

CAR-T Hücre Tedavisinde Hemşirelik Yönetimi

Nursing Management in CAR-T Cell Therapy

^{ID} Kadriye SAYIN KASAR^a, ^{ID} Yasemin YILDIRIM^b

^aAksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Aksaray, TÜRKİYE

^bEge Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD, İzmir, TÜRKİYE

Bu çalışma 8. Ulusal Geriatrik Hematoloji Kongresi (27-30 Eylül 2019, Ankara’nda davetli konuşmacı olarak sunulmuştur.

ÖZET Günümüzde hızla gelişmekte olan immünoterapi tedavilerinden biri de son yıllarda gelişimi hızlanan kimerik antijen reseptörü [chimeric antigen receptor (CAR)] T hücre tedavisidir. CAR-T hücreleri, genetik olarak tasarlanmış yapay T hücresi reseptörleri, tümör antijenlerinin tanınmasını sağlar. Teorik olarak, bu modifiye edilmiş hücreler, herhangi bir antijene karşı yönlendirilebilmekte ve hedef tümör hücrelerini öldürme yeteneğini artırabilmektedir. CAR-T hücre tedavisinin uygulanması, hücre üretimi, aferez ürünlerinin takibi, taşınması ve ciddi toksisitelerin yönetimini içeren karmaşık bir süreci içerir. CAR-T hücre tedavisinin başarısı genel olarak, uygulamayı yapan ve bakım veren sağlık personelinin eğitilmiş olması ile kurumun toksisitelerinin yönetebilecek yeterli altyapıya sahip olmasına bağlıdır. Klinik hemşirelerinin toksisite semptomlarını tanıma ve tedavinin etkin olarak ilerlemesini desteklemek için yeni tedavi yöntemleri konusunda eğitilmesi ve bu konuda farkındalık oluşturulması önemlidir. Yaygın görülen toksisiteler; sitokin salınım sendromu, CAR-T hücre tedavisi ile ilişkili ensefalopati sendromu’dur. Bu çalışmada, CAR-T hücre tedavisinin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için tedavinin içeriği ve hemşirelik yönetimi açıklanmıştır. Hemşirelik yönetimi genel olarak; infüzyon süreci yönetimi, komplikasyonların yönetimi ve hasta eğitimi başlıklarında ele alınmıştır.

ABSTRACT One of the rapidly developing immunotherapy therapies is chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy which has been accelerating in recent years. CAR-T cells, genetically engineered artificial T cell receptors, allow the recognition of tumor antigens. Theoretically, these modified cells can be directed against any antigen and increase the ability to kill target tumor cells. CAR-T cell therapy involves a complex process involving cell production, tracking, transport of apheresis products, and management of serious toxicities. The success of CAR-T cell therapy generally depends on the fact that the health personnel performing the care and the care given are trained and the institution has sufficient infrastructure to manage the toxicities. It is important that clinical nurses are trained and raised awareness of new treatment methods to recognize the symptoms of toxicity and to support the effective progress of treatment. Common toxicities are cytokine release syndrome, CAR-T cell therapy-associated encephalopathy syndrome. In this review, the content of the treatment and nursing management are explained for the successful implementation of CAR-T cell therapy. Nursing management in general; infusion process management, complications management and patient education.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi; CD19 antijen; hemşirelik bakımı

Keywords: Immunotherapy; CD19 antigens; nursing care

Tarihsel olarak kanser tedavisi, kemoterapi, cerrahi tedavi veya radyoterapi olarak ilerlerken, immünoterapi yeni bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. İlk kullanılan immünoterapiler, kanseri tedavi etmek için insan immün tepkisini taklit etmek için tasarlanan monoklonal antikorlardır.^{1,2} Günümüzde hızla gelişmekte olan bir immünoterapi tedariki de hastanın T hücrelerini kullanan hücresel tedavilerdir.² Önceden tanımlanmış hedefleri hedef alan uyarlayıcı T hücre tedavisi, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından “çığır açan terapi” olarak kabul edilmiş ve kanser immünoterapisinde en umut verici stratejilerden biri hâline gelmiştir.³ Son 10 yılda hızla gelişim

visi de hastanın T hücrelerini kullanan hücresel tedavilerdir.² Önceden tanımlanmış hedefleri hedef alan uyarlayıcı T hücre tedavisi, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından “çığır açan terapi” olarak kabul edilmiş ve kanser immünoterapisinde en umut verici stratejilerden biri hâline gelmiştir.³ Son 10 yılda hızla gelişim

Correspondence: Kadriye SAYIN KASAR
Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Aksaray, TÜRKİYE
E-mail: kadriye_syn_321@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences.

