

Moederprotocol

Dose Adjusted (DA)- EPOCH-R-Burkitt lymfoom/hoggradig B-cel NHL-hematologie

Indicatie:

Patiënten >18 jaar met een hoggradig B-cel NHL of hoog risico Burkitt lymfoom (BL).

Contra-indicaties:

- anthracyclines: gestoorde myocardfunctie
- anthracyclines en vincristine: gestoorde leverfunctie
- vincristine: ernstige neuropathie
- pancytopenie indien niet veroorzaakt door beenmerginfiltratie tgv het lymfoom

Opzet van de kuur/ informatie over de kuur:

Met dit kuurschema worden 3 cytostatica in een lagere dosering gedurende 96 uur continu gegeven. Het onafgebroken toedienen van een lagere dosering chemotherapie aan de snel delende lymfoomcellen, lijkt zeer doelmatig en is minder toxisch. Na iedere kuur wordt per patiënt bekeken of de optimale dosering gegeven is (de betekenis van dose adjusted). Naar aanleiding van de neutrofielen en trombocyten waarden wordt er gekeken of de dosering van de verschillende middelen omhoog of omlaag moet. Het kan dus zijn dat de dosering van iedere kuur anders is.

Aantal cycli (maximaal) en cycluslengte, kuurdagen en plaats van behandeling van kuurdagen in de cyclus:

Het aantal cycli is bij het BL afhankelijk van het stadium en risicoclassificatie (zie www.hovon.nl/behandeladvies-lymfomen). Afhankelijk van de klinische context kan de eerste kuur klinisch gegeven worden, bijvoorbeeld bij een sterk verhoogd risico op tumorlyssyndroom. De vervolgekuren kunnen in principe poliklinisch toegediend worden en worden in principe á 3 weken (21 dagen) toegediend.

Hoog risico Burkitt lymfoom (verhoogd LDH, WHO performance status ≥ 2 , Ann Arbor stage III of IV, tumor massa ≥ 10 cm) en andere hoggradige lymfomen indien er een indicatie wordt gezien voor het DA-EPOCH-R schema:

6 kuren met 1 gift rituximab per kuur.

Evaluatie na 3 en na 6 kuren.

De hoog risico patiënten zullen intrathecale profylaxe krijgen in kuren 1 t/m 4.

Behandeling in studieverband?

Bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd hoog risico Burkitt lymfoom moet gedacht worden aan behandeling in de HOVON 127, met een randomisatie tussen behandeling met R-CODOX-M/R-IVAC en DA-EPOCH-R.

(Internet) Link:

- Cytostatica calamiteiten (crash kaart)
- Kwadraet AMC
- Kwaliteitsnet VUmc

Synoniemen :

DA-EPOCH-R, lymfoom, agressief lymfoom, NHL, Burkitt

Kuurvoorwaarden voor start behandeling/ dosis reductie schema:

De eerste kuur starten alle patiënten op dose level 1. Zodra sprake is van hematologisch herstel, gedefinieerd als ANC $>1.0 \times 10^9/l$ en trombocyten $>75 \times 10^9/l$ kan gestart worden met de volgende kuur.

Voorafgaand aan de start van een volgende kuur wordt, aan de hand van neutrofielen en trombocyten getallen tijdens de vorige kuur, het nieuwe dose level bepaald voor doxorubicine, etoposide en cyclofosfamide.

Daarom is het van groot belang dat deze patiënten in week 2 en 3 van de cyclus ook daadwerkelijk 2x/week gecontroleerd worden, om exact te kunnen zien hoe diep een eventuele neutro- en trombopenie is. Er moet 3 dagen zitten tussen de bloedafnames. Ook als er vaker bloed is geprikt gelden 2 waarden, waarbij de laagste waarde altijd wordt meegenomen.

- Indien Nadir ANC $\geq 0.5 \times 10^9/l$ bij alle tussentijdse metingen: \uparrow 1 dose level hoger dan vorige level
 - Indien Nadir ANC $< 0.5 \times 10^9/l$ bij 1 of 2 metingen: = Dose level gelijk houden
 - Indien Nadir ANC $< 0.5 \times 10^9/l$ bij ≥ 3 metingen: \downarrow 1 dose level lager dan vorige level
- Of
- Indien nadir trombocyten $< 25 \times 10^9/l$ bij ≥ 1 meting: \downarrow 1 dose level lager dan vorige level

Voor gedetailleerde informatie aangaande dosisaanpassing bij andere toxiciteit (bv. lever/nier) per cytostaticum zie www.bccancer.bc.ca

Voor gedetailleerde informatie aangaande anthracycline toxiciteit en cumulatieve dosis, zie betreffende document in documentbeheersysteem.

