

Akut Graft Versus Host Hastalığı: Riske Dayalı Yaklaşım

Dr. Eren GÜNDÜZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir

Akut graft versus host hastalığı (aGVHH) hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Standart başlangıç tedavisi olan kortikosteroidler hastaların yaklaşık yarısında etkili olmaktadır. Bu nedenle başlangıç tedavisine yanıtı olmayacak ve daha etkili alternatif başlangıç tedavisi gerektiren hastaların tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca aGVHH'de standart tedavi olarak yüksek doz kortikosteroidleri kullanmak bireysel faktörleri göz önünde bulundurmadiğundan tedavi yetersiz ya da fazla olabilir. Tüm çabalara rağmen etkili aGVHH tedavisinde büyük bir gelişme kaydedilememesinin nedeni tüm hastaların risk faktörlerinden bağımsız aynı şekilde tedavi edilmesi olabilir.

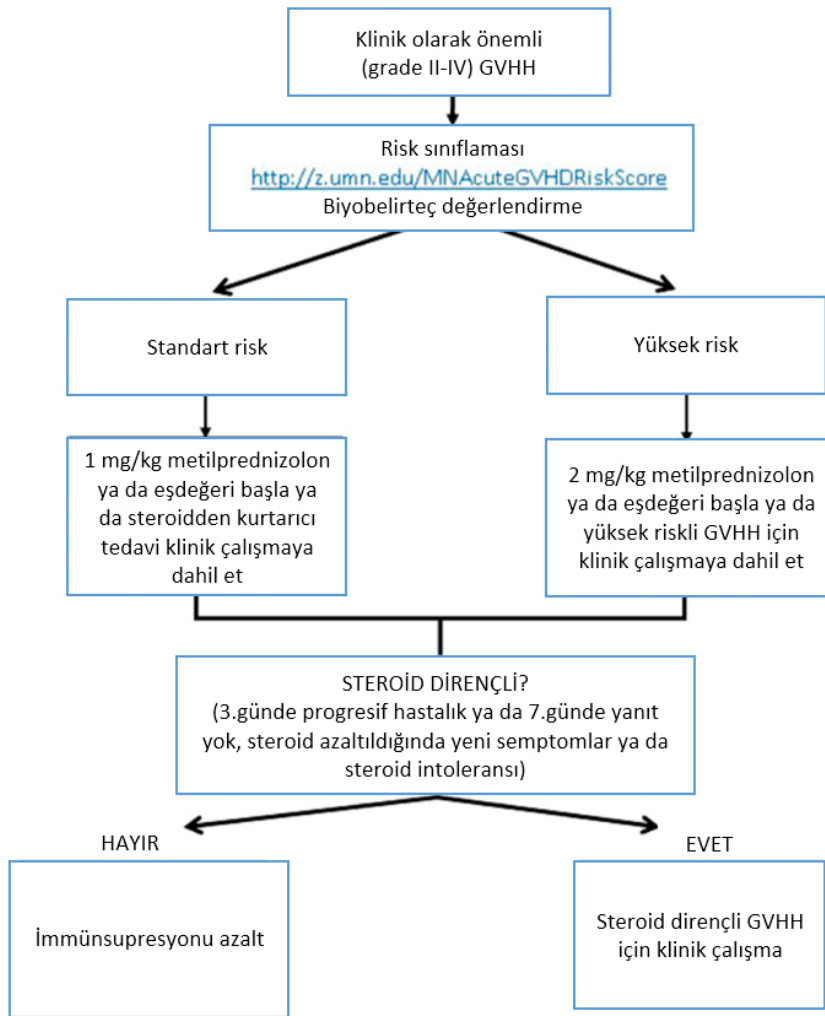
İlk analizlerde yüksek riskli hastalar başlangıçtaki klinik evre ve derece ile tanımlanmakta iken son dönemde serum biyobelirteçleri kullanılmaya başlanmıştır. Riske dayalı değerlendirme klinik şiddet bazlı ve biyobelirteç bazlı yapılabilir. Klinik şiddet bazlı risk değerlendirmede en sık MAGIC kriterleri ve Minnesota skoru kullanılır. Biyobelirteç bazlı risk değerlendirmede en sık kullanılan MAP (MAGIC algoritmine dayalı olasılık) skorudur. Akut GVHH'de kullanılan biyobelirteçler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Akut GVHH'de Kullanılan Biyobelirteçler

