

	KÖK HÜCRE NAKLİ POLİSİSTEMİ VERA TANI ve TEDAVİ YAKLAŞIMI – SOP -2020	DOKÜMAN NO	HMO.RH.12
		İLK YAYIN TARİHİ	02.10.2023
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	1/18

Kapsam: Bu SOP; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji Kliniğinde takip edilen Polisitemi Vera tanılı tüm hastaların tanı, takip ve tedavisini kapsar.

Sorumlular: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Servisinde çalışan tüm doktorlar

Kısaltmalar:

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
IWG-MRT : Uluslararası Çalışma Grubu
ELN: European Leukemia Net
KMPH: Kronik Myeloproliferatif Hastalık
ET: Esansiyel Trombositoz
PV: Polisitemi Vera
PMF: Primer Myelofibrozis
PV-MF : Polisitemi Veraya ikincil Myelofibrozis
ET-MF: Esansiyel Trombositoya ikincil Myelofibrozis
WHO: World Health Organization
PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi
ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
AKHN: Allogeneik kök hücre nakli

GENEL BİLGİLER

Polisitemi vera, eritrositozun ön planda olduğu myeloproliferatif bir neoplazidir. Ortalama medyan yaşı 7.dekat olmakla birlikte %5 vaka 40 yaş altı görülür. Kadınlara göre erkekleri biraz daha fazla etkiler. İnsidansı yıl başına 100.000 de 1,1 vakadır. Ortalama genel sağ kalım 13,7 yıldır. 10 yıllık post PV-MF riski %10 dur.

1. TANI

Eritropoetin düzeyinde düşüklük olan bir hastada sekonder polisitemi nedenleri ekarte edildiğinde ve ailede eritrositoz öyküsü de yoksa PV tanısı düşünülmelidir.

PV Tanı Kriterleri (WHO 2016)
MAJÖR ÖLÇÜTLER
1. Hemoglobin erkek için >16,5 g/dL, kadın için >16 g/dL veya hematokrit erkek için >%49 kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi
2. Yaşa göre hipersellüler ve pleomorfik, olgun megakaryositler (büyüklüklerinde farklılıklar) ile birlikte üç serinin myeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği
3. JAK2 mutasyonu varlığı
MINÖR ÖLÇÜT
1. Normalin altında serum eritropoetin düzeyi

Tanı için 3 majör ölçütün tamamı veya ilk 2 majör ölçüt ile minör ölçütün varlığı gerekir.

Blood, 19 May 2016, volume 127, number 20

2. AYIRICI TANI:

Polisitemisi olan bir hasta başvurduğunda mutlaka tam kan sayımı tekrarlanmalıdır. Geçici olarak plazma volümünü azaltan durumlarda hemoglobin değeri yüksek çıkabilir. Hemoglobin konsantrasyonundaki yükseklik devam ediyorsa hipoksemi açısından arteriyel oksijen satürasyonu (SaO₂) bakılmalıdır. SaO₂ %92'nin altında ise kardiyak veya pulmoner nedenlerin araştırılması gerekir. PV ayırıcı tanısını yaparken sekonder polisitemi yapan nedenler dışlanmalıdır. Aşağıda sekonder polisitemi nedenleri sıralanmıştır:

I- Konjenital Polisitemi Nedenleri

- Düşük 2,3-bifosfogliserat düzeyi
- Otonom yüksek eritropoetin üretimi (Chuvash tip polistemi, VHL mutasyonu)
- Otozomal dominant polisitemi (EPO reseptör mutasyonları) dahil
- Mutant yüksek oksijen-affinite hemoglobin
- Konjenital methemoglobinemi
- HIF2A (EPAS1) mutasyonu
- Prolin hidroksilaz (EGLN1) mutasyonu

II- Akkiz Polisitemi Nedenleri

A- Arteriyel hipoksemi

- Yüksek rakımda yaşamak
- Kronik akciğer hastalığı

- Uyku apnesi ve hipoventilasyon sendromları
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı
- Karbonmonoksit zehirlenmesi

B- Renal Hastalıklar

- Hidronefroz
- Renal tümörler
- Renal arter stenozu
- Renal kistler
- Renal transplantasyon sonrası Wilms tümörü

C- Solid Tümörler

- Bronşial karsinomlar
- Lenfomalar
- Menenjiomlar
- Adrenal tümörler
- Uterin myomlar
- Serebellar hemanjiomlar
- Over tümörleri
- Feokromasitoma

D- Bazı İlaçlar ve maddeler

- Epoetin alfa
- Darbopoetin alfa
- androjenler
- Nikel
- Kobalt

E- Karaciğer Hastalıkları

- Siroz
- Androjenler
- Hepatomalar
- Hepatitler

Pearson TC, Messinezy M, Pathol Biol (Paris). 2001;49:170–177. den modifiye edilmiştir.

