

 HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ	MOKSETUMOMAB PASUDOTOX-TDFK PROTOKOLÜ		
	Hasta Adı/ TC No:		
	Tanı: Saçlı hücreli (hairy cell) lösemi		
Boy		Kür Sayısı	
Kilo		Hekim	
Düzeltilmiş Kilo		Kaşesi	
Yüzey Alanı			

Premedikasyonlar, Doz ve Uygulama Yöntemleri		
Difenhidramin	25-50 mg	6 siklusa kadar her 28 günde bir, 1., 3. ve 5. günlerde her moksetumomab pasudotox-tdfk infüzyonundan 30-90 dakika önce oral veya IV verilir. Alternatif olarak Hidroksizin 25 mg oral verilebilir.
Famotidin veya Ranitidin	20 mg 50 mg	6 siklusa kadar her 28 günde bir, 1., 3. ve 5. günlerde her moksetumomab pasudotox-tdfk infüzyonundan 30-90 dakika önce oral Famotidin 20 mg veya IV Ranitidin 50 mg verilir.
Asetaminofen	650-1000 mg	6 siklusa kadar her 28 günde bir, 1., 3. ve 5. günlerde her moksetumomab pasudotox-tdfk infüzyonundan 30-90 dakika önce oral veya IV uygulanır.
Deksametazon(Daha önce infüzyona bağlı şiddetli reaksiyon öyküsü varsa)	10-20 mg	Her moksetumomab pasudotox-tdfk infüzyonundan 30-90 dakika önce (yalnızca önceden infüzyona bağlı ciddi reaksiyon öyküsü varsa) 1, 3 ve 5. günlerde, 6 siklusa kadar her 28 günde bir oral veya IV uygulanır
%0.9 NaCl	1000 cc (<50 kg ise 500 cc)	6 siklusa kadar her 28 günde bir, 1, 3 ve 5. günlerde her moksetumomab pasudotox-tdfk infüzyonundan 2-4 saat önce verilir

İlaç	Gün	Tarih	Doz	Uygulama
Moxetumomab Pasudotox-Tdfk	D1-D3 ve D5		0.04 mg/kg/doz	1 mL çözelti stabilizatörü içeren 50 mL %0,9 NaCl ile dilüe edilerek, 1, 3 ve 5. günlerde 3 doz için 30 dakika boyunca, 6 siklusa kadar veya tam yanıt elde edilene kadar her 28 günde bir IV uygulanır
Moksetumomab Pasudotox-Tdfk İnfüzyon Sonrası Uygulanan Tedaviler				

Difenhidramin	25-50 mg	1., 3. ve 5. günlerde moxetumomab pasudotox-tdfk'nin infüzyonunu takiben 24 saat boyunca her 6 saatte bir oral (veya Hidroksizin oral olarak 25 mg) uygulanır. Her siklusta uygulanır.
Famotidin veya	20 mg	1, 3 ve 5. günlerde her 28 günde bir moxetumomab pasudotox-tdfk infüzyonunu takiben 24 saat boyunca her 12 saatte bir oral (veya her 12 saatte bir oral 150 mg ranitidin veya her 6 saatte bir oral simetidin 300 mg) uygulanır. Her siklusta uygulanır.
Ranitidin veya	150 mg	
Simetidin	300 mg	
Asetaminofen	650-1000 mg	6 siklusa kadar her 28 günde bir, 1, 3 ve 5. günlerde moxetumomab pasudotox-tdfk'nin her infüzyonunu takiben 24 saat boyunca her 6 saatte bir oral uygulanır.
Deksametazon	4 mg	6 döngüye kadar her 28 günde bir, 1, 3 ve 5. günlerde her moxetumomab pasudotox-tdfk infüzyonunu takiben 24 saat boyunca günde iki kez oral uygulanır

PLT değeri 100000/mm³ veya bu değerin altında ölçülen hastalarda Moksetumomab Pasudotox-TDFX infüzyonunu takiben Trombotik Mikroangiopati riskine yönelik profilaksi düşünülmelidir. Bu amaçla Aspirin 75-100 mg D1-8 arası günlerde oral verilmelidir. Her 28 günlük döngüde tekrarlanmalıdır.

Hastaya her moksetumomab pasudotox-tdfk infüzyonundan 2-4 saat sonra IV NaCl 1000 cc (<50 kg ise 500 cc) uygulanır. Hastaya, 6 döngüye kadar her 28 günde bir, D1-8 arası günlerde 24 saatte 3000 mL'ye kadar (ağırlık <50 kg ise 2000 mL) oral sıvı tüketmesi tavsiye edilmelidir.

