

# **B-SEJTES LYMPHOMÁK <sup>90</sup>Y-RADIOJELZETT IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®)**

## **RADIOIMMUNOTERÁPIÁJA-MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ**

(EANM procedure guideline of radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with <sup>90</sup>Y-radiolabeled ibritumomab tiuxetan (Zevalin®))

**Tennvall J., Fischer M., Bischof Delaloye A., Bombardieri E., Bodei L., Giammarile F., Lassmann M., Oyen W, Brans B.**

**Fordította: Fodor Zoltán**

### **Célkitűzés**

Az EMEA 2004 januárjában hagyta jóvá Európában az <sup>90</sup>Y-radiojelzett ibritumomab tiuxetan-t (Zevalin®-t) a rituximabbal kezelt, visszaeső vagy terápia rezisztens CD20+ follicularis B-sejtes non-Hodgkin lymphomában (NHL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére. A Zevalin®-t alkalmazó európai nukleáris medicina osztályok száma a terápia hatásosságára való tekintettel folyamatosan növekszik,

A Terápiás-, az Onkológiai- és Dozimetriai Bizottságok együttműködtek annak érdekében, hogy a Zevalin® használatával kapcsolatban EANM irányelv születhessen, különös figyelmet szentelve a Nukleáris Medicinát érintő szempontokra.

Az irányelv célja, hogy támogatást nyújtson a nukleáris medicina szakorvosa számára a visszaeső vagy terápia rezisztens CD20+ follicularis B-sejtes non-Hodgkin lymphomában (NHL) szenvedő, radioimmunoterápiát igénylő betegek kezelésének vezetésében.

Az irányelv hangsúlyozza a szoros együttműködés fontosságát az említett betegség kezelésében résztvevő szakemberek között.

### **1. Háttér információk és definíciók**

#### **1.1. Definíciók**

- 1.1.1. A radioimmunoterápia (RIT) jelen esetben a visszaeső vagy terápia rezisztens CD20+ follicularis B-sejtes NHL-ban az  $^{90}\text{Y}$ -radiojelzett ibritumomab tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>) intravénás alkalmazását jelenti.
- 1.1.2. Az  $^{90}\text{Y(III)}$ -klorid a radioaktív prekursor  $^{90}\text{Sr}$  (stroncium) bomlása közben keletkezik. Az  $^{90}\text{Y}$  felezési ideje 64 óra (2.7 nap) és olyan  $\beta^-$ -sugárzás kibocsátásával bomlik, melynek maximális energiája 2.281 MeV (99.98%). A bomlás végén stabil  $^{90}\text{Zr}$  (cirkónium) lesz belőle. Az ibritumomab tiuxetan egy génebeszeti eljárással előállított, kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtora által termelt MX-DTPA kelátképzővel konjugált, egér eredetű anti-CD20 antitest.
- 1.1.3. Az ibritumomab tiuxetan olyan antitest mely a normális és a malignus B-limfociták felszínén expresszálandó CD20 antigénhez kötődik. (Kivéve a pre-B és a plazma sejteket)

## 1.2. Háttér információk

- 1.2.1. Az  $^{90}\text{Y}$  egy tiszta béta-sugárzó radionuklid, mely magas  $\beta^-$ -energiával és 5,3 mm effektív úthosszal rendelkezik. Így energiájának 90%-a egy 5,3 mm sugarú gömbnek megfelelően abszorbeálódik. Ez az úthossz mintegy 100-200 sejt átmérőjének felel meg, ami az  $^{90}\text{Y}$ -nek széles „keresztűz-effektus”-t kölcsönöz, amikor monoklonális antitesthez – pl.: ibritumomabhoz – konjugálva alkalmazzák.
- 1.2.2. Az ibritumomab tiuxetan két fontosabb összetevője a következő: az egyik a széles körben alkalmazott kiméra monoklonális antitest rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) alapjául szolgáló, ibritumomabnak elnevezett egér eredetű monoklonális antitest, a másik a tiuxetan elnevezésű molekula a radionukliddal való kelátképződés kialakításához. A humán anti-egér vagy anti-kiméra antitestek (HAMA vagy HACHA) keletkezése a Zevalin<sup>®</sup>-nal kezelt betegek 1-2%-ánál volt megfigyelhető. A HAMA reakció csekély előfordulása részben az előzőekben alkalmazott terápiák hatásával illetve azzal magyarázható, hogy rituximabot alkalmaznak a pre-targeting során, ami tovább csökkenti a HAMA reakció előfordulási valószínűségét.
- 1.2.3. A farmakokinetikai tanulmányok azt mutatták, hogy a Zevalin<sup>®</sup> kezelés során alkalmazott radioaktivitás szinte teljes mértékben a szervezetben belül marad az injekciót követően. A Zevalin<sup>®</sup> effektív felezési ideje a vérben 27 óra (14-44 óra), feltéve, hogy a rituximabbal való előkezelés megtörtént, és nem alakult ki HAMA reakció. A fő eliminációs útvonal a vizelettel való