WHO sınıflamasına göre Overt (belirgin) Myelofibrozis, Prefibrotik faz Myelofibrozis, post ET/PV myelofibrozis, Esansiyel Trombositoz ve diğer myeloproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

3.TANI ANI RUTİNLERİ

1.Hikaye ve Fizik Muayene

-B semptomlarının (**ateş**:3 hafta boyunca $>38^{\circ}\text{C}$ olup enfeksiyon ile ilişkilendirilmemeli, **gece terlemesi**:1 ay normal oda ısısında atletini ıslatacak düzeyde terleme, enfeksiyon ile ilişkilendirilmemeli **kilo kaybı**: son 6 ayda, açıklanamayan bir şekilde, vücut ağırlığının $>10\%$ 'undan fazlasının kaybı) ve kaşıntı, halsizlik, kemik ağrısı,yorgunluk, abdominal rahatsızlık gibi konstitüsyonel semptomların sorgulanması,

- Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) kriterlerine göre performans status belirlenmesi,
- Hastaların ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların kaydedilmesi, kardiyovasküler risk faktörlerinin sorgulanması,
- Kanama ve tromboz öyküsünün sorgulanması,
- Lenf nodları, dalak ve karaciğer boyutlarını kapsayacak şekilde sistemik muayenenin yapılması,
- 2.Tam kan sayımı, biyokimya, sedimantasyon, LDH, C-Reaktif Protein gönderilmesi,
- 3.FISH veya RT-PCR ile BCR-ABL varlığının dışlanması,
- 4. Serum EPO düzeyi gönderilmesi- kan transfüzyon tarihine dikkat edilmesi,
- 5.Serum demir durumunun değerlendirilmesi,
- 6. JAK2, CALR ya da MPL sürücü mutasyonları için genetik testlerin gönderilmesi,
- 7.Yüksek moleküler riski belirlemek için ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1 mutasyonlarının gönderilmesi,
- 8.Periferik yaymanın değerlendirilmesi,
- 9.Koagulasyon testleri (PT, aPTT, Fibrinojen)nin çalışılması,
- 10.Trombosit sayısının $>1.000 \times 10^9/L$ yüksekliğinde plazma von Willebrand Faktör Antijen(VWFA) ölçümü, von Willebrand Ristosetin Kofaktör aktivite ölçümünün yapılması,
- 11.Viral markerların (HbsAg, Anti Hbs, Anti HbcIgG, Anti HCV ve Anti HIV) çalışılması,
- 12.Kan grubu belirlenmesi,
- 13. PAAG çekilmesi,
- 14.Splenomegali varlığında portal sistemin değerlendirilmesi amacıyla Abdomen USG ve ilaveten portal-splenik ve hepatik ven Dopler USG yapılması, gerekli durumlarda abdomen tomografi çekilmesi,
- 15. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi-trikrom ve retikulin boyalarıyla boyanması,

16. EKG, EKO ve tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu,
17. Semptom yükünün değerlendirilmesi için MPN-SAF TSS (MPN 10) testinin uygulanması,
18. Ruxolutinib tedavisi öncesi PPD bakılması

4.RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

PV kısa dönemde mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere trombotik komplikasyonlar riski taşır. Kanama riski de vardır. Fibrozis ve lösemik transformasyon riski genelde hastalığın ileri döneminde görülmektedir. Trombotik komplikasyonların 2/3 ü arteryel, 1/3 ü venöz tromboz olarak görülmektedir. Tromboz riski yaş > 65 olması ve daha önce tromboz öyküsüyle artmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara tüketimi) bütün hastalarda kontrol altında tutulmalıdır, çünkü tromboza katkı sağlayabilirler. Artmış JAK2 allel yükü de trombozla ilişkisi bulunmuştur. Lökositoz; tromboz gelişimi ve total sağkalım açısından risk faktörüdür. Kanama oranları, tromboza göre düşüktür, multifaktöryel sebepler neden olabilir. Trombositoz, trombozdan ziyade kanama riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bazı vakalarda kazanılmış von Willebrand hastalığı oluşabilir. Antiplatelet ve antikoagülan tedavi kanama riskini artırabilir, cerrahi sonrası %8 lere varan kanama oranları bildirilmiştir.

PV; kronik bir hastalıktır, AKHN dışında kür şansı yoktur; ancak transplantasyon blastik faza dönüşüm dışında düşünülmez. Modern çağda; yaş, lökosit sayısı ve trombozis öyküsüne göre hayat beklentisi yaklaşık 11 ile 28 yıl arasında değişmektedir. MF ve AML de olduğu gibi, ek somatik mutasyonlar(ASXL 1,IDH,SRSF2) oluşumu genel sağ kalımı düşürmektedir.

