

ANADOLU^H

In Affiliation with
JOHNS HOPKINS MEDICINE

FOTOFEREZ TEKNİKLERİ

HEM.SERAP KURAL
ÖZEL ANADOLU SAĞLIK MERKEZİ HASTANESİ

FOTOFEREZ

- ❖ Ekstrakorporeal fotokemoterapi yeni bir tedavi yöntemidir.
- ❖ Edelson ve ark. tarafından kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir.
- ❖ Otoimmün hastalıklar ve T hücre aracılı mekanizmalarla gelişen diğer hastalıklarda kullanımının önünü açmıştır.

TARİHÇE

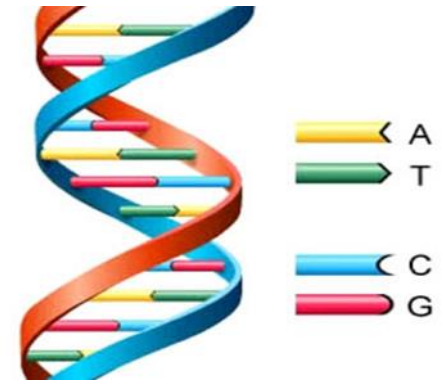
- ❖ Fototerapinin geçmişı tarih öncesi medeniyetlere dayanmaktadır.
- ❖ ' Heliyoterapi' terimi ilk kez 3 bin yıl önce Yunanlılar tarafından kullanılmıştır.
- ❖ Fototerapiyi ilk uygulayan kişı ise, fototerapiyi karbon ışınlaması ile beraber kullanan Danimarkalı bilim adamı Niels Finsendir (1903).



FOTOFEREZ

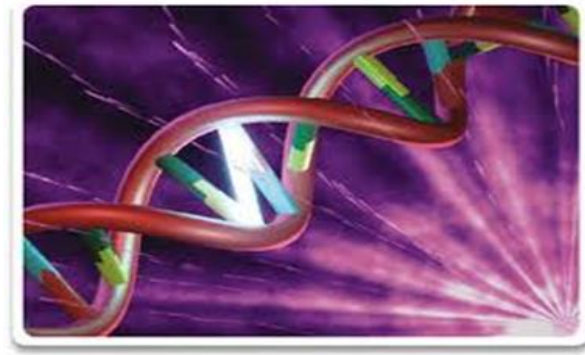
- ❖ Psöralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A (UVA) ile ışınlanmasıdır.

PSÖRALEN



- ❖ Birçok bitkiden elde edilebilen ve özellikle pigmentasyonla giden hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ajandır.
- ❖ 8-MOP (methoksalen) hızla hücre çekirdeğinin içine nüfuz eder ve hücresel düzeyde primidin bazlarına bağlanarak DNA çift sarmalında interkalasyona neden olur.

PSÖRALEN



- ❖ UVA ışını ile de birleştğinde, psöralen DNA ile kovalent olarak bağlanır.
- ❖ Fotoaktif olan ilaç DNA replikasyonunu engeller ve etkilenen hücrenin yaşamını sona erdirir.

PSÖRALEN

Bugün dünyada kullanımda olan psöralen preparatları;

oral kullanım için 8-MOP

topikal kullanım için 4,5'-8 metilpsöralendir.

ORAL PSÖRALEN

İşlemden 2 saat önce tok karnına alınır.

- 40 kg'a kadar 10 mg
- 40 - 50 kg 20 mg
- 50 - 60 kg 30 mg
- 60 kg'ın üstü 40 mg
(en çok 50 mg'a kadar)

6-8 saat sonra %90 oranında idrar ile atılır.



UVADEX PROSPEKTÜS

20 mcg/ml Steril Solusyon İçeren Flakon

Uvadex® (Methoxsalen) Steril Solüsyonu sadece,T-Cell Lenfoma teşhis ve tedavisinde özel uzmanlığı olan bir hekim tarafından ve UVAR veya UVAR XTS Fotoferez Sistemi için özel eğitim almış ve deneyimli bir uzman tarafından uygulanmalıdır.

FORMÜLÜ

1 ml Uvadex Steril Solusyon (8-methoxypsoralen);

Etken madde olarak; 20 mcg methoxsalen,

Yardımcı madde olarak; 50 mg propilen glikol, 8 mg sodyum klorür, 1.75 mg sodyum asetat, 0.05 ml ethanol, 0.0012 ml glasiyel asetik asit ve yeterli miktar injeksiyonluk su içerir.

