

## Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-2533

**MATRIX** (Rituximab-Cytarabin-Metotrexat-Tiotepa)

Diagnoskod: C83.3

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Rituximab	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	375 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Metotrexat	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3500 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	15 mg	standarddos		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	15 mg	standarddos		
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	15 mg	standarddos		
6. Cytarabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	2000 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
7. Tiotepa	Intravenös infusion		30 min.	30 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
8. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

## 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. Rituximab Intravenös infusion 375 mg/m <sup>2</sup>	x1					x1																
2. Metotrexat Intravenös infusion 3500 mg/m <sup>2</sup>							x1															
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 15 mg								x2														
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 15 mg									x4													
5. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 15 mg										x1												
6. Cytarabin Intravenös infusion 2000 mg/m <sup>2</sup>								x2	x2													
7. Tiotepa Intravenös infusion 30 mg/m <sup>2</sup>										x1												
8. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg												x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1			

**Emetogenicitet:** Medel

### Behandlingsöversikt

Totalt ges upp till 4 kurer. Utvärdering med MR hjärna efter 2 och 4 kurer. Konsolidering ges med högdoskemoterapi (Tiotepa+Karmustin) eller helhjärnbestrålning.

## Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för högdos Metotrexat.

Antiviral profylax skall ges till patienter med genomgången Hepatit B.

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

### Villkor och kontroller för administration

*Metotrexat* - Före start av behandling ska hydrering och alkalisering av urinen ske.

Kontroll av urin-pH som ska vara > 7 före start av Metotrexat, om inte ge extra 100 ml Natriumbikarbonat 50 mg/ml.

Kontroll av U-pH vid varje vattenkastning.

Vikt eller diureskontroll.

*Rituximab* - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

## Anvisningar för ordination

S-kreatinin och leverstatus inför varje kur.

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

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

### Metotrexat

Hydrering före start: 500 ml Glukos 50 mg/ml med tillsats av 120 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid.

Hydrering under behandlingen: 3 liter vätska/dygn med tillsatser av 60 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid per 1000 mL.

*Kalciumfolinat* dag 2 startas 24 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme tills metotrexat konc <0,1 mikromol/L. Doserna kan ges peroralt i samma dos som i.v. Kontroll av S-metotrexat timme 24, 36, 42, 48, 54 osv tills konc < 0,1 mikromol/L.

Beredskap för att hantera fördröjd utsöndring av Metotrexat ska finnas. Antidot glucarpidase (Voraxaze) finns.

Om fördröjd metotrexatutsöndring fortsätter hydreringen med 4 L vätska/dygn med tillsats av Natriumbikarbonat och Kalium till metotrexatkoncentrationen <0,1 mikromol/L.

*Cytarabin* - ge kortisoninnehållande ögondroppar, t.ex Prednisolon 0,5 %, 1-2 droppar 3 gånger dagligen, under behandlingsdygnet (dag 2-4).

12 timmar mellan infusionerna.

*G-CSF* dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 12 i 6-10 dygn eller tills LPK >10. Om peg-filgrastim ges 6 mg subkutant dag 12.

## Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: Dag 1 och 6: Ingen rutinmässig behandling Dag 7.

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-2a-1-dag.-ondansetron-olanzapin> Dag 8: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-5a-2d/> alternativt

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-5b-2d/>

## Biverkningar

Rituximab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	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.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet (antalet B celler sjunker).		
Neutropeni förekommer, anemi och trombocytopeni har rapporterats. Oftast milda och reversibla.		
<b>Infektionsrisk</b>		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.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
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.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	
Kärkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats.		
<b>Tumörlyssyndrom</b>	Urat	Hydrering Allopurinol
Hyperurikemi 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. Vid hög tumörbörda skall Allopurinol ges. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.		

