



FOTOFEREZ

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Terapötik Aferez Merkezi

ALİ KILINÇ

AKIŞ ŞEMASI

- ▶ Fotoferez tanımı ve psöralen
- ▶ İşlem, cihazlar ve teknikler
- ▶ Yan etkileri ve önlemler
- ▶ Endikasyonlar
- ▶ Kontrendikasyonlar
- ▶ Türkiyede yasal durum
- ▶ Hastanemizde deneyimlerimiz
- ▶ Sonuç



Fotoferez

Ekstrakorporeal Fotoferez (EKF)

Periferik kandaki mononükleer hücreler aferez yöntemi ile ayrıştırılır bir toplama torbası içinde ve psöralen bileşiği varlığında ultraviyole A (UVA) ışığa maruz bırakılır ve sonrasında hastaya geri verilir.

Fotoaktivasyon Ajanı

8-Metoksipsöralen (8-MOP) veya Metoksalen FDA tarafından onaylanan ajanlardır.

Ammi majus (maydonozgiller) bitkisinin tohumlarında doğal olarak bulunan bir bileşiktir ve psöralen veya furokumarinler olarak bilinen bir trisiklik aromatik bileşik sınıfına aittir.

ETKİ MEKANİZMASI

- ▶ Furokumarinler UVA ışığını absorbe etmelerini imkan sağlar.
- ▶ DNA iplikleri arasına sokulan metoksalen kovalen bağlar oluşturur, tek ve çift sarmal ışınlanmış yapılar meydana getirir.
- ▶ Bu reaksiyon tedavi edilen lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder ve DNA sarmal kırıklarının oluşmasına neden olur.
- ▶ Bunu takiben tedavi edilen hücreler apoptozise sürüklenir.

Parenteral Psöralen kullanımı

İV PSÖRALEN KULLANIMI:

Total ürün hacmi (ml) x 0.017 =
Eklenmesi gereken uvadex
miktarıdır.

**(hct %3-5 arası dilüsyon ürün
baz alınır)**



Parenteral psöralen avantajı

- Oral kullanım sonrası 2 saatlik bekleme süresi ortadan kalkabilir,
- Parenteral uygulama ile doz standardize edilebilir.
- Oral kullanıma bağlı GIS yan etkiler daha az,
- Deride fotoyaşlanma ve kanser oluşumuna yatkınlık,katarak oluşumu minimale düşüyor.

Hastanın yaklaşık 200 kat daha az 8-MOP maruziyeti ve istemik 8- MOP ile ilişkili yan etkilerin azaltılmış olur.



Oral formülasyon



ORAL PSÖRALEN KULLANIMI:

İşlemden en az 2 saat önce
0.6 mg/kg şeklinde
hastaya içirilir.

Toplam 50 mg üzerine
çıkılmaması önerilir

10 mg. kapsül

24 saat içinde idrardan atılır.



Fotoferez: 3 ana unsur

- 1) Hedef hücreler (MNH, T-lenfosit, Dendritik hücre ve diğer hücreler)
- 2) Işıkla aktive olan ilaç (8-MOP)
- 3) UVA kaynağı

Fotoferez: işlem

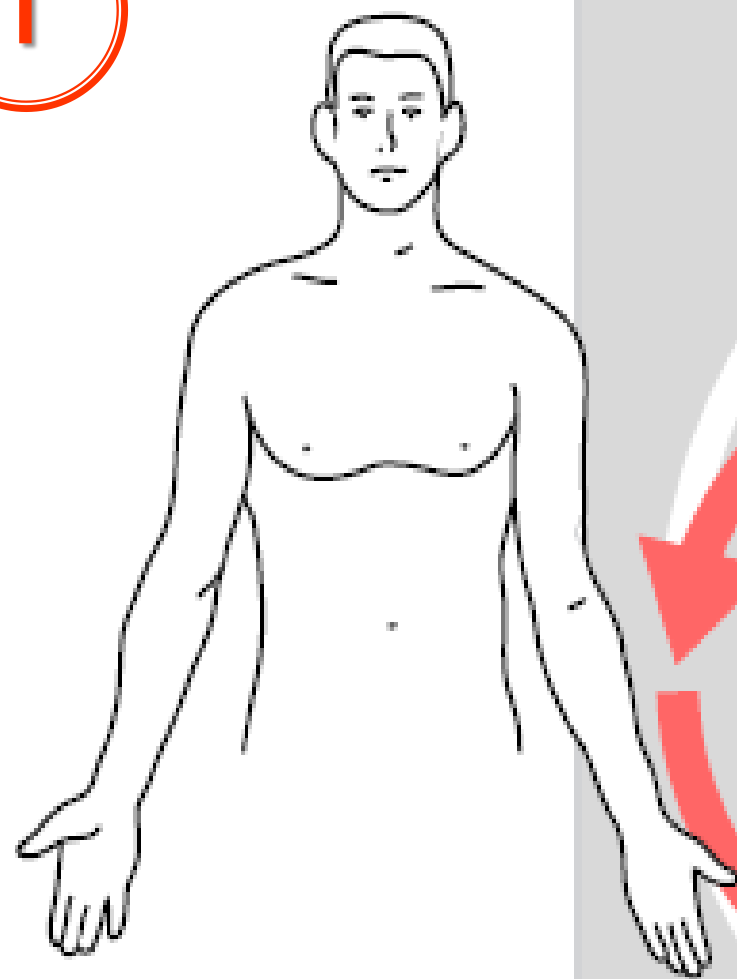
- Periferik kan mononükleer hücrelerinin toplanması (Lokoferez)
- Bu hücrelerin bulunduğu ortama 8-MOP katılması (oral kullanımda gerek yoktur)
- Uzun dalga boyunda ultraviyole (UVA) ışığına maruz bırakılması
- Bu otolog hücrelerin reinfüzyonu



