



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
(ΦΕΚ 505/ΥΟΔΔ/13.10.2017)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Β- ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ Β-ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (Β-ΧΛΛ)	9
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	9
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ	11
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ	14
ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ	28
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	29
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	31

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρης, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραΐος Ελευθέριος. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης. Φαρμακοποίος. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή

Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήθη και κακοήθη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

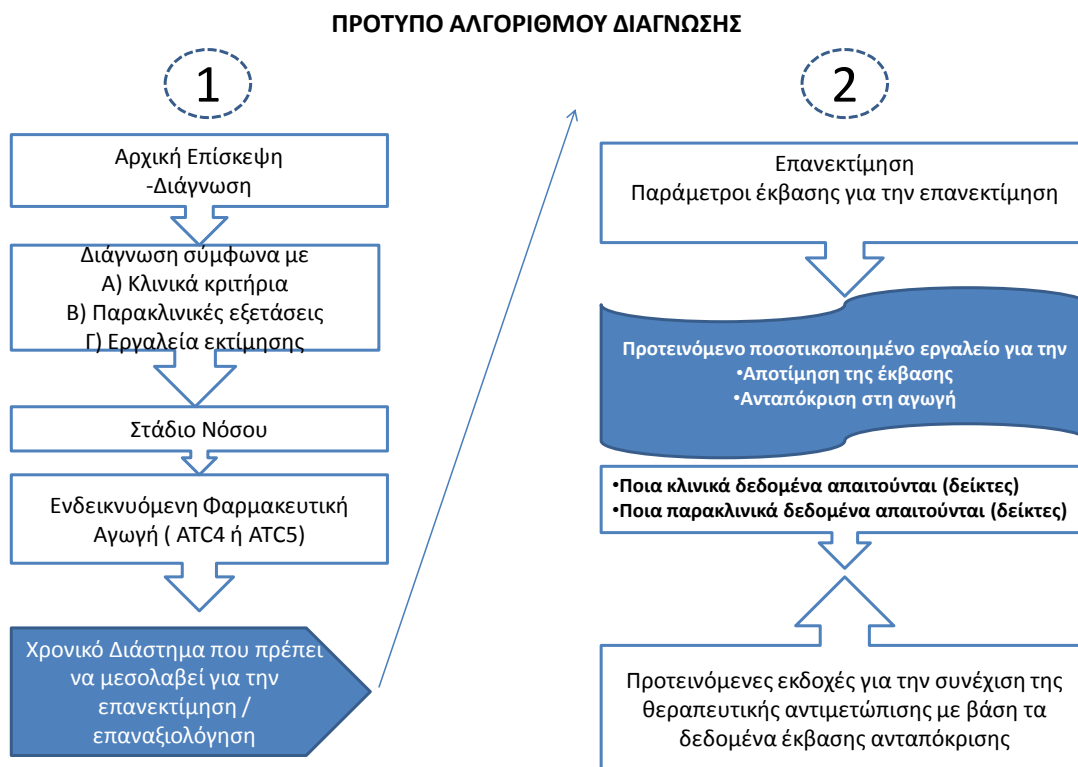
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής

επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (B-ΧΛΛ)

B-ΧΡΟΝΙΑΣ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Κριτήρια για τη διάγνωση της B-ΧΛΛ

- Αριθμός λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος $> 5 \times 10^9/L$
- Χαρακτηριστικός ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος
- Παρουσία άτυπων λεμφοκυττάρων ή/και προλεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα σε ποσοστό $< 55\%$

Έλεγχος κατά τη διάγνωση

- Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος
- Ανάλυση αλληλουχίας των γονιδίων της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών
- Βιοψία περιφερικού λεμφαδένα κατά περίπτωση
- Ακτινογραφία θώρακα
- Υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας
- $\beta 2$ μικροσφαιρίνη
- Άμεση Coombs
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού, ανοσοκαθήλωση
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού
- Κάθαρση κρεατινίνης
- Έλεγχος για ηπατίτιδες (σε HBsAg αρνητικό και core θετικό απαραίτητα DNA-HBV), HIV
- Καταγραφή οικογενειακού ιστορικού
- Υπολογισμός CIRS score

Κριτήρια έναρξης θεραπείας (ενεργός νόσος) (IWCLL 2008)

Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- Προοδευτική μυελική ανεπάρκεια: εγκατάσταση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας αναιμίας ή θρομβοπενίας
- Ογκώδης (> 6 εκ. κάτωθεν του αρ. υποχονδρίου) ή προοδευτική /συμπτωματική σπληνομεγαλία
- Ογκώδης (> 10 εκ. στη μεγαλύτερη διάμετρο) ή προοδευτική / συμπτωματική λεμφαδενοπάθεια
- Προοδευτική λεμφοκυττάρωση με αύξηση $> 50\%$ σε 2 μήνες ή υπολογιζόμενος χρόνος διπλασιασμού λεμφοκυττάρων (LDT) < 6 μήνες. Όταν ο αρχικός αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι < 30.000 κκχ το LDT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν μοναδικός δείκτης ενεργού νόσου
- Αυτοάνοση αναιμία ή/και θρομβοπενία, μη ανταποκρινόμενη στα κορτικοστεροειδή, ή άλλη καθιερωμένη θεραπεία

- Συστηματικές εκδηλώσεις (ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συνδεδεμένα με τη νόσο συμπτώματα ή ευρήματα):
 - Απώλεια βάρους $\geq 10\%$ τους τελευταίους 6 μήνες
 - Μεγάλη καταβολή δυνάμεων (κατάσταση ικανότητας κατά ECOG ≥ 2)
 - Πυρετός $> 38^{\circ}\text{C}$ για ≥ 2 εβδομάδες χωρίς παρουσία λοίμωξης
 - Νυχτερινές εφιδρώσεις για διάστημα > 1 μήνα, χωρίς παρουσία λοίμωξης
- *Ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αποτελέσει την μοναδική ένδειξη θεραπείας*

