

Antitumoral regim - Akut lymfatisk leukemi (ALL)

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande
RegimID: NRB-9632

NOPHO ALL-2008 SR och IR, 18-45 år, Induktion

(Prednisolon- Doxorubicin-Vinkristin-PEG-asparinas, 6-mercaptopurin, Metotrexat)

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Prednisolon	Peroral tablett			20 mg/m ²	kroppsyta		
2. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	4 tim.	40 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
3. Metotrexat	Intratekal injektion			12 mg	standarddos		
4. Vinkristin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	2,0 mg/m ²	kroppsyta	2,0 mg	
5. Prednisolon	Peroral tablett			10 mg/m ²	kroppsyta		
6. Prednisolon	Peroral tablett			5 mg/m ²	kroppsyta		
7. Merkaptopurin- monohydrat	Peroral tablett			25 mg/m ²	kroppsyta		
8. Pegaspargas	Intramuskulär injektion			1000 IE/m ²	kroppsyta		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Prednisolon Peroral tablett 20 mg/m ²	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3
2. Doxorubicin Intravenös infusion 40 mg/m ²	x1																				
3. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg	x1							x1							x1						
4. Vinkristin Intravenös infusion 2,0 mg/m ²	x1							x1							x1						
5. Prednisolon Peroral tablett 10 mg/m ²																					
6. Prednisolon Peroral tablett 5 mg/m ²																					
7. Merkaptopurinmonohydrat Peroral tablett 25 mg/m ²																					
8. Pegaspargas Intramuskulär injektion 1000 IE/m ²																					

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
1. Prednisolon Peroral tablett 20 mg/m ²	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3	x3						
2. Doxorubicin Intravenös infusion 40 mg/m ²	x1													
3. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg								x1						
4. Vinkristin Intravenös infusion 2,0 mg/m ²	x1							x1						
5. Prednisolon Peroral tablett 10 mg/m ²									x3	x3	x3			
6. Prednisolon Peroral tablett 5 mg/m ²												x3	x3	x3
7. Merkaptopurinmonohydrat Peroral tablett 25 mg/m ²									x1	x1	x1	x1	x1	x1
8. Pegaspargas Intramuskulär injektion 1000 IE/m ²									x1					

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Konsolidering startar Dag 36- 92.

Regimen används även som Induktion vid Intermediate Risk (IR)

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Läs alltid protokollet NOPHO ALL 2008 som innehåller fördjupad information, inkluderande riskklassificering och utvärderingar.

Patienten ska vara väl hydrerad vid starten av behandlingen.

Observera att hög risk för tumörlysbehandling vanligen föreligger vid behandlingstart av ALL.

Följ lokalt PM gällande vätsketerapi, behandling med Rasburicas/Allopurinol och följande av tumörlysmarkörer och njurfunktion.

Förutom rutinprover följs B-Glukos och vikt under hela induktionsbehandling.

Villkor och kontroller för administration

Förutom rutinprover följs B-Glukos och vikt under hela induktionsbehandling.

PEG-asparginase - Kontroll av leverprover och bukstatus.

Ökad beredskap för överkänslighetsreaktion inkluderande anafylaxi. Puls och blodtryck före start.

Trombocyt infusion bör ges före intramuskulär inj av PEG-asparginase om TPK < 30. Övervaka patienten minst 2 timmar efter given injektion.

Metotrexat - Trombocyt infusion bör ges före intratekal inj av Metotrexat om TPK är < 50x 10⁹/l.

Merkaptopurinmonohydrat - Peroral tablett

Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Merkaptopurinmonohydrat

Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

Anvisningar för ordination

PEG-asparginase - ges dag 30 för patienter som skall fortsätta enligt SR/IR behandlingsarm eller som har oklart remissionsstatus.

För HR-patienter ges PEG-asparginase ej dag 29 utan som del i A-blocket.

Merkaptopurin - Startas dag 30 om ingen allvarlig infektion.

Perifera blodvärden med neutrofila $\geq 0,5 \times 10^9/l$ och/eller LPK $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och/eller TPK $\geq 50 \times 10^9/l$ med stigande trend krävs vid start.

Dosjustering rekommendation

Prednisolon - Dosreduceras var 3e dag efter dag 29 (med 50% dos i 3 dagar- 25% dos i 3 dagar -12,5% i 3 dagar.).

OBS! De tre sista dagarna i nedtrappningen infaller under nästa del av protokollet.

Vinkristin - Överväg att skjuta upp eller dosreducera om svår neurotoxicitet.

Doxorubicin - Dag 1 ges oavsett blodvärden.

Vid svår infektion dag 22 skjut upp om neutrofila < 0,2x 10⁹/l och om samtidigt benmärg dag 15 visat <5% blaster.

