Antitumoral regim - Hjärntumörer

Behandlingsavsikt: Kurativ
RegimID: NRB-6144

Karbo-EI (Karboplatin-Etoposid-Ifosfamid)

Kurintervall: 42 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Karboplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	1 tim.	7 x (GFR+25) mg	njurfunktion (AUC Calvert)		
2. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	100 mg/m^2	kroppsyta		
3. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	1800 mg/m^2	kroppsyta		
4. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	360 mg/m^2	kroppsyta		
5. Pegfilgrastim	Subkutan injektion			6 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Karboplatin Intravenös infusion 7 x (GFR+25) mg	x1																				
2. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m^2	x1	x1	x1																		
3. Ifosfamid Intravenös infusion 1800 mg/m^2																					
4. Mesna Intravenös injektion 360 mg/m^2																					
5. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg				x1																	

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	Ny kur dag 43
1. Karboplatin Intravenös infusion 7 x (GFR+25) mg																						
2. Etoposid Intravenös infusion 100 mg/m^2	x1	x1	x1																			
3. Ifosfamid Intravenös infusion 1800 mg/m^2	x1	x1	x1	x1	x1																	
4. Mesna Intravenös injektion 360 mg/m^2	x3	x3	x3	x3	x3																	
5. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg						x1																

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
Intrakraniell germinalcellstumör.

För icke-metastatiskt germinom ges 2 kurer, därefter MR-kontroll, för att bekräfta behandlingseffekt inför beslut om dosering vid efterföljande radioterapi.Vid utebliven respons second-look operation därefter strålbehandling.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus, leverstatus och njurclearance (Cystatin C, Iohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

Villkor och kontroller för administration
Vikt eller diureskontroll. Vid viktökning > 2 kg ges Furosemid.

Ifosfamid - Hematuristicka 1 gång/dag under Ifosfamidinfusioner. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

Base-excess kontrolleras dagligen. Om metabolisk acidos, pH <7,0, korrigera med 60 mmol Natriumbikarbonat intravenöst.

Anvisningar för ordination
Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus och kreatinin.

Karboplatin: Dosering av totaldos enligt Calverts formel: AUC x (GFR+25). Använd absolut värde = okorrigerat GFR (ml/min). För estimering av eGFR och konvertering från relativt värde = korrigerad GFR (ml/min/1.73m2) till okorrigerat GFR, använd kalkylator på https://egfr.se/ För utförliga anvisningar se "basfakta om läkemedel" för Karboplatin.

Mesna, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Ifosfamid. Kan med fördel blandas i samma infusion som Ifosfamid. Efterföljande doser ges timme 4 och 8 om de ges i.v. Om de ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges timme 2 och 6 efter avslutad Ifosfamid-infusion.

Peg-filgrastim - Den första dosen får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

Dosjustering rekommendation
Hematologisk toxicitet

Neutrofila < 1,5 och/eller TPK < 100 - skjut upp behandlingen en vecka.

Om ej neutropeni överväg doseskalering dag 43 till AUC 8.

Albumin

Vid P/S albumin < 30 g/L reduceras dosen Etoposid till 75-80 % pga högre biotillgänglighet.

Ifosfamid - Om CNS-toxicitet (hallucinationer, mardrömmar, konfusion, synstörningar) avbryt infusionen och ge Metyltionin (metylenblått) 50 mg var 8:e timme intravenöst.

Ifosfamid ges inte mer i denna kur. I följande kurer ges Metyltionin 50 mg, 3 gånger intravenöst.

Biverkningar

Karboplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid

Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer.

Inom gynekologisk cancer riskökning efter >6 kurer eller vid reintroduktion efter paus. Överväg Extended karboplatin regim med förlängd infusionstid till 3 timmar samt upptrappande infusionshastighet och spädningsvätska 1000 ml. Se referens.

Överväg profylax med antihistamin och/eller kortikosteroider.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Njurtoxicitet	Njurfunktion

Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.

Neuropati	Biverkningskontroll

Perifer neuropati förekommer, oftast mild vid konventionella doser. Symtom mestadels beskrivet som parestesi och minskade djupa senreflexer. Ökad risk hos patienter >65 år och hos dem som tidigare behandlats med Cisplatin.

Hög emetogenicitet
Vid AUC 4 eller mer.

Extravasering

Gul
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Interaktionsbenägen substans
Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning.

Samtidig administrering av vaccin mot Gula febern vid Karboplatinbehandling är kontraindicerad, risk för generaliserad vaccinsjukdom.

Samtidig administrering av levande försvagade vacciner vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej.

Samtidig administrering av Fenytoin eller Fosfenytoin vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej, risk för förvärrade kramper eller ökad risk för toxicitet.

Samtidig administrering av diuretika inklusive loopdiuretika och andra nefrotoxiska eller ototoxiska substanser vid Karboplatinbehandling ska ske med försiktighet, risk för ökad eller förvärrad toxicitet, se FASS.

Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		

Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hudtoxicitet
Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.

Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika

Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.

Övrigt
Vid serum-albumin <30 överväg 75-80 % dos Etoposid.

Lågt serum-albumin ger ökad obundet/fritt Etoposid AUC, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).

Extravasering		Värme

Gul
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Irriterande vid extravasering. Kan ge lokal mjukdelstoxicitet, irritation och inflammation så som svullnad, smärta, cellulit.

Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.

Fortsättning på nästa sida

Etoposid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Interaktionsbenägen substans

Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence.

Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence.

Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearence. Även andra enzyminducerande antiepileptika kan ge minskad effekt av Etoposid, se FASS.

Samtidig administrering av antiepileptiska mediciner med Etoposid kan medföra risk för sämre effekt av antiepileptisk medicin, dock vaga uppgifter, se FASS.

Samtidig administrering av warfarin med Etoposid kan ge ökad effekt warfarin och därmed förhöjda PK/INR värden, vilket kräver ökad övervakning.

Samtidig administrering av netupitant/palonosetron (där netupitant metaboliseras via CYP3A4) med Etoposid har visat att exponeringen för Etoposid ökar med 21%. I poolade säkerhetsdata från fyra studier av olika storlekar har kombinationen dock hittills ej visat klinisk effekt med ökad toxicitet, enligt dokument från företaget.

Ifosfamid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

CNS påverkan	Monitorering	Metylenblått

Encefalopati vanligt, (symtom så som förvirring, somnolens, koma, hallucination, dimsyn, psykotiskt beteende, extrapyramidala symtom, urininkontinens och kramper) oftast reversibel, avklingar inom 48 till 72 timmar efter avslutad behandling. Avbryt eventuell pågående infusion. Metylenblått (metyltioninium) kan ges för att påskynda symtomavklingandet och kan övervägas som profylax vid kommande kurer. Dos vuxna 1-2 mg/kg, kan upprepas, se FASS, (behandling oftast ej $>$ 24 h och max kumulativ dos 7mg/kg) barn1 mg/kg, max 50 mg, iv var 4-6:e timma, vid profylax var 8:e timma.

Cystit	Monitorering	Hydrering Mesna

Hemorragisk cystit mycket vanlig, kan bli allvarlig. Dosberoende. Enstaka hög dos större risk än fraktionerad dos. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram/behandlingsprotokoll.

Njurtoxicitet	Njurfunktion

Njurtoxicitet finns rapporterat, glomerulära eller tubulära skador, kan bli allvarliga. Ökad risk vid höga kumulativa doser, redan befintlig njursvikt, pågående eller tidigare nefrotoxiska substanser. Följ njurvärden i enlighet med eventuellt vårdprogram/behandlingsprotokoll.

Hjärttoxicitet	Elektrolyter

Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.

Hudtoxicitet

Alopeci (håravfall) mycket vanligt.

Gastrointestinal påverkan

Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.

Fortsättning på nästa sida

Ifosfamid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans Ifosfamid metaboliseras via CYP450 systemet. Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av metaboliter som är cytotoxiska eller har andra toxiciteter. (Exempel på CYP450-inducerare är: karbamazepin, kortikosteroider, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, bensodiazepin och Johannesört.) Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-hämmare (särskilt CYP3A4- och CYP2B6-hämmare) kan minska aktivering och metabolisering av Ifosfamid och därmed påverka effekten. CYP3A4-hämmare kan även ge ökad bildning av en ifosfamid-metabolit som associeras med nefrotoxicitet. (Exempel på CYP3A4-hämmare är: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, proteashämmare (såsom indinavir, ritonavir) och makrolider (såsom klaritromycin, erytromycin).) Samtidig administrering av Ifosfamid och disulfiram kan ge ökad ökad koncentration av cytotoxiska metaboliter. I övrigt finns ett antal möjliga farmakodynamiska interaktioner angivna, se FASS. (Här endast några exempel på sådana interaktioner vid samtidig administrering: ACE hämmare - kan orsaka leukopeni Kumarinderivat - kan ge ytterligare förhöjda INR Cisplatin - inducerad hörselnedsättning kan förvärras Tamoxifen - risk för tromboembolisk sjukdom kan öka.)		
Extravasering **Grön** Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Mesna

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		Akutberedskap
Hudtoxicitet Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
Gastrointestinal påverkan Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
Övrigt Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt. Värmevallning vanligt. Muskel- och ledvärk förekommer.		

Pegfilgrastim

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Andningsvägar Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i förening med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).		
Smärta Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig		Paracetamol
Övrigt Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer. Kapillärläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Mjältruptur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

Referenser

Kalkylator för beräkning av eGFR
https://egfr.se/

https://egfr.se/

Versionsförändringar

Version 1.9
Ökat hydrering dag 25 genom ökad volym spoldropp.

Version 1.8
Uppdaterat under anvisning för ordination om Karboplatin samt uppdaterat referens och länk.

Version 1.7
Anvisningar för ordination - meningen "GFR värde över 125 ml/min bör inte användas" har tagits bort.

Version 1.6
Anvisningar för ordination - text om maxdos Karboplatin vid AUC 7 har tagits bort.

Version 1.5
Lagt till patientinfo

Version 1.4
Regimnamn bytt till Karbo-EI. Tidigare Karbo PEI men det finns inget "P" (Platinol-cisplatin) i regimen.

Version 1.3
Ändrat till rätt diagnoskod.

Version 1.2
Förtydligat när mesna ska ges i förhållande till Iforfamid

Version 1.1
Fötydligat när Mesna ska ges i förhållande till Ifosfamid

Version 1.0
Regimen fastställdes.