

Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande
RegimID: NRB-1137

Wollner Induktion konsolidering

Indikation: T-cellslymfom C84

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Cyklofosamid- monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1200 mg/m ²	kroppsyta		
2. Vinkristin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1,5 mg/m ²	kroppsyta	2 mg	
3. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	40 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
4. Prednison	Peroral tablett			60 mg/m ²	kroppsyta		
5. Metotrexat	Intratekal injektion			12 mg	standarddos		
6. Cytarabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	150 mg/m ²	kroppsyta		
7. Tioguanin	Peroral tablett			75 mg/m ²	kroppsyta		
8. Pegaspargas	Intramuskulär injektion			1000 IE/m ²	kroppsyta		
9. Karmustin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min.	60 mg/m ²	kroppsyta		1000 mg/m ²

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 1200 mg/m ²	x1																				
2. Vinkristin Intravenös infusion 1,5 mg/m ²			x1							x1							x1				
3. Doxorubicin Intravenös infusion 40 mg/m ²												x1	x1								
4. Prednison Peroral tablett 60 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1
5. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg					x1																
6. Cytarabin Intravenös infusion 150 mg/m ²																					
7. Tioguanin Peroral tablett 75 mg/m ²																					
8. Pegaspargas Intramuskulär injektion 1000 IE/m ²																					
9. Karmustin Intravenös infusion 60 mg/m ²																					

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
1. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 1200 mg/m ²																					
2. Vinkristin Intravenös infusion 1,5 mg/m ²			x1																		
3. Doxorubicin Intravenös infusion 40 mg/m ²																					
4. Prednison Peroral tablett 60 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1												
5. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg						x1			x1												
6. Cytarabin Intravenös infusion 150 mg/m ²													x1	x1	x1	x1	x1			x1	x1
7. Tioguanin Peroral tablett 75 mg/m ²													x1	x1	x1	x1	x1			x1	x1
8. Pegaspargas Intramuskulär injektion 1000 IE/m ²																					
9. Karmustin Intravenös infusion 60 mg/m ²																					

Dag	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63
1. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 1200 mg/m ²																					
2. Vinkristin Intravenös infusion 1,5 mg/m ²																					
3. Doxorubicin Intravenös infusion 40 mg/m ²																					
4. Prednison Peroral tablett 60 mg/m ²																					
5. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg																					
6. Cytarabin Intravenös infusion 150 mg/m ²	x1	x1	x1			x1	x1	x1	x1	x1											
7. Tioguanin Peroral tablett 75 mg/m ²	x1	x1	x1			x1	x1	x1	x1	x1											
8. Pegaspargas Intramuskulär injektion 1000 IE/m ²													x1								
9. Karmustin Intravenös infusion 60 mg/m ²																					

Dag	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76
1. Cyklofosamidmonohydrat Intravenös infusion 1200 mg/m ²													
2. Vinkristin Intravenös infusion 1,5 mg/m ²													
3. Doxorubicin Intravenös infusion 40 mg/m ²													
4. Prednison Peroral tablett 60 mg/m ²													
5. Metotrexat Intratekal injektion 12 mg						x1		x1					
6. Cytarabin Intravenös infusion 150 mg/m ²													
7. Tioguanin Peroral tablett 75 mg/m ²													
8. Pegaspargas Intramuskulär injektion 1000 IE/m ²													
9. Karmustin Intravenös infusion 60 mg/m ²												x1	

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt
Följs av Wollner Underhållsbehandling.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod- och elektrolytstatus (Na, K, Ca, Urat, P) med kreatinin.

Om stor tumörbörda inleds med 2-3 dagars förbehandling med steroider, t.ex Prednison 50 mg x 2. Glöm ej Allopurinol, forcerad diures och alkalisering av urin.

Villkor och kontroller för administration

Pegaspargas - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Doxorubicin - starkt vävnadsretande.

Vikt eller diureskontroll dag 1-3.

Anvisningar för ordination

Dagliga prover enligt Wollner, dag 1-3: Na, K, Ca, Urat, P

Metotrexat it, dosen beror på ålder!

< 1 år, dos 6 mg

> 1 - < 2 år, dos 8 mg

> 2 - < 3 år, dos 10 mg

> 3 år, dos 12 mg

Hydrering under behandlingen, dygn 1 och 2: 4 L vätska med 50 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid/L.