PV risk faktörlere bağlı Sağkalım	
Yaş	>67 (5 puan)
	57-66 (2 puan)
	<57 (0 puan)
Lökositoz	>15x10 ⁹ /L (1 puan), <15x10 ⁹ /L (0 puan)
Tromboz Öyküsü	Evet (1 puan) , Hayır (0 puan)

Risk grupları	Düşük risk (0) :27,8 yıl
	Orta risk (1-2): 18,9 yıl
	Yüksek risk (≥ 3) : 10,9 yıl

Tefferi A et al, Leukemia. 2013;27:1874–1881.

5. MUTASYON ANALİZLERİ

JAK2 V617F ve JAK2 ekzon 12 mutasyonları tanı anında bakılmalıdır.

PV hastalarının %95'inden fazlasında JAK2 V617F mutasyon varlığı gösterilmiştir. %1-2 vakada JAK2 ekzon 12 mutasyonu gösterilmiştir.

CALR ve MPL mutasyonları neredeyse hiç görülmez.

6. TEDAVİ

GENEL YAKLAŞIM:

Tromboembolik komplikasyonlar ve hastalığın miyelofibroz veya akut lösemiye ilerlemesi PV'nin en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tedavi hedefleri semptomların rahatlatılması, yeni/tekrarlayan trombozun engellenmesi ve transformasyonu ertelemek/engellemektedir. Mevcut tedavi seçenekleriyle şu an transformasyonun engellenmesi güçtür. Tedavi planı yaparken trombotik komplikasyonların gelişimi açısından hastanın risk grubu belirlenir. Ancak semptoma yönelik tedaviler de entegre edilmelidir.

Tedavi planı yaparken trombotik komplikasyonların gelişimi açısından hastanın risk grubu belirlenir. 60 yaşın üstünde olmak veya daha önce arteriyel/venöz tromboz öyküsü varlığı yüksek risk faktörleri olarak kabul edilir ve sitoredüktif ilaçlarla tedavi endikasyonu vardır.

Risk kategorisi	Yaş >60 veya tromboz öyküsü	Tedavi önerisi
Düşük	Yok	Flebotomi ¹ Düşük doz aspirin ²

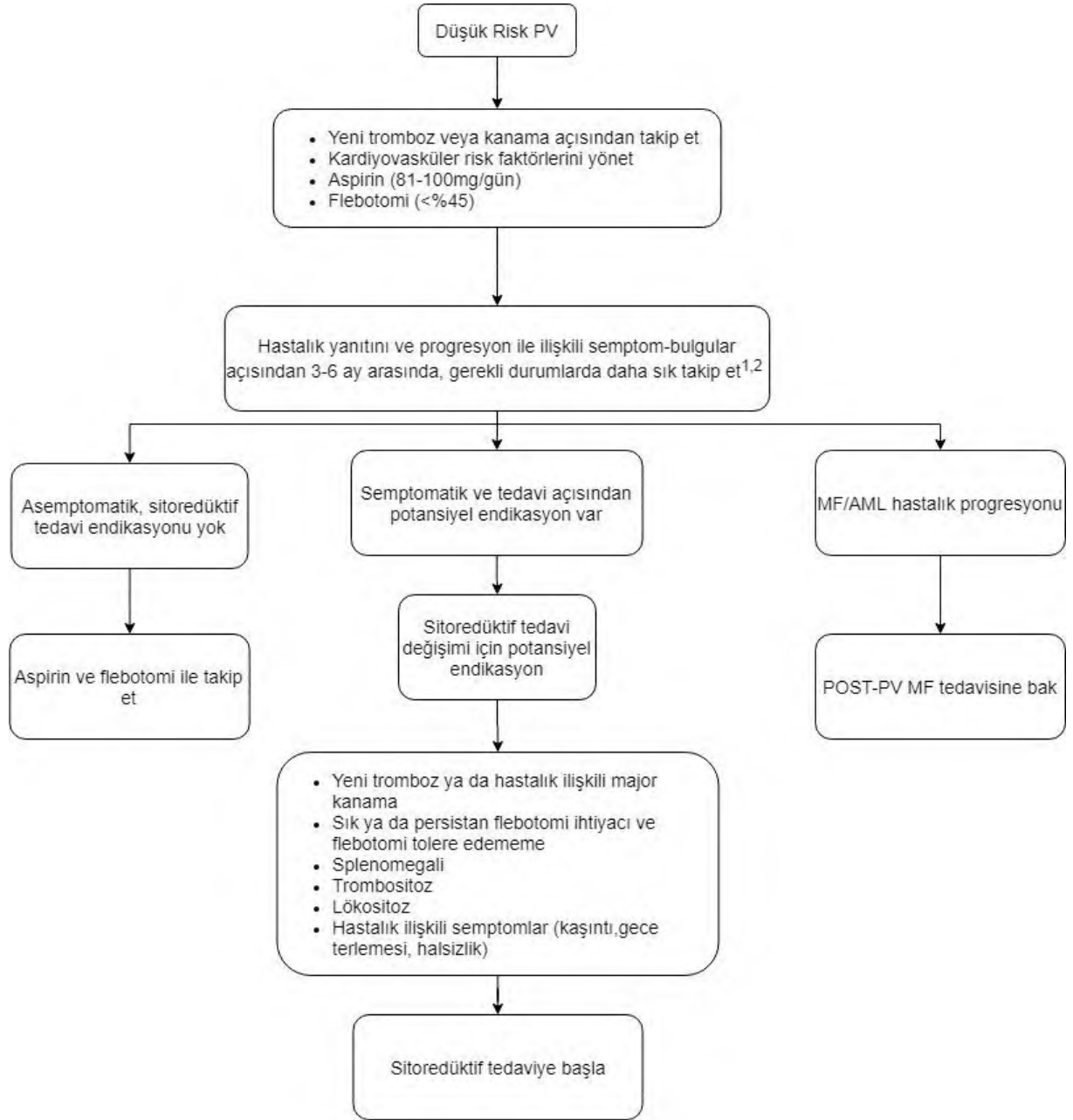
Yüksek	Var	Sitoredüktif tedavi Düşük doz aspirin ^{2,3} Gerekirse flebotomi
--------	-----	--

