

	KÖK HÜCRE NAKLİ MULTİPL MYELOM TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI- SOP-2022	DOKÜMAN NO	HMO.RH.10
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/27

A-Revize Multiple Myelom tanı kriterleri

Tanı için her iki kriterin de bulunması gereklidir. Bunlar:

1-Kemik iliği incelemesinde %10* veya daha fazla klonal plazma hücresi olması veya biyopsi ile kanıtlı kemik veya ekstramedüller plazmasitom varlığı

2-Myelom tanımlayıcı olaylardan (MTO) bir veya daha fazlasının olması

*Multiple myelom ile ilişkili myelom tanımlayıcı olay varlığında kemik iliğinde %10 un altında plazma hücre varlığında yine MM tanısı düşünülmelidir.

Myelom tanımlayıcı olaylar (MTO):

- CRAB
 - Hiperkalsemi (>11mg/dl veya üst limitten 1 mg/dl fazla olması)
 - Renal yetmezlik (Serum kreatinin >2mg/dl veya kreatinin klirensi <40 ml/dk)
 - Anemi (Hb <10 gr/dl veya Hb değerinin alt limittn 2gr/dl daha fazla düşük olması)
 - Kemik lezyonları (Kemik survey, BT veya PET CT de bir veya daha fazla litik kemik lezyonlarının olması)
- 3 spesifik biomarker (SLİM kriterleri)
 - Klonal plazma hücre oranı $\geq$ %60
 - Etkilenmiş/etkilenmemiş serum serbest hafif zincir oranı $\geq$ 100 mg/L
 - MRI >1 fokal lezyon(en az 5 mm) varlığı

B-Smoldering Multiple Myeloma tanı kriterleri

Tanı için her iki kriterin de bulunması gereklidir. Bunlar:

- Serum monoklonal protein (IgG veya ıgA) $\geq$ 3 gr/dl, veya idrar monoklonal protein $\geq$ 500 mg/24 saat ve /veya klonal plazma hücre oranı %10-60
- MTO veya amiloidoz olmamalı

C-IgM önemi bilinmeyen monoklonal gamapati(IgM-MGUS)

Her üç kriter de bulunmalıdır.Bunlar:

- Serum IgM monoklonal protein < 3gr/dl
- Kemik iliği lenfoplazmasitik infiltrasyon < %10
- Altta yatan lenfoproliferatif bir hastalığa ait olabilecek şikayet ve bulguların olmaması (Anemi, konstitüsyonel semptomlar, hipervizkozite, lenfadenopati veya hepatosplenomegali)

D-IgM dışı önemi bilinmeyen monoklonal gamapati (non-IgM MGUS)

Her üç kriter de bulunmalıdır.Bunlar:

- Serum IgM dışı (non-IgM) monoklonal protein <3gr/dl
- Klonal kemik iliği plazma hücre oranı < %10
- Plazma hücre proliferasyonu ile giden hastalıklara ait olabilecek hiperkalsemi, anemi, renal yetmezlik ve kemik lezyonları gibi son organ hasarının olmaması

E-Hafif zincir önemi bilinmeyen monoklonal gamapati (Hafif zincir MGUS)

Aşağıdaki tüm kriterleri karşılamalıdır. Bunlar:

- Anormal serbest hafif zincir oranı (FLC) (< 0.26 veya > 1.65)
- Etkilenmiş hafif zincir düzeyinde artış (FLC oranı > 1.65 ise kappa serbest hafif zincir miktarında, FLC oranı < 0.26 ise lambda serbest hafif zincir miktarında artış olması)
- İmmünifikasyonda Ig ağır zincir ekspresyonu olmamalı
- Plazma hücre proliferasyonuna ait olabilecek son organ hasarı olmamalı
- Klonal kemik iliği plazma hücre oranı < %10 olmalı
- İdrar monoklonal protein < 500 mg/24 saat olmalı

F-Soliter plazmasitom

Her dört kriter de olmalı.Bunlar:

- Kemik veya yumuşak dokuda biyopsi ile kanıtlı klonal plazma hücrelerinden oluşan soliter lezyon olması
- Klonal plazma hücre içermeyen normal kemik iliği olmalı
- Primer soliter lezyon dışında omurga ve pelvisin kemik survey ve MRI(veya CT) normal olmalı
- Lenfoplazmositer hücre proliferasyonu ile giden hastalıklara ait olabilecek hiperkalsemi, anemi, renal yetmezlik ve kemik lezyonları gibi son organ hasarının olmaması

G-Minimal kemik iliği tutulumu olan soliter plazmasitom

Her dört kriter de bulunmalıdır. Bunlar:

- Kemik veya yumuşak dokuda biyopsi ile kanıtlı klonal plazma hücrelerinden oluşan soliter lezyon olması
- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı < %10
- Primer soliter lezyon dışında omurga ve pelvisin kemik survey ve MRI(veya CT) normal olmalı
- Lenfoplazmositer hücre proliferasyonu ile giden hastalıklara ait olabilecek hiperkalsemi, anemi, renal yetmezlik ve kemik lezyonları gibi son organ hasarının olmaması

Smoldering Multipl Myelom

- Hastalar heterojen olup bir kısmı henüz MDE a sahip olmayan MM hastalarını bir kısmı ise premalign MGUS hastalarını içerir.MM a dönüşme riski ilk 5 yıl için yılda %10, sonraki 5 yıl için yılda %3 ve daha sonra %1 dir.
- SMM hastaları MM a dönüşüm riski açısından 2 gruba ayrılır.
1-Yüksek riskli hastalar (İlk 2 yıl için yıllık progresyon riski %25 olanlar)
2-Düşük risk (Progresyon riski yıllık yaklaşık %5 olanlar)

Yüksek riskli Smoldering MM kriterleri: Kemik iliği klonal plazma hücre oranı ≥ 10 ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının olması:

- Serum M protein ≥ 30 gr/L
- IgA SMM
- Etkilenmemiş diğer iki immunglobulin düzeyinde azalma
- Serum etkilenmiş/etkilenmemiş serbest hafif zincir oranı $8 \geq$ fakat <100 olması
- M protein düzeyinde progresif artış olması
- Kemik iliği klonal plazma hücre oranı %50-60 olması
- Anormal plazma hücre immüfenotipi (Kemik iliği klonal plazma hücre oranı ≥ 95 olması) ve etkilenmemiş immunglobulin izotipinin bir veya daha fazlasının azalmış olması
- t(4;14) veya 17 p delesyonu veya 1q kazanımı olması
- Periferik kanda dolaşan plazma hücre varlığı
- MR da diffüz anormallik veya bir fokal lezyon varlığı
- PET CT de altta yatan osteolitik kemik lezyonu olmaksızın artmış tutulumun eşlik ettiği fokal lezyon varlığı

MM tedavisi, SMM hastalarının küçük bir grubunda (çok sayıda risk faktörüne sahip olan özellikle de monoklonal proteinde progresif artış bulunan hastalar için) düşünülmelidir.

M protein: Ölçülebilir hastalık miktarı serum için $\geq 1\text{g/dL}$ ve/veya idrar için $\geq 200\text{ mg/24}$ saattir. M protein düzeyi, serum ve idrar protein elektroforezi ile takip edilir. Tedavi alan hastalarda ayda bir, tedavisi kesilen hastalarda 3-4 ayda bir değerlendirilir.

Ölçülebilir M protein yokluğunda, FLC oranının anormal ve etkilenmiş FLC düzeyi $\geq 100\text{ mg/L}$ olması durumunda, hasta takibinde serum serbest hafif zincir düzeyi kullanılır.

