Antitumoral regim - Sarkom

RegimID: NRB-8179

Euroboss I - Ifosfamid-Doxorubicin

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. Doxorubicin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	24 tim.	60 mg/m^2	kroppsyta		550 mg/m^2
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. Doxorubicin Intravenös infusion 60 mg/m^2			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).

Villkor och kontroller för administration
Doxorubicin - Starkt vävnadsretande- central infart rekommenderas.

Ifosfamid - Hematuristicka dagligen när Ifosfamid ges. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

Viktkontroll 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.

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

Doxorubicin - Max ackumulerad dos 550 mg/m2. Om ökad risk för hjärttoxicitet (given/planerad strålbehandling mot hjärtat, hög ålder, långvarig hypertoni eller hjärtsjukdom) max dos 450 mg/m2.

G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 5 i 8 dygn eller tills LPK >10. Om peg-filgrastim ges 6 mg subkutant dag 5. 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: Doxorubicin 100 %, Ifosfamid och Mesna 75 %.

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

Om kreatininstegring > 120 mikromol/L: Doxorubicin 100 %, Ifosfamid och Mesna 75 %.

Om kvarstående kreatininstegring: Doxorubicin 100 %, Ifosfamid och Mesna 0.

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

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument :
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-6-3d/

Övrig information
Doxorubicin kan färga urinen röd.

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.		

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/m2 bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarfunktion) 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 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.	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.

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 1.6
ny antiemetikalänk

Version 1.5
antiemetika

Version 1.4
Anvisningar för ordination: Ändrat start dag för G-CSF till Dag 5

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

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

Version 1.1
lagt till patientinformationen

Version 1.0
Regimen fastställdes