Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande
RegimID: NRB-6830

Rituximab-ACVBP

(Rituximab-Bleomycin-Cyklofosfamid-Doxorubicin-Vindesin)
Indikation: Aggressivt B-cellslymfom C83.3
Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Rituximab	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	375 mg/m^2	kroppsyta		
2. Cyklofosfamid-monohydrat	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1200 mg/m^2	kroppsyta		
3. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	75 mg/m^2	kroppsyta		550 mg/m^2
4. Vindesin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	2 mg/m^2	kroppsyta		
5. Bleomycin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	10 000 IE/m^2	kroppsyta	30 000 E	300 000 E
6. Prednison	Peroral tablett			60 mg/m^2	kroppsyta		
7. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Rituximab Intravenös infusion 375 mg/m^2	x1														
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 1200 mg/m^2	x1														
3. Doxorubicin Intravenös infusion 75 mg/m^2	x1														
4. Vindesin Intravenös infusion 2 mg/m^2	x1				x1										
5. Bleomycin Intravenös infusion 10 000 IE/m^2	x1				x1										
6. Prednison Peroral tablett 60 mg/m^2	x1	x1	x1	x1	x1										
7. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg						x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1		

Emetogenicitet: Hög

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus samt kreatinin.

Herpesprofylax: Förslagsvis Aciklovir 400 mg, 1 x 2 under behandling samt i 3-4 veckor efter avslutad behandling.

Antiviral profylax skall ges till patienter med genomgången Hepatit B.

Villkor och kontroller för administration

Doxorubicin - Starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Rituximab - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Anvisningar för ordination

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus samt kreatinin.

Rituximab - Premedicinering med Paracetamol 1000 mg peroralt och Klemastin 2 mg intravenöst eller Cetirizin 10 mg peroralt. Steroider kan övervägas vid tidigare reaktion eller enligt lokal rutin.

Första infusion av Rituximab ges enligt FASS. Efter komplikationsfri infusion kan resterande kurer ges snabbare på 30 minuter.

Subkutant Rituximab i fast dos 1400 mg bör övervägas fr. o. m. andra dosen.

G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 6 i 6-10 dygn eller tills LPK >10. Om peg-filgrastim ges 6 mg subkutant dag 6. Den första dosen får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikabehandling.

Dosen för Prednison avrundas med fördel till hela eller halva tabletter (styrka 50 mg).

Övrig information

Inbördes ordning av de olika substanserna är valfri, men man brukar starta med Rituximab.

Doxorubicin kan färga urinen röd.

Då Prednison är avregistrerat och endast tillgängligt via licens går det vid behov att byta till Prednisolon i samma dos.

Biverkningar

Rituximab

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

Infusionsrelaterade reaktioner mycket vanliga (symtom så som; feber, frossa, stelhet, angioödem, utslag, illamående, trötthet). Premedicinering minskar risken. Högst risk vid första infusionen. Se FASS för rekommenderad infusionshastighet vid första behandlingen. I övrigt följ instruktion respektive regim, det finns studier som visat bra säkerhet även vid infusioner på 30 minuter, om tolererat tidigare infusion på 90 minuter bra.

Allvarligt cytokinfrisättningssyndrom (svår dyspné, bronkospasm, hypoxi) har rapporterats.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet (antalet B celler sjunker).

Neutropeni förekommer, anemi och trombocytopeni har rapporterats. Oftast milda och reversibla.

Infektionsrisk		Infektionsbehandling/profylax

Viss ökad infektionsrisk. Hepatit B reaktivering fallrapporter. Screening av förekomst av Hepatit B ska utföras före behandlingsstart, se FASS. Hepatit B virus profylax, se FASS.

Gastrointestinal påverkan

Illamående vanligt, oftast grad 1-2. Kräkningar, diarré och dyspepsi förekommer till ovanligt, grad 1-2. Illamående och kräkningar kan vara en del av infusionsreaktionen.

Hjärttoxicitet	EKG	

Kärlkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats.

Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol

Hyperurikemi kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Vid hög tumörbörda skall Allopurinol ges. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.

CNS påverkan

Fallrapporter med progressive multifokal leukoencefalopati (PML) finns. Risk kan vara relaterad till tidigare kemoterapi. PML kan misstänkas vid nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken hos patienter (exempelvis: förändrat humör, minne, kognition, koordination, motorisk svaghet/pares, tal eller synrubbning), utred vid misstanke, se FASS.

Hudtoxicitet

Alopeci finns rapporterat vid kombination med andra antitumorala läkemedel. Fallrapporter finns om svåra hudreaktioner så som toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom.

Extravasering

Grön

Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Cyklofosfamidmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Cystit	Monitorering	Hydrering Mesna

Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosfamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m2. Barn har angett doser över 1 g/m2 som behov av Mesna profylax.

Hög emetogenicitet	Monitorering	Antiemetika

Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.

Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol

Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.

Hudtoxicitet

Alopeci (håravfall) förekommer.

