

## Antitumoral regim - Sarkom

RegimID: NRB-8546

**EuroEwing 2012 VDC**  
(Vinkristin-Doxorubicin-Cyklofosfamid)

Diagnoskod: C41.9

Kurintervall: 14 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Vinkristin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	2 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta	2 mg	
2. Cyklofosfamid- monohydrat	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	1200 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	240 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Mesna	Peroral tablett			480 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Doxorubicin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	24 tim.	37,5 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		550 mg/m <sup>2</sup>
6. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

## Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Vinkristin Intravenös infusion 2 mg/m <sup>2</sup>	x1														
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 1200 mg/m <sup>2</sup>	x1														
3. Mesna Intravenös injektion 240 mg/m <sup>2</sup>	x1														
4. Mesna Peroral tablett 480 mg/m <sup>2</sup>	x2														
5. Doxorubicin Intravenös infusion 37,5 mg/m <sup>2</sup>	x1	x1													
6. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg				x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1				

Emetogenicitet: Hög

## Behandlingsöversikt

Ewings sarkom. Start med regim VDC och ges därefter omväxlande med regim IE (Ifosfamid-Etoposid).

Vid kroppsyta > 2 m<sup>2</sup> beräknas doserna för 2 m<sup>2</sup>.

## Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

Pneumocystis profylax: 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.

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

### Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus och kreatinin. För behandlingsstart neutrofila >1,5 och TPK >100.

*Hydrering* - ge 1000 mL Natriumklorid 9 mg/mL som prehydrering före Cyklofosamid och 1000 mL Natriumklorid 9 mg/mL som posthydrering.

*Mesna*, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Cyklofosamid. Efterföljande doser ges peroralt 2 och 6 timmar efter avslutad infusion. Om det ges intravenöst ges 240 mg/m<sup>2</sup>, 4 och 8 timmar efter avslutad infusion.

*G-CSF* dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 4 i 6-10 dygn eller tills LPK >10. Om peg-filgrastim ges 6 mg subkutant dag 4. 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, ge: Doxorubicin 75 % och Cyklofosamid 75 %.

Om trots dosreduktion neutropen feber, ge: Doxorubicin 50 % och Cyklofosamid 50 %.

### Övrig information

Urinen kan färgas röd av Doxorubicin.

## Biverkningar

Vinkristin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		Akutberedskap
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
<b>Neuropati</b> 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.	Biverkningskontroll	
<b>Starkt vävnadsretande</b> Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
<b>Extravasering</b> <b>Röd</b> 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.		Värme Hyaluronidas
<b>Interaktionsbenägen substans</b> 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.		

**Cyklofosamidmonohydrat**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Cystit</b> Hemorragisk cystit förekommer, kan bli allvarlig. Dosberoende. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram eller behandlingsprotokoll. Enligt ASCO ges Mesna endast vid högdos cyklofosamid, i Up to Date angivet som 50mg/kg eller 2g/m <sup>2</sup> . Barn har angett doser över 1 g/m <sup>2</sup> som behov av Mesna profylax.	Monitorering	Hydrering Mesna
<b>Hög emetogenicitet</b> Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.	Monitorering	Antiemetika
<b>Tumörlyssyndrom</b> 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
<b>Hudtoxicitet</b> Alopeeci (håravfall) förekommer.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Cyklofosamid aktiveras och metaboliseras via CYP450 systemet. Samtidig administrering av cyklofosamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter av cyklofosamid. (Exempel på CYP450-inducerare är: rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider.) Samtidig administrering av cyklofosamid med CYP450-hämmare kan minska aktiveringen av cyklofosamid och därmed minska effekten. (Exempel på CYP450-hämmare är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.) Samtidig administrering av cyklofosamid med allopurinol, cimetidin eller hydroklortiazider kan via hämrad nedbrytning eller minskad njurutsöndring ge ökad koncentration av toxiska metaboliter. Ytterligare ett antal möjliga interaktioner eller farmakodynamiska interaktioner finns angivna, se FASS. Bland annat omnämns risk för ökade toxiska effekter vid kombination med: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toxicitet), ACE-hämmare, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toxicitet), azatioprin (levertoxicitet), amfotericin B (njurtoxicitet), amiodarone, G-CSF, GM-CSF (lungtoxicitet), tamoxifen (tromboemboliska effekter).		
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Mesna**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		Akutberedskap
<b>Hudtoxicitet</b> Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
<b>Övrigt</b> Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt. Värmevallning vanligt. Muskel- och ledvärk förekommer.		

**Mesna**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		Akutberedskap
<b>Hudtoxicitet</b> Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

**Mesna (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b>		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.		
Värmevallning vanligt.		
Muskel- och ledvärk förekommer.		

**Doxorubicin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	Hjärtfunktion	
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 <sup>2</sup> 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.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.		
<b>Levertoxicitet</b>	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.		
<b>Tumörlyssyndrom</b>	Urat	Hydrering Allopurinol
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.		
<b>Starkt vävnadsretande</b>		
Antracykliner <b>skall</b> ges via central infart.		
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Röd</b>		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
<b>Andningsvägar</b>		
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).		
<b>Smärta</b>		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		
<b>Övrigt</b>		
Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.		
Kapillärleckagesyndrom 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**

Euro Ewing 2012 protocol version 5.0, 02-Jun-2017.

## Versionsförändringar

### Version 2.3

Ny version 3.0 finns nu fastställd. (arkiverad)

### Version 2.3

Lagt till patientinformationen.

### Version 2.2

Lagt till patientinformationen

### Version 2.1

Lagt till patientinformationen

### Version 2.0

Lagt till pre- och posthydrering inför Cyklofosamid samt injektion Mesna vid start Cyklofosamid och peroral Mesna efter infusionen.