R- CVP

Rituksimab + Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon

Hasta Adı/ TC No:			
Tanı:			
Boy		**Kür Sayısı**	**/6-8 Siklus**
Kilo		**Hekim Kaşesi**	
Düzeltilmiş Kilo			
Yüzey Alanı			

İlaç	Gün	Tarih	Doz	Uygulama
Rituksimab	1.gün		375 mg/m^2	Premedikasyon: -Asetaminofen 1000 mg; po /iv -Klorfenamin 10 mg iv / feniramin 45 mg iv -1. Gün Prednizolon Rituksimab'tan 30 dakika önce uygulanır. Rituksimab: 1000 mL % 0,9 sodyum klorür içerisinde 375 mg/m^2 iv infüzyon olarak verilir. Başlangıçta 50 mg/saat hızında infüze edilir. İlk 30 dakika içinde aşırı duyarlılık veya infüzyon reaksiyonları oluşmazsa, tolere edildiği takdirde hızı her 30 dakikada bir 50 mg/saatlik artışlarla maksimum 400 mg/saatlik hıza yükseltilir. Daha sonra, önceki uygulama iyi tolere edilmişse, 100 mg/saat ile başlanır ve tolere edildiği ölçüde her 30 dakikada bir 100 mg/saat artışla maksimum 400 mg/saat hızında uygulanır.
Siklofosfamid	1.gün		750 mg/m^2	Siklofosfamid uygulamasından önce ve sonra iv hidrasyon: 500 mL %0,9 SF uygulanır. 500 mL %0,9 sodyum klorür içinde 30 dakika boyunca iv bolus veya iv infüzyon uygulanır.
Vinkristin	1. gün		1.4 mg/m^2	50 mL %0,9 SF içinde 10 dakika süreyle iv infüzyon yoluyla uygulanır. Vinkristin maksimum 2 mg dozunda verilir. 70 yaşın üzerindeki hastalarda maximum vinkristin 1 mg verilir.
Prednizon (*Metilprednizolon)	1.2.3.4.5 gün		40 mg/m^2 (*32mg/m2)	Prednizon (metilprednizolon) ardı ardına 5 gün boyunca, her 3 haftada bir 1-5. günler boyunca oral ve tok olarak uygulanır. (İlk dozu premedikasyon olarak rituksimab'dan önce verilir)
21 günde bir uygulanır.				
***** Bazı yaşlı hastalar 50-100 mg/gün dozunda 7 gün po prednizolondan oluşan bir steroid ön fazından fayda görebilir.**				

Antimikrobiyal profilaksi:
Trimetoprim sulfometaksazol:. 2×1 (haftada 2 gün) (tok)
Flukonazol: 200 mg 1×1 tablet (nötropeni döneminde)
Valasiklovir:2x500 mg , tedavi süresince ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 3 ay boyunca
Proton pompa inhibitörü: 2x1 (Steriod alırken)
Allopurinol: Kemoterapiden 24-48 saat önce başlayarak 7 gün boyunca günde 300 mg (yalnızca ilk kür/döngü)
Antiemetik profilaksisi: Yüksek risklidir. (Palonosetron 1. Gün yapılır, lüzum halinde antiemetik tedaviler yapılır.
G-CSF birincil profilaksisi: 60 yaş üstü hastalar için 6. günden itibaren 5 veya 7 gün boyunca verilebilir.

Tedavi modifikasyonu				
Nötrofil x10^9/L Tedavi gününde	**Platelet x10^9/L Tedavi gününde**	**Siklofosfamid**	**Vinkristin**	**Prednizolon**
>1.5	≥100	%100	%100	%100
1.0-1.49	≥100	%75	%100	%100
0.5-1.0	50-100	%50	%100	%100
<0.5	<50	%0	%100	%100

*Filgrastim 5 µg/kg/gün; subkutan 6. günde başlayıp ANC 5000/mm^3 olana kadar uygulanır.
* Bir febril nötropeni atağı sonrasında G-CSF sekonder profilaksisini düşünün.