Durie-Salmon Evreleme Sistemi

Evre 1	Aşağıdakilerin hepsine sahip olan hastalar 1. Hemoglobin $>10\text{g/dl}$ 2. Serum kalsiyum: normal veya $< 12\text{ mg/dl}$ 3. İskelet grafi ler: normal veya tek soliter plazmasitom 4. Düşük M-komponent üretim hızı a. IgG değeri $< 5\text{ g/dl}$ b. IgA değeri $< 3\text{ g/dl}$ c. İdrarda hafi f-zincir $<4\text{ gr / 24 saat}$
Evre 2	Evre I'e de evre III'e de uymayan hastalar
Evre 3	Aşağıdakilerden herhangi birine sahip olan hastalar 1. Hemoglobin $<12\text{mg/dl}$ 2. Serum kalsiyum $> 12\text{ mg/dl}$ 3. Yaygın litik kemik lezyonları 4. Yüksek M komponent üretim hızı a. IgG değeri $>7\text{ g/dl}$ b. IgA değeri $>5\text{ g/dl}$ c. İdrarda hafi f-zincir $>12\text{g/24 saat}$

Durie BG, Salmon SE, Cancer. 1975;36:842–854.

Serum kreatinine göre alt evreler:

A: $< 177\text{ }\mu\text{mol/l}$ ($<2\text{mg/dl}$) B: $>177\text{ }\mu\text{mol/l}$ ($>2\text{mg/dl}$)

Evrelere göre ortanca sağkalım:

IA: 61 ay IIA,B: 55 ay IIIA: 30 ay IIIB: 15 ay

Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS)

Evre I	Serum albumin $\geq 3.5\text{ g/dL}$ Serum beta-2-microglobulin $< 3.5\text{ mg/L}$
Evre II	ISS Evre I ve Evre III kriterlerini karşılamaması

Evre III	Serum beta-2-microglobulin > 5.5 mg/L
----------	---------------------------------------

ISS ye göre ortanca genel sağkalım: Evre I: 62 ay Evre II: 44 ay Evre III: 29 ay

Revize Edilmiş Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) (R-ISS)

Evre I	Serum albumin $\geq$ 3.5 g/dL Serum beta-2-microglobulin < 3.5 mg/L Yüksek risk sitogenetik olmaması Serum LDH düzeyinin normal olması
Evre II	ISS Evre I ve Evre III kriterlerini karşılamaması
Evre III	Aşağıdaki her iki özelliğinde olması -Serum beta-2-microglobulin >5.5 mg/L -Yüksek riskli sitogenetik [t(4;14), t(14;16), veya del(17p)] veya serum LDH düzeyinin yüksek olması

Evre I: Ortanca sağkalıma ulaşamamış Evre II: 83 ay Evre III: 43 ay

5-TEDAVİ YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Tam yanıt (CR)	- Serum ve idrar İFE negatiftir - Var olan herhangi bir yumuşak doku plazmasitomunun kaybolması - Kemik iliği plazma hücre oranı < %5
Sıkı tam yanıt (sCR)	Aşağıdaki tüm kriterler sağlanmalıdır. Bunlar: - Tam yanıt kriterleri olmalı - FLC oranı normal olmalı - İmmünohistokimya veya 2-4 renkli akım sitometri ile saptanabilen klonal plazma hücreleri olmamalı
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	- Sadece İFE ile saptanabilen serum veya idrar M proteini mevcut olup, protein elektroforezinde M protein saptanmamalı veya - Serum M proteinde $\geq$ %90 azalma ile birlikte idrar M proteini <100 mg/24 saat olmalı
Kısmi yanıt (PR)	- Serum M proteinde $\geq$ %50 azalma ve 24 saatlik idrar M proteinde $\geq$ %90 azalma olması veya < 200 mg/24 saat olması - Eğer serum ve idrar M protein ölçülemiyorsa M protein kriteri yerine;

	etkilenmiş ve etkilenmemiş FLC arasındaki farkta $\geq$ %50 azalma olması gerekmektedir Hem serum ve idrar M protein hemde serum FLC ölçülemiyorsa, eğer başlangıçta kemik iliği plazma hücre oranı $\geq$ %30 ise, kemik iliğindeki plazma hücre oranında $\geq$ %50 azalma M protein yerine kullanılır
Stabil hastalık (SD)	Tam yanıt, çok iyi kısmi yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerinden hiçbirini karşılamamalıdır.
Progresif hastalık (PD)	Aşağıdakilerden herhangi birisinde en az %25 artış olmalıdır.Bunlar: - Serum M protein (Mutlak artış $\geq$ 0.5 gr/dl olmalı) ve/veya - İdrar M protein (Mutlak artış $\geq$ 200 mg/24 saat olmalı) ve/veya - Ölçülebilen serum veya idrar M protein yoksa,etkilenmiş ve etkilenmemiş FLC arasındaki fark (Mutlak artış $\geq$ 10 mg/dl olmalı) - Hem serum ve idrar M proteini hemde serum FLC ölçülemiyorsa, kemik iliği plazma hücre oranı (Mutlak oran $\geq$ %10 olmalı) - Yeni bir kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmasitomu gelişimi veya daha önceden olan kemik lezyonu veya yumuşak doku plazmasitomunda boyut artışı olması - Sadece plazma hücre hastalığı ile ilişkilendirilebilecek hiperkalsemi gelişimi (Düzeltilmiş serum kalsiyum miktarı $>$ 11.5 mg /dl olması)

İlave yanıt kriterleri:

Minimal yanıt (MR)	- Serum M proteinde $\geq$ %25 fakat $\leq$ %49 azalma olması ve 24 saatlik idrar M proteinde %50-%89 azalma olması - Yukardakine ilaveten, eğer bazalde mevcutsa, yumuşak doku plazmasitomunda %25-%49 azalma olması gereklidir - Litik kemik lezyonlarının sayısı ve boyutunda artış olmamalı (Kompresyon farktürü gelişmesi yanıtı dışlamaz)
İmmünofenotipik tam yanıt	Katı tam yanıt kriterlerine ilaveten multiparametrelili akım sitometri (4 ten fazla renkli) ile minimum bir milyon kemik

	iliği hücresi içinde klonal plazma hücresi saptanmamalı
Moleküler tam yanıt	Tam yanıt kriterlerine ilaveten ASO-PCR negatif olmalı

6- TEDAVİDE KULLANILAN AJANLAR VE TEDAVİ ALGORİTMALARI

1) Klasik ajanlar: Kortikosteroidler (Prednizon, metilprednizolon, deksametazon), alkilleyici ajanlar (melfalan, siklofosfamid), antrasiklinler (doksorubisin, lipozomal doksorubisin).

