

WALDENSTRÖMIN MAKROGLOBULINEMIAN HOITO- OHJELMIA

Waldenströmin taudin kansallinen hoito-ohje löytyy www.hematology.fi sivustolta:

<https://www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/plasmasolutaudit/waldenstromin-tauti>

Tässä dokumentissa lueteltuna hoitojen annosteluohjeita.

Sisällys

1. Hoito-ohjelmia.....	2
1.1. DRC (Deksametasoni-Rituksimabi-Syklofosfamidi)	2
1.2. Bendamustiini-Rituksimabi (BR)	3
1.3. Rituksimabi monoterapia	4
1.4. Bortetsomibi-Deksametasoni-Rituksimabi (BDR).....	5
1.5. Bortetsomibi-Rituksimabi	6
1.6. Fludarabiini-Rituksimabi	7
1.7. Kladribiini	8
1.8. Karfilsomibi-Rituksimabi-Deksametasoni (CarRD)	9
1.9. Talidomidi-Rituksimabi (TR).....	10
1.10. Ibrutinibi monoterapia ja Ibrutinibi-Rituksimabi.....	11

1. Hoito-ohjelmia

1.1.DRC (Deksametasoni-Rituksimabi-Syklofosfamidi)

Annostelu

Deksametasoni

20 mg i.v. päivänä 1

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. päivänä 1

Syklofosfamidi

100 mg/m² kahdesti päivässä (200 mg/m²/vrk) p.o. päivinä 1-5

Hoitosyklin pituus

21 vuorokauden sykli.

Huomattavaa

Yleensä hoitoa annetaan 6 hoitosykliä. Mikäli IgM on korkea (>40 g/l) tulee IgM flare riskin takia rituksimabi jättää pois 1-2 ensimmäisestä hoitosyklistä kunnes IgM laskenut turvalliselle tasolle.

Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007;25(22):3344.

1.2. Bendamustiini-Rituksimabi (BR)

Annostelu

Bendamustiini

90 mg/m² i.v. päivinä 1-2

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. päivänä 1

Hoitosyklin pituus

28 vuorokauden sykli.

Huomattavaa

Hoitosykliden määrä 4-6. Useimmiten neljällä hoitosyklillä saavutetaan riittävä hoitovaste.

lääkällä ja munuaisten vajaatoiminnassa tulee bendamustiini annosta pienentää (50-60 mg/m²).

Aiempi nukleosidianalogihoito altistaa pitkittyneille sytopenioille, ja myös näillä potilailla annosta tulee pienentää.

Mikäli IgM on korkea (>40 g/l) tulee IgM flare riskin takia rituksimabi jättää pois 1-2 ensimmäisestä hoitosyklistä kunnes IgM laskenut turvalliselle tasolle. Nämä rituksimabit voidaan antaa bendamustiinihoidon päätyttyä, jotta rituksimabiannosten kokonaismäärä olisi riittävä (ainakin 4 annosta).

1.3.Rituksimabi monoterapia

Annostelu

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. kerran viikossa neljästi (päivinä 1, 8, 15, 22)

Harkinnan mukaan voidaan toiset neljä annosta (yht. 8 annosta) antaa vielä viikoilla 12-15.

Huomattavaa

Mikäli IgM on korkea (>40 g/l), niin IgM flare riskin rituksimabi monoterapiaa ei saa antaa.

1.4. Bortetsomibi-Deksametasoni-Rituksimabi (BDR)

Annostelu

Hoitosykli 1, 3 ja 4

Bortetsomibi

1,3 mg/m² s.c. päivinä 1, 8, 15, 22

Hoitosykli 2 ja 5

Bortetsomibi

1,3 mg/m² s.c. päivinä 1, 8, 15, 22

Deksametasoni

40 mg i.v. päivinä 1, 8, 15, 22

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. päivinä 1, 8, 15, 22.

Hoitosyklin pituus

35 päivän sykli.

Huomattavaa

5 hoitosykliä tavoitteena.

Neuropatiariski. Waldenströmin tautiin liittyy usein subkliininen neuropatia, jonka johdosta bortetsomibi aiheuttaa enemmän neuropatiaa kuin myelooman hoidossa. Alkuperäistutkimuksessa ensimmäisessä syklissä bortetsomibi annosteltiin kahdesti viikossa (1,3 mg/m²), jonka jälkeen siirryttiin kerran viikossa bortetsomibiin suuremmalla annoksella (1,6 mg/m²), mutta tätä ei enää suositella. Mikäli neuropatiaa ilmenee, tulee bortetsomibi annosta herkästi redusoida (0,8 mg/m²) tai hoito keskeyttää.

