

2017 - Asparaginase-associeret pancreatitis (AAP) hos børn (Opdateret version)

Arbejdsgruppens medlemmer: Raheel Raja, Birgitte Klug Albertsen, Peder Skov Wehner, Benjamin Ole Wolters, Thomas Leth Frandsen (tovholder)

Nedenstående retningslinjer til håndtering af asparaginase-associeret pancreatitis (AAP) samt retningslinjer for re-introduktion af asparaginase er fremlagt og vedtaget på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO) arbejdsymposium d. 31. marts 2017

De kliniske retningslinjer er vejledende, og der kan forekomme velbegrundede afvigelser herfra på de behandlende afdelinger.

<u>Indholdsfortegnelse:</u>	Side
1.1 Baggrund	2
2.1 Diagnostik	2
2.2 Differentialdiagnostik	4
2.3 Behandling	4
2.4 Komplikationer	5
3.1 Asparaginase behandling efter AAP	6
3.2 Flowchart til behandling af AAP	7
4.1 Referencer	8

1.1 Baggrund

Asparaginase benyttes i behandlingen af såvel akut lymfoblastær leukæmi (ALL) og Non Hodgkins Lymfom (1). I den aktuelle ALL protokol bliver patienterne eksponeret for asparaginase i særlig høj grad. I intermedier gruppen og standard gruppen er patienterne eksponeret i sammenlagt 30 uger.

En undersøgelse har vist at patienter, der var eksponeret for asparaginase i under 25 uger havde et væsentligt dårligere outcome end patienter, der modtog mindst 26 ugers behandling. De patienter, der ikke gennemførte deres planlagte asparaginase behandling, f.eks. pga. toksicitet, havde en dårligere event free survival (EFS) end patienter, der gennemførte deres behandling (73 % vs. 90 %) (1).

Blandt de mest alvorlige toksiciteter når man behandler med asparaginase er allergiske reaktioner, akut pancreatitis, hepatotoxicitet (VOD), svær hyperlipidæmi, Osteonekrose og tromboser (2,3, 4, 5, 6, 7).

Asparaginase-associeret pancreatitis (AAP) er blandt de hyppigste årsager til at standse behandling med asparaginase (3, 4, 5, 6, 7).

2.1 Diagnostik

De diagnostiske kriterier for AAP er:

Hos patienter, der er i behandling med asparaginase skal to ud af tre nedenstående kriterier være opfyldt for at patienten har AAP (3, 4, 5, 6, 7).

- Symptomer forenelige med akut pancreatitis.
- Lipase eller amylase værdier mindst tre gange over øvre normale niveau.
- Ultralyds- eller CT/MR-fund forenelige med akut pancreatitis.

AAP opdeles i mild og svær pancreatitis (3).

Mild pancreatitis defineres som:

- Symptomer, der varer i under 72 timer
- Lipase og amylase, der er faldet til under tre gange øvre grænse indenfor 72 timer

Ved mild pancreatitis kan man ikke altid se forandringer af pancreas på ultralyd eller CT/MR.

Svær pancreatitis defineres som:

- Symptomer, der varer over 72 timer
- Lipase og amylase der ligger over tre gange øvre grænse efter 72 timer
- Tilstedeværelse af nekrotisk eller hæmoragisk pancreatitis

Det understreges at der bør måles BÅDE amylase og lipase – da korrelationen kun er moderat og der derfor overses pancreatit-tilfælde ved blot at måle en af værdierne. Hvis der kun er mulighed for 1 værdi er lipase mere specifik og sensitiv end amylase (6).

Symptomer:

Patienterne præsenterer sig med (6):

- Abdominal smerter (98%) typisk lokaliseret epigastrielt. Smerterne opstår typisk pludseligt.
- Kvalme (71%)
- Opkastninger (67 %)
- Feber (40 %)
- Smerter i ryg og skuldre (30 %)
- SIRS lignende billede – f.eks. hypotension (30 %)

Klinik:

- Ved mild og moderat AAP er abdomen, på trods af abdominal smerter, blødt med naturlige tarmlyde.
- Hvis der er tale om svær AAP kan der forekomme peritoneal reaktion.
- Sepsis lignende præsentation, med lavt blodtryk, høj puls og forlænget kapillærrespons > 2 sekunder hvis den akutte pancreatitis er kompliceret af systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS).