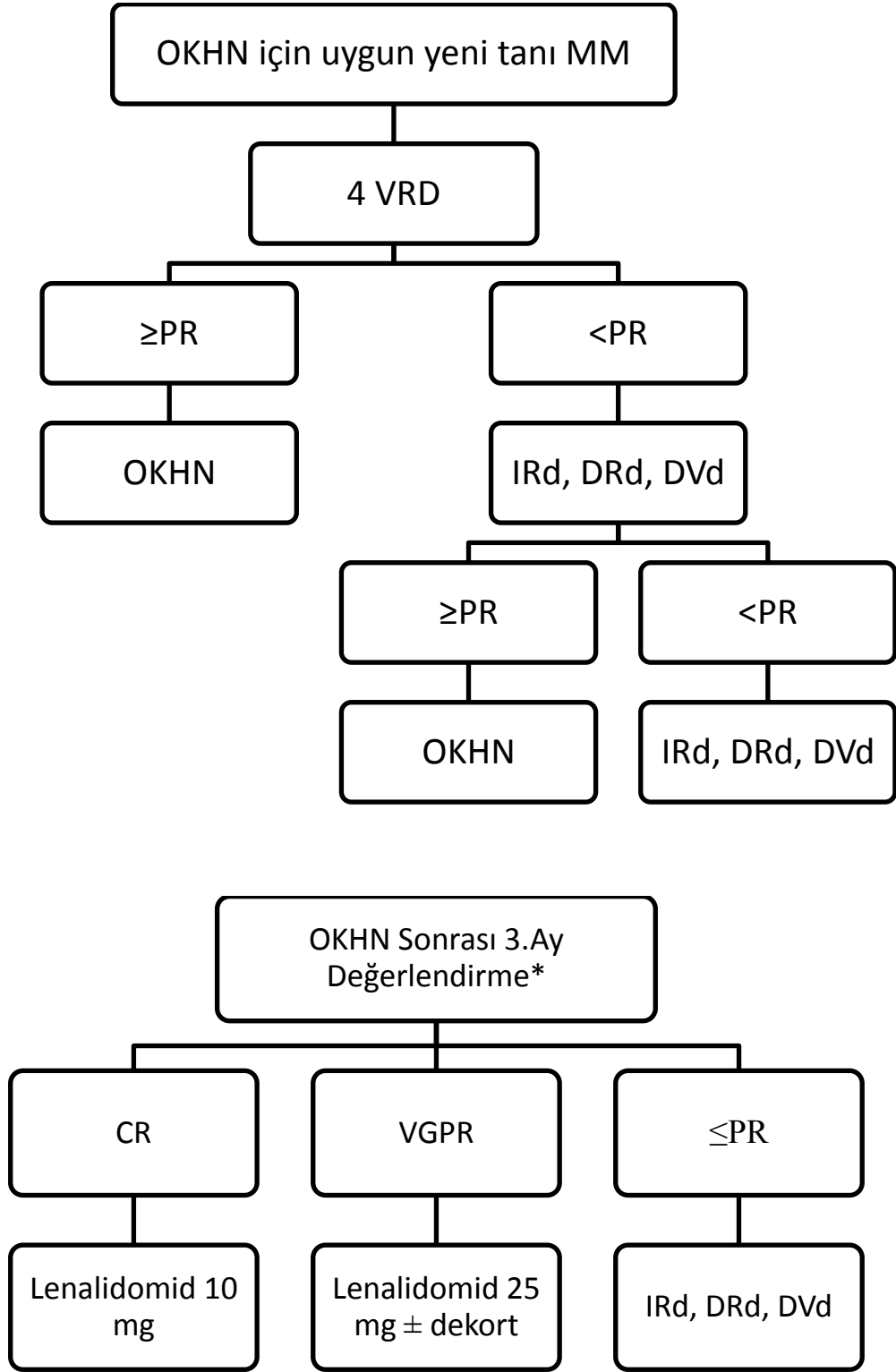
2) Yeni ajanlar

İmmünmodulator ilaçlar (IMiDler)	Talidomid, lenalidomid, pomalidomid
Proteasome inhibitörleri:	Bortezomib, karfilzomib ve ixazomib
Monoklonal antikorlar :	Daratumumab (anti CD38) Elotuzumab (Anti SLAMF7)
Histon deasetilaz inhibitörü	Panobinostat
Selinexor	
CAR-T	

Yeni tanı MM hastasında tedavi planlaması: aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığında hastalar OKHN için uygun bulunmamaktadır. Bunlar:

- Yaş >77
- Direk bilirubin >2 mg/dl
- ECOG PS 3 veya 4 (kemik ağrısı olmaksızın)
- NYHA Evre 3 veya 4 KKY

A-OKHN için uygun hastalarda tedavi yaklaşımı



*OKHN sonrası 3. ay değerlendirmesinde:

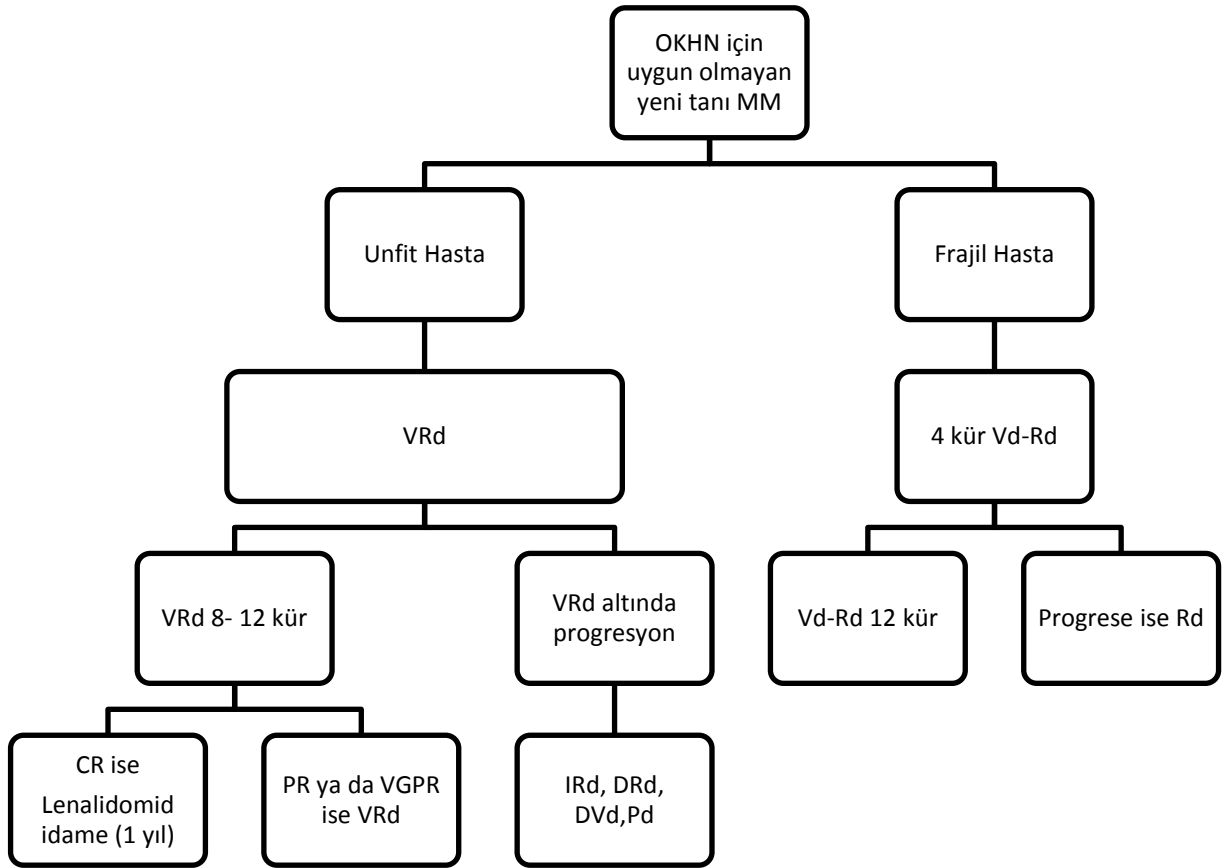
- MM parametreleri (serum Ig G,A,M, serum ve 24 saatlik idrarda sebest kappa,serbest lambda, b2 mikroglobulin, protein elektrofrezi, immünifikasyon testleri)

- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi,
- FISH , daha önce pozitif sitogenetik anomalisi olan hastalarda FISH,
- Konvansiyonel sitogenetikte anomali izlenen vakalarda konvansiyonel sitogenetik istenmesi,
- PET-BT