Received: 07 Nov .2019

Received in revised form: 23 Jan 2020

Accepted: 28 Jan 2020

Available online: 30 Jan 2020

2146-8893 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gösteren kanser tedavisi immünoterapi yaklaşımından biri de kimerik antijen reseptörü [chimeric antigen receptor (CAR)] T hücre tedavisidir.⁴ Tanım olarak, CAR-T hücreleri, CAR eksprese etmek üzere genetik olarak modifiye edilmiş hücreler olup, CAR ise antijen tanıyan domain ve T hücre sinyal domaininden oluşan yapay bir füzyon proteindir.⁵ CAR-T hücreleri, genetik olarak tasarlanmış yapay T hücresi reseptörleri, tümör antijenlerinin tanınmasını sağlar. Teorik olarak bu modifiye edilmiş hücreler, herhangi bir antijene karşı yönlendirilebilmekte ve hedef tümör hücrelerini öldürme yeteneğini artırabilmektedir.⁶

FDA tarafından onaylanan 2 CAR-T hücre tedavisi Kymriah (tisagenlecleucel) ve Yescarta (axicabtagene ciloleucel)'dir. Ağustos 2017 tarihinde onaylanan ilk ilaç olan Kymriah (tisagenlecleucel), 25 yaş ve altı çocuk, genç erişkinlerde refrakter veya nüks eden B hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL)'li hastalar için uygundur. İkinci T hücre immünoterapi olan Yescarta (axicabtagene ciloleucel) Ekim 2017 tarihinde onaylanmıştır. Yescarta, tekrarlayan veya standart tedavilere cevap vermeyen büyük B hücreli lenfomalı hastalar için onay almıştır. Her iki ilaç da kanserli B hücre yüzeyindeki bir proteini (CD-19) tanıyan genetik olarak değiştirilmiş hücreleri kullanır.^{7,8}

CAR-T hücre tedavisinin uygulanması, hücre üretimi, aferez ürünlerinin takibi, taşınması ve ciddi komplikasyonların yönetimini içeren karmaşık bir süreci içerir. Bu çalışmada, yeni gelişmekte olan CAR-T hücre tedavisinin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için tedavinin içeriği ve hemşirelik yönetimi açıklanmaya çalışılmıştır.

KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖRÜ T HÜCRE TEDAVİSİ

CAR-T hücre tedavisi uygulama öncesi hazırlık süreci vardır. Hazırlık sürecinde öncelikle CAR-T hücre üretimi ve sonrasında hastada görülebilecek komplikasyon olasılığını azaltılmak için premedikasyon tedavisi uygulanır.² Bu bölümde CAR-T hücre üretim süreci ve uygulama basamakları kısaca ele alınmıştır.

KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖRÜ T HÜCRE ÜRETİM BASAMAKLARI/SÜRECİ

CAR-T hücre tedavisi aferez, gen aktarımının sağlanması, çoğaltma işlemi, tedavinin uygulanması (infüzyon) ve izlem basamaklarını içerir.

Aferez: Periferik kan mononükleer hücrelerin standart lökoferez yoluyla toplanması ve bir üretim tesisine gönderilmesi aşamasıdır. Hastanın T lenfositleri beyaz kan hücrelerinden ekstrakte edilir ve kalan kan bileşenleri hastaya geri verilir. Bu işlem yaklaşık 4 saat süren bir uygulamadır. Bu uygulama sırasında hastanın T hücrelerinin sadece %1'i çıkarıldığı için, bağışıklık sistemi tehlikeye girmemektedir.⁷

Genetik Aktarım: Aferez işleminden sonra, hastanın T hücreleri CD19 eksprese eden malign ve normal hücreleri tanımlamak ve ortadan kaldırmak için bir CAR'yi kodlayan bir transgen ile yeniden programlanmış lentivirüs ile değiştirilmesi sürecidir.^{5,7}

Çoğaltma: CAR-T hücreleri terapötik doza ulaşınca 24 saat içinde dondurulur, güvenlik testleri yapılır ve hastanın bulunduğu merkeze gönderilir.

İnfüzyonun uygulanması: Hastaya CAR-T hücresi tedavi infüzyonu öncesi (yaklaşık 2 ile 14 gün önce) lenfodepleksiyon amaçlı olarak düşük doz kemoterapi [Fludarabin (Fludara®)/Siklofosfamid (Cytosan®)] uygulaması yapılır.^{7,9} Lenfodepleksiyon kemoterapisinin amacı, interlökin (IL)-7, IL-15 gibi sitokinlerin serum düzeyinde artmasını ve regülatuar T hücre sayısında azalma sağlayarak, transfer edilen T hücrelerinin alıcıda aktivitesini artırmaktır.^{5,7} Toplama işleminden yaklaşık 2-4 hafta sonra, hastanın klinik durumuna bağlı olarak tek bir IV infüzyon şeklinde, yaklaşık 20-30 dk'da CAR-T hücre tedavisi uygulanır.⁷ İdeal hücre dozu $1-5 \times 10^8/\text{kg}$ 'dır. İnfüze edilen CAR-T hücreleri dolaşımında medyan olarak 30-300 gün arasındadır.⁵ Genetiği değiştirilmiş T hücreleri hastanın kendi (otolog) T hücreleri olduğu için bir donöre gerek yoktur ve hastalar reinfüzyonla ilgili ters reaksiyonlar açısından oldukça az risk altındadır.⁷