Paraklinik:

De vigtigste blodprøver ved mistanke om AAP er:

- Lipase
- Amylase

Det anbefales at måle både amylase og lipase værdier, da man godt kan have amylase indenfor normalområdet og lipase, der er tre gange forhøjet og omvendt hvor amylasen er forhøjet og lipasen er indenfor normalområdet. Lipase er generelt mere specifik og sensitiv. Niveaue af amylase/Lipase er ikke relateret til AAP sværhedsgrad.

Derudover anbefales det at måle:

- P-triglycerider
- P-cholesterol
- ALAT
- Blodsukker

Særligt P-triglycerider og P-cholesterol er vigtige at kontrollere da P-triglycerid over 20 mmol/L eller kolesterol over 10 mmol/L mistænkes at øge risikoen for at udvikle akut pancreatitis og kan derfor være årsag til AAP. Ved triglycerid niveauer over 20 mmol/L eller kolesterol over 10 mmol/L – **samtidig** med svær AAP kan man vælge at behandle hyperlipidæmien (se afsnit vedrørende behandling).

Derudover anbefales det at tage:

- Albumin
- Creatinin, Natrium, Kalium, Magnesium, total Calcium og Calcium-ion
- Hæm-status

- Leukocytter, inklusiv differential tælling, CRP og Pro-calcitonin
- Syre/Base status

Særligt creatinin er vigtig, da nyrerne og lungerne er de hyppigst påvirkede organer ved AAP.

Billeddiagnostisk er ultralyd førstevalg. Ved mild pancreatitis kan pancreas godt fremstå normal. Ved moderat eller svær pancreatitis kan man se ødem, forstørret pancreas, ændret ekkomønster eller pseudocyster.

CT kan også benyttes i det akutte stadie. Det er særligt anvendeligt til børn, der ikke kan kooperere til ultralydsundersøgelse. Derudover kan CT påvise nekroser og pseudocyster.

MR er ikke CT overlegent, men kan benyttes til at påvise de samme forandringer som CT.

Oversigt over abdomen kan IKKE bruges til at diagnosticere akut pancreatitis, men kan udelukke differential diagnoser.

Røntgen af thorax kan vise en eventuel pleural effusion. Nyrerne og lungerne er de hyppigst påvirkede organer ved AAP.

2.2 Differentialdiagnoser

I det akutte stadie kan AAP fejlfortolkes som *sepsis*, særligt hvis AAP er kompliceret af SIRS. Derudover skal man overveje akut abdomen af andre årsager, som f.eks. *ileus*, *veno-occlusive disease (VOD)* eller *typhlitis*.

2.4 Behandling

Hvis en patient får AAP skal Asparaginase behandling ALTID pauseres. Der tages stilling til re-eksponering senere i forløbet (se afsnit 3.1).

Behandlingen af AAP er symptomatisk. Behandlingen har til formål at observere og behandle patienten for komplikationer til akut pancreatitis (3). Behandlingsintensiteten kan variere alt afhængig af sværhedsgraden af AAP.

Mange AAP patienter har komplikationer i form af systemic inflammatory response syndrome (SIRS) hvilket resulterer i akut cirkulatorisk svigt, der ALTID skal behandles først efter gængse ABCDE principper (3, 4, 5).

Smertes er oftest morfikkrævende og behandles efter lokal smerteinstruks.

Kvalme og opkastning. Kvalmestillende behandling efter lokal instruks kan forsøges, men der er varierende effekt heraf, da det afhænger af pancreas aktiviteten.

Antibiotikabehandling bør altid opstartes indtil AAP er verificeret. Det anbefales at behandle som sepsis hos neutropen patient efter lokal instruks. Når AAP diagnosen er stillet kan antibiotika seponeres, såfremt der foreligger negative blodrykninger, og patienten ikke viser kliniske eller parakliniske (f.eks. forhøjet CRP, leukocytose) tegn til infektion. Det er vigtigt at understrege at antibiotika ikke er en behandling af AAP, og af samme årsag kan man vælge at seponere antibiotika behandlingen efter ovenstående retningslinjer.

Intensiv monitorering/observation anbefales indtil patienten er ABC stabil. Herefter kan patienterne overgå til stamafsnit.

Væske- og elektrolytforstyrrelser bør behandles efter lokal instruks. Der er ikke særlige forhold, der gør sig gældende for væske- og elektrolytforstyrrelser ved AAP udover der af og til kan ses svær hypocalcæmi ved udtalt hæmoragisk og/eller nekrotisk AAP.

