

Antitumoral regim - Testikelcancer och
extragonadal könscellstumör
BEP-Ifosfamid (Bleomycin-Cisplatin-Etoposid-Ifosfamid)
Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Kurativ

RegimID: NRB-6095

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin- istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ingssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Bleomycin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	30 000 IE	standarddos	30 000 E	300 000 E
2. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	75 mg/m ²	kroppsyta		
3. Cisplatin	Intravenös infusion	Sätts i samma påse som ovan	2 tim.	20 mg/m ²	kroppsyta		
4. Ifosfamid	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1200 mg/m ²	kroppsyta		
5. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	240 mg/m ²	kroppsyta		

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. Bleomycin Intravenös infusion 30 000 IE	x1				x1										x1							
2. Etoposid Intravenös infusion 75 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1																	
3. Cisplatin Intravenös infusion 20 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1																	
4. Ifosfamid Intravenös infusion 1200 mg/m ²	x1	x1	x1	x1	x1																	
5. Mesna Intravenös injektion 240 mg/m ²	x3	x3	x3	x3	x3																	

Emetogenicitet: Hög

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.

Avlastande nefrostomi vid hydronefros rekommenderas.

Cisplatin - Observera risk för njurtoxicitet vid iv kontrast/röntgenundersökning.

Villkor och kontroller för administration

Dagligt vätskeintag > 2000 mL, dag 1-6.

Vikt eller diureskontroll.

Vid viktökning 2-3,4 kg ges tablett Furosemid 40 mg.

Vid viktökning mer än 3,5 kg - överväg iv Furosemid 10-20 mg.

Ifosfamid - Hematuristicka vid behov. Vid 3+ avbryts Ifosfamidbehandlingen.

Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inkl. neutrofila, elektrolytstatus och kreatinin.

Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (cystatin C, iohexol eller motsvarande).

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 och 8 timmar efter avslutad infusion. Om det ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges 2 och 6 timmar efter avslutad infusion.

Bleomycin - om feber, frossa vid infusion ges febernedsättande medel, t ex Paracetamol 1000 mg. Vid fortsatt frossa ges Betametason 4 mg peroralt. Risk för allvarlig pneumonit föreligger, var uppmärksam på tecken för detta.

Då patienten fått en kumulativ på 300 000 IE ges regimen utan Bleomycin.

Cisplatin - under behandlingsdygnen ges minst 2 liter vätska. Intravenös posthydrering kan bytas mot dryck. Dygnet efter sista Cisplatin-infusionen ges minst 2 liter vätska.

Dag 15 - ge tablett Paracetamol 1000 mg, 1 timme innan behandling.

Överväg primär G-CSF profylax.

Dosjustering rekommendation

Hematologisk toxicitet

Neutrofila mellan 0,5-1,0 och TPK ≥ 50 - Ge behandling med G-CSF efter kur enligt lokala riktlinjer. OBS! om TPK cirka 50 skall nadir ha passerats.

Neutrofila $\leq 0,5$ och TPK ≥ 50 - Behandlingen skjuts upp högst 3 dagar. Behandlingen kan dock ges följt av G-CSF om situationen så kräver.

TPK < 50 - Behandlingen skjuts upp tills TPK ≥ 50 .

Nedsatt njurfunktion ålder 18-50 år - normalvärde GFR 80-125 ml/min.

GFR 50-59 ml/min: Bleomycin, Etoposid och Ifosfamid 100%. Cisplatin ges 100% endast i 4 dagar.

GFR 40-49 ml/min: Bleomycin 50%, Etoposid 100%. Cisplatin ges 100% endast i 3 dagar. Ifosfamid och Mesna ges endast i 4 dagar.

GFR < 40 ml/min: Bleomycin 0 %. Etoposid 100 %. Ifosfamid och Mesna endast i 4 dagar. Cisplatin ersätts med Karboplatin doserat efter Calverts formel AUC 7. Totaldos Karboplatin, mg = $7 \times (\text{okorrigerat clearance ml/min} + 25)$. Karboplatin ges endast dag 1!

Nedsatt njurfunktion ålder 51-65 år - normalvärde GFR 60-110 ml/min.

GFR 40-49 ml/min: Bleomycin 50%, Etoposid och Ifosfamid 100%. Cisplatin ges 100% endast i 4 dagar.