İzlem: CAR-T hücre infüzyonu uygulanan hasta uzun süreli bir takip planı ile izlenmelidir. Takip planında özellikle olası komplikasyonların gelişimi ve tedavinin etkinliği yakından izlenmelidir.^{10,11}

KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖRÜ T HÜCRE TEDAVİSİNDE HEMŞİRELİK BAKIMI

CAR-T hücre tedavisi uygulanan hastanın yakından izleminde hemşirelik bakımı ve yönetimi oldukça önemlidir. Şekil 1’de CAR-T hücre infüzyonu öncesi tedavi yönetim örneği yer almaktadır. Genel olarak hemşirelik bakımı; infüzyon süreci yönetimi, komplikasyonların yönetimi ve hasta eğitimi başlığı altında ele alınmıştır.

KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖRÜ T İNFÜZYON SÜRECİ YÖNETİMİ

CAR-T hücre infüzyonu genellikle güvenli olmakla birlikte bazı önlemlerin alınmasını gerektirir.¹¹ CAR-T hücre tedavisinin başarısı genel olarak, sağlık personelinin eğitilmiş olması ile kurumun toksisitelerinin yönetebilecek yeterli donanıma sahip olmasına bağlıdır. Tedavi öncesi ve süreci genel olarak aşağıdaki içerir;

- CAR-T hücre infüzyonundan 30-60 dk önce asetaminofen ve difenhidramin tedavisi hekim istemine göre verilir ve bu ilaçların etki ve yan etkileri yakından izlenir.¹¹⁻¹⁴

- CAR-T hücre aktivitesini etkileyebileceği için, sistemik kortikosteroidlerin profilaktik kullanımı önerilmez.^{11,15}

- CAR-T hücre infüzyonu öncesi, uygulama sırasında ve sonrasında yaşam bulguları sık aralıklarla ölçülmelidir.^{10,11,13,16}

- İnfüzyon sırasında ve sonrasında acil durum ilaç ve ekipmanları hazır bulundurulmalıdır.¹⁰⁻¹³

- CAR-T hücre infüzyonundan sonra, hastalar sitokin salınım sendromu [cytokine release syndrome (CRS)] ve/ya CAR T-hücre tedavisi ensefalopati sendromu [cell-related encephalopathy syndrome (CRES)] gibi riskler nedeni ile yakından izlenmelidir. Gözlem süresi hastanın tümör yüküne bağlı olarak değişmektedir.^{10-12,17}

- Önceden nörolojik komorbidite öyküsü bulunan hastalarda nörotoksisite gelişme olasılığı daha yüksek olduğu için hastalar yatırılarak takip edilmelidir.^{11,18}

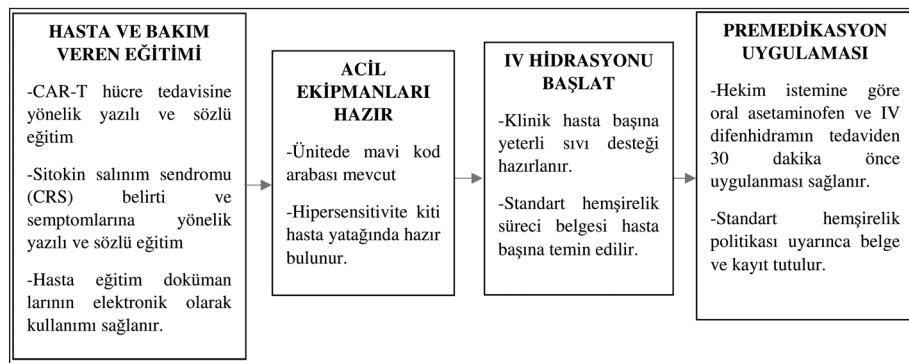
- CAR-T hücresi infüzyonu sonrası hastanede kalan hastalarda ateş, hemodinamik değişiklikler, dispne, hipoksi (satürasyon < %92) veya nörolojik semptomlar her 4 saatte bir veya daha sık aralıklarla değerlendirilmelidir.^{11,19,20}

- Sıvı dengesi ve kilo takibi yakından izlenmelidir.

- CRS'nin değerlendirilmesi ve derecelendirilmesi günde en az iki kez ve hastanın durumunda bir değişiklik olduğunda yapılmalıdır.

- Nörolojik değerlendirme, bilişsel durum, baş ağrısı ve anormal hareketlerin değerlendirmesi her 8 saatte bir veya daha sık aralıkla yapılmalıdır.^{11,16}

- Temel metabolik parametreler [magnezyum, fosfor, ürik asit, laktat dehidrogenaz, karaciğer enzimleri, albümin, total bilirubin, protrombin zamanı, fibrinojen ve D-dimer ile koagülasyon testlerini içeren tam kan sayımı ve C-reaktif protein (CRP), ferritin düzeyi vb.] hastanede yatan hastalarda günlük olarak izlenmelidir.^{10,11,16}



ŞEKİL 1: CAR-T hücre infüzyonu öncesi tedavi yönetimi.²

IV: İntravenöz, CAR-T: Kimerik antijen reseptörü T hücre.

