

HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİDE YENİ TEDAVİLER VE İNFEKSİYON RİSKİ

Rabin SABA

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTALYA
rabin@akdeniz.edu.tr

ÖZET

Hematolojik maligniteli hastaların tedavilerinde yeni yaklaşımlar fırsatçı infeksiyon insidansını ve tiplerini de değiştirmektedir. Kök hücre nakli ile beraber yüksek doz tedaviler veya ablatif olmayan tedaviler ile beraber kök hücre nakilleri giderek artmaktadır. Özellikle kronik lenfosit lösemilerin tedavisinde purin analogları ve lenfomaların tedavisinde monoklonal antikolar gündeme gelmektedir. Kök hücre nakli ile uzamış nötropeni ve allojenik nakillerde graft versus host hastalığı ve tedavisi infeksiyon riskini arttırırken, purin analogları ve monoklonal antikolar ile uzamış lenfopeni ve buna bağlı infeksiyon riskleri değişmektedir. Bu derlemede bu tedavileri alan hastaların infeksiyon riskleri, korunma ve tedavi ilkelerine değinilmiştir.

Anahtar sözcükler: infeksiyon riski, kök hücre nakli, monoklonal antikolar, purin analogları

SUMMARY

New Therapies for Hematology/Oncology Patients and New Infection Risks

New therapeutic approaches in hematological malignancies affect the incidence and type of opportunistic infections. High dose chemotherapy supported by haemopoetic stem cells or nonablative therapy supported by haemopoetic stem cells are rising dramatically. Purine analogues and monoclonal antibodies are becoming common practies for special maligniencies. The main infection risks with hematopoetic stem cell transplantations are profound and prolonged neutropenia and graft versus host diseases and the use of immunosupresive agents. Purine analogues and monoclonal antibodies may introduce a new spectrum of infection as a consequence of prolonged lymphoid suppression. This review aims to summarize recent advances in haematological practice and the effect this has had on oppurtunistic infections.

Keywords: monoclonal antibodies, opportunistic infections, purine annalogs, stem cell transplantation

Hematolojik malign hastalıkların ve solid tümörlerin tedavisinde son yıllarda görülen değişiklikleri infeksiyon riski açısından üç başlık altında değerlendirebiliriz. 1- Yüksek doz kemoterapi [hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ile beraber], 2- Pürin analogları, 3-Monoklonal antikolar.

1. Yüksek doz kemoterapi (HKHN ile beraber)

HKHN günümüzde hematolojik maligniteler, neoplaziler, otoimmün hastalıklar, konjenital enzim eksiklikleri gibi birçok hastalıkta uygulanmaktadır. Kullanılan kök hücrelerin kaynağı kemik iliği, periferik kan, plasenta veya göbek kordon kanı olabileceği gibi verici hastanın kendisi (otolog) veya akrabası (allojeneik) olabilir. Nakil öncesi uygulanan hazırlık rejimi nöt-

rofil, monosit ve makrofajların normal hematopoezini bozmanın yanı sıra alıcının T ve B lenfositlerinin hızla kaybedilmesine neden olarak aşı ve çevresel antijenler ile kazanılan immun hafızanın da kaybedilmesine neden olur. Allojenik nakil yapılan kişilerde ortaya çıkabilen graft versus host hastalığı (GVHH) da, hem kendisi hem de korunmada ve tedavide kullanılan ajanlar nedeniyle infeksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür. Kök hücre naklinden sonra ortaya çıkan infeksiyonları meydana geliş zamanlarına göre 3 bölümde inceleyebiliriz⁽¹⁾:

1. Kemik iliği engrafmanı öncesi dönem (0-30. günler)
2. Kemik iliği engrafmanı sonrası erken dönem (30-100. günler)
3. Kemik iliği engrafmanı sonrası geç dö-

nem (100. günden sonrası).

1. dönemde infeksiyon için en önemli risk faktörü uzun süren nötropeni ve nötropenin derinliğidir. Ayrıca kullanılan kemoterapötiklere ve radyoterapiye bağlı oral ve gastrointestinal mukoza gibi anatomik bariyerlerin hasara uğraması ve kullanılan santral kataterler de infeksiyon riskini arttırmırlar. Ayrıca allojenik transplantasyon yapılan hastalarda kullanılan bağışıklığı baskılayıcı ajanlar da infeksiyonun gelişmesine yol açabilirler. Oral mukozada gelişen kandida ve herpes infeksiyonları da bakteriyel süper infeksiyonlar için giriş kapısı olabilir. Bu dönemde bakteriyel infeksiyonlar ve *Herpes simplex* virüsünün aktivasyonuna bağlı infeksiyonlar sık görülür. Mantar infeksiyonları da görülebilir.

