Antitumoral regim - Sarkom

Behandlingsavsikt: Kurativ, Palliativ
RegimID: NRB-9032

CWS 2014 - I2VAd, kur 1
(Ifosfamid-Vinkristin-Doxorubicin)
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Doxorubicin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	20 mg/m^2	kroppsyta		550 mg/m^2
2. Vinkristin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1,5 mg/m^2	kroppsyta	2 mg	
3. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3000 mg/m^2	kroppsyta		
4. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	600 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	Ny kur dag 22
1. Doxorubicin Intravenös infusion 20 mg/m^2	x2	x2																				
2. Vinkristin Intravenös infusion 1,5 mg/m^2	x1							x1							x1							
3. Ifosfamid Intravenös infusion 3000 mg/m^2	x1	x1																				
4. Mesna Intravenös injektion 600 mg/m^2	x4	x4																				
5. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg			x1																			

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
Mjukdelssarkom. Ges omväxlande med andra CWS-regimer enligt behandlingsschema i referensen.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus, leverstatus och kreatinin. Vid behov kontrolleras njurclearance, antingen eGFR baserat på kreatinin och cystatin C (www.eGFR.se) eller iohexolclearance (eller motsvarande).

Villkor och kontroller för administration

Daktinomycin och Doxorubicin - Starkt vävnadsretande- central infart rekommenderas.

Doxorubicin - 8-12 timmars intervall mellan de två infusionerna/dygn.

Vinkristin - dagar med enbart Vinkristin - minimal risk för illamående.

Ifosfamid - Hematuristicka dagligen när Ifosfamid ges. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

Viktkontroll dagligen. Vid viktuppgång på mer än 2 kg, ge Furosemid 20-40 mg i.v.

Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila. För behandlingsstart neutrofila >1,0, TPK >100 och LPK >1,5.

Kontroll behandlingsdygnen av ASAT, ALAT, kreatinin, Mg, Ca, Na, K. När Ifosfamid ges kontrolleras också base-excess. Om metabolisk acidos korrigera med 60 mmol Natriumbikarbonat.

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 intravenöst 4, 8 och 12 timmar efter avslutad infusion. Om det ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges 2, 6 och 10 timmar efter avslutad infusion.

Hydrering - dag 1-2 ges 2000 mL Natriumklorid 9 mg/mL/dygn.

Peg-filgrastim 6 mg subkutant ges dag 3, tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

Dosjustering rekommendation

Vid neutrofila <1,0, TPK <100 och LPK <1,0 - skjut upp behandlingen en vecka.

Om neutropen feber (neutrofila < 0,5) dosreduceras i följande kur: Ifosfamid och Mesna 75 %.

Om trots dosreduktion neutropen feber: Ifosfamid och Mesna 50 %.

Om kreatininstegring > 120 mikromol/L: Ifosfamid och Mesna 75 %.

Om kvarstående kreatininstegring: Ifosfamid och Mesna 0%.

Om perifer neuropati > grad 3: Vinkristin

Övrig information

Ifosfamid och Mesna är blandbart i samma infusion, se FASS.

Biverkningar

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.		

Fortsättning på nästa sida

Doxorubicin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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.

Vinkristin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap

Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.

Gastrointestinal påverkan

Förstoppning 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 **Röd**		Värme 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.

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.

Fortsättning på nästa sida

Ifosfamid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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.

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		Akutberedskap

Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.

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		Paracetamol

Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig

Fortsättning på nästa sida

Pegfilgrastim (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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

CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults.

Version 1.6.1. from 24.05.2014

Versionsförändringar

Version 1.5
Tagit bort att mesna dosred vid >grad 3, det är redan nollat vid kvarstående kreastegring

Version 1.4
Dosjustering neutrofila <1,0

Version 1.3
Dosjustering: Ändra LPK till 1,5 neutrofiler till 1,0. Om neuropati ifosfamid ändrat till Vinkristin

Version 1.2
Lagt till patientinformationen

Version 1.1
Lagt till patientinformationen

Version 1.0
Regimen fastställdes