Yeni tanı MM

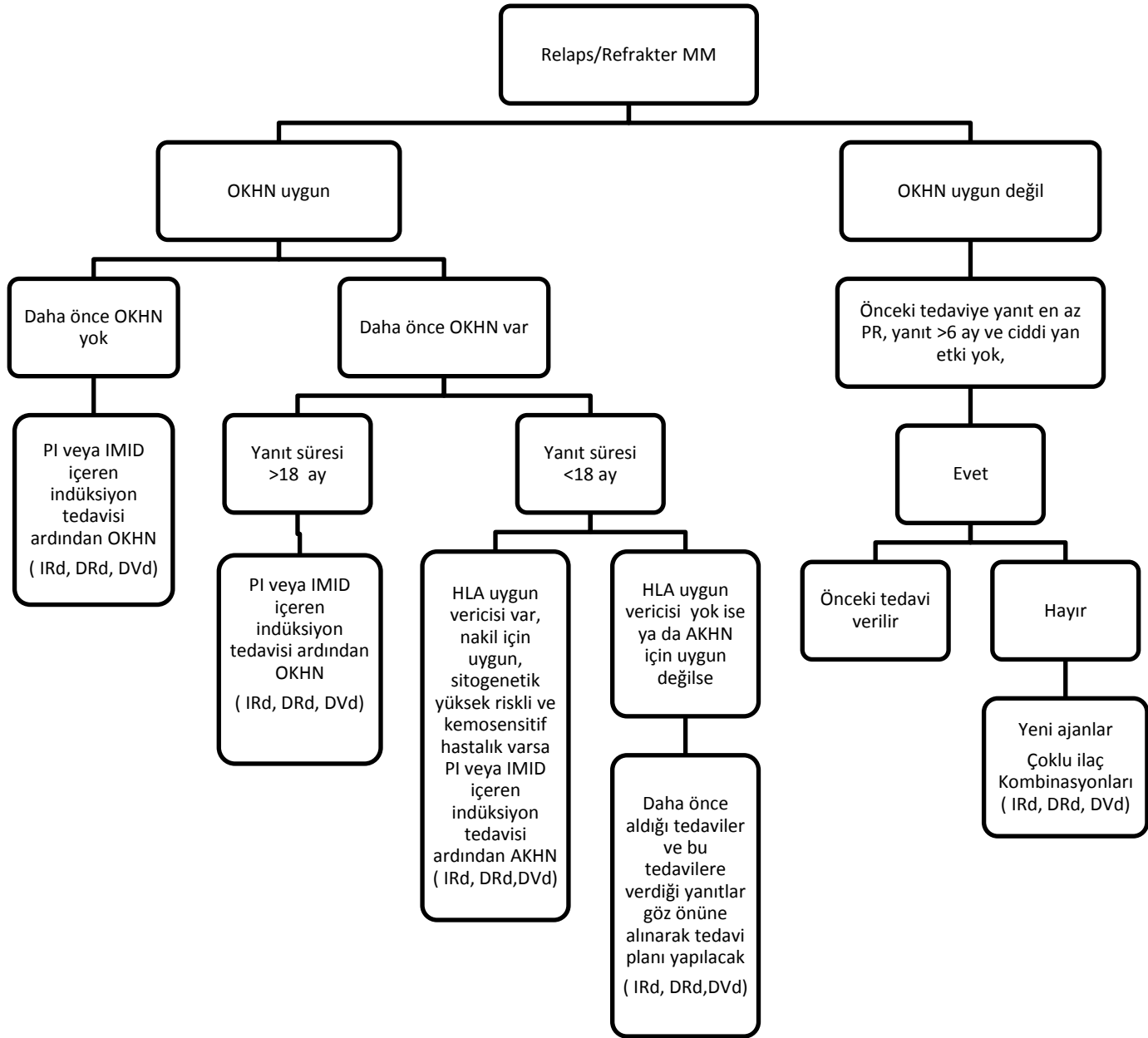
- Aktif , semptomatik hastalık var ve acil tedavi ihtiyacı varsa deksametazon 40 mg/gün 1-4, 9-12 ve 17 -20.günler uygulanacak.
- Tanı anında böbrek yetmezliği varsa tedaviye Veldex ile başlanacak, gfr> 20 ise VCD ile başlanabilir. (1,4,8,11 bortezomib dozunda) .
- OKHN sonrası VGPR elde edilen hastalar için lenalidomid 25 mg/gün başlanacak. Takiplere göre 25mg dozuna çıkılabilir.

B-OKHN için uygun olmayan hastalarda tedavi yaklaşımı



- Frail(düşkün) hasta($\text{Yaş} \geq 75$ ve ciddi komorbidite varsa) :Deksametazon haftada bir 20 mg uygulanacak