Fortsättning på nästa sida

## Rituximab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CNS påverkan</b>		
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 synrubbing), utred vid misstanke, se FASS.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
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.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

## Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>		
Blodvärden		
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Infektionsrisk</b>		
Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
Infektionsbehandling/profylax		
<b>Njurtoxicitet</b>		
Koncentrationsbestämning		
Njurfunktion		
U-pH		
Urinproduktion		
Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalisering 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 administrationsätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b>		
Biverkningskontroll		
Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterat, sällsynt.		
<b>Levertoxicitet</b>		
Leverfunktion		
Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymmer 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.		
<b>Andningsvägar</b>		
Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
<b>Vätskeretention</b>		
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.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
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 (Lyll '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.		
<b>Graviditetsvarning</b>		
Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Fortsättning på nästa sida

## Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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, fenybutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		

## Kalciumfolinat (vattenfritt)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.	Biverkningskontroll	
<b>Övrigt</b>		
Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter.		
Kalciumfolinat får inte ges intratekalt.		
Vid användning som rescuebehandling vid metotrexatbehandling bör kalciummängd per tidsenhet beaktas vid intravenös injektion, vid höga doser (från ca 45 mg/m <sup>2</sup> ) överväg infusion istället för injektion (alternativt byte till Natriumlevofolinat).		
<b>Övrigt</b>		
Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på antiepileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.		

## Cytarabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>		
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b>		
Infektionsrisk finns på grund av myelosuppression.		
<b>Tumörlyssyndrom</b>		
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.	Urat	Hydrering Allopurinol
<b>CNS påverkan</b>		
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.		
<b>Ögonpåverkan</b>		
Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnet används för att förebygga eller minska symtomen.		

Fortsättning på nästa sida

## Cytarabin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Immunologisk reaktion</b> Cytarabinsyndrom finns beskrivet (feber, myalgi, bensmärta, tillfällig bröstsmärta, hudutslag, konjunktivit och sjukdomskänsla), inträffar oftast 6-12 timmar efter administrering. Kortikosteroider kan förebygga eller minska symtom.		Kortikosteroid
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

## Tiotepa

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Såvida hematologisk toxicitet inte är behandlingsmålet, följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Infektionsrisk föreligger.		Infektionsbehandling/profylax
<b>Immunologisk reaktion</b> GVH (graft versus host) reaktioner. Överkänslighetsreaktioner.		
<b>CNS påverkan</b> Förvirring, yrsel, huvudvärk, kramp och parestesi vanligt. Nedsatt hörsel och tinnitus vanligt. Kognitiva störningar, hjärnblödning och ångest förekommer. Hallucinationer och rastlöshet beskrivet.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta och anorexi/nedsatt aptit vanligt. Förstopning, ileus och perforation i magtarmkanal förekommer.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b> Stomatit, esofagit vanligt.	Biverkningskontroll	
<b>Hudtoxicitet</b> Utslag, klåda och hårfall vanligt. Pigmenteringsrubbingar finns rapporterade.		
<b>Övrigt</b> Muskelsmärta, ledvärk, feber och asteni vanligt. Smärta vid injektionsställe vanligt. Behandlingsrelaterad sekundär malignitet förekommer.		
<b>Ögonpåverkan</b> Dimsyn och konjunktivit.		
<b>Levertoxicitet</b> Venös ocklusiv leversjukdom.	Leverfunktion	
<b>Njurtoxicitet</b> Hematuri, dysuri.	U-Hb	
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

## Filgrastim

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Andningsvägar</b> 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).		
<b>Smärta</b> Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		Paracetamol
<b>Övrigt</b> Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer. Kapilläräckagesyndrom 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

**Ferreri et al MATRix**

Ferreri et al, Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial; Lancet Haematol

. 2016 May;3(5):e217-27.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132696/>

**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](#)

## Versionsförändringar

**Version 2.9**

Justerat antiemetika dag 8.

**Version 2.8**

ny antiemikalänk

**Version 2.7**

Anvisningar för ordination - Text om hydrering före och efter Metotrexat har lagts till. Mängden Natriumbikarbonat i prehydreringen har ökat till 120 mmol, i posthydreringen till 60 mmol. Förtydligat att det är Kaliumklorid som avses. Ändringarna är desamma också i administrationsschemat.

**Version 2.6**

ändrat till 30 min Rituximab

**Version 2.5**

ny länk

**Version 2.4**

Uppdaterat referenslänk.

**Version 2.3**

Lagt till filnamn

**Version 2.2**

Administrationsschemat- Länkat kommentarer

**Version 2.1**

Lagt till patientinfo

**Version 2.NA**

Tillägg i regimen, Filgrastim ska ges med start dag 12, 8 dagar.