¹ Erkeklerde ve kadınlarda hematokrit <%45 tutulmalıdır

² Mikrovasküler bozukluklardan kaynaklanan akut semptomların (özellikle eritromelalji) kontrolü için aspirinin önerilenden daha yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir

³ Tromboz tipine bağlı olarak düşük doz aspirin yerine anti-koagülan tedavi verilebilir

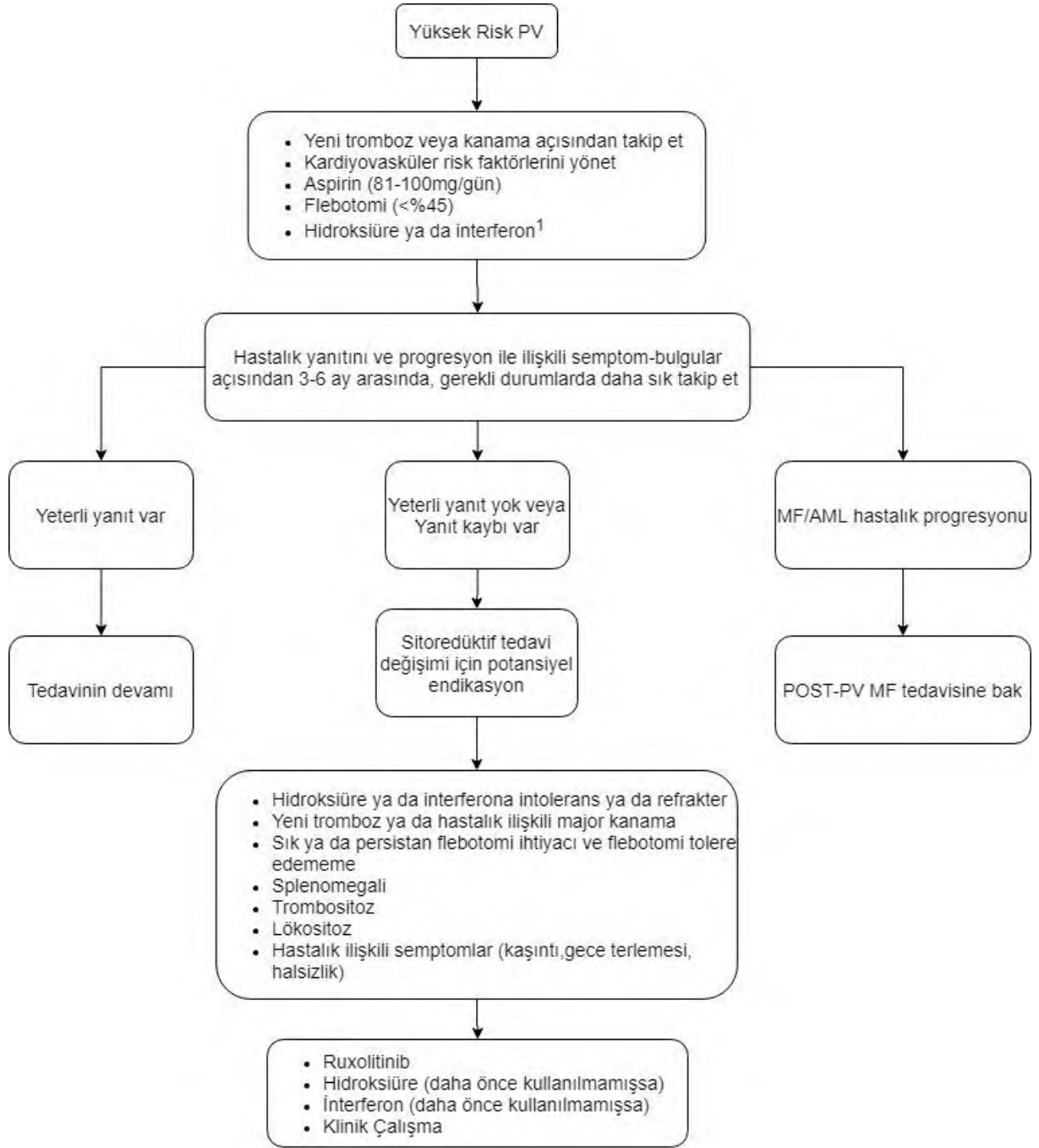
DÜŞÜK RİSK PV YÖNETİMİ



¹ MPN TAF skoru ile semptom yükünü belirle

² Hastalık progresyonu düşünülüyorsa, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tekrarlanır.

YÜKSEK RİSK PV YÖNETİMİ



¹ Interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a ya da peginterferon alfa 2b, daha genç hastalarda ya da sitoredüktif tedavi ihtiyacı olan gebe hastalarda kullanılabilir.

HEMATOKRİT KONTROLÜ:

PV de köşe taşı tedavidir. Komplike olmamış PV hastalarının başlangıç tedavi yaklaşımı genellikle flebotomidir. Hematokrit artışıyla orantılı olarak tromboz riski de artmaktadır. Flebotomide amaç hematokrit değerini normal fizyolojik düzeye yakın tutabilmektir. Hedeflenen hematokrit değeri erkeklerde % 45, kadınlarda % 42'nin altında tutmaktır. Kardiyovasküler ölüm ve tromboz olayları 4 kat oranında azalmıştır. Flebotomi sonucu demir eksikliğine bağlı reaktif trombositoz görülebilir, klinik araştırmalarda trombohemorajik risk durumu tam olarak belirlenmemiştir. Demir replasmanı, hematokrit seviyesini artıracığı için yapılmamalıdır.

60 yaş altında ve daha önce tromboemboli öyküsü olmayan PV hastalarında tek başına haftada bir veya iki kez yapılan flebotomilerle başvuruındaki yakınmaların hızlıca giderilmesi mümkün olabilmektedir. Daha sonra flebotomi sıklığının süresi açılabilir.

