

Antitumoral regim - Lymfom

RegimID: NRB-9719

BrECADD (Dosintensiv) (Brentuxiamb-vedotin, Cyklofosfamid, Doxorubicin, Etoposid, Dacarbazin)

Diagnoskod: C81

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Brentuximab vedotin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1,8 mg/kg	kroppsvikt	180 mg	
2. Cyklofosfamid-monohydrat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	1250 mg/m ²	kroppsyta		
3. Doxorubicin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	40 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
4. Mesna	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	250 mg/m ²	kroppsyta		
5. Mesna	Peroral tablett			500 mg/m ²	kroppsyta		
6. Etoposid	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	150 mg/m ²	kroppsyta		
7. Dexametason	Peroral tablett			40 mg	standarddos		
8. Dakarbazin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	250 mg/m ²	kroppsyta		
9. Pegfilgrastim	Subkutan injektion			6 mg	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. Brentuximab vedotin Intravenös infusion 1,8 mg/kg	x1																						
2. Cyklofosfamidmonohydrat Intravenös infusion 1250 mg/m ²		x1																					
3. Doxorubicin Intravenös infusion 40 mg/m ²		x1																					
4. Mesna Intravenös injektion 250 mg/m ²		x1																					
5. Mesna Peroral tablett 500 mg/m ²		x2																					
6. Etoposid Intravenös infusion 150 mg/m ²		x1	x1	x1																			
7. Dexametason Peroral tablett 40 mg		x1	x1	x1	x1																		
8. Dakarbazin Intravenös infusion 250 mg/m ²			x1	x1																			
9. Pegfilgrastim Subkutan injektion 6 mg					x1																		

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

4-6 kurer ges.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Pneumocystis prophylax: 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.

Herpesprophylax: Förslagsvis Aciklovir 400 mg, 1 x 2 under behandling samt i 3-4 veckor efter avslutad behandling.

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin.

Villkor och kontroller för administration

Brentuximab-vedotin: Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Kontroll av blodtryck och puls.

Kontroll av perifer neuropati.

Doxorubicin och Dakarbazin- starkt vävnadsretande. Central infart rekommenderas.

Kontroll av B-glukos.

Dakarbazin är ljuskänsligt. Alla beredda lösningar skall därför vara skyddade för ljus också under administrering.

Anvisningar för ordination

Kontroll av blodstatus inklusive neutrofila, lever- och elektrolytstatus och kreatinin. För behandlingsstart: LPK \geq 2,5, neutrofila \geq 1,5 och TPK \geq 80 (med stigande trend efter nadir). Vid fördröjning kontrolleras blodstatus med neutrofila dag 3, 7, 10 och 14.

Mellanprover 3 gånger i veckan (måndag, onsdag, fredag): Blodstatus inklusive neutrofila.

Brentuximab-vedotin: Vid svårt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas startdos 1,2 mg/kg.

Om patienten väger mer än 100 kg ska dosen beräknas på 100 kg.

Om reaktion vid första infusionen ges premedicinering, t.ex Paracetamol 1 g po, Desloratadin 10 mg po och Betapred 4 mg iv, ges 30-60 minuter före infusionen.

Kontroll av neuropati.

Dessa symptom kan behöva utvärderas:

Buksmärta (pankreatit)

Hosta, dyspné (pumonell toxicitet)

Infektioner (pneumoni, sepsis)

Mesna, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Cyklofosfamid. Efterföljande doser ges peroralt, 2 och 6 timmar efter avslutad Ifosfamidinfusion, i dubbel dos. Om det ges intravenöst minskas dosen till hälften och ges då 4 och 8 timmar efter avslutad Ifosfamidinfusion.

Peg-filgrastim ges dag 5 eller G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges dag 5-12. Peg-filgrastim (G-CSF) får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi.

Vätska - minst 2,5 liter/dygn som dryck eller infusion under behandlingsdygnet.

Doxorubicin - max ackumulerad dos 550 mg/m².

Dosjustering rekommendation

Brentuximab-vedotin

Neutrofiler: 0,5-1,0 - Avvakta med dosen tills toxiciteten återgår till \leq grad 2 eller utgångsläget.

Sensorisk och motorisk neuropati:

Grad 1 (parestesi och/eller bortfall av reflexer, utan funktionsnedsättning) - ingen dosändring.

