

Antitumoral regim - Sarkom

Behandlingsavsikt: Kurativ, Palliativ

CWS 2014 - I2VA, kur 1 och 2 (Ifosfamid-Vinkristin-Daktinomycin)

C40-41

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	Grunddos/admtillfälle	Beräk-ningsätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Ifosfamid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	3000 mg/m ²	kroppsyta		
2. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	600 mg/m ²	kroppsyta		
3. Vinkristin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1,5 mg/m ²	kroppsyta	2 mg	
4. Daktinomycin	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	15 min.	1,5 mg/m ²	kroppsyta	2 mg	
5. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	standarddos		

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	x1	x1																				
2. Mesna	x4	x4																				
3. Vinkristin	x1							x1							x1							
4. Daktinomycin	x1																					
5. Filgrastim					x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1										

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Mjukdelssarkom. Ges omväxlande med andra CWS-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

Daktinomycin - Starkt vävnadsretande- central infart rekommenderas.*Vinkristin* - dagar med enbart Vinkristin - minimal risk för illamående.*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 Ifosamid ges kontrolleras också base-excess. Om metabolisk acidosis korrigeras med 60 mmol Natriumbikarbonat.

Mesna, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Ifosamid. Kan med fördel blandas i samma infusion som Ifosamid. 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.

Daktinomycin - ges ej under eller i anslutning till radioterapi.

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.

Dosreduktion 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: Ifosamid och Mesna 75 %.

Om trots dosreduktion neutropen feber: Ifosamid och Mesna 50 %.

Om kreatininstegring >120 mikromol/L: Ifosamid och Mesna 75 %.

Om kvarstående kreatininstegring: Ifosamid och Mesna 0.

Om perifer neuropati $>$ grad 3: Ifosamid och Mesna 0.

Övrig information

Ifosamid och mesna är blandbart i samma infusion, se FASS.

Biverkningar

Ifosamid Observandum	Kontroll	Stödande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
CNS påverkan 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) barn 1 mg/kg, max 50 mg, iv var 4-6:e timma, vid profylax var 8:e timma.	Monitorering	Metylenblått
Cystit 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.	Monitorering	Hydrering Mesna
Njurtoxicitet 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.	Njurfunktion	
Hjärttoxicitet Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.	Elektrolyter	
Hudtoxicitet Alopeci (håravfall) mycket vanligt.		
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.		

Fortsättning på nästa sida

Ifosfamid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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, itraconazol, 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.		
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.		

Vinkristin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
Bronkospasm, andnöd finns rapporterat. Framför allt risk vid kombination med mitomycin.		
Gastrointestinal påverkan		
Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		
Neuropati		
Biverkningskontroll		
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.		
Starkt vävnadsretande		
Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infart rekommenderas. Lösningen är frätande. Endast för intravenös användning, i infusionspåse, aldrig injektionsspruta p.g.a. förväxlingsrisk. Fatal vid intratekal administrering, se FASS.		
Extravasering		
Följ instruktionen för specifik lokal behandling med värme. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas. Se stöddokument Extravasering.		

Daktinomycin

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

Fortsättning på nästa sida

Daktinomycin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Slemhinnetoxicitet Stomatit, faryngit, esofagit, gastrointestinala ulcerationer, proktit.		
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkning, buksmärta, diarré och anorexi/viktne gång.	Biverkningskontroll	Antiemetika
Levertoxicitet Förhöjda levervärden. Ascites. Leverförstoring. Leversvikt, med fallrapport om dödsfall. Enstaka rapporter om veno-ocklusiv sjukdom/VOD (SOS/sinusoidal obstructive syndrome) med risk för multi-organ svikt som följd. Symptom inkluderar leverförstoring, buksmärta, buksvullnad, tecken på portahypertension (ascites, ödem och varicer) och eventuellt gulsot. Kontroll av levervärden före och under behandlingen.	Leverfunktion Vikt	
Hudtoxicitet Reversibel alopeci. Acne. Erytema multiforme. Tidigare strålinducerat erytemområde kan återaktiveras eller hyperpigmenteras av Daktinomycin.		
Starkt vävnadsretande Starkt vävnadsretande, nekros och sårbildning vid extravasering. Endast intravenös administrering.		
Extravasering Stor risk för nekros (vesicant, (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande). Extravasering kan ge svåra skador, sår, nekros, kontraktur finns beskrivet. Central infart rekommenderas.		
Övrigt Daktinomycin kan potentiella strålbehandlingseffekt. Dosreduktionsbehov om kombination Daktinomycin och strålbehandling. Risk för ökade biverkningar vid kombination, framför allt om strålbehandlingsfält inkluderar mucosa. Om strålbehandlad högersidig Wilms tumor, undvik Daktinomycin under 2 månader – för att ej öka risk för levertoxicitet.		

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 Skelettsmärta, ryggsmärta, smärta i extremiteter och muskuloskeletal smärta är vanliga biverkningar.		Paracetamol
Övrigt Sällsynta fall av aortit har rapporterats. Uppmärksamhet på symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.		

Referenser

CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults.

Version 1.6.1. from 24.05.2014

Versionsförändringar**Version 1.3**

Behandlingsöversikt - ändrat till CWS-regimer.

Villkor och kontroller för administration - lagt till informationen: Vinkristin - dagar med enbart Vinkristin - minimal risk för illamående.

Version 1.2

Regimnamnet - CEVAIE har tagits bort och CWS 2014 placerats först.

Version 1.1

Lagt till patieninformation

Version 1.0

Regimen fastställdes