Fotoferez: 2 yöntem

1. Lökoferez ve UVA uygulamanın tek cihaz üzerinde yapılması
2. Lökoferez ve UVA uygulamanın 2 ayrı cihazda yapılması

1



Whole
Blood

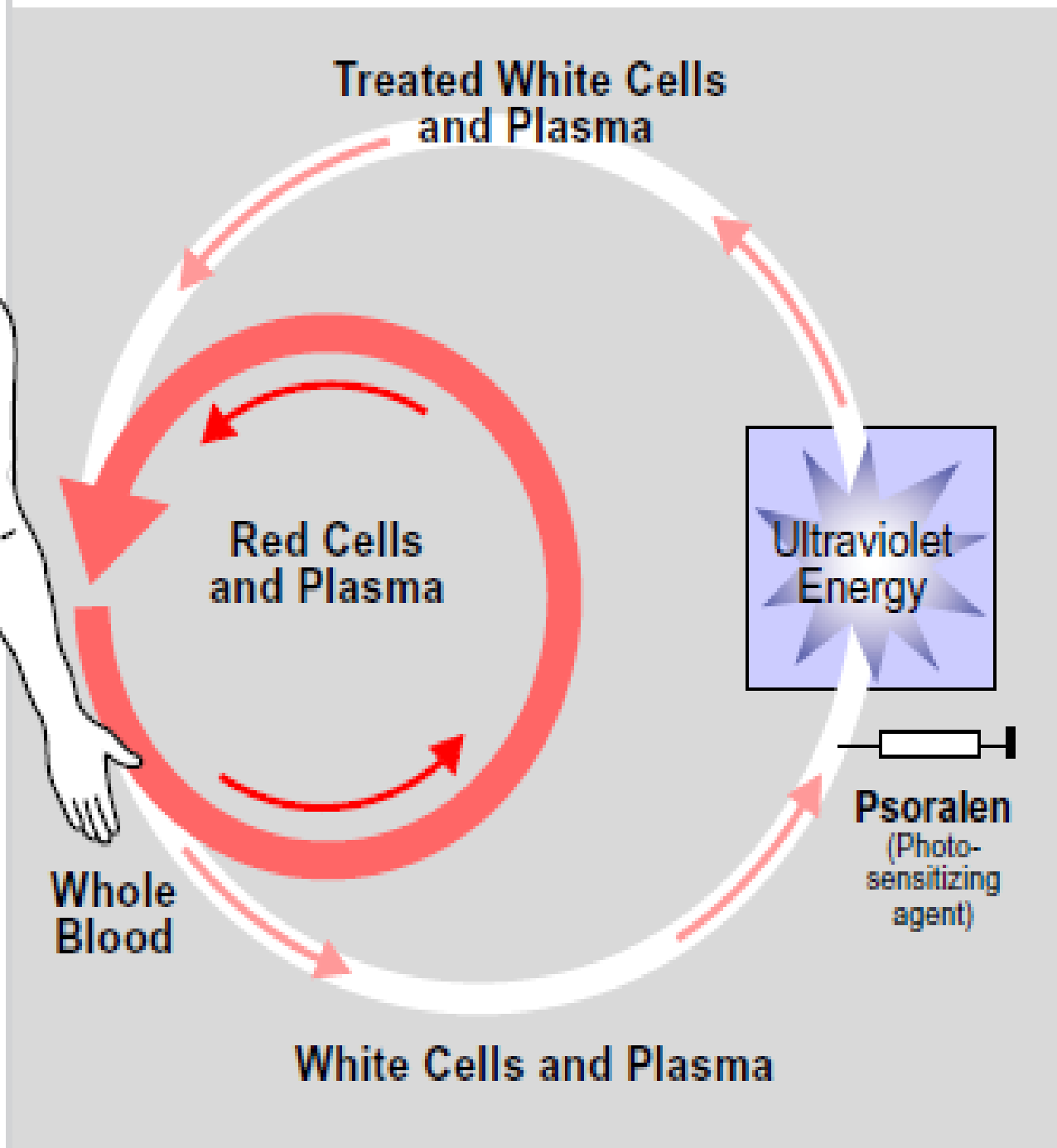
Red Cells
and Plasma

Treated White Cells
and Plasma

Ultraviolet
Energy

Psoralen
(Photo-
sensitizing
agent)

White Cells and Plasma



THERAKOS (UVAR XTS/CELLEX)

- ▶ Toplama ve son geri verme işlemi tamamlandığında psöralen eklenir ve fotoaktivasyon modu başlar. Buffy coat hacmi ve hematokrit düzeyine göre işlem yapar. Tam olarak 1,5 J/cm^2 UVA enerjisi uygular.
- ▶ Avantajı; Düşük ECV, kısa işlem süresi, tek ve çift iğne,

