Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-1129

MATRIX (Rituximab-Cytarabin-Metotrexat-Tiotepa)

Diagnoskod: C83.3
Kurintervall: 21 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	90 min.	375 mg/m^2	kroppsyta		
2. Metotrexat	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3500 mg/m^2	kroppsyta		
3. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion		3 min.	15 mg	standarddos		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion		3 min.	15 mg	standarddos		
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion		3 min.	15 mg	standarddos		
6. Cytarabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	2000 mg/m^2	kroppsyta		
7. Tiotepa	Intravenös infusion		30 min.	30 mg/m^2	kroppsyta		

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^2	x1					x1																
2. Metotrexat Intravenös infusion 3500 mg/m^2							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^2								x2	x2													
7. Tiotepa Intravenös infusion 30 mg/m^2										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 alkalinisering 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: 20 % av dosen på 30 minuter och 80 % av dosen på 60 minuter.

Metotrexat - 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 behandlingsdygnen (dag 2-4).

12 timmar mellan infusionerna.

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 Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		Infektionsbehandling/profylax
Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
Njurtoxicitet	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
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	Biverkningskontroll	
Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		

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

Levertoxicitet	Leverfunktion

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.

Extravasering

Grön
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

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).

Kalciumfolinat (vattenfritt)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Biverkningskontroll	
Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.		

Fortsättning på nästa sida

Kalciumfolinat (vattenfritt) (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Övrigt
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/m2) överväg infusion istället för injektion (alternativt byte till Natriumlevofolinat).

Övrigt	Biverkningskontroll	

Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinal 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.

Interaktionsbenägen substans
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 koncentrationsvärde av antiepileptiskt läkemedel.

Cytarabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

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 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.

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	Kortikosteroid

Hemorragisk konjunktivit vanligt, behandling med kortisoninnehållande ögondroppar de första dygnen används för att förebygga eller minska symtomen.

Immunologisk reaktion	Kortikosteroid

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.

Extravasering
Grön
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Tiotepa

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Såvida hematologisk toxicitet inte är behandlingsmålet, följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Infektionsrisk	Infektionsbehandling/profylax

Infektionsrisk föreligger.

Immunologisk reaktion
GVH (graft versus host) reaktioner. Överkänslighetsreaktioner.

CNS påverkan
Förvirring, yrsel, huvudvärk, kramp och parestesi vanligt. Nedsatt hörsel och tinnitus vanligt. Kognitiva störningar, hjärnblödning och ångest förekommer. Hallucinationer och rastlöshet beskrivet.

Fortsättning på nästa sida

Tiotepa (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta och anorexi/nedsatt aptit vanligt. Förstoppning, ileus och perforation i magtarmkanal förekommer.		
Slemhinnetoxicitet Stomatit, esofagit vanligt.	Biverkningskontroll	
Hudtoxicitet Utslag, klåda och håravfall vanligt. Pigmenteringsrubbningar finns rapporterade.		
Övrigt Muskelsmärta, ledvärk, feber och asteni vanligt. Smärta vid injektionsställe vanligt. Behandlingsrelaterad sekundär malignitet förekommer.		
Ögonpåverkan Dimsyn och konjunktivit.		
Levertoxicitet Venös ocklusiv leversjukdom.	Leverfunktion	
Njurtoxicitet Hematuri, dysuri.	U-Hb	
Extravasering		
Grön Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		