kiválasztódás. Ezzel magyarázható, hogy a beadott aktivitásnak csak  $7,3 \% \pm 3,2 \%$ -a ürül ki a 7 napos követés során.

- 1.2.4. A Zevalin® terápia részét képező jelöletlen kiméra monoklonális antitesttel (rituximab) való pre-targeting a később injektált, radiojelzett antitest kedvezőbb biodisztribúciójához vezetett, megtisztítva a keringést a perifériás B-sejtektől. Az említett jelöletlen monoklonális antitesttel való előkezelés nemcsak azt védi ki, hogy a radiojelzett antitest nem-tumoros helyekhez (normális B-sejtek, lép) is kötődjön, hanem elősegíti a daganatba való mélyebb behatolást is, homogénebb eloszlást létrehozva. Ráadásul a rituximab maga is indukál néhány tumoros sejteket elpusztító mechanizmust – pl. antitestfüggő sejtes citotoxicitást (ADCC) és komplement függő citotoxicitást (CDC) –, de közvetlenül is indukálja az apoptózist és valószínűleg blokkolja a sejtciklust. A radioimmunoterápiában tehát a monoklonális antitest és a sugárzás biológiai hatásai egymást erősítik.

## **2. Leggyakoribb indikációk**

Az EMEA 2004 januárjában hagyta jóvá Európában az  $^{90}\text{Y}$ -radiojelzett ibritumomab tiuxetan-t (Zevalin®-t) a

**2.1. rituximabbal kezelt, visszaeső, vagy terápia rezisztens CD20+ follicularis B-sejtes non-Hodgkin lymphomában (NHL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére.**

## **3. Kontraindikációk**

Az  $^{90}\text{Y}$ -radiojelzett ibritumomab tiuxetannal (Zevalin®) való kezelést kizáró kritériumokat az alkalmazási előírás tartalmazza:

### **3.1. Terhesség és szoptatás**

### **3.2. Túlérzékenység**

az ibritumomab tiuxetannal, yttrium-kloriddal, egyéb egér eredetű fehérjékkel vagy bármely segédanyaggal szemben

### **3.3. Gyermekek és serdülők 18 éves kor alatt**

#### **3.4. Kifejezett csontvelő-szupresszió**

(<  $1.5 \times 10^9$ /L leukocyták; <  $100 \times 10^9$ /L thrombocyták)

A perifériás véresejtszám nem lehet a fenti határértékeknél alacsonyabb. Bár az alacsonyabb véresejtszám nem jelent abszolút kontraindikációt, de megnöveli a kockázatot a súlyos és tartós csontvelő szupresszió és az azt követő fertőzések és/vagy vérzések tekintetében. Az indikáció meghatározása ilyen esetben az összes elérhető alternatív lokális és szisztémás beavatkozás előnyeinek és hátrányainak mérlegelésével történhet.

#### **3.5. A csontvelőt több mint 25 %-ban infiltrálták a lymphomasejtek- biopsziával alátámasztottan**

#### **3.6. Az aktív csontvelő több mint 25 %-át érintő külső besugárzást kaptak –korábban**

#### **3.7. Csontvelő-átültetést vagy őssejt-támogatást kaptak korábban**

#### **3.8. HAMA észlelhető, amely titeren alapul**

## **4. Módszertan**

### **4.1. Személyi és tárgyi feltételek**

4.1.1. Az  $^{90}\text{Y}$ -radiojelzett ibritumomab tiuxetannal (Zevalin®) való kezelés csak a nyitott radioaktív készítmények fogadására és felhasználására jogosító, megfelelő hatósági engedéllyel rendelkező helyeken történhet.

4.1.2. A folyamatban résztvevő személyzetnek rendelkeznie kell megfelelő képzéssel és hatósági engedéllyel a radioaktív anyagok használatát illetően.

4.1.3. A nukleáris medicina oldal képviselője felelős az együttműködő hematológiai-onkológiai ellátóval közösen koordinálni valamennyi terápia előtti és terápiához tartozó lépést, valamint elkészíteni a radiofarmakont.