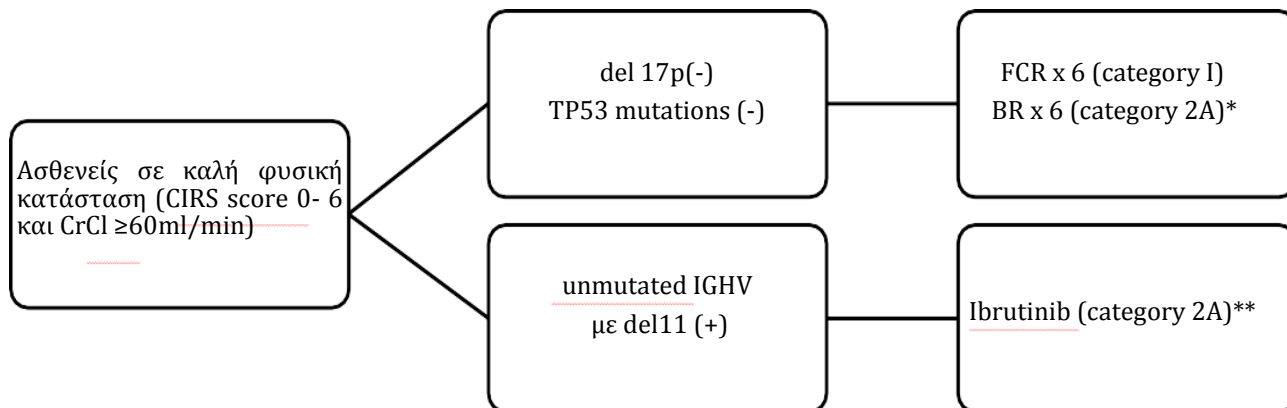
Έλεγχος πριν την έναρξη θεραπείας

- Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία
- Καρυότυπος και FISH για: del13q, del11q, del17p, tri12
- Έλεγχος για μεταλλάξεις P53
- Βιοψία περιφερικού λεμφαδένα κατά περίπτωση
- Αξονικές τομογραφίες θώρακα-άνω, κάτω κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου
- $\beta 2$ μικροσφαιρίνη
- Άμεση Coombs
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, ανοσοκαθήλωση
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
- Κάθαρση κρεατινίνης
- ΗΚΓ
- Έλεγχος για ηπατίτιδες (σε HBsAg αρνητικό και core θετικό απαραίτητα DNA-HBV)
- Υπολογισμός CIRS score

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ

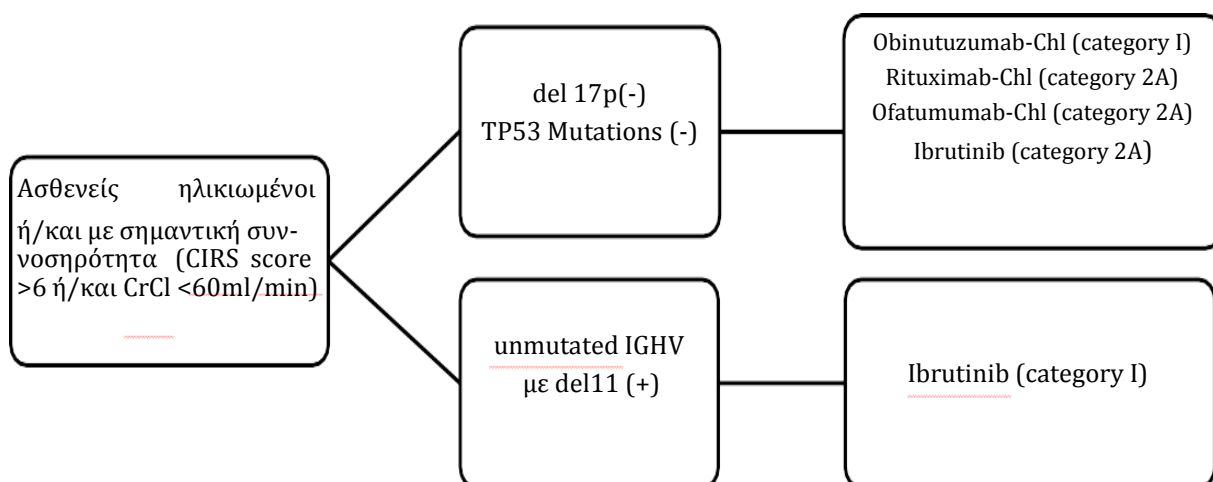
ΟΜΑΔΑ Α



* Ασθενείς > 65 ετών με προηγούμενο ιστορικό λοιμώξεων

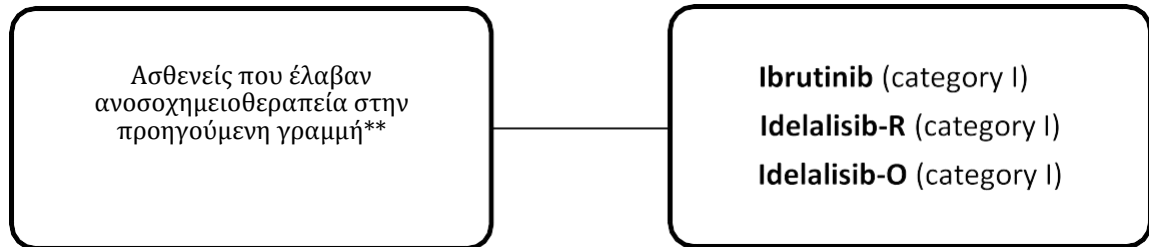
** Γενικό σχόλιο για τη χρήση του Ibrutinib στην 1^η γραμμής θεραπεία: η μονοθεραπεία με Ibrutinib, μολονότι έλαβε προσφάτως ένδειξη ως θεραπεία 1^η γραμμής σε νέους ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση, συνεπάγεται τη μακροχρόνια συνεχή χορήγηση φαρμάκου υψηλού κόστους με κινδύνους, αφενός την κακή συμμόρφωση των ασθενών στην καθημερινή λήψη του φαρμάκου και αφετέρου την ενδεχόμενη μακροπρόθεσμη τοξικότητα.