Uvadex, Uvar XTS Fotoferez Sistemi ile birlikte lökositleri konsantre halde (buffy coat) vücut dışında tedavisinde kullanılır.

Methoxsalen Ammi majus (Umbelliferae) bitkisinin tohumlarında doğal olarak bulunan fotoaktif bir maddedir. Psoralenler ve furocoumarinler gurubudur. Kimyasal yapısı; 9-metoksi-7H- furo [3,2g][1]-benzopiran 7-bir'dir.

Uvadex miktarı:Total ürün volümü* 0.017.



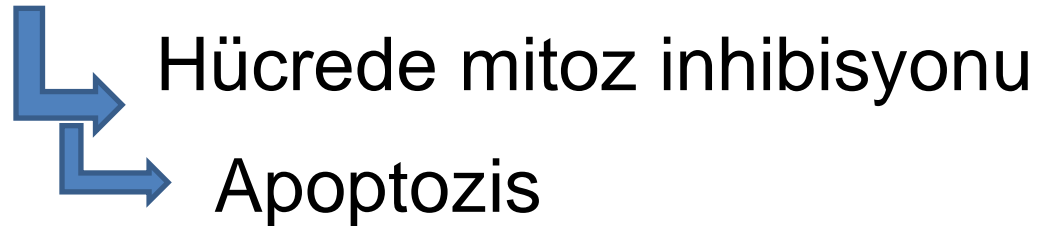
PSÖRALEN

- ❖ Aferezde kullanılan parenteral formu (metkosipsöralen) son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.
- ❖ UVAR sistemi ile birlikte kullanılan UVADEX'de Methoxsalaen dozu oral yoldan alınan dozdan yaklaşık **200 kez** çok daha düşüktür.

- ❖ Fotoferrez, FDA (Amerikan ilaç ve gıda örgütü) onayını, kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL, Mikoides fungoides, 1988) ve allojeneik kalp nakli rejeksiyonunun önlenmesi için, diğer standart tedavi modalitelerine dirençli durumlarda kullanılmak üzere almıştır.
- ❖ Solid organ transplantasyonu ve graft versus host hastalığının (GVHH) hem önlenmesinde, hem de iyileştirilmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir.

FOTOFEREZİN ETKİ MEKANİZMASI

- ❖ 8-MOP'in DNA bazları arasında çapraz bağlanma yapması ve UVA ile kovalent bağlanma



- ❖ T hücrelerinde antijenik değişim
- ❖ Lenfositlerle beraber işlenen monositlerden TNF- α salınımı
- ❖ Dendritik hücre modifikasyonu

FOTOFEREZ TEKNİĞİ

- ❖ Periferik kan mononükleer hücrelerinin toplanması ,
- ❖ Işıkla aktive olabilen bir molekül varlığında bu hücrelerin uzun dalga boyunda ultraviyole (UVA) ışığına maruz bırakılmasını ,
- ❖ Bu otolog hücrelerin reinfüzyonundan oluşur.