4.1.4. A radiokémiai jelzési technikákban – beleértve a minőség-ellenőrzésben – való gyakorlottságot bizonyítani kell.

4.1.5. A radiofarmakon fogadását, használatát és beadását csak arra jogosult személyek végezhetik erre a célra kijelölt helyeken. Az átvétel, tárolás, használat, szállítás és hulladékkezelés a nemzeti szabályozásnak megfelelően történjen.

## **4.2. Beteg előkészítés és szükséges adatok**

### 4.2.1. Információk a betegről

Kor, nem, magasság, súly, diagnózis.

### 4.2.2. Terápiás indikáció

### 4.2.3. Információ az előző terápiákról

Beleértve a korábban elvégzett radioterápiát és/vagy autológ/allogén őssejt-transzplantációt. Korábbi – főként a közelmúltban kapott – kemoterápiák vagy az aktív csontvelő külső besugárzása súlyosbíthatják a radionuklid-indukálta leukocytopéniát és/vagy thrombocytopeniát.

### 4.2.4. Csontvelő biopszia

Egy reprezentatív csípőlapát élből vett (>2 cm hosszúságú henger) csontvelő biopszia nem mutathat > 25 % tumor infiltrációt. (lymphoma sejtek száma az egyéb magvas sejtek százalékában kifejezve).

A biopszia nem lehet korábbi, mint:

- az utolsó időpont, amikor a betegség progresszióját felfedezték,
- bármely esetben a terápia tervezett időpontja előtt 3 hónappal.

Ezen kívül a sejtek sűrűségét normál haematopoesis esetén megfelelően kell megítélni biztosítva azt, hogy a myeloszuppresszív terápia után a haemopoetikus felépülés kielégítő legyen.

4.2.5. A terhességet ki kell zárni, a szoptatást pedig fel kell függeszteni a radionuklid terápia megkezdése előtt

#### 4.2.6. A folyamatban lévő gyógyszerelést –

különösen a véralvadásra és a vérszámra hatókat – regisztrálni kell.

#### 4.2.7. Laboratóriumi vizsgálatok:

Vérkép, prothrombin idő (INR), szérum kreatinin és bilirubin tesztek a terápia előtt 1 héttel.

Nem rendelkezünk kielégítő tapasztalattal a Zevalin® terápiával kapcsolatban azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin és bilirubin szintek emelkedettek. Általában ajánlott a terápia mellőzése azokban az esetekben, amikor ezek az értékek 2,5-szer meghaladják a helyi laboratóriumok normál értékeinek felső határát.

#### 4.2.8. A várható túlélés becslése:

(túlélés > 3 hónap, Karnofsky index > 70%).

3-4 hétnél rövidebb túlélési idő esetén valószínűtlen hasznot remélni a terápiától. Hasonlóképpen azok a betegek, akiknél a betegség gyorsan progrediál, nem tekinthetők a radio-immunoterápia megfelelő alanyainak a terápia hatásának késői kifejlődése miatt.

#### 4.2.9. Terápia előtti dozimetria:

- Valószínűleg módszertani problémáknak tudható be, hogy a klinikai vizsgálatok során alkalmazott dozimetriai mérések gyenge abszorbeált dózis-válasz kapcsolatot mutattak, mely azt jelenti, hogy a terápia előtti dozimetriával sem a terápia hatékonyságát, sem pedig annak toxicitását nem lehet megjósolni. Így nem bizonyítható, hogy a ma hozzáférhető dóziskalkulációk segítségével meg lehetne becsülni a terápia hatékonyságát vagy annak toxicitását. Ilyen megfontolásból az EMEA elfogadta, hogy nincs szükség ilyen dozimetriai vizsgálatokra az EU-ban.
- Az injektált aktivitás a testsúly és a thrombocytaszám alapján kerül meghatározásra.
- A terápia előtti <sup>111</sup>In-ibritumomab tiuxetannal való leképezést az USA-ban és Svájcban kötelező elvégezni. A leképezés nem dozimetriai célokat szolgál, hanem a várható biodisztribúció igazolását; tulajdonképpen egy kiegészítő biztonsági vizsgálat a Zevalin® terápia megkezdése előtt.
- Mindamellet a dozimetriai méréseket szükséges elvégezni azon esetekben, amikor a Zevalin® mint kísérleti kezelés kerül alkalmazásra az előzőekben meghatározott indikáción kívül.