Önemli Notlar

- 1) Her moksetumomab pasudotox-tdfk infüzyonundan sonra intravenöz uygulama hattını tüpün hazırlama hacmini temizlemeye yetecek %0,9 NaCl miktarı ile yıkayın. %0,9 NaCl sıvısını moksetumomab pasudotox-tdfk infüzyonuyla aynı hızda infüze edin.
- 2) Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda moksetumomab pasudotox-tdfk verilmemelidir. (eGFR ≤29 mL/dakika)
- 3) Ağırlıktaki dalgalanmalara bağlı olarak doz değişiklikleri, kürler arasında yalnızca 1. kürün ilk dozunu hesaplamak için kullanılan başlangıç ağırlığına göre ağırlıkta >%10'luk bir değişiklik gözlemlendiğinde yapılmalıdır. Belirli bir kür içerisinde doz değiştirilmemelidir.

Destek Tedavileri

Dikkate alınması gereken antimikrobiyal primer profilaktik yaklaşımlar:

- Antibakteriyel—endike değil
- Antifungal—endike değil
- Antiviral—antiherpes antiviralleri kullanılır (örn. asiklovir, famsiklovir, valasiklovir)

Tedavi Modifikasyonları	
Kapiller Leak Sendromu	
Hasta aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır: • Mevcut siklusun ilk gününde bazal ağırlıktan $\geq$%5 artış veya ortalama 2.5 kg ağırlık artışı • Hastanın hipotansif olması Bu kriterler karşılandığında hastada kapiller leak sendromundan şüphelenilmelidir.	• Değerlendirme sırasında moksetumomab pasudotox-tdfk kesilmelidir. • Hasta periferik ödem, hipoalbuminemi ve solunum semptomları (nefes darlığı ve öksürük dahil) açısından derhal değerlendirilmelidir. • Kapiller leak sendromundan şüpheleniliyorsa, oksijen saturasyonu değerlendirilmeli ve hasta pulmoner ödem ve/veya serozal efüzyon kanıtı açısından incelenmelidir (klinik endikasyon olması halinde uygun radyolojik değerlendirme yapılmalıdır) • G1≤Kapiller leak sendromu konfirme edilirse moxetumomab pasudotox-tdfk'ye devam edilebilir ve kötüleşen belirtiler, semptomlar ve kapiller leak sendromunun laboratuvar kanıtları açısından yakından izlenebilir
G2 Kapiller Leak Sendromu Doğrulanmış Hastalar	• Moksetumomab pasudotox-tdfk tedavisine ara verilmelidir. • Hospitalizasyon düşünülmelidir. Oral veya intravenöz kortikosteroid tedavisi de dahil olmak üzere uygun destekleyici önlemler sağlanmalı ve çözülene kadar kilo, albumin düzeyleri ve kan basıncı izlenmelidir. • Semptomların düzelmesi halinde moxetumomab pasudotox'a aynı dozda devam edilebilir
G3 Kapiller Leak Sendromu(ciddi semptomlar, tıbbi müdahale gerektiren durumlar)	• Moksetumomab pasudotox-tdfk tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. • Hospitalizasyon düşünülmelidir. Oral veya intravenöz kortikosteroid tedavisi de dahil olmak üzere uygun destekleyici önlemler sağlanmalı ve çözülene kadar kilo, albumin düzeyleri ve kan basıncı izlenmelidir.
G4 Kapiller Leak Sendromu (hayatı tehdit eden durumlar; acil müdahale endikedir)	

Tedavi Modifikasyonları

Hemolitik Üremik Sendrom	
Kötüleſen anemi, trombositopeni ve renal fonksiyonlarda bozulma durumunda Hemolitik Üremik Sendrom'dan ſüphelenilmelidir.	• Moksetutumab pasudotox tedavisine ara verilmelidir. • Hızlı bir ſekilde hemoliz markerları olan LDH, indirekt bilirubin ve ſistosit değerlendirmesi aısından periferik yayma istenmelidir. • Eęer hemolitik üremik sendrom tanısı dıſlanırsa moksetumomab pasudotox – tdfk tedavisi eğer diğer doz kısıtlayıcı durumlar yok ise aynı dozdan devam etmelidir
Hemolitik Üremik Sendrom tanısı kesinleſtirildięinde (derece farketmeksizin)	• Moksetumomab pasudotox-tdfk tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. • Hospitalizasyon dıſınulmalıdır. Uygun destekleyici önlemlerle ve sıvı replasmanı ile tedavi edilmelidir. Kan biyokimyasını, tam kan sayımını ve mevcut durum özölüne kadar böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Not: Günümüze kadar yapılan alıſmalarda moksetumomab pasudotox'un klinik denemeleri sırasında plazma deęiſimi gerekli olmadığı kanaatine varılmıſtır.