FOTOFEREZ TEKNİĞİ

Buna göre fotoferezi oluşturan 3 ana element

❖ Hedef hücreler

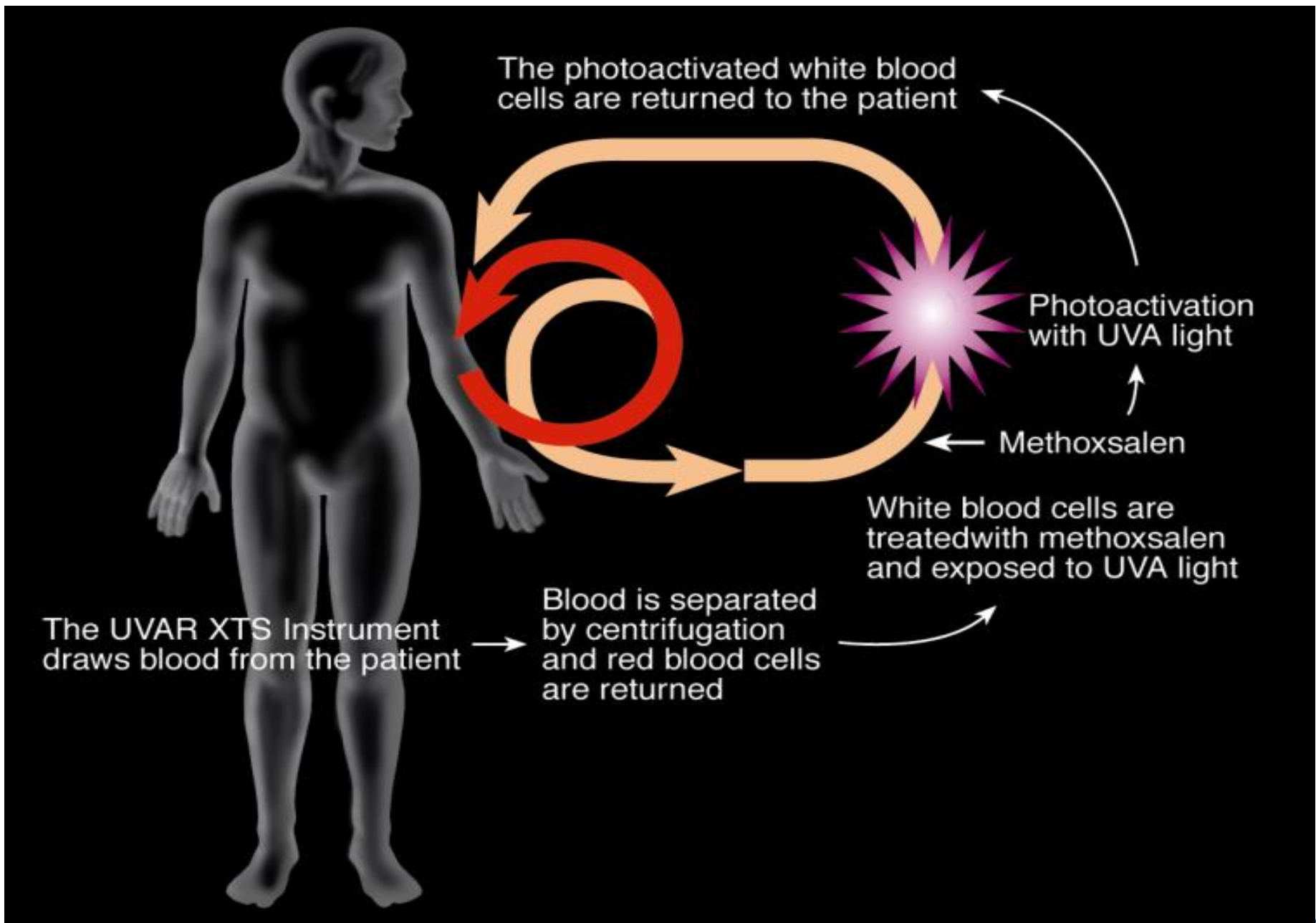
(T-lenfositler ve dendritik hücreler ve diğer)

❖ Işıkla aktive olabilen bir ilaç (8-MOP)

❖ UVA

FOTOFEREZ UYGULAMASI

- ❖ İlk tedaviden bugüne prosedür aynı prensiple uygulanmaktadır, ancak teknikler ve cihazlar arasında farklılıklar vardır.
- ❖ Aynı sistem içerisinde hem lökoferez hem de UVA ışınlaması yapılması on-line teknik
(THERAKOS XTS)
- ❖ Lökoferez ve ışınlama işlemlerinin ayrı cihazlarda uygulanması off-line teknik olarak adlandırılır.
(UVA-PIT VE MACHOPHARMA)





THERAKOS

Hastalara ara verilmeksizin uygulanan lökaferез işlemi ile lökositten zengin periferik bir kanın (buffy-coat) elde edilir

Bu buffy-coat aferez cihazı tarafından otomatik olarak kapalı sistemde plazma, serum fizyolojik ve 8-MOP ile karıştırılır.

UVA ışını ile çevrelenmiş steril bir aferez cihazında bulunan özel odacıktan geçirilmesi ile sistemik yolla alınan ilacın diffüze olduğu lenfositten zengin sıvının aynı UVA çevrili steril sistemden geçirilmesi. (Yaklaşık 3 saatlik bir işlem süresi, lenfosit başına 2 J/cm²'lik bir ışınlama sağlanır)

Fotoferez işlemi tamamlanan buffy-coat'nin hastaya aynı damar yolundan geri verilir.

AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI

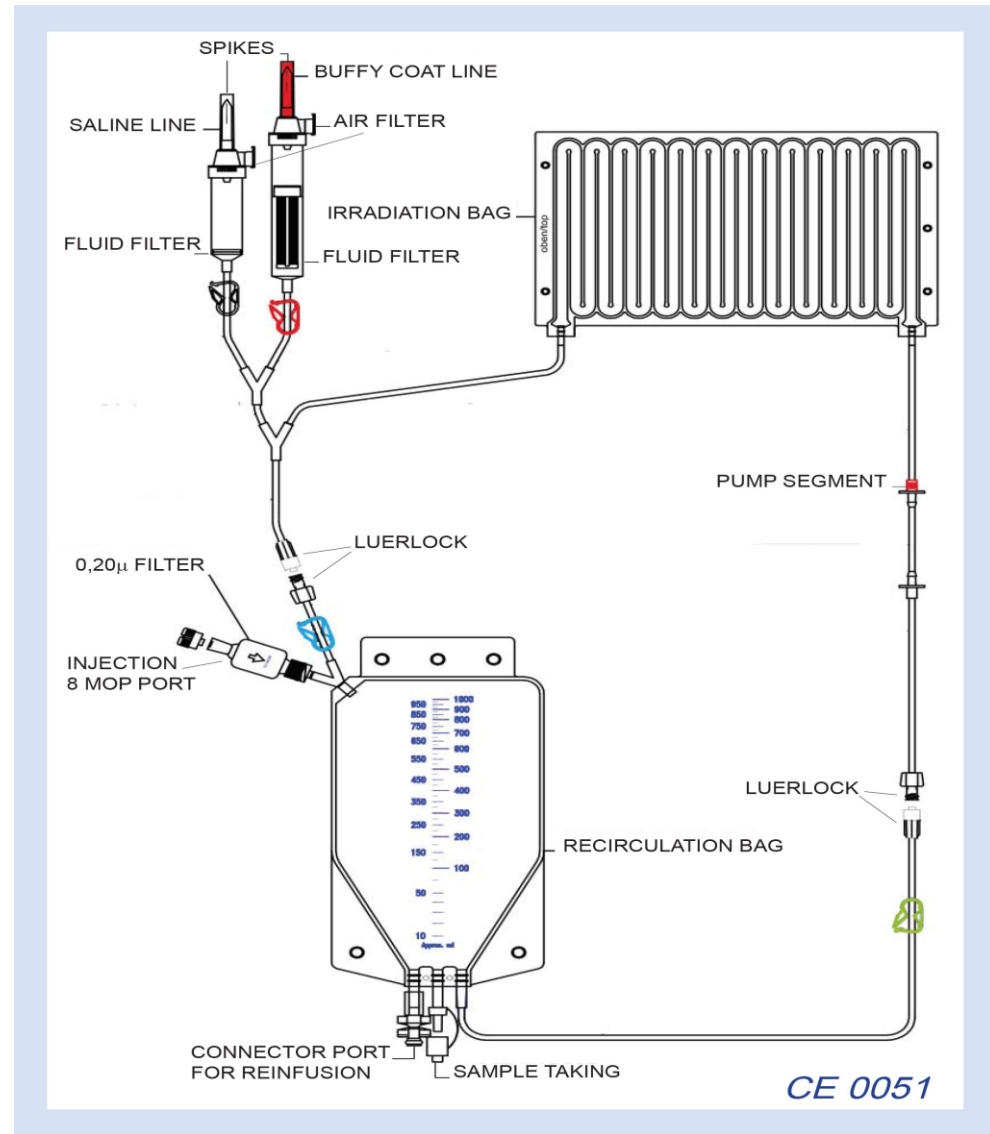
AVANTAJI:

Düşük ekstracorporeal volüm, işlem süresi kısa , tek veya çift iğneli modu.

DEZAVANTAJI:

Pahalı olması, sınırlı terapötik işlem yapması .

UVAPIT SYSTEM



UVA PIT

- ❖ Ayrı bir aferez cihazıda 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.

AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI

AVANTAJI:

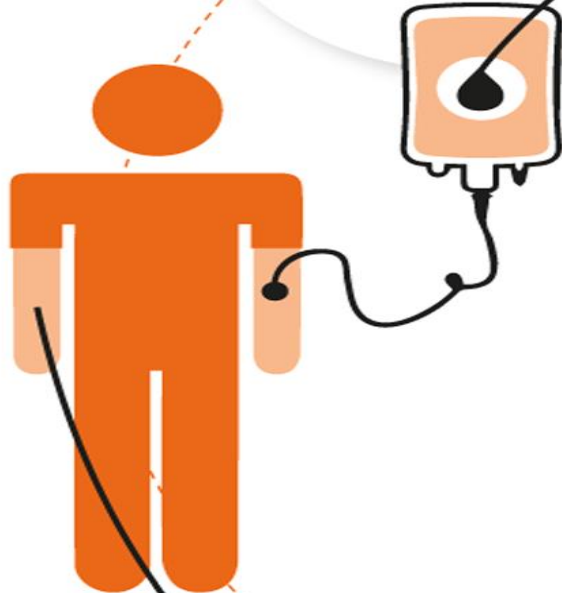
Kolay taşınır olması .