ΟΜΑΔΑ Β

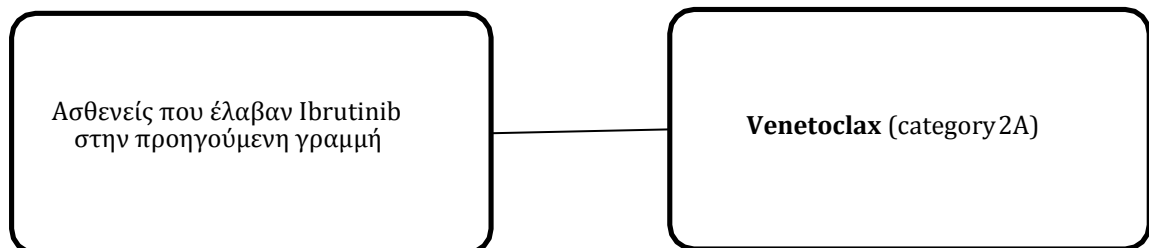


ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ/ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ*

ΟΜΑΔΑ Α



ΟΜΑΔΑ Β

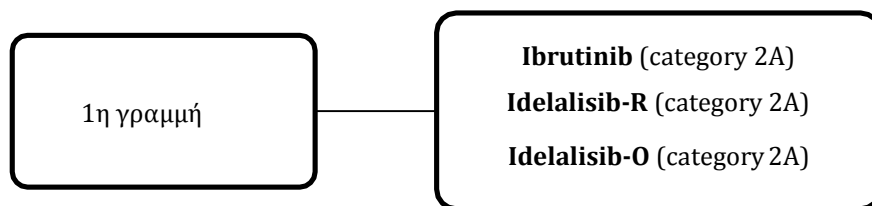


* Ενδείξεις έναρξης θεραπείας μόνο επί “ενεργού νόσου” ως και για τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής

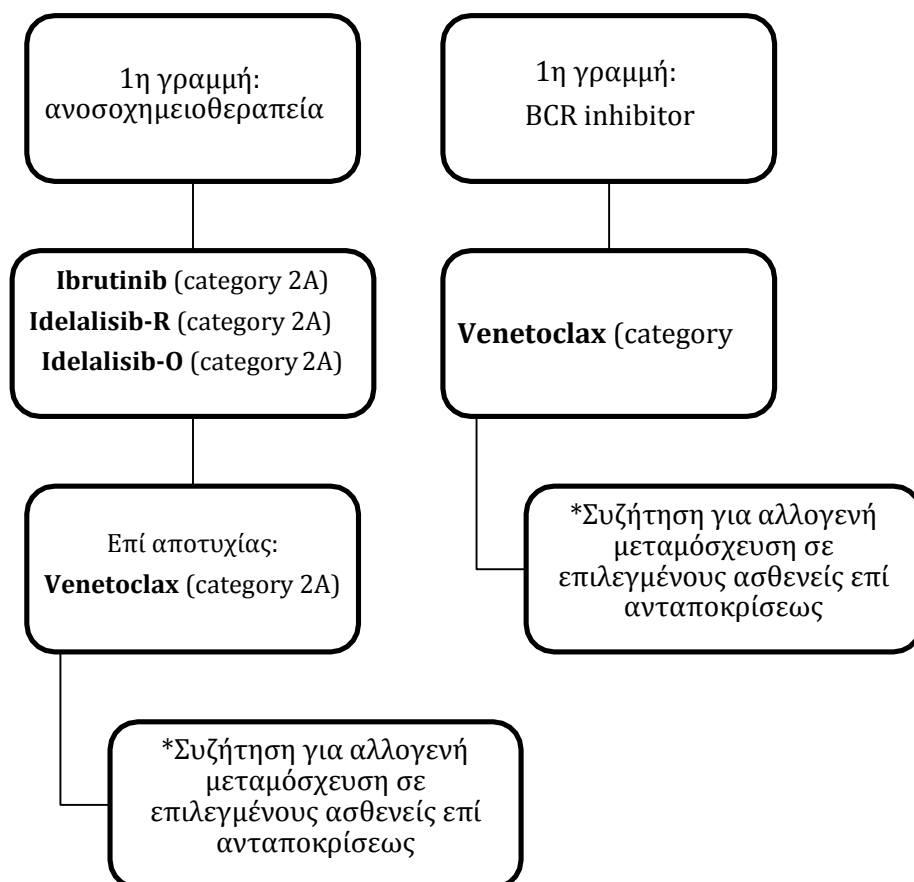
**Εάν η διάρκεια της 1^{ης} ανταπόκρισης είναι > 3 χρόνια μπορεί σε επιλεγμένους ασθενείς να επαναχορηγηθεί η θεραπεία 1^{ης} γραμμής και ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο χαμηλού κινδύνου (mutated CLL) που έλαβαν στη 1^η γραμμή anti-CD20+Chlorambucil

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DEL(17P) ή/και TP53 MUTATIONS ή/και ΣΥΝΘΕΤΟ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟ (≥5 ΒΛΑΒΕΣ)

A. Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς



B. Σε υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο



***Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων:** θα πρέπει να συζητηθεί σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αναστολείς, με βάση τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή και τη διαδικασία μεταμόσχευσης καθεαυτή (eUpdate – CLL Treatment Recommendations ESMO Guidelines Committee, Published 27 June 2017)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

FCR

Cycle 1

Fludarabine	25 mg/m ²	days	1-3
Cyclophosphamide	250 mg/m ²	day	1-3
Rituximab	375 mg/m ²	day	1
Αυξητικός παράγων κοκκιοκυττάρων		day	4

Cycles 2-6

Fludarabine	25 mg/m ²	days	1-3
Cyclophosphamide	250 mg/m ²	day	1-3
Rituximab	500 mg/m ²	day	1
Αυξητικός παράγων κοκκιοκυττάρων		day	4

Επανάληψη κάθε 28 ημέρες

Προσαρμογές δόσεων

- Αν μετά τον 1ο κύκλο υπάρχουν κυτταροπενίες (ANC < 1000/mm³ και/ή Plts < 80,000/mm³) που δεν αποδίδονται στη νόσο αλλά σε τοξικότητα της θεραπείας
 ➤ Αναβολή θεραπείας για 1 εβδομάδα
- Αν σε 1 εβδομάδα οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια μείωση δόσεων σε
 ➤ fludarabine 20 mg/m²
 ➤ cyclophosphamide 200 mg/m²
- Αν χρειασθεί περαιτέρω μείωση σε επόμενο κύκλο:
 ➤ fludarabine 15 mg/m²
 ➤ cyclophosphamide 150 mg/m²

