

Antitumoral regim - Lymfom

Rituximab-MPV, kur 2,4,6

Indikation: Aggressivt B-cellslymfom C83.3

Kurintervall: 14 dagar

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande

RegimID: NRB-8511

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	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 ²	kroppsyta		
2. Vinkristin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1,4 mg/m ²	kroppsyta	2 mg	
3. Metotrexat	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3500 mg/m ²	kroppsyta		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion		5 min.	15 mg	standarddos		
5. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
6. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Rituximab Intravenös infusion 375 mg/m ²	x1							x1							
2. Vinkristin Intravenös infusion 1,4 mg/m ²	x1														
3. Metotrexat Intravenös infusion 3500 mg/m ²	x1														
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 15 mg		x2													
5. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg			x4												
6. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg				x1											

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Ges i 5-7 kurer, 5 kurer om CR (CR=komplett remission) uppnåtts, se vårdprogram Aggressiva B-cellslymfom.

Stamcellsskörd enligt lokala rutiner efter R-MPV som mobilisering efter kur utan Prokarbazin. G-CSF ges i dubbel dos fr. o. m. dag 8, skörd dag 11-12.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för högdos Metotrexat.

Kontroll av blodstatus inkl neutrofila, lever- och elektrolytstatus med kreatinin.

MR görs före behandlingsstart, efter 2 och 5 kurer, och i förekommande fall efter 7 kurer samt 3 månader efter högdosbehandling.

Villkor och kontroller för administration

Före start av Metotrexat 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.

Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl neutrofila, lever- och elektrolytstatus med kreatinin. Under behandlingen kontrolleras kreatinin och levervärden.

Metotrexat intratekalt - ges vid cytologiskt engagemang i likvor dag 8, ges tills likvor är fri från lymfoceller.

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.

Subkutan Rituximab i fast dos 1400 mg bör övervägas fr. o. m. andra dosen.

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 i.v i samma dos som peroralt. Kontroll av S-metotrexat timme 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 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 Kaliumklorid till metotrexatkoncentrationen $< 0,1$ mikromol/L.

Dosjustering rekommendation

Neutrofila $< 1,5$ och TPK < 100 - behandlingen skjuts upp.

Om GFR < 50 mL/min ges inte Metotrexat.

Övrig information

Prokarbazin - Antabus liknande effekter finns, varför alkoholintag skall undvikas.

Prokarbazin - licenspreparat, Natulanar kapslar 50 mg finns.

Biverkningar

Rituximab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Paracetamol Antihistamin Kortikosteroid
<p>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.</p> <p>Allvarligt cytokinfrisättningssyndrom (svår dyspné, bronkospasm, hypoxi) har rapporterats.</p>		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<p>Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet (antalet B celler sjunker).</p> <p>Neutropeni förekommer, anemi och trombocytopeni har rapporterats. Oftast milda och reversibla.</p>		
Infektionsrisk		Infektionsbehandling/profylax
<p>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.</p>		
Gastrointestinal påverkan		
<p>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.</p>		
Hjärttoxicitet	EKG	
<p>Kärlkramp, hjärtinfarkt och arytmier (så som förmaksflimmer och takykardi) har rapporterats.</p>		
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
<p>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.</p>		
CNS påverkan		
<p>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 synrubning), utred vid misstanke, se FASS.</p>		
Hudtoxicitet		
<p>Alopeci finns rapporterat vid kombination med andra antitumorala läkemedel. Fallrapporter finns om svåra hudreaktioner så som toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom.</p>		
Extravasering (Grön)		
<p>Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).</p>		

Vinkristin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap
<p>Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.</p>		
Gastrointestinal påverkan		
<p>Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.</p>		
Neuropati	Biverkningskontroll	
<p>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.</p>		
Starkt vävnadsretande		
<p>Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.</p>		
Extravasering (Röd)		Värme Hyaluronidas
<p>Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).</p> <p>Central infarkt rekommenderas.</p> <p>Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider.</p> <p>Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.</p> <p>Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.</p>		

Fortsättning på nästa sida

Vinkristin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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.		

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet		
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		
Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
Njurtoxicitet		
Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalisering av urin (håll U-pH ≥ 7 genom natriumbikarbonat tillförelse, 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.		
Slemhinnetoxicitet		
Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
Gastrointestinal påverkan		
Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.		
Levertoxicitet		
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.		
Andningsvägar		
Interstiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
Vätskeretention		
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 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.		
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 steroidal 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).		

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Extravasering (Grön)**

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

Kalciumfolinat (vattenfritt)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Akut infusionsreaktion/anafylaxi**

Biverkningskontroll

Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.

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 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.

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 koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.

Kalciumfolinat (vattenfritt)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Akut infusionsreaktion/anafylaxi**

Biverkningskontroll

Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.

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.

Övrigt

Biverkningskontroll

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.

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 koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.

Referenser**R-MPV in primary CNS-lymphoma**

Morris et al. Rituximab, Methotrexate, Procarbazine, and Vincristine Followed by Consolidation Reduced-Dose Whole-Brain Radiotherapy and Cytarabine in Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: Final Results and Long-Term Outcome. J Clin Oncol. 2013 Nov 1; 31(31): 3971–3979.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5569679/>

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 3.3

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

Version 3.2

Ändrat till 30 min Rituximab.

Version 3.1

Lagt till patientinformationen

Version 3.0

Substanser - Filgrastim har tagits bort från regimen.

Referens - ny referens har lagts till.