Dezavantajı ;Pahalı olması ve sınırlı terapötik işlem yapması

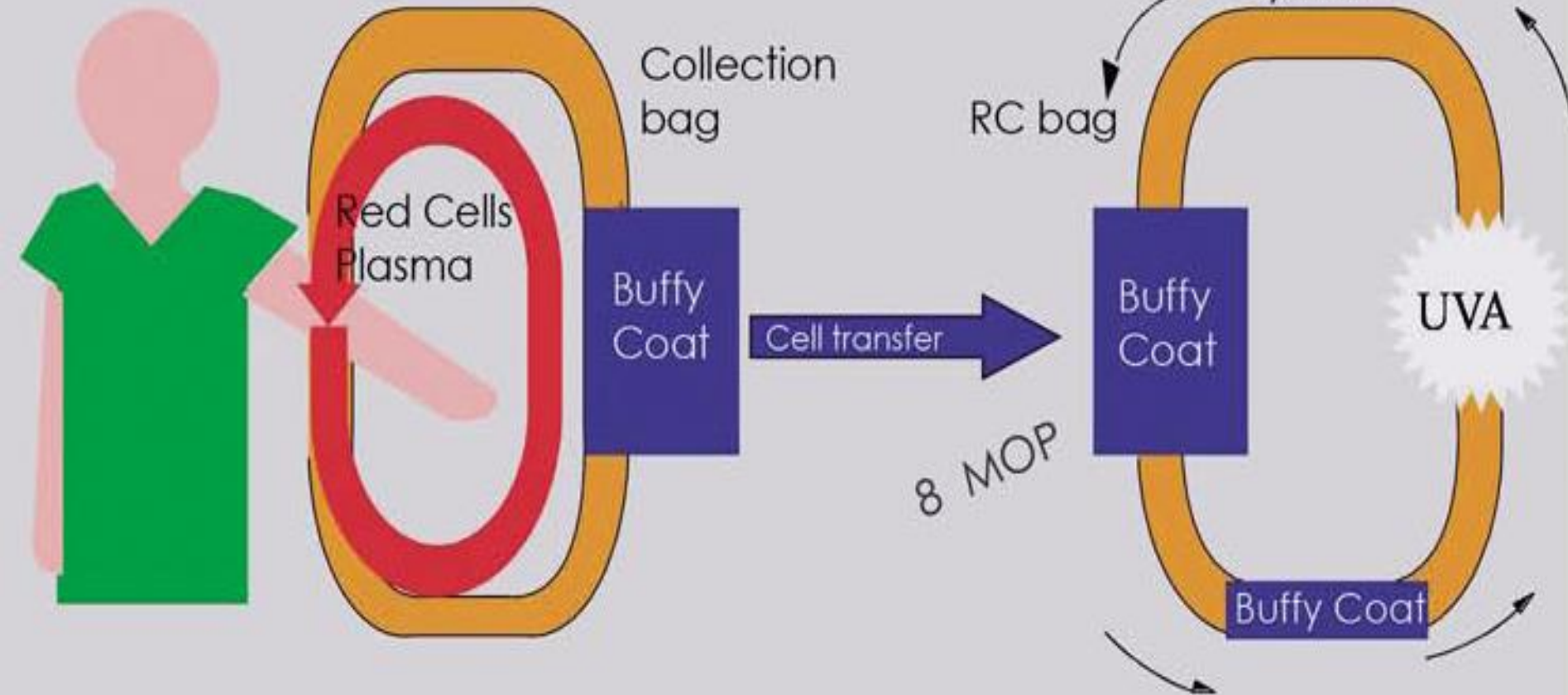


2

Photopheresis with the UVA PIT System

Collection with any System

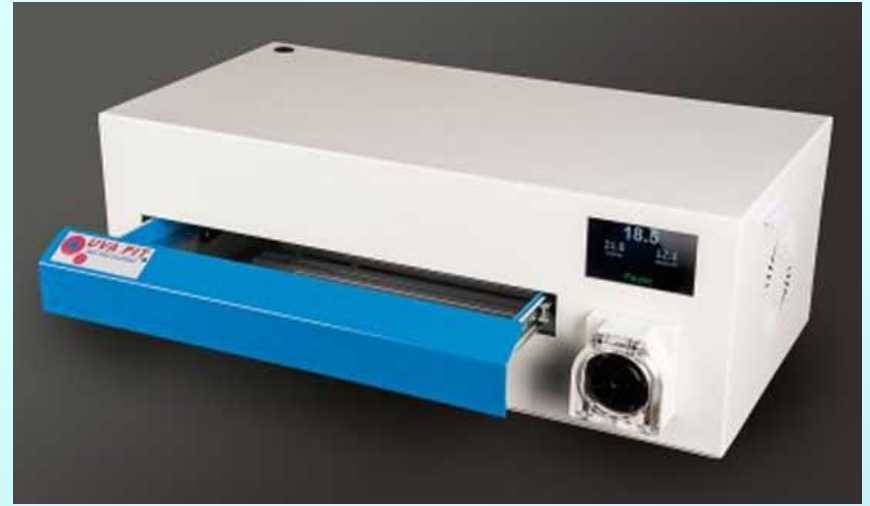
Irradiation with PIT
system



UVA PIT

