

 İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ	KÖK HÜCRE NAKLİ AKUT GRAFT-VERSUS HOST HASTALIĞINDA (AGVHD) YAKLAŞIM	DOKÜMAN NO	HMO.RH.02
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/6

1- Mümkün olan tüm olgularda tedavi başlanmadan önce tanı biyopsi ile kanıtlanmalıdır. Ancak tedaviye biyopsi sonucu beklenmeden başlanır.

2- Öncelikle aGvHD klinik ve zamansal özellikler zemininde sınıflandırılır (klasik ve persistan/rekürren/geç başlangıçlı) (**Tablo-1**). Ardından hastalığın ağırlığı değerlendirilir. Bunun için önce organ tutulumları tek tek değerlendirilir, sonrasında hastalığın genel ağırlığı belirlenir (**Tablo-2, Tablo-3**). Cilt tutulumunun değerlendirmesinde kullanılacak yüzey alanı belirlemesi Şekil-1 esas alınarak yapılır.

3- Grade I hastalıkta topikal steroidler kullanılır ve CsA düzeyinin hedef değerlere uygun optimizasyonu sağlanır. CsA doz azaltımı döneminde ise bir önceki doza geçilebilir. Topikal steroidlerin seçimi ve uygulaması ile ilgili genel ilkeler **Tablo-4** esas alınarak yapılır.

4- Grade II hastalıkta 1 mg/kg metilprednizolon PO/IV başlanır ve CsA düzeyinin hedef değerlere uygun optimizasyonu sağlanır. CsA doz azaltımı döneminde ise bir önceki doza geçilir. CsA almayan hastalara 1,5 mg/kg/gün dozunda başlanır.

5- GİS tutulumu olan hastalarda tedaviye po Budesonid (Budenofalk 3 mg po 3×1) eklenir.

6- Grade III-IV hastalıkta 2mg/kg metilprednizolon başlanır ve CsA düzeyinin hedef değerlere uygun optimizasyonu sağlanır. CsA doz azaltımı döneminde ise bir önceki doza geçilir. CsA almayan hastalara 3 mg/kg/gün dozunda başlanır

7- Tedavinin ilk 3 gününde progresyon, ilk 7 gününde kısmi yanıt sağlanamaması ve ilk 14 günde tam yanıt ya da çok iyi kısmi yanıt (VGPR) sağlanamaması dirençli hastalık olarak tanımlanır. (Yanıt değerlendirme **Tablo 5**)

8- Sistemik steroid tedavisi ile tam yanıt sağlandıktan sonra steroid dozu 5 günde bir 0.2 mg/kg/gün azaltılmalıdır. Metilprednizolon dozu 20-30 mg/gün'e indiğinde doz her 5 günde bir 0.1 mg/kg/gün azaltılarak kesilir. aGvHD alevlenmesi halinde tedavi bireyselleştirilmelidir. (Doz azaltım şeması **Tablo 6**)

9- Yanıtsız hastalıkta GİS tutulumu yoksa;

Steroid+CsA dirençli aGvHD (GİS tutulumu yok)



MMF (Mikofenolat mofetil) 3 g/gün eklenir ve ECP için fotoferez başvurusu yapılır



5 günde CR/VGPR sağlanamaması halinde endikasyon dışı onay alınarak ECP tedavisi başlanır



ECP sonrası ilk 5 günde CR/VGPR alınamaması halinde mezankimal kök hücre başvurusu yapılır. MSC infüzyonu için $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ hücre talep edilir.

- Çoklu tedavi ile kontrol sağlanan hastalarda immunsupresif ilaç ve tedavilerin kesilme sırası steroid, CsA, MMF ve ECP şeklinde olmalıdır.
- ECP 2 haftada bir ardışık 2 gün olmak üzere toplam 12 hafta uygulanır.
- aGvHD tablosu kontrol altında olan hastalarda CsA ve MMF tedavilerinin kesilmesi her biri için 8 haftalık doz azaltma periodu sonrasında yapılmalıdır.
- Ancak alevlenme halinde tüm hastalarda tedavi bireyselleştirilir.

