Antitumoral regim - Akut lymfatisk leukemi

RegimID: NRB-9632

(ALL)

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

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

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	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 Peroral tablett
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-asparaginase ej dag 29 utan som del i A-blocket.

Merkaptopurin - Startas dag 30 om ingen allvarlig infektion.

Perifera blodvärden med neutrofila $\geq$0,5x 109/l och/eller LPK $\geq$1,5x 109/l. och/eller TPK $\geq$ 50x 109/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/m^2.

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
Förslag enligt stöddokument: Dag 1+22:https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-4-1d/

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, försämrad sårläkning. 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 försämrad 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 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. 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 bensmärtor, 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 nekrolys (Lyell's syndom), 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 embryotoxicitet, 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		Akutberedskap

Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.

Gastrointestinal påverkan
Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.

Neuropati	Biverkningskontroll	

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.

Starkt vävnadsretande
Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.

Extravasering		Värme
Röd		Hyaluronidas

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

Central infart rekommenderas.

Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider.

Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.

Överväg lokal behandling med 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	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.

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 absortion 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 allvarliga, både trombos och blödningsbenägenhet. Trombosrisk kan öka vid samtidig kortisonbehandling.

Anemi och myelosuppression har rapporterats.

CNS påverkan

Cerebral trombos (inklusive hjärninfarkt och sinustrombos) och hjärnblödning förekommer på grund av koagulationsrubbning.

Krampanfall, perifer motorisk neuropati förekommer. Fallrapport om reversibelt posteriort leukoencefalopati.

Levertoxicitet	Leverfunktion

Förhöjda levervärden vanligt, kan bli allvarliga. 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	Biverkningskontroll	

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.

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 1.3
ny antiemetikalänk

Version 1.2
antiemetika

Version 1.1
Patientinfo

Version 1.0
Regimen fastställdes