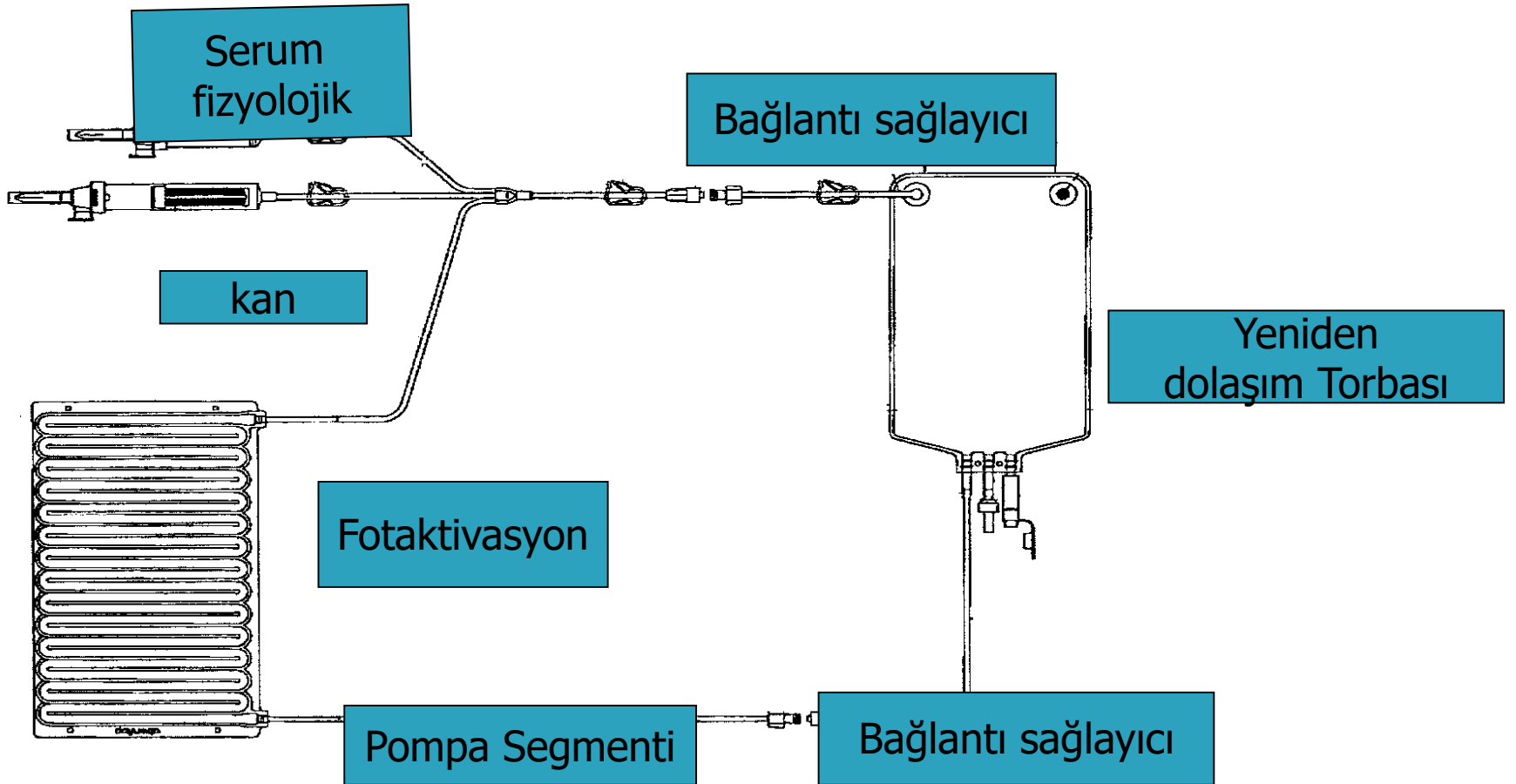
- ▶ Ayrı bir cihazda toplanan ürün (100/150ml) dolaşım torbasına aktarılır,SF ile dilüe edilir.Oral psöralen almıyorsa 8-MOP eklenir.Ürün hacmi ve hematokrit değeri girilir,Işınlama süresi ortalama 25/60 dk.dır.