İLAÇ DOZ MODİFİKASYONLARI

Rituksimab
Böbrek Yetmezliği
Herhangi bir derecedeki böbrek fonksiyon bozukluğu için doz ayarlaması gerekli değildir. Hemodiyaliz, aralıklı (haftada üç kez): Diyalizle önemli ölçüde kayba uğramaz.
Karaciğer Yetmezliği
Herhangi bir dozaj ayarlaması bildirilmemiştir.
Obez Hastalarda Doz Ayarlaması
BMI ≥30 kg/m^2 : BSA'nın hesaplanması için hastanın gerçek vücut ağırlığı kullanılmalıdır.

Siklofosfamid
Böbrek Yetmezliği
CrCl ≥30 mL/dakika: Doz ayarlamasına gerek yoktur. CrCl 10- 29 mL/dakika: Normal dozun %75'i uygulanır.

CrCl <10 mL/dakika/ hemodializ: Tavsiye edilmez, eğer kaçınılmazsa %50'sini uygulanır. (haftada üç kez): Normal dozun %50 veya %75'ini uygulayın. Diyaliz günlerinde, hemodiyalizden sonra, bir sonraki hemodiyaliz seansından en az 12 saat önce uygulayın.
Karaciğer Yetmezliği
Serum bilirubini 3,1 ila 5 mg/dL veya transaminazlar >3 kat ULN: Dozun %75'ini uygulayın. Serum bilirubini >5 mg/dL: Kullanmaktan kaçının.
Obez Hastalarda Doz Ayarlaması
BMI ≥30 kg/m^2 : BSA'nın hesaplanması için hastanın gerçek vücut ağırlığı kullanılmalıdır.

*Siklofosfomid öncesi hidrasyon başlanır, Öncesi ve sonrasında Tit ile hemorajik sistit açısından takip yapılır.

Vinkristin
Böbrek Yetmezliği
Herhangi bir derecedeki böbrek fonksiyon bozukluğu için dozaj ayarlamasına gerek yoktur (%10 ila %20'si idrarla atılır). Yakın takip önerilir.
Karaciğer Yetmezliği
Serum bilirubini 1,5- 3 mg/dL veya transaminazlar normalin üst sınırının 2 -3 katı veya alkalin fosfataz artışı: Dozun %50'sini uygulayın.
Obez Hastalarda Doz Ayarlaması
BMI ≥30 kg/m^2 : Bazı protokoller vinkristin dozlarını maksimum 2 mg/doz ile sınırlandırır.

* Vinkristin motor zayıflığı veya duyusal semptomların varlığında, vinkristin'in azaltılması veya durdurulması düşünülebilir.
* Vinkristin günü flukonazol atlanır.

Vinkristin	
Grade 3 ileus ve/veya Grade 3 konstipasyon	Semptomlar çözülene kadar tüm kemoterapi durdurulur. Sonrasında vinkristin dozu %25 düzeyinde azaltılır. Uygun diyet ve azaltılmış vinkristin dozunda şikayetleri olmazsa doz arttırılabilir.
Grade 3 periferal duyusal nöropati **Grade 2 periferal motor nöropati**	Tedaviye devam edilip vinkristin dozu %25 azaltılır.
Grade 3 periferal motor nöropati	Tedaviye devam edilip vinkristin dozu %50'ye azaltılır.
Grade 4 periferal duyusal nöropati **Grade 4 periferal motor nöropati**	Vinkristin kesilir.
Prednizon	
Grade 2 duygudurum bozukluğu veya konfüzyon	Semptomlar başlangıç düzeyine dönene kadar prednisonu kesin. Sonrasında prednisonu %25 dozunda azaltın.

