

Kemoterapi ve Radyoterapi Toksisitesi, Etkileşimleri ve İlaç Monitorizasyonu

Yener KOÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Stem Hücre Transplantasyon Ünitesi

Allojenik veya Otolog kök hücre nakli (SCT) sırasında görülen toksisiteler ve toksisiteye yönelik koruyucu önlemler ve destekleyici tedaviler hastaların transplant mortalitesini direkt olarak etkilemekte transplant ekibinin başarısını belirlemektedir. Allojenik SCT mortalitesi çeşitli merkezlerde %2.7 ile %54 oranında değişmekte iken otolog SCT mortalitesi % 1 ile %21 arasında değişebilmektedir. Bu rakamların bu kadar değişken olmasında en önemli faktörler;

1. Potansiyel toksisitelerin önceden tahmin edilebilmesi
2. Gerekli önlemlerin alınabilmesi
3. Toksikite oluşuktan sonra gerekli destekleyici tedavinin transplant merkezi tarafından verilip verilemediği
4. Bir ekip çalışmasının olup olmadığı
5. Transplant için uygun olguların seçiminde gösterilen hassasiyet rol oynamaktadır.

İlaç toksisite ve etkileşimlerinin kontrol altında tutulabilmesi için ekipte bir klinik farmakoloji uzmanının bulunması gereklidir.

Toksisitenin Önlenmesi - Pretransplant Değerlendirme

Transplant öncesi tedaviler, hastalığın evresi biyolojik yaş, performans durumu, HLA uyumluluğu transplant sonrası görülebilecek toksisite paterini açısından önemli rol oynayacaktır. Toksisitenin ortaya çıkmasının engellenmesi transplantı uygun hasta seçimi ile başlar. Bu nedenle tüm transplant adaylarının transplant konseyinde birden fazla öğretim üyesi tarafından Radyoloji ve Radyoterapi üniteleri ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Hastanın primer doktorunun konseyde tartışılan

kllinik bilgilere katkıda bulunması önem taşımaktadır. Pretransplant değerlendirme sırasında;

- Hastanın yeniden evrelendirilmesi, gerekli biyopsilerin tamamlanması,
- Non-hematolojik toksisite yaratan ajanların kümülatif dozlarının değerlendirilmesi (sisplatin, bleomisin, antrasiklin ve radyoterapi)
- Var olan veya geçirilmiş kronik infeksiyonların belirlenmesi (Aspergillus, Tbc, HIV)
- Ko-morbid medikal problemler ve allerjilerin tespiti (beta-laktam antibiotikler, TMP-SMZ)
- Uygun hazırlayıcı rejimin seçilmesi (MUGA/EKO, SFT, DLCO, Kreatinin klerensi) gereklidir.

Hazırlayıcı Rejimlere Ait Toksikite

Hazırlayıcı rejimlerin 2 ana fonksiyonu vardır;

1. İmmünosupresyon (Siklofosamid, TLI, ATG, Campath-I, Melfalan, TBI)
2. Myeloablasyon/antineoplastik etki (Busulfan, VP16, Ara-C, TBI, Melfalan)

Seçilen hazırlayıcı rejim transplant sırasında gözlenen yan etkileri belirleyecektir. İmmünosupresif ajanların ağırlıklı kullanımı, antikorlar ile lenfositlerin yok edilmesi, CMV, fungal infeksiyonlar, serebral toxoplazma gibi fırsatçı infeksiyonların görülmesinin yanısıra relaps riskinin artmasını da birlikte getirecektir.

Hazırlayıcı rejimlerin yol açtığı toksisiteler;

- İnfertilite
- Sekonder kanserler
- Pulmoner yetmezlik
- Venooklüsif hastalık (VOD)
- Aseptik nekroz

- Büyüme geriliği
- Artan enfeksiyon riski
- Bilinmeyen geç komplikasyonlardır.

Bunlara ek olarak pansitopeni, mukozit, karaciğer (KC) fonksiyon testlerinin bozulması, hemorajik sistit, diyare, interstisyel pnömoni, kardiyotoksikite, febril nötropeni, bulantı-kusma, katarakt, konvülsiyon, akut tübüler nekroz (ATN) ve ototoksikite görülebilmektedir.