AVANTAJI:KOLAY
TAŞINIR OLMASI

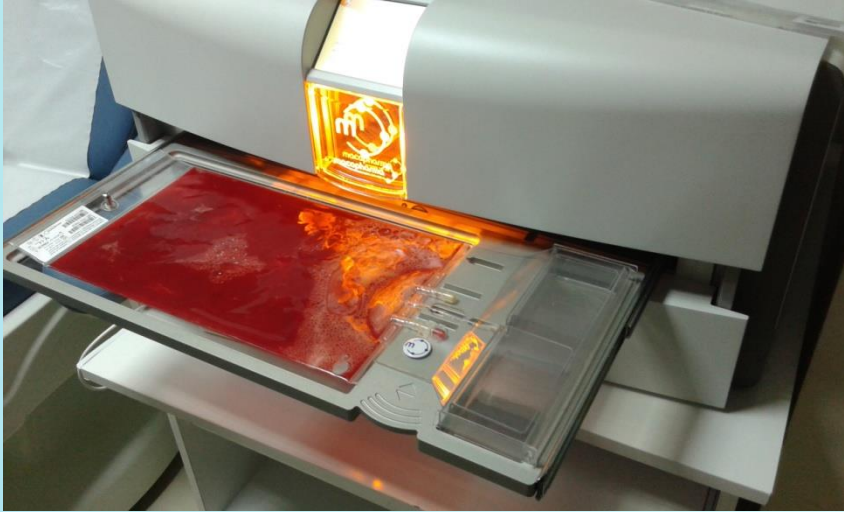


DEZAVANTAJI:IŞINLAMA
SÜRESİ UZUN OLMASI

UVA PIT SİSTEM



MACOPHARMA



- Ayrı bir cihazda toplanan ürün, (100/150ml) torbaya aktarılır, Ürün birebir SF ile dilüe edilir. (150–1000 cc) Cihaz otomatik olarak hematokrit değerini ve ışınlama süresini ayarlar. Işınlama süresi ortalama 10–15 dakikadır.

TAŞIMASI ZOR

IŞINLAMA SÜRESİ KISA



FOTOFEREZ İŞLEMİ

İşlem yaklaşık ışınlama ile birlikte 3 - 4 saat kadar sürer.

Genel olarak uygulama 2 ardışık gün 15 gün ara ile yapılır.

İşlemin sayısı hastanın tanısı ve yanıt durumuna göre değişir.

Fotoferez: Yan etkiler

- Güvenilir olarak belirtilmektedir.
- Oral psöralen alımında gözlenen baş ağrısı ve bulantı, parenteral psöralen ile daha az,
- İşleme bağlı olarak hipotansiyon, vazovagal senkop, enjeksiyon yeri enfeksiyonu, sepsisemi
- MNH'lerin reinfüzyonundan sonra 6-8 saat içinde febril reaksiyon gelişebilir.
- a GVHH'lı bazı olgularda eritrosit ve monosit sayısında azalma

Fotoferez:UYARILAR

İlacın alımını takiben 24 saat deri ve gözler güneşten korunmalıdır.



