

Kardioprotektion for hæmatologiske/onkologiske børn og unge i behandling med antracycliner.

Behandling med dexrazoxan

Udarbejdet af Christine Dahl (tovholder) og Henrik Hasle

Nedenstående retningslinjer for anvendelse af dexrazoxan er fremlagt på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO) arbejdsymposium i Nyborg, 19. april 2024 og efterfølgende diskuteret per mail og godkendt december 2024.

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

Baggrund:

Antracycliner indgår i mange kemoterapieregimer til behandling af kræft hos børn og unge. Den mest alvorlige senfølge til behandling med antracycliner er kardiotoxicitet. En senfølge, der formodentligt delvist kan forebygges med dexrazoxan (1-5))

Antracycliner virker hovedsageligt ved at interkalere med DNA, hæmme DNA-metabolismen og RNA-syntesen. Cytotoksiciteten skyldes primært hæmning af topoisomerase II efter at enzymet inducerer et brud i DNA, hvilket forhindrer religering af bruddet og fører til celledød.

De specifikke mekanismer for antracyclin induceret kardiotoxicitet er uklare. Den mest accepterede forklaring er relateret til dannelsen af frie iltradikaler ifm. metabolismen af antracycliner. De reaktive iltradikaler forårsager skader på myocytternes cellemembran som resulterer i tab af myocytter og til sidst svækkelse af typisk venstre ventrikelfunktion. Desuden kan en hæmning af topoisomerase II β , som er aktiv i hvilende, ikke prolifererende myocytter, resultere i apoptose og en hæmning af cellens mitokondrier (6).

Hjertesvigt forudgås ofte af en række progressive, asymptomatiske forandringer i strukturen og funktionen af myokardiet over tid.

Den vigtigste kendte risikofaktor for hjertesvigt er den kumulative antracyclin dosis. Incidensen af kardiomyopati er følgende; antracyclin <250 mg/m²: <5%, 250 -600 mg/m² ; ~10% og >600 mg/m²: ~30% (2).

Ung alder (< 2år) ved behandling med antracycliner, er derudover også en risikofaktor for kardiotoxicitet. Underernæring og hypertension er ligeledes risikofaktorer, som bør overvejes ligesom mere end 60 varianter i ca. 40 gener menes at være forbundet med en øget risiko for kardiotoxicitet.

Strålebehandling, med et strålefelt, der involverer hjertet, virker synergistisk med antracycliner, og øger myokardieskade (7,8).

Hos voksne reduceres kardiotoxicitet ved en øget længde af kemoterapiinfusion. Lignende undersøgelser af børn har ikke kunne genfinde dette ved moderate doser af antracycliner (9)

Den specifikke mekanisme for, hvordan dexrazoxan virker kardioprotektivt, er ikke fuldt ud forstået. Det vides at dexrazoxan er en EDTA-analog, der hydrolyseres i hjertemuskelcellerne til en

"åben ring"-metabolit, der chelatbinder metalioner og derved forhindrer dannelsen af frie iltradikaler. Herved menes myokardiepåvirkningen af antracycliner at nedsættes (6).

Kort evidens oversigt for effekten af dexrazoxan hos børn (4, 5)

2 studier har ikke fundet signifikant forskel på udviklingen af klinisk hjertesvigt hos patienter behandlet med og uden dexrazoxan (11, 18, 19)

4 studier har fundet nedsat risiko for kombineret klinisk og sub klinisk hjertesvigt hos børn behandlet med og uden dexrazoxan (10, 14, 15, 18, 19)

2 studier har ikke fundet forskel på tumor respons hos patienter behandlet med og uden dexrazoxan (16, 17)

Der er ikke relevante studier der kan belyse progressions fri overlevelse eller overall survival for børn behandlet med og uden dexrazoxan

3 studier har ikke fundet forskel i mortalitet hos patienter behandlet med og uden dexrazoxan (18, 19, 20)

3 studier har ikke fundet forskel på udviklingen af sekundær malignitet hos patienter behandlet med og uden dexrazoxan (18, 19, 21)

Internationale rekommandationer aktuelt:

Det er rimeligt at anbefale dexrazoxan til børn der forventes behandlet med kumulative doser af antracyclin på $>250 \text{ mg/m}^2$ hvis man vægter den gavnlige og skadelig effekt (24)

Patient der anbefales behandlet med dexrazoxan:

Patienter, der forventes at skulle behandles med $> 250 \text{ mg/m}^2$ doxorubicin (eller ækvivalente dosis af et andet antracyclin) i hele behandlingsforløbet, enten som første linje behandling eller kombineret med andre behandlinger.

Nogle få nye 'målrettede' former for medicin kan også øge risikoen for kardiotoxicitet, hvilket bør tages med i overvejelserne.

I tilfælde af problemer med tilgængelighed af dexrazoxan skal nødvendig behandling med antracyclin ikke forsinkes.

Appendix 1 refererer til de hyppigste protokoller hvor dosis af antracyclin overstiger 250 mg/m^2 .

