

Hematolojik Hastalıklarda Herpes Zoster Önlenmesi: İtalyan Uzman Paneli Tarafından Kişiselleştirilmiş Bir Yaklaşım

Bu makale, hematolojik hastalıkları olan veya hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda Herpes zoster (HZ) enfeksiyonunun kişiselleştirilmiş önlenmesi için bir strateji sunmaktadır. Makale, İtalyan bir uzman panelinin fikir birliği beyannamesi niteliğindedir ve bu hasta popülasyonunda artan HZ riski ve optimal önleme stratejileri hakkındaki mevcut literatürü gözden geçirmektedir.

HZ Enfeksiyonu: Genel Bakış ve Risk Faktörleri

HZ, suçiçeği-zoster virüsünün (VZV) yeniden aktivasyonundan kaynaklanan ağrılı, bulaşıcı bir deri döküntüsüdür. HZ, genellikle düşük ölüm oranına sahip olmasına rağmen, postherpetik nevralji gibi komplikasyonlarla önemli morbiditeye neden olabilir. Hematolojik hastalıkları olan ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) geçiren hastalar, bağışıklık sistemlerinin baskılanması nedeniyle HZ riski altındadır.

HZ Önleme Stratejileri

Semptomatik VZV yeniden aktivasyonunu önleme stratejileri arasında risk uyarlamalı farmakolojik antiviral profilaksi (AVP) ve aşılama yer almaktadır. İki tür HZ aşısı mevcuttur: **bağışıklığı baskılanmış kişiler için endike olmayan canlı atenüe aşı ve 50 yaş ve üzeri immün yetmezliği olan yetişkinler ve artmış HZ riski taşıyan 18 yaş ve üzeri immün yetmezliği olan yetişkinler için önerilen adjuvanlı rekombinant zoster aşısı (aRZV).**

Uzman Paneli ve Metodoloji

Uzman paneli, miyeloproliferatif hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, onkolojik olmayan hematolojik hastalıklar, kök hücre nakilleri ve hematolojide enfeksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli hematolojik hastalık ve durumlarda uzmanlığa sahip dokuz üyeden oluşuyordu. Panel, ilgili temel klinik soruları belirlemek ve mevcut literatürü gözden geçirmek için Delphi süreci ve nominal grup tekniği de dahil olmak üzere fikir birliği metodolojisini kullandı.

Bulgular ve Öneriler

Panel, hematolojik hastalıkları olan hastalarda HZ epidemiyolojisi, AVP etkinliği ve aşı güvenliği ve etkinliği hakkında literatürün anlatsal bir incelemesini gerçekleştirdi.

Önemli Bulgular:

- **Akut promiyelositik lösemi (APL) hastaları, arsenik trioksit tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 6 aya kadar yüksek HZ reaktivasyonu riski altındadır.**
- **Ruxolitinib ile tedavi edilen miyeloproliferatif neoplazmları olan hastalarda HZ reaktivasyonu riski artmıştır.**
- *Lenfoma ve miyelom hastalarında HZ reaktivasyonu sık görülür ve tedavi kesildikten sonra bile yıllarca devam eden uzun bir risk dönemine yayılır.*

- Hem otolog hem de allojenik HKHN'den sonra HZ insidansı yüksektir ve allojenik HKHN'den sonraki risk özellikle yüksektir ve nakilden yıllar sonra bile devam eder
- Otoimmün hemolitik anemi veya immün trombositopeni gibi immün aracılı non-malign hematolojik hastalıkları olan hastalarda HZ reaktivasyonu riski hakkında sınırlı veri bulunmaktadır.

Anahtar Öneriler:

- **APL hastaları için tanıdan arsenik trioksit tedavisinin kesilmesinden sonraki en az 6 aya kadar AVP önerilir.**
- **Ruxolitinib tedavisi planlanan hastalarda aRZV erken dönemde önerilmeli ve ruxolitinibin başlangıcından aşının ikinci dozundan sonra en az 1 aya kadar AVP uygulanmalıdır.**
- Lenfoma veya kronik lenfositik lösemi hastaları için, özellikle yaşlı hastalarda, hematolojik tedavi planlanırken hastalığın başlangıcında aRZV şiddetle tavsiye edilir.
- Tüm otolog HKHN hastalarına nakilden 2 ay sonra aRZV uygulanmalıdır.
- Allojenik HKHN ortamında aRZV etkinliği ile ilgili çok az veri olduğu ve farklı hastalıklarda ve nakil türlerinde değişken bağışıklık yeniden yapılandırması göz önüne alındığında, aşılama zamanlaması ve AVP süresi hakkında kesin bir öneri yapmak mümkün değildir.
- İmmün aracılı hematolojik hastalıkları olan hastalarda AVP genellikle önerilmez ancak yaşlı hastalarda ilk 2 aylık steroid tedavisi sırasında düşünülebilir.