Dosis escalatie/reductie schema

Cytostaticum	-2	-1	1	2	3	4	5	6
Doxorubicine (mg/m ² /dag)	10	10	10	12	14.4	17.3	20.7	24.8
Etoposide (mg/m ² /dag)	50	50	50	60	72	86.4	103.7	124.4
Cyclofosfamide (mg/m ² /dag)	480	600	750	900	1080	1296	1555	1866

Kuurmedicatie/ behandelingschema, ondersteunende medicatie, zo nodig medicatie, thuismedicatie en hydratatie per kuurdag in chronologische volgorde:

(dose level 1)

Medicatie	Dosering	Toedieningswijze	Dagen/dag cycli					
			1	2	3	4	5	6 t/m 15
Chemotherapie								
Prednisolon	2 dd 60 mg/m ²	Oraal						
Rituximab	1 dd 375 mg/m ² (max. 800 mg)	Intraveneus						
Doxorubicine	1 dd 10 mg/m ²	Intraveneus (via continu infuus)						
Vincristine	1 dd 0.4 mg/m ²	Intraveneus (via continu infuus)						
Etoposide	1 dd 50 mg/m ²	Intraveneus (via continu infuus)						
Cyclofosfamide	1 dd 750 mg/m ²	intraveneus						
Intrathecale toedieningen								
Methotrexaat	1 dd 15 mg	Intrathecaal						
Prednisolon	1 dd 25 mg	Intrathecaal						
Cytarabine	1 dd 70 mg	Intrathecaal						
Ondersteunende medicatie								
Filgrastim	- ≤ 80 kg 300 µg/dag - > 80 kg 480 µg /dag	subcutaan						
Co-trimoxazol	1 dd 480 mg	oraal (continu)						
SDD/PDD indien ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l	Volgens lokaal protocol							
Esomeprazol	1 dd 40mg	oraal (continu)						
Premedicatie Rituximab <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol • Clemastine 	1 dd 1000 mg 1 dd 2 mg	Oraal Intraveneus						
Anti – Emetica	matig emetogeen							
Anti – Emetica thuis	matig emetogeen							

Lab per kuurdag in chronologische volgorde :

Dag 1 van de kuur: Hb, trombocyten, leukocyten, neutrofielen, creatinine, bilirubine, ASAT, ALAT, glucose.

Geadviseerd wordt om tijdens de eerste kuur op dag 4 tumorlysis lab te controleren.

Het is verplicht om tijdens de rustweken 2 keer per week (met 3 dagen ertussen) te controleren: Hb, trombocyten, leukocyten, neutrofielen.

Verpleegkundige instructies / Kuur gerelateerde controles:

Verpleegkundige aandachtspunten

- Patiënt informeren t.a.v. kuur (checklist), bijwerkingen en schema
- Controle vitale functies (Temp, RR, Pols evt. Saturatie)

- Lengte en gewicht meten
- Instructie mondverzorging, materiaal uitreiken
- Chemo-infuussysteem: 500 ml NaCl 0,65%
- Controleer voor de toediening van cytostatica of het infuus goed in het vat ligt.
- Controleer cytostatica aan het bed met patiënt.
- Bij ontslag: Informatie en recept meegeven van anti-emetica en andere evt. medicatie en patiënt informeren wat te doen bij klachten en/of vragen.

specifiek voor de kuur

- Voorafgaande start kuur, scoringslijst CTC-gradering Perifere Neuropathie afnemen
- Inventarisatie thuiszorg verzorging PICC of CVL of evt. gebruik gastenverblijf
- Regelen van juiste infuuspomp voor 24 uren toediening
- Bij start van de therapie rekening houden met tumorlysis
- Eerst Rituximab toedienen dan de andere middelen.
- Voor specifieke instructies omtrent de toediening van rituximab, wordt verwezen naar het moederprotocol rituximab.
- De doxorubicine, etoposide en vincristine zullen samen in 1 zak door de apotheek geleverd worden voor continue toediening à 24 uur met behulp van een infuuspomp. De zak zal nooit helemaal leeg zijn (buffer van 40 ml), om lucht aanzuiging te voorkomen. Dit hoeft dus niet extra in te lopen!
- De cytostatica worden geleverd met een CADD systeem voor thuistoediening met een pomp. Indien de eerste cyclus klinisch wordt toegediend worden de cytostatica geleverd in een normale infuuszak en zullen de volgende cycli worden geleverd met een CADD systeem voor thuistoediening met een pomp.
- I.v.m. een maximale concentratie etoposide wordt bij een dosering etoposide ≤ 130 mg een infuuszak met 568ml (528ml toedienen) geleverd en bij een dosering etoposide >130 mg 1096ml (1056ml toedienen)
- Iedere 24 uur wordt deze zak gewisseld in het ziekenhuis
- Sputuinstructie geven i.v.m. start filgrastim op dag 6

Medische instructies:

