Antitumoral regim - Lungcancer

Behandlingsavsikt: Kurativ
RegimID: NRB-9628

Nivolumab-Cisplatin-Gemcitabin

Indikation: Icke-småcellig lungcancer C34
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	4,5 mg/kg	kroppsvikt	360 mg	
2. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	75 mg/m^2	kroppsyta		
3. Gemcitabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1000 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. Nivolumab Intravenös infusion 4,5 mg/kg	x1																					
2. Cisplatin Intravenös infusion 75 mg/m^2	x1																					
3. Gemcitabin Intravenös infusion 1000 mg/m^2	x1							x1														

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
Utvärdering efter 4 kurer.

Alternativ dosering för Nivolumab är 360 mg standarddos var 3:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Tumörer EJ positiva för mutationer i EGFR eller ALK.

Baslinjeprover:

Blodstatus: hemoglobin, trombocyter, leukocyter och neutrofila

Elstatus (kreatinin, kalium, natrium), albumin, Ca

Leverprover: ALAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD

CRP, amylas, B-glukos

Tyreoideaprover: TSH, fritt T4

Cisplatin - Hörselkontroll enligt lokal rutin.

Villkor och kontroller för administration
Nivolumab ska administreras först!

Ökad beredskap för infusionsrelaterad reaktion (IRR).

Använd inbyggt eller monterat filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -0,5 mikrometer).

Sköterskekontakt 1-2 veckor efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

Cisplatin - Vikt eller diureskontroll.

Anvisningar för ordination
Baslinjeprover skall tas inför dag 1 start av varje kur, se villkor för start av regimen.

Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, Iohexol, kreatininclearance eller motsvarande). Riktvärde GFR > 60

Villkor inför behandling med cytostatika dag 1+8: TPK>100, neutrofila>1,5 och LPK >2,0.

Cisplatin - under behandlingsdygnet ges minst 4 liter vätska. Intravenös posthydrering kan bytas mot dryck.

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

Gemcitabin ger ökad strålkänslighet. Minst en vecka mellan infusion och strålbehandling mot thorax (lunga), både före och efter infusionen.

Efter behandlingens avslutande kontrolleras baslinjeprover en gång/månad i 6 månader.

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se FASS.

Dosjustering rekommendation
Nivolumab

Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

Hematologisk toxicitet

NADIR-värde för leukocyter $< 2{,}0$ och/eller neutrofila $< 1{,}0$ - ge nästa kur med 80 % av doserna för Cisplatin och Gemcitabin.

Om NADIR-värden efter dosreduktion fortsatt är leukocyter $< 2{,}0$ och/eller neutrofila $< 1{,}0$ - dosreducera ytterligare 10-15 % eller byt regim.

Övrig information
Nivolumab

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Biverkningar

Nivolumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.		
Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Infusionsrelaterad reaktion förekommer.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Neutropeni.		
Andningsvägar	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Andnöd och hosta vanligt. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärtor och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		

Fortsättning på nästa sida

Nivolumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Levertoxicitet	Leverfunktion	Kortikosteroid

Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	Kortikosteroid

Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer.

Svåra hudbiverkningar har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling.

Endokrinologi	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid

Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.

Njurtoxicitet	Njurfunktion	Kortikosteroid

Nefrit i enstaka fall, kan uppstå sent i behandling, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.

CNS påverkan
Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.

Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.

Smärta
Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.

Perifera ödem
Perifera ödem vanligt.

Övrigt
Trötthet / fatigue vanligt. Feber.

Hjärttoxicitet	EKG	Kortikosteroid

Takykardi och arytmier förekommer. Myokardit sällsynt, men utred vid hjärtsymtom eller hjärt-lungsymtom, eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

Ögonpåverkan
Uveit och dimsyn finns rapporterat.

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

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider		

Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrotoxicitet.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hörselpåverkan	Hörselkontroll	

Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.

Neuropati	Biverkningskontroll	

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 försämras under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.

Njurtoxicitet	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande

Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin.

Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.

Hög emetogenicitet		Antiemetika

Antiemetika ges enligt lokala protokoll.

Fortsättning på nästa sida

Cisplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering **Gul (Låg koncentration)** Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
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. Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

Gemcitabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE strålbehandling Minst en vecka ska förflyta efter behandling med gemcitabin innan strålbehandling påbörjas. Risk för ökad toxicitet.		
Andningsvägar	Monitorering	
Pulmonella effekter, ibland allvarliga (lungödem, interstitiell pneumonit och akut lungsvikt (ARDS)) har rapporterats.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Extravasering **Grön** Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Referenser

Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy
Forde et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022 May 26;386(21):1973-1985.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35403841/

Versionsförändringar

Version 1.4
Förtydligat provtagning under anvisning för ordnation.

Version 1.3
Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd

Version 1.2
Tagit bort information om hudtox och betametason.

Version 1.1
Patientinfo

Version 1.0
Regimen fastställdes