ATN ve ototoksikite riskinin azaltılması için pretransplant rekürren sisplatin tedavisi uygulamaları olan hastalarda hazırlayıcı rejimde yüksek doz karboplatin uygulamasından kaçınılması gerekmekte, daha önemlisi bunun önceden bilinerek transplant adaylarında 4 kürün üzerinde sisplatin uygulamasının mümkün ise engellenmesi gerekmektedir.

VOD riskinin azaltılması için kronik aktif hepatiti veya transfüzyonlara sekonder hemokromatozu olan hastalara KC biyopsisi yapılması, "bridging necrosis" veya siroz belirtileri olan hastalara transplantasyon yapılmasının engellenmesi gereklidir. Tüm vücut radyasyonu (TBI) dozunun 1200 rad'ı geçmemesi ve fraksiyone TBI uygulaması VOD insidansını azaltacaktır.

Ağır mukozit olgularının görülme sıklığının azaltılması amacıyla hazırlayıcı rejime thiotepa eklenmesinden kaçınılmalıdır. Mukozit gelişen hastalarda TPN'ye glutamin eklenmesi mukozal rejenerasyona katkıda bulunmaktadır.

Yüksek doz siklofosamid uygulanan hastalarda uygun hidrasyon (>5 L/gün) ve/veya mesna profilaksisi ve profilaktik foley kateter uygulaması ve gerekirse irigasyon yapılması hemorajik sistit insidansını azaltacaktır. Hemorajik sistit, sistektomiye kadar gidebilen, trombosit kullanımını aşırı artıran, destekleyici tedavinin sınırlarını zorlayan ve sekonder mesane kanseri etiyolojisinde rol oynayabilen ciddi bir komplikasyondur.

Kardiyotoksikite riskinin azaltılabilmesi için pretransplant ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlerinin %50'nin altında olmaması gereklidir. Kümülatif antrasiklin dozunun 450 mg/m²'yi geçtiği hastalarda yüksek doz antrasiklin içeren hazırlayıcı rejim verilmesinden kaçınılmalıdır.

Nörotoksikiteden kaçınmak amacı ile pretransplant kranial/spinal RT almış olan hastalarda TBI uygulaması sırasında bu bölgelere doku toleransını aşan seviyelerde radyasyon uygulanmaması için TBI öncesi fizik mühendisleri ile uygun dozimetrik çalışmaların yapılarak çeşitli vücut bölgelerinde gerekli doz modifikasyonlarının planlanması gereklidir. Bu yapılmıyor ise, TBI yerine yüksek

doz busulfan tercih edilmelidir. Diğer nörotoksik ajanlar siklosporin-A (CSA) ve imipenem'dir. Bunların birlikte kullanımı konvülsiyon riskini artırmaktadır. Yüksek doz busulfan kullanımı da ciddi konvülsiyon riski yarattığından busulfan başlanmasından 1-2 gün öncesinde, difenilhidantoin (DPH) yükleme dozlarının başlanması ve en az 1 hafta süre ile DPH profilaksisine devam edilmesi gerekmektedir. Oral yerine IV Busulfan kullanımının (targeted dose) busulfan toksikite riskini azaltabileceği rapor edilmiştir.

TBI, interstisyel pnömoni ve VOD oranlarında belirleyici rol oynamaktadır. Fraksiyone RT uygulaması posttransplant katarakt gelişme riskini %60'lardan %25'e indirmektedir.

İnterstisyel pnömoni ve VOD risklerinin, kan busulfan düzeylerinin takibi ile azaltılabileceği düşünülmektedir.

Toksikite Gelişen Hastalarda Destekleyici Tedavi

1. Mukozit: Mukozit büyük bir oranda az veya çok tüm hastalarda gelişeceğinden transplant sonrası ilk birkaç haftada TPN uygulaması uygun olacaktır. TPN ile birlikte gastrointestinal dekontaminasyon (kinolon+metronidazol/ornidazol) yapılması akut GVHD ve tiflit gelişme olasılığını azaltacaktır. Mukozit ve immünosupresyon HSV enfeksiyon riskini artıracığından, HSV serolojisi pozitif olan bireylerde engraftmana kadar intravenöz asiklovir uygulaması rutindir. Mukozite bağlı ağrı morfin ve türevleri ile tedavi edilmelidir.