■ Bunların yanında, yıllardır birden fazla nükle karşılaşılan ve hastanelerde uzun tedavi almak durumunda kalan hasta ve ailesinin psikososyal bakımı da tıbbi bakım kadar önemli olup, kapsamlı olarak ele alınmalıdır.²¹

KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

CAR-T hücre tedavini takiben yaygın görülen komplikasyonlar; CRS, CAR-T CRES, infüzyon reaksiyonları, tümör lizis sendromu (TLS), graft-versus-host hastalığı [graft-versus-host disease (GVDH)], sitopeniler, kardiyak toksisite, hipogamaglobülinemi/B hücre aplazisi ve hedef dışı antijen tanıma gibi komplikasyonlardır. CAR-T hücre tedavisi uygulanan hastalar bu komplikasyonlar yönünden yakından izlenmelidir.

SİTOKİN SALINIM SENDROMU

CAR-T hücrelerinin infüzyonundan sonra yaygın görülen CRS, T hücreleri vücutta arttığında genel bir inflamatuvar yanıtı yol açan ciddi bir immün reaksiyondur.^{7,21} Klinik olarak; IL-6 ve diğer sitokinler (örneğin; IL-10), laktat dehidrogenaz, CRP ve ferritin seviyelerinde belirgin bir artış vardır. Bununla birlikte ateş (38°C veya daha yüksek), hipotansiyon (sistolik 90 mm/Hg'dan düşük), hipoksemi, yorgunluk, immünosüpresyon, döküntü, artralji, miyalji, bulantı, kusma, diyare, koagülasyon bozukluğu görülür. CRS tipik olarak tedavinin ilk 3 haftasında meydana gelse de infüzyondan sonraki günde de görülür ve haftalarca sürebilmektedir.^{2,5,7,21,22} B hücreli ALL'li pediatik ve genç erişkin hastalardan oluşan ELIANA (2018) çalışmasında görülme sıklığı, hastaların %77'sinde herhangi bir sınıf CRS, %46'sında 3 veya 4. sınıf CRS, %40'ında herhangi bir sınıfta nörolojik toksisite, %13'ünde ise 3. sınıf nörolojik toksisite geliştiği bildirilmiştir.²³ JULIET (2017) çalışmasında ise Kymriah (tisagenlecleucel) uygulanan hastaların %58'i herhangi bir derece CRS, %23'ü 3 veya 4. derece CRS geliştirmiş, %21'i herhangi bir sınıfta nörolojik toksisite, %12'si 3 veya 4. derecede nörolojik toksisite geliştirmiştir.²⁴

CRS'nin yönetimi genel olarak 1-4 arası derecelendirme yapan bir algoritmaya göre yapılır. Ölçek CRS'nin yaşamı tehdit edici ve yaşamı tehdit edici olmayan klinik belirtileri ile gerekli bakım düzeyleri

arasında ayırım yapmaktadır. Ölçeğin, günde iki kez ve hastanın durumunda herhangi bir değişiklik olduğu zamanda kullanılması önerilir.⁷

Grade 1 CRS: Grade 1 CRS'de genellikle mide bulantısı, miyalji ve/veya baş ağrısı gibi semptomlar ile birlikte olan veya olmayan ateş görülür. Ateşin yönetimi için asetaminofen ve hipotermi battaniyesi kullanılmalı, kontrol altına alınamazsa ibuprofen (trombositopeni varsa kaçınılmalı) düşünülmelidir. Hastanın kan, idrar kültürleri ve göğüs röntgeni ile enfeksiyon durumu değerlendirilmeli, gerekliyse antibiyotik ve filgrastim (neupogen) (nötropenik ise) verilmelidir. Gerekli durumda intravenöz (IV) sıvılar, ateş 3 günden uzun sürmekte ve dirençli ise hekim önerisine göre IL-6 inhibitörü (tocilizumab) kullanımı düşünülmelidir.⁷

Grade 2 CRS: Hastalarda sıvı tedavisi veya düşük doz vazopresöre yanıt veren hipotansiyon ve oksijen tedavisine yanıt veren hipoksemi (FiO₂ %40'tan az) görülür. Hipotansiyonun yönetiminde, sistolik kan basıncını 90 mm/Hg'nın üzerinde tutmak için, gerektiğinde tekrarlayan 500-1.000 mL IV salin sıvısı bolusu uygulanmalı, sıvı replasmanına dirençli hipotansiyonda IL-6 inhibitörü (tocilizumab) düşünülmelidir. Hipotansiyon devam ederse iki sıvı bolusu ve IL-6 inhibitöründen sonra vazopresörler başlatılmalı, hasta yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne aktarılmalı ve ekokardiyogram (EKO) çekilmelidir. Şiddetli CRS riski yüksek olan hastalarda hipotansiyon devam ederse ve hipoperfüzyon bulguları varsa IV deksametazon kullanılabilir. Hipoksi ve organ toksisiteleri için gerekli durumda ilave oksijen ve hipotansiyonda olduğu gibi kortikosteroid içeren veya içermeyen IL-6 inhibitörü (tocilizumab) kullanılmamalıdır. Ateş ve yapısal semptomlar grade 1 CRS'deki gibi yönetilmelidir.