Περαιτέρω μείωση δεν επιτρέπεται

Προφυλακτική αγωγή

- allopurinol tab 300 mg PO ημέρες 1-7 στον 1^ο κύκλο
- trimethoprim/sulfamethoxazole tab forte, 1x1, καθημερινά
- αντιϊκή αγωγή έναντι των ιών του έρπητα

Rituximab - Bendamustine**Cycle 1**

Bendamustine	90	mg/m ²	days	1,2
Rituximab	375	mg/m ²	day	1
Αυξητικός παράγων κοκκιοκυττάρων			day	4

Cycles 2-6

Bendamustine	90	mg/m ²	days	1-2
Rituximab	500	mg/m ²	day	1
Αυξητικός παράγων κοκκιοκυττάρων			day	4

Επανάληψη κάθε 28 ημέρες**Προσαρμογές δόσεων**

- Αν μετά τον 1^ο κύκλο υπάρχουν κυτταροπενίες(ANC < 1000/mm³ και/ή Plts < 80,000/mm³) που δεν αποδίδονται στη νόσο αλλά σε τοξικότητα της θεραπείας
➤ Αναβολή θεραπείας για 1 εβδομάδα
- Αν σε 1 εβδομάδα οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια αναβολή για 1 ακόμη εβδομάδα
- Αν σε 2 εβδομάδες οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια μείωση δόσης σε
➤ Bendamustine 70mg/m²
- Αν χρειασθεί περαιτέρω μείωση σε επόμενο κύκλο
➤ Bendamustine 50mg/m²

Περαιτέρω μείωση δεν επιτρέπεται

Προφυλακτική αγωγή

- allopurinol tab 300 mg PO days 1-7 for cycle 1
- trimethoprim/sulfamethoxazole tab forte 1x2 , 3 φορές/εβδομάδα
- αντιϊκή αγωγή έναντι των ιών του έρπητα

Ofatumumab - Bendamustine**Cycle 1**

Bendamustine	90 mg/m ²	days	1,2
Ofatumumab	300 mg/m ²	day	1
Ofatumumab	1000 mg/m ²	day	8
Αυξητικός παράγων κοκκιοκυττάρων		day	4

Cycles 2-6

Bendamustine	90 mg/m ²	days	1-2
Ofatumumab	1000 mg/m ²	day	1
Αυξητικός παράγων κοκκιοκυττάρων	6 mcg	day	4

Επανάληψη κάθε 28 ημέρες**Προσαρμογές δόσεων**

- Αν μετά τον 1^ο κύκλο υπάρχουν κυτταροπενίες (ANC < 1000/mm³ και/ή Plts < 80,000/mm³) που δεν αποδίδονται στη νόσο αλλά σε τοξικότητα της θεραπείας
 - Αναβολή θεραπείας για 1 εβδομάδα
- Αν σε 1 εβδομάδα οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια αναβολή για 1 ακόμη εβδομάδα
- Αν σε 2 εβδομάδες οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια μείωση δόσης σε
 - Bendamustine 70mg/m²
- Αν χρειασθεί περαιτέρω μείωση σε επόμενο κύκλο
 - Bendamustine 50mg/m²
 - Περαιτέρω μείωση δεν επιτρέπεται

Προφυλακτική αγωγή

- allopurinol tab 300 mg PO days 1-7 for cycle 1
- trimethoprim/sulfamethoxazole tab forte 1x2 , 3 φορές/εβδομάδα
- αντιϊκή αγωγή έναντι των ιών του έρπητα

Obinutuzumab- Chlorambucil**Προετοιμασία πριν την χορήγηση Obinutuzumab**

100 mg Prednisolone

½ amp Dimendene Maleate 1 amp Ranitidine

1000 mg Paracetamol

Έναρξη έγχυσης Obinutuzumab τουλάχιστον 1 ώρα μετά την χορήγηση Prednisolone

*Να μη χορηγούνται αντι-υπερτασικά φάρμακα 12 ώρες πριν την έγχυση του Obinutuzumab έως και 4 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης

Cycle 1

Chlorambucil	0.5 mg/kg	days	1,15
Obinutuzumab	100 mg	day	1
	900 mg	day	2
	1000 mg	day	8
	1000 mg	day	15

Cycles 2-6

Chlorambucil 0.5 mg/kg days 1,15

Obinutuzumab 1000 mg day 1

Επανάληψη κάθε 28 ημέρες**Προσαρμογές δόσεων**

- Αν μετά τον 1^ο κύκλο υπάρχουν κυτταροπενίες (ANC < 1000/mm³ και/ή Plts < 80,000/mm³) που δεν αποδίδονται στη νόσο αλλά σε τοξικότητα της θεραπείας
 - Αναβολή θεραπείας για 1 εβδομάδα
- Αν σε 1 εβδομάδα οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια
 - αναβολή για 1 ακόμη εβδομάδα
- Αν σε 2 εβδομάδες οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια μείωση δόσης σε
 - Chlorambucil 7.5 mg/m²
- Αν χρειασθεί περαιτέρω μείωση σε επόμενο κύκλο
 - Chlorambucil 5 mg/m²
- Περαιτέρω μείωση δεν επιτρέπεται

Προφυλακτική αγωγή

- allopurinol tab 300 mg PO/ημέρα, ημέρες 1-7 στον κύκλο 1
- trimethoprim/sulfamethoxazole tab forte 1x1/ ημέρα
- αντιϊκή αγωγή έναντι των ιών του έρπητα

Rituximab - Chlorambucil**Cycle 1**Chlorambucil 10 mg/m² days 1-7Rituximab 375 mg/m² day 1**Cycles 2-6**Chlorambucil 10 mg/m² days 1-7Rituximab 500 mg/m² day 1**Επανάληψη κάθε 28 ημέρες****Προσαρμογές δόσεων**