2. Hemorajik sistit: En sık busulfan/siklofosamid hazırlayıcı rejiminde görülmektedir. Akrolein ürotoksik bir siklofosamid metabolitidir. Hasta, üroloji uzmanı ile birlikte takip edilmelidir. Hiperhidrasyon (5 L/gün) ve/veya Mesna profilaksisi yapılmalıdır. Mesna dozu siklofosamid dozuna eşit olmalıdır. Trombosit sayımları 50.000'in üzerinde tutulmalıdır. İdrarda büyük pıhtılar görülürse, 3 yollu foley sonda ile mesane irigasyonu gerekecektir. Bazı olgularda sistoskopik koterizasyon ve sistektomi gerekebilir.

Siklosporin (CSA) ve Tacrolimus Kullanımı

CsA veya Tacrolimus stem hücre infüzyonundan 1 gün önce başlanır

Dozlar ideal vücut ağırlığına göre ayarlanır. Oral emilimleri iyi değildir.

Oral kullanımda kan düzeylerinin bakılması gereksizdir.

CsA:

- IL-2 yapım ve Salınımını inhibe ederek T-len-

fosit aktivasyonunu engeller

- IV dozu : Başlangıçta 2.5 mg/kg IV sürekli infüzyon
- Kan düzeyleri ~300 veya 500 ng/mL (merkeze göre değişir)
- Oral dozu : Başlangıçta 5 mg/kg 12 saatte bir Tacrolimus:
- İntrasellüler FKBI2'ye bağlanarak T-lenfosit aktivasyonunu engeller
- IV dozu: Başlangıçta 0.03 mg/kg Kan düzeyleri ~10 ng/mL
- Oral dozu: Başlangıçta 0.05-0.075 mg/kg 12 saatte bir

CSA Toksikitesi İlaç Düzeyleri

CSA toksisitesini en aza indirmenin bir yolu transplant sonrası ilk 3-6 haftada ilacın sürekli infüzyon şeklinde verilerek, CSA düzeylerinin takip edilmesidir. Oral kullanım ilaç alımından 1-2 saat sonra çok yüksek CSA düzeylerine (1000-2500 ng/ml) yol açarak nefrotoksisite ve hepatotoksisite riskini artırmaktadır. İntravenöz kullanım infüzyon pompası ile yapılmalı ve 24 saat infüzyon şeklinde olmalıdır. Ani boluslar veya yanlış ayarlar konvülsiyon ve koma ile sonuçlanabilir. İnfüzyon deneyimli hemşireler tarafından sıkı bir denetim altında tutulmalı, CSA infüzyonu yapılan kateter yolundan başka bir ilaç infüzyonu yapılmamalıdır. CSA düzeyleri kateterden değil, periferik damardan bakılmalıdır. Kateterden alınan kan örneklerinde CSA düzeyi kateter yıkansa dahi çok yüksek çıkacaktır. Bir çok merkez CSA düzeyini 300 ng/ml'de tutmaktadır. CSA'nın transplant sonrası ilk 50 gün içinde sürekli IV infüzyon şeklinde verilmesi ve düzeylerinin 500 ng/ml düzeyinde tutulması, akut grade 2-4 GVHD oranını %10'a düşürebilmektedir. Oral kullanım gerektiği takdirde dozların mümkün olduğu kadar bölünmeye çalışılması yan etki oranını azaltacaktır. Hastalar potansiyel nörotoksisite nedeni ile aldığı dozları unutulabilir ve tekrar tekrar CSA hapını içebilirler. Bu da konfüzyon ve koma ile sonuçlanacaktır. Bu nedenle ayaktan takip edilen hastaların ilaçlarından bir yakınının (caregiver) sorumlu tutulması ve kontrolü uygun bir yaklaşımla olacaktır.