10- Yanıtsız hastalıkta GİS tutulumu varsa;

Steroid+CsA dirençli aGvHD (GİS tutulumu var)



Tedaviye endikasyon dışı onayı alınarak ECP eklenir



ECP sonrası ilk 5 günde CR/VGPR elde edilememesi halinde mezankimal kök hücre başvurusu yapılır. MSC infüzyonu için $\geq 3 \times 10^6/\text{kg}$ hücre talep edilir.

- Çoklu tedavi ile kontrol sağlanan hastalarda immunsupresif ilaç ve tedavilerin kesilme sırası steroid, CsA, ve ECP şeklinde olmalıdır.
- ECP 2 haftada bir ardışık 2 gün olmak üzere toplam 12 hafta uygulanır.
- aGvHD tablosu kontrol altında olan hastalarda CsA tedavisinin kesilmesi 8 haftalık doz azaltma periodu sonrasında yapılmalıdır.
- Ancak alevlenme halinde tüm hastalarda tedavi bireyselleştirilir.

11- Tüm immunsupresif tedavi sürecinde ve tedavi bitimini izleyen 3 ay boyunca dörtlü antienfektif profilaksi uygulanır (kinolon (levofloksasin 1x400), TMP-SMX 320 mg/hafta, valasiklovir 2x500 ve posakonazol 3x200 mg (5 ml)).

Tablo-1. SINIFLANDIRMA

KATEGORİ	SÜRE (HCT/DLI SONRASI)	aGvHD BULGULARI	cGvHD BULGULARI
aGvHD			
klasik	≤ 100 gün	var	yok
persistan, rekürren, geç başlangıçlı	> 100 gün	var	yok
cGvHD			
klasik	zaman sınırı yok	yok	var
overlap sendrom	zaman sınırı yok	var	var

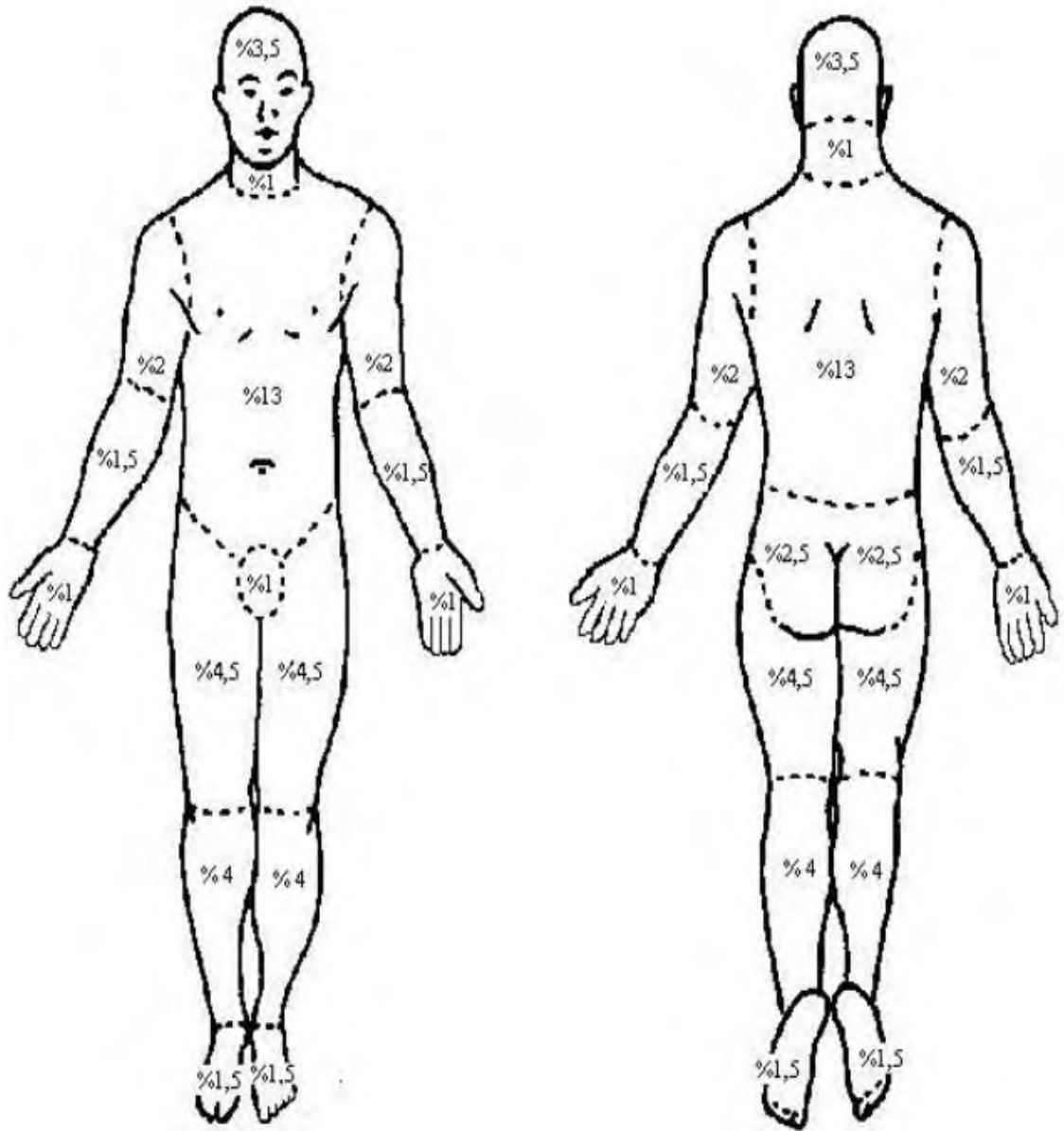
Tablo-2 MODİFİYE SEATTLE-GLUCKSBERG ORGANA ÖZGÜ EVRELEME SİSTEMİ