- Güneş altında dolaşılmalı
- Olabildiğince kapalı giyinilerek vucüt ışıktan korunmalı
- Geniş çerçeveli tam olarak ultraviyole koruması olan gözlükler kullanılmalı
- Kontrendikasyon yoksa güneşten koruyucuda kremler de kullanılabilir.

EKF'in avantajları

- ▶ Fotoferez ile enfeksiyöz komplikasyonda artış olmaması
- ▶ Primer hastalığa ait yan etkisi yok/alevlendirmemesi
- ▶ Uygulama kolay olması
- ▶ İstenilen süre ve sıklıkta yapılabilme imkanı olması
- ▶ Bir antijen saflaştırma, klonlama veya ayırt etme gereği olmaması



Ciddi komplikasyon riski yüksek olan sistemik immünsüpresiflerin azaltılması yada kesilmesi olanağıdır.



Fotoferez: Endikasyonlar

1. Kutanöz T hücreli lenfoma
2. Graft versus host hastalığı tedavi ve profilaksisi
3. Solid organ nakillerinde doku reddinin önlenmesi
4. T hücre ilişkili otoimmün hastalıklar

Fotoferez: Kontrendikasyonları

- Psöralene alerji
- Renal yetmezlik
- Yaşam beklentisi 6 aydan az olan hastalar
- Gebelik ve laktasyon
- Işığa duyarlılık
- Lens yokluğunda önemli derecede artan retinal hasar ihtimali nedeniyle “afaki”

Kutanöz T hücreli lenfoma

- CD4 + helper T lenfositlerin cildi tutan yama tarzında plaklar tümör veya eritrodermi şeklindeki maling hastalıktır.
- Zamanla lenf nodları, periferik kan ve iç organlara yayılabilir
- Klinik görünümü heterojendir.
- En sık görülen alt tipler mikozis fungoides ve sezary sendromudur.



Mikozis fungoides

- Mikozis fungoidesde 1988 yılında EKF için FDA onayı almıştır
- Erken evrelerde EKF gibi deriye yönelik tedaviler
- İleri evrelerde sistemik tedavi kullanılır



Mikozis fungoides

- 30 çalışma,
- 689 hasta analizi
- Ortalama yanıt = %63
- Tam yanıt = %20
- En iyi sonuç eritrodermik KTHL'da elde edilmiş

KTHL'da EKF başarı oranları

Calısma	Hastalar	Total yanıt	Tam yanıt	Parsiyel yanıt
Edelson	37 (29 eritrodermik)	%73 %83	%24	%49
Duvic	34 (28 eritrodermik)	%50	%18	%32
Vonderheid	36 (29 eritrodermik)	%33 %31	%14 %10	%19 %21
Fritz	17	%70	%0	%70
Bisaccia	37	%54	%13	%41
Crovetti	30 (9 eritrodermik evrel	%73 %66	%33 %33	%40 %33
Suchin	47	%79	%26	%53
Perez- Carmona 2009	14 (10 eritrodermik)	%50 %60	%7 %10	%43 %50

Sezary sendromu

- KTHL 'nin daha ileri evredeki bir formu olup yaygın eritrodermi lenfodenopati ve kanda atipik maling t tücrelerin bulunmasıyla karakterizedir.
- ▶ Ortalama yaşam süresi 2-3 yıldan kısa
- EKF tedavisi ile yanıt alınan ve sağ kalım süresini artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur.



Sezary sendromu – Kombine tedavi

- 28 olguya EKF + en az diğer 2 ajan kombinasyonu (interferon α , interferon gama, GM-CSF, retinoidler veya PUVA)
- Toplam cevap oranı =%89
- Tam cevap oranı =%29