Grade 3 CRS: Yeterli sıvı replasmanına rağmen oligüri (0,5 mL/kg/saatten az) ve düşük laktat klirensi (%10'dan az) görülür. Hipotansiyonun yönetiminde, grade 2'deki gibi IV sıvı bolusu daha önce uygulanmadıysa, 1 ve 2. derecedeki gibi IL-6 inhibitörü (tocilizumab) ve gerektiğinde vazopresörler kullanılmalıdır. Hasta YBÜ'ye aktarılmalı ve EKO çekilmeli, her 6 saatte bir 10 mg IV deksametazon başlatılmalı; refrakter ise her 6 saatte bir 20 mg'a artırılmalıdır. Hipoksi ve organ toksisitelerine yö-

nelik daha fazla ilave oksijen ve/ya pozitif basınçlı noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Tedavi daha agresif olmalı, IL-6 inhibitörü (tocilizumab) ve hipotansiyondaki gibi kortikosteroidler ve destekleyici bakım ile standart kılavuzlara göre organ toksisitesi yönetimi ve ateş ve diğer semptomlar Grade 1 CRS'deki gibi yönetilmez.

Grade 4 CRS: Bu durumda endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon ve renal replasman tedavisi gerektiren hayatı tehdit edici belirti ve bulgular vardır. Tedavisi agresiftir ve 2 ve 3. derecedeki tedavileri içerir. Genel olarak IV sıvılar, IL-6 inhibitörü (tocilizumab), vazopresörler, hemodinamik izlem, mekanik ventilasyon, yüksek doz IV metilprednizolon, koagülopati varsa kriyopresipitat ve taze donmuş plazma ile destekleyici bakım uygulanır.^{2,5,7,25}

KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖRÜ T HÜCRE TEDAVİSİ İLE İLİŞKİLİ ENSEFALOPATİ SENDROMU

CAR-T hücre ile ilişkili CRES, CRS ile eşzamanlı ya da sonrasında ortaya çıkabilen ensefalopati, konuşma bozukluğu, el yazısında bozulma, deliryum, baş ağrısı, miyoklonus ve nöbet benzeri nörolojik bulgular ile karakterize nörolojik bir toksisitedir. Aynı zamanda; anksiyete, baş dönmesi, afazi, uyku bozuklukları, disfaji, inkontinans veya motor zayıflık, disgrafi, kafa içi basınç artışı veya beyin ödemi görülür.^{7,22} CRES'lerin çoğu, CAR-T hücresi tedavisini takip eden 8 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. CRES'de CRS'ye benzer şekilde, 1 ile 4 arasında değişen derecelendirme algoritmasına göre yönetilir. On noktalı bir CAR-T hücre tedavisi ile ilişkili toksisite değerlendirme aracı (CARTOX 10) kullanılarak hastalara 10 basit soru dizisi sorulmakta ve her doğru cevap için 1 puan verilmektedir. Bu sorular yıl, ay, şehir, hastane, başkan sorularına cevap verme (5 puan); üç objenin tanımlanması; saat, kalem, düğme (3 puan); "Ulusal kuzumuz kel kartaldır" gibi standart bir cümlenin yazılması (1 puan) ve 100'den geriye doğru saymak (1 puan) olarak değişmekte ve toplam 10 puan normal kabul edilir.⁷

Grade 1 CRES: Hafif düzey (CARTOX puanı 7-9) olarak kabul edilir ve yönetimi destekleyici bakımı içerir. Hastaların günlük olarak CARTOX 10 ile nörolojik değerlendirmesi yapılmalı, IV hidrasyon

ve yutma durumu değerlendirilmelidir. Yutma etkilenmişse tüm oral ilaçlar ve/veya beslenme IV yola dönüştürülmelidir. Santral sinir sistemi (SSS) depresyonuna neden olabilecek ilaçlardan kaçınılmalı, ajite hastalarda düşük doz lorazepam (8 saatte bir 0,25-0,5 mg IV) veya haloperidol (6 saatte bir 0,5 mg IV) başlanmalıdır. Nöroloji konsültasyonu [fundoskopik muayene, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), günlük elektroensefalografi (EEG), lomber ponksiyon, beyin bilgisayarlı tomografi (BT)], günlük 30 dk'lık EEG yapılmalı ve hastada eş zamanlı CRS de geliştiyse IL-6 inhibitörü (tocilizumab) düşünülmelidir.