Relaps / Refrakter MM da Tedavi



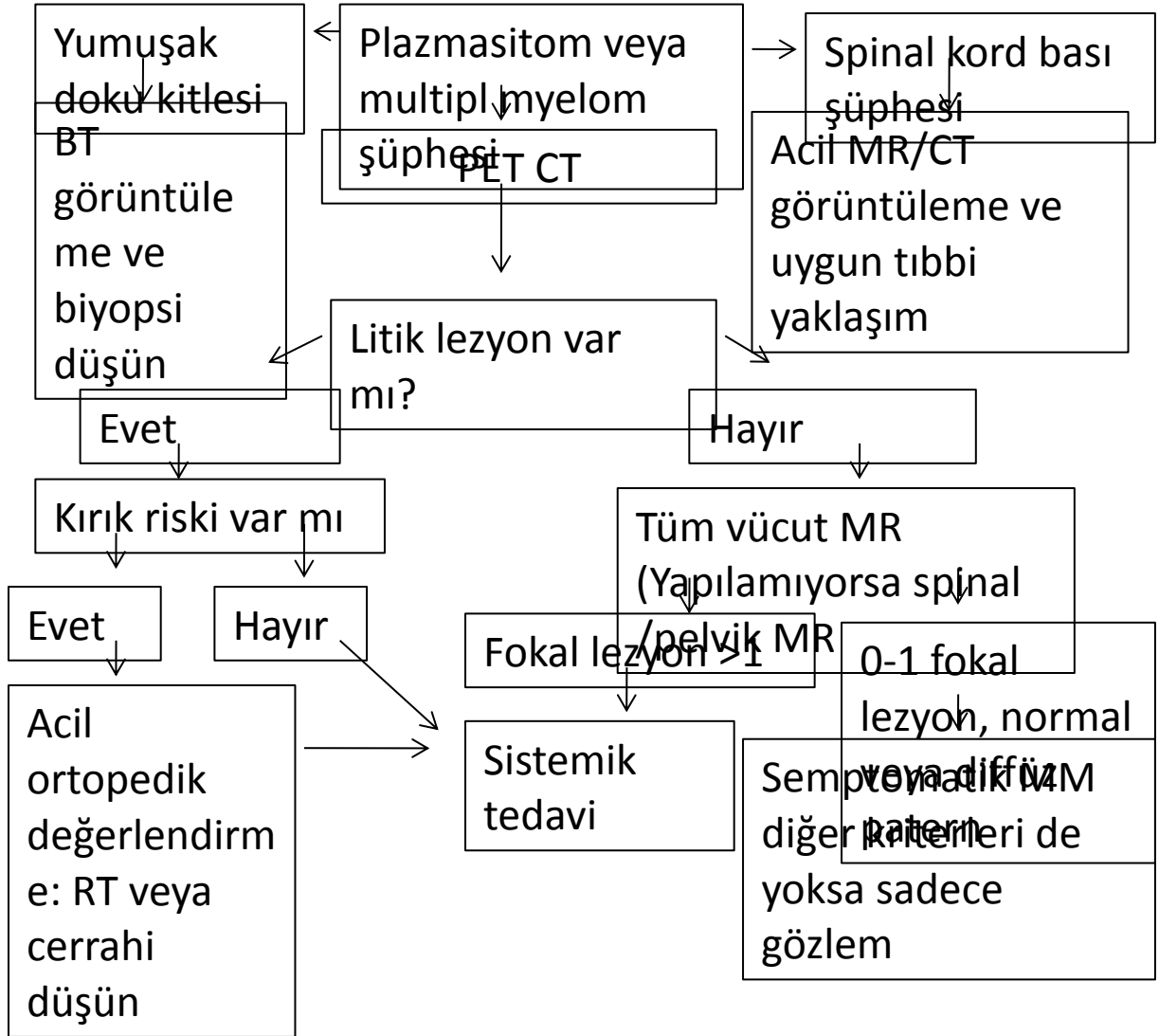
Plazma hücreli lösemi

7- MULTİPL MYELOM İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

1. Kemik lezyonları

- MM da litik kemik lezyonlarının tanısında yeni standart yaklaşım tüm vücut düşük yoğunluklu BT dir (kliniğimizde bunun yerine PET BT kullanılmaktadır). Yapılamıyorsa konvansiyonel kemik survey yapılır.
- Asemptomatik olup PET BT ile litik kemik lezyonu olmayan hastalarda 1 den fazla fokal lezyon olup olmadığını gösterme için tüm vücut MR (yapılamıyorsa spine ve pelvik MR) yapılmalıdır.

PET/CT PET/BT



MM da kemik lezyonlarının önlenmesi ve tedavisi

a.Bisfosfonat

1. Antimyeloma tedavisine ilaveten tüm hastalara Zoledronik asit (ZA)(4 haftada bir 4 mg) veya pamidronat (4 haftada bir 90 mg 2-4 saat) ile 2 yıl boyunca tedavi edilmelidir.

2. MM ile ilişkili olmayan osteoporoz veya vertebral kırık varlığında, asemptomatik olan hastada osteoporoz dozunda bisfosfonat kullanılmalıdır (ZA , 5 mg/yıl).
3. ZA sürekli kullanılmalıdır. Bununla birlikte, VGPR veya daha iyi yanıt elde edilen hastalarda sürekli ZA kullanımı 3 ayda bir 5 yıla kadar devam edilir.
4. Pamidronatın sürekli kullanımını destekleyen bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle pamidronat 2 yıl kullanılmalıdır. Devamı doktorun kararına bırakılır.
5. Hipokalsemiyi önlemek için BP kullanan tüm hastalar D vit ve kalsiyum desteği almalıdırlar (400 IU Vit D3/gün ve 600 mg kalsiyum/gün). Myelom tedavisi sırasında yıllık D vitamini ölçümü yapılmalıdır.
6. ZA ve pamidronat kullanımı sırasında akut tübüler hasar ve renal fonksiyonlarda bozulma görülebilir. İntravenöz her BP kullanımı öncesi CrCl hesaplanmalıdır. CrCL 30-60 ml/dk ise ZA dozu azaltılmalı ama süresi değiştirilmemelidir. Pamidronat doz azaltımına gerek yok fakat 4 saatlik infüzyon şeklinde verilmelidir. CrCl 30 ml/dk nın altında olan hastalara ZA ve pamidronat kullanılmamalıdır. CrCl 12 ml/dk nın üzerinde olanlara klodranat verilebilir. Böbrek fonksiyonları bozulan hastalarda CrCl bazal değer %10 una kadar düzeline kadar BP tedavisi kesilmelidir. Böbrek fonksiyonlarında düzelme ihtimali olmayan kronik dializ tedavisi alan hastalar aylık BP tedavisi alabilirler. Renal fonsiyonları düzelme ihtimali olan dializ tedavisi gören hastalar, dializ ihtiyacı ortadan kalkana ve Crcl 30 ml/dk nın üzerine çıkıncaya kadar BP tedavi verilmemelidir. BP tedavisi öncesi diş muayenesi yapılmalı ve major dental problemler (diş çekimi, diğer travmatik dental işlemler) çözülmelidir . Yeni tanı bir hastada dental girişim yapılmışsa yara yeri iyileşmesi sağlanmışsa BP başlanabilir. Çene osteonekrozu varlığında BP kesilmelidir, endikasyon dışı onay alınarak osteonekroz gelişen vakalarda denosumab verilebilir.
7. Bisfosfanat kullanımı 2 yıl süreyle önerilmektedir. 2 yıl sonunda hasta CR ise devam edilmesi önerilmemektedir. VGPR ya da PR ise tedaviye 3 ayda bir devam edilir. Daha önce bisfosfonat tedavisi kesilen bir hastada MM nüks olmuşsa tekrar başlanması önerilmektedir.

Kreatinin Klirensine göre Zoledronik asit doz ayarlaması

Kreatinin klirensi (ml/dk)	mg/gün (3-4 haftada bir)
>60	4
50-60	3.5
40-49	3.3

30-39	3
-------	---

Kreatinin Klirensine göre klodranik asit doz ayarlaması

Kreatinin klirensi (ml/dk)	mg/gün
50-80	1600
30-50	1200
10-30	800

b. Radyoterapi

MM da radyoterapi endikasyonları:

- Soliter plazmasitom
- Semptomatik spinal kord kompresyonu (Plazmasitom ilişkili)
- Çok ağrılı litik kemik lezyonları
- Patolojik kırık önlenmesi

Soliter plazmositom varlığında radyoterapi öncesinde kök hücre mobilizasyonu yapılır.

c. Balon kifoplasti ve vertebroplasti

Sıklıkla ağrılı vertebral kompresyon fraktürü tedavisi için kullanılır.

d.Cerrahi

Endikasyonları:

- Uzun kemiklerin fiks patolojik kırıkları
- Stabil olmayan spinal kırık varlığında aksial iskeleti tamir etmek için
- Kemik parçalarının spinal kanal içinde olduğu spinal kord kompresyonu

4.Periferik nöropati

- Hem hastalığın kendisine hem de tedaviye (bortezomib,talidomid) bağlı gelişebilir.
- MM ilişki nöropati çoğunlukla sensorial veya sensorimotor olup sıklıkla simetrik parestezi, nabızsızlık, yanma, güçsüzlük şeklindedir. Sıklıkla düşük şiddetli fakat bazen hayatı tehdit edici boyutlarda olabilir.
- Talidomid ilişkili nöropati genellikle kümülatif, doz bağımlı ve kalıcıdır ve bazen tedavi bittikten sonra ortaya çıkabilir.

- Bortezomib ilişkili nöropati; doz, uygulama şeması ve uygulama yolu ile ilişkili olup çoğunlukla geçicidir. Sıklıkla distalden başlar ve proksimale doğru ilerler.
- Kalsiyum kanal blokörleri (gabapentin, pregabalin), sodyum kanal blokörleri (oxcarbazepine), SSRI (duloxetine) özellikle ağrılı nöropati tedavisinde etkilidirler.

Öneriler:

- İlaç ilişkili nöropatide doz modifikasyonu yapılması altın standarttır.
- Bortezomib dozu haftada iki yerine tek uygulanması, subkutan uygulama ve 1.3, 1 ve 0.7 mg/m² ile polinoropatide azalma sağlanabilmektedir.
- Nöropati skoru için Total nöropati skoru kullanılmalıdır.

