Antitumoral regim - Sarkom

Behandlingsavsikt: Kurativ, Palliativ
RegimID: NRB-8356

Metotrexat-Propranolol-Vinblastin

Kurintervall: 7 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Metotrexat	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	35 mg/m^2	kroppsyta	50 mg	
2. Vinblastin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	6 mg/m^2	kroppsyta	10 mg	
3. Propranolol	Peroral tablett			40 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	Ny kur dag 8
1. Metotrexat Intravenös infusion 35 mg/m^2	x1							
2. Vinblastin Intravenös infusion 6 mg/m^2	x1							
3. Propranolol Peroral tablett 40 mg	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	

Emetogenicitet: Låg

Behandlingsöversikt
Angiosarkom. Kan ges i upp till 12 månader. Kan därefter följas av Cyklofosfamid-Etoposid-Propranolol peroral behandling, se referens.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus samt kreatinin.

Propranolol
Dosering i förhållande till måltid: Tas en halv timme före måltid

Anvisningar för ordination
Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus samt kreatinin.

Dosjustering rekommendation
Vid uttalad trötthet (fatigue) grad 2 kan doserna minskas till cirka 50 % av Metotrexat och Vinblastin.

Biverkningar

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Infektionsrisk
Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.

Njurtoxicitet	Koncentrationsbestämning	Kalciumfolinat
	Njurfunktion	Hydrering
	U-pH	Natriumbikarbonat
	Urinproduktion	

Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalinisering av urin (håll U-pH $\geq$7 genom natriumbikarbonat tillförsel, vilket ökar utsöndring av metotrexat). Kalciumfolinat eller Natriumlevofolinat som rescuebehandling, följ regiminstruktioner för doser, tidpunkter för start av rescue och administrationssätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.

Slemhinnetoxicitet
Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.

Gastrointestinal påverkan
Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterat, sällsynt.

Levertoxicitet
Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymer förekommer, men kroniska skador kan uppstå även utan förhöjningar på enzymer. Kroniska skador är dock vanligast vid långtidsbehandling med Metotrexat. Undvik andra levertoxiska intag samtidigt så som azatioprin, sulfasalazin och alkohol.

Andningsvägar
Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.

Vätskeretention Vikt
Tas upp i, men elimineras långsamt från vätskeansamlingar (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till starkt ökad (terminal) halveringstid och oväntad toxicitet, varför dränering av signifikant vätskeansamling rekommenderas.

Hudtoxicitet
Viss risk för fototoxicitet, undvik solarium och direkt solljusexponering. Strålningsdermatit och solbränna kan förvärras (eller återkomma som så kallade recallreaktioner). Psoriasisutslag kan förvärras av UV-ljusbestrålning och samtidig Metotrexatbehandling. Allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyell´s syndom), 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.

Interaktionsbenägen substans
Det finns 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, fenylbutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).

Extravasering

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

Vinblastin

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.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Leukocytopeni vanligt. Trombocytopeni och anemi förekommer.		
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Gastrointestinal påverkan		
Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
Illamående och kräkningar förekommer. Stomatit ovanligt, men kan bli uttalad, reversibel.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Dosreduktion bör ske om hyperbilirubinemi (>51 mikromol/l).		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Perifer neuropati finns rapporterat, oftast reversibelt.		
Övrigt		
Partiell eller total dövhet, ovanligt. Försiktighet om kombination med andra ototoxiska substanser som cisplatin och karboplatin.		
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.		

Propranolol

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hjärttoxicitet		
Bradykardi vanligt, AV-block har rapporterats. Försämring av hjärtsvikt har rapporterats.		
Övrigt		
Perifer kyla extremiteter vanligt. Raynauds fenomen förekommer. Trötthet, muskelsvaghet och hypotension har rapporterats.		
CNS påverkan		
Yrsel förekommer. Sömnstörningar och hallucinationer har rapporterats. Försämring i Myastenia Gravis har rapporterats.		
Andningsvägar		
Andfåddhet förekommer. Bronkospasm hos patienter med astma har rapporterats.		
Endokrinologi		
Betablockare kan maskera tecken på hypertyreos eller hypoglykemi (främst genom att minska takykarditendens). Risk för upphov till eller förlängd hypoglykemi hos diabetiker. Enstaka fall av hypoglykemi även hos icke-diabetiker har rapporterats.		
Immunologisk reaktion		
Propranolol kan förstärka en anafylaktisk reaktion och behandling med adrenalin i normal dos ger inte alltid förväntad effekt.		

Fortsättning på nästa sida

Propranolol (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av barbitursyraderivat och propranolol bör undvikas, då metabolismen av betablockare induceras.		
Samtidig administrering av propafenon och propranolol bör undvikas, då plasmakoncentrationen av propranolol kan stiga.		
Samtidig administrering av verapamil och propranolol bör undvikas, då risken för bradykardi och blodtrycksfall ökar.		
Ett stort antal substanser kan kräva dosanpassning vid samtidig administrering med propranolol, se FASS för information (amiodaron, klass-I-antiarytmika, NSAID, cimetidin,diltiazem, epinefrin, fenylpropanolamin, fluvoxamin, kinidin, klonidin, klorpromazin, lidokain, rifampicin, rizatriptan, teofyllin).		

Referenser

Management of angiosarcoma by combination of Propranolol and Vinblastine
Pasquier et al. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. EBioMedicine. 2016 Apr;6:87-95.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211551/

Versionsförändringar

Version 1.3
Lagt till patientinformationen.

Version 1.2
Flödesschema- inkluderat kommentarer

Version 1.1
Flödesschema- inkluderat kommentarer

Version 1.0
Regimen fastställdes