Doserings oplysninger:

Dexrazoxan indgives som en kort intravenøs infusion (15 minutter), 30 minutter før administration af antracyclin i en dosis svarende til 10 gange den doxorubicin-ækvivalente dosis.

Tabel over doxorubicin-ækvivalente doser:

Antracyclin	Omregningsfaktor
Doxorubicin	x 1
Daunorubicin	x 0,6
Idarubicin	x 5
Epirubicin	x 0,67
Mitoxantron	X 5

Ref: COG LTFU guidelines v 5.0 okt 2018 (23)

Administration af Dexrazoxan:

- Infunderes over 15 min, 30 min før antracyclin infusion
- Antracyclin gives over 1 time startende 15 min efter afslutningen af dexrazoxan infusionen (på grund af meget kort halveringstid af dexrazoxan)
- Dexrazoxan bør ikke blandes med andre lægemidler

Kontraindikation:

Tidligere allergisk reaktion over for dexrazoxan

Bivirkninger:

- Anafylaksi/allergi
- Myelosuppression
- Kvalme og opkastning
- Træthed
- Leverpåvirkning

Dosis justeringer ved nedsat nyrefunktion:

Ved moderat til svært nedsat nyrefunktion (GFR < 40 ml/min) reduceres dosis af dexrazoxan med 50%

Dosis justering ved nedsat leverfunktion:

Dosisforholdet opretholdes, hvis doxorubicin dosis reduceres skal dexrazoxan dosis reduceres med samme mængde.

Tabel over Dosis af Dexrazoxan i forhold til dosis af Doxorubicin:

Dosis af Doxorubicin	Dosis af Dexrazoxan
50 mg/m ² som enkelt dosis	500 mg/m ²
60 mg/m ² som enkelt dosis	600 mg/m ²
37,5 mg/m ² x 2	375 mg/m ² x 2

Enkelt dosis af dexrazoxan bør ikke overstige 1000 mg/m² da risikoen for myelosuppression kan stige.

For spædbørn med reducerede doser af doxorubicin, bør dexrazoxan reduceres i forhold til samme metode som antracyclin, dvs. konvertering til mg/kg dosering eller % dosisreduktion

Beregning af dexrazoxan doser (22)

Der er to trin til at beregne dexrazoxan doser.

1. Multipliser protokoldosis af antracyclin med omregningsfaktorerne for at give den doxorubicin-ækvivalente dosis
2. Gang denne doxorubicin-ækvivalente dosis med 10 for at give den nødvendige dexrazoxan-dosis

Antracyclin	Omregnings-faktor	Eksempel
Doxorubicin	x 1	Dosis af Dexrazoxan er protokol dosis af Doxorubicin/m ² x 10
Daunorubicin	x 1	Omregning ved protokol dosis af Daunorubicin 25 mg/m ² 1. 25 mg/m ² x 1 = 25 mg/m ² 2. Dosis af Dexrazoxan er 25 mg/m ² x 10 = 250 mg/m ²
Idarubicin	x 5	Omregning ved protokol dosis af Idarubicin 8 mg/m ² 1. 8 mg/m ² x 5 = 40 mg/m ² 2. Dosis af Dexrazoxan er 40 mg/m ² x 10 = 400 mg/m ²
Mitoxantron	x 5	Omregning ved protokol dosis af Mitoxantron 5 mg/m ² 1. 5 mg/m ² x 5 = 25 mg/m ² 2. Dosis af Dexrazoxan er 25 mg/m ² x 10 = 250 mg/m ²