ANTIPLATELET TEDAVİ:

Düşük doz aspirin 81-100 mg aspirin ile flebotomi tedavisinin ve destek tedaviyle birlikte kullanımı kardiyovasküler ölüm ve tromboz olayını azalttığı gösterilmiştir. Düşük doz aspirin tedavisiyle majör kanama rastlanmamıştır.

Düşük doz aspirin çoğu hastada eritromelalji ve vazomotor semptomlara iyi gelmektedir.

Klopidogrel veya diğer antiplatelet ilaçlarının yeri yeterince tanımlanmamıştır.

SİTOREDÜKSİYON:

Sitoredüktif tedavi tipik olarak yüksek vasküler riskli hastalarda (>60 yaş üstü ve/veya tromboz öyküsü) endikedir. Diğer endikasyonları arasında flebotomiye zayıf yanıt, progresif lökositoz, semptomatik splenomegali, hayat kalitesini bozan kontrol altına alınamayan semptomlardır.

NOT: Sitoredüktif tedavilerin hiçbirisi başlangıçta var olan miyelofibrozu veya bu fibrozun ilerlemesini engellememektedir.

Hidroksiüre:

Sitoredüktif tedavi endikasyonu olan hastalarda ilk seçilecek ajandır. Tromboz riskini azaltır, trombosit sayısını, dalak boyutlarını ve sıklıkla artmış metabolik semptomları düzeltir. Uzun süreli hidroksiüre tedavisi alan hastalarda AML/MDS gelişme riski, klorambucil, 32P, pipobroman, and busulfana göre düşük olarak gözükmemektedir. Hidroksiürenin mutajenik ve lökomojenik etkisi hala tartışmalı bir konu olması nedeniyle genç erişkinlerde tercih edilmemektedir. Hidroksiürenin diğer yan etkileri sitopeniler, gastrointestinal sistemde rahatsızlık ve nadiren mukokutanöz ülserlerdir.

Hidroksiüreye direnç/intolerans aşağıdaki ölçütlerin en az birini gerektirir.