Siklosporin ve takrolimus toksik etki spektumunu birbirine benzeyen ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımını sırasında;

- Tremor, bulantı
- Nefrotoksisite, Hipomagnezemi (>100 mg/gün dozlarda, aylarca sürebilir)
- Konfüzyon, kortikal körlük, koma, konvülsiyon

- Sarılık ve KC enzimlerinde artış
- Hiperürisemi, Hiperkalemi, Hipertansiyon
- Artmış infeksiyon riski
- Hirsütizm, gingival hipeplazi, hiperlipidemi (CSA yan etkisi)
- Glukoz intoleransı (%20 IDDM, tacrolimus yan etkisi)
- Nadiren anafilaksi (IV kullanımda) gelişebilmektedir.

Hipomagnezemi CSA dozu 150 mg/gün'e azaltılıncaya kadar haftada 2-3 kez 4-6 gram IV MgSO₄ ile tedavi edilmelidir. Oral Mg⁺⁺ kullanımı diyareye yol açar (GI-GVHD ile karıştırılabilir), CSA ve MMF emilimini bozarak akut GVHD'yi indükleyebilir. CSA dozu 100 mg/gün'e inilince IV MgSO₄ kesilerek kan Mg⁺⁺ düzeyleri izlenmeli, gerekirse tekrar MgSO₄ infüzyonları verilmelidir. Bazı hastalarda magnezyum eksikliği aylarca sürebilir.

Glukoz intoleransı daha çok tacrolimus ile gözlenmekte olup, β-hücreleri ve insülin reseptörlerindeki direkt etki sonucudur. Kolestaz şeklinde görülen KC toksisitesi ursodeoksikolik asit (UDCA) ile hafifletilebilmekte hastaların koleksistektomiye gitmesi böylece engellenebilmektedir.

Konvülsiyon riskini azaltmak için birlikte yüksek doz kortizon ve imipenem kullanmaya çalışmalı, gerekli ise CSA dozu azaltılmaktadır. IV kullanımda ciddi toksisite dışında doz ayarlamaları 12-24 mg/gün farklar halinde yapılmalıdır. CSA düzeyindeki ani çıkışlar toksisiteyi, ani inişler aGVHD riskini getirir.

CSA nefrotoksisitesinin akut ve kronik komponentleri vardır. Akut toksisite doz redüksiyonuna cevap verir, afferent arteriolar vazokonstriksiyon sonucu GFR azalmasına sekonderdir. Kronik nefrotoksisite irreversible olabilir, 1-2 yıl sonra gelişir. Arteriolar hyalinosis, tübüler vaküolizasyon, interstisyel nefrit ve kortikal atrofi ile karakterizedir. Kronik kullanımda CSA'nın MMF ile değiştirilmesi nefrotoksisite gelişmesini engelleyebilir.

CSA ve Takrolimus'a ait nadir yan etkiler sırasıyla; fırsatçı kanserler (lenfoma, kaposi sarkomu), hemolitik üremik sendrom (HÜS), deri döküntüsü, myozit, rabdomyoliz ve post-transplant lenfoproliferatif disorder (PTLD, daha çok tacrolimus yan etkisi)'dir.

CSA Kullanan Hastalarda Dikkat Edilmesi Gerekenler

- İnfeksiyon riski akılda tutulmalı, ateş > 38°C ise antibiyotik kullanımı açısından değerlendirilmeli ve erken müdahale edilmeli
- IV magnezyum replasmanı kesinlikle unutul-

mamalı

- Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalı
- Hipertansiyon açısından takip, gerekirse kal-siyum kanal blokerlerinin kullanılması
- Canlı aşı kullanılmamalıdır
- Çocuklarda kullanımı konusunda bilgi yeterli değildir.
- Gebelik Risk kategorisi: C dir.

CSA İnteraksiyonları (Sitokrom P450 Etkisi)

CSA, CYP3A4'ün substratı olup CYP2C8/9, 3A4'ü inhibe eder.