Grade 2 CRES: Orta düzey (CARTOX puanı 3-6) olarak kabul edilir. Yönetimi genellikle Grade 1 gibi destekleyici bakım ve nörolojik değerlendirmeyi içermektedir. Hastada eş zamanlı CRS de gelişmişse, IL-6 inhibitörü (tocilizumab), deksametazon veya metilprednizolon düşünülmeli, CRS Grade 2 veya daha büyük düzeyde ise YBÜ transferi düşünülmelidir.

Grade 3 CRES: Ağır düzey (CARTOX puanı 0-2) olarak kabul edilir. Hasta hemen nöroloji YBÜ'ye transfer edilmelidir. Eş zamanlı CRS ile ilişkili ve daha önce verilmemişse IL-6 inhibitörü (tocilizumab) verilmeli, eğer belirtiler tocilizumab dozuna rağmen kötüye giderse 24 saat boyunca deksametazon veya metilprednizolon verilmeli ve mümkünse Grade 1'e düzeline kadar kortikosteroidlerin verilmesi sürdürülmelidir. Hastada düşük dereceli papilödem (20 mm/Hg'nın altında) varsa tedavi edilmelidir. CRES'nin Grade 3 veya daha büyük dereceli olması durumunda 2-3 günde bir nörogörüntüleme (BT veya MRG) tekrarlanmalıdır.

Grade 4 CRES: Kritik düzey (CARTOX puanı 0) olarak kabul edilir. Yönetimi Grade 3 müdahalelerini, YBÜ ve mekanik ventilasyon, yüksek doz metilprednizolon, IL-6 inhibitörü (tocilizumab) ve nörogörüntülemenin tekrarlanmasını içerir. Ek olarak, nöbet ve intrakraniyal basınç artışı varsa yönetilmelidir. Konvülsif status epileptikusa yönelik müdahaleler arasında ise yüksek akışlı O₂, havayolu açıklığının sağlanması, YBÜ transfer, kan glukozu takibi, IV lorazepam ve IV levetirasetam, nöbetler devam ederse ve refrakter ise IV fenobarbital ve sü-

rekli EEG yapılmalıdır. Serebral ödem olan ya da olmayan hastalarda intrakraniyal basınç artışına yönelik önlemler arasında ise yatak başının yükseltilmesi, yüksek doz IV kortikosteroid uygulaması, hiperventilasyon, %20 mannitol veya hipertonic salinle hiperosmolar tedavi, beyin cerrahi konsültasyonu ve EEG ile her 6 saatte bir metabolik profil ve günlük beyin BT çekilmesi yer alır.^{7,25}

İNfüZYON REAKSİYONLARI

CAR-T hücre infüzyonu reaksiyonları genellikle CAR-T hücre infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında meydana gelir. En sık görülen yan etkiler; dimetil sülfoksit (DMSO), kriyoprotektan ve difenhidramine bağlı üst sindirim sistem semptomları (bulantı ve kusma) ve hipotansiyondur. Bununla birlikte, diğer dondurulmuş ürünlerle gözlenebilecek semptomlara benzer semptomlar, DMSO, dekstran veya gentamisin gibi bileşiklere bağlı anafilaksi gözlenir. Kymriah (tisagenlecleucel) %7,5 oranında, Yescarta (axicabtagene ciloleucel) ise %5 oranında DMSO içerir.¹¹

TÜMÖR LİZİS SENDROMU

Lösemi hücrelerinin hızlı bir şekilde yok edilmesi, akut böbrek yetmezliğine yol açabilecek hiperürsemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemiye neden olmaktadır. TLS insidansı diğer hematolojik malignite tedavilerinin aksine, CAR-T hücre tedavisinde daha nadir görülmekte olup, tümör yükü fazla olan hastalarda risk daha fazladır.²¹ Bu nedenle ürik asit düzeyi veya tümör yükü fazla olan hastalarda lenfodeplasyon kemoterapisi başlamasından önce; IV hidrasyon profilaktik allopürinol veya febuksostat (ULORIC) uygulanmalıdır. Ayrıca, bu hastalarda ürik asit ve elektrolitler günlük izlenmeli, belirtiler ve bulgular standart kılavuzlara göre izlenmeli ve yönetilmelidir.¹¹

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

CAR-T hücre tedavisi kullanılan aktif donör T hücreleri, daha önce kök hücre nakli geçirmiş hastalarda GVHD'ye neden olabilir. Bu hastalarda en sık cilt (örneğin; döküntü), gastrointestinal sistem (örneğin; ishal) ve karaciğer (örneğin; hiperbilirubinemi) etkilenebilir.