- Αν μετά τον 1^ο κύκλο υπάρχουν κυτταροπενίες (ANC < 1000/mm³ και/ή Plts < 80,000/mm³) που δεν αποδίδονται στη νόσο αλλά σε τοξικότητα της θεραπείας
➤ Αναβολή θεραπείας για 1 εβδομάδα
- Αν σε 1 εβδομάδα οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια αναβολή για 1 ακόμη εβδομάδα
- Αν σε 2 εβδομάδες οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια μείωση δόσεων σε
➤ Chlorambucil 7.5 mg/m²
- Αν χρειασθεί περαιτέρω μείωση σε επόμενο κύκλο
➤ Chlorambucil 5 mg/m²

Περαιτέρω μείωση δεν επιτρέπεται

Προφυλακτική αγωγή

- allopurinol tab 300 mg PO /ημέρα, ημέρες 1-7 στον κύκλο 1
- trimethoprim/sulfamethoxazole tab forte PO 1x1/ ημέρα
- αντιϊκή αγωγή έναντι των ιών του έρπητα

Ofatumumab - Chlorambucil**Cycle 1**

Chlorambucil	10 mg/m ²	days 1-7
Ofatumumab	300 mg/m ²	day 1
Ofatumumab	1000 mg/m ²	day 8

Cycles 2-6

Chlorambucil	10 mg/m ²	days 1-7
Ofatumumab	1000 mg/m ²	day 1

Επανάληψη κάθε 28 ημέρες**Προσαρμογές δόσεων**

- Αν μετά τον 1^ο κύκλο υπάρχουν κυτταροπενίες(ANC < 1000/mm³ και/ή Plts < 80,000/mm³) που δεν αποδίδονται στη νόσο αλλά σε τοξικότητα της θεραπείας
 ☒ Αναβολή θεραπείας για 1 εβδομάδα
- Αν σε 1 εβδομάδα οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια αναβολή για 1 ακόμη εβδομάδα
- Αν σε 2 εβδομάδες οι τιμές παραμένουν κάτω από τα όρια μείωση δόσεων σε
 ➤ Chlorambucil 7.5 mg/m²
- Αν χρειασθεί περαιτέρω μείωση σε επόμενο κύκλο
 ➤ Chlorambucil 5 mg/m²

Περαιτέρω μείωση δεν επιτρέπεται

Προφυλακτική αγωγή

- allopurinol 300 mg PO /ημέρα, ημέρες 1-7 στον κύκλο 1
- trimethoprim/sulfamethoxazole tab forte PO 1x1/ ημέρα
- αντιϊκή αγωγή έναντι των ιών του έρπητα

Rituximab- Idelalisib

Idelalisib 150mgx2/ημέρα, μέχρι την αποτυχία της θεραπείας ή εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Rituximab

Week 1	375	mg/m ²
Week 3	500	mg/m ²
Week 5	500	mg/m ²
Week 7	500	mg/m ²
Week 9	500	mg/m ²
Week 13	500	mg/m ²
Week 17	500	mg/m ²
Week 21	500	mg/m ²

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ**Ηπατοτοξικότητα**

- αύξηση AST/ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$: εβδομαδιαία παρακολούθηση μέχρι να αποκατασταθούν οι τιμές σε φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς διακοπή του φαρμάκου
- αύξηση AST/ALT 5-20 X ULN : διακοπή του φαρμάκου και επαναχορήγηση στη δόση των 100mg δύο φορές την ημέρα όταν οι τιμές υποχωρήσουν σε επίπεδα AST/ALT $\leq 1 \times \text{ULN}$
- εάν δεν επανεμφανιστεί ηπατοτοξικότητα αύξηση δόσης σε 150 mg δύο φορές την ημέρα
- εάν επανεμφανιστεί ηπατοτοξικότητα η θεραπεία αναστέλλεται εκ νέου μέχρι την υποχώρηση της τοξικότητας σε επίπεδα AST/ALT $\leq 1 \times \text{ULN}$, οπότε και επαναχορηγείται σε μειωμένη δόση 2 φορές την ημέρα
- εάν επανεμφανιστεί ηπατοτοξικότητα θα πρέπει να εξετασθεί πλέον το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της θεραπείας
- αύξηση AST/ALT $>20 \times \text{ULN}$, σε οποιαδήποτε φάση της θεραπείας, επιβάλλει την οριστική διακοπή της θεραπείας

Διάρροια – Κολίτιδα

- άμεση αναστολή της θεραπείας σε περίπτωση διάρροιας/κολίτιδας grade 3 ή 4 και grade 2 που δεν ανταποκρίθηκε στην απλή αντιδιαρροϊκή αγωγή μετά 24-48 ώρες
- επαναχορήγηση του φαρμάκου σε δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα μόλις η διάρροια/κολίτιδα επιστρέψει σε grade ≤ 1
- εάν η διάρροια δεν επανεμφανιστεί, η δόση μπορεί να αυξηθεί εκ νέου στα 150 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού
- εάν επανεμφανιστεί διάρροια/κολίτιδα η θεραπεία αναστέλλεται εκ νέου μέχρι την υποχώρηση της τοξικότητας σε grade ≤ 1 και ακολούθως επαναχορηγείται το φάρμακο σε μειωμένη δόση 100 mg 2 φορές την ημέρα
- εάν επανεμφανιστεί διάρροια/κολίτιδα η θεραπεία διακόπτεται οριστικά

Πνευμονίτιδα

- η θεραπεία αναστέλλεται άμεσα σε περίπτωση πιθανολογούμενης πνευμονίτιδας

Ουδετεροπενία

- όταν ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) είναι $\geq 1000 \text{ mm}^3$ διατηρείται πλήρης η δοσολογία του Idelalisib
- όταν ο ANC κυμαίνεται μεταξύ 500 έως 1000 mm^3 διατηρείται η δοσολογία του Idelalisib με παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος τουλάχιστον κάθε εβδομάδα
- όταν ο ANC $< 500 \text{ mm}^3$ αναστέλλεται η θεραπεία με Idelalisib. Ο ANC θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον κάθε εβδομάδα έως ότου είναι $\geq 500 \text{ mm}^3$ οπότε η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου με 100 mg δύο φορές την ημέρα

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- trimethoprim/sulfamethoxazole forte tab PO 1X1/ημέρα και για 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας
- έλεγχος για CMV πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε περίπτωση CMV- IgG (+) χρειάζεται μοριακή παρακολούθηση

Περισσότερες πληροφορίες για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών:

1. Coutré SE et al: Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. Leuk Lymphoma. 2015;56:2779-86.
2. de Weerd I et al: Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. Haematologica. 2017 Oct;102(10):1629-1639.