DEZAVANTAJI:

Işınlama süresinin uzun olması.

STEP 1

MNCs collection by
apheresis device



STEP 2

MNCs transfer
into the illumination bag

Addition of methoxsalen
(8-MOP)
20 micrograms/mL

UVA illumination via the
MacoGenic G2

A TECHNIQUE IN 3 STEPS

STEP 3

Infusion of treated cells
into patient



CE 0459

FOTOFEREZ ENDİKASYONLARI

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

KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMA

- ❖ CD4 + helper T lenfositlerin cildi tutan yama tarzında plaklar tümör veya eritrodermi şeklindeki maling hastalıktır.
- ❖ KTHL tedavisinde fotoferez ilk kez Edelson ve ark. tarafından tanımlanmış ve artık KTHL'nin eritrodermik formu için standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bu prosedür genelde 4 hafta arayla iki gün üstüste uygulanır.

KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMA

Edelson ve ark. fotoferrez adayı olabilecek KTHL hastalarını şöyle tanımlamışlardır.

- ❖ Eritrodermik form,
- ❖ 2 yıldan daha kısa süreli yaygın hastalık,
- ❖ Normal mutlak CD8+ lenfosit sayısı

SEZARY SENDROMU



- ❖ Sezary sendromu ise, yaygın eritrodermi, lenfadenopati ve periferik kanda atipik maling T hücrelerinin dolaşımında en fazla bulunduğu hastalıktır. Ortalama yaşam süresi 2-3 yıldır.
- ❖ EFT ilk sıra tedavi olarak düşünülmelidir.

SEZARY SENDROMU * TEDAVİ

- ❖ 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

EFT	ASFA
KTHL (eritrodermik)	Kategori I (Grade 1B)
KTHL (noneritrodermik)	Kategori III (Grade 2C)

MİKOZİS FUNGOİDES

Mikozis fungoides 1988 yılında EKF için FDA onayı almıştır.

Tipik olarak ciltte plak ve yamalarla karakterizedir.

Ülsere olan kutanöz tümörler aşikar olarak lenf nodlarına periferik kana ,visseral organlara yayılım progresyon anlamına gelir.



Ekstrakorporeal Fotoferez: Etki Mekanizması, Yan Etkileri, Dermatolojik Endikasyonları

Extracorporeal Photochemotherapy: Mechanism of Action, Side Effects, Dermatological Indications

Esra Adışen, Mehmet Ali Gürer
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tablo 1. Evre I-IV Kutanöz T Hücreli Lenfoma tedavisinde altı aydan daha uzun süreli EKF'nin etkinliği

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Tedavi yanıtı	Tam yanıt
Edelson ve arkadaşları (1)	1987	37 (29:eritrodermik)	27 (%73)	9 (%24)
Koh ve arkadaşları (29)	1994	34 (31:eritrodermik)	18 (%53)	13 (%38)
Prinz ve arkadaşları (30)	1995	17 (3:eritrodermik)	12 (%71)	7 (%41)
Zic ve arkadaşları (31)	1996	20	10 (%50)	5 (%25)
Gottlieb ve arkadaşları (32)	1996	31	20 (%65)	13 (%46)
Duvic ve arkadaşları (14)	1996	34	17 (%50)	11 (%32)
Russell-Jones ve arkadaşları (26)	1997	19 (eritrodermik)	10 (%53)	7 (%37)
Dippel ve arkadaşları (33)	1997	19	7 (%36.8)	5 (%26.3)
Zouboulis ve arkadaşları (34)	1998	20	13 (%65)	-
Jiang ve arkadaşları (35)	1999	25	20 (%80)	5 (%20)
Crovetti ve arkadaşları (36)	2000	30	22 (%73)	10 (%33)
Bissacia ve arkadaşları (37)	2000	37	20 (%54)	5 (%14)
Wollina ve arkadaşları (38)	2000	13	11(%85)	7 (%54)
Wollina ve arkadaşları (39)	2001	15	10 (%67)	5 (%33)
Evans ve arkadaşları (40)	2001	23 (Sezary sendromu)	13 (%56.5)	0

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH)

- ❖ Allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKHT) sonrası gelişen mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli komplikasyonlardan biridir.
- ❖ Bu durum özellikle bazı nakillerde artmaktadır;
 - HLA doku grubu uyumsuzluğu olan
 - Aile dışı gönüllü vericiden yapılmış
 - Alıcı yaşı ileri olduğu durumlar (>45)

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH)

- ❖ Kemik iliği nakli sonrası **ilk 100 gün içinde gelişen akut GVHH**; alıcının hedef dokuları olan deri, karaciğer ve GİS hücrelerine karşı oluşan sitolitik hasar ile karakterizedir.
- ❖ Ateş, artmış kapiller permeabiliteye bağlı semptomlarla kendini belli eder.
- ❖ Akut GvHH normalde cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemi etkiler.