Lösemi Hastalarında Herpes Zoster Riski ve Tedavi Aşamaları

Lösemi hastalarında herpes zoster (HZ) riskinin tedavinin hangi aşamalarında daha yüksek olduğu sorusuna verilecek yanıt, lösemi türüne ve uygulanan spesifik tedaviye göre değişir. Kaynaklarda belirtilen bilgilere dayanarak, lösemi hastalarında HZ riskinin arttığı bazı önemli tedavi aşamaları şunlardır:

Akut Promiyelositik Lösemi (APL)

- **Arsenik Trioksit Tedavisi Sırasında ve Sonrasında:** APL hastaları, arsenik trioksit tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 6 aya kadar yüksek HZ reaktivasyonu riski altındadır. Bu risk, özellikle yaşlı hastalarda ve daha önce HZ öyküsü olanlarda daha fazladır. Kaynaklarda, antiviral profilaksi (AVP) kullanımının bu riskte önemli bir azalma sağladığı belirtilmiştir.

Akut Miyeloid Lösemi (AML)

- **Yoğun Kemoterapi Sonrası:** AML tedavisinde kullanılan yoğun kemoterapi, bağışıklık sistemini baskılayarak HZ reaktivasyonu riskini artırabilir. Kaynaklarda, bu hasta grubunda HZ riskinin standart olduğu ve yoğun lösemi tedavisi sırasında AVP ve aşılamanın gerekli olmadığı belirtilmiştir. Ancak,

lösemi tedavisinin kesilmesinden sonra, özellikle yaşlı hastalarda HZ aşılması düşünülmelidir.

Miyelodisplastik Sendromlar (MDS)

- **Yaşa Bağlı Risk:** MDS hastalarında HZ riski, büyük ölçüde yaşa bağlıdır. Kaynaklarda, bu popülasyonda AVP önerilmediği, ancak yaşlı hastalarda adjuvanlı rekombinant zoster aşısının (aRZV) önerildiği belirtilmiştir.

MPN

- **Ruxolitinib Tedavisi Sırasında:** Ruxolitinib ile tedavi edilen hastalarda HZ reaktivasyonu riski artmıştır. Kaynaklarda, bu hasta grubunda ruxolitinib tedavisinin başlangıcından aşının ikinci dozundan sonra en az 1 aya kadar AVP uygulanması ve ruxolitinib tedavisi planlandığında aRZV'nin erken dönemde önerilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Lenfoproliferatif Bozukluklar

- **Lenfoma ve Miyelom:** Lenfoma ve miyelom hastalarında HZ reaktivasyonu sık görülür ve bu risk, tedavi kesildikten sonra bile yıllarca devam edebilir. Kaynaklarda, bu hasta grubunda, özellikle yaşlı hastalarda, hematolojik tedavi planlanırken hastalığın başlangıcında aRZV şiddetle tavsiye edildiği belirtilmiştir. Fludarabin veya bendamustin ile tedavi edilen hastalarda ise aşının ikinci dozundan sonra en az 1 aya kadar AVP endike edilmiştir.

Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN)

- **Nakil Sonrası Dönem:** Hem otolog hem de allojenik HKHN'den sonra HZ insidansı yüksektir. Allojenik HKHN'den sonraki risk özellikle yüksektir ve nakilden yıllar sonra bile devam edebilir. Kaynaklarda, tüm otolog HKHN hastalarına nakilden 2 ay sonra aRZV uygulanması gerektiği belirtilmiştir. Allojenik HKHN hastalarında ise aşılama zamanlaması ve AVP süresi hakkında kesin bir öneri bulunmamaktadır.

Genel Olarak Lösemi Tedavisi

Yukarıda belirtilen spesifik tedavi aşamalarına ek olarak, lösemi tedavisi genellikle bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavileri içerir. Bu tedaviler, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve kök hücre naklini içerebilir. Bu tedavilerin tümü, HZ reaktivasyonu riskini artırabilir.