Plazma biyobelirteçleri	Hücrel biyobelirteçler	Mikrobiyotaya
Sistemik biyobelirteçler - IL-2Rα, TNFR-1, IL-8, HGF - IL-6 - ST2 - AREG/EGF oranı Organ spesifik biyobelirteçler - Cilt: Elafin - Karaciğer: REG3α, HGF, KRT18 - Gastrointestinal: Reg3α, TIM3	- Treg - CD4+CD146+CCR5+ T hücreler - CD30 - Invariant NKT hücreler	

Biyobelirteçler sayesinde elde edilen risk ve prognoz bilgileri hastaların bireysel risklere göre sınıflandırılmasını, tedavi ve profilaksinin bireysel risklere göre seçilmesi doku hasarı şiddetinin azaltılabilmesini sağlar. Tanısal belirteçler GVHH klinik bulguları ortaya çıkmadan pre-emptif tedavi başlanabilmesini ve biyobelirteç izlemine devam edilmesi tedavi yanıtının değerlendirilmesini sağlar.

Akut GVHH için en fazla valide edilen serum biyobelirteci ST2 (suppression of tumorigenicity 2)'dir. Nakil sonrası 14.günde ölçülen serum ST2 düzeyi artmış aGVHH riski, tedaviye dirençli aGVHH, NRM ve TRM ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada ST2 düzeylerinin 1 yıl içindeki NRM'yi öngördüğü gösterilmiştir. Doku hasarı ve immün fonksiyonla ilişkisi nedeniyle aGVHH şiddetini ve prognozunu gösteren en iyi biyobelirteç adayı olarak kabul edilmektedir. ST2'nin monoklonal antikor ile peritansplant blokajı GVL etkisi korunurken GVHH'ye karşı koruma sağlamış böylece GVHH patogeneziindeki rolü desteklenmiştir.



Şekil 1. Akut GVHH Tedavisine Yaklaşım

Regenerating Islet-derived 3-alpha (Reg3a) gastrointestinal aGVHH'ye spesifik prognostik ve tanısal biyobelirteç olarak valide edilmiştir. Nakil sonrası artan ve gastrointestinal Paneth hücre hasarı ile bozulmuş epitel fonksiyonunu gösteren serum Reg3a düzeyleri şiddetli aGVHH insidansında artış ve kötü prognozla ilişkilidir.

Nakil sonrası 7. günde ölçülen biyobelirteç paneli (ST2 ve Reg3a) bazlı algoritmin hastaları NRM'ye göre yüksek ve düşük risk olarak 2 ayrı gruba ayırdığı gösterilmiştir. Bu tür biyobelirteçlerin inflamasyonla giden başka patolojilerde (TMA, sitokin salınım sendromu, mukozal inflamasyon, idiyopatik pnömoni) de artabileceği unutulmamalıdır.

T-cell immunoglobulin mucin-3 (TIM3) aGVHH şiddetini artırır, şiddetli ve mortalitesi yüksek GVHH'li hastaları tanımlamada yararlı olduğu, kortikosteroid tedavi başarısızlığını öngörme potansiyeli taşıdığı gösterilmiştir.

STNFR1 (soluble tumor necrosis factor receptor-1) ve IL-6 aGVHH'nin şiddetini ve NRM'yi öngörmeye değerli bulunmuştur. STNFR1 aynı zamanda tedavi başarısızlığını da öngördürebilir. Etkilenen organa spesifik biyobelirteç çalışmaları da mevcuttur (ör. cilt için elafin). CRP dolayısıyla IL-6 aGVHH riskinin iyi bir göstergesidir. Fekal kalprotektin ve α-1-antitripsin rutin pratikte kullanılabilen biyobelirteçlerdir.

Çözünebilir biyobelirteçlere alternatif yaklaşım olarak hücresel mediyatörler incelenmiştir. Dolaşan endotel hücrelerinin aGVHH'den 1-2 hafta önce arttığı, aGVHH başlangıcında pik yaptığı ve tedaviye yanıt sonrası nakil öncesi düzeye indiği gösterilmiştir. Diğer bir metod akım sitometri ile multipl lenfosit alt gruplarının (central memory CD4T cells (Tcm), memory B-cells, memory, naïve, T-reg, recent thymic emigrant (RTE) T-cell) değerlendirilmesidir.