SİTOPENİLER

CAR-T hücre tedavisi uygulanan hastalarda sitopenilerin gelişimindeki en önemli faktörler arasında; hazırlanma rejimi, CRS'de salınan sitokinler, makrofaj aktivasyonu sendromu ve daha önce kemoterapi tedavisi alma yer alır.^{11,16} Nötropeni ve trombositopeni sık görülen sitopenilerdendir.^{11,13,14} Ancak şu anda bu hasta grubunda trombopoietin agonistlerinin kullanımını veya güvenliğine ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır.¹¹

KARDİYAK TOKSİSİTE

Kymriah (tisagenlecleucel) veya Yescarta (axicabtagene ciloleucel) kullanılan klinik çalışmalarda, kardiyak olay (sinüs taşikardisi, aritmi, kardiyomiyopati ve kardiyak arrest) görülme sıklığı %29-39 arasında değişkenlik gösterir.^{13,14,16} Ancak, kalp fonksiyon bozukluğu veya aritmisi olan hastalarda CAR-T hücre tedavisinin kontrendike olmadığı belirtilmektedir.^{11,19,20}

HİPOGAMAGLOBULİNEMİ/B HÜCRE APLAZİSİ

Hipogamaglobulinemi; CAR-T hücre tedavisinin gecikmiş bir yan etkisi olup, sonrasında B-hücre aplazisi gelişmesine neden olabilmektedir.¹¹ Kymriah ile tedavi edilen (%43) B-ALL hastalarda, Kymriah (%14) veya Yescarta (%15) ile tedavi edilen DLBCL hastalarına göre daha yüksek oranda görülür.^{13,14,16} İmmünglobulin G (Ig) düzeyleri tipik olarak CAR-T infüzyonundan sonraki 1-3 ay arasında düşmekte ve 4 yıla kadar devam etmektedir. Çocuklar ve yetişkinlerin hipogamaglobulinemi tedavisinde farklılıklar bulunmaktadır. Pediatrik hastalarda genellikle replasman yapılırken, yetişkin şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda IVIG uygulanmaktadır. Kymriah veya Yescarta tedavisi sırasında veya sonrasında canlı viral aşuların immünizasyonunun güvenliği araştırılmamıştır. Her iki tedaviyle de canlı virüs aşularıyla aşılanma, lenfodeplasyon kemoterapisi başlamadan en az 6 hafta önce ve CAR-T ile tedavinin ardından immün iyileşme tamamlanana kadar önerilmez.¹¹

HEDEF DIŞI ANTİJEN TANIMA

CAR-T hücrelerinin çoğu tek zincirli değişken fragmanları yoluyla antijeni tanır. Ancak, genetik olarak modifiye edilmiş tümöre özgü T hücrelerinin hedef dışı antijen tanıma olasılığı da bulunmaktadır. Bu

amaçla, CAR-T hücreleri yeni tümörle ilişkili anti-jenleri hedeflediğinde, titiz gözlem ve potansiyel toksisitelerin derhâl tanınması bir zorunluluk olup, oldukça önemlidir.^{22,26}

HASTA EĞİTİMİ

CAR-T hücre tedavisi uygulanan hasta ve bakım verenlere tedavi öncesi, sırası ve sonrasında tedavinin içeriği, yan etkileri ve ev ortamında yapılması gerekenler konusunda yeterli eğitim verilmesi hasta güvenliği için oldukça önemlidir.^{7,27} CAR-T hücre tedavisi sonrası takip edilen hastalardan 24 saat süresince ateşi olmayan, haftada iki veya daha az transfüzyon ihtiyacı olan, yeterli hidrasyon sağlayabilen hastalar taburcu edilebilir. Ancak, şiddetli CRS'li hastalar fizyoterapistler tarafından taranmalı, semptomlar şiddetliyse rehabilitasyon programına yönlendirilmelidir. Hastalar taburcu olduklarında nötropenik ise profilaktik oral levofloksasin verilebilir. Hasta ve bakım verenlere acil tıbbi müdahale gerektiren belirti ve bulguları gösteren bir kartı cüzdanlarında taşıması konusunda eğitim verilmelidir. Hastalar CAR-T hücre tedavisi alırken en az 8 hafta boyunca tehlikeli meslek veya faaliyetlerde bulunmaktan kaçınılmalı, araç kullanmamalıdır. Hastalar advers reaksiyonlar ve kanser nüksü açısından yakından izlenmelidir. Hemşireler hastalara, hekim önerisi (onkoloğu) dışında steroid veya sitotoksik ilaçlar almamaları konusunda bilgi vermelidir.⁷ Hasta eğitimi konusunda özellikle taburculuk sonrası hasta ile telefon görüşmesinin, sağlık profesyonelinin hastanın durumunun kontrol edilmesini ve CAR-T'ye özgü verilen hasta eğitimini güçlendirmeyi sağlayan yararlı bir öğretim aracı olabileceği belirtilmektedir.²⁸