Mercaptopurin - Dosreduceras om TPMT-brist. Rekommenderad dos vid homozygot brist 5 mg/m².

Observera att behandlingen fortsätter utan avbrott för patienter som går enligt SR/IR protokoll, se även schema från dag 36 och framåt.

Metotrexat, intratekal behandling - Dosering Metotrexat 12 mg gäller patienter utan CNS engagemang.

För patienter med CNS 2 eller 3, samt för patienter med traumatisk lumpalpunktion med verifierade blaster (TLP+), se protokoll gällande definitioner, ges trippelbehandling intratekalt och utvärdering samt riskgruppering.

Se protokoll för detaljer och riskklassificering.

Antiemetika

Steg 4

Övrig information

Utvärdering med benmärg med MRD dag 15 och 29. Observera att utfall dag 15 ej ändrar riskklassificering.

Se protokoll och nationella riktlinjer ALL för val av MRD metod samt riskklassificering.

Biverkningar

Prednisolon
Observandum**Kontroll****Stödjande behandling****Hudtoxicitet**

Viss ökad risk för acne. Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrade sårhäkning. Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.

Gastrointestinal påverkan

Besvär med illamående och magsår förekommer.

Endokrinologi

Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker.

CNS påverkan

Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.

Doxorubicin
Observandum**Kontroll****Stödjande behandling****Hematologisk toxicitet**

Blodvärden

Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hjärttoxicitet

Hjärtfunktion

Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt. Kan uppstå sent i behandlingen eller lång tid efteråt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (additiv toxicitet). Kumulativ dos på 550mg/m² bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarfunktion) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symtom på försämrade LVEF överväg avbrytande av behandling.

Gastrointestinal påverkan

Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.

Levertoxicitet

Leverfunktion

Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.

Tumörlyssyndrom

Urat

Hydrering
Allopurinol

Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lysis av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.

Starkt vävnadsretande

Antracykliner skall ges via central infart.

Extravasering

Kyla

Röd

Dexrazoxan
DMSO

Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Vid konstaterad extravasering av antracykliner överväg behandling med Dexrazoxan (Savene), se regim Dexrazoxan. Eventuell kylbehandling som startats i väntan på Dexrazoxan skall avslutas minst 15 minuter före Dexrazoxan påbörjas. Om Dexrazoxan helt saknas, eller inte kan startas inom 6 timmar, överväg DMSO behandling, se stöddokument Extravasering.

Metotrexat
Observandum**Kontroll****Stödjande behandling****CNS påverkan**

Kemisk arachnoidit/aseptisk meningit (huvudvärk, ryggvärk, nackstelhet och feber) förekommer. Rapporter finns om PRES (Posterior reversibelt encefalopati syndrom) (tidigare beskrivet som leukoencefalopati) med kramper och fokala neurologiska bortfall, utred på misstanke, avsluta intratekal metotrexatbehandling vid diagnos. Myelopati som tvärsnittlesion har rapporterats där symtomen startar som rygg eller bensmärter, följs av paraplegi, känselbortfall och sfinkter dysfunktion, oftast 30 minuter till 48 timmar efter administrering, men symtomdebut kan vara fördröjd upp till två veckor efter behandling.

Hudtoxicitet

Information om biverkningsprofil vid intratekal administrering är knapphändig för hudtoxicitet.

Däremot finns omnämnt att allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrols (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterade efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Graviditetsvarning Metotrexat orsakar embryotoxitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
Interaktionsbenägen substans Det finns knapphändiga uppgifter gällande interaktioner vid intratekal administrering specifikt, det finns dock ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information. Samtidig administrering av icke steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem. Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat. Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion. Salicylater, fenylbutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		

Vinkristin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		Akutberedskap
Gastrointestinal påverkan Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
Neuropati Både akut övergående neuropati (motorisk och sensorisk) och risk för kumulativ bestående neurotoxicitet. Försiktighet vid redan känd neurologisk sjukdom. Fallrapporter finns om svåra neurologiska symtom efter enstaka doser hos personer med exempelvis Charcot-Marie-Tooth (även att neurologisk diagnos uppenbarats efter behandlingsstart vinkristin). Försiktighet även vid känd leverskada, då toxicitetsgrad kan öka.		Biverkningskontroll
Starkt vävnadsretande Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
Extravasering Röd		Värme
Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infarkt rekommenderas. Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		Hyaluronidas
Interaktionsbenägen substans Metaboliseras via CYP3A. Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dem. Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

Merkaptopurinmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.		Blodvärden Enligt lokala riktlinjer
Brist eller reducerad effekt av enzymet TPMT (Thiopurin Metyl transferas) kan kräva lägre dos av Merkaptopurin.		