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH)

Kemik iliği nakli sonrası **yüz gün sonra ortaya çıkan ise kronik GVHH** dir.

Kronik GVHH klinik bir sendrom olarak tanımlanabilir ve sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus, liken planus ve primer biliyer siroz gibi çeşitli otoimmün hastalıkların içiçe girmiş tek bir klinik formunu andırır.

Kronik GvHH vücudun herhangi bir alanını etkileyebilir.

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH)

Her iki durumda da verici kökenli alloreaktif T-lenfositlerin, alıcı kökenli antijen sunan hücreler (dendritik hücreler) ile etkileşime girmesi sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu gün kullanımda olan siklosporin, kortikosteroidler, mikofenolat mofetil, gibi tedavilere dirençli ortaya çıktığı durumlarda fotoferez etkin bir adjuvan tedavi yöntemi olarak gittikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır.

SOLID ORGAN NAKİLLERİNDE DOKU REDDİNİN ÖNLENMESİ

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

OTOİMMUN HASTALIKLAR

Sistemik Skleroz:

- **ACR (Amerikan Romatoloji Derneği) kriterlerine uyan SSc(Sistemik Skleroz) olması.**
- Ciddi kutanöz ve/veya organ tutulumu
- Hastalık süresinin 4 yıldan uzun olması veya bir ya da daha fazla klinik belirtinin hızla kötüleşmesi (cilt sklerozu,cilt ülserleri,akciğer tutulumu,kalp tutulumu)
- Yaşam beklentisinin 6 aydan uzun olması
- En az 6-12 aydan bu yana uygulanan standart farmakolojik tedaviye yanıtsızlık durumlarında EKF kullanılabilir.

OTOİMMUN HASTALIKLAR

- ❖ ROMATOİD ARTRİT
- ❖ SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUZ
- ❖ OTOİMMÜN BÜLLÖZ HASTALIKLAR
- ❖ TİP I DİABET
- ❖ AIDS

EKF çalışmalarının yapıldığı diğer hastalıklardır.

FOTOFEREZ İŞLEMİ

Uygulamadan önce Sağlık Bakanlığı'nca oluşturulan Aferez-Fotoferez Danışma Komisyonu'ndan uygun görüşü alınması gerekmektedir.

*Kutanöz T hücreli lenfoma ve bunun alt grupları olan Mikozis Fungoides, Sezary sendromu endikasyonlarında hastanın ilk 6 aylık tedavisi için Sağlık Bakanlığı Aferez-Fotoferez Danışma Komisyonunun uygun görüşüne gerek yoktur.

FOTOFEREZ İŞLEMİ

- ❖ Fotoferez tedavisine karar verilen endikasyon içindeki hastalara üniversite hastanesinden sağlık kurulu raporu çıkarılması için yönlendirilir.
- ❖ Ardından Aferez Fotoferez danışma kuruluna ilaç ve tedavi için başvuru yapılır.
- ❖ Onayları tamamlanan hasta aferez ünitesinde yönlendirilerek damar yolu değerlendirmesi yapılır. Hasta ve yakını işlem ve yan etkileri konusunda bilgilendirilir.

FOTOFEREZ İŞLEMİ

Tedavi planlaması için uygun randevu planlanır.
Sağlık Bakanlığının Terapötik Aferez
Bilgilendirme Onam Formu Dr. tarafından alınır.

- ❖ Uygulama süresi kullanılan cihaz ve hastanın damar yoluna göre değişir.
- ❖ Işınlama ile birlikte yaklaşık 4 saat sürer.
- ❖ 15 günde bir iki gün üst üste /6 ay
- ❖ İşlem sayısına, hastanın tanısı ve genel durumuna göre Dr. tarafından karar verilerek planlama yapılır.