2. dönemde hasta nötropenik değildir, ancak hem selüler hem de humoral immünite tam gelişmemiştir. T-helper hücreleri normalden az, T-supresör hücreleri ise normalden fazla ve natural killer (NK) ve T-cell mediated sitotoksik hücreleri tam fonksiyon görmemektedir; bu nedenle yeni antijenlere ve tekrar karşılaştıkları antijenlere tam yanıt veremezler. B lenfositler normalden az ve antijenik uyarılara normalin altında yanıt verirler. Ayrıca nötrofillerin ve makrofajların kemotaksis ve fagositoz fonksiyonları tam oluşmamıştır. Ayrıca bu dönemdeki hastalarda meydana gelebilen GVHH ve bunu baskılamak için kullanılan immunsupresif ajanlar bu anormalliklerin daha fazla ve uzun süreli olmasına yol açarlar. Doğaldır ki GVHH sadece allojenik nakillerde görüleceğinden olog nakillerde bu dönemde infeksiyon riski azdır. Bu dönemde görülebilen en ağır klinik durum CMV'ye bağlı pnömonidir. Özellikle GVHH için yüksek doz kortikosteroid kullananlarda *Aspergillus* pnömonisi de diğer bir ağır klinik tabloya yol açar. Bu dönemde de bakterilere ve virüslere bağlı infeksiyonların görülebileceği açıktır.

3. dönemde infeksiyonlar için en önemli risk faktörü kronik GVHH'dır. İmmun sistemin tam olarak gelişmesi nakilden sonra 1-2 yıl içinde olmaktadır. Kronik GVHH ve kullanılan immunsupresifler bu zamanı uzatır. Ayrıca kronik GVHH gelişen kişilerdeki sklerodermaya ben-

zeyen cilt bulguları anatomik bariyerleri bozar. Yine açıktır ki olog nakillerde bu dönemde risk çok çok azdır. Allojenik nakillerde özellikle kronik GVHH gelişmişse en sık görülen infeksiyonlar VZV infeksiyonu, daha sonra kapsüllü bakteriler ile meydana gelen infeksiyonlardır.

Son yıllarda kullanım sıklıkla artan bir nakil şekli de minitransplant diye de adlandırılan ablatif olmayan hemapoetik kök hücre transplantasyonudur. Bu grup özellikle ablatif kemoterapi uygulandığında komplikasyon gelişebilecek gruba uygulanmaktadır. Hasta popülasyonu nedeniyle bu hastalarda infeksiyon gelişme riskinin de yüksek olabileceği düşünülmelidir. Hazırlama rejiminde fludarabin kullanımını söz konusudur. Bunun infeksiyon gelişimine olan katkısı aşağıda anlatılmıştır. Aynı zamanda bu hastalarda GVHH için profilaksi uygulanmakta, GVHH gelişirse de immün baskılayıcı tedaviler gündeme gelmektedir. Bunlar da infeksiyon riskini arttırmaktadır.

2. Pürin analogları

Pürin analogları son yıllarda düşük dereceli lenfomalar, kronik lenfosit lösemi ve hairy cell lösemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan nükleozid analoglarıdır. Bu ajanlar içerisinde en sık kullanılanlar fludarabin, pentostatin ve kladribindir. DNA polimeraz ve ribonukleotid redüktazı inhibe ederek DNA sentezi üzerine etki ederler. En önemli yan etkileri immün sistemin baskılanmasına yol açarak infeksiyonlara zemin hazırlamasıdır⁽⁴⁾. Uzamış nötropeni ve özellikle CD4+ T lenfositleri azaltarak infeksiyonlara neden olurlar. Fludarabinin immün sistemi baskılayıcı etkisinin önemli bir transkripsiyon faktörü olan "signal transducer and activator of transcription 1 -STAT1-" azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Fludarabin ile tedavi edilen KLL hastalarının % 15-75'inde nötropeni gelişmektedir⁽⁴⁾. Fludarabin tedavisinden hemen sonra CD3+ T lenfositlerde azalma ve CD4 ve CD8+ hücre sayısında düşme görülmekte ve bu ortalama bir yıl sürmektedir. Bu dönemde özellikle hücresel immunitenin önemli olduğu infeksiyonlar gündeme gelmektedir. *Listeria*, *Pneumocystis jiroveci*, *Herpesvirus* ailesine bağlı viral infeksiyonlar ve invaziv mi-

