

KÖK HÜCRE NAKLİNDE ENFEKSİYON YÖNETİMİ

Prof. Dr. Ömrüm UZUN

Prof. Dr. Mehmet ERTEM

Kök Hücre Kaynağının Hastanın Kendisi Olup Olmamasına Göre

1. Otolog HKHT

- Lenfomalar
- Solid Tümörler

2. Allojenik HKHT

- Talasemi
- Aplastik Anemiler
- Lösemiler

Kök Hücre Kaynağına Göre HKHT

- 1. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)**
- 2. Periferik Kök Hücre Transplantasyonu (PKHT)**
- 3. Kordon Kanı Transplantasyonu (KKT)**

Kemik İliği Kök Hücre Toplanması



Periferik Kök Hücre Toplanması



Kordon Kani



Allojenik HKHT'da Donörün Aile İçinden veya Dışından Olması

1. Kardeş veya aile içi verici (RELATED)

- %30 olasılıkla bulunabilir
- Komplikasyonları daha az

2. Aile dışı verici (UNRELATED)

- HLA-uygun kardeşi olmayanlar için seçenek
- Komplikasyon riski daha yüksek

HLA Uyumuna Göre HKHT

1. Tam uygun allojenik HKHT

- Tam uygun kardeş donör (6/6 uyumlu)
- Tam uygun aile içi (10/10 uyumlu)
- Tam uygun aile dışı (10/10 uyumlu)

2. Kısmi uygun HKHT

- İyi kısmi uygun (9/10 uygun)
- Haplo veya kısmi uygun (6-8/10 uygun)

Allojenik HKHT'da Hazırlama Tedavisinin Yoğunluğuna Göre

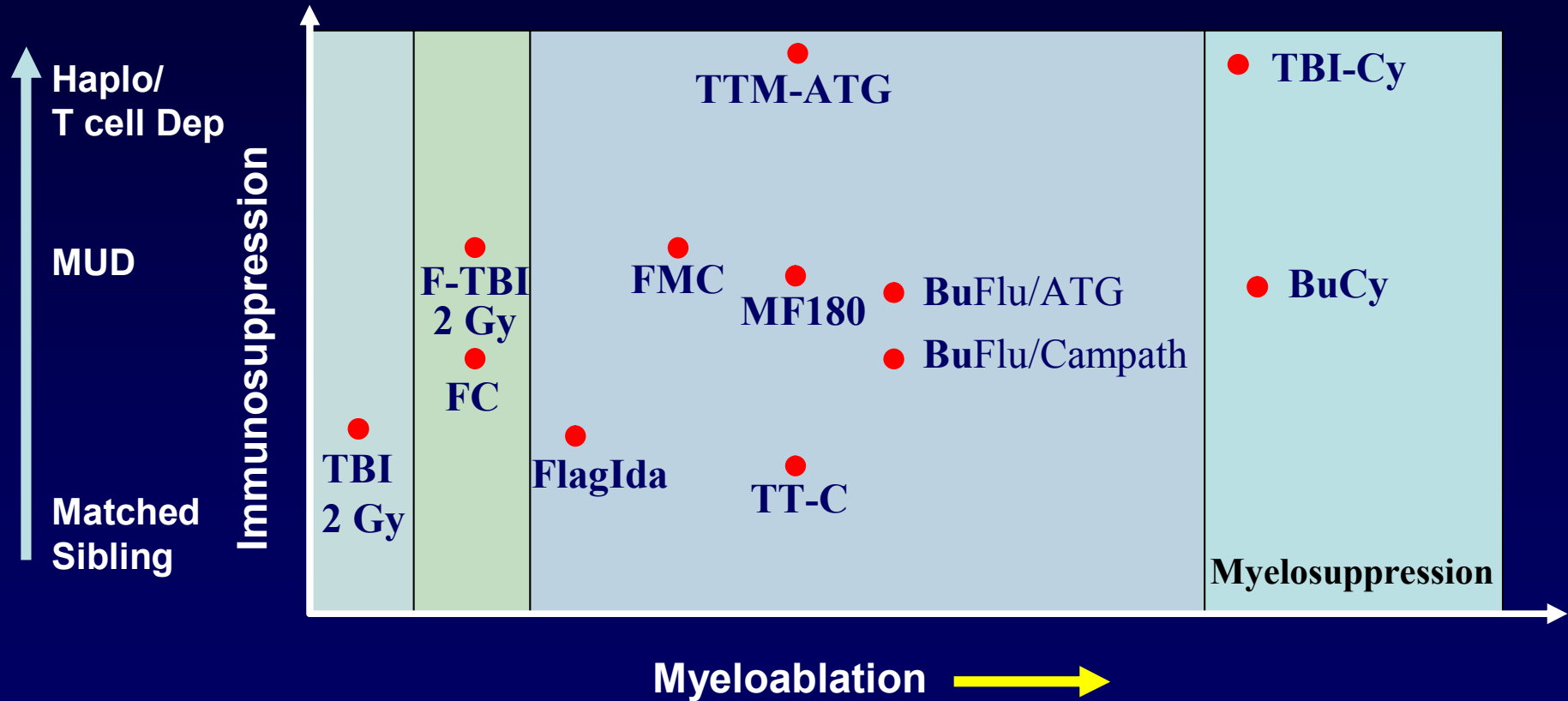
1. Myeloablative HKHT

- Engraftmanı sağlayacak ve maliyn hücreleri eradike edecek düzeyde myeloablative
- Rejeksiyonu engellenmecek düzeyde immünosüpresif