CSA düzeyini artıran ilaçlar;

- Allopürinol
- Metoklopramid
- Nicardipine
- Ocreotide
- Eritromisin
- Amiodaron
- Diltiazem, Verapamil
- Fluconazol
- İtraconazol
- Voriconazole (CSA dozu %50 azaltmalı)

CSA Nefrotoksitesini Artıran İlaçlar

- Aminoglozidler
- Melfalan
- Amfoterisin B
- NSAID'ler
- Asiklovir
- Ranitidine
- Lovastatin
- TMP + SMZ

CSA Aşağıdaki İlaçların Toksikitesini Artırır

- Digoxin
- Diüretik
- Metotreksat
- Nifedipine

CSA Düzeyini Azaltan İlaçlar

- Karbamazepin
- Fenitoin
- Rifampisin
- INAH
- Ticlodipine

CSA ve mikofenolat mofetil (MMF) kullanırken antiasitlerin kullanılması emilim bozukluğu yaratarak akut GVHD riskini artırır. Allojenik transplant hastalarının antasit kullanma alışkanlığı yok edilmelidir.

İnterstisyel Pnömoni (İP)

Transplant sonrası 8-10. haftalarda görülür. Bakteriyel veya fungal etyolojisi yoktur. Kuru öksürük ve nefes darlığı ile karakterizedir. Toraks CT,

kan gazları ve DLCO ile tanı konur. Hazırlayıcı rejimin direkt toksik etkisi sonucu inflamatuvar reaksiyon ve interstisyel kalınlaşma olur. Erken fazda PaO₂ ve PCO₂ azalarak respiratuvar alkaloz gelişir. Geç fazda PCO₂ artarak metabolik/respiratuvar asidoza yol açar.

İP etyolojisini aydınlatmakta BAL önemlidir. BAL ile aşağıdaki etkenler belirlenebilir:

- CMV (İP olgularının %50'si)
- Pneumocystis carinii (Profilaksi verilmesi unutulursa %15 oranında görülür. %70 oranında mortal seyreder)

- İdiopatik (TBI, Busulfan, MTX)
- Diğer (RSV, Legionella, HSV, Adenovirus)
İP için risk faktörleri:
- GVHD: GVHD yok ise, post-transplant 4. aydan sonra İP riski yoktur. cGVHD var ise İP riski yıllarca devam eder.

- RT: Göğüse alınan RT veya TBI, İP riskini %30'a çıkarır. KT ile risk %5-10 civarındadır.
- TBI: Fraksiyone TBI ile risk %13'ten %5'e düşmüştür.

- CMV seropozitifliği
 - Artmış yaş, bayan donör
 - PCP profilaksisi verilmemesi
 - Transplant sonrası metotreksat kullanımı
- GVHD varlığı, CMV pnömonisi riskini 2-3 kat artırır. Mortalitesi %50-60 civarındadır.

Hepatik Toksikite Nedenleri

- VOD (venooklüsif hastalık)
- GVHD
- İlaç hasarı
- TPN (kolestaz, yağlı dejenerasyon)
- Reküren tümör

VOD

KC'e toksik hasar sonucu gelişir. Otolog transplantlarda risk azdır, allojeniklerde ise %25'e kadar çıkabilir. GVHD'nin rolü kesin bilinmemektedir. Hepatik arteriol, kapiller ve venlerde tromboz vardır. Patogenezi tam anlaşılmamış olup kemoterapi ajanlarının aktif metabolitleri, TNF-a (koagülasyon ve sitotoksiteyi potansiyelize eder), renin-angiotensin sistemi (renal yetmezlik) CSA (prostasiklin sentezini azaltır) suçlanmaktadır.

Klinik triad;

- Diüretiğe dirençli sıvı retansiyonu
- Ağrılı hepatomegali
- Sarılık'tan oluşur.

Tanısal bir testi yoktur. Klinik olarak tanı konur. USG ve Doppler, diğer KC yetmezliği nedenle-

rinin ekarte edilmesinde işe yaramaktadır. Kesin tanı için transvenöz KC biyopsisi gerekebilir.

VOD için risk faktörleri;

- Hepatosellüler hasar (risk 3-4 kat artar)
- Hepatit öyküsü
- Hazırlayıcı rejimin intensitesi (BU, Mel, TBI, HIDAC)

- Daha önceden ağır ve multiple kemoterapi rejimlerinin uygulanmış olması
- Akut GVHD profilaksisi (CSA, MTX)
- HLA-uyumsuz donör
- İkinci transplantasyon