Jelenleg is folyamatban van néhány klinikai vizsgálat, melyek különösen a terápiát megelőzően az  $^{111}\text{In}$ -al elvégzendő dozimetriára fókuszálnak, de kifinomultabb dozimetriai protokollokat alkalmaznak a regisztrációhoz szükséges vizsgálatokéhoz képest.

### 4.3. Beteg felvilágosítása és beleegyző nyilatkozat

- A terápiát mindazon szakemberek szoros együttműködésében kell végezni, akik részt vesznek a beteg kezelésében.
- A kezelés tervezését megelőzően a nukleáris medicina szakorvosnak – aki közvetlenül felelős a kezelésért és annak követéséért – személyesen kell meggyőződnie arról, hogy a beteg megfelel a terápiába való bevásztás feltételeinek és a radioimmunoterápia valamennyi technikai és klinikai szempontját meg kell beszélnie a beteggel.
- A betegek számára biztosítani kell írásos útmutatót a radioterápiáról, előre jelezve annak káros hatásait és feltüntetve a kapcsolattartás telefonszámait. Az első hét folyamán követendő óvintézkedéseket a függelék tartalmazza.
- A beteg szóban és írásban történt informálása után szükséges, hogy a beteg szintén szóban vagy írásban – a nemzeti szabályozásnak megfelelően – hozzájáruljon a kezeléshez. A jogi előírásokat be kell tartani, beleértve az írásos beleegyezés megszerzését is, ahol szükséges.

### 4.4. Radiofarmakon

4.4.1. Jóváhagyott név:  $^{90}\text{Y}$ - ibritumomab tiuxetan vagy Zevalin®

4.4.2. Y-90- Zevalin®: fizikai jellemzők

Nuklid	Radiofarmakon	$T_{1/2}$	Max. $\beta$ energia	Átl. $\beta$ energia	Azon gömb sugara, amelyben energiájának 90%-a abszorbeálódik	Foton-hozam ( $E > 20\text{keV}$ )
Y-90	Ibritumomab tiuxetan	2,67 nap	2,281 MeV	0,933 MeV	5,3 mm	$< 10^{-7}$

#### 4.4.3. Jelzés:

Az ibritumomab tiuxetan az  $^{90}\text{Y}$ -el való radiojelzéshez szükséges nem radioaktív komponenseket tartalmazó készlet (kit) formájában kerül kereskedelmi forgalomba és egyszeri betegdózis előállítására alkalmas. A készletet (kitet) 2-8 °C között kell tárolni és nem szabad lefagyasztani. Az  $^{90}\text{Y}$ -radiojelzett ibritumomab tiuxetan előállítása (preparálása) szobahőmérsékleten történik. A radiojelzés után a készítmény 2-8 °C között hűtőszekrényben, fénytől védve tárolható maximum 8 órán keresztül.

Egy lepattintható kupakkal lezárt gumidugós ampulla tartalmazza a 3,2 mg (1,6 mg/ml) ibritumomab tiuxetant. A készlet (kit) tartalmaz még továbbá két lepattintható kupakkal lezárt gumidugós ampullát, 2 ml nátrium-acetát oldattal az egyikben és 10 ml beállító puffer-oldattal a másikban, illetve egy 10 ml térfogatú üres reakció ampullát. A formulázás végén a készítmény 2,08 mg ibritumomab tiuxetant tartalmaz 10 ml végtérfogatban.

A készítmény radioaktív komponensét – az  $^{90}\text{Y}$ -ot – külön kell megrendelni a gyártótól. Az antitest jelzéséhez csak hordozómentes, gyógyszerkönyvi minőségű  $^{90}\text{Y}$ -ot használjunk. Fémszennyezők jelenléte károsan befolyásolja a jelzési hatásfokot.

A Zevalin® jelzése csak olyan helyen történhet, ahol biztosított a sugárzás elleni árnyékolás, illetve a megfelelő kalibrálás és minőség-ellenőrzés feltételei adottak. A preparálással és kalibrálással kapcsolatos képzés megtörténte a terápia előfeltétele. A radiojelzést csak megfelelő képesítéssel és a radioaktív anyagok használatára jogosító hatósági engedéllyel rendelkező személy végezheti.

A jelzési folyamat szigorúan szabályozott és követendő, így hibák ritkán fordulnak elő. A folyamat szempontjából kritikus, hogy csak gyógyszerkönyvi minőségű  $^{90}\text{Y}$ -ot használjunk az antitest jelzéséhez, illetve aseptikus technikát alkalmazzunk a preparálás minden egyes lépése során. A készítmény alkalmazási előírása részletes információkat tartalmaz a jelzési technikát illetően.