1. En az 2 gr/gün dozunda 3 aylık hidroksiüre tedavisine rağmen 600,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısı,
2. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısı ile birlikte 2,500/ μ L'den düşük lökosit sayısı,
3. Herhangi bir hidroksiüre dozunda 400,000/ μ L'den yüksek trombosit sayısına rağmen 10 gr/dL'den düşük hemoglobin,
4. Herhangi bir hidroksiüre dozunda bacak ülserleri veya diğer kabul edilemeyecek mukokutanöz manifestasyonlar,
5. Hidroksiüre ile ilişkili ateş.

Interferon:

Klinik uygulamalı tedavi şemalarında özellikle genç erişkinlerde sitoredüksiyon gerektiren durumlarda front line(1.cil sıra) tedavi seçeneklerinden birisidir.

Kısa ve uzun etkili IFN lar eritrositoz, lökositoz ve trombositozu kontrol altına alabilirler.

IFN α , hastaların büyük kısmında klinik ve moleküler yanıtlarda ciddi olarak iyileşme gösterebilmekte ve tolerabilitesi yüksektir.

Uzun etkili peg IFN α 2a başarılı bir şekilde kullanılabilir.

Özellikle gebelikte veya gebelik planlayan teratojenik potansiyeli olmaması nedeniyle ilk tercih edilmesi gereken ajandır.

Tedaviye uyumun zor olması, depresyon, halsizlik, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi yan etkiler ve yüksek maliyet ilacın pratikte kullanımını kısıtlasa da gebelik planlayan kadınlarda, diğer ilaçları tolere edemeyen veya diğer ilaçlara yanıt alınamayan hastalarda kullanılabilmektedir. Kaşıntı yakınması olan hastalarda da yararlı olabilir.

Alkilleyici ilaçlar:

Klorambusil ve busulfan gibi alkilleyici ajanlar PV'de genellikle AML/MDS riskini arttırdığından kullanılmamaktadır. Diğer sitoredüktif tedavilere dirençli, beklenen yaşam süresi kısa olan yaşlı hastalarda 2 hafta aralıklı olarak verilen busulfan tedavisi faydalı olabilmektedir. Klorambusile benzer bir şekilde radyoaktif fosfor (32P) özellikle alkilleyici ajanlarla veya hidroksiüre ile kombine edildiğinde hematolojik veya non hematolojik malignitelerde artışa neden olmuştur.

JAK İNHİBİSYONU:

Ruxolitinib, 1.sıra hidroksiüre gibi sitoredüktif tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalarda 2.sıra tedavi endikasyonu almıştır. Dalak boyutunu azaltmada ve hematokrit kontrolünde etkilidir. Konstitusyonel semptomların giderilmesinde etkindir. Trombozu azalttığına dair yayınlar mevcuttur. Kaşıntı semptomlarının giderilmesinde etkindir.

TROMBOEMBOLİK KOMPLİKASYONLARIN PROFLAKSİ VE TEDAVİSİ:

Trombotik komplikasyonlar, akut tromboz yönetimi ile yönetilmelidir. PV hastalarında akut trombotik olay geliştiğinde sistemik antikoagülan verilmelidir. PV hastaları tromboza yatkınlığı artıran doğum kontrol hapları, sigara ve hormon yerine koyma tedavisinden kaçınmalıdırlar. Tromboembolik olayların ilerleme ve tekrarlama riskini azaltmada hematokrit ve trombosit sayımlarının normal düzeylere indirilmesi önemlidir. Hematokrit değeri <45 olacak şekilde flebotomi yapılmalıdır. Trombosit yüksekliği olan hastalarda tromboferez tedavisinin yararı ve işlem sonrası hedeflenen trombosit sayısı tam olarak bilinmemektedir. Akut arteriyel trombozlarda heparin sonrası warfarin tedavisine geçilmelidir. Hastanın kanama risk durumuna göre tedaviye düşük doz aspirin eklenebilir. Optimal antikoagülasyon süresi net değildir.

7.TEDAVİ VE TOKSİSİTE YÖNETİMİ

a-Hidroksiüre

KMPH: Önerilen başlangıç dozu 500 mg/gün dür. İhtiyaç durumuna göre dozu arttırılarak ayarlama yapılabilir. Yüksek hidroksiüre başlangıç dozları, acil kan değerlerinin düşürülmesi gereken durumlarda düşünülebilir.

Siklus sıklığı: Hastalık progresyonuna veya yan etki nedeniyle tedavi intoleransı gelişinceye kadar sürekli kullanılmalıdır.

Hastalar, 1-2 haftada bir, hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir, yanıt elde edilir ve ilaca bağlı yan etki oluşmazsa aylık kontrollere geçilebilir.