RİTUKSİMAB İLE İLİŞKİLİ İNFÜZYON REAKSİYONLARI

- **Ateş, titreme, ödem, baş ve boyun mukozasında konjesyon, hipertansiyon ve diğer ciddi yan etkiler için rituksimab uygulamasına ara verin.**
- Olumsuz olaylar ortadan kalktıktan sonra rituksimab uygulamasına devam ediniz.
- Çoğunlukla ilk infüzyon sırasında, genellikle ilk bir - iki saat içinde görülen infüzyonla ilişkili reaksiyonlar: Ana semptomlar ateş, titreme ve kasılmalardır. Diğer semptomlar kızarma, anjiyoödem, bronkospazm, kusma, bulantı, ürtiker/döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, boğaz tahrişi, rinit, kaşıntı, ağrı, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, dispne, dispepsi, asteni ve tümör lizis sendromunun özelliklerini içerebilir.
- Tümör yükü yüksek olan veya dolaşımda yüksek sayıda malign hücre bulunan hastalar sitokin salınım sendromu açısından risk altındadır. Bu durum ateş, titreme, titreme, ürtiker ve anjiyoödemin yanı sıra şiddetli dispne, bronkospazm ve hipoksi (genellikle infüzyondan 1-2 saat sonra ortaya çıkar) olarak ortaya çıkabilir.
- Rituksimab ile tedavi edilen hastalarda anjina pektoris veya atriyal flutter ve fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği veya miyokard enfarktüsü meydana gelmiştir. Kalp hastalığı ve/veya kardiyotoksik kemoterapi öyküsü olan hastalar yakından izlenmelidir.
- Rituksimabın ilk dozunda hipotansiyon riski nedeniyle, rituksimab infüzyonundan 12 saat önce antihipertansif ilaçların kesilmesine dikkat edilmelidir.

<u>Ateş, titreme ve kasılmalar</u>:

1. Şiddetli semptomlar durumunda rituksimab uygulamasını kesin ve şunları verin:

• Asetaminofen 650-1000 mg ateş için ağızdan/iv, rituksimab uygulaması sırasında kalıcı veya tekrarlayan semptomlarda uygulama boyunca her 4-6 saatte bir tekrarlayın.

• Difenhidramin 25–50 mg oral veya feniramin 45 mg intravenöz enjeksiyon yoluyla kaşıntı, hipotansiyon veya anjiyoödem için, kalıcı veya tekrarlayan semptomlar için, rituksimab uygulaması boyunca her 4-6 saatte bir tekrarlayın.

• Meperidin 12,5-25 mg titreme, üşüme için intravenöz enjeksiyonla her 10-20 dakikada bir tekrarlayın (genellikle >100 mg'lık kümülatif dozlara gerek yoktur; orta veya daha şiddetli böbrek fonksiyonu bozukluğu olan kişilerde tekrarlanan dozları dikkatli kullanın)

2. Rituksimab uygulaması kesintiye uğradıysa infüzyona daha önce denenen maksimum hızdan daha yavaş bir hızda devam edin. Hız artırımı, yakın izlemeyle daha küçük adımlarla yeniden denenebilir. Önerilen maksimum oran olan 400 mg/saat'i aşmayın

Alerjik bulguların (ürtiker, dil veya laringeal ödem) olmadığı nefes darlığı veya hışıltı solunum:

1. Rituksimab uygulamasını derhal kesin.
2. İntravenöz enjeksiyonla 100 mg hidrokortizon (veya eşdeğer glukokortikoid potansiyeline sahip alternatif bir steroid) verin.
3. Bir histamin (H2) reseptör antagonistini (ranitidin 50 mg, simetidin 300 mg veya famotidin 20 mg) 15-30 dakika süreyle intravenöz olarak verin.
4. Semptomlar düzeldikten sonra, yakın izlemeyle rituximab uygulamasına 25 mg/saat hızla devam edin. Uygulama oranını artırmayın.

YANIT DEĞERLENDİRMESİ VE TAKİP

Yanıt değerlendirmesi: 3-4 kürden sonra ara değerlendirme ve tedavi sonunda PET-CT ile yanıt değerlendirilir.
Takip: tedaviden sonraki ilk 2 yıl boyunca her 3 ayda bir, ve 2. Yıl sonrasında 5 yıla kadar her 6 ayda bir