Doxorubicin - Om ökad risk för hjärttoxicitet (given/planerad strålbehandling mot hjärtat, hög ålder, långvarig hypertoni, hjärtsjukdom) max ackumulerad dos 450 mg/m².

Prednison - dosen trappas ner under den sista veckan.

Dosjustering rekommendation

Under induktion, ingen dosreduktion.

Under konsolidering (gäller Cytarabin och Tioguanin):

LPK < 1,5 - dosreducera till 50 % av doserna.

LPK < 1,0 - behandlingen skjuts upp.

Övrig information

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

Biverkningar

Cyklofosamidmonohydrat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Cystit 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 cyklofosamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m ² . Barn har angett doser över 1 g/m ² som behov av Mesna profylax.	Monitorering	Hydrering Mesna
Hög emetogenicitet Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.	Monitorering	Antiemetika
Tumörlyssyndrom 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.	Urat	Hydrering Allopurinol
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, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.)		
Samtidig administrering av cyklofosfamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämrad 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).		

Vinkristin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap
Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		
Gastrointestinal påverkan		
Förstopning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
Neuropati		Biverkningskontroll
Både akut övergående neuropati (motorisk och sensorisk) och risk för kumulativ bestående neurotoxicitet. Försiktighet vid redan känd neurologisk sjukdom. Fallrapporter finns om svåra neurologiska symtom efter enstaka doser hos personer med exempelvis Charcot-Marie-Tooth (även att neurologisk diagnos uppenbarats efter behandlingsstart vinkristin). Försiktighet även vid känd leverskada, då toxicitetsgrad kan öka.		
Starkt vävnadsretande		
Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
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.		

Doxorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet		Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		

Fortsättning på nästa sida

Doxorubicin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hjärttoxicitet 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/m ² bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarmfunktion) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symtom på försämrad LVEF överväg avbrytande av behandling.	Hjärtfunktion	
Gastrointestinal påverkan Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.		
Levertoxicitet Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.	Leverfunktion	
Tumörlyssyndrom 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.	Urat	Hydrering Allopurinol
Starkt vävnadsretande Antracykliner skall ges via central infart.		
Extravasering Röd		Kyla 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.		

Prednison

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hudtoxicitet Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårhäkning. 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.		

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan Kemisk arachnoidit/aseptisk meningit (huvudvärk, ryggvärk, nackstelhet och feber) förekommer. Rapporter finns om PRES (Posterior reversibelt encefalopati syndrom) (tidigare beskrivet som leukoencefalopati) med kramper och fokala neurologiska bortfall, utred på misstanke, avsluta intratekal metotrexatbehandling vid diagnos. Myelopati som tvärsnittlesion har rapporterats där symtomen startar som rygg eller bensmärter, följs av paraplegi, känselbortfall och sfinkter dysfunktion, oftast 30 minuter till 48 timmar efter administrering, men symtomdebut kan vara fördröjd upp till två veckor efter behandling.		
Hudtoxicitet Information om biverkningsprofil vid intratekal administrering är knapphändig för hudtoxicitet. Däremot finns omnämnt att allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolis (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterade efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.		
Graviditetsvarning Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans		
Det finns knapphändiga uppgifter gällande interaktioner vid intratekal administrering specifikt, det finns dock ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.		
Samtidig administrering av icke steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem.		
Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat.		
Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.		
Salicylater, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		

Cytarabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet		
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		
Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.		
Tumörlyssyndrom		
Urat		Hydrering Allopurinol
Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lyses 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.		
CNS påverkan		
Vid högdos förekommer CNS påverkan (sänkt medvetande, dysartri och nystagmus). Perifer neuropati finns rapporterat.		
Nedsatt njur- och leverfunktion, alkoholmissbruk och tidigare CNS behandling (strålbehandling) kan öka risken för CNS-toxicitet.		
Ögonpåverkan		
Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen används för att förebygga eller minska symtomen.		Kortikosteroid
Immunologisk reaktion		
Cytarabinsyndrom finns beskrivet (feber, myalgi, benskärta, tillfällig bröstsmärta, hudutslag, konjunktivit och sjukdomskänsla), inträffar oftast 6-12 timmar efter administrering. Kortikosteroider kan förebygga eller minska symtom.		Kortikosteroid
Extravasering		
Grön		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Tioguanin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet		
Blodvärden		
Levertoxicitet		
Leverfunktion		
Rekommenderas inte som underhållsbehandling eller annan kontinuerlig långtidsbehandling p.g.a. hög risk för levertoxicitet associerat med vaskulär endotelskada.		