Renal Fonksiyonlarda Azalma Durumlarında Tedavi Modifikasyonları	
eGFR ≤ 29 ise	Moksetumomab pasudotox-tdfk tedavisi verilmemelidir
G2 $\geq$ serum kreatinin artışı (bazal kreatinine göre veya normalin üst limitine göre 1.5 kattan fazla artış) olan hastalar	Renal toksisite G ≤ 1 olana kadar tedaviye ara verilmelidir. Renal fonksiyonlar normale döndüęünde tedaviye aynı dozdan devam edilebilir.
G3 $\geq$ serum kreatinin artışı (bazal kreatinine göre veya normalin üst limitine göre 3 kattan fazla artış) bazale göre kreatinini G1 (kreatinin 1-1.5x oranında artmıſ olan) veya G2 (kreatinin 1.5-3x oranında artmıſ olan) seviyelerinde olan hastalar	Renal toksisite Bazal grade'in altına düſene kadar tedaviye ara verilmelidir. Kreatinin değerleri bazal seviyelere döndüğünde tedaviye aynı dozdan devam edilebilir.

İnfüzyon İliſkili Reaksiyonların Görölmesi Durumunda Tedavi Modifikasyonları	
Ciddi infüzyon iliſkili reaksiyon	Semptomlar düzelene kadar moxetumomab pasudotox-tdfk infüzyonuna ara verin. Moksetumomab pasudotox-tdfk infüzyonuna devam edilmeden 30 dakika önce ve tedavi uygulama bölümünde açıklandığı gibi sonraki tüm moxetumomab pasudotox tdfk infüzyonlarından 30 dakika önce bir

	kortikosteroid (örn. oral veya intravenöz olarak uygulanan 10-20 mg deksametazon) uygulanmalıdır.
--	---

Tedavi Monitörizasyonu	
Her infüzyondan önce:	fizik muayene, vital bulgular ağırlık, sıvı dengesi, tam kan sayımı, serum kreatinin, BUN, eGFR, serum elektrolitleri (sodyum, potasyum, klorür, bikarbonat, fosfat, kalsiyum, magnezyum, total ve direkt bilirubin, ALT, AST, albümin, alkalen fosfataz, laktat dehidrojenaz tetkikleri değerlendirilmelidir
Her döngünün 1, 3 ve 5. günlerinde her infüzyon sırasında:	moxetumomab pasudotox tdfk infüzyonu sırasında ve infüzyonun tamamlanmasını takip eden 1 saat boyunca her 30 dakikada bir vital bulgular takip edilir.
Her siklusun yaklaşık 8. ve 15. günlerinde:	CBC, serum kreatinin, BUN, serum elektrolitleri (sodyum, potasyum, klorür, bikarbonat, fosfat, kalsiyum, magnezyum), total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, AST, albümin, alkalen fosfataz, laktat dehidrojenaz
Periyodik olarak veya klinik olarak endike olduğunda:	kapiller leak sendromunun belirti ve semptomları, hemolitik üremik sendromun belirti ve semptomları, periferik yayma (hemolitik üremik sendromdan şüpheleniliyorsa), trombozun belirti ve semptomları, sıvı dengesi, vital bulgular, kilo
Yanıt değerlendirmesi:	A. Her 28 günlük moxetumomab pasudotox-tdfk döngüsünden önce: fizik muayene (splenomegali ve lenfadenopati değerlendirmesi), tam kan sayımı B. Hematolojik remisyon belgelendiğinde (hemoglobin >11 g/dL [transfüzyonsuz], trombositler >100.000/mm ³ ve mutlak nötrofil sayısı >1500/mm ³): BT taramaları, kemik iliği biyopsisi ve/veya akım sitometrisi (periferik kanda ve/veya kemik iliği aspiratında bakılabilir) planlanmalıdır.
Uzun vadeli takip:	2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, ardından 3 yıl boyunca her 6 ayda bir tam kan sayımı