2. Azaltılmış Yoğunlukta HKHT

- Donör kök hücrelerinin ilk yerleşimini ve anti-tümör etkiyi sağlayacak düzeyde ancak myeloablative olmayan
- Rejeksiyonu engelleyecek düzeyde immünosüpresif

Kök Hücre Transplantlarında Kullanılan Hazırlama Rejiminleri ve Özellikleri



Storb R et al, Haematology 2001⁰

HKHT Sonrası Enfeksiyon İçin Hazırlayıcı Nedenler

1. Nötropeni

- Hazırlama rejimi, kök hücre kaynağı ve dozu

2. Mukozal Hasar

- Hazırlama rejiminin yoğunluğu ve içeriği

3. İmmün Sistemin Baskılanması

- Hazırlama rejimi, GVHH profilaksisi veya tedavisi

4. Santral Venöz Katater

HKHT Tiplerine Göre Enfeksiyon Riski Sıralaması

1. ALLOJENİK HKHT

- Myeloablatif hazırlama
- Aile dışı donör
- Doku tipi kısmi uygun donör
- Kordon kanı

2. OTOLOG HKHT

Dönem	0 ila +30 günler	+30 ila +100. günler	+100. gün sonrası
Konak Faktörü	Nötropeni, mukozit, SVK, aGVHH, immün baskılanma	İmmün baskılanma, aGVHH, SVK	İmmün baskılanma, kronik GVHH
Enfeksiyon Etkenleri	Solunum ve intestinal sistem virusları		
	HSV		
		CMV	
			V-Z virus
	Gram (-) bakteri		
	Staphylococcus epidermidis		
	Viridans streptococci		
	Enterococci		Kapsüllü bakteriler
	Candida spp.		
	Aspergillus spp (genellikle +10 ila +100 gün arası)		
		Pneumocystis jiroveci (carini)	
	Toxoplasma gondii	13	

SORU 1: HKHT sonrası engraftman olana kadarki dönemde bakteriyal ve viral enfeksiyonların önlenmesi için hangi ilaçlar önerilir ?

- A** İlaç profilaksisi önerilmez
- B** Sadece kinolon
- C** Kinolon ve gansiklovir
- D** Kinolon ve bactrim ve gansiklovir
- E** Kinolon ve asiklovir

SORU 2: HKHT sonrası erken dönemde anti-fungal profilaksi için hangi ilaçlar önerilir ?

- A** Hiçbir ilaç profilaksisi önerilmez
- B** Flukonazole
- C** Itrakonazol süspansiyon
- D** Posaconazole
- E** Maliyeti, ilaç etkileşimi ve etkinliği göz önüne alınarak herhangi biri

Fungal Enfeksiyon Profilaksisi

Type of antifungal	Agent	Advantages	Limitations	Dose schedule
Triazole	Fluconazole	PO/IV, safe, cheap	No <i>Aspergillus</i> activity	200 mg/d to 400 mg/d
	Itraconazole	PO	No IV, expensive, drug-drug interactions	200 mg BID to 300 mg BID
	Voriconazole	PO/IV	Expensive, drug-drug interactions	200 mg BID to 300 mg BID
	Posaconazole	May treat zygomycosis	No IV, expensive, poor bioavailability, drug-drug interactions	200 mg TID
Polyene	L-AmB	1–2 doses/week may be used	No PO, expensive, nephrotoxic potential	10 mg/kg/week
Echinocandin	Micafungin	Safe	No PO	50 mg/d

Anaisse EJ; Best Prac Res Clin Hematol 21:683, 2008

HKHT Sırasında İlaç Profilaksisi

PROFİLAKSİ	Endikasyon	İlk seçenek	Alternatif	Başlangıç
Bakteriyal	Tüm hastalar	Ciprofloxacın	Ofloxacin	-9. gün
CMV	Yüksek risk	Ganciclovir	Foscarnet	Engraftman
HSV	Tüm hastalar	Acyclovir	Valacyclovir	+1. gün
Candida	Tüm hastalar	Fluconazol	Posaconazol Micafungin	-9. gün
Aspergillus	İkincil profil.	Ampho/Vori	n.a.	-9. gün
P. jiroveci	Tüm hastalar	TMP-SMZ	Pentamidin	Engraftman