SONUÇ

CAR-T hücre tedavisinin başarısı hem hücresel ürünün üretilmesi hem de güvenli uygulanmasına

bağlıdır. İnfüzyonu takiben oluşabilecek toksisitele- rin yakından izlenmesi önemli olmakla birlikte, toksisiteler oldukça çeşitli ve tam olarak anlaşılmamıştır. Yönetim, dikkatli izleme, agresif destekleyici tedaviler ve zaman zaman yoğun bakım izlemi gerekliliğini ortaya çıkarır. Bu konuda tüm sağlık profesyonelleri ve uygulamanın yapıldığı birimin yeterli bilgi ve donanımına sahip olması önemlidir. Aynı zamanda yeni bir tedavi olan CAR-T hücre tedavisi konusunda kapsamlı eğitimler düzenlenmesi ve bu konuda farkındalık oluşturulması gereklidir. CAR-T hücresi infüzyonunu takiben immünolojik cevabın daha iyi anlaşılması, klinik yönetimi iyileştirecek ve CAR-T hücrelerinin aktivasyonu konusunda araştırmaları arttıracaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Kadriye Sayın Kasar, Yasemin Yıldırım; **Tasarım:** Kadriye Sayın Kasar, Yasemin Yıldırım; **Denetleme/Danışmanlık:** Yasemin Yıldırım; **Kaynak Taraması:** Kadriye Sayın Kasar, Yasemin Yıldırım; **Makalenin Yazımı:** Kadriye Sayın Kasar, Yasemin Yıldırım; **Eleştirel İnceleme:** Kadriye Sayın Kasar, Yasemin Yıldırım; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Kadriye Sayın Kasar, Yasemin Yıldırım.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society (ACS). Monoclonal antibodies to treat cancer; 2016. [\[Link\]](#)
2. Halton E, Llerandi D, Diamonte C, Quintanilla H, Miale-Mayer D. Developing infrastructure: managing patients with cancer undergoing CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2 Suppl):35-40. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
3. Holzinger A, Barden M, Abken H. The growing world of CAR T cell trials: a systematic review. *Cancer Immunol Immunother*. 2016;65(12):1433-50. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Drokow EK, Ahmed HAW, Amponsem-Boateng C, Akpabla GS, Song J, Shi M, et al. Survival outcomes and efficacy of autologous CD19 chimeric antigen receptor-T cell therapy in the patient with diagnosed hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:637-46. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
5. Şahin DG, Akay OM. [Chimeric antigen receptor-T-cell therapy]. *Turkiye Klinikleri J Intern Med*. 2019;4(3):139-46. [\[Crossref\]](#)
6. Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. *Oncologist*. 2016;21(5):608-17. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
7. Morrison F. Nursing management for adult recipients of CAR T-19 therapy. *Nursing 2019 Critical Care*. 2019;14(2):31-6. [\[Crossref\]](#)
8. Santomasso B, Bachier C, Westin J, Rezvani K, Shpall EJ. The other side of CAR T-cell therapy: cytokine release syndrome, neurologic toxicity, and financial burden. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:433-44. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Callahan C, Baniewicz D, Ely B. CAR T-cell therapy: pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2 Suppl):22-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45-63. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
11. Yáñez L, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. CAR T cell toxicity: current management and future directions. *Hemasphere*. 2019;3(2):e186. PMID: 31723825. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
12. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44. [\[PubMed\]](#)
13. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-Cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2545-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
14. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
15. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224-5. [\[PubMed\]](#)
16. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
17. Teachey DT, Bishop MR, Maloney DG, Grupp SA. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit 'ALL'. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):218. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-95. [\[PubMed\]](#)
19. EMA. Kymriah-epar-product-information. Accessed July 14, 2019. [\[Link\]](#)
20. EMA. Yescarta-epar-product-information. Accessed: July 14, 2019. [\[Link\]](#)
21. Smith L, Venella K. Cytokine release syndrome: inpatient care for side effects of CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2 Suppl):29-34. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016;20(3):16011. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
23. The ELIANA Clinical Trial Fact Sheet; 2018. p.2. Accessed: May 24, 2019. [\[Link\]](#)
24. The JULIET Clinical Trial Fact Sheet; 2017. p.2. Accessed: May 24, 2019. [\[Link\]](#)
25. Chimeric Antigen Receptor (CAR) Cell Therapy Toxicity assessment and management-adult. department of clinical effectiveness V2 Approved by the Executive Committee of the Medical Staff on 10/31/2017. p.28. [\[Link\]](#)
26. Linette GP, Stadtmauer EA, Maus MV, Rapoport AP, Levine BL, Emery L, et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood*. 2013;122(6):863-71. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
27. McConville H, Harvey M, Callahan C, Motley L, Difilippo H, White C. CAR T-cell therapy effects: review of procedures and patient education. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(3):E79. [\[Crossref\]](#)
28. Brogren J. Initiating a chemotherapy discharge teaching class on a mixed medical oncology unit. Denver, CO: Oncology Nursing Society 42nd Annual Congress; 2017.