AAP og samtidig svær hyperlipidæmi er defineret som en patient med AAP, der har triglycerider over 20 mmol/L og/eller Cholesterol over 10 mmol/L. Man kan vælge at sænke triglycerider med Omega-3 fedtsyrer, Lopid 200 mg x 1 dagligt og/eller insulin/glukose infusion med 0,1 IU/kg/time. Hvis man opstarter triglyceridsænkende behandling bør man fortsætte til triglycerider er faldet til under 10 mmol/L. Ved isoleret svær hypercholesterolæmi kan vælges statiner.

Forbigående hyperglykæmi, blodsukker over 11 mmol/L, behandles som hyperglykæmi hos alle patienter, dvs. med hurtigt virkende insulin 0,1 IE/kg og nøje monitorering af blodsukker tre gange i døgnet indtil blodsukret er normaliseret (3 på hinanden følgende blodsukre, der er indenfor normalområdet). Op mod 20% af AAP patienter har behov for insulin i den akutte fase.

Enteral ernæring anbefales hos alle de patienter, der kan kooperere hertil. Maden bør være fedtfattig og administreres i små mængder indledningsvis.

Udover ovenstående kan AAP kompliceres af pseudocyster og/eller nekrotisk pancreatitis.

Pseudocyster behandles konservativt såfremt patienten forbliver symptomfri, da langt de fleste pseudocyster resorberes af sig selv. Pseudocyster ses især hos ældre patienter (>10 år) samt ved SIRS lignende debut.

Aktiv behandling af pseudocysterne er indiceret hos patienter, der på trods af sufficient understøttende behandling, har konstante opioidkrævende smerter. Pseudocysterne kan også kompliceres af infektion og blødning. De konstante smerter kan skyldes tryk på omkringliggende strukturer fra pseudocysten, infektioner eller persisterende inflammation. Typisk vil man vælge endoskopisk ultralyds vejledt perkutan drænage af pseudocysten.

Nekroser bør behandles konservativt såfremt de ikke er inficerede. Såfremt der er klinisk mistanke om inficerede nekroser eller der foreligger finnåls aspirat, der viser infektion, opstartes behandling med antibiotika i form af meropenem, gentamycin og ciprofloxacin. Patienter med inficerede nekroser, hvor antibiotika ikke har effekt tilbydes kirurgisk fjernelse af den inficerede nekrose (3).

Octreotid er en somatostatin analog der i sjældne tilfælde har fundet anvendelse. Somatostatin hæmmer sekretionen af de eksokrine pancreas enzymer, og behandling med Octreotid forkorter muligvis sygdomsperioden. Der findes ikke randomiserede studier, der har undersøgt effekten af Octreotid ved AAP eller anden pancreatit, der findes enkelte case-reports der har beskrevet god effekt (6, 7). Foreslået octreotiddosis er 2,5 µg/kg/døgn, kan øges op til 7.5 µg/kg/døgn ved manglende effekt. Opstart med octreotid foregår altid ved Pædiatrisk onkolog.

2.3 Komplikationer

Komplikationer til AAP kan inddeles i akutte, tidlige og sene komplikationer.

Akutte komplikationer til AAP er severe inflammatory response syndrome (SIRS) og multiorgansvigt. En del patienter har i det akutte stadie SIRS, hvilket kan fejlforklages som sepsis. Op mod 8 % af AAP patienter har behov for respirator behandling initialt. Dødsfald forekommer – om end sjældent (ca. 1 %)

Alle organer kan påvirkes som led i multiorgansvigt ved AAP, men lunger og nyrer rammes langt hyppigst. I nyrene optræder akut nyresvigt (ATIN) hyppigst. I lungerne ses pleura effusion, toksisk pneumoni og akut respiratorisk distress syndrom (ARDS).

Tidlige komplikationer omfatter pancreas nekroser og pseudocyster. Såvel nekroser som pseudocyster kan kompliceres af infektion.

Pseudocyster er cyster, der indeholder pancreas safter. Langt de fleste pseudocyster resorberes spontant og derfor anbefales det at behandle pseudocyster konservativt. Resorption af pseudocyster kan vare uger til måneder. Såfremt patienterne er symptomfrie er der ikke grund til at kontrollere pseudocysterne (3).

Pancreas nekroser behandles konservativt. I tilfælde af infektion behandles der med antibiotika. Manglende effekt af antibiotika kan føre til, at man må fjerne det nekrotiske område kirurgisk (3).

