü İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Demir, canlı organizmalar için temel bir elementtir ancak sistemik ve doku konsantrasyonu fizyolojik depolama kapasitesini aştığında toksik hale gelir. Potansiyel toksisitesi ışığında, demir homeostazının sıkı bir şekilde düzenlenmesi gerekir. MDS'li birçok hasta, kısmen hastalığa bağlı etkisiz eritropoezin bir sonucu olarak sistemik ve doku aşırı demir yükü geliştirmeye eğilimlidir. Bununla birlikte, anemiye düzeltmek için destekleyici bakım rejiminin bir parçası olan kronik kırmızı kan hücresi transfüzyonları, MDS'de aşırı demir yüklenmesinin ana kaynağıdır. Transfüze edilen her ünite kan yaklaşık 200 ila 250 mg demir içerdiğinden, doğal demir kayıpları günde yalnızca 1 ila 2 mg'a ulaştığından aşırı demir yüklenmesi hızla gelişebilir. Ayda 4 eritrosit süspansiyonu gereksinimi, yılda 9,6 ila 12 g demir alımı anlamına gelir. İnsanların yıllık demir alımının yaklaşık 1.5 mg olduğu düşünülürse, aşırı demir yükü oluşturmak için 15 ila 20 transfüzyon yeterlidir. MDS ile ilgili yapılan çalışmalarda aşırı demir yükünün kardiyovasküler ve hepatik disfonksiyon, enfeksiyöz komplikasyonlar, lösemiye ilerleme açısından risk faktörü olabileceği bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak demir şelasyonun MDS de sağkalıma etkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle düşük-orta risk grubundaki MDS hastalarında hem genel hem de olaysız sağkalımın uzadığı ve hematopoezin iyileştiği gösterilmiştir. MDS'de serum ferritin seviyeleri vücut demir depolamasının klinik olarak faydalı bir ölçüsü olarak kabul edilir. Klinik uygulamada serum ferritin seviyeleri > 1000 ng/ml, aşırı demir yüklenmesinin bir belirteci olarak kabul edilir ve yaygın olarak demir şelasyonunun başlatılması için sınır değer olarak kullanılır. Şu anda, aşırı demir yükünün tedavisi için piyasada üç farklı demir şelatörü mevcuttur: deferoksamin, deferipron ve deferasiroks. Bu ajanlar, uygulama yolu ve yan etki profilleri bakımından farklılık gösterir. Transfüzyona bağımlı hastalarda bir kez demir şelasyonu başlatıldıktan sonra, aylık serum ferritin düzeyleriyle şelatör doz ayarlamalarının yapılması önerilmektedir.

9. BOZYAKA HEMATOLOJİ SEMPOZYUMU

BİLDİRİ ÖZETLERİ

**SANAL
KONGRE**

19-20
Haziran
2021

Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastalarda Nilotinib İlişkili Pankreas Enzim Yüksekliğinin Yönetimi

Mehmet Can Uğur

S.B.Ü Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş:

Kronik Myeloid Lösemi (KML) hastalarında İmatinib'e direnç veya intolerans durumunda Nilotinib 2. Basamak alternatiflerinden biridir. Nilotinib, İmatinib'den daha seçici ve potent bir oral aminofenilpirimidin türevidir. Literatürde Nilotinib kullanan hastaların %18'inde pankreas enzimleri olan amilaz ve lipaz düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu sunumda, ikinci basamak tedavide Nilotinib 800 mg/gün alan ve takipte pankreas enzim yüksekliği gelişen 2 olgu ve bu olguların yönetimi bildirilmiştir.

Olgu-1:

60 yaşında erkek hasta, göğüs ağrısı şikayetiyle başvurusu sonrasında yapılan tetkiklerle Kronik Myeloid Lösemi (KML) tanısı aldı ve hastaya İmatinib 400 mg başlandı. İmatinib'e yanıtı olmayan, Dasatinib ile ilaç ilişkili akciğer parankim hastalığı gelişen hastanın tedavisi Nilotinib 800 mg/gün ile devam etti.