kozlar bildirilmektedir. Fırsatçı infeksiyonlar ve özellikle listeriyoz ve *Pneumocystis* pnömonisi (PCP), fludarabin ile birlikte, öncesinde veya sonrasında steroid alan hastalarda bildirilmektedir. İnfeksiyon açısından yüksek risk taşıyan hastalara profilaksi gündeme gelmelidir. Daha önce tedavi almış ileri evre hastalar, beraberinde steroid kullanan hastalar, daha önce geçirilmiş infeksiyon atakları tarif eden hastalar ve 70 yaş üstü hastalar risk atındadır. Bu risk altındaki gruba fludarabin tedavisinden 6 ay sonrasına veya CD4 sayısı yükselene kadar PCP yönünden trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi, CD4 sayısı <50/mm³ olanlara varisella zoster yönünden profilaksi, uzamış ve ciddi nötropenisi olan, mukoziti ve fungal kolonizasyonu olan hastalara da triazololler ile antifungal profilaksi düşünülmelidir⁽⁴⁾.

3. Monoklonal antikorlar

Son yıllarda özellikle lenfoma gibi hematolojik malignitelerin tedavisinde monoklonal antikorların kullanımı gündeme gelmiştir. Monoklonal antikorlar tek bir antijenik epitopa yüksek özgüllükte bağlanırlar. Özellikle folliküller tip düşük dereceli lenfomalılarda kullanılan rituximab (mabthera) insan-fare kaynaklı CD20 antikorudur. Rituximab'ın nötrofil sayısı veya T hücre seviyesine belirgin etkisi yoktur, normal poliklonal B hücrelerine etki eder. Etkisi periferik B lenfositler üzerinde 3 gün içinde görülür ve toparlanma dönemi yavaş olarak 9-12 ayda olur⁽⁴⁾. Bu % 20 hastada immunoglobulin seviyelerinde hafif bir düşmeye ve orta derecede infeksiyon riskine yol açar. Lökosit sayısında geçici bir düşme görülebilir, izole fakat geri dönüşümlü nötropeni olguları da bildirilmiştir⁽⁴⁾. Bu etkenle tedavi sırasında *Herpes simplex* ve *Zoster* aktivasyonu ve nadir olarak fungal ve *Listeria*, *Pseudomonas* gibi bakteriyel infeksiyonlar bildirilmektedir. Bu infeksiyonların altta yatan hastalığın yol açtığı immun baskılanmaya da bağlı olabileceği unutulmamalıdır. İnsan kaynaklı anti-CD52 antikor alemtuzumab (campath 1) NHL'da ve KLL ve prolenfositik löseminin tedavisinde kullanılmaktadır. CD52 antijeni esas

olarak normal ve malign lenfositlerde, monositlerde ve makrofajlarda bulunmakta fakat kök hücrelerde bulunmamaktadır. Alemtuzumab tedavisinin belirgin yan etkisi tüm hastalarda görülen uzamış ve derin lenfopenidir. Hem B hem de T hücrelerini etkiler. Bunun da fırsatçı infeksiyonlara, özellikle herpes ailesinin aktivasyonuna ve pnömosistis infeksiyonuna zemin açtığı düşünülmektedir^(3,5). Alemtuzumab ile tedavi edilen hastalarda tedaviden 4 ay sonrasına veya CD4+ hücre sayısı 250/mm³ olana kadar PCP için TMP/STZ ve antiviral asiklovir veya valasiklovir önerilmektedir⁽²⁾. Alemtuzumab kullanan hastaların % 15-25'inde CMV aktivasyonu görülmektedir. CMV reaktivasyonunun en sık görüldüğü dönem tedavinin 3-6 haftaları arasındadır. Bu dönem de hastalar antijenemi veya CMV PCR ile takip edilmelidir⁽²⁾.

KLL hastalarında yararı gösterilen diğer bir profilaktik yaklaşım da intravenöz immunoglobulin verilmesidir. Özellikle düşük immunoglobulin seviyesi olanlarda veya tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonu olanlarda önerilmektedir⁽⁴⁾.

KAYNAKLAR

- 1- Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation, Biol Blood Marrow Transplant 2000;6(6a):659-734.
- 2- Keating M, Coutre S, Rai K et al: Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia, Clin Lymphoma 2004;4(4):220-7.
- 3- Martin SI, Martin FM, Fiumara K et al: Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders, Clin Infect Dis 2006;43(1):16-24.
- 4- Ravandi F, O'Brien S: Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies, Blood Rev 2005;19(5):253-73.
- 5- Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF et al: Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab, Br J Haematol 2006;132(1):3-12.