National Cancer Institute (NCI) periferik nöropati için toksisite derecelendirmesi

	Periferik duysal nöropati evresi
1	Belirti yok: Parestezi veya derin tendon refleks kaybı
2	Orta derecede belirti var: Günlük yaşamda cihaz ilişkili uzuv beceri kaybı
3	Ağır derecede belirtiler: Günlük yaşamda kişisel bakım işlevlerinde zorluk çekme
4	Hayati tehlike oluşturan sonuçlar: Acil müdahale gereksinimi
5	Ölüm
	Nöropatik ağrı evresi
1	Hafif derecede ağrı
2	Orta derecede ağrı: Günlük yaşam işlevleri yapılabilir, uzuvlarda cihaz ilişkili beceri kaybı vardır, ağrı azaltıcı gerekir
3	Ağır derecede ağrı: Günlük yaşamda kişisel bakım işlevlerinde zorluk çekme
4	Maluliyet, kalıcı hasar

5. Enfeksiyon

- MM da enfeksiyon riski artmış olup major ölüm nedenidir (Bakteriyel enfeksiyon riski 7 kat viral enfeksiyon riski 10 kat artmıştır).
- MM da enfeksiyona en sık neden olan ajanlar; H.influenza, streptococcus pneumonia, gram negatif basiller, influenza ve herpes zoster dir
- Enfeksiyon nedeni: MM ilişkili nedenler(B, T, NK ve dendritik hücre fonksiyon bozukluğu) tedavi ilişkili nedenler ve yaş rol alır.

Öneriler:

- İnfluenza virusuna karşı hem hasta hem de yakınlarına aşı önerilmektedir. Benzer şekilde *H. influenza* ve *S. Pnomoni*'ye karşı aşılama önerilmektedir fakat antikor oluşumu suboptimal immün yanıt nedeniyle garanti değildir .
- Proteozom inhibitör bazlı tedavi alan tüm hastalara veya OKHN/AKHN sırasında herpes zoster profilaksisi için valasiklovir 2 x 500 mg tablet önerilmektedir . Antiviral ajana PI kesildikten sonra 6 hafta daha devam edilmesi önerilmektedir.
- Nötropeni süresince profilaktik antifungal (flukonazol 200 mg/gün) başlanır.
- Profilaktik immünglobulin kullanımı rutin olarak önerilmemektedir fakat ciddi tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonu olanlarda ve hipogamaglobulinemisi olanlarda faydalı olabilir.

6.Venöz Tromboemboli IMPEDE VTE skoru

Multipl Myelomlu hastalarda venöz tromboemboli riskleri

Hasta ilişkili risk faktörleri	Hastalık ilişkili risk faktörleri	Tedavi ilişkili risk faktörleri
İleri yaş	MM (VWF, FVIII ve fibrinojen düzeyinde artış APC rezistansı, protein S düzeyinde azalma vb).	Yüksek doz deksametazon
Obezite (VKI $\geq$ 30 kg/m ²)	Büyük tümöral kitle	Dokсорubisin
VTE öyküsü	Hipervizkozite	Çoklu kemoterapi
Santral venöz kateter		Eş zamanlı EPO uygulaması
Eşlik eden hastalıklar (DM, enfeksiyon, kalp hastalığı,kronik böbrek yetmezliği)		Yeni ajanlar(özellikler IMID ler)
Cerrahi girişim, anestezi, travma, hastanede yatış, immobilizasyon		
Kalıtsal trombofili		

Venöz tromboemboli açısından risk faktörüne göre yaklaşım

Risk faktörü	Koruma
≤ 1	Aspirin 100 mg
≥ 2	DMAH (En azından ilk 4-6 ay)

Öneriler:

- IMID ile tedavi edilecek hastalar VTE açısından risk değerlendirmesi yapılmalı ve tedavi süresince uygun antikoagulasyon yapılmalıdır.
- Düşük riskli hastalar için (Risk faktörü yok veya en fazla 1 tane mevcut) kontrendikasyon olmadıkça 100 mg aspirin yeterlidir. Diğer hastalar için LMWH veya tam doz warfarin kullanılmalıdır.
- LMWH en az 4 ay süreyle kullanılmalıdır daha sonra aspirin profilaksisine geçiş yapılabilir.
- VTE gelişmişse tedavisi ulusal veya uluslararası klavuzlara göre yapılmalıdır. Tam doz antikoagulasyona rağmen VTE gelişmiş ise klinisyen sorumlu ilacı kesmeyi gözönünde bulundurmalıdır.

7. Ağrı

- Hafif ağrılar için, parasetamol, 1 gr günde 4 defaya kadar önerilmektedir.
- MM da non steroid antiinflamatuvar ajanlardan kaçınılmalıdır.
- Hafif-orta ağrı kontrolü için oral tramadol veya kodein kullanılabilir.
- Kronik orta veya şiddetli ağrılar için fentanil veya buprenorfin patch veya oksikodon önerilmektedir.
- Şiddetli kronik ağrılar için sinir blokajı yapılabilir bu şekilde haftalar, aylar veya süresiz ağrı kontrolü sağlanabilir.
- Akut şiddetli ağrı için, subkutan opioid (oksikodon veya morfin) yapılabilir.
- Opioid kullanan hastalara aynı zamanda laksatif verilmelidir.
- Kronik ağrısı olan tüm hastalar aynı zamanda kalsiyum kanal blokörü (gabapentin veya pregabalin), sodyum kanal blokörü (oxcarbazepine, lidokain) veya SSRI inhibitörü (duloxetine veya amitriptilin) açısından değerlendirilmelidir.

8.MM ilişkili acil durumlar

b.Hiperkalsemi

- Konfüzyon, koma, renal yetmezlik, poliüri, konstipasyon, kas güçsüzlüğü, QT kısalması, pankreatit

-SF ile hidrasyon

-İdrar çıkışı yeterli değilse furosemid

-Zolendronik asit

-Steroid

c.Renal yetmezlik

-> 3 L/gün SF

-Hiperkalsemi, sepsis ve hiperüriseminin etkin tedavisi

-Nefrotoksik ilaçlardan kaçın (NSAID, aminoglikozid)

-Hemodiyaliz etkili

-Bifosfonat: doz ayarı

d.Spinal kord basısı

- Ağrı, parestezi, kas güçsüzlüğü, sfinkter disfonksiyonu, felç

-Dekzametazon 40 mg/gün D1-4

-Plazmasitoma: acil RT (en az 30 Gy-10 seans)

-Kemik basısı: cerrahi dekompresyon

-Sistemik tedavi başlanmalıdır

A.Proteozom inhibitörleri

1.Bortezomib

Periferik nöropati derecesine göre Bortezomib ilişkili yan etki yönetimi

Periferik nöropati derecesi	Yönetim

Evre 1	Müdahele edilmez
Evre 1 ve ağrı olması veya Evre 2	Bortezomib dozu 1,0 mg/m ² /gün olarak azaltılır
Evre 2 ve ağrı olması veya Evre 3	Bortezomib kesilir Belirtiler düzelene kadar beklenir Belirtiler tamamen kaybolursa bortezomib yeniden doz haftada bir 0,7 mg/m ² /gün olarak başlanır
Evre 4	Bortezomib tamamen kesilir

Bortezomib ilişkili trombositopeni yan etki yönetimi

Trombositopeni derecesi	Yönetim
Siklusun 1. günü Myelosupresif ajan ile birlikte kullanılıyor <70.000/mm ³	Bortezomib ertelenir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Trombosit sayısı >70.000/mm ³ e ulaşırsa bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır.
Myelosupresif ajan ile birlikte kullanılmıyor <25.000/mm ³	Bortezomib ertelenir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Trombosit sayısı >50.000/mm ³ ulaşırsa bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır
	Gerekirse trombosit transfüzyonu yapılır. Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopenide uygulanmayablinir
Siklusun 1. gününden sonraki bortezomib günleri <25.000-30.000/mm ³	Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır Trombosit sayısı >50.000/mm ³ ulaşırsa bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopenide uygulanmayablinir

Bortezomib ilişkili nötropeni yan etki yönetimi

Nötropeni derecesi	Yönetim
Siklusun 1. günü	G-CSF (primer veya sekonder koruma) verilir