Tedavinin 3. yılında MMR Kronik Faz KML ile takipliyken 4 gündür olan kuşak tarzında karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleriyle acil servise başvurdu. Acil servis başvurusunda vital bulguları stabildi. Fizik muayenede batında yaygın hassasiyet saptandı. Diğer sistem bakıları olağandı. Laboratuarda WBC: 10700/mm³, Hg:c 14.6 g/dl, Plt: 254000/mm³, böbrek fonksiyon testleri normal, AST:62 U/L ALT:160 U/L, CRP:121 mg/L, amilaz:81 U/L, lipaz:244 U/L saptandı. Batın bilgisayarlı tomografide kolelitiazis yoktu. Pankreas olağandı. Klinik ve laboratuvar bulgularla akut pankreatit düşünülmeyen hasta destek tedavi için interne edildi. Nilotinib kesilerek hidrasyon başlandı. Takipte karın ağrısı geçen, amilaz ve lipaz değerleri gerileyen hasta eksterne edildi. Nilotinib 400 mg/gün dozunda tekrar başlandı. Aylık takiplerde Nilotinib dozu tedrici olarak 600 mg ve 800 mg'a yükseltildi. Kontrol PCR testlerinde MMR devam ettiği görüldü. Hastanın kronik fazda takibi devam etmektedir.

Olgu-2

58 yaşında kadın hasta, işitme güçlüğü nedeniyle başvurusu sonrası yapılan tetkiklerle Kronik Myeloid Lösemi (KML) tanısı aldı ve hastaya İmatinib 400 mg başlandı. İmatinib'e yanıtı olmayan hastanın tedavisi Nilotinib 800 mg/gün ile devam etti.

Tedavinin 1. haftasında, hasta karın ağrısı şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenesinde batında yaygın hassasiyet saptandı. Laboratuarda WBC:4800 /mm³, Hg:10.1 g/dl, Plt: 178000/mm³, AST:23 U/L, ALT:28 U/L, amilaz: 99 U/L, lipaz:345 U/L görüldü. Batın bilgisayarlı tomografide kolelitiazis yoktu. Pankreas olağandı. Hastanın Nilotinib kesilerek intavenöz hidrasyon başlandı. Takipte karın ağrısı ve pankreas enzim değerleri geriledi. Nilotinib 400 mg/gün dozunda tekrar başlandı. Aylık takiplerde Nilotinib dozu tedrici olarak 600 mg ve 800 mg'a yükseltildi. Kontrol PCR testlerinde MMR devam ettiği görüldü. Hastanın kronik fazda takibi devam etmektedir.

Sonuç:

Nilotinib ile pankreas enzim artışı her zaman pankreatit tablosuyla sonuçlanmaz. Nilotinib tedavisi doz titrasyonu ile devam edilebilir. Bu laboratuvar değişikliklerinin mekanizması ve klinik ile ilişkisini açıklamak için geniş serilerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Febril Nötropeni Hastalarında Tedavi, Tedaviye Yanıt Ve Prognoz Değerlendirilmesi

Zeynep Kaya

İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları ABD, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Şiddetli nötropeni, sitotoksik kemoterapinin en önemli komplikasyonlarından biridir. Febril nötropenik epizodlar (FNE'ler) bu hastalarda mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir. Solid tümörlü hastaların %10-50'sinde ateş olurken, kemoterapiye bağlı nötropeni sırasında hematolojik malignitesi olan hastaların %80'den fazlasında ateş vardır(1,2). Febril nötropeni etiyojisinde yer alan mikroorganizma türleri açısından ülkeler, bölgeler ve merkezler arasında farklılıklar gözlenebilir(3).

Bu çalışmada febril nötropenik hastalarda geriye dönük olarak aşağıdaki ana hedefler değerlendirildi:

- FNE'lerde epidemiyolojik özellikleri, mikrobiyolojik etiyojisi ve enfeksiyonların (bakteriyel ve fungal) gidişatını belirlemek,
- Kan kültürlerinde, idrar kültürlerinde, rektal sürüntü kültürlerinde üreyen mikroorganizmaları ve dirençlerini belirlemek,
- FNE'lerde ikincil enfeksiyonların sıklığını, epidemiyolojik özelliklerini araştırmak,
- Mantar enfeksiyonu sıklığını ve antifungal tedavi gereksinimini belirlemek,
- Bu hastalarda serum C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), galaktomannan (GM) düzeylerini tespit etmek.