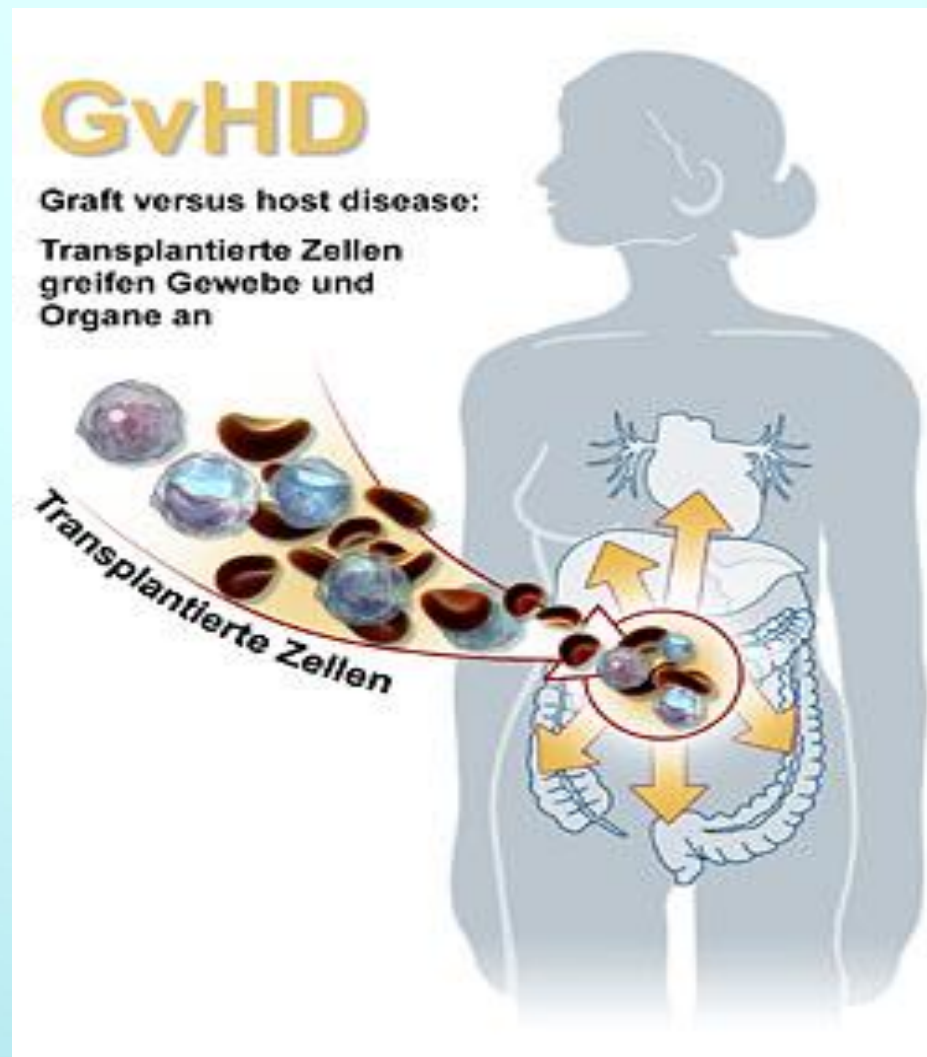


Endikasyon kategorisi

- ▶ ASFA EKF tedavisini
- ▶ KTHL(eritrodermik)için Kategori I(Grade 1 B)
- ▶
- ▶ KTHL (noneritrodermik) için Kategori III (Grade 2C) olarak sıralamıştır.

Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)

- 2 klinik tipi var
 - Akut –
Transplantasyondan
sonraki ilk 100 gün
içinde,
 - Kronik – 100 günden
sonra



Akut GVHH

- Asıl tedavi: Sistemik Kortikosteroidler
- Tedaviye dirençli olgularda standart bir tedavi yöntemi yok
- EKF bir seçenek:
 - Deri semptomlarında cevap yüksek,
 - Karaciğer ve GIS tutulumunda yanıt daha düşük



Akut GVHH – EKF

- McKenna (2005)
 - Deri - %58
 - Karaciğer - %40
- Greinix (2000)
 - Deri - %82
 - Karaciğer - %61
 - GIS - %61

Kronik GVHH– EKF

521 olguyu içeren 23 çalışmanın analizinde ortalama yanıt

- Deri %68
- Karaciğer %63
- Mukoza %63
- Akciğer %46
- GIS %29



Kronik GVHH– EKF

- 600'ün üzerinde cGVHH hastada EKF uygulanmış ve yanıt oranı %20 ve %80 arasında değişmektedir.
- Verilerde elde edilen en önemli bulgular hastaların hastanede yatış sürelerinin kısalmasıdır.
- En iyi yanıt → Deri ve mukoza bulgularında gözlenmiştir.