HEDEFLER:

PMF	Lökosit sayısının $5 - 10 \times 10^9 /L$ arasında tutulması
ET	Trombosit sayısının $< 400 \times 10^9 /L$ ve lökosit sayısının $> 4 \times 10^9 /L$ tutulması
PV	Hematokrit değerinin $< \%45$ andtrombosit sayısının $< 400 \times 10^9 /L$ ve lökosit değerinin $5 - 10 \times 10^9 /L$ arasında tutulması

DOZ MODİFİKASYONLARI:

Haematolojik:

Lökosit sayısı $2.5 \times 10^9 /L$ in (nötrofil $< 1.5 \times 10^9 /L$) altına inince veya trombosit sayısı $100 \times 10^9 /L$ altına inince tedaviye ara verilmelidir.

Anemi: Hematolojik hastalığa ikincil kemik iliği supresyonu mevcutsa, hemogram değerleri yakından takip edilip dikkatle kullanılmalıdır.

Non- Hematolojik:

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması:

GFR (ml/min)	Doz
--------------	-----

>60	%85
45 – 60	%80
30 – 45	%75
10 – 30	%50
<10	%20

Hepatik yetmezlikte doz ayarlaması yoktur.

b-Ruxolitinib

Cilt tümörlerinin gelişimi açısından dikkatli olunması, cilt muayenelerinin yapılması gerekir. Tedavi öncesi tüberküloz durumuna yönelik PPD testi yapılmalıdır, hasta değerlendirilmelidir.

TEŞHİS	Trombosit sayısı (x 10 ⁹ /L)	
MF	> 200	Ruxolitinib 20mg PO günde 2 kez sürekli
	100 - 200	Ruxolitinib 15mg PO günde 2 kez sürekli
	50 - 100	Ruxolitinib max 5mg PO, günde 2 kez sürekli, dozu dikkatli bir şekilde titre et.
PV	Ruxolitinib max 5mg PO günde 2 kez sürekli, dozu dikkatli bir şekilde titre et.	

Başlangıç dozu, tedavinin ilk 4 hafta içinde artırılmamalıdır ve sonrasında takiplerde 2 haftadan önce doz artırılmamalıdır. Hb<11g/dL altında düşük doz başlanabilir. EPO düzeyi < 125ise EPO tedavisi verilmelidir.

- Mümkün olduğunca, ilacın direkt olarak kesilmemesi gerekir, çünkü sitokin fırtınası oluşabilir. Eğer acil kesilmesi gerekiyorsa, steroid kullanılması, mümkünse dozun azaltılarak kesilmesi gerekmektedir.

Değer	Modifikasyon
Trombosit sayısı < 50 x 10 ⁹ /L veya mutlak	Ruxolitinib kesilmelidir. Kan değerleri

Nötrofil sayısı < 0.5×10^9 /L veya Hb < 8g/dL	toparlayınca ruxolitinib 5mg PO günde 2 kez başlanmalı ve takipte kan değerlerine göre titre edilmelidir.
Trombosit sayısı < 100×10^9 /L	Doz azaltılması düşünülmelidir. Direkt olarak ilacı kesmekten sakınılmalıdır.

Doz ayarlama:

Eğer etkinliğin yetersiz ve kan değerlerinin uygunluğu görülürse, ruxolitinib dozu günde 2 kez 5 mg artırılarak maximum doz günde 2 kez 25mg oluncaya kadar artırılabilir.

Renal Yetmezlik:

GFR	Modifikasyon	
< 30ml/min	Başlangıç dozu, günde 2 kez kullanılmak üzere 50% oranında azaltılmalıdır.	
Diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği	Trombosit sayısı ($\times 10^9$ /L)	Başlangıç dozu
	>200	Ruxolitinib 20mg PO tek doz veya Ruxolitinib 10mg PO 12 saat arayla
	100 - 200	Ruxolitinib 15mg PO tek doz
	Diyaliz günlerinde diyaliz sonrası uygulanmalıdır.	

Hepatik Yetmezlik

Yetmezlik	Modifikasyon
Herhangi	Başlangıç dozu günde 2 kez kullanılmak üzere 50% oranında azaltılmalıdır. Sonrasında dozlar, KCFT ve kan değerlerinin durumuna göre ayarlanmalıdır.

CYP3A4 ü indükleyen ilaç/gıdalarla beraber kullanılmamalıdır. Bu ilaçlardan bazıları; Deksametazon, Fenilbutazon, Fenitoin, Fenobarbital, Glukokortikoidler, Karbamazepin, Primidon, Rifabutin, Rifampisin, Sulfinpirazon, Troglitazon dur.

c-Interferon/peg-Interferon

Tiroid fonksiyon testleri bazal (TSH and T4) ve anti-tiroidperoxidase antikorları tedavi öncesi bakılmalıdır. Geçmiş psikiyatrik hastalık anamnezi dikkatle alınmalıdır.

DOZ

PEG-INTERFERON ALPHA-2a (Pegasys ®) :45 microgram/hafta subcutanolarak.

Peg-interferon alpha-2b: Tecrübe ve veri eksikliğinden dolayı kullanımı önerilmemektedir.