MATERYAL VE METHOD

Bu çalışma, hematoloji bölümümüzde Aralık 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında kemoterapi veya kök hücre nakli yapılan hastalardan oluşmaktadır. 195 hastada (18 yaşından büyük) 400 FNE arasında yürütülen bir retrospektif çalışmadır. Demografik veriler, tanı, tedavi protokolleri, ateşli günlerin süresi, mutlak nötrofil sayıları, granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımı, mukozit, hipotansiyon, kateter varlığı, enfeksiyon anında 24. saatte ve 48. saatte CRP ve PCT değerlerindeki değişiklikler, enfeksiyon anında, 4. günde ve 7. günde galaktomannan değerleri, febril nötropeni ataklarına neden olan mikroorganizmalar, kültür (kan, idrar ve rektal sürüntü) sonuçları, antibiyogram direnci, invaziv mantar enfeksiyonlarının (IFI'ler) varlığı, antifungal tedavi, antifungal tedavi sonuçları ve hastalık prognozu ilk atakta ve ikinci atakta değerlendirildi.

Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi etik kurulu tarafından 490 karar numarası ile onaylandı.

BULGULAR

Tablo 1: Febril nötropenik epizodların demografik özellikleri

	FNE n=400 (%)	Sekonder enfeksiyon n=90(%)
Yaş/median (range)	50(18-83)	45(19-82)
Kadın/erkek	73/122 (37%-63%)	34/ 56 (37%-63%)
Kemoterapi/kök hücre nakli (HSCT)	220/180 (55%-45%)	43/47 (47%-53%)
Otolog/Allojenik HSCT	65/115 (16%-29%)	12/35 (13%-39%)
Hipotansiyon (sistolik kan basıncı<100mmHg)	38 (9%)	15 (16%)
Mutlak nötrofil sayısı (<100/>100 mm ³)	270/130 (68% / 32%)	71/19 (78% / 22%)
Mukozit (grade3-4)	59 (15%)	20 (22%)
Kateter CVC/HD/PORT	285/85/13 (41%-18%-2%)	54/14/1 (60%-15%-1%)
GCSF tedavi	276 (69%)	55 (61%)
Ateş süresi /median(range)	3 (1-19)	5 (1-19)
Antibiyotik tedavi süresi/median (range)	10 (2-28)	11 (2-24)
Mortalite	26 (7%)	11 (12%)

Tablo 2. Malignitelerin dağılımı

	n=193 (%)
ALL	23 (12%)
AML	52 (27%)
KML	2 (1%)
KLL	4 (2%)
HL	14 (7%)
NHL	49 (25%)
MM	40 (20%)
AA	2 (1%)
MDS	5 (3%)
Mikosis fungoides	1 (0.5%)
Primer Myelofibros	1 (0.5%)

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, KML: kronik myeloid lösemi, KLL: kronik lenfositik lösemi, HL: Hodgkin lenfoma, NHL: non-Hodgkin lenfoma, MM: multiple myelom, AA: aplastik anemi, MDS: myelodisplastik sendrom

Tablo 3. FNE da kullanılan ampirik antibiyotik dağılımı

	n=400 (%)
Piperasilin-tazobaktam	197 (49%)
Meropenem	159 (40%)
Sefepim	19 (5%)
Imipenem	16 (4%)
Teikoplanin	195 (49%)
Tigesiklin	4 (1%)
Sefotaksim	12 (3%)
Seftazidim	9 (2%)
Sulbaktam	4 (1%)
Kolistin	2 (0.5%)
Daptomisin	2 (0.5%)

Tablo 4. Klinik dökümente enfeksiyon odak dağılımı

	FNE n=400 (%)	Sekonder enfeksiyon n=90(%)
Deri-yumuşak doku	44 (11%)	13 (14%)
Pulmoner	50 (13%)	19 (21%)
Üriner sistem	16 (4%)	4 (4%)
Tiflit	4 (1%)	2 (2%)
Kardit	3 (0.5%)	2 (2%)
Akut otitis media	1 (0.3%)	
Tonsillit	3 (0.5%)	1 (1%)
Kolanjit	2 (0.5%)	1 (1%)
Total hasta sayısı	123 (30,7%)	42 (46,7%)