Pegaspargas

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
Puls		Akutberedskap
Blodtryck		
Hypersensitivitetsreaktion vanligt.		
Ökad risk vid längre intervall än det vanliga intervallet om 14 dagar.		

Fortsättning på nästa sida

Pegaspargas (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Koagulationsrubbningsrubbningar förekommer, kan bli allvarliga, både trombos och blödningsbenägenhet. Trombosrisk kan öka vid samtidig kortisonbehandling. Anemi och myelosuppression har rapporterats.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
CNS påverkan Cerebral trombos (inklusive hjärninfarkt och sinustrombos) och hjärnblödning förekommer på grund av koagulationsrubbning. Krampanfall, perifer motorisk neuropati förekommer. Fallrapport om reversibelt posterioert leukoencefalopati.		
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt, kan bli allvarliga. Hypoalbuminemi vanligt.	Leverfunktion	
Gastrointestinal påverkan Akut pankreatit förekommer, kan bli allvarlig, enstaka dödsfall rapporterade. Diarré, buksmärta, illamående och kräkning vanligt. Minskad aptit och viktnerdgång vanligt.		
Endokrinologi Hyperglykemi vanligt, behandlingsbehov med insulin förekommer.		
Immunologisk reaktion Urtikaria vanligt. Allvarliga reaktioner förekommer. Vid allergisk reaktion finns stor risk att antikropps bildning skett. Antikropps bildning ger stor risk för neutraliserande effekt, överväg byte till annan asparaginasberedning, se FASS.	Biverkningskontroll	
Interaktionsbenägen substans Möjlig risk för fluktuerande koagulationsfaktorer efter administrering av Pegaspargas, varför försiktighet vid samtidig administrering av antikoagulantia, ASA, NSAID och glukokortikoider. Omedelbart föregående eller samtidig administrering av Vinkristin vid Pegaspargasadministrering kan öka Pegaspargastoxicitet. Administrering av Pegaspargas före Vinkristin kan öka neurotoxicitet för Vinkristin. Vinkristin ska ges minst 12 timmar före Pegaspargas för att minimera toxicitet. En indirekt interaktion mellan Pegaspargas och orala preventivmedel kan ej uteslutas, därav ska annan säker preventivmedelsmetod användas. Interaktion med Metotrexat och Cytarabin kan förekomma, se FASS.		

Karmustin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. Myelosuppressionen är ofta sent uppträdande (4-6 v efter behandling). Kumulativ dosrelation och kan bli uttalad.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Andningsvägar Lunginfiltrat och/eller fibros, dosrelaterad, varför max ackumulerad dos 1000 mg/m2. Tidigare Lomustinbehandling ska räknas med i kumulativ dosberäkning. Fibros kan uppstå långt efter behandlingen avslutad. Pneumonit förekommer.	Monitorering	
Hög emetogenicitet Gastrointestinal påverkan Hög emetogenicitet. Illamående och kräkningar vanliga, uttalade besvär. Viktnerdgång, förstoppning, diarré och stomatit förekommer.		
Levertoxicitet Förhöjda leverprover, övergående.	Leverfunktion	
Starkt vävnadsretande Vätskan alkoholinnehållande och kan ge lokal vävnadsreaktion vid injektionsställe, svullnad, smärta, rodnad och flebit.		
Extravasering Röd Klassas som vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vesicant (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande. Extravasering kan ge svåra skador, sår, nekros, kontraktur finns beskrivet. Central infarkt rekommenderas. Följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		Kyla

Fortsättning på nästa sida

Karmustin (Fortsättning)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Graviditetsvarning**

Fertila kvinnor och män med fertil kvinnlig partner skall använda effektiva preventivmedel under behandling och till och med 6 månader efter behandlingen.

Interaktionsbenägen substans

Samtidig administrering av cimetidin med karmustinbehandling leder till möjlig fördröjd ökad toxisk effekt av karmustin på grund av hämmad karmustinmetabolism.

Samtidig administrering av digoxin med karmustinbehandling leder till möjlig fördröjd sänkt effekt av digoxin på grund av minskat upptag av digoxin.

Samtidig administrering av melfalan med karmustinbehandling leder till ökad risk för lungtoxicitet.

Versionsförändringar**Version 1.3**

Anvisningar för ordination och administrationsschema - förtydligat att det ska vara kaliumklorid.

Version 1.2

Information om möjligt byte Prednison-Prednisolon

Version 1.1

Patientinformation tillagd