

Asparaginase-associeret pankreatitis (AAP) hos børn

Arbejdsgruppens medlemmer:

Raheel Raja (tovholder), Birgitte Klug Albertsen, Mette Tiedemann Skipper, Marianne Olsen, Mathias Rathe

Nedenstående retningslinjer til håndtering af asparaginase-associeret pankreatitis (AAP) samt retningslinjer for re-introduktion af asparaginase er fremlagt og vedtaget på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO) arbejdsymposium i 2023.

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 Symptomer og udredning	3
2.3 Differentialdiagnoser	4
2.4 Behandling	4
2.5 Komplikationer	5
2.6 Asparaginase behandling efter AAP	6
3.1 Referencer	8

1.1 Baggrund

Asparaginase benyttes i behandlingen af såvel akut lymfoblastær leukæmi (ALL) og Non Hodgkins Lymfom (LBL). I den aktuelle ALL protokol (ALLTogether) bliver patienterne eksponeret for asparaginase i varierende grad afhængig af risikogruppe.

Patienter, der fik trunkeret asparaginase behandling i NOPHO ALL2008 protokollen havde dårligere event free survival sammenlignet med patienter, der ikke havde fået trunkeret deres behandling. (1,2)

De hyppigste toksiciteter når man behandler med asparaginase er allergiske reaktioner, akut pankreatitis, hepatotoxicitet (SOS/ VOD), svær hyperlipidæmi, osteonekrose og tromboser.

Asparaginase-associeret pankreatitis (AAP) er blandt de hyppigste årsager til at standse behandling med asparaginase. Der blev fundet en incidens på 8.3% for AAP under behandling med NOPHO ALL2008-protokollen (3).

AAP er en inflammatorisk sygdom i pancreasvævet og forårsages af asparaginase behandling. Den underliggende mekanisme er ikke fuldstændig klarlagt, men man ved at der bl.a. sker en autodigestion af pancreasvævet som kan få de acinære celler til at undergå apoptose og dermed forstærke den generelle inflammatoriske proces i pancreas. (4)

2.1 Diagnostik

De diagnostiske kriterier for AAP er (5,6,7,8):

Hos patienter, der er i behandling med asparaginase skal to ud af tre nedenstående kriterier være opfyldt for at patienten har AAP.

- Symptomer forenelige med akut pankreatitis (mavesmerter, rygsmerter, kvalme, opkast).
- Lipase eller amylase værdier mindst tre gange over øvre normale niveau (UNL).
- Ultralyds- eller CT/MR-fund forenelige med akut pankreatitis (ødem, pseudocyster og/eller blødning).

AAP opdeles i mild og svær pankreatitis (3).

Mild pankreatitis defineres som (begge skal opfyldes):

- Symptomer, ophørt indenfor 72 timer efter AAP diagnose
- Lipase og amylase, under tre gange UNL indenfor 72 timer efter AAP diagnose

Svær pankreatitis defineres som opfyldelse af et eller flere:

- Symptomer, der varer over 72 timer
- Lipase og amylase der ligger over tre gange øvre grænse efter 72 timer
- Tilstedeværelse af pseudocyster, nekrotisk eller hæmoragisk pankreatitis – uanset tidspunkt.

Det understreges at der bør måles BÅDE lipase og amylase – da korrelationen kun er moderat og derfor kan pankreatit-tilfælde overses ved blot at måle en af værdierne. Niveauet af amylase/lipase er ikke relateret til AAP sværhedsgrad.

2.2 Symptomer og udredning

Symptomer (3,5,6,7,8):

I opgørelsen af AAP i NOPHO ALL2008 præsenterede patienterne sig med (3):

- Abdominal smerter (99%) typisk lokaliseret epigastrielt. Smerterne opstår typisk pludseligt.
- Kvalme (74%)
- Opkastninger (66 %)
- Feber (40 %)
- Smerter i ryg og skuldre (36 %) (referred pain)
- Systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS) (72 %)
- Hypotension (33 %)

Klinik:

- Abdomen kan, på trods af abdominal smerter, fremstå blødt med naturlige tarmlyde.
- I mere påvirkede tilfælde kan der forekomme peritoneal reaktion.
- Sepsis lignende præsentation: febrilia, høj respirationsfrekvens, lavt blodtryk, høj puls og forlænget kapillærrespons > 2 sekunder, hvis den akutte pankreatitis er kompliceret af systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS).