Tablo 5. FNE enfeksiyon dağılımı

	n=400 (%)	Sekonder enfeksiyon n=90(%)
Kan akımı enfeksiyonu (bakteriyemi)	106 (26,5%)	24(27%)
Primer (odaksız)	60	16
Sekonder (odaklı)	46	8
Klinik dökümente enfeksiyon	123 (30,7%)	42(46,7%)
Hemokültür pozitif	33	8
Hemokültür negatif	90	34

Tablo 6. Mikrobiyolojik dağılımı

		Sekonder enfeksiyon
Gram-negatif bakteri	99 (%71)	24 (75%)
Escherichia coli	50 (36%)	7 (31%)
Klebsiella pneumonia	35 (25%)	12 (38%)
Enterobacter spp.	5 (4%)	
Pseudomonas aeruginosa	8 (6%)	4 (13%)
Acinetobacter baumannii	1	1
Gram-pozitif bakteri	37 (%27)	6 (19%)
Methicillin-resistant coagulase-negatif staphylococci (MRCNS)	21 (15%)	5
Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus (MSSA)	14 (10%)	1
Enterococcus spp.	2	
Candida albicans	3	2
Total kan kültüründe izole edilen	139/400 (35%)	32/90(35%)

Tablo 7. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Gram-negatif bakteri	31
Escherichia coli	17 (51%)
Klebsiella pneumonia	10 (30%)
Pseudomonas aeruginosa	2 (6%)
Acinetobacter baumannii	1
Stenotrophomonas maltophilia	1
Gram-pozitif bakteri	5
Enterococcus spp.	5 (15%)
Total idrar kültüründe izole edilen	33/372 (8%)

Tablo 8. Kan ve idrar kültüründeki üreyen mikroorganizmaların duyarlılık dağılımı

	Kan kültürü n=83 (%)	İdrar kültürü n=29 (%)
ESBL (-) Enterobacteriaceae	24 (29%)	8 (27%)
MDR (-) P. aeruginosa	6 (7%)	
CRE (total)	19 (23%)	7 (25%)
MDR (+) P. aeruginosa	1	
ESBL (+) Enterobacteriaceae	33 (40%)	12 (41%)
VRE		2 (7%)

Tablo 9. FNE öncesi ve FNE sırasındaki rektal sürüntü

FNE öncesi	n=273 (%)
VRE	15 (6%)
CRE	10 (3%)
Üreme yok	248 (91%)
FNE	n=176 (%)
VRE	15 (9%)
CRE	18 (10%)
Üreme yok	143 (81%)

Table 10. Fungal enfeksiyon tedavilerinin özellikleri

	n=400 (%)	Sekonder enfeksiyon n=90 (%)
Fungal enfeksiyon	109 (27%)	57 (63%)
Olası	81 (74%)	35 (61%)
Yüksek olası	27 (25%)	21 (37%)
Kanıtlanmış (Candidiasis)	1	1
Antifungal tedavi		
Kaspofungin	44 (40%)	21(37%)
Vorikonazol	34 (31%)	18(32%)
Posakonazol	27	5
Anidulafungin	22 (20%)	14(25%)
Amfoterisin B	9 (8%)	6(11%)
Antifungal tedavi prensibi		
Profilaksi	27	5
Ampirik	82 (75%)	35 (61%)
Pre-emptif	26 (24%)	21 (37%)
Hedefe yönelik	1 (0.9%)	1(2%)
Antifungale yanıt	82 (75%)	41 (72%)

TARTIŞMA

Çalışmamızın temel amaçlarından biri, FNE'lerden izole edilen patojen mikroorganizmaları n sıklığı ve direnç profillerini belirlemektir. FNE'lerdeki kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %25'i dökümente edilmiştir. Ancak çeşitli çalışmalarda FNE'lerde bakteriyemi oranları %11-38 olarak bulunmuştur(5). Çalışmamızda literatürde bildirilen oranlarla uyumlu olarak bakteriyemi oranı %26,5 olarak bulundu.

Çalışmamızda sekonder enfeksiyon insidansı %22,5 tespit edilmiş olup bu literatürde bildirilene benzer şekilde(%12 ile %24) bulunmuştur (6,7).

Çoğu çalışmada nötropenin süresi ve şiddeti ile sekonder enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(4,6-8). Çalışmamızda da, nötropeni süresi ve şiddeti (ANC<100 hücre/mm3), artan sekonder enfeksiyon insidansı ile ilişkiliydi.