A Zevalin® betegbe történő beadása előtt a 10 ml-es fecskendőben lévő aktivitást aktivitás-kalibrátorban meg kell mérni.

Alkalmazzunk megfelelő sugárvédelmi árnyékolást a fecskendők és ampullák használata közben. Vegyük figyelembe a nyitott radioaktív készítmények kezelésével kapcsolatos helyi jogszabályokat. Használjunk minimum 1 cm vastag plexiüveg vagy ólommal dúsított plexiüveg árnyékolást a jelzési folyamat során.



Csipeszek, fogók, gumikesztyű, eldobható vízhatlan köpeny és plexiüvegből készült szemvédelem használata szükséges.

#### 4.4.4. Minőségellenőrzés:

Jelzési határfok:

- A Zevalin® beadása előtt minden esetben szükséges elvégezni a minőségellenőrzést, mely célra vékonyréteg kromatográfiás módszert ajánlanak. A mérésekhez megfelelő egy gamma-számláló használata.
- A minőségellenőrzés leggyakoribb hibái: cseppméret, illetve a holtidőből eredő hiba figyelmen kívül hagyása a VRK-csíkok aktivitásának mérésekor.
- A jelzési határfokra előírt követelmény  $\geq 95\%$ .
- Ha az átlagos radiokémiai tisztaság  $< 95\%$ , akkor a készítmény nem használható fel.
- A radiojelzés után a Zevalin® 2-8 °C között, fénytől védve tárolandó és 8 órán belül beadandó.

#### 4.4.5. Aktivitásmérés:

- A legelső Zevalin® jelzés megkezdése előtt az aktivitás-kalibrátort ismert aktivitású és térfogatú  $^{90}\text{Y}$ -forrással kalibrálni kell.
- A kalibrált készüléket kell használni a későbbi preparálások során szükséges méréseknél vagy új kalibrációra van szükség.
- Az aktivitásmérést megfelelő geometria-, térfogat- és anyag-specifikus (fecskendők, tűk, ampullák) körülmények között kell végezni.

#### 4.4.6. Radiofarmakon beadásának módja, alkalmazott kezelési sémák

- A betegeknek nem szükséges koplalniuk a terápia megkezdése előtt. Figyelmet kell fordítani a betegek megfelelő hidrálására.
- Az  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetannal végzett terápiát megelőzően két rituximab infúzió kerül beadásra, melyeket olyan tapasztalt hemato-onkológus felügyelete alatt kell alkalmazni, aki megfelelő gyakorlattal rendelkezik a rituximab alkalmazásával kapcsolatban:

1. nap:

250 mg/m<sup>2</sup> dózisú rituximab infúzió. A fiziológiás sóoldat – mely tartalmazza a rituximab infúziót – és az infúzió térfogata egyezzen meg a készítmény alkalmazási előírásában leírtakkal.

Az Egyesült Államokban és Svájcban ezt az infúziót egy 10 perces intravénás <sup>111</sup>In- ibritumomab tiuxetan (180 MBq) infúzió követi. Legkevesebb egy anterior és egy posterior egész test leképezést kell elvégezni 24 órán belül és 7-9 nappal az injekció után.

7. vagy 8. vagy 9. nap:

250 mg/m<sup>2</sup> dózisú rituximab infúzió,

melyet az <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan beadása követ lassú, 10 perces intravénás infúzió/injekció formájában.

A Zevalin® nem alkalmazható intravénás bólusként.

