

Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande

Nivolumab-AVD

RegimID: NRB-12593

(Nivolumab-Dakarbazin-Doxorubicin-Vinblastin)

Indikation: Hodgkins lymfom C81

Kurintervall: 28 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	Grunddos/admtillfälle	Beräkn-ingssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack.dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	3 mg/kg	kroppsvikt	240 mg	
2. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	25 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
3. Vinblastin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	6 mg/m ²	kroppsyta	12 mg	
4. Dakarbazin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	375 mg/m ²	kroppsyta		
5. 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
1. Nivolumab Intravenös infusion 3 mg/kg	x1														x1						
2. Doxorubicin Intravenös infusion 25 mg/m ²	x1														x1						
3. Vinblastin Intravenös infusion 6 mg/m ²	x1														x1						
4. Dakarbazin Intravenös infusion 375 mg/m ²	x1														x1						
5. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg					x1	x1	x1	x1	x1										x1	x1	x1

Dag	22	23	24	25	26	27	28	Ny kur dag 29
1. Nivolumab Intravenös infusion 3 mg/kg								
2. Doxorubicin Intravenös infusion 25 mg/m ²								
3. Vinblastin Intravenös infusion 6 mg/m ²								
4. Dakarbazin Intravenös infusion 375 mg/m ²								
5. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg	x1	x1						

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Alternativ dosering för Nivolumab är 240 mg standarddos varannan vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

Används till patienter över 70 år och patienter 60-70 år med komorbiditet.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Pneumocystis profylax, om fler än 2 behandlingar planeras: Trimetoprim-sulfonamid 160 mg/800 mg 1 x1, måndag, onsdag och fredag eller 1 x 2 måndag, torsdag. Alternativt styrkan 80 mg/400 mg 1x1 dagligen. Ges under hela behandlingen och i minst 4 veckor efter avslutad behandling, eller enligt lokala rutiner.

Herpesprofylax rekommenderas för äldre (> 60 år): Förslagsvis Aciklovir 400 mg, 1 x 2 i 3-4 veckor efter avslutad behandling.

Villkor och kontroller för administration

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Sköterskekontakt en vecka efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system. Använd ett infusionsset med inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -1,2 mikrometer, polyetersulfonmembran).

Dakarbazin och Doxorubicin: Starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Dakarbazin är ljuskänsligt. Alla beredda lösningar skall därför vara skyddade för ljus också under administrering.

Anvisningar för ordination

Inför dag 1:

Elektrolytstatus: Na, K, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Dessa kontroller ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling.

Varannan gång provtas:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Kalcium

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Inför dag 15:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Nivolumab -Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se stöddokument (<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/>)

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

Kontroll av blodstatus inklusive neutrofila, lever- och elektrolytstatus och kreatinin.

Doxorubicin - max ackumulerad dos 550 mg/m².

Vinblastin - maxdos per administrationstillfälle 12 mg.

Filgrastim kan bytas mot en dos peg-filgrastim 6 mg dag 2 respektive 16. Får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

Dosjustering rekommendation

Fulldos om neutrofila >0,2 och TPK >50.

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter=Antiemetikaregim-1-dag->

Övrig information

Inbördes ordning av de olika substanserna är valfri.

Doxorubicin färgar urinen röd.

Biverkningar

Nivolumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.		
Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Infusionsrelaterad reaktion förekommer.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Neutropeni.		
Andningsvägar	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Andnöd och hosta vanligt. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärtor och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		

Fortsättning på nästa sida

Nivolumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer. Svåra hudbiverkningar har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopater. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsr förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Njurtoxicitet Nefrit i enstaka fall, kan uppstå sent i behandling, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
CNS påverkan Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel. Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.		
Smärta Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
Perifera ödem Perifera ödem vanligt.		
Övrigt Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
Hjärttoxicitet Takykardi och arytmier förekommer. Myokardit sällsynt, men utred vid hjärtsymtom eller hjärt-lungsymtom, eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	EKG	Kortikosteroid
Ögonpåverkan Uveit och dimsyn finns rapporterat.		
Extravasering (Grön) Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Doxorubicin

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

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 (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.		

Dakarbazin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Gastrointestinal påverkan		
Illamående och kräkning mycket vanligt. Anorexi/viktnedgång vanligt.		
Hög emetogenicitet		Antiemetika
Antiemetika enligt lokala protokoll.		
Levertoxicitet	Monitorering Leverfunktion Blodvärden	
Förhöjda levervärden ovanligt. Enstaka rapporter om levernekros orsakad av ocklusion av hepatiska vener (veno-ocklusiv leversjukdom). Symtom inkluderar feber, eosinofili, buksmärtor, leverförstoring, gulsot och chock. Kan förvärras snabbt.		

Fortsättning på nästa sida

Dakarbazin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hudtoxicitet Alopeci (håravfall) finns rapporterat. Hyperpigmentering, fotosensitivitet finns rapporterat. Erytem, exantem, urtikaria sällsynt.		
Övrigt Influensaliknande symptom finns rapporterat. Rodnad och parestesier i ansiktet finns rapporterat.		
Extravasering (Röd) Klassas som vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vesicant, (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande). Extravasering kan ge svår smärta och lokal nekros. Central infart rekommenderas. Följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		Kyla
Interaktionsbenägen substans Dakarbazine metaboliseras av cytokrom P450 (CYP1A1, CYP1A2 och CYP2E1). Samtidig administrering av fenytoin med Dakarbazin ska undvikas då det kan leda till sänkt absorption av fenytoin från magtarmkanalen och därmed sänkta nivåer av fenytoin.		

Filgrastim

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 andningssvikt (ARDS).		
Smärta Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		Paracetamol
Övrigt 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**Nivolumab-AVD in Advanced Stage Classic Hodgkin Lymphoma**

Alex F Herrera et. al. Nivolumab-AVD in Advanced Stage Classic Hodgkin Lymphoma. N Engl J Med. 2024;17:1379–89.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11488644/>

Versionsförändringar**Version 1.1**

patientinfo

Version 1.0

Regimen fastställdes.