Çalışmamızda tüm bakteriler arasında en sık izole edilen mikroorganizma GNB'dir. Literatürle uyumlu olarak en yaygın mikroorganizma E. coli (%36) idi. Diğer izole edilmiş gram-negatif mikroorganizmalar, K. pneumonia 35 (%25) ve P. aeruginosa 8'i (%6) içerir.

Ampirik antibiyotik tedavi öncesi dönemde mortalite oranları %75 iken, ampirik yaklaşımların geliştirilmesi ile bu oran %5-10'a düşürülmüştür(9). Febril nötropenik hastalarımızda ölüm oranı% 7 iken sekonder enfeksiyonlarda % 12 idi. Literatürdeki çalışmalara paralel olarak, bizim çalışmamızda da sekonder enfeksiyon gelişiminin bu hastalarda artan mortalite için önemli olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızda primer ve sekonder ataklarda kan dolaşımı enfeksiyon oranları aynıydı. Klinik olarak dökümente edilmiş enfeksiyonların oranı, sekonder enfeksiyonlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Bu durum mantar enfeksiyonlarının sekonder enfeksiyonlarda daha yüksek oranda görülmesiyle açıklanabilir.

Ülkemizde invaziv *K. pneumoniae* izolatlarında 2015 Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemine göre karbapenem direnci %30 iken, invaziv *E. coli* izolatlarında ortalama karbapenem direnci %2 olarak bildirilmiştir(10).

Üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olan *E. coli* izolasyonu ülkemizde %51, Avrupa Birliği ülkelerinde %13,1 olarak bulunmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *K. pneumoniae* izolasyonu Avrupa Birliği ülkelerinde %30,3, Türkiye'de %68 olarak bulunmuştur(10). Çalışmamızda GSBL (+) Enterobacteriaceae oranı %40, karbapenemaz üreten mikroorganizmaların oranı ise %23 olarak bulundu. Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında nötropenik hastalarda GSBL ve karbapenemaz oranlarının daha düşük olduğu gözlemlendi. Bunun nedenleri hastanenin katı izolasyon kuralları, uzun süre antibiyotik tedavisinden kaçınma, hastanede yatışın optimum süre ile sınırlandırılması olabilir.

Mantar enfeksiyon oranımız literatürde bildirilen sonuçlara göre daha düşüktür. Antifungal tedavi oranının düşük olmasının nedeni, geniş kapsamlı ampirik antibiyotik tedavisinin uzun süreli kullanımından kaçınma, izole hasta odaları, yeni inşa edilmiş bir hastane ve iyi fiziksel koşullar ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

SONUÇ

Çalışmamızdaki mevcut verilerimiz ışığında, her merkezin kendi epidemiyolojisini belirlemesi, sağkalım oranlarını iyileştirmede faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. Clin. Infect. Dis. 2004; 39: 25–31
2. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, Moreira LM, Kuchenbecker RS and Polanczyk CA. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. Ann. Hematol. 2008; 87: 139–45.
3. Israels T, Renner L, Hendricks M, Hesseling P, Howard S and Molyneux E. SIOP PODC: Recommendations for supportive care of children with cancer in a low-income setting. Pediatr. Blood Cancer 2013; 60: 899–904.
4. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. Clin. Infect. Dis. 2005; 40: 239–45.

5. Trecarichi E.M, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Fanci R, Nosari A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. Clin. Microbiol. Infect.2015; 21: 337–43.
6. Serra P, Santini C, Venditti M, Martino P, Mandelli F. Superinfections during antimicrobial treatment with betalactam-aminoglycoside combinations in neutropenic patients with hematologic malignancies. Infection 1985; 13: 115–22.
7. Feld R, Goodman PJ, Higgins B. Prognostic factors for the development of superinfections in febrile neutropenic cancer patients (abstract 1695). in 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1992; 11–14.
8. Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Precmanis T, Pulcheri W. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. Clin. Infect. Dis.1997; 24: 575–79.
9. Young SD, Feld R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. Curr. Opin. Infect. Dis. 1998; 11: 401–9.
10. WHO. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR)2018; 176.