Ofatumumab- Idelalisib

Idelalisib 150mgx2/ημέρα, μέχρι την αποτυχία της θεραπείας ή εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Ofatumumab

<u>Cycle 1</u>	300	mg/m ² day	1
	1000	mg/m ² day	8
	1000	mg/m ² day	15
	1000	mg/m ² day	22
<u>Cycles 2-6</u>	10000	mg/m ² day	1

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ**Ηπατοτοξικότητα**

- αύξηση AST/ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$: εβδομαδιαία παρακολούθηση μέχρι να αποκατασταθούν οι τιμές σε φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς διακοπή του φαρμάκου
- αύξηση AST/ALT 5-20 X ULN : διακοπή του φαρμάκου και επαναχορήγηση στη δόση των 100mg δύο φορές την ημέρα όταν οι τιμές υποχωρήσουν σε επίπεδα AST/ALT $\leq 1 \times \text{ULN}$
- εάν δεν επανεμφανιστεί ηπατοτοξικότητα αύξηση δόσης σε 150 mg δύο φορές την ημέρα
- εάν επανεμφανιστεί ηπατοτοξικότητα η θεραπεία αναστέλλεται εκ νέου μέχρι την υποχώρηση της τοξικότητας σε επίπεδα AST/ALT $\leq 1 \times \text{ULN}$, οπότε και επαναχορηγείται σε μειωμένη δόση 2 φορές την ημέρα
- εάν επανεμφανιστεί ηπατοτοξικότητα θα πρέπει να εξετασθεί πλέον το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της θεραπείας
- αύξηση AST/ALT $>20 \times \text{ULN}$, σε οποιαδήποτε φάση της θεραπείας, επιβάλλει την οριστική διακοπή της θεραπείας

Διάρροια – Κολίτιδα

- άμεση αναστολή της θεραπείας σε περίπτωση διάρροιας/κολίτιδας grade 3 ή 4 και grade 2 που δεν ανταποκρίθηκε στην απλή αντιδιαρροϊκή αγωγή μετά 24-48 ώρες
- επαναχορήγηση του φαρμάκου σε δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα μόλις η διάρροια/κολίτιδα επιστρέψει σε grade ≤ 1
- εάν η διάρροια δεν επανεμφανιστεί, η δόση μπορεί να αυξηθεί εκ νέου στα 150 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού

- εάν επανεμφανιστεί διάρροια/κολίτιδα η θεραπεία αναστέλλεται εκ νέου μέχρι την υποχώρηση της τοξικότητας σε grade ≤ 1 και ακολούθως επαναχορηγείται το φάρμακο σε μειωμένη δόση 100 mg 2 φορές την ημέρα
- εάν επανεμφανιστεί διάρροια/κολίτιδα η θεραπεία διακόπτεται οριστικά

Πνευμονίτιδα

- η θεραπεία αναστέλλεται άμεσα σε περίπτωση πιθανολογούμενης πνευμονίτιδας

Ουδετεροπενία

- όταν ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) είναι $\geq 1000 \text{ mm}^3$ διατηρείται η δοσολογία του Idelalisib
- όταν ο ANC κειμαίνεται μεταξύ 500 έως 1000 mm^3 διατηρείται η δοσολογία του Idelalisib με παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος τουλάχιστον κάθε εβδομάδα
- όταν ο ANC $< 500 \text{ mm}^3$ αναστέλλεται η θεραπεία με Idelalisib. Ο ANC θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον κάθε εβδομάδα έως ότου είναι $\geq 500 \text{ mm}^3$ οπότε η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου με 100 mg δύο φορές την ημέρα

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- trimethoprim/sulfamethoxazole forte tab P01X1/ημέρα και για 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας
- έλεγχος για CMV πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε περίπτωση CMV- IgG (+) χρειάζεται μοριακή παρακολούθηση

Περισσότερες πληροφορίες για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών:

3. Coutré SE et al: Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. Leuk Lymphoma. 2015;56:2779-86.
4. de Weerd I et al: Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. Haematologica. 2017 Oct;102(10):1629-1639.

Ibrutinib

Ibrutinib 420 mg/ημέρα (tabl 140mg 3x1), μέχρι την αποτυχία της θεραπείας ή εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

- σε πρόοδο νόσου υπό ibrutinib η επόμενη θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό καθώς η εξέλιξη της νόσου μπορεί να είναι ταχύτατη

Περισσότερες πληροφορίες για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών:

5. Coutré SE et al: Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:2779-86.
6. de Weerd I et al: Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1629-1639.

Venetoclax

Venetoclax 400mg/ημέρα (4x1), μέχρι την αποτυχία της θεραπείας ή εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Προσοχή: Η δόση έναρξης είναι 20 mg venetoclax μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες. Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, σε μια περίοδο 5 εβδομάδων, έως τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων, είναι σχεδιασμένο για να μειώνει σταδιακά το φορτίο του όγκου (ογκομείωση) και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου (TLS).

Πίνακας 1

Εβδομάδα	Ημερήσια δόση
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 και στη συνέχεια	400 mg

Κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου λύσης του όγκου (TLS) σε ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου:

- λεμφαδένες με διάμετρο ≥ 5 cm ή
- υψηλός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων ($ALC \geq 25 \times 10^9 /L$)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ($CrCl < 80$ mL/min))

Ενυδάτωση

Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς κατά τη φάση τιτλοποίησης της δόσης. Πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να πίνουν καθημερινά >2.0 L νερό, ξεκινώντας 2 ημέρες πριν και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης της δόσης. Ενδοφλέβια υγρά πρέπει να χορηγούνται όπως ενδείκνυται σε εκείνους που δεν μπορούν να διατηρήσουν ικανοποιητική ενυδάτωση από το στόμα.