Grad 2-3 (påverkad funktion) - Avvakta med dosen tills toxiciteten återgår till \leq 1 eller utgångsläget. Starta därefter behandlingen med reducerad dos, 1,2 mg/kg var 3:e vecka.

Grad 4 (sensorisk neuropati som är handikappande eller motorisk neuropati som är livshotande eller leder till förlamning) - Avbryt behandlingen.

Albumin

Vid P/S albumin $<$ 30 g/L reduceras dosen Etoposid till 75 % pga högre biotillgänglighet.

Toxiska händelser - gäller vid följande:

- leukopeni i mer än 4 dagar (LPK $<$ 1)

- trombocytopeni i en eller flera dagar (TPK $<$ 25)

- infektion CTCAE grad 4

- andra CTCAE grad 4, t.ex mukositt

- försenad behandlingsstart med mer än 2 veckor beroende på för låga blodvärden

Om en eller flera toxiska händelser i en kur, ska doserna i kommande kurer reduceras en dosnivå, se nedan. Efter en dosjustering i en kur kan dosnivån INTE ökas igen under någon av de följande kurerna. Dosnivåer

Dosnivå 4, fulldos- Cyklofosfamid 1250 mg/m², Doxorubicin 40 mg/m², Etoposid 150 mg/m²

Dosnivå 3 - Cyklofosfamid 1100 mg/m², Doxorubicin 40 mg/m², Etoposid 125 mg/m²

Dosnivå 2 - Cyklofosfamid 950 mg/m², Doxorubicin 40 mg/m², Etoposid 100 mg/m²

Dosnivå 1 - Cyklofosfamid 800 mg/m², Doxorubicin 40 mg/m², Etoposid 100 mg/m²

Basnivå - Cyklofosfamid 650 mg/m², Doxorubicin 35 mg/m², Etoposid 100 mg/m²

Icke-hematologiska biverkningar

Vid biverkningar med CTCAE grad 3-4, avbryts behandlingen och återupptas när CTCAE är 1 eller lägre.

Övrig information

Koncentrationsintervall av Brentuximab-vedotin ska vara 0,4-1,2 mg/ml i infusionsvätskan. Vid standarddos 1,8 mg/kg och patient >60 kg kan man använda 250 ml Natriumklorid 9 mg/ml.

För lägre dos och patient <60 kg används 150 ml Natriumklorid 9 mg/ml.

Doxorubicin och Cyklofosfamid är blandbara i samma infusion.

Inbördes ordning av de olika substanserna är valfri.

Biverkningar

Brentuximab vedotin Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Antihistamin Paracetamol Kortikosteroid
Övervakning under och efter infusion.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		
Ökad infektionsrisk.		
Neuropati	Monitorering	
Perifer neuropati, framförallt sensorisk, men även motorisk. Vanligt, kan bli uttalad. Ofta reversibel, men tid till besvärsfrihet kan variera. Eventuellt behov av dosjustering, tillfälligt uppehåll eller utsättning av behandling, se FASS.		
CNS påverkan		
Fallrapporter med progressive multifokal leukoencefalopati (PML) finns. Risk kan vara relaterad till tidigare kemoterapi. PML kan misstänkas vid nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken hos patienter (exempelvis: förändrat humör, minne, kognition, koordination, motorisk svaghet/pares, tal eller synrubbing), för handläggning vid misstanke se FASS.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	
Diarré, illamående, kräkning, obstipation och buksmärta vanligt. Pankreatit har rapporterats.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda transaminaser förekommer. Fallrapporter om allvarlig levertoxicitet, riskökning möjligt samband med tidigare leversjukdom, förhöjda transaminaser vid behandlingsstart, komorbiditet och samtidig annan läkemedelsbehandling. Följ med blodprover, eventuell dosjustering, se FASS.		
Hudtoxicitet		
Klåda, utslag och alopeci vanligt. Fallrapporter finns om Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.		
Övrigt		
Huvudvärk, muskelvärk och ledvärk vanligt, oftast mild till måttlig.		
Hosta och trötthet. Hyperglykemi. Viktminskning.		
Tumörllyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
Hyperurikemi 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.		
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av Brentuximab vedotin och Bleomycin är kontraindicerad på grund av hög risk för pulmonell toxicitet, se FASS.		
Samtidig administrering av Brentuximab vedotin med starka CYP3A4- och P-gp-hämmare förändrar inte koncentration av Brentuximab vedotin, men den antimikrotubulära substansen MMAE ökar och därav kan förekomsten av neutropeni öka. (Exempel på stark CYP3A4 och P-gp-hämmare är Ketokonazol.)		
Samtidig administrering av Brentuximab vedotin med stark CYP3A4-inducerare förändrar inte koncentration av Brentuximab vedotin, men vissa studier antyder att mätbara MMAE metaboliter kan minska. (Exempel på stark CYP3A4-inducerare är Rifampicin.)		