- Azon betegek esetén, akiknél a thrombocytaszám > 150 x 10<sup>9</sup>/L, az <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan ajánlott dózisa 15 MBq (0,4 mCi) testsúly-kilogrammonként maximálisan 1200 MBq (32 mCi) értékig. Ha a thrombocytaszám 100 – 149 x 10<sup>9</sup>/L, akkor az ajánlott beadandó aktivitás 11 MBq/kg (0,3 mCi/ kg).
- A Zevalin® terápia ismétlésével kapcsolatban még nem áll rendelkezésünkre elegendő adat. A hematológiai toxicitással kapcsolatos MTD az ismételt kezelés esetén alacsonyabb lehet.
- A Zevalin® infúziót 4 órán belül kell beadni a második rituximab infúzió beadásához képest, de ez az időtartam 48 óráig kitolható anélkül, hogy a rituximab infúziót ismételni kellene.
- A radiofarmakont tartalmazó infúziót vénás katéteren keresztül kell beadni annak biztosítása érdekében, hogy elkerüljük a paravénás infiltrációt. A legegyszerűbb eljárás a megfelelő vénás hozzáférhetőség megállapítására – még beadás közben is – az, ha fiziológiás sóoldattal ellenőrizzük a beadási útvonalat. Ha a csepegés sebességében lassulást tapasztalunk, ellenőrizzük a vénás bemenet pozícióját. A Zevalin® közvetlenül háromutas szelepet tartalmazó vezetéken vagy Perspex®-el árnyékolt infúziós rendszeren keresztül is beadható. Filter alkalmazására szükség van. A Zevalin® infúzió beadása után mossuk át a vezetéket minimum 10 ml fiziológiás sóoldattal annak érdekében, hogy a radiofarmakon teljes dózisa beadásra kerüljön. A tüben és/vagy az infúziós szerelékben és katéterben maradt aktivitást megmérve pontosan kiszámíthatjuk a beadott aktivitást.

- Extravasatio esetén az infúziót azonnal fel kell függeszteni, mivel az radionecrosishoz vezethet! Nincs specifikus kezelés a paravénás infiltráció kezelésére. Ha extravasatio következik be, helyi hyperthermia, a végtag emelgetése és gyengéd masszázis növelheti a nyirokelvezetést és csökkentheti a helyi sugárdózist. Az eseményt rögzíteni kell a kezelési jelentésben.
- Anafilaxiás és egyéb túlérzékenységi reakciók a betegek kevesebb, mint 1 %-ánál jelentkeztek a fehérjék intravénás beadását követően. A vérnyomást és a pulzust – akárcsak egyéb monoklonális antitest alkalmazása esetén – monitorozni kell. Glükokortikoidokat és antihisztaminokat tartalmazó életmentő felszerelésnek hozzáférhetőnek kell lennie.
- A nemzeti/regionális szabályozástól függően a Zevalin® terápia kórházi ápolást nem igényel. Az infúzió befejezése és a mellékhatások jelentkezésének 20-30 perces megfigyelés után a beteg elbocsátható. A kórházi ellátásra szoruló betegeket ápoló személyzet és a beteg testnedveivel érintkezésbe kerülő hozzátartozók viseljenek gumikesztyűt a bőrfelületük szennyeződésének elkerülésére. A szociális kapcsolattartás a családdal, más betegekkal vagy háziállatokkal nem hordoz veszélyt magában.

#### **4.5. Óvintézkedések, terápia-követés és mellékhatások**

A nukleáris medicina szakorvos – mint a beteget kezelő csapat tagja – részt vesz a folyamatban lévő terápiaiban és azok követésében.

##### 4.5.1. Óvintézkedések

Meg kell jegyezni, hogy a leukocytá- és thrombocytaszámban való 30-70 %-os csökkenés az alapértékekhez képest előfordulhat, ami néha nagyon gyorsan következik be. A mélypont a terápiát követő 7.-9. héten jelentkezik (átlag: 60 nap), később, mint kemoterápia után. A terápiát követő második héttől az alapértékekre való visszaállításig ajánlott a heti vérvizsgálat elvégzése. Ha az értékek csökkenése a vártnál gyorsabban alakul, a kontroll vizsgálatok frekvenciáját növelni kell. A thrombocytaszám  $30 \times 10^9/L$  érték alá csökkenése esetén hetente legalább három vizsgálatot kell végezni. Szükség esetén thrombocytá-transzfúzió és növekedési faktorok adása is indokolt lehet. A beteget informálni kell a fertőzések és vérzések előfordulásának megnövekedett veszélyéről.

#### 4.5.2. Követés

A Zevalin® terápia hatásosságát 3 hónappal annak elvégzése után kell értékelni a nemzetközi irányelvekben lefektetett kritériumok alkalmazásával. Ki kell hangsúlyozni, hogy a válaszreakció minősége még javulhat 3 hónap után is.

#### 4.5.3. Mellékhatások:

A terápia során megfigyelt nem-hematológiai mellékhatások (Witzig et al, J Clin Oncol 2003)

Mellékhatások	(%)
gyengeség	35
hányinger	25
hidegrázás	21
láz	13
fejfájás	9
torokirritáció	9
hasi fájdalom	8
szédülés	8
hányás	7
nehézlégzés	7
viszketés	7
kiütések	7
köhögés	6
véraláfutás	6
kipirulás	5

A kezelési periódus az első rituximab infúziótól az <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan injekció beadást követő 12. hét végéig tart. Neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia nincs belefoglalva.