INTERFERON ALPHA-2*: Haftada 3 kez 1.5 million unite subcutanolarak .

*Interferon alpha-2 [Roferon-A (interferon alpha-2a) veya IntronA (interferon alpha-2b)]olarak piyasada bulunmaktadır. İki preparat arasında karşılaştırılmalı bir çalışma yoktur, seçimi ilgili hekimin tecrübesine göre olmalıdır.

DOZ MODİFİKASYONLARI

Haematojik Toksisite

Interferon/ peg-interferon dozu her 4 haftada hematolojik yanıtı göre titre edilir.

Hematolojik parametre	Doz
Trombosit sayısı $> 400 \times 10^9 /L$, veya	Dozu level 1 e göre artır.

Lökosit sayısı $> 10 \times 10^9 /L$	
Trombosit sayısı $100-400 \times 10^9 /L$, ve Lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^9 /L$	Mevcut dozu devam ettir.
Trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$, veya Nötrofil sayısı $<1.0 \times 10^9/L$, veya yeni ilaçla ilişkili anemi gelişmesi ($Hb<10g/dL$)	Dozu level 1 e göre azalt.
Herhangi bir Grade 4 hematolojik olay	İyileşinceye kadar ilacı kes.

	Peg- interferon	Interferon
Level	Doz	Doz
0	45 microgram/ hafta*	1.5 milyon ünite haftada 3 kez
0.5**	65 microgram/ hafta	-
1	90 microgram/ hafta	3 milyon ünite haftada 3 kez
2	135 microgram/ hafta	4.5 milyon ünite haftada 3 kez
3	180 microgram/ hafta	6 milyonünite haftada 3 kez

*Peg-interferon enjeksiyon sıklığı, hematolojik remisyon devamlılığına göre her 2-3 haftada bir azaltılabilir.

**Doz Level 0.5 (65 microgram/ hafta) ; peg-interferon toksisitesi endişesi olan hastalarda doz titrasyonu açısından kullanılabilir.

Tedaviye grade 3 nonhematolojik toksisitede ara verilmelidir. Ateş, grip benzeri semptomlar,döküntü grade 4 olarak düşünülmelidir.Grade 2 karaciğer toksisitesinde,yakından takip edilmeli ve eğer devam ederse interferon tedavisi kesilmelidir. Toksisite geçtiğinde, tekrar ilaca başlangıç düzeyi olarak 1 level altından başlanmalıdır.

Parasetamol 1000 mg, interferon tedavisinden 30 dakika önce kullanımı ilk 2 haftada gereklidir. Sonraki kullanımlarda gerekli durumlarda kullanılabilir.

8.YANIT DEĞERLENDİRME

Komplet Remisyon	KRİTER
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği*(palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† ve
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* flebotomiler olmaksızın Hct'nin %45'den düşük olması, trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, lökosit sayısı
C	İlerleyici hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu,
D	Kemik iliğinde histolojik yanıt, yaş ilişkili normoselularitenin varlığı ve trilinear hiperplazinin kaybolması ve, >Grade 1 retikülin fibrozis yokluğu
Parsiyel Remisyon	
A	Hastalık ilişkili belirtilerdeki düzelmenin sürekliliği* (palpabl hepatosplenomegali ve semptomların büyük oranda düzelmesi)† ve
B	Periferik kan sayımında yanıt sürekliliği* flebotomiler olmaksızın Hct nin %45'den düşük olması, trombosit sayısı $\leq 400 \times 10^9/L$, lökosit sayısı
C	İlerleyici hastalık bulgularının olmayışı ve hemorajik veya trombotik olay yokluğu ve
D	Kemik iliğinde histolojik remisyon bulgularının yokluğu, trilinear hiperplazinin sebat etmesi
Yanıtsız	Kısmi yanıt sağlamayan herhangi bir yanıt
Progresiv Hastalık	Post-PV myelofibroz, MDS veya akut lösemiye dönüşüm‡

Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood 2013;121(23):4778-4781.

Moleküler yanıt, tam yanıt veya kısmi yanıtın belirlenmesinde gerekli değildir.

Moleküler yanıt değerlendirilmesi için periferik kanda granülositlerinde yapılır.

Tam yanıt önceden var olan anormalliğin ortadan kalkması olarak tanımlanmaktadır.

Kısmi yanıt başlangıçta en az %20 allel yükü bulunan hastalar için geçerlidir. Allel yükünde ≥ 50 azalma kısmi yanıt olarak tanımlanmıştır.

*En az 12 hafta süreyle, †Semptomların büyük oranda düzelmesi (≥ 10 puan azalma) .

‡Post-PV myelofibrozis tanısı için IWG-MRT ölçütleri , Myelodisplastik sendrom ve akut lösemi tanısı için DSÖ ölçütlerine bakınız.