Cyklofosfamidmonohydrat

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

Fortsättning på nästa sida

Cyklofosamidmonohydrat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Cystit	Monitorering	Hydrering Mesna
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 ² . Barn har angett doser över 1 g/m ² som behov av Mesna profylax.		
Hög emetogenicitet	Monitorering	Antiemetika
Illamående, kräkning vanligt vid högre doser iv (mer än 1500 mg). Antiemetika enligt riktlinjer.		
Tumörlyssyndrom	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.		
Hudtoxicitet Alopeci (håravfall) förekommer.		
Interaktionsbenägen substans 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).		
Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Doxorubicin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hjärttoxicitet	Hjärtfunktion	
Risk för antracyclininducerad 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 ² 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.		
Gastrointestinal påverkan Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.		
Tumörlyssyndrom	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.		
Starkt vävnadsretande Antracykliner skall ges via central infart.		

Fortsättning på nästa sida

Doxorubicin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering		Kyla
Röd		Dexrazoxan DMSO
<p>Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).</p> <p>Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.</p> <p>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.</p>		

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.		

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.		

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).		

Fortsättning på nästa sida

Etoposid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering		Värme
Gul 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.		

Dexametason

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.		
Endokrinologi Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker.		
Hudtoxicitet Viss ökad risk för acne. Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårhäkning. Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.		
Gastrointestinal påverkan Besvär med illamående och magsår förekommer.		

Dakarbazin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Gastrointestinal påverkan Illamående och kräkning mycket vanligt. Anorexi/viktnedgång vanligt.		
Hög emetogenicitet Antiemetika enligt lokala protokoll.		Antiemetika
Levertoxicitet Förhöjda levervärden ovanligt. Enstaka rapporter om levernekros orsakad av ocklusion av hepatiska vener (veno-ocklusiv leversjukdom). Symtom inkluderar feber, eosinofili, buksmärta, leverförstoring, gulsot och chock. Kan förvärras snabbt.	Monitorering Leverfunktion Blodvärden	
Hudtoxicitet Alopeci (håravfall) finns rapporterat. Hyperpigmentering, fotosensitivitet finns rapporterat. Erytem, exantem, urtikaria sällsynt.		
Övrigt Influensaliknande symptom finns rapporterat. Rodnad och parestesier i ansiktet finns rapporterat.		

Fortsättning på nästa sida

Dakarbazin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering		Kyla
Röd		
Klassas som vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).		
Vesicant, (blåsbildande, brännskadeliknande) DNA bindande).		
Extravasering kan ge svår smärta och lokal nekros.		
Central infart rekommenderas.		
Följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		
Interaktionsbenägen substans		
Dakarbazin metaboliseras av cytokrom P450 (CYP1A1, CYP1A2 och CYP2E1).		
Samtidig administrering av fenytoin med Dakarbazin ska undvikas då det kan leda till sänkt absorption av fenytoin från magtarmkanalen och därmed sänkta nivåer av fenytoin.		

Pegfilgrastim

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 andnödssyndrom (ARDS).		
Smärta		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig		
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**Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment**

Dennis A Eichenauer et al;

Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group

; Lancet Oncol 2017 Dec;18(12):1680-1687

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133014/>**Versionsförändringar****Version 1.4**

Anvisning för ord: Ändrat text om när Mesnages efteråt. Flödesschema, lagt in om tidsrelation för Dexametason, ingen specifik.

Version 1.3

Text premedicinering vid eventuell infusionsreaktion har ändrats.

Version 1.2

Patientinfo

Version 1.1

Tagit bort spädning på inj Mesna

Version 1.0

Regimen fastställdes