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

Tablo-3 MODİFİYE SEATTLE-GLUCKSBERG GENEL EVRELEME SİSTEMİ

	EVRE		
GRADE	DERİ	KARACİĞER	BARSAK
I (Hafif)	1-2	0	0
II (Orta)	3	1	1 veya üst GİS tutulumu
III(Ciddi)	-	2-3	2-4
IV (Hayatı tehdit edici)	4	4	-

Şekil-1 CİLT TUTULUMUNUN HESAPLANMASI



Tablo-4 Topikal steroid kullanım ilkeleri

Güç	++++ (örn. Dermovate)	+++ (örn. Betnovate)	++ (örn. Eumovate)	+ (örn. %1 Hidrokortizon)
yüz	kaçınılmalı	günde 2 kez 4-12 hafta	günde 2 kez 6-12 ay	günde 2 kez uzun süre kullanılabilir
vücut	günde 2 kez 4-12 hafta	günde 2 kez uzun süre kullanılabilir		
el-ayak tabanı	günde 2 kez uzun süre kullanılabilir kapama yapılabilir	günde 2 kez uzun süre kullanılabilir		

Tablo-5 Yanıt değerlendirmesi

CR	aGvHD ilişkili tüm bulguların kaybolması
VGPR	Cilt: ➤ Döküntü yok veya bül olmadan vücut yüzey alanının <%25 ini içeren eritematöz döküntü. (hiperpigmentasyon veya rezidü soluk döküntü hariç) Karaciğer: ➤ Total serum bilirubin konsantrasyonu <2 mg/dL veya bazal değerinin <% 25 inegerileme GİS: ➤ Enteral beslenmeyi veya yemekleri tolere etme ➤ Şekilli dışkılama ➤ Gastrointestinal kanama veya abdominal kramp olmaması ➤ Aralıklı bulantı kusma harici bulgu olmaması
PR	CR/VGPR şartlarını karşılamayan, tutulan organların hiçbirinde ilerleme ve yeni bir immunsupresif ekleme gereği olmaksızın başlangıçta tutulan organların tümünde GvHD evresinde gerileme

Tablo-6 Doz azaltım şeması

Steroid doz %	Gün
2 mg/kg/gün	CR/VGPR sağlanana kadar
1.8 mg/kg/gün	1-5 gün
1.6 mg/kg/gün	6-10 gün
1.4 mg/kg/gün	11-15 gün
1.2 mg/kg/gün	16-20
1 mg/kg/gün	21-25 gün
0.8 mg/kg/gün	26-30 gün
0.6 mg/kg/gün	31-35 gün
0.4 mg/kg/gün	36-40 gün
0.3 mg/kg/gün	41-45 gün
0.2 mg/kg/gün	46-50 gün
0.1 mg/kg/gün	51-55 gün
kes	