GFR < 40 ml/min: Bleomycin 0 %. Etoposid 100 %. Ifosfamid och Mesna endast i 4 dagar. Cisplatin ersätts med Karboplatin doserat efter Calverts formel AUC 7. Totaldos Karboplatin, mg = $7 \times (\text{okorrigerat clearance ml/min} + 25)$. Karboplatin ges endast dag 1!

Hypoalbuminemi

Lågt serum-albumin ger ökat obundet/fritt Etoposid AUC, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila), överväg dosreduktion.

Övrig information

Cisplatin och Etoposid i doser som i denna regim är blandbara i samma infusion, se referens.

Biverkningar

Bleomycin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Biverkningskontroll	
Feber och frossa infusionsdagen är vanligt, oftast endast symtomatiskt.		
CAVE syrgas		
Ökar risk för lungtoxicitet. Reducering av syrgasbehandling vid operation.		
Andningsvägar		
Interstitiell pneumoni. Dos- och åldersrelaterad när totaldosen överstiger 300 000 IE. Andningsbesvär eller auskultatoriska biljud bör föranleda utredning och paus i behandlingen tills orsak klarlagd. Bredspektrumantibiotika och kortikosteroider ges frikostigt vid misstanke. Ökad risk även vid lägre doser vid hög ålder, strålbehandling av thorax, nedsatt njurfunktion, andra lungsjukdomar, hög syrgastillförsel (exempelvis vid operation), thoraxkirurgi.		
Hypotension	Blodtryck	
Ortostatisk hypotension, överväg adekvat behandling.		
Hudtoxicitet		
Kan ge övergående, långvarig hyperpigmentering/missfärgning av huden.		
Extravasering (Grön)		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Etoposid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hudtoxicitet		
Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.		
Övrigt		
Vid serum-albumin <30 överväg 75-80 % dos Etoposid.		
Lågt serum-albumin ger ökad obundet/fritt Etoposid AUC, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).		
Extravasering (Gul)		Värme
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Irriterande vid extravasering. Kan ge lokal mjukdelstoxicitet, irritation och inflammation så som svullnad, smärta, cellulit.		
Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.		
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance.		
Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance.		
Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearance. Även andra enzyminducerande antiepileptika kan ge minskad effekt av Etoposid, se FASS.		
Samtidig administrering av antiepileptiska mediciner med Etoposid kan medföra risk för sämre effekt av antiepileptisk medicin, dock vaga uppgifter, se FASS.		
Samtidig administrering av warfarin med Etoposid kan ge ökad effekt warfarin och därmed förhöjda PK/INR värden, vilket kräver ökad övervakning.		
Samtidig administrering av netupitant/palonosetron (där netupitant metaboliseras via CYP3A4) med Etoposid har visat att exponeringen för Etoposid ökar med 21%. I poolade säkerhetsdata från fyra studier av olika storlekar har kombinationen dock hittills ej visat klinisk effekt med ökad toxicitet, enligt dokument från företaget.		

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider		
Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiella kumulativ nefrotoxicitet.		

Fortsättning på nästa sida

Cisplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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 försämrans 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
Extravasering (Gul (Låg koncentration)) Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Extravasering (Röd (Hög koncentration)) Vid hög koncentration(eller stor mängd) (uppgiven koncentration >0,4 mg/ml) klassad som vävnadstoxisk med risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

Ifosfamid

Observandum	Kontroll	Stödjande 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 (hårfall) 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.)		
Extravasering (Grön)		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Mesna Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap
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.		

Referenser

eGFR

Stewart CF, Hampton EM. Stability of cisplatin and etoposide in intravenous admixtures. Am J Hosp Pharm, 46 Jul, 1989:1400-1404.

www.egfr.se/

Versionsförändringar

Version 1.6

Justerat information under dosreduktion vid eGFR<40. Byte till Karboplatin enl Swenoteca.

Version 1.5

Dosreduktion rekommendation - Justerat text Nedsatt njurfunktion.

Version 1.4

Text om "Avlastande nefrostomi vid hydronefros rekommenderas" har flyttats till Villkor för start av regimen. Dosreduktion rekommendation - lagt till rekommendation för "Nedsatt njurfunktion" baserat på ålder 18-50 år respektive 51-65 år.

Version 1.3

Patientinfo

Version 1.2

Förtydligt att mesna ska ges "efter avslutad Ifosfamid-infusion, så som i BMF regim.

Version 1.1

Förtydligt när mesna ska ges i förhållande till Ifosfamid.

Version 1.0

Regimen fastställdes.