Kliniğimizde Takip Edilen Daratumumab Tedavisi Alan Multiple Myelom Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Emine Durak

S.B.Ü Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş:

Multipl miyelom (MM), tipik olarak bir monoklonal immünoglobulin üreten plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Multipl miyelomlu (MM) hastaların çoğu, modern kombinasyon rejimleriyle tedaviye ilk yanıt verecektir. Ancak, geleneksel tedavi küratif değildir ve bu hastaların çoğu nihayetinde progrese olacaktır. Ek olarak, bazı hastalar ilk tedaviye (yani dirençli hastalık) yanıt vermeyecektir.

Relaps veya refrakter MM'li hastalar için birçok tedavi seçeneği vardır. Çoğu hasta seri relaps yaşar ve hastalık seyrinin bir noktasında mevcut ajanların çoğuyla tedavi edilir. Her nükste tedavi seçimi, kullanılan önceki tedavilere, bu tedavilere verilen yanıt, komorbiditelere, risk sınıflandırmasına ve hastalığın yerine (örn., ekstremiteler hastalık) göre belirlenir.

Amaç:

Bu çalışmada, kliniğimizde takip ve tedavi edilen daratumumab tedavisi alan multiple myelom tanılı hastaların retrospektif incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod:

2018-2021 yılları arasında Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip ve tedavi edilen 18 yaş üstü hastaların verileri hastane sisteminden retrospektif taranmıştır.

Bulgular:

Toplam 8 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, evresi, verilen tedavi, daratumumab ile yanıtı, gelişmişse tedavi komplikasyonu ve takip edilen süre bilgileri Tablo-1 ve 2'de gösterilmiştir.

Sonuç:

Multipl Myelom özellikle yeni ajanların kullanıma girmesi ile malign hematoloji alanında son yıllarda en iyi sağkalım avantajının sağlanabildiği hastalıklardan biri olmuştur.

Tablo 1

Hasta No	Yaş/ cinsiyet	R-ISS	1. basamak	OKİT	2. basamak	3. basamak tedavi	4. basamak	Takip süresi (ay)
1	65 K	1	2 xVAD	var	2 xVCD	LEN+DEX	DARA+Vd	72
2	79 K	2	4 x MVP	yok	LEN+DEX	DARA+Vd		21
3	73 K	2	12 xVCD	yok	6x LEN DEX	4 xDARA+Vd	DARA+POM DEX	48
4	61 E	2	4 xVCD	yok	4x KAR+DEX	4 xPOM+DEX	DARA+Vd	20
5	79 E	3	4 xVCD	yok	4xLEN+DEX	DARA+Vd		18
6	64 E	2	6 xVCD	var	6xLEN+DEX	2 xKRD	DARA+Vd	24
7	74 E	2	12 xVCD	yok	DARA+LEN+DEX			
8	61 E	2	4 xVCD	var	LEN+DEX	DARA+LEN+ DEX	KRD	24

VAD: Bortezomib, Adriamisin, Deksametazon; MVP: Melfalan, Bortezomib, Prednizolon;
VCD: Bortezomib, siklofosamid, deksametazon, OKİT: Otolog kemik iliği transplantasyonu,
Len: Lenalidomid, Dex: Deksametazon, Kar: Karfilzomib, Dara: Daratumumab, Pom:
Pomalidomid, KRD: Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon

Tablo 2

VGPR: Çok iyi kısmi yanıt, PR: Parsiyel yanıt

Hasta No	Daratumab İle Yanıt	Daratumab İle Yanıt Süresi (Ay)	Daratumab Yan Etki	Eksitus	Daratumab İle Takip Süresi (ay)
1	PR	6	YOK	YOK	6
2	VGPR	4	YOK	YOK	4
3	PR	9	YOK	YOK	9
4			YOK	YOK	1
5		6	YOK	VAR	6
6			YOK	VAR	2 gün
7		1	YOK	VAR	1
8			VAR	YOK	1 gün

Periferik T Hücreli Lenfoma Tanı Hastalarda Brentixumab Deneyimi

Nanişe Gizem Fener

S.B.Ü Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş:

Periferik T hücreli lenfoma, ABD ve Avrupa'daki tüm non-hodgkin lenfoma vakalarının yaklaşık % 10'unu, Asya'nın bazı bölgelerinde ise vakaların yaklaşık %24 ünü oluşturan, heterojen bir agresif non-hodgkin lenfoma grubudur.