VZV-profylaksi tarvitaan (asikloviiri 400 mg x1) ja sen tulee jatkua kuukausi viimeisestä bortetsomibi annoksesta.

1.5.Bortetsomibi-Rituksimabi

Annostelu

Hoitosykli 1, 3 ja 4

Bortetsomibi

1,3 mg/m² s.c. päivinä 1, 8, 15, 22

Hoitosykli 2 ja 5

Bortetsomibi

1,3 mg/m² s.c. päivinä 1, 8, 15, 22

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. päivinä 1, 8, 15, 22.

Hoitosyklin pituus

35 päivän sykli.

Huomattavaa

5 hoitosykliä tavoitteena.

Neuropatiariski. Waldenströmin tautiin liittyy usein subkliininen neuropatia, jonka johdosta bortetsomibi aiheuttaa enemmän neuropatiaa kuin myelooman hoidossa. Alkuperäistutkimuksessa ensimmäisessä syklissä bortetsomibi annosteltiin kahdesti viikossa, mutta tätä ei enää suositella (lisäksi alkuperäistutkimuksessa bortetsomibi annos oli suurempi kuin tässä). Mikäli neuropatiaa ilmenee, tulee bortetsomibi annosta herkästi redusoida (0,8 mg/m²) tai hoito keskeyttää.

VZV-profylaksi tarvitaan (asikloviiri 400 mg x1) ja sen tulee jatkua kuukausi viimeisestä bortetsomibi annoksesta.

1.6.Fludarabiini-Rituksimabi

Annostelu

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. kerran viikossa neljästi (päivinä 1, 8, 15, 22)

Fludarabiini

30 mg/m² p.o. päivinä 1-5 p.o.

Hoitosyklin pituus

28 vuorokauden sykli. Neurofiilien tulee nousta $\geq 1,5$ ja trombosyyttien >100 ennen seuraavaa hoitosykliä, ellei sytopeniat liity tautiin.

Huomattavaa

Mikäli IgM on korkea (>40 g/l) tulee IgM flare riskin takia rituksimabi jättää pois 1-2 ensimmäisestä hoitosyklistä kunnes IgM laskenut turvalliselle tasolle. Nämä rituksimabit voidaan antaa bendamustiinihoidon päätyttyä, jotta rituksimabiannosten kokonaismäärä olisi riittävä (ainakin 4 annosta).

Hoitoon voidaan liittää syklofosfamidi samanlaisella annoksella kuin KLL:n RFC hoidoissa.

Autologiseen siirtoon soveltuvilla potilailla fludarabiinia ei saa antaa ennen kuin autologinen kantasolusiirre on kerätty.

Hoitoon liittyy riski pitkittyneisiin sytopenioihin.

Fludarabiiniin liittyy riski sekundaariseen MDS/AML, sekä transformaatioon high grade lymfoomaksi. Näistä syistä hoitoa tulee välttää ensilinjassa etenkin nuorilla hyväennusteisessa taudissa.

Verituotteet tulee sädetää kahden vuoden ajan fludarabiinia sisältävän hoidon päättymisestä.

Pneumocystis-profylaksi tarvitaan.

1.7.Kladribiini

Annostelu

Kladribiini

0,14 mg/kg/vrk s.c. päivinä 1-5

Hoitosyklin pituus

28 vuorokauden sykli. Neurofiilien tulee nousta $\geq 1,5$ ja trombosyyttien >100 ennen seuraavaa hoitosykliä, ellei sytopeniat liity tautiin.

Huomattavaa

Hoitoa saa antaa korkeintaan kaksi hoitosykliä.

Autologiseen siirtoon soveltuvilla potilailla fludarabiinia ei saa antaa ennen kuin autologinen kantasolusiirre on kerätty.

Hoitoon liittyy riski pitkittyneisiin sytopenioihin.

Hoitoon voidaan liittää rituksimabi esimerkiksi antamalla neljän annoksen rituksimabi hoitosarja sen jälkeen kun toipunut kladribiinihoidosta.

Kladribiiniin liittyy riski sekundaariseen MDS/AML, sekä transformaatioon high grade lymfoomaksi. Näistä syistä hoitoa tulee välttää ensilinjassa etenkin nuorilla hyväennusteisessa taudissa.

Verituotteet tulee sädettää kahden vuoden ajan fludarabiinia sisältävän hoidon päättymisestä.

Pneumocystis-profylaksi tarvitaan.