GVHH'da EKF başarı oranları

Çalışma	No	Rejim	Deri	Mukoza	Ac	Kc
Roseti Ve Ark.1996	83	Her 3 haftada	%43 parsiyel yanıt, %29 stabil	%20	%40	%33
Salvaneschi 2001	23	Bilinmiyor	%70			
Apisarnthanarax 2003	32	Her ay ortalama 6 seans	%22 tam yanıt, %34 parsiyel, %64 kortikosteroidlerle beraber		Tam yanıt %14 parsiyel yanıt	
Messina 2003	44	Degisken	%55 parsiyel, %29 stabil		%30 tam, %14 parsiyel	%33 tam %14 parsiye
Foss 2005	25	15 günde bir	%80	%24		
Perseghin 2007	25	19 tedavilik	%80			
Perez-Carmona 2009	10	15 günde bir veya aylık	%70 parsiyel, %20 stabil	%50 parsiyel	%0	%100 parsiyel



Endikasyon kategorisi

- ▶ ASFA cilde sınırlı cGVHH için Kategori II (Grade 1 B)
- ▶
- ▶ Cilde sınırlı aGVHH için Kategori II (Grade 1 C)
- ▶
- ▶ cGVHH ve aGVHH için cilde sınırlı olmayan tutulumu için Kategori III(Grade 2B) olarak sıralamıştır.



Solid organ transplantasyon tedavisinde EKF

- ▶ Rejeksiyonu önlemek
- ▶ Akut ve kronik rejeksiyon tedavisi
- ▶ Kalp nakilleri sonrası hiperplaziyi azaltmak
- ▶ İmmümsüpresif tedaviyi azaltmak



Akut kalp transplant tedavisi

- ▶ Meiser ve ark.
- ▶ İmmümsüpresif ilaç rejimine ilave olarak postoperatif EKF tedavisi rejeksiyon ataklarında %50 azalma
- ▶ Barr ve ark.
- ▶ 60 hasta
- ▶ 6 ayda 24 seans
- ▶ Diğer tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında kabul edilebilir akut rejeksiyon ataklarında azalma



ASFA 2013

HASTALIK	KATEGORİ	GRADE
Kardiyak Transplant Rejeksiyonu(profilaktik)	II	2A
Akciger ve Böbrek Transplant Rejeksiyonu	II	1C
Nefrojenik sistemik fibrozis	III	2C
Psoriasis	III	2B
Crohn Hastalığı	III	2C
Scleroderma	III	2B

İşlem akışı

- ▶ Fotoferez endikasyon konmuş ve raporu çıkarılmış olan hasta tarafımızdan değerlendirilir (damar yapısı)
- ▶ Tedavi planı (sıklığı, süresi, MOP dozu hesaplanır) yapılır ve randevu verilir.
- ▶ Randevularına gelmeden 2 saat önce ilacı kullanması uyarısı yapılır.
- ▶ 8-MOP kullandığı günlerde dikkat etmesi gereken hususlar yazılı ve sözlü belirtilir.
- ▶ İşleme geçilir.



Türkiye’de yasal durum

- Bedelinin ödenebilmesi için üniversite, eğitim ve araştırma hastanelerinde sağlık kurulu raporu düzenlenmesi gerekiyor
- Ödemesine izin verilen hastalıklar:
 - Kutanöz T hücreli lenfoma
 - Graft versus host hastalığı
 - Psoriasis
 - Sezary Sendromu
 - Pemfigus vulgaris
- Solid organ nakillerinde doku reddinin önlenmesi (Kalp, akciğer, böbrek nakillerinde)
‘Aferez–Fotoferez danışma kurulu’nun uygun görüşü alınmalıdır
- Kutanöz T hücreli lenfoma (MF, SS) için ilk 6 aylık tedavisinde onaya gerek yoktur



Ankara Onkoloji EAH

- ❖ Hastanemiz nakil ünitesinde yılda ortalama allojenik 30–35 nakil yapılmaktadır.
- ▶ 200’e yakın fotoferéz işlemi uygulanmaktadır.
- ▶ Hastalarımızın çoğunluğunu akut ve kronik dönem GVHH ve T hücreli lenfomalar oluşturmaktadır.
- ▶ Tedavilerimizin çoğunluğunda kısmi ve tam yanıtı iyileşmeler görülmüştür.

AOEAH AFEREZ ÜNİTESİ



TÜRKKÖK





YURTDIŞI VE YURTIÇİ MERKEZLERE EĞİTİM DESTEĞİ



SONUÇ

- İyi tolere edilebilir ve belirgin klinik yan etkileri olmayan bir tedavi yöntemidir
- Yapılan randomize çalışmalarda EKF'nin KTHL için etkin bir tedavi olduğu ortaya konmuştur.
- Allojenik HKHT ve benzer şekilde solid organ transplant rejeksiyonlarında ve seçilmiş bazı otoimmün hastalıklarda sonuçlar ümit vericidir.

TEŞEKKÜRLER