Referencer

1. Kelly Liesse, Jamie Harris, Megan Chan, Mary Lou Schmidt, and Bill Chiu. Dexrazoxane Significantly Reduces Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Pediatric Solid Tumor Patients - A Systematic Review *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 August ; 40(6): 417–425. doi:10.1097/MPH.0000000000001118.
2. Rahimi P, Barootkoob B, ElHashash A, et al. Efficacy of Dexrazoxane in Cardiac Protection in Pediatric Patients Treated With Anthracyclines *Cureus* 15(4): e37308. DOI 10.7759/cureus.37308
3. Eric J. Chow, Sanjeev Aggarwal, David R. Doody, Richard Aplenc, Saro H. Armenian, K. Scott Baker Smita Bhatia, Nancy Blythe, Steven D. Colan, Louis S. Constine, David R. Freyer, Lisa M. Kopp, Caroline Laverdiere, Wendy M. Leisenring, Nao Sasaki, Lynda M. Vrooman, Barbara L. Asselin, Cindy L. Schwartz and Steven E. Lipshultz. Dexrazoxane and Long-Term Heart Function in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 41:2248-2257, 2023
4. Esmée C de Baat, Renée L Mulder, Saro Armenian, Elizabeth Am Feijen, Heynri Grotenhuis, Melissa M Hudson, Annelies Mc Mavinkurve-Groothuis, Leontien Cm Kremer, Elvira C van Dalen. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2022 Sep 27;9(9):CD014638.
5. Esmée C de Baat, Elvira C van Dalen, Renée L Mulder, Melissa M Hudson, Matthew J Ehrhardt, Frederike K Engels, Elizabeth A M Feijen, Heynric B Grotenhuis, Jan M Leerink, Livia Kapusta, Gertjan J L Kaspers, Remy Merckx, Luc Mertens, Roderick Skinner, Wim J E Tissing, Florent de Vathaire, Paul C Nathan, Leontien C M Kremer, Annelies M C Mavinkurve-Groothuis†, Saro Armenian. Primary cardioprotection with dexrazoxane in patients with childhood cancer who are expected to receive anthracyclines: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6: 885–94
6. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes. Mechanisms and Prevention. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1257:181-192. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0_15
7. Saro H. Armenian, Christina Lacchetti, Ana Barac, Joseph Carver, Louis S. Constine, Neelima Denduluri, Susan Dent, Pamela S. Douglas, Jean-Bernard Durand, Michael Ewer, Carol Fabian, Melissa Hudson, Mariell Jessup, Lee W. Jones, Bonnie Ky, Erica L. Mayer, Javid Moslehi, Kevin Oeffinger, Katharine Ray, Kathryn Ruddy, and Daniel Lenihan. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO VOLUME 35 • NUMBER 8 • MARCH 10, 2017*
8. Steven E. Lipshultz, Tracie L. Miller, Stuart R. Lipsitz, Donna S. Neuberg, Suzanne E. Dahlberg, Steven D. Colan, Lewis B. Silverman, Jacqueline M. Henkel, Vivian I. Franco, Laura L. Cushman, Barbara L. Asselin, Luis A. Clavell, Uma Athale, Bruno Michon, Caroline Laverdière, Marshall A. Schorin, Eric Larsen, Naheed Usmani and Stephen E. Sallan. Continuous Versus Bolus Infusion of Doxorubicin in Children With ALL: Long-term Cardiac Outcomes. *Pediatrics*. 2012 Dec; 130(6): 1003–1011. doi: 10.1542/peds.2012-0727
9. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, et al: Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD005008, 2009
10. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, Dilsizian V, Avila N, Jarosinski P, Balis FM, Poplack DG, Horowitz ME. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol*. 1996 Feb;14(2):362-72. doi: 10.1200/JCO.1996.14.2.362.
11. Asselin BL, Devidas M, Chen L, et al. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-hodgkin lymphoma: a

report of the Children's Oncology Group randomized trial pediatric oncology group 9404. *J Clin Oncol* 2016; 34: 854–62.

12. Getz KD, Sung L, Alonzo TA, et al. Effect of dexrazoxane on left ventricular systolic function and treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2398–406.
13. Kim H, Kang HJ, Park KD, et al. Risk factor analysis for secondary malignancy in dexrazoxane-treated pediatric cancer patients. *Cancer Res Treat* 2019; 51: 357–67.
14. Caru M, Corbin D, Périé D, et al. Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors. *Clin Res Cardiol* 2019; 108: 1000–08.
15. Kang M, Kim KI, Song YC, Shin WG, Oh JM. Cardioprotective effect of early dexrazoxane use in anthracycline treated pediatric patients. *J Chemother* 2012; 24: 292–96.
16. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 145–53.
17. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009; 114: 2051–59.
18. Getz KD, Sung L, Alonzo TA, et al. Effect of dexrazoxane on left ventricular systolic function and treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2398–406.
19. Kim H, Kang HJ, Park KD, et al. Risk factor analysis for secondary malignancy in dexrazoxane-treated pediatric cancer patients. *Cancer Res Treat* 2019; 51: 357–67.
20. Chow EJ, Asselin BL, Schwartz CL, et al. Late mortality after dexrazoxane treatment: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2639–45.
21. Seif AE, Walker DM, Li Y, et al. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 704–09.
22. Produktinformation for Cardioxane, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1234/smpc>, sidst opdateret 21 februar 2018
23. Children's Oncology Group, Long Term Follow Up Guidelines, October 2018, Version 5.p40
24. https://www.ighg.org/wp-content/uploads/2023/06/IGHG-Dexrazoxane-cardioprotection-recommendations_2022.pdf

Appendix 1

Protokol	Kumulativ dosis (Doxorubicin ækvivalent)	Overstiger > 250 mg/m ²
CHIP-AML22	400 mg/m ²	Ja
Euramos	450 mg/m ²	Ja
Ewing 2012 VIDE og VDC	360mg/m ² og 375mg/m ²	Ja
NRSTS	300-450 mg/m ²	Ja
Hepatoblastom- Phitt		
Group C – SIOPEL3HR	300mg/m ²	Ja
Group C - C5VD	360mg/m ²	Ja
Group D1 and 2	300mg/m ²	Ja
Group E2	240mg/m ²	Nej
Group F – PLADO + S	360mg/m ²	Ja
Group F – PLADO and GEMOX	240mg/m	Nej
FaR-RMS VHR subgruppe G, H, CT1a	240 mg/m ²	Nej
Umbrella Wilms stadie I-III loc HRM	250-300 mg/m ²	Ja