Krüger WH et al; Ann Oncol 16:1381, 2005

Olgu – 1

- **Hasta:** 11 yaşında erkek
- **Tanı:** Familial Hemafagositik Sendrom (FHLH); relaps
- **Aldığı tedavi:** Steroid, CsA, VP-16 ve ATG
- **Donör:** Doku tipi uygun (10/10) anne
- **Kök Hücre Kaynağı:** Kemik iliği
- **CMV serolojisi:** Alıcı ve donör pozitif

Olgu - 1

- **Hazırlama Rejimi:**

- BU: 16 mg/kg/total
- CYC: 200 mg/kg/total
- VP-16: 900 mg/m²/total

- **GVHH profilaksisi:**

- CsA: 3 mg/kg/gün
- MTX: 10-15 mg/m²/doz (gün1, 3, 6)

- **Antimikrobiyal profilaksi:**

- Ciprofloksasin, metranidazol, flukonazol, asiklovir

Olgu - 1

- **ATEŞ:** +6. günde 38.4° C axiller
- **TNS:** 0/mm³
- **Şikayeti:** ağız içinde şiddetli ağrı ve bulantı
- **Klinik Bulgular:**
 - Orofaringeal mukozit: Gr III
 - Tansiyon: Normal
 - Solunum sesleri: Doğal
- **Kan, katater ve idrar kültürü gönderildi**

SORU 3: Bu hastaya ampirik tedavi olarak aşağıdakilerden hangisini önerirsiniz ?

- A** Sefepim veya Sulperazon
- B** Sefepim/sulperazon VE aminoglikozit
- C** Sefepim/sulperazon VE aminoglikozit VE glikopeptid
- D** Meropenem VE aminoglikozit VE glikopeptid
- E** Meropenem VE glikopeptid

CCG-2961 AML Protokolunun Sonuçları

- Çalışmanın ilk 2 yılında sonra enfeksiyon komplikasyonuna yaklaşımda yapılan yeni öneriler sonunda tedaviye bağlı mortalite %19'dan %12'ye azaltılmış !
 - Ağır nötropeni zamanında hastayı hastanede tutma
 - İlk ateş sırasında vankomicin başlanıp kültürlerde dirençli gram (+) etken gösterilmezse 48 saat sonra kesilmesi
 - Ateşin 3 gün sonra düşmezse ampirik anti-fungal olarak amphotericin-B başlanması

Lange BJ et al; Blood 111:1044, 2008

Olgu - 1

- **+9. günde:** Ateşi (antibiotiklerin 3. günü) düştü
- **+10. günde:** Amikasin ve teicoplanin tedavisi kesildi
- **+12. günden sonra:** Oral mukoziti çok hafifledi ve yemek yemeğe başladı
- **+14. günde:** Subfebril ateşi oldu ve ertesi gün 38.7° C'e yükseldi

+15. Gün Bulguları

- **Ateş:** En fazla 38.8° C
- **TNS:** 242/mm³ ve son 2 gündür yükseliyor
- **Vital bulgular:**
 - Tansiyon: Normal
 - Aldığı-çıkardığı farkı: + 1240 ml
 - Kilo: ≈ %6 artış (son 3 gün içinde)
- **Biyokimya:**
 - AST/ALT ve AP: Hafif yüksek
 - Albumin: 2.6 gr/dl (3.2 gr/dl'den düştü)

+15. Gün Bulguları

- **Klinik bulguları:**
 - Döküntü: Gövdenin ön yüzünde rash ve makülo-papüler özellikte (son 2 gündür)
 - Solunum sesleri takipneik ama doğal
 - Enfeksiyon odağı tespit edilemedi
- **Görüntüleme:**
 - Direk akciğer grafisi: Normal
 - Akciğer BT: Normal
 - Abdominal U/S: Normal
- **Kültürler alındı ve galaktomannan gönderildi** 25

SORU 4: Bu hastaya bu bilgiler doğrultusunda nasıl yaklaşırsınız ?

- A** Hiçbir ek tedavi başlamadan takip ederim
- B** Ampirik antifungal tedavi olarak konvansiyonel amphotericin-B başlarım
- C** Ampirik antifungal tedavi olarak lipozomal ampho-B veya vorikonazol başlarım
- D** Sefepimi kesip yerine meropenem başlarım
- E** Methyprednisolon (2 mg/kg/gün) başlarım

Engraftman Sendromu Tanı Kriterleri

- Nötrofil engraftmanından önceki 7 gün içinde aşağıdaki kriterlerden 2'sinin olması
 1. Ateş (non-enfeksiyöz)
 2. Cilt döküntüsü (rash veya makülo-papüler)
 3. Kilo artımı ($> \%5$) VEYA albuminde düşme ($> \%10$)
 4. Solunum sistemi bulguları: Dispne, hipoksi, akciğer grafisinde infiltrasyon

Olgu – 1 (+37. gün)

- Şikayeti: Yok
- Fizik muayene: Normal
- Laboratuvar:
 - TNS: 1540/mm³
 - PLT: 42 000/mm³
 - Biyokimya: Normal
 - CMV-DNA: 940 kopya/ml plasma (+35. gün)

SORU 5: Bu hastaya bu bilgiler doğrultusunda nasıl yaklaşırsınız ?

