Antitumoral regim - Akut myeloisk leukemi (AML)

RegimID: NRB-2553

APL: Induktion ATRA+ATO, låg- och intermediär risk

Diagnoskod: C92.4

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Arseniktrioxid	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	0,30 mg/kg	kroppsvikt		
2. Arseniktrioxid	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	0,25 mg/kg	kroppsvikt		
3. Tretinoin	Peroral kapsel			22,5 mg/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. Arseniktrioxid Intravenös infusion 0,30 mg/kg	x1	x1	x1	x1	x1																
2. Arseniktrioxid Intravenös infusion 0,25 mg/kg								x1			x1				x1			x1			
3. Tretinoin Peroral kapsel 22,5 mg/m^2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
1. Arseniktrioxid Intravenös infusion 0,30 mg/kg																					
2. Arseniktrioxid Intravenös infusion 0,25 mg/kg	x1			x1				x1			x1				x1			x1			
3. Tretinoin Peroral kapsel 22,5 mg/m^2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2

Dag	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
1. Arseniktrioxid Intravenös infusion 0,30 mg/kg																		
2. Arseniktrioxid Intravenös infusion 0,25 mg/kg	x1			x1				x1			x1							
3. Tretinoin Peroral kapsel 22,5 mg/m^2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt
Låg- och intermediär risk, LPK ≤10, se Vårdprogram Akut myeloisk leukemi (AML).

Benmärgsundersökning (morfologi) rekommenderas dag 28 och sedan veckovis tills uppnådd CR. Om patienten inte nått CR dag 60 kontakta regionansvarig för APL/AML.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus (K, Mg, Ca) med kreatinin. Kalium- och magnesiumkoncentrationen ska alltid hållas inom övre delen av sina referensområden (kalium > 4,0 mmol/L, magnesium > 0,7 mmol/L). Substituera vid behov inför infusion med Arseniktrioxid.

EKG, QTc. Känd rytmrubbning och förlängt QT bör diskuteras med kardiolog.

Tretionin Avrunda dosen uppåt till jämnt 10 mg.

Ges till uppnådd CR (komplett remission), max till dag 60.

Villkor och kontroller för administration
Infusionstiden för Arseniktrioxid kan förlängas till 4 timmar vid vasomotorisk reaktion.

Anvisningar för ordination
Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus (K, Mg, Ca) med kreatinin inför varje behandling med Arseniktrioxid (ATO). Referensvärden K och Mg, se ovan.

EKG, QTc - inför infusion med Arseniktrioxid. Vid QTc > 500 msek (beräknat med Sagie-Fridericia- eller Hodges-metoderna) ska Arseniktrioxid ej ges.

Leukocytos - kan förväntas hos ca 50 % av patienterna.

- LPK > 5, ge peroralt Hydroxyurea (Hydrea) 500 mg 1 x 4
- Om LPK fortsatt stiger ökas dosen peroralt Hydroxyurea (Hydrea). Förslagsvis 500 mg 2 X 6
- Vid fortsatt stegring LPK > 30, överväg enstaka dos(er) av Cytarabin 1000 mg/m2 intravenöst under 2 timmar, alternativt Idarubicin 12 mg/m2 intravenöst under 20 min.

APL differentieringssyndrom (DS) - symtom är dyspné, lunginfiltrat, feber, snabb viktuppgång, pleura- eller perikardvätska, hypotension eller njursvikt. Incidens 2-27 %.

Lågrisk-APL med LPK > 5 - rekommenderas profylax med Prednison 0,5 mg/kg peroralt dag 1-21. Vid DS ges högdos glukokortikoider iv (Betapred 10 mgx2 eller Dexametason 10 mgx2) + diuretika intravenöst vid behov, se Vårdprogrammet.

Risk för DS kvarstår tills patienten uppnått remission - ingen risk därefter.

Dosjustering rekommendation
Uppmärksamhet på *pseudotumor cerebri*, huvudvärk, illamående, kräkningar och dimsyn. Tretionin avbryts temporärt, behandling ges med opiater och osmotiska diuretika (Diamox) ges. Reducera dosen Tretionin till 12,5 mg/m2 per administrationstillfälle. Den reducerade dosen används fortsatt vid konsolideringar.

Hepatotoxicitet - ASAT, ALAT eller ALP stiger > 5 ggr ska ATO sättas ut. Om levertox kvarstår ska även Tretionin sättas ut. Återinsättning enligt anvisning i vårdprogrammet.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument: Dag 1-5+8+11+15+18+22+25+29+32+36+39+43+46+50+53 iv: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/. Arsenik - Ondansetron ges ej pga risk för förlängd QTc tid. Olanzapin kan ges vb

Övrig information
Tretionin = ATRA, All-trans retinoic acid. Licenspreparat Vesanoid finns.