Enteropati ilişkili T lenfoma (EİTL) intraepitelyal T lenfositlerin intestinal tümörüdür. Primer ince barsak lenfomalarının %10-25'ini oluştururken, çölyak hastalığının (ÇH) en sık neoplastik komplikasyonudur.

Periferik T hücreli lenfoma alt tiplerinin birçoğu CD30'u eksprese eder. En önemlisi sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma olup CD30 ekspresyonu tanısının ayırt edici özelliğidir. CD ekspresyonu; periferik T hücreli lenfomada % 58-64, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfomada % 43-63, erişkin T hücreli lösemi veya lenfomada % 55 ve Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomada % 0-100 oranında ilişkilidir.

Brentuximab vedotin, relaps veya refrakter sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma tedavisinde etkinlik gösteren bir antikordur.

ECHELON-2 çalışmasında brentuksimab vedotin ile nörotoksisite riskini ortadan kaldırmak açısından vinkristin olmaksızın siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon (vinkristin olmadan CHP [CHOP]) ile önceden tedavi edilmemiş CD30-pozitif periferik T-hücreli lenfoma hastaları tedavisi incelendi.

Olgu-1

72 yaşında kadın hasta, karın ağrısı ve bulantı şikayetiyle başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde batında ele gelen 5-6 cm boyutlarında kitle saptandı. Laboratuarda lökosit: 19000/mm³, nötrofil:12800/mm³, lenfosit:2800/mm³, eozinofil: 370/mm³, monosit:3000/mm³, hemogloblin:11.4 g/dl, trombosit:373000/mm³ idi. Bilgisayarlı tomografide (BT) distal jejunal anslar düzeyinde 15 mm boyutlarında düzensiz duvar kalınlaşması, 6 cm'ye ulaşan dilatasyon, mezenterde kirlenme ve multipl patolojik lenfadenopatiler izlendi. Genel cerrahi tarafından operasyon planlanan hastada jejunal anslar arasında 6 cm çaplı abse ve fistülizasyon görüldü. Abse drene edildi ve ince barsak rezeksiyonu uygulandı. Patolojik incelemede orta/büyük boyda, pleomorfik nükleuslu, bir kısmında nükleol belirginliği izlenen CD3, CD7 ve CD30 ile pozitif boyanan atipik hücreler saptandı. Villuslarda küntleşme ve yüzey epitelinde izlenen yoğun T lenfositler nedeniyle olguya Enteropati ilişkili T Hücreli Lenfoma (EİTHL) tanısı koyuldu. Kemik iliği incelemesinde tutulum görülmedi. Etiyolojiye yönelik testlerinde antigliadin IGG ve IGA antikorları pozitif saptandı. Seroza tutulumu olan hastaya Evre IIE EİTHL tanısıyla Brentuksimab, siklofosfamid, doksorubisin, prednisolon kombinasyonu başlandı. 1. Kür tedavisi tamamlanan ancak takipte nötropeni ilişkili sepsis tablosu gelişti. Uygun antibiyoterapi ile enfeksiyon tablosu gerileyen hasta poliklinikten takip edilmek üzere taburcu edildi.

Olgu-2

79 yaşında hipotiroidi ve hipertansiyon tanıları olan kadın hasta, 5 aydır yaygın kaşıntı şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede tüm vücutta yaygın deskuamöz lezyonlar görüldü. Laboratuarda lökosit:20200/mm³, hemoglobin: 10,3 g/dl, trombosit:330000/mm³, nötrofil:6400/mm³, lenfosit:1300/mm³, monosit:1000/mm³, eozinofil:10900/mm³saptandı. Periferik kan yaymasında eritrositler normokrom normositer, trombosit sayısı normal, %50 oranında bazıları 3 nükleuslu eozinofiller, %10 monosit, %20 lenfosit, %20 nötrofil ve nadir metamyelositler görüldü. Bilgisayarlı tomografide bilateral aksiller ve inguinal, servikal, paraaortik patolojik görünümlü lenf nodu vardı. Sağ inguinal lenf nodu biyopsisinde CD3, CD5, CD4 ve %30 Ki67 boyanan neoplastik hücreler içeren T hücreli lenfoma tanısı koyuldu. Kemik iliği incelemesinde tutulum saptanmadı. Hastaya Evre III Periferik T Hücreli Lenfoma tanısıyla Brentuksimab, siklofosamid, doksorubisin, metilprednizolon kombinasyonu başlandı. 8 kür tedavi sonrasındaki yanıt değerlendirilmesinde tam yanıtı görüldü. Takipte solunum sıkıntısıyla acil servise başvuran hasta pnömosepsis nedeniyle eksitus oldu.