- A** CMV enfeksiyonuna yönelik tedavi başlamam ve ikinci bir CMV-DNA örneği gönderirim
- B** Ganciclovir (2 x 5 mg/kg, IV) tedavisine başlarım
- C** Tedavi başlamam ve pp65 antijen incelemesi yaptırarak tanımı kesinleştirmek isterim
- D** Acyclovir dozunu artırır (3 x 500 mg/m², IV) ve CMV-DNA incelemesini tekrar ederim

Quantification of DNA in Plasma by an Automated Real-Time PCR Assay (Cytomegalovirus PCR Kit) for Surveillance of Active Cytomegalovirus Infection and Guidance of Preemptive Therapy for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients[∇]

Concepción Gimeno,^{1,2} Carlos Solano,³ José C. Latorre,¹ Juan C. Hernández-Boluda,³ María A. Clari,¹ María J. Remigia,³ Santiago Furió,³ Marisa Calabuig,³ Nuria Tormo,¹ and David Navarro^{1,2*}

Microbiology Service, Hospital Clínico Universitario,¹ Department of Microbiology, School of Medicine, University of Valencia,² and Hematology and Medical Oncology Service, Hospital Clínico Universitario,³ Valencia, Spain

Received 28 April 2008/Returned for modification 26 June 2008/Accepted 14 August 2008

The performance of a plasma real-time PCR (cytomegalovirus [CMV] PCR kit; Abbott Diagnostics) was compared with that of the antigenemia assay for the surveillance of active CMV infection in 42 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-SCT) recipients. A total of 1,156 samples were analyzed by the two assays. Concordance between the two assays was 82.2%. Plasma DNA levels correlated with the number of pp65-positive cells, particularly prior to the initiation of preemptive therapy. Fifty-seven episodes of active CMV infection were detected in 37 patients: 18 were defined solely by the PCR assay and four were defined on the basis of the antigenemia assay. Either a cutoff of 288 CMV DNA copies/ml or a 2.42-log₁₀ increase of DNAemia levels between two consecutive PCR positive samples was an optimal value to discriminate between patients requiring preemptive therapy and those not requiring therapy on the basis of the antigenemia results. The real-time PCR assay allowed an earlier diagnosis of active CMV infection and was a more reliable marker of successful clearance of CMV from the blood. Analysis of the kinetics of DNAemia levels at a median of 7 days posttreatment allowed the prediction of the response to CMV therapy. Two patients developed CMV colitis. The PCR assay tested positive both before the onset of symptoms and during the disease period. The plasma real-time PCR from Abbott is more suitable than the antigenemia assay for monitoring active CMV infection in Allo-SCT recipients and may be used for guiding preemptive therapy in this clinical setting.

Use of a DNAemia cut-off for monitoring human cytomegalovirus infection reduces the number of preemptively treated children and young adults receiving hematopoietic stem-cell transplantation compared with qualitative pp65 antigenemia

Daniele Lilleri,¹ Giuseppe Gerna,¹ Milena Furione,¹ Maria Ester Bernardo,² Giovanna Giorgiani,² Stefania Telli,² Fausto Baldanti,¹ and Franco Locatelli²

¹Servizio di Virologia, and ²Oncoematologia Pediatrica, Università di Pavia, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

We performed a randomized trial comparing the use of quantitative DNAemia versus positive antigenemia for starting preemptive antihuman cytomegalovirus (HCMV) therapy in hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) recipients. In the DNAemia arm, antiviral therapy was initiated on reaching a DNAemia cut-off of 10,000 DNA copies/mL of whole blood, whereas in

the antigenemia arm, therapy was started in the presence of a positive antigenemia. The aim of the study was to compare the number of patients treated in the 2 arms. On the whole, 178 patients (89 in each arm), receiving unmanipulated HSCT from either a relative or an unrelated donor, completed the study. Although the incidence of HCMV infection was comparable in DNAemia and anti-

genemia arms (34% vs 42%, respectively, $P = .259$), the number of patients treated was significantly lower in the DNAemia arm (18% vs 31%, $P = .026$). No patient developed HCMV disease. The use of a DNAemia cut-off avoids unnecessary antiviral treatment. (Blood. 2007;110:2757-2760)

© 2007 by The American Society of Hematology