Tüm 9 insan TLR (Toll-like receptor) ekspresyonunun değerlendirildiği prospektif bir çalışmada aGVHH gelişimi yüksek monosit ve T hücre TLR5, düşük TLR1 ve TLR9 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Grade1 aGVHH'de orijinal immüsupresif tedaviye (İST) devam edilir ya da yeniden başlanır ve döküntü iyileşene kadar topikal steroidler kullanılır. Hasta asemptomatik ya da döküntü stabilse ilaçsız izlem yapılabilir. Yanıt alınırsa İST azaltılır, yanıt yoksa hasta klinik çalışmaya dahil edilebilir ya da topikal steroidlere devam edilir. Progresyon ve/veya semptomatik hastalık varsa grade II-IV aGVHH gibi tedavi edilir.

Grade II-IV GVHH'de orijinal İST'ye devam edilir ya da yeniden başlanır. Eğer GVHH doz azaltma sırasında ortaya çıktıysa yeniden terapötik doza yükseltilir. Birinci basamak tedavide sadece üst gastrointestinal ise 0.5 mg/kg/gün metil prednizolon, cilt/alt gastrointestinal/karaciğer GVHH varsa 1-2 mg/kg/gün metil prednizolon +/- topikal steroidler kullanılır. Standart risk aGVHH için sirolimus başlanması düşünülebilir. Yanıt alınırsa steroidler azaltılır, yanıt alınamazsa hasta klinik çalışmaya dahil edilebilir ya da kortikosteroidlere sistemik ajan eklenerek steroidler azaltılır. Steroide dirençli hastalarda kullanılabilecek ajanlar ruksolitinib, alemtuzumab, alfa 1 antitripsin, ATG, baciliximab, kalsinörin inhibitörleri, etanercept, ekstrakorporeal fotoferez, infliximab, mTOR inhibitörleri, mikofenolat mofetil, pentostatin ve tocilizumab'dır. Bu ajanlardan herhangi birini önermek için yeterli veri mevcut değildir. Sistemik ajanın seçimi merkezin tercihi, hekimin tecrübesi, ajanın toksisite profili, önceki tedavilerin etkisi, ilaç etkileşimleri, ulaşılabilirlik ve hasta toleransına göre yapılmalıdır. Akut GVHH tedavisine yaklaşım Şekil 1'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak, tanımlanan klinik ve laboratuvar modellere göre aGVHH risk sınıflaması yapmanın zamanı gelmiş olup modellerin daha fazla hasta ile geliştirilmeye ihtiyacı vardır. Hasarlanmış dokuların tamiri ve endotelial hasara duyarlılık konusunda daha fazla çalışma yapılmalıdır. Basit, halihazırda mevcut klinik ve laboratuvar veriler gözardı edilmeyerek geliştirilmeye çalışılmalıdır. Her ne kadar çeşitli şekillerde risk sınıflaması yapmak mümkün olsa da en uygun aGVHH tedavisinin belirlenmesi önemlidir. Günümüzde en azından gerçek yaşamda aGVHH'li hastalar tanıda riske dayalı tedavi etmeye yetecek kadar güvenilir şekilde sınıflandırılmamaktadır.

Kaynaklar

1. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):761-7.
2. Newell LF, Holtan SG. Acute GVHD: think before you treat. *Hematology* 2021;642-7.
3. www.nccn.org/nccn-guidelines-version-5.2021/acute-graft-versus-host-disease.
4. Mankarious M, Matthews NC, Snowden JA, Alfred A. Extracorporeal Photopheresis (ECP) and the Potential of Novel Biomarkers in Optimizing Management of Acute and Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD). *Front. Immunol.*, 31 January 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00081>.
5. Chen YB, Cutler CS. Biomarkers for acute GVHD: can we predict the unpredictable? *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 755–60.
6. Holtan SG, MacMillan ML. A risk-adapted approach to acute GVHD to treatment: are we there yet? *Bone Marrow Transplantation* (2016) 51, 172–5.