Myelosupresif ajan ile birlikte kullanılıyor <1000/mm ³	Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Nötropeni düzelince melfalan dışı bir kombinasyon veriliyorsa bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır. VMP tedavisinde ise önce melfalan dozu daha sonra bortezomib dozu azaltılır. Melfalan dozu ilk azaltma 0.18 mg/kg (7.5 mg/m ²) Bortezomib dozu ilk azaltma:1,3 mg/m ² haftada bir Sonraki melfalan dozu azaltma:0.13 mg/kg (5 mg/m ²) sonraki bortezomib dozu azaltması:1 mg/m ² /hafta
	Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopenide uygulanmayabilmir
G-CSF kullanmasına rağmen nötrofil <500/mm ³ veya grade 2-3 enfeksiyon varsa	Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Nötrofil >1000/mm ³ oluncaya kadar beklenir. Melfalan dışı bir kombinasyon veriliyorsa bortezomib bir doz azaltılmış olarak yeniden başlanır. VMP tedavisinde ise önce melfalan dozu daha sonra bortezomib dozu azaltılır. Melfalan dozu ilk azaltma 0.18 mg/kg (7.5 mg/m ²) Bortezomib dozu ilk azaltma:1,3 mg/m ² haftada bir Sonraki melfalan dozu azaltma:0.13 mg/kg(5 mg/m ²) sonraki bortezomib dozu azaltması:1 mg/m ² /hafta
	Bu kurallar yaygın kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopenide uygulanmayabilmir
Siklusun 1. gününden sonraki bortezomib günleri Alkille edici ajanlar ile birlikte kullanılıyor <750/mm ³ Veya diğer ajanlarla birlikte kullanılıyor <500/mm ³	Bortezomib kesilir. Haftada bir kan sayımı yapılır. Nötropeni düzelince bortezomib bir doz azaltılmış olarak tekrar başlanır.

Bortezomib ile ilişkili müdahale gerektiren diğer yan etkiler

Grade 2 kusma (24 saatte 2-5 kez)	Bortezomib dozu azaltılır
Grade 3 ve 4 kusma (24 saatte 6-10 kez veya >10 kez)	Bortezomib kesilir. Grade 2 ye gerilerse bortezomib dozu azaltılmış olarak tekrar başlanır

Enfeksiyon Grade 3-4 (ağır derecede-hayatı tehdit eden)	Herpes Zoster için atıvral koruma verilmelidir Uygun tedavi verilir bortezomib dozu azaltılır
Hipotansiyon	Hidrasyon Antihipertansif doz ayarlaması Miineralokortikoid veya semptomimetik gerekli olabilir

Yaşa bağlı bortezomib doz ayarlaması

Yaş	≤65 yaş	65-75 yaş	≥75 yaş	Diğer doz azaltımları
Bortezomib dozu	1.3 mg/m ² haftada iki kez	1.3 mg/m ² haftada iki veya bir kez	1.3 mg/m ² haftada bir kez	1-0.7 mg/m ² haftada bir kez

Bortezomib uygulaması ile ilgili özel durumlar:

- **Böbrek yetmezliği:** Diyaliz uygulanan hastalarda diyalizden 2-3 saat sonra yapılmalıdır
- **Karaciğer yetmezliği:** Hafif derecede(KCFT ≤2.5 kat) doz değiştirilmeyebilir. Orta ve ağırderecede karaciğer hasarında başlangıç dozu 0,7 mg/m² önerilmekte olup sonraki kürlerde 1 mg/m² ye yükseltilebilir.Duruma göre 0.5 mg/m² doz artımı yapılabilir.

2. Karfilzomib

- Hematolojik (Trombositopeni, nötropeni, Kardiak yan etkiler, Akut solunum yetmezliği, Venöz tromboemboli, Fetal anomali

Karfilzomib yan etkilerine yaklaşım

Yan etki	Müdahele
Nötropeni Mutlak nötrofil sayısı < 0.5 x10 ⁹	İlaca ara verilir. Haftalık kan sayımı yapılır. G-CSF kullanılabilir. Mutlak nötrofil sayısı >0.5 x10 ⁹ olduğunda karfilzomibe aynı dozda devam edilir. Takiplerde nötrofil sayısı <0.5 x10 ⁹ düştüğünde tekrar aynı tedbirler alınır ve ilaca 1. doz düzeyi azaltımı yapılarak başlanır.
Trombositopeni Trombosit sayısı < 10x10 ⁹ /l veya	İlaca ara verilir. Antikoagülan kesilir.Trombosit sayısı ≥10x10 ⁹ /L döndüğünde ve/veya kanama kontrol altına

trombositopeni ilişkili kanama olması	alındığında aynı dozda devam edilir.Takiplerde trombosit sayısının tekrar $< 10 \times 10^9/L$ düşmesi durumunda aynı tedbirler alınır ve ilaca 1. doz düzeyi azaltımı yapılarak başlanır.
Renal toksisite Serum kreatininde başlangıca göre ≥ 2 kat artış Serum kreatinin klirensi < 15 ml/dk veya klirenste başlangıca göre $\leq 50\%$ azalma olması	İlaça ara verilir ve renal fonksiyonların takibi yapılır.Toksisite ilaca bağlı ise ve renal fonksiyonlarda bazal seviyenin $\geq 25\%$ i kadar düzelme olmuşsa karfilzomibe 1 doz düzeyi azaltım yapılarak başlanır.Toksisite ilaca bağlı değilse doz ayarlaması doktorun kararına göre yapılabilir.Diyaliz tedavisi altındaki hastalarda ilaç, diyaliz işleminden sonra uygulanmalıdır. 1 doz düzeyi azaltımı: Karfilzomib dozunun 27 mg/m^2 den 20 mg/m^2 ye ya da 20 mg/m^2 den 15 mg/m^2 ye düşürülmesidir.

3.İksazomib

İksazomib dozları ve yan etki yönetimi

Önerilen başlangıç dozu*	İlk doz azaltma	İkinci doz azaltma	İlacı kes
4mg	3mg	2.3mg	

*Orta-ciddi karaciğer yetmezliği olanlar, ciddi böbrek yetmezliği ya da diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu 3mg dır.

İksazomib + lenalidomid+ deksametazon tedavisi için doz modifikasyonları

Yan etki	Yönetim
Trombositopeni	- PLT $< 30 \times 10^9/L$ ise iksazomib ve lenalidomid kes. - Takipte PLT $> 30 \times 10^9/L$ çıkınca günde bir defa bir sonraki düşük doz düzeyinden lenalidomid tekrar başlanır.İksazomib aynı dozdan devam edilir. - Tekrar PLT $< 30 \times 10^9/L$ ise iksazomib ve lenalidomid kes.