### **5. Sugárterhelés**

Az <sup>90</sup>Y abszorbeált dózisa a különböző szervekben, az <sup>111</sup>In-el végzett leképezések adataira alapozva (Modified from Wiseman et al, Crit Rev Oncol Hematol 2001)

Szervek	betegszám	abszorbeált dózis (mGy/MBq)	
		középérték	tartomány
Lép	166	7.35	0,37-29,70
Máj	179	4.32	0,85-17,55
Tüdők	179	2.05	0,59-4,86

Vörös csontvelő (vérből nyert)	179	0.59	0,09-1,84
Vörös csontvelő (keresztcsontból nyert)	179	0.97 <sup>1</sup>	
Vese <sup>2</sup>	179	0.22	0,00-0,95
Csontfelszín <sup>3</sup>	179	0.53	0,09-1,31
Húgyhólyag fala	179	0.89	0,38-2,32
Egyéb szervek <sup>4,5</sup>	179	0.41	0,06-0,62
Egész test	179	0.54	0,27-0,78

1. A Wiseman által megadott abszorbeált dózisok arányainak megfelelően újraszámolva (J Nucl Med 2003)
2. A vesék dózisainak számolásakor az értékeket nem korrigálták az egyes betegek veséinek tömegére.
3. A csontfelszín dózisa a vörös csontvelő dózisaiból és az egész test dózisok maradákaiból tevődnek össze.
4. Magába foglalja a következőket: mellékvesék, agy, mellék, húgyhólyag fala, szívfal, alsó bélfalak, izmok, hasnyálmirigy, bőr, vékonybél, gyomor, csecsemőmirigy, pajzsmirigy, felső vastagbélfal, petefészkek és méh (nőnemű betegek) vagy herék (férfi betegek).
5. Néhány közleményben a heréket ért dózist magasabbra becsülik. Fiatal férfiak esetén tanácsos óvatosságnak lenni.

A fenti abszorbeált dózisok a klinikai vizsgálatok eredményein alapulnak, és nem lehet belőlük következtetni az egyes betegeket ért toxicitás mértékére. Különösen a vörös csontvelőt ért abszorbeált dózisok értékei függenek erősen a mennyiségi meghatározáshoz használt módszertől. További adatok hozzáférhetővé válása esetén szükség lesz a fenti becslült értékek frissítésére.

Ha szükség van a terápia előtt dózis-becslésre, akkor a legmagasabb abszorbeált dózis-értékekkel kell számolni.

## **6. Nyitott kérdések**

- A Zevalin® használata szélesebb indikációs területen
- Újrakezelés
- Myeloablatív stratégiák
- A beteg-dozimetria szerepe

## **7. A módszertani útmutató alkalmazása (Disclaimer)**

Az EANM megfogalmazott és elfogadott különböző szakmai irányelveket annak érdekében, hogy a magas színvonalú és költség-hatékony nukleáris medicina eljárások elterjedését támogassa. Ezek a szakmai ajánlások nem alkalmazhatóak mereven minden egyes betegnél minden létező szituációban. Az irányelvek nem tartalmazzak minden elfogadható eljárást és az abban nem szereplő egyéb módszerek alkalmazása esetén is elérhetjük ugyanazt az eredményt. Az orvostudomány rohamos ütemben fejlődik, ezért egy szakmai irányelvben foglaltak alkalmazása esetén mindig mérlegeljük azt, hogy azok mennyire tartalmazzak naprakész információkat.