VOD tanısı konmadan önce KC absesi, konjestif kalp yetmezliği, ilaca sekonder kolestaz ve KC'de akut GVHD'nin ekarte edilmesi gerekir. Akut KC GVHD'sinde asit görülmemektedir. VOD tedavisinde etkin bir yaklaşım yoktur. Son yıllarda defibrotid tedavisi ile başarılı olunabileceği yayınlanmıştır. Kesin tedavisi olmadığı için korunma ön planıdır. Tedavisi destekleyici bakımdan ibaret olup IV sıvı alımının kısıtlanması, NaCl alımının azaltılması, IV albümin (25 gr, 6-12 saatte bir), transfüzyon, furosemid, KC'den metabolize olan ilaçların dozlarının ayarlanmasından oluşmaktadır. Düşük doz dopamin, heparin, TPA veya AT-III kullanımının etkinliği ispatlanamamıştır.

Renal Disfonksiyon Nedenleri

- Prerenal faktörler (kapiller leak, GI kayıp, sepsis)
- Hepatorenal sendrom (ağır VOD)
- İlaç sekonder (CSA, asiklovir)
- Obstrüktif (hemorajik sistit)
- Mikroanjyopatik hemolitik anemi (CSA)

Santral Sinir Sistemi (SSS) Disfonksiyon Nedenleri

- Lökoensefalopati (>20 Gy RT, IT-MTX)
- İlaçlar (Ara-C, Busulfan, CSA, Asiklovir, Gansiklovir, Steroidler)
- Viral infeksiyonlar (HSV, VZV)
- Hemoraji
- Reküren SSS lösemisi/lenfoması
- Metabolik ensefalopatiler (üremik, hepatik) dir.

Geç Komplikasyonlar

- Pansitopeni
- İnfertilite, menopoz
- İmmün yetmezlik
- Katarakt
- Aseptik nekroz
- Dental problemler
- Entellektüel gelişme geriliği

- Psikolojik problemler
- Otoimmün hastalıklar
- Nöroendokrin disfonksiyon (çocuklarda)
- Kronik GVHD, infeksiyon, pulmoner problemler

Pansitopeni Nedenleri

- Graft yetmezliği
- Kronik GVHD
- Viral infeksiyonlar (RSV, CMV, HSV, VZV)
- Azathioprin
- Reküren lösemi veya MDS gelişimi

Pulmoner Problemler

- Geç gelişen interstisiyel pnömoni (%5, PCP, RSV, VZV, CMV)
- Restriktif pulmoner hastalık (%20, mediyan posttransplant 1. yılda)
- Obstrüktif pulmoner hastalık (cGVHD zemininde lenfositik bronşit, BO/BOOP*)

BOOP hastalarında ZEV1/ZVK çok düşük olup obstrüksiyon bronkodilatörlere cevap vermez. Öskültasyon ile "wheezing" ve inspirasyon sonunda terminal bronşiyollerin açılmasını temsil eden "honk" sesi duyulur. 1-2 mg/kg steroid tedavisine yanıt veren hastalık steroid dozu azaltılınca tekrarlar. Steroid yan etkileri veya hastalığın solunum sistemini tahribi sonucu ölüm oranı %50'nin üzerindedir. Bilinen etkin bir tedavisi halen tanımlanmamıştır. Kronik GVHD ile ilişkili olabileceğinden, CSA, MMF ve ekstrakorporeal fotoferez tedavileri denenebilir.

Transplant toksisitesi 30 yaşın üzerindeki hastalara daha belirgindir. Tüm bu potansiyel toksisiteler sonucunda allojenik transplant sonrası hastaların %60'ı 6 ila 24 ay sonra hayat ve çalışma şartlarına dönebilir.

KAYNAKLAR

1. Hematopoietic cell Transplantation. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (Eds). Preparative Regimens. 1999. pp 123-134.
2. Hematopoietic cell Transplantation. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (Eds). Pharmacological Basis for High-Dose Chemotherapy. 1999 pp. 123-134.
3. Jabro G, Koc Y, Boyle T, Schenkein DP, Ravalese J, Wazer D, Miller KB. Role of splenic irradiation in patients with chronic myeloid leukemia undergoing allogeneic bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2000; 6(2A):211-3.
4. Blood Stem Cell Transplantation. Reiffers J (Ed). Allogeneic blood stem cell transplantation. 1998 pp. 217-232.