FOTOFEREZ AVANTAJLARI

- ❖ Fotoferезle enfeksiyöz komplikasyonlarda artış olmaması.
- ❖ Primer hastalığa yan etkisi yoktur, alevlendirmez.
- ❖ Göreceli uygulama kolaylığı.
- ❖ İstenilen süre ve sıklıkta yapılabilme.
- ❖ İyi tolere edilebiliyor.

FOTOFEREZ KONTRENDİKASYONLARI

- ❖ Psöralene allerji.
- ❖ Renal yetmezlik (Serum Kreatinin>1,5mg/dl)
- ❖ Yaşam beklentisi 6 aydan az olan hastalar
- ❖ Gebelik veya laktasyon
- ❖ Işığa duyarlılık (lupus erythematosus, porphyria cutanea tarda, erythropoietic protoporphyria, variegate porphyria, xeroderma pigmentosum ve albinisim)
- ❖ Lens yokluğundan dolayı önemli derecede artan retinal hasar ihtimali nedeniyle "afaki"de kontrendikedir.

FOTOFEREZ YAN ETKİLERİ

- ❖ İşlemi takip eden ilk 24 saat içinde yan etkiler hafiftir.
- ❖ En sık; baş ağrısı, transfüzyon sonrası ateş ve eritem.
- ❖ Reinfüzyon sonrası 2-12 saat sonra görülen düşük derecede ateş yükselmesi sıklıkla asemptomatiktir.
- ❖ Ateşten UVA ile hasarlanan hücrelerden salınan pirojenik sitokinler sorumlu tutulmaktadır.

FOTOFEREZ YAN ETKİLERİ

Geçici hipotansiyon hücrelerin toplanma fazında görülebilir, ancak yine de çok nadirdir.

Sıklıkla antihipertansif tedavi gören hastalarda rastlanan bir durum olmakla beraber yavaş serum fizyolojik infüzyonu ile düzelir.

DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DURUMLAR

Aktinik dejenerasyon: Metoksalen verilmesinin ardından güneş ışığı ve/veya ultraviyoleye maruz kalınması ciltte erken yaşlanmaya sebep olur.

Bazal hücreli karsinom: Multipl BHK bulunan veya geçmişte BHK geçirmiş olan hastalar kontrollü ve gözlenerek tedavi edilmelidir.

Cilt yanıkları: Metoksalenin tavsiye edilen dozu aşılır veya uyarılar dikkate alınmazsa UVA ve güneşten (pencere camından dahi) ciddi yanıklar oluşur.

DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DURUMLAR

Katarakt oluşumu: Yüksek dozda UVA ışınına maruz kalma hayvanlarda katarakt oluşturmıştır. Oral yoldan alınan metoksalen bu etkiyi şiddetlendirir. Göz merceğindeki metoksalen konsantrasyonu serum konsantrasyonu ile orantılıdır.

Vücut dışı Uvadex uygulamasında metoksalen serum konsantrasyonu oral metoksalen kullanımında olduğundan önemli oranda daha düşüktür. Yine de metoksalen varlığında mercek UVA'ya maruz kalırsa biyomoleküllerde hasara yol açar. Mercekler UVA'dan korunursa metoksalen kullanımdan 24 saat sonra lens dışına dağılacaktır.



Metoksalen tedavisinden sonra hastalar direkt veya indirekt hatta pencere camından bile alacakları UVA ya karşı ilk 24 saatte tam korumalı güneş gözlüğü kullanmalı ve ciltlerini örtmeli veya güneş koruyucular (SPF 15 veya yukarısı) kullanmalıdır.

DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DURUMLAR

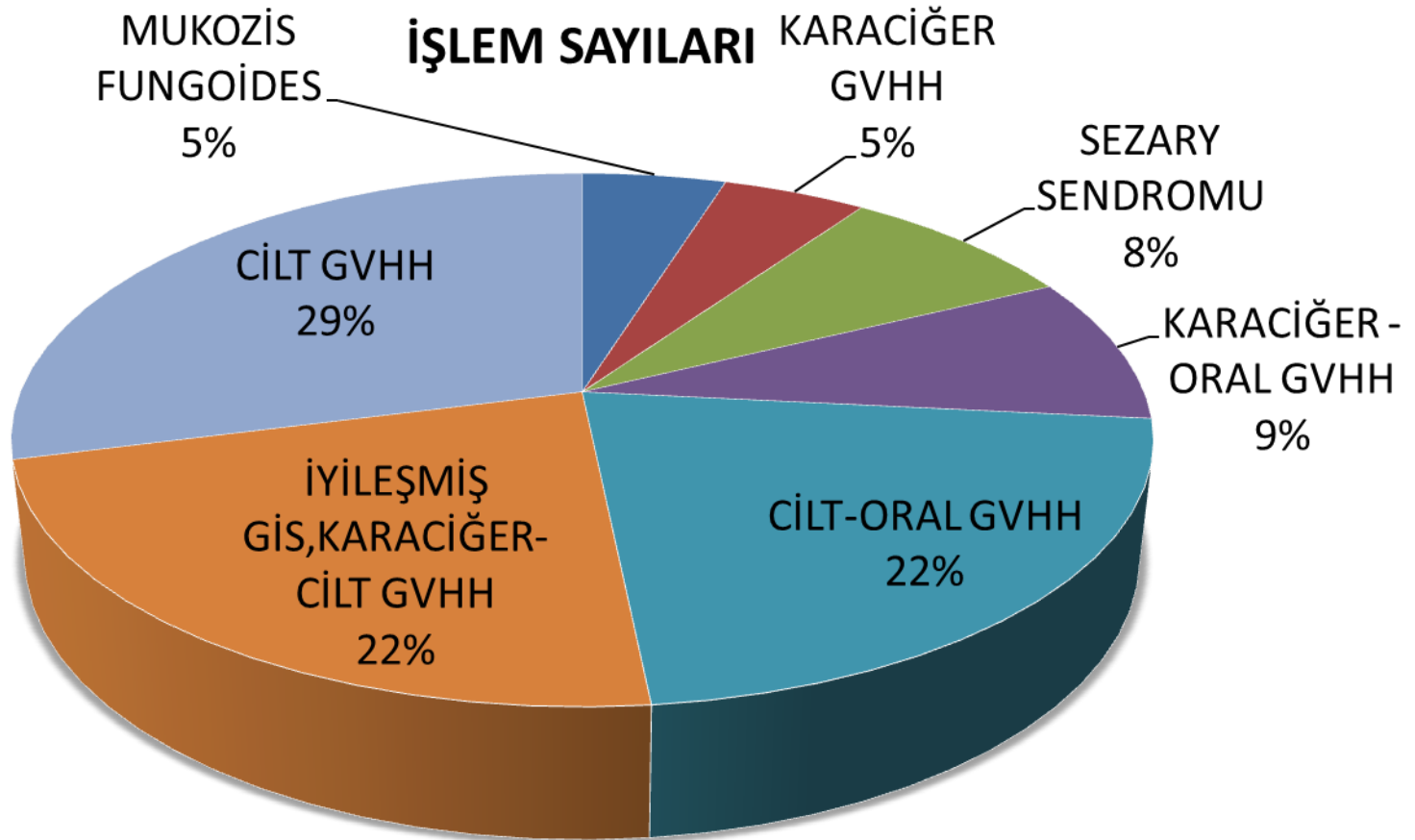
Doz Aşımı : Methoxsalenin extracorporeal uygulanmasında her hangi bir doz aşımı rapor edilmemiştir.

Yinede doz aşımı halinde hasta en azından 24 saat karanlık odada tutulmalıdır.

2015-2016 FOTOFEREZ İŞLEM SAYILARI

- ❖ Kurumumuzda son 1 yıl içinde Allojeneik haploidentik ve akrabadışı nakil sayımız 170 .
- ❖ Fotoferез tedavisi alan 30 hastaya toplam 123 işlem yapılmıştır.

2015-2016 FOTOFEREZ İŞLEM SAYILARI



SONUÇ

Ülkemizde fotoferez 29.04.2006 tarih ve 26153 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan hastalıklar için endikasyonu olan hastalarda uygulanabilmektedir.

- a) Kutanöz T hücreli lenfomalar
- b) Graft Versus Host Hastalığı
- c) Sezary Sendromu
- ç) Pemfigus Vulgaris
- d) Psöriasis
- e) Solid organ nakillerinde doku reddinin önlenmesi (kalp, akciğer, böbrek nakillerinde)

SONUÇ

- ❖ Az yan etkili bir tedavi yöntemi
- ❖ Diğer tedaviler ile kombine edilebiliyor.
- ❖ KTHL ve GVHH'li hastaların tedavisinde alternatif tedaviler arasında

SONUÇ

- ❖ Pahalı
- ❖ Uygulanan merkez sayısı çok az
- ❖ Zaman alıcı yoğun emek gerektiriyor.
- ❖ Yapılan randomize çalışmalarda EKF'nin KTHL için etkin bir tedavi olduğu ortaya konmuştur.

TEŞEKKÜRLER



'Sağlığın Merkezi'