## **8. Ajánlott irodalom**

1. Chinn PC, Leonard JE, Rosenberg J et al. Preclinical evaluation of 90Y-labeled anti CD20 monoclonal antibody for treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Oncol* 1999; 15:1017-25.
2. Goldenberg DM. Advancing role of radiolabeled antibodies in the therapy of cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52: 281-9.
3. Fischer M, Behr Th, Grünwald et al. Guideline for radioimmunotherapy of rituximab relapsed or refractory CD20+ follicular B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 171-6.
4. Griesinger F, Trümper L, Becker W. Radioimmunkonjugate: Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen und kolorektalen Karzinomen. *Der Internist* 2001; 42:860-73.
5. Juweid ME. Radioimmunotherapy of B-cell Non-Hodgkin's lymphoma: from clinical trials to clinical practice. *J Nucl Med* 2002; 43:1507-29.
6. Hagenbeek A, Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) in lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 786-792.
7. Press OW, Leonard JE, Coiffier B et al. Immunotherapy of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematology* 2001; 221-40
8. Wiseman GA, Marcus CS et al. Administration guidelines for radioimmunotherapy of Non-Hodgkin's Lymphoma with 90Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *J Nucl Med* 2002; 43: 267-72.
9. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002; 99: 4336-42.
10. Wiseman GA, Leigh B, Erwin WD et al. Radiation dosimetry results for Zevalin® radioimmunotherapy of Rituximab-refractory Non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002; 94:1349-57.
11. Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, Erwin WD, Podoloff DA, Spies S, Sparks RB, Stabin MG, Witzig T, White CA. Radiation dosimetry results and safety correlations from 90Yibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med*. 2003 Mar;44(3):465-7
12. Wiseman GA, White CA, Sparks RB, Erwin WD, Podoloff DA, Lamonica D, Bartlett NL, Parker JA, Dunn WL, Spies SM, Belanger R, Witzig TE, Leigh BR. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively

randomized controlled trial of Zevalin radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2001 Jul-Aug;39(1-2):181-94.

13. Witzig TE. Radioimmunotherapy for patients with relapsed B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48 (suppl.1) 91-5.

14. Witzig TE, Gordon LI, Cananillas F et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled Ibritumomab Tiuxetan radioimmunotherapy versus Rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20: 2453-63.

15. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al. Treatment with Ibritumomab Tiuxetan radioimmunotherapy in patients with Rituximab-refractory follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20: 3262-69.

16. Witzig TE, White CA, Wiseman GA et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 1999; 17: 3793-803.

17. Witzig TE, White CA, Gordon LI et al. Safety of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21: 1263-70.

18. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999;17:1244-53.

19. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPA.R/zevalin>

## **A módszertani útmutató kibocsátásának dátuma: 2006. október**

### **Függelék:**

#### **A betegek felvilágosításának legfontosabb elemei**

(Hagenbeek and Lewington, Ann Oncol 2005)

#### **Radioimmunoterápia**

- Általános leírások, melyek a radioimmunoterápiával kapcsolatos lényeges információkat tartalmazzák
- Az <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) kezeléssel kapcsolatos specifikus információk, melyek tartalmazzák a lehetséges káros hatásokat és a szükséges biztonsági óvintézkedéseket
- A radioaktív sugárzás kockázata másokra nézve
- Mivel a radioaktív sugárzás kockázata a beteggel kapcsolatba lépő egyénekre minimális, ezért a szociális kapcsolattartás a barátokkal, családdal és háziállatokkal nem hordoz veszélyt magában
- A kezelés során nincs szükség a beteg napi rutin tevékenységeinek megváltoztatására és nem szükségesek speciális óvintézkedések sem, mint például külön WC, evőeszköz és edények használata a család többi tagjától elkülönítve

#### **Terápia után 1 hétig**

- Közösüléskor használjanak óvszert a betegek

- A férfiak is ülő WC-ben, ülve vizeljenek. Az elcsöppent vizeletet fel kell törölni és az ehhez felhasznált ruhát/papírt a szemétkébe kell dobni, illetve a WC-ben lehúzni.
- Minden beteg alaposan mosson kezet vizelés után.

#### **Fogamzásgátlási tanácsok**

- Mint egyéb daganatellenes kezelés esetén, a fogamzásgátlás ajánlott a terápiát követő 1 év folyamán a terhességet elkerülendő

#### **Lehetséges hosszú távú hatások:**

- A férfi betegek termékenyítőképességük átmeneti csökkenését tapasztalhatják és fennáll egy kevés kockázata az átmeneti terméketlenségnek is
- Bár vizsgálatok nem támasztják alá, de a Zevalin® kezelés során fennáll a herék sugárterhelésének kockázata. Ezért ha az előző kezelések nem befolyásolták negatívan a sperma minőségét, akkor ajánlott a férfi betegek számára az ondósejtek fagyasztva történő megőrzésének megfontolása
- Nőkben a termékenységre gyakorolt hatásnak kicsi a valószínűsége
- Előző kemoterápiás kezelések hozzájárulhatnak a Zevalin® terápia során megfigyelt másodlagos malignitások kialakulási valószínűségének növekedéséhez (1,4 %), melyeket csak alkilálószeret tartalmazó kemoterápia során figyeltek meg (1 %-tól 8 %-ig). Nem tapasztalták másodlagos malignitások kialakulását azokban az esetekben, amikor a radioimmunoterápiát első vonalbeli eljárásként alkalmazták.