Sonuç

Lösemi hastalarında HZ riski, lösemi türüne, uygulanan tedaviye ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişir. Bu nedenle, HZ önlenmesi için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım benimsemek önemlidir.

Hematolojik Hastalıkları Olan Hastalarda Herpes Zoster'ın Önlenmesine İlişkin Öneriler ve/veya Tavsiyeler

Hematolojik Hastalık	Öneriler ve/veya Tavsiyeler
Myeloid Bozukluklar	
Akut Promiyelositik Lösemi	* Arsenik trioksit tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 6 aya kadar hastalar, Herpes Zoster (HZ) reaktivasyonu riski altındadır. Bu nedenle, APL tanısı konulduğu andan itibaren arsenik trioksit tedavisinin kesilmesinden sonra en az 6 aya kadar antiviral profilaksi (AVP) önerilir. AVP'nin yüksek etkinliği ve HZ riskinin zamanla sınırlı olması nedeniyle, APL tedavisi sırasında aşılama önerilmemektedir.
Non APL	* HZ enfeksiyonu riski standarttır. Bu nedenle, en azından yoğun lösemi tedavisi sırasında HZ AVP ve aşılama gerekli değildir. Lösemi tedavisinin kesilmesinden sonra, özellikle yaşlı hastalarda HZ aşısı düşünülmelidir.
Miyelodisplastik Sendromlar	* HZ riski esas olarak yaşla ilgilidir. Bu popülasyonda AVP önerilmezken, yaşlı hastalarda adjuvanlı rekombinant zona aşısı (aRZV) önerilir.
BCR-ABL-Negatif Kronik Miyeloproliferatif Neoplazmlar	* Ruxolitininib (veya diğer JAK2 inhibitörü) tedavisi sırasında hastalar yüksek HZ reaktivasyonu riski altındadır. Ruxolitininib tedavisi planlandığında erken dönemde aRZV önerilir ve ruxolitininib başlangıcından aşılamanın ikinci dozundan sonra en az 1 aya kadar AVP uygulanmalıdır.
JAK2 İnhibitörü ile Tedavi Edilmeyen Kronik Miyeloproliferatif Neoplazmlar	* Hastalar standart HZ riski altındadır. AVP gerekli değildir ve yaşlı hastalarda aşılama önerilir.
Lenfoproliferatif Bozukluklar	
Lenfoma veya Kronik Lenfositik Lösemi	* HZ reaktivasyonu sık görülür, ancak tedavi kesildikten sonra bile yıllarca devam eden uzun bir risk dönemine yayılır. Rituximab ve diğer anti-CD20 tedavilerinden sonra HZ riskinin büyük ölçüde arttığına dair net bir kanıt yoktur. Uzman paneli, lenfoma veya kronik lenfositik lösemi hastalarında aRZV'nin, özellikle yaşlı hastalarda, muhtemelen hematolojik tedavi planlanırken hastalığın başlangıcında şiddetle tavsiye edildiği konusunda hemfikirdir, ancak anti-CD20 tedavisinden sonra düşük immünojenisite beklenmektedir.
Fludarabin veya Bendamustin ile Tedavi Edilen Hastalar	* Aşılamanın ikinci dozundan sonra en az 1 aya kadar AVP endikedir.
Akut Lenfoblastik Lösemi	* HZ riski standarttır ve kemoterapi protokolleri genellikle AVP'yi dikkate almaz. Uzman paneli, akut lenfoblastik lösemi hastalarında AVP'nin önerilmediği ve lösemi tedavisinin kesilmesinden sonra hastalık remisyonunda yaşlı hastalarda aRZV'nin düşünülebileceği konusunda hemfikirdir.
Multipl Miyelom	* Hastalar genel olarak ve özellikle proteazom inhibitörleri ile tedavi sırasında yüksek HZ riski altındadır; hem AVP hem de aşılama önerilir.

Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN) İçin Uygun Olmayan Multipl Miyelom Hastaları	* Muhtemelen hematolojik hastalık için tedaviye başlamadan önce hastalığın başlangıcında aRZV önerilir. AVP ayrıca proteazom inhibitörü tedavisi sırasında aşılamanın ikinci dozundan sonra en az 1 aya kadar önerilir.
Otolog HKHN İçin Uygun Multipl Miyelom Hastaları	* Uzman paneli, aRZV uygulamasının nakilden 2 ay sonrasına kadar ertelenebileceği, AVP'nin ise indüksiyon tedavisinin başlangıcından aşılamanın ikinci dozundan 1 ay sonrasına kadar uygulanması gerektiği konusunda hemfikirdir.
Aşılamadan Sonra Geç Dönemde Multipl Miyelom Nüksü	* Atılım HZ riski hakkında veri yoktur ve daha fazla bilimsel veri elde edilene kadar AVP stratejisiyle ilgili bir öneri yapılamaz. Bununla birlikte, kurtarma tedavisi olarak proteazom inhibitörleri uygulanırsa AVP yine de düşünülmelidir.
Kök Hücre Nakli Ortamında Herpes Zoster Önlenmesi	
Otolog HKHN Hastaları	* Uzman paneli, tüm otolog HKHN hastalarına nakilden 2 ay sonra aRZV uygulanması gerektiği konusunda hemfikirdir. AVP, şartlandırmanın başlangıcından aşılamanın ikinci dozundan 1 ay sonrasına kadar uygulanmalıdır.
Allojenik HKHN Hastaları	* Allojenik HKHN ortamında aRZV'nin etkinliği hakkında çok az veri olması ve farklı hastalıklarda ve nakil türlerinde değişken bağışıklık rekonstitüsyonu nedeniyle aşılama zamanlaması ve AVP süresi hakkında kesin bir öneri yapmak mümkün değildir. Aşılamadan 6 ay sonra aşının belirli bir immünojenisitesi hipotez edilebilir, ancak uzman paneli, kanıta dayalı verilerin olmaması nedeniyle, aRZV'ye rağmen hangi hastalarda AVP'nin önerilmesi gerektiğini ve profilaksinin ne kadar süreyle uygulanması gerektiğini şu anda tanımlamanın mümkün olmadığını konusunda hemfikirdir. Uzman paneli, allojenik HKHN geçiren hastalarda aRZV yaygın klinik uygulamaya girdiğinde, bu yönün gerçek yaşam ortamında araştırılmasının önemini vurgulamıştır.
Bağışıklık Kaynaklı Malign Olmayan Hematolojik Hastalıklar	
Otoimmün Hemolitik Anemi veya İmmün Trombositopeni	* Özellikle otoimmün hemolitik anemi veya immün trombositopeni hastalarında HZ reaktivasyonu riski hakkında az veri bulunmaktadır, ancak steroid tedavisinin ilk aylarında artan bir risk hipotez edilebilir. Steroidler dışındaki ilaçlarla (örneğin, rituximab, trombopoietin mimetikleri, SYK inhibitörleri) ikinci basamak tedavi alan hastalarda HZ riski de bilinmemektedir. Uzman paneli, bağışıklık kaynaklı hematolojik hastalığı olan hastalarda AVP'nin genellikle önerilmediği, ancak yaşlı hastalarda steroid tedavisinin ilk 2 ayı boyunca düşünülebileceği konusunda hemfikirdir. Yaşlı hastalarda, muhtemelen hastalığın başlangıcında aRZV önerilir.
Aplastik Anemi	* İmmünsüpresif tedavinin bu kişileri artan herpes enfeksiyonu riskine maruz bırakmasına rağmen, hipoplastik kemik iliği bozuklukları olan hastalarda HZ reaktivasyonu riski hakkında az veri bulunmaktadır. Uzman paneli, anti-timosit globulin ve siklosporin (artı

	eltrombopag) ile tedavi edilen aplastik anemi hastalarında, allojenik HKHN endikasyonundan bağımsız olarak, tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 6 aya kadar AVP'nin önerildiği konusunda hemfikirdir. Yaşlı hastalarda, özellikle immünosüpresif tedavinin kesilmesinden sonra aRZV önerilir.
Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri	* C5'i hedef alan kompleman inhibitörleri (yani ekülizumab veya ravulizumab) ile tedavi edilen paroksizmal noktürnal hemoglobinüri hastaları artmış viral enfeksiyon riski altında değildir, bu nedenle özel bir HZ önleme stratejisi önerilmez. Proksimal kompleman blokerleri hakkında henüz veri mevcut değildir.

Kısaltmalar

- **AVP:** antiviral profilaksi
- **HZ:** Herpes Zoster
- **aRZV:** adjuvanlı rekombinant zona aşısı