- Voorschrijven kuur
- Vrijgeven kuur als patiënt aan de voorwaarden voldoet
- Bij ontslag recept anti-emetica, antibiotica, filgrastim
- Controle poli dag?
- Lab. (poli)
- Bij mannen met kindwens voor start behandeling semen cryopreservatie

specifiek voor de kuur

- Bij deze kuur wordt er gebruik gemaakt van een PICC-lijn of subclavialijn of PAC; de kuur kan niet worden gegeven op een perifere infuus.
- Bij eerste kuur overwegen of er een indicatie bestaat voor tumorlysis profylaxe; alle patiënten met een hoog risico BL krijgen profylaxe (allopurinol of i.g.v. hoge tumorload rasburicase).
http://www2.hematologie-amc.nl/JHM-TLY-010_Tumorlysis
<http://www.hematologie.nl/klapper/index.html>
- Voorafgaand aan start behandeling controle op eerdere behandeling met anthracyclines en/of radiotherapie op mediastinum in verband met cardiale toxiciteit van anthracyclines.
- Controleer bij vervolgguren op eventuele neuropathie bij vincristine.
- Schrijf tijdig laxantia voor in verband met kans op obstipatie bij vincristine.
- Bij het voorschrijven van filgrastim is ook een machtiging voor de zorgverzekeraar nodig.
- Voor specifieke instructies omtrent de toediening van intrathecaal methotrexaat en cytarabine wordt verwezen naar de afzonderlijke moederprotocollen.

Toxiciteit / belangrijkste bijwerkingen:

1	= cyclofosfamide	vet	= frequent voorkomend
2	= doxorubicine		
3	= vincristine		
4	= prednison		
5	= filgrastim		
6	= etoposide		

Tijdens de kuur en dip

Beenmergdepressie (1, 2, 3 en 6), **misselijkheid en braken**, diarree (1, 2, 3, 6) **obstipatie**, (3), **mucositis** (1,2 en 6) **cardiotoxiciteit** (2) **neuropathie** (3) **algehele malaise**, **haaruitval** (1, 2, en 6) **stemmingsveranderingen** (4), **gewichtstoename**, **toegenomen eetlust** (4), **diabetes** (4), **rode verkleuring van de urine** (2), **hoofdpijn** (5), **botpijn** (5), **griepig gevoel** (5). **Vertraagde wondgenezing** (4), **dunne broze huid** (4), **anafylactische reactie** (6) **buikpijn** (3, 6) **osteoporose** (4) **anorexie** (1, 3 en 6) **Vermoeidheid** (6).

Op lange termijn

Vermoeidheid (6), **infertiliteit** (1), **secundaire maligniteiten** (1 en 6)

Bijwerkingen intrathecale cytostatica

1= methotrexaat

2= prednisolon

3= cytarabine

- Hoofdpijn (1,3)
- Duizeligheid (1,3)
- Visusstoornissen (1,3)
- Voorbijgaande parese (1,3)
- Branderig gevoel bij inspuiten (2)

N.B. De bijwerkingen van rituximab worden vermeld in het moederprotocol rituximab.

Onderzoeken tijdens en na behandeling:

zie bovenstaand.

Literatuur / referentie:

1. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002;99(8):2685-2693.

2. Garcia-Suarez J, Banas H, Arribas I, De MD, Pascual T, Burgaleta C. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab is an effective regimen in patients with poor-prognostic untreated diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective observational study. *Br J Haematol* 2007;136(2):276-285.

3. Purroy N, Bergua J, Gallur L et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol*. 2014 dec 18.

ROADMAP:

Dag 1

Lijn/ lumen 1	Medicatie	dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
0:00			500 ml NaCl 0,65%		Spoellijn
0:00	Ondansetron	8 mg	Bolus	5 minuten	
			NaCl 0,65%		Spoelen
	Paracetamol	1000 mg	oraal		
0:15	Clemastine	2 mg	bolus	5 minuten	
0:25			NaCl 0,65 %		Spoelen
0:45	Rituximab	375 mg/m ²	In 250 ml NaCl 0,9%		Toedienen volgens opbouwschema
2:00			NaCl 0,65 %		Spoelen
2:15	+ etoposide + doxorubicine + vincristine	50 mg/m ² 10 mg/m ² 0.4 mg/m ²	528 of 1056 ml NaCl 0,9% afhankelijk van dosering etoposide	24 uur	In 1 zak

Dag 1:

Methotrexaat	15 mg	intrathecaal
Prednisolon	25 mg	intrathecaal

Dag 2 t/m 4 :

Lijn/ lumen 1	Medicatie	dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
2:15			500 ml NaCl 0,65%		Spoellijn
2:15	+ etoposide + doxorubicine + vincristine	50 mg/m ² 10 mg/m ² 0.4 mg/m ²	528 of 1056 ml NaCl 0,9% afhankelijk van dosering etoposide	24 uur	In 1 zak

Dag 5 :

Lijn/ lumen 1	Medicatie	dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
2:00			500 ml NaCl 0,65%		Spoellijn
2:00	Ondansetron	8 mg	Bolus	5 min	
2:05			NaCl 0,65 %		Spoelen
2:15	cyclofosfamide	750 mg/m ²	≤1810 mg: bij 250 ml NaCl 0,9% > 1810 mg: bij 100 ml NaCl 0,9%	30 min	
2:45			NaCl 0,65%		Spoelen

Dag 5:

Cytarabine intrathecaal 70 mg