Sonuç:

ECHELON-2 denemesinde CHP'ye brentuksimab vedotin eklenmesi, toksisite riski olmadan daha yüksek progresyonsuz ve genel sağkalım oranlarıyla sonuçlandı. Böylelikle CD30 pozitif periferik T hücre lenfomalı birçok hasta için yeni bir bakım standardı haline gelebileceğini gösterdi.

Covid -19 Enfeksiyonuna Sekonder Gelişen Steroide Dirençli Ancak Eltrombopag Tedavisine Yanıtlı İki İmmün Trombositopeni Vakası

Esma Evrim Doğan

S.B.Ü İstanbul Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Giriş: İmmün Trombositopeni (ITP), çeşitli tetikleyici nedenlere bağlı olarak trombositlere karşı oluşan otoantikörlara ve T hücre disregölasyonuna bağı trombosit $100 \times 10^9/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi ile karakterizedir. Koronavirüs (COVID-19) enfeksiyonuna sekonder ortaya çıkan steroide dirençli ITP'de Eltrombopag tedavisinin etkinliğini gösteren iki vaka sunulmuştur.

Bulgular: Vaka 1: 44 kadın hasta COVID-19 pnömonisi sonrası, PCR pozitifliğinin 21. gününde halsizlik şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. İzole trombositopeni saptanan (trombosit değeri $2000/\text{mm}^3$) hastada tarafımızca konsülte edilerek DIC, bakteriyel sepsis, bağı dokusu hastalıkları, diğer viral enfeksiyonlar ve ilaçlar dışlandı. COVID-19 ilişkili İTP teşhisi konulan hastaya başvuru sırasında metilprednizolon 1mg/kg/gün başlanmış olup metiprednizol tedavisine yanıtsız olan hastaya başvurunun 9.gününde (trombosit değeri mikrolitrede 2000)toplam 2 g/kg dozunda intravenöz immünoglobulin (İVİG) uygulandı. Başvurunun 16.gününde trombosit değeri mikrolitrede 2000 olan hastaya Eltrombopag 50mg/gün başlandı. Eltrombopag tedavisinin 9.gününde trombosit değeri mikrolitrede 84.000 , 19.gününde mikrolitrede 325.000 olup tedavi kesildi. 1 ay sonra halen remisyonda bulundu.

Vaka 2: 53 yaşında erkek hasta COVID 19 pnömonisi geçirmiş olup PCR pozitifliğinin 23. gününde burun kanaması ile acil servise başvurdu. Trombosit değeri mikrolitrede 5000 olan hastaya DIC, bakteriyel sepsis, bağı dokusu hastalıkları, diğer viral enfeksiyonlar ve ilaçlar dışlanarak ITP tanısı kondu. Metilprednizolon 1mg/kg/gün başlanan hastaya devam eden burun kanaması ve steroide heln yanıt alınanamaması nedeniyle tedavinin 3.gününde 1 g/kg dozunda intravenöz immünoglobulin (İVİG) başlanarak 2 gün verildi. Steroid tedavisinin 11.gününde trombosit değeri mikrolitrede 4000 olan ve burun kanaması devam eden hastaya Eltrombopag 50mg/gün başlandı. Eltrombopag tedavisinin 4.gününde trombosit değeri mikrolitrede 71000 , 5.gününde mikrolitrede 144.000 olup hasta tedaviye tam yanıtlı kabul edildi. Tedavinin 8.gününde trombosit değeri mikrolitrede 291.000 olup tedavi kesildi. Tedavi kesildikten sonra 1. ayda hasta halen remisyonda bulundu.

Sonuç: ITP, COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişen ciddi bir komplikasyon olup, steroide ve IVİG'e dirençli refrakter 2 vakada Eltrobopag tedavisine yanıt alındığı görölmüştür. Bu konuda daha geniş hasta serileri ve çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.