Sene komplikationer til AAP er insulinkrævende diabetes mellitus og kronisk pancreatitis. Om der forekommer malabsorptions problematikker efter AAP er endnu uafklaret.

3.1 Asparaginase behandling efter AAP

Hvis AAP er kompliceret af pseudocyster eller nekroser skal asparaginase ALTID seponeres permanent og IKKE re-introduceres i behandlingen.

Asparaginase kan re-introduceres i behandlingen,

hvis patienten indenfor **72** timer:

- Ikke længere har AAP symptomer.
- Amylase og lipase værdier under tre gange øvre normalgrænse.
- Ikke har pseudocyster eller nekroser.
- Ikke har haft SIRS lignende debut.

Alle fire af de ovenstående kriterier skal være opfyldt før asparaginase reintroduceres. Man fortsætter asparaginase behandlingen fra det punkt patienten var nået til inden patienten fik AAP.

Såfremt patienten får AAP igen seponeres asparaginasebehandlingen permanent, patienten skal IKKE eksponeres for asparaginase igen, heller ikke i tilfælde af recidiv. Patienten betragtes som **CAVE** asparaginase.

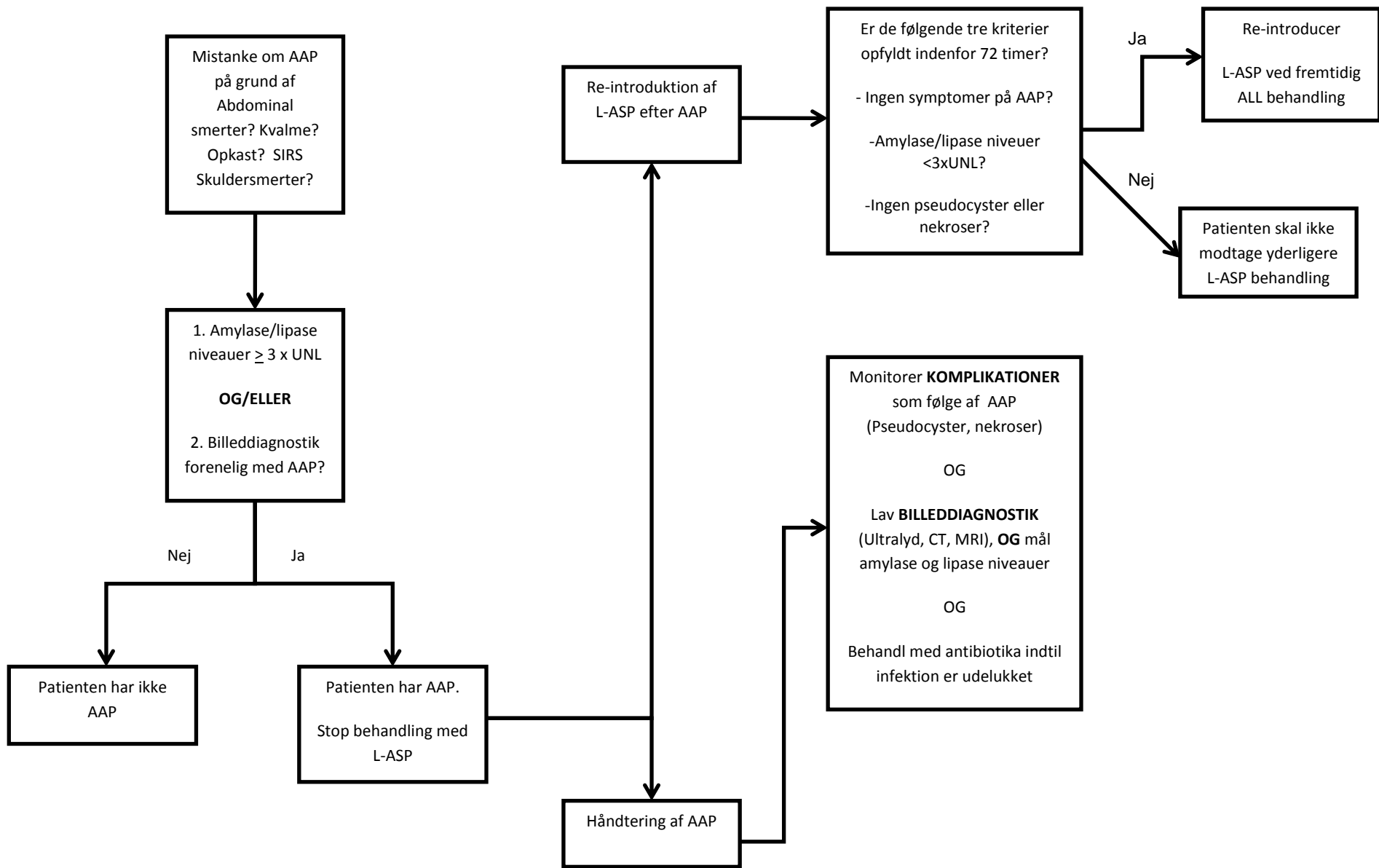


Fig 1. Diagnosticering og håndtering af asparaginase associeret pancreatitis. Figuren viser et flowchart, der viser hvordan man kan håndterer AAP.

4.1 Referencer

1. Silverman,L.B., Gelber,R.D., Dalton,V.K., Asselin,B.L., Barr,R.D., Clavell,L.A., Hurwitz,C.A., Moghrabi,A., Samson,Y., Schorin,M.A., Arkin,S., Declerck,L., Cohen,H.J., & Sallan,S.E. (2001) Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*, **97**, 1211-1218.
2. Raetz,E.A. & Salzer,W.L. (2010) Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.*, **32**, 554-563.
3. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1972–1981.
4. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, **Frandsen TL**, Halsey C, Hough R, Jeha S, Kato M, Liang DC, Mikkelsen TS, Möricke A, Niinimäki R, Piette C, Putti MC, Raetz E, Silverman LB, Skinner R, Tuckuviene R, van der Sluis I, Zapotocka E; Ponte di Legno toxicity working group.” Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus.” *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):e231-9. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30035-3.