Biverkningar

Arseniktrioxid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Biverkningskontroll	Kortikosteroid Vätskedrivande
	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

APL differentieringssyndrom vanligt (feber, dyspné, ökad vikt, lunginfiltrat och pleurala eller perikardiella utgjutningar, med eller utan leukocytos.) Syndromet kan vara dödligt. Vid första tecken på syndrom, avbryt tillfälligt behandling, ge högdossteroider och eventuellt tillägg av diuretika. Behandling Arseniktrioxid eventuellt möjligt att återta när symtom avklingat, se FASS angående dosjustering.

I övrigt leukocytos vanligt, liksom neutropeni, pancytopeni, trombocytopeni och anemi. Hyperleukocytos förekommer, eventuell behov av hydroxiurea, se FASS.

Hjärttoxicitet EKG

QTc förlängning vanligt, därav risk för allvarliga arytmier. Allvarliga arytmier endast fåtal fall. EKG och elektrolytkontrollbehov (kalium, kalcium, magnesium och kreatinin). Eventuell utsättning av annan samtidig medicinering med ökad risk för QTc förlängning eller arytmi. Eventuellt tillfälligt uppehåll i behandling med Arseniktrioxid, korrigera elektrolyter och därefter eventuell återstart av behandling när QT tid normaliserats, för dosjustering, se FASS.

Elektrolytrubbning Elektrolyter

Hypokalemi, hypomagnesemi, hypernatremi vanligt. Kan bli uttalade.

Gastrointestinal påverkan

Illamående, kräkningar, diarré och buksmärta vanligt.

Levertoxicitet Leverfunktion

Förhöjda levervärden vanligt. Om grad 3 eller mer, avbrytes behandlingen tills avklingat och därefter återinsättning med dosjustering, se FASS.

Hudtoxicitet

Utslag och klåda vanligt.

CNS påverkan

Parestesi, yrsel och huvudvärk vanligt.

Neuropati

Neuropati vanligt. Dock de flesta lindriga till medelsvåra och reversibla efter avslutad behandling.

Endokrinologi Biverkningskontroll

Hyperglykemi, vanligt, kan bli uttalad.

Extravasering Kyla

Gul

Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Följ instruktion i extravaseringsdokument för kylbehandling.

Enligt uppgift FASS och Lexicomp behövs ej central infart. Vid sökning återfinns inga uppgifter om extravasering vid intravenös användning. Dentala rapporter (använts som pulp-nekrotiserande substans) om läckage av Arsenik trioxid ut i munhåla beskriver aseptisk bennekros.

Vid kännedom om händelser eller publikationer vänligen meddela Regimbiblioteket för korrigering av extravaseringsrisk.

Tretinoin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Hematologisk toxicitet

APL differentieringssyndrom (eller vitamin A-syra-APL) vanligt. (Feber, dyspné, ökad vikt, lunginfiltrat och pleurala eller perikardiella utgjutningar, hypotension, ödem, leversvikt, njursvikt eller multiorgansvikt, med eller utan leukocytos.) Syndromet kan vara dödligt. Vid första tecken på syndrom, ge högdossteroider.

Snabbt utvecklad hyperleukocytos vanligt.

Hjärttoxicitet

Arytmi angiven som vanlig, men knapphändiga uppgifter om sort och svårighetsgrad.

CNS påverkan

Huvudvärk vanligt. Yrsel, parestesi (domning), konfusion, oro/ångest, depression och insomningssvårigheter förekommer.

Gastrointestinal påverkan

Torra slemhinnor mycket vanligt. Illamående, kräkning, buksmärtor och nedsatt aptit vanliga. Diarré och förstoppning förekommer.

Hudtoxicitet

Utslag, klåda, alopeci (håravfall) och svettning vanligt.

Ögonpåverkan

Synpåverkan vanlig.

Fortsättning på nästa sida

Tretinoin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hörselpåverkan Hörselpåverkan vanlig.		
Andningsvägar Övre luftvägssymtom vanliga, respiratorisk svikt och astma förekommer.		
Övrigt Hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemia vanligt, reversibelt efter avslutad behandling. Bensmärta vanligt.		
Interaktionsbenägen substans Tretinoin skall ej administreras samtidigt med Tetracykliner, då det finns en liten ökad risk för ökat intrakraniellt tryck för både Tretinoin och Tetracyklin enskilda och samtidig administration kan innebära ökad risk för detta. Tretinoin skall ej administreras samtidigt med Vitamin A, då hypervitaminos A symtom skulle kunna förvärras.		
Tromboembolism Ökad risk för tromboembolism under behandlingens första månad, varför försiktighet skall iakttagas vid samtidig behandling med anti-fibrinolytiska läkemedel.		

Versionsförändringar

Version 1.4
ny antiemetikalänk

Version 1.3
Fixat punktlista igen.

Version 1.2
Tagit bort tomma rader.

Version 1.1
Justerat text kring leukocytos och extra Hydroxyurea i enlighet med vårdprogram 2022.