Antitumoral regim - Sarkom RegimID: NRB-8177

Euroboss I - Ifosfamid-Cisplatin

Diagnoskod: C40-41
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	3000 mg/m^2	kroppsyta		
2. Mesna	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	600 mg/m^2	kroppsyta		
3. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	24 tim.	50 mg/m^2	kroppsyta		
4. 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. Ifosfamid Intravenös infusion 3000 mg/m^2	x1	x1																				
2. Mesna Intravenös injektion 600 mg/m^2	x4	x4																				
3. Cisplatin Intravenös infusion 50 mg/m^2			x1	x1																		
4. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg						x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1									

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
Bensarkom. Ges omväxlande med andra Euroboss I 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).

Hörselkontroll enligt lokal rutin.

Cisplatin - Observera risk för njurtoxicitet vid iv kontrast/röntgenundersökning. Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling.

Villkor och kontroller för administration
Ifosfamid - Hematuristicka dagligen när Ifosfamid ges. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

Viktkontroll görs 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 >1,5, TPK >100 och LPK >1,0.

Kreatinin inför varje kurstart, vid behov kontrolleras njurclearance, se ovan.

Kontroll behandlingsdygnen av ASAT, ALAT, kreatinin, Mg, Ca, Na, K, P-fosfat. 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.

Hydrering - dag 3-4 ges prehydrering med 1000 mL Natriumklorid 9 mg/mL och därefter ges 2 x 1000 mL Natriumklorid 9 mg/mL parallellt med Cisplatin per dygn.

G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 6 i 8 dygn eller tills LPK >10. Om peg-filgrastim ges 6 mg subkutant dag 6. Den första dosen får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikabehandling.

Dosjustering rekommendation
Vid neutrofila <1,5, TPK <100 och LPK <1,0 - skjut upp behandlingen en vecka.

Om neutropen feber (neutrofila < 0,5) dosreduceras i följande kur: Cisplatin 100 %, Ifosfamid och Mesna 75 %.

Om trots dosreduktion neutropen feber: Cisplatin 100 % Ifosfamid och Mesna 50 %.

Om kreatininstegring > 120 mikromol/L: Cisplatin 75 % Ifosfamid och Mesna100 %.

Om kvarstående kreatininstegring: Cisplatin 0 Ifosfamid och Mesna 100 %.

Om perifer neuropati > grad 3: Cisplatin 0 Ifosfamid och Mesna 100 %.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-4d/

Övrig information
Ifosfamid och mesna är blandbart i samma infusion, se FASS.

Biverkningar

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.		
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.		

Fortsättning på nästa sida

Ifosfamid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering **Grön** Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		
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.)		

Mesna

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		Akutberedskap
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.		

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrotoxicitet.		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hörselpåverkan Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
Neuropati Parestesi, areflexi, störning av proprioception och vibrationssinne finns rapporterat som neuropatiska symtom. Neuropati är relaterad till kumulativ dos, dock finns interindividuella skillnader för vilken sammanlagd dos som ger neuropati. Även efter utsättning kan neuropatin först försämras under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.	Biverkningskontroll	
Njurtoxicitet Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
Hög emetogenicitet Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika

Fortsättning på nästa sida

Cisplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering **Gul (Låg koncentration)** Vävnadsretande vid låg koncentration/liten mängd, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
Extravasering **Röd (Hög koncentration)** Vävnadstoxisk vid hög koncentration (eller stor mängd) (>0,4 mg/ml) -risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat. Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

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. 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

Ferrari et al. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. Tumori . Jan-Feb 2018;104(1):30-36.

Versionsförändringar

Version 1.7
ny antiemetikalänk

Version 1.6
antiemetika

Version 1.5
Förtydligat P i provtagning till P-fosfat.

Version 1.4
Villkor och kontroller för administration - ny mening under Ifosfamid: Viktkontroll görs dagligen. Vid viktuppgång på mer än 2 kg, ge Furosemid 20-40 mg i.v.

Version 1.3
Administrering - rättat hydrering dag 1-2 (tagit bort 1000 mL Natriumklorid 9 mg/mL).

Villkor för ordination - lagt till information om hydrering dag 1-2 och dag 3-4.

Version 1.2
Patientöversikt - lagt till information om behandlingsschema i referensen.

Version 1.1
lagt till patientinformationen

Version 1.0
Regimen fastställdes