	Takipte $PLT >30 \times 10^9/L$ çıkınca bir sonraki düşük doz düzeyinden İksazomib tekrar başlanır. Lenalidomid aynı dozdan devam edilir.
Nötropeni	- Takipte nötrofil $<0,5 \times 10^9/L$ olursa iksazomib ve lenalidomid kesilir. Kılavuzlara göre G-CSF eklenebilir. - Takipte nötrofil $>0,5 \times 10^9/L$ çıkınca günde bir defa bir sonraki düşük doz düzeyinden lenalidomid tekrar başlanır.İksazomib aynı dozdan devam edilir. - Tekrar nötrofil $<0,5 \times 10^9/L$ olursa ise iksazomib ve lenalidomid kes. - Tekrar takipte nötrofil $>0,5 \times 10^9/L$ olursa çıkınca bir sonraki düşük doz düzeyinden İksazomib tekrar başlanır. Lenalidomid aynı dozdan devam edilir.
Döküntü* (grade 2 ya da 3)	- Döküntü grade 1 ya da daha az bir düzeye gerileyene kadar lenalidomidi kes. - Düzelme sonrasında, tekrar lenalidomidi bir sonraki düşük doz düzeyinden başla. - Eğer Grade2 ya da 3 döküntü tekrar oluşursa, hem iksazomib hem lenalidomidi ,döküntü grade 1 ya da daha az bir düzeye gerileyene kadar kes. - Düzelme sonrasında iksazomibi bir sonraki düşük doz düzeyinden başla, lenalidomidi aynı dozdan devam et. - Grade 4 döküntü tedaviyi sonlandır.
Periferel Nöropati	<u>Ağrılı Grade 1 ya da Grade 2</u> - Periferel nöropati ağrısız grade 1 ya da daha az bir düzeye gerileyen kadar İksazomib kes. - Düzelme sonrası iksazomibi aynı dozdan devam et. <u>Ağrılı Grade 2 ya da Grade 3</u> - İksazomibi kes, hekimin takdirine göre, toksisiteler

	genellikle hastanın bazal düzeyine ya da Grade 1 ya da daha az bir düzeye dönmektedir. • Düzeltme sonrası iksazomibi bir sonraki düşük doz düzeyinden başla. • Grade 4 nöropati tedaviyi sonlandır.
Diğer hematolojik olmayan yan etkiler (grade 3 ya da 4)	• İksazomibi kes, hekimin takdirine göre, genellikle hastanın bazal düzeyine ya da Grade 1 ya da daha az bir düzeye dönmektedir. • Eğer iksazomib ilişkili olduğu düşünülüyorsa, düzeltme sonrasında bir sonraki düşük doz düzeyinden iksazomibin başlanamsı önerilir.

*Grading based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE)

Version 4.03

B)İmmünmodulavatuvar ilaçlar

a)Talidomid

Talidomid ilişkili periferik nöropati ve doz ayarlaması

Periferik nöropati derecesi	Yönetim
Evre 1 parestezi, güç kaybı ve/veya refleks kaybı, ağrı yok, işlev kaybı yok	Müdahale edilmez, yakından izlenir, belirtiler kötüleşirse doz azaltılabilir ama genellikle gerekli olmaz.
Evre 1 ve ağrı var veya Evre 2 (işlev kaybı var ama günlük aktivite yapılabilen)	Yakından izlenir, belirtiler gerilemez veya kötüleşirse tedavi kesilir. Nöropati evre 1 veya daha iyiye gerilerse ve hastalık açısından fayda sağlayacak ise ilaç yeniden başlanır
Evre 2 ve ağrı var veya Evre 3	Tedavi kesilir
Evre 4	Tedavi kesilir

b)Lenalidomid

Lenalidomid yan etki yönetimi

Yan etki	Yönetim
----------	---------

Trombositopeni nötropeni	/	Nötrofil sayısı <1,0x10 ⁹ /L ve/veya trombosit <75x10 ⁹ /L veya plazma hücreleri tarafından kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olarak trombosit <30x10 ⁹ /L ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır. İzlemde trombosit sayısı <30x10 ⁹ /L altına düşer ise tedaviye ara verilir.Haftalık tam kan sayımı yapılır.Takipte PLT >30x10 ⁹ /L çıkınca günde bir defa bir sonraki düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.Takip eden her düşüşte bu uygulama tekrarlanır fakat doz 5mg/günün altına düşülmez. İzlemde nötrofil <0,5 x10 ⁹ /L olursa tedaviye ara verilir. Haftalık kan sayımı yapılır.Nötrofil sayısı ≥0.5x10 ⁹ /L olunca günde bir defa bir sonraki düşük doz düzeyinden tekrara başlanır.Takip eden her düşüşte bu uygulama tekrarlanır fakat doz 5mg/günün altına düşülmez.
Anemi		EPO yerine eritrosit transfüzyonu önerilir
Kardiyovasküler		KAH riski en aza indirilmelidir
Deri		Ağır derecede (Steven-Johnson, toksik epidermoliz) ise tedavi kesilir ve bir daha başlanmaz. Diğer durumlarda deri bulgusuna göre ara ara kesilebilir lokal veya sistemik steroid verilebilir
Troid		TSH ile izlenir

Böbrek yetmezliği derecesine göre lenalidomid doz ayarlaması

Kreatinin klirensi (ml/dk)	Lenalidomid dozu (mg)
≥50	Tam doz (25 mg)
30-50	10 mg
<30, diyaliz gerekmeyen	Günaşırı 15 mg
<30, Son dönem böbrek yetmezliği, diyaliz	5 mg(diyaliz günlerinde, diyaliz sonrası)

Multipl myelomda doksameton ve yaş ile ilişkili doz değişiklikleri

İlaç	≤ 65 yaş	65-75 yaş	≥75 yaş
Doksameton	40 mg 1-4 ve 15-18. günlerde ilk 4 siklus boyunca	40 mg/gün haftada bir	20 mg/gün haftada bir

Pomalidomid yan etki yönetimi

Yan etki	Müdahale
----------	----------

Nötropeni Mutlak nötrofil sayısı < 0.5 x109/L veya febril nötropeni	İlaça ara verilir. Haftalık kan sayımı yapılır. G-CSF kullanılabilir. Mutlak nötrofil sayısı >1 x109/L olduğunda Pomalidomid 3 mg/gün dozunda tekrar başlanır. Takiplerde nötrofil sayısı <0.5 x109/L ye her düştüğünde ilaca ara verilir. Mutlak nötrofil sayısı >1 x109/L olduğunda Pomalidomide bir önceki dozdan 1 mg daha düşük dozla tekrar başlanır.
Trombositopeni Trombosit sayısı < 25x109/L	İlaça ara verilir. Antikoagülan kesilir.Trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ döndüğünde pomalidomid 3 mg/gün tekrar başlanır. Takiplerde trombosit sayısı <25 x109/L ye her düştüğünde ilaca ara verilir. Trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olduğunda Pomalidomide bir önceki dozdan 1 mg daha düşük dozla tekrar başlanır.

Pomalidomid dozu 1 mg/güne düştükten sonra yan etki gelişen olgularda pomalidomid kesilmelidir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde pomalidomid ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Deksmetazon ile kombinasyonu sırasında hem arteriel hem de venöz trombozlar bildirilmiştir. risk durumuna göre antikoagülasyon önerilmektedir.

Multipl myelomda yeni ilaçlar ve doz değişiklikleri

Doz değişikliği	Bortezomib	Talidomid	Lenalidomid
Tam doz	1.3 mg/m ² haftada 2 kez ,21 günde bir 1,4,8,11.günler	200 mg/gün	25 mg(1-21.gün) 28 günde bir
İlk azaltılmış doz	1.3 mg/m ² haftada bir, 35 günde bir, 1,8,15,22.günler	100 mg/gün	15 mg(1-21.gün) 28 günde bir
İkinci azaltılmış doz	1.0 mg/m ² haftada bir, 35 günde bir, 1,8,15,22.günler	50 mg/gün	10 mg(1-21.gün) 28 günde bir
Üçüncü azaltılmış doz	0.7 mg/m ² haftada bir, 35 günde bir, 1,8,15,22.günler		5 mg(1-21.gün) 28 günde bir
Doz değişikliği	Pomalidomid	Karfilzomib	
Tam doz	4 mg(1-21 gün) 28 günde bir	1. kürde 1 ve 2. günler 20 mg/m ² /gün tolere edilirse sonra 27 mg/m ² /gün 1,2,8,9,15,16. günler 28 günde	

İlk azaltılmış doz	3 mg(1-21 gün) 28 günde bir	20 mg/m ² /gün 1,2,8,9,15,16. günler 28 günde bir
İkinci azaltılmış doz	2 mg(1-21. gün) 28 günde bir	15 mg/m ² /gün 1,2,8,9,15,16. günler 28 günde bir