Fortsättning på nästa sida

Merkaptopurinmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
Hyperurikemi kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Observera att vid samtidig behandling med Allopurinol bör dosen av Merkaptopurin reduceras betydligt, se FASS. Vid behov kan antidoten Rasburikas (Fasturtec) ges.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda leverprover förekommer. Hyperbilirubinemi förekommer. Kontinuerlig kontroll av leverprover.		
Gastrointestinal påverkan		
Illamående, kräkningar förekommer. Stomatit och pankreatit finns rapporterat.		
Endokrinologi	Monitorering	
Hypoglykemi. Hos barn relativt vanligt, framför allt hypoglykemi på morgonen. Kan innebära behov av byte av administrationstid från kväll till tidigare tidpunkt.		
Hudtoxicitet		
Hudutslag förekommer. Solkänslighet kan finnas.		
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av mjölkprodukter och merkaptopurin bör undvikas. Mjölkprodukter innehåller xantinoxidas, ett enzym som metaboliserar merkaptopurin och som därför kan leda till minskade plasmakoncentrationer av merkaptopurin vid samtidig administrering.		
Samtidig administrering av xantinoxidashämmare med merkaptopurin medför risk för minskad metabolism av merkaptopurin och således ökade koncentrationer och effekter inklusive biverkningar. (Exempel på xantinoxidashämmare är: allopurinol, oxipurinol och tiopurinol.)		
Samtidig administrering av warfarin med merkaptopurin kan leda till minskad effekt hos warfarin genom inducering av metabolismen av warfarin. Följ INR noga.		
Samtidig administrering av fenytoin med merkaptopurin kan leda till minskad intestinal absorption av fenytoin. Följ koncentration av fenytoin noga.		
Samtidig administrering av aminosalicylatderivat med merkaptopurin kan innebära behov av lägre doser av merkaptopurin, då aminosalicylatderivat hämmar enzymet TMPT och därmed finns risk för minskad nedbrytning av merkaptopurin. (Exempel på aminosalicylatderivat är: olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin.)		
Samtidig administrering av metotrexat och merkaptopurin medför behov av eventuell dosjustering av merkaptopurin och noga kontroll av hematologisk toxicitet, se FASS.		
Samtidig administrering av infliximab och merkaptopurin ger risk för ökning av hematologisk toxicitet, se FASS.		
Samtidig administrering av ribavirin och merkaptopurin rekommenderas ej, pga risk för ökad hematologisk toxicitet med svår benmärgssuppression, se FASS.		

Pegaspargas

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Hypersensitivitetsreaktion vanligt.		
Ökad risk vid längre intervall än det vanliga intervallet om 14 dagar.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Koagulationsrubbningar förekommer, kan bli allvariga, både trombos och blödningsbenägenhet. Trombosrisk kan öka vid samtidig kortisonbehandling.		
Anemi och myelosuppression har rapporterats.		
CNS påverkan		
Cerebral trombos (inklusive hjärnfarkt och sinustrombos) och hjärnblödning förekommer på grund av koagulationsrubbning.		
Krampanfall, perifer motorisk neuropati förekommer. Fallrapport om reversibelt posterioert leukoencefalopati.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden vanligt, kan bli allvariga. Hypoalbuminemi vanligt.		
Gastrointestinal påverkan		
Akut pankreatit förekommer, kan bli allvarlig, enstaka dödsfall rapporterade.		
Diarré, buksmärta, illamående och kräkning vanligt. Minskad aptit och viktnedgång vanligt.		
Endokrinologi		
Hyperglykemi vanligt, behandlingsbehov med insulin förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

Pegaspargas (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Immunologisk reaktion Urtikaria vanligt. Allvarliga reaktioner förekommer. Vid allergisk reaktion finns stor risk att antikroppsbildning skett. Antikroppsbildning ger stor risk för neutraliserande effekt, överväg byte till annan asparaginasberedning, se FASS.	Biverkningskontroll	
Interaktionsbenägen substans Möjlig risk för fluktuerande koagulationsfaktorer efter administrering av Pegaspargas, varför försiktighet vid samtidig administrering av antikoagulantia, ASA, NSAID och glukokortikoider. Omedelbart föregående eller samtidig administrering av Vinkristin vid Pegaspargasadministrering kan öka Pegaspargastoxicitet. Administrering av Pegaspargas före Vinkristin kan öka neurotoxicitet för Vinkristin. Vinkristin ska ges minst 12 timmar före Pegaspargas för att minimera toxicitet. En indirekt interaktion mellan Pegaspargas och orala preventivmedel kan ej uteslutas, därav ska annan säker preventivmedelsmetod användas. Interaktion med Metotrexat och Cytarabin kan förekomma, se FASS.		

Versionsförändringar**Version 1.1**

Patientinfo

Version 1.0

Regimen fastställdes