Paraklinik:

Diagnostiske *blodprøver* ved mistanke om AAP er:

- Lipase
- Amylase

Øvrige blodprøver:

- P-triglycerider
- P-cholesterol
- ALAT
- Blodsukker
- Kreatinin
- Albumin
- Kreatinin, Natrium, Kalium, Magnesium, total Calcium og Calcium-ion
- Hæm-status
- Leukocytter, inklusiv differential tælling, CRP og Pro-calcitonin
- Syre/Base status

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

Billeddiagnostik

Ultralyd er førstevalg. Ved mild pankreatitis kan pancreas fremstå normal. Ved moderat eller svær pankreatitis kan man se ødem, fri væske i abdomen eller omkring pancreas, forstørret pancreas evt. med udvisket afgrænsning, ændret og uensartet ekkomønster (kan tyde på inflammation og/eller nekrose) 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 pankreatitis, men kan udelukke differential diagnoser.

Røntgen af thorax kan vise en eventuel pleural effusion.

2.3 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) (6).

Behandlingen af AAP er symptomatisk. Behandlingen har til formål at observere patienten og behandle de komplikationer der kan opstå ved akut pankreatitis. Behandlingsintensiteten varierer afhængig af sværhedsgraden af AAP (6).

Mange patienter med AAP har komplikationer i form af SIRS (72%), bliver overflyttet til intensiv (39%) og får behov for respiratorisk (22%) eller cirkulatorisk støtte (29%). AAP kan resultere i akut cirkulatorisk svigt, og dette skal ALTID behandles først efter gængse ABCDE principper (3,7).

Smerter er oftest morfikakrævende 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 pancreasaktiviteten.

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 bloddyrkninger, 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 lokale retningslinjer.

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

Væske- og elektrolytforstyrrelser bør behandles og monitoreres 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.

Forbigående hyperglykæmi, blodsukker over 11 mmol/L, behandles efter lokal instruks. Op mod 20% af AAP-patienter har behov for insulin i den akutte fase.

Ernæring: 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 pankreatitis.

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

Aktiv behandling af pseudocysterne er indiceret hos patienter, der på trods af sufficient understøttende behandling, har vedvarende og konstante opioidkrævende smerter. Pseudocysterne kan også kompliceres af infektion og blødning. De konstante smerter kan skyldes tryk på omkringliggende strukturer fra pseudocysten evt. med afløbshindring, 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 finnålsaspirat, 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).

2.5 Komplikationer

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

Akutte komplikationer til AAP er SIRS og multiorgansvigt. En del patienter har i det akutte stadie SIRS, hvilket kan fejlfortolkes som sepsis. Op mod 22 % af AAP-patienter har behov for respiratorbehandling 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 oftest akut nyresvigt (ATIN). I lungerne ses pleura effusion, toksisk pneumoni og akut respiratorisk distress syndrom (ARDS).

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

Pseudocyster er cyster, der indeholder pancreassekret. 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 symptomfri, er der ikke grund til at kontrollere pseudocysterne.

Pancreasnekroser behandles konservativt. I tilfælde af infektion behandles der med antibiotika, som anført under afsnit om Behandling.. Manglende effekt af antibiotika kan føre til, at man må fjerne det nekrotiske område kirurgisk (3).

Sene komplikationer til AAP kan være insulinkrævende diabetes mellitus (pancreatogen/type 3 diabetes mellitus), pancreas insufficiens og kronisk pankreatitis. Præliminære data tyder på at patienter med AAP kan have reducerede niveauer af lipase, amylase og/eller fæces elastase (upublicerede data, Skipper MT et al), dette bør derfor følges efter endt ALL behandling. Reduktion

i pancreas enzymer kan medføre malabsorption med vægttab og/eller vækstretardering. En relativ hyppig vedvarende komplikation efter AAP er mavesmerter, som ses i 5% 1 år efter AAP. Både mavesmerter og insulinkrævende diabetes var hyppigst hos patienter med pseudocyster.

2.5 Asparaginasebehandling efter AAP

Hvis AAP er kompliceret af pseudocyster eller nekroser skal asparaginase ALTID seponeres permanent og IKKE re-introduceres i behandlingen. Erwinase bør heller ikke gives efter AAP.

Asparaginase kan re-introduceres i behandlingen, hvis patienten:

1. Ikke længere har AAP symptomer.
2. har amylase og lipase værdier er under tre gange øvre normalgrænse.
3. ikke har haft pseudocyster eller nekroser

Hvis alle 3 forhold er opfyldt kan asparaginasebehandlingen genoptages fra det punkt af asparaginase behandling, som patienten var nået til inden patienten fik AAP.