5. Wolthers BO, **Frandsen, TL**, Abrahamsson J, Albertsen BK, Helt LR, Heyman M, Jónsson OG, Kjørgvee L, Lund B, Raja RA, Rasmussen KK, Taskinen M, Tulstrup MR, Vaitkevičienė GE, Yadav R, Gupta R and Schmiegelow K “Asparaginase-associated pancreatitis. A study on pheno - and genotype in the NOPHO ALL2008 protocol”. *Leukemia*. 2016 Jul 25. doi: 10.1038/leu.2016.203. [Epub ahead of print]
6. Benjamin O. Wolthers¹ MD, Thomas L. Frandsen¹ MD, André Baruchel² MD, Andishe Attarbaschi³ MD, Shlomit Barzilai⁴ MD, Antonella Colombini⁵ MD, Gabriele Escherich⁶ MD, Kathrine Grell^{1,7} PhD, Hiroto Inaba⁸ MD, Gábor Kovacs⁹ MD, Der-Cherng Liang¹⁰ MD, Marion Mateos¹¹ FRACP, Veerle Mondelaers¹² MD, Anja Möricke¹³ MD, Tomasz Ociepa¹⁴ MD, Sujith Samarasinghe¹⁵ MD, Lewis B. Silverman¹⁶ MD, Inge M. van der Sluis¹⁷ MD, Martin Stanulla¹⁸ MD, Lynda M. Vrooman¹⁹ MD, Michihiro Yano²⁰ MD, Ester Zapotocka²¹ MD, and Kjeld Schmiegelow^{1,22} MD. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood 1 acute lymphoblastic leukaemia: 2 a Ponte di Legno toxicity working group report: Submitted – 2017
7. Raja,R.A., Schmiegelow,K., & Frandsen,T.L. (2012) Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br.J.Haematol.*, **159**, 18-27.
8. Knoderer,H.M., Robarge,J., & Flockhart,D.A. (2007) Predicting asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr.Blood Cancer*, **49**, 634-639.
9. Kearney,S.L., Dahlberg,S.E., Levy,D.E., Voss,S.D., Sallan,S.E., & Silverman,L.B. (2009) Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr.Blood Cancer*, **53**, 162-167.

10. Wu,S.F., Chen,A.C., Peng,C.T., & Wu,K.H. (2008) Octreotide therapy in asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr.Blood Cancer*, **51**, 824-825.
11. Garrington,T., Bensard,D., Ingram,J.D., & Silliman,C.C. (1998) Successful management with octreotide of a child with L-asparaginase induced hemorrhagic pancreatitis. *Med.Pediatr.Oncol.*, **30**, 106-109.