Αντι-υπερουριχαιμικά φάρμακα: Πρέπει να χορηγούνται 2 -3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με venetoclax σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος σε κίνδυνο TLS και μπορεί να συνεχισθούν σε όλη την περίοδο τιτλοποίησης της δόσης.

Εργαστηριακός έλεγχος:

Πριν την έναρξη: Αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας και διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών, υπερουριχαιμίας, κ.λπ.. Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται πριν από κάθε επακόλουθη αύξηση της δόσης κατά την διάρκεια της τιτλοποίησης.

Μετά τη χορήγηση: Βιοχημικός έλεγχος 6-8 ώρες και 24 ώρες μετά την 1^η δόση του φαρμάκου και σε κάθε αύξηση δόσης. Η επόμενη δόση του φαρμάκου δεν πρέπει να χορηγείται εάν δεν έχουν αξιολογηθεί τα αποτελέσματα του βιοχημικού ελέγχου 24ώρου. Το ίδιο πρόγραμμα πρέπει να ακολουθείται κατα την έναρξη της δόσης των 50mg και σε όσους ασθενείς συνεχίζουν να βρίσκονται σε κίνδυνο σε επακόλουθες αυξήσεις της δόσης.

Ενδοноσοκομειακή χορήγηση: Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση TLS.

Τροποποίηση της δόσης για το σύνδρομο λύσης όγκου

- Σε περίπτωση που ένας ασθενής εμφανίσει στον εργαστηριακό έλεγχο μεταβολές συμβατές με TLS, δεν πρέπει να χορηγηθεί η δόση Venetoclax της επόμενης ημέρας.
- Εάν οι εργαστηριακές μεταβολές διορθωθούν εντός 24-48 ωρών από την τελευταία δόση, η θεραπεία με Venetoclax μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση.
- Σε περιπτώσεις κλινικού TLS ή μεταβολών στον εργαστηριακό έλεγχο που απαιτούν περισσότερες από 48 ώρες για να διορθωθούν, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται σε μειωμένη δόση. (Βλέπε Πίνακας 2)
- Όταν συνεχίζεται η θεραπεία μετά από διακοπή λόγω TLS, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες για την πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου όπως αναφέρθηκαν παραπάνω.

Τροποποίηση της δόσης για άλλες τοξικότητες

1. Η θεραπεία με Venetoclax πρέπει να διακόπτεται:
 - για grade 3 ή 4 μη αιματολογική τοξικότητα
 - για grade 3 ή 4 ουδετεροπενία με λοίμωξη ή πυρετό
 - για grade 4 αιματολογική τοξικότητα, εκτός λεμφοπενίας
2. Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε grade ≤ 1 η θεραπεία με Venetoclax μπορεί να ξαναρχίσει στην ίδια δόση.
3. Εάν επανεμφανιστεί τοξικότητα, καθώς και για κάθε μεταγενέστερη επανεμφάνιση, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες μείωσης της δόσης όπως αναφέρονται στο πίνακα 2 ή η δόση να μειωθεί περαιτέρω κατα την κρίση του θεράποντος ιατρού.
4. Σε ασθενείς που απαιτείται μείωση της δόσης σε επίπεδα $< 100\text{mg}$ για περισσότερο από 2 εβδομάδες (μετά τις πρώτες 8 εβδομάδες), πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Venetoclax.

Πίνακας 2

Τροποποίηση της δόσης για TLS και άλλες τοξικότητες

Δόση κατά τη διακοπή (mg)	Δόση επανέναρξης (mg*)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

*Η τροποποιημένη δόση πρέπει να συνεχίζεται για 1 εβδομάδα πριν την νέα αύξηση της δόσης

Σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για περισσότερο από 1 εβδομάδα κατά τις πρώτες 5 εβδομάδες της τιτλοποίησης της δόσης ή για περισσότερο από 2 εβδομάδες όταν ελάμβαναν ημερήσια δόση 400mg, ο κίνδυνος εμφάνισης TLS πρέπει να επανεκτιμάται ώστε να καθορίζεται εάν είναι απαραίτητη η επανέναρξη σε μειωμένη δόση.

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ IBRUTINIB ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

- Διακοπή Ibrutinib 3-7 ημέρες πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες
- Εκχυμώσεις (grade 1) αποτελούν συχνή κλινική εκδήλωση ακόμη και χωρίς τη συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων και δεν προδικάζουν την εμφάνιση μείζονος αιμορραγικής επιπλοκής
- Συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών φαρμάκων (DOAC ή LMWH) φαίνεται ότι είναι ασφαλής
- Συνδυασμένη αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλική αγωγή αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Ibrutinib
- Τακτικός έλεγχος για κολπική μαρμαρυγή
- Αρτηριακή υπέρταση ενδεχομένως να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο προσαρμογής των δόσεων του Ibrutinib επί συγχορήγησης φαρμάκων που αποτελούν αναστολείς του CYP3A4 (λχ αντιμυκητιασικές αζόλες, μακρολίδια και διλτιαζέμη) ή επαγωγείς του CYP3A4 (λχ ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη) και φαρμάκων που αυξάνουν τα επίπεδα της P-γλυκοπρωτεΐνης (λχ διγοξίνη, νταμπιγκατράν)
- Αιμοδιάγραμμα τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και κάθε εβδομάδα στους ασθενείς ενόσω ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων είναι μικρότερος από 0 mm³

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ IDELALISIB ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

- Επιβάλλεται χορήγηση προφύλαξης έναντι PJP και έλεγχος για CMV πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε τακτικά χρονικά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας
- Η εμφάνιση διαρροϊκού συνδρόμου θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη και να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες
- Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να είναι ενήμερος για τη σχετικά σπάνια επιπλοκή πνευμονίτιδας η οποία ωστόσο είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή του ασθενούς
- Επιβάλλεται ο έλεγχος ηπατικών ενζύμων κάθε 2 εβδομάδες τους πρώτους 3 μήνες, κάθε 4 εβδομάδες για τους επόμενους 3 μήνες και μετά κάθε 1-3 μήνες, καθώς και η αντιμετώπιση τυχόν διαταραχών σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες
- Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο προσαρμογής των δόσεων του Idelalisib επί συγχορήγησης φαρμάκων που αποτελούν υπόστρωμα του CYP3A4
- Αιμοδιάγραμμα τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας και κάθε εβδομάδα στους ασθενείς ενόσω ο απόλυτος