Risikoen for at få AAP efter re-eksponering er ~45%. Såfremt patienten får AAP igen seponeres asparaginase behandlingen permanent, og patienten skal IKKE eksponeres for asparaginase igen, heller ikke i tilfælde af recidiv af ALL. Patienten betragtes som CAVE asparaginase. Der blev ikke fundet overvægt af sene komplikationer hos patienter med gentagen AAP i forhold til patienter med kun én AAP.

Re-eksponering efter AAP bør altid være et individuelt hensyn med udgangspunkt i patientens risiko for recidiv af ALL (risiko stratificering og evt. særlige sygdomsmæssige forhold), antallet af patientens asparaginase doser før AAP og patientens almene tilstand efter AAP (9).

2.6 Opfølgning efter AAP

Vi anbefaler at alle patienter der har haft en akut AAP under ALL-behandling følges ift. pancreas insufficiens i min. 5 år efter endt behandling. Opfølgning bør bestå af minimum årlige kliniske undersøgelser inklusiv (hyppigere ved forværring i tilstand eller vækstretardering):

- Fokuseret anamnese: (ændring i afføringsmønster, lugt, steatoré, sværhedsgrad og hyppighed af mavesmerter, mindre energiniveau, vægttab)
- Klinisk undersøgelse: (højde (børn), vægt, mavepalpation (undersøgelse for mavesmerter))
- Blodprøver: p-lipase, p-pancreas-type amylase, HbA1c, (evt. Faste glucose), ved mistanke om malabsorption tillægges malabsorptionsparametre efter instruks
- Fæces elastase kan tillægges

Ved mistanke om pancreasinsufficiens med reduceret lipase, pancreastype amylase eller fæces elastase bør man henvise til gastroenterologer. Ved mistanke om prediabetes eller fund af forhøjet glukose/HbA1c bør man henvise til endokrinologer.

Alle andre ALL overlevende bør følges ift. gastrointestinale symptomer. Ved vedvarende mavesmerter, vedvarende diarre eller vækstretardering kan man bruge samme opfølgningsprogram.

3.1 Referencer

1. Gottschalk Højfeldt S, Grell K, Abrahamsson J, et al. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137(17):2373-2382. doi:10.1182/blood.2020006583
2. 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.
3. Rank CU, Wolthers BO, Grell K, Albertsen BK, Frandsen TL, Overgaard UM, et al. Asparaginase-Associated Pancreatitis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the NOPHO ALL2008 Treatment of Patients 1-45 Years of Age. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Jan;38(2):145–54.
4. Peng S, Gerasimenko JV, Tsugorka T, Gryshchenko O, Samarasinghe S, Petersen OH, Gerasimenko OV. Calcium and adenosine triphosphate control of cellular pathology: asparaginase-induced pancreatitis elicited via protease-activated receptor 2. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci*. 2016.
5. 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.
6. Wolthers BO, Frandsen, TL, Abrahamsson J, Albertsen BK, Helt LR, Heyman M, Jónsson OG, Körgvee L, Lund B, Raja RA, Rasmussen KK, Taskinen M, Tulstrup MR, Vaitkevičienė GE, Yadav R, Gupta R and Schmiegelow K "Asparaginase-associated pankreatitis. 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]
7. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, Attarbaschi A, Barzilai S, Colombini A, Escherich G, Grell K, Inaba H, Kovacs G, Liang D, Mateos M, Mondelaers V, Möricke A, Ociepa T, Samarasinghe S, Silverman LB, van der Sluis IM, Stanulla M, Vrooman L, Yano M, Zapotocka E, Schmiegelow K. Asparaginase-associated pankreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Ponte di Legno toxicity working group report:
8. Raja, R.A., Schmiegelow, K., & Frandsen, T.L. (2012) Asparaginase-associated pankreatitis in children. *Br.J.Haematol.*, **159**, 18-27.
9. Knoderer, H.M., Robarge, J., & Flockhart, D.A. (2007) Predicting asparaginase-associated pankreatitis. *Pediatr.Blood Cancer*, **49**, 634-639.

10. 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 pankreatitis. *Pediatr.Blood Cancer*, **53**, 162-167.
11. Baruchel A, Brown P, Rizzari C, et al. Increasing completion of asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): summary of an expert panel discussion. *ESMO Open* 2020;5:e000977. doi:10.1136/esmoopen-2020-000977