Fortsättning på nästa sida

Cyklofosfamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Interaktionsbenägen substans
Cyklofosfamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet.

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter av cyklofosfamid. (Exempel på CYP450-inducerare är: rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med CYP450-hämmare kan minska aktiveringen av cyklofosfamid och därmed minska effekten. (Exempel på CYP450-hämmare är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)

Samtidig administrering av cyklofosfamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämmad nedbrytning eller minskad njurutsöndring ge ökad koncentration av toxiska metaboliter.

Ytterligare ett antal möjliga interaktioner eller farmakodynamiska interaktioner finns angivna, se FASS. Bland annat omnämns risk för ökade toxiska effekter vid kombination med: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toxicitet), ACE-hämmare, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toxicitet), azatioprin (levertoxicitet), amfotericin B (njurtoxicitet), amiodarone, G-CSF, GM-CSF (lungtoxicitet), tamoxifen (tromboemboliska effekter).

Extravasering
Grön
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Doxorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hjärttoxicitet	Hjärtfunktion	

Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt. Kan uppstå sent i behandlingen eller lång tid efteråt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (additiv toxicitet). Kumulativ dos på 550mg/m2 bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarfunktion) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symtom på försämrad LVEF överväg avbrytande av behandling.

Gastrointestinal påverkan
Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.

Levertoxicitet	Leverfunktion	

Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.

Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol

Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.

Starkt vävnadsretande
Antracykliner **skall** ges via central infart.

Extravasering		Kyla
Röd		
		Dexrazoxan DMSO

Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.

Vid konstaterad extravasering av antracykliner överväg behandling med Dexrazoxan (Savene), se regim Dexrazoxan. Eventuell kylbehandling som startats i väntan på Dexrazoxan skall avslutas minst 15 minuter före Dexrazoxan påbörjas. Om Dexrazoxan helt saknas, eller inte kan startas inom 6 timmar, överväg DMSO behandling, se stöddokument Extravasering.

Vindesin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap

Akut bronkospasm och/eller andnöd, ovanligt, risk störst vid kombination med mitomycinadministrering, då även omnämnd fördröjd reaktion.

Fortsättning på nästa sida

Vindesin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Gastrointestinal påverkan		
Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
Starkt vävnadsretande		
Endast intravenös administrering. Intratekal administrering kan vara fatal.		
Extravasering		Värme
Röd		Hyaluronidas
Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).		
Central infart rekommenderas.		
Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider.		
Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.		
Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		
Interaktionsbenägen substans		
Metaboliseras via CYP3A.		
Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dem.		
Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

Bleomycin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Biverkningskontroll	
Feber och frossa infusionsdagen är vanligt, oftast endast symtomatiskt.		
CAVE syrgas		
Ökar risk för lungtoxicitet. Reducering av syrgasbehandling vid operation.		
Andningsvägar		
Interstitiell pneumoni. Dos- och åldersrelaterad när totaldosen överstiger 300 000 IE. Andningsbesvär eller auskultatoriska biljud bör föranleda utredning och paus i behandlingen tills orsak klarlagd. Bredspektrumantibiotika och kortikosteroider ges frikostigt vid misstanke. Ökad risk även vid lägre doser vid hög ålder, strålbehandling av thorax, nedsatt njurfunktion, andra lungsjukdomar, hög syrgastillförsel (exempelvis vid operation), thoraxkirurgi.		
Hypotension	Blodtryck	
Ortostatisk hypotension, överväg adekvat behandling.		
Hudtoxicitet		
Kan ge övergående, långvarig hyperpigmentering/missfärgning av huden.		
Extravasering		
Grön		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Prednison

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hudtoxicitet		
Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårläkning. Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.		
Gastrointestinal påverkan		
Vaga uppgifter, möjligen förekommer magsår.		
Endokrinologi		
Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker. Hypokalemi och Natriumretention förekommer, osäkert om det krävs långvarig behandling.		
CNS påverkan		
Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.		

Filgrastim

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 andningssvikt (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

Rituximab Infusion in 30 Minutes' Is Safe and Improves the Flow of Outpatients with Lymphoma Treatment (SPEEDR)
Björn E Wahlin, Rituximab Infusion in 30 Minutes' Is Safe and Improves the Flow of Outpatients with Lymphoma Treatment (SPEEDR); 902.HEALTH SERVICES AND QUALITY-LYMPHOID MALIGNANCIES| NOVEMBER 15, 2022.

https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/10790/490084/Rituximab-Infusion-in-30-Minutes-Is-Safe-and

Recher et al. ACVBP plus rituximab
www.regimbiblioteket.se/dokument/R-ACVBP.pdf

Versionsförändringar

Version 1.4
Ändrat till 30 min Rituximab.

Version 1.3
Information om möjligt byte Prednison-Prednisolon.

Version 1.2
Patientinfo tillagd

Version 1.1
Länk till referensen har lagts till.

Version 1.0
Regimen fastställdes