αριθμός ουδετεροφύλων είναι μικρότερος από 1000 mm³

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Κυτταρομετρία ροής για Β-ΧΛΛ

Δείκτης	Β-ΧΛΛ	score	Άλλες Β-κυτταρικές λευχαιμίες	score	
Slg	Ασθενής	1	Ισχυρός	0	Δείκτης θετικότητας Positivity index (pi)
CD5	Θετικός	1	Αρνητικός *	0	<1.5: αρνητικός
CD23	Θετικός	1	Αρνητικός	0	1.5-2.5: ασθενής
CD79b/CD22	Ασθενής	1	Ισχυρός	0	2.5-3.0: αμυδρός
FMC7	Αρνητικός	1	Θετικός	0	>3.0: ισχυρός

*εκτός από λέμφωμα μανδύα

Άλλα χαμηλού βαθμού κακοηθείας λεμφώματα score 0-2 Β-ΧΛΛ score 4-5

Σταδιοποίηση Β-ΧΛΛ κατά Binet

Στάδιο	Κλινικά χαρακτηριστικά	Επιβίωση (μήνες)
A	Hb ≥ 10g/dl, Plt ≥ 100x10 ⁹ /L και < 3 προσβεβλημένες περιοχές	>120
B	Hb ≥ 10g/dl, Plt ≥ 100x10 ⁹ /L και ≥ 3 προσβεβλημένες περιοχές	61
C	Hb < 10g/dl ή Plt < 100x10 ⁹ /L	32

Προσβεβλημένες περιοχές

- Τραχηλική περιοχή συμπεριλαμβανομένου και του δακτυλίου Waldeyer (προσμετράται ως μία περιοχή ακόμη και εάν η διόγκωση αφορά περισσότερες από μία ομάδες λεμφαδένων)
- Μασχαλιαία περιοχή (αμφοτερόπλευρη προσβολή προσμετράται ως μία περιοχή)
- Βουβωνική περιοχή, συμπεριλαμβανόμενων και των επιφανειακών μηριαίων λεμφαδένων (αμφοτερόπλευρη προσβολή προσμετράται ως μία περιοχή)
- Σπλην διογκωμένος κατά την κλινική εξέταση
- Ήπαρ διογκωμένο κατά την κλινική εξέταση

Σταδιοποίηση Β-ΧΛΛ κατά Rai

Στάδιο	Κλινικά χαρακτηριστικά	Επιβίωση (μήνες)
0	Μόνο λεμφοκυττάρωση στο περ. αίμα και μυελό των οστών	>120
I	Λεμφοκυττάρωση και λεμφαδενοπάθεια	95
II	Λεμφοκυττάρωση με σπληνομεγαλία ή /και ηπατομεγαλία	72
III	Λεμφοκυττάρωση με Hb < 11g/dl	30
IV	Λεμφοκυττάρωση με Plt < 100x10 ⁹ /L	30

Κριτήρια θεραπευτικής ανταπόκρισης (IWCLL 2008)*

Parameter	Complete response (CR)	Partial response (PR)	Progressive disease (PD)
Group A (tumor burden):			
Lymphadenopathy	< 1.5 cm	↓ by ≥ 50%	↑ by ≥ 50%
Hepatomegaly	None	↓ by ≥ 50%	↑ by ≥ 50%
Splenomegaly	None	↓ by ≥ 50%	↑ by ≥ 50%
ALC	< 4 × 10 ⁹ /l	↓ by ≥ 50%	↑ by ≥ 50%
Bone marrow	Normocellular, < 30% lymphocytes, no B-cell infiltrates	↓ infiltration by ≥ 50% or B-cell infiltrates	
Group B (hematopoiesis):			
Platelets	> 100 × 10 ⁹ /l	> 100 × 10 ⁹ /l or ↑ by ≥ 50%	↑ by ≥ 50%
Hemoglobin	> 110 g/l	> 110 g/l or ↑ by ≥ 50%	↓ by ≥ 20 g/l
ANC	> 1.5 × 10 ⁹ /l	> 1.5 × 10 ⁹ /l or ↑ by ≥ 50%	

CR: All criteria A and B have to be met; patient has no clinical symptoms. PR: At least 2 criteria A and 1 of criteria B have to be met for duration of ≥ 2 months. PD: Any of the A or B criteria have to be met. Stable disease (SD): neither PR nor PD criteria are met. ANC – absolute neutrophil count, ALC – absolute lymphocyte count, Hb – hemoglobin.

*Τα παραπάνω κριτήρια δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της ανταπόκρισης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς BCR

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ**FCR:** Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Rituximab**BR:** Μπενταμουστίνη, Rituximab**O:** Ofatumumab**ΚΑΙΝΟΤΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ****BCR inhibitors (B-cell receptor signaling inhibitors)**

- **Ibrutinib:** Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor
- **Idelalisib:** Phosphatidylinositol -3-kinase delta (PI3K) inhibitor

BCL-2 inhibitors

- **Venetoclax (ABT-199)**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Michael Hallek, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008 111:5446-5456.
2. Eichhorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84.
3. García-Marco JA, et al. Update of the Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc).* 2017 Apr 21;148(8):381.e1-381.e9.
4. Eichhorst B, et al. appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016 (<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>). *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v143-v144.
5. Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies). *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28 (suppl 4):iv149-iv152.
6. Coutré SE et al: Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:2779-86.
7. de Weerd I et al: Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica.* 2017 Oct;102(10):1629-1639.
8. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος: Imbruvica, Zydelig, Venclxyto
9. Πρωτόκολλο Β-ΧΛΛ Αιματολογικής Κλινικής Γ.Ν.Θ. "Γ. Παπανικολάου". (Ιατροί: Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν. Σταυρογιάννη, Συντ. Διευθυντής Α. Αναγνωστόπουλος)