1.8.Karfiltsomibi-Rituksimabi-Deksametasoni (CaRD)

Annostelu

Hoitosykli 1

Karfiltsomibi

20 mg/m² i.v. päivinä 1-2, 8-9 (30 min infusio)

Deksametasoni

20 mg i.v. päivinä 1-2, 8-9

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. päivänä 2.

Hoitosykli 2-6

Karfiltsomibi

36 mg/m² i.v. päivinä 1-2, 8-9 (30 min infusio)

Deksametasoni

20 mg i.v. päivinä 1-2, 8-9

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. päivänä 2.

Hoitosyklin pituus

21 päivän sykli.

Huomattavaa

Alkuperäistutkimuksessa (Treon, 2014) annettiin 6 hoitosykliä ja sen jälkeen vielä 8 hoitosykliä ylläpitohoitoa. Ylläpito-hoidon asema on toistaiseksi kuitenkin epäselvä, eikä sitä toistaiseksi suositella. Alkuperäistutkimuksessa rituksimabi annosteltiin enemmän: päivinä 2 ja 9 ensimmäisessä kuudessa syklissä (eli yhteensä 12 annosta 6 syklissä).

Rituksimabi annostellaan karfiltsomibin ja deksametasonin jälkeen.

VZV-profylaksi tarvitaan (asikloviiri 400 mg x1) ja sen tulee jatkua kuukausi viimeisestä karfiltsomibi annoksesta.

Treon, Tripsas, Meid et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. Blood 2014 124:503-510.

1.9.Talidomidi-Rituksimabi (TR)

Annostelu

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. kerran viikossa viikkoina 2-5 (4 annosta) ja 13-16 (4 annosta).

Talidomidi

100 mg p.o. jatkuvana hoitona.

Huomattavaa

Neuropatia: Alkuperäistutkimuksessa (Treon, 2008) annettiin vuoden hoito (52 viikkoa) ja talidomidiannos oli suurempi (200-400 mg/vrk). Tämä aiheutti kuitenkin huomattavasti neuropatiaa. Neuropatiariskin vuoksi yleensä yli 6 kuukauden talidomidi hoitoa ei suositella. Tulee käyttää neuropatiaseurantakaavaketta.

Tromboosiprofylaksi tarvitaan.

Talidomidia ei saa joutua hedelmällisessä iässä olevan naisen käyttöön ilman tehokasta ehkäisyä. Koskee myös miespotilaita, jotka sukupuolisessa kanssakäymisessä naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi.

Mikäli IgM on korkea (>40 g/l) tulee IgM flare riskin takia rituksimabi aloittaa vasta kun IgM laskenut turvalliselle tasolle.

1.10. Ibrutinibi monoterapia ja Ibrutinibi-Rituksimabi

Annostelu

Ibrutinibia voi käyttää joko monoterapiana tai yhdistettynä rituksimabiin. Ibrutinibin annostelu on molemmissa hoidoissa sama (420 mg x1).

Rituksimabi

375 mg/m² i.v. kerran viikossa viikkoina 1-4 (4 annosta) ja 17-20 (4 annosta).

Ibrutinibi

420 mg kerran päivässä p.o. jatkuvana hoitona.

Huomattavaa

Ibrutinibi: Ibrutinibi lisää eteisvärinärisiä, vuotoriskiä sekä hypertensiota. Ibrutinibilla CYP3A4 metabolia, lääkeinteraktiot huomioitava ja greippimehua vältettävä. Vuotoriskin takia ibrutinibi on syytä tauottaa suurissa leikkauksissa 3(-5) päivää ennen ja jälkeen leikkauksen. Pienissä leikkauksissa riittää lyhyempi tauko (1 päivä ennen, 1 päivä jälkeen). Ibrutinibin käyttö uusien antikoagulanttien (NOAC) kanssa on mahdollista. Ibrutinibi on ehdottomasti lopetettava jos potilas tarvitsee kahden antitromboottisen lääkkeen yhdistelmähoitoa. IgM nousee herkästi ibrutinibin taukojen yhteydessä, pitkiä taukoja vältettävä. Ibrutinibin tauotusten yhteydessä osalla potilaista ilmenee ibrutinibin vieroitusoireita (kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys), jotka helpottavat nopeasti kun ibrutinibin aloittaa uudelleen.

Rituksimabi: Infuusioreaktioita ja IgM flareja ilmeni ibrutinibi-rituksimabi yhdistelmähoidossa vähäisemmin kuin rituksimabi monoterapiassa. Mikäli IgM on korkea (>40 g/l) suositellaan IgM flare riskin takia rituksimabi aloitettavan kuitenkin vasta kun IgM laskenut turvalliselle tasolle.

Dimopoulos, Tedeschi, Trotman et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. NEJM 2018 Jun.