

Antitumoral regim - Lungcancer

Behandlingsavsikt: Palliativ

Atezolizumab-Bevacizumab-Karboplatin-Paklitaxel

RegimID: NRB-7372

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	Grunddos/admtillfälle	Beräkn-ingssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack.dos
1. Atezolizumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1200 mg	standarddos		
2. Bevacizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	15 mg/kg	kroppsvikt		
3. Paklitaxel	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	200 mg/m ²	kroppsyta		
4. Karboplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	30 min.	6 x (GFR+25) mg	njurfunktion (AUC Calvert)		

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. Atezolizumab Intravenös infusion 1200 mg	x1																					
2. Bevacizumab Intravenös infusion 15 mg/kg	x1																					
3. Paklitaxel Intravenös infusion 200 mg/m ²	x1																					
4. Karboplatin Intravenös infusion 6 x (GFR+25) mg	x1																					

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Ges i 4-6 kurer.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Njurclearance (Cystatin C, lohexol-, kreatininclearance eller motsvarande)

Leverstatus: ASAT, ALAT och bilirubin

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration

Atezolizumab - Den första dosen ges på 60 minuter. Om denna tolereras väl ges efterföljande infusioner på 30 minuter. Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

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

Bevacizumab - Första dosen ges som en intravenös infusion på 90 minuter. Om detta tolereras väl, ges den andra dosen på 60 minuter. Om detta tolereras väl, ges följande doser på 30 minuter. Akutberedskap för infusionsreaktion.

Inför varje behandling - Blodtryck och urinsticka (proteinuri).

Paklitaxel - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Överkänslighetsreaktioner är vanliga, särskilt kur 1 och 2.

Blodtryck och puls före start.

Vid administrering, använd pvc-fritt aggregat med inbyggt eller monterat filter med max porstorlek 0,22 mikrometer.

Anvisningar för ordination

För behandlingsstart neutrofila >1,5, TPK >100 och LPK >2,0.

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin. Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

Leverstatus: ASAT, ALAT och bilirubin

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Dessa kontroller ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling.

Karboplatin: Dosering av totaldos enligt Calverts formel: $AUC \times (GFR + 25)$. Använd absolut värde = okorrigerat GFR (ml/min). För estimering av eGFR och konvertering från relativt värde = korrigerad GFR (ml/min/1.73m²) till okorrigerat GFR, använd kalkylator på <https://egfr.se/> För utförliga anvisningar se "basfakta om läkemedel" för Karboplatin.

Paklitaxel - Premedicinering med kortison och antihistaminer, t.ex. peroral behandling med Betametason 8 mg och Desloratadin 10 mg som ges 1-2 timmar före behandlingsstart. Om behandlingen tolereras väl, överväg att minska kortisondosen vid följande behandlingar.

Om tidigare reaktion överväg premedicinering med kortison och antihistamin med start dagen före behandling alternativt avsluta behandlingen.

Kontroll av perifer neuropati.

Dosjustering rekommendation

Atezolizumab -Dosreduktion rekommenderas inte. Uppehåll görs vid toxicitet. Se i <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20160430000118&userType=0>

Hematologisk toxicitet

NADIR-värde för leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - ge nästa kur med 80 % av doserna för Karboplatin och Paklitaxel.

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

Vid *Bevacizumab*-relaterade biverkningar grad 3-4 avslutas behandlingen.

Biverkningar

Atezolizumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Infusionsrelaterad reaktion förekommer.		Akutberedskap
Hematologisk toxicitet Trombocytopeni förekommer.	Blodvärden	

Fortsättning på nästa sida

Atezolizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Andningsvägar		
Andnöd och hosta vanligt. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan		
Biverkningskontroll Illamående, kräkning, diarré och minskad aptit vanligt. Kolit förekommer. Pankreatit finns rapporterat. Kolit och pankreatit kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Levertoxicitet		
Leverfunktion Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Njurtoxicitet		
Njurfunktion Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Endokrinologi		
Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.		
Hudtoxicitet		
Biverkningskontroll Utslag och klåda vanligt. 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, utsatt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling.		
CNS påverkan		
Huvudvärk. Perifer neuropati. Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.		
Smärta		
Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
Övrigt		
Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
Hjärttoxicitet		
Myokardit fallrapporter.		
Extravasering (Grön)		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Bevacizumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		
Blodtryck Puls Akutberedskap för infusionsreaktion.		
Hematologisk toxicitet		
I kombination med kemoterapi listas leukopeni, neutropeni och trombocytopeni som vanligt. Osäkra data för monoterapi. Ökad risk för blödning, tumörförknippad blödning (framförallt skivepitelcancer lunga), hud och slemhinneblödning.		
Tromboembolism		
Radiologi Kliniska provningar visade ökad risk för tromboemboliska komplikationer (både arteriella och venösa).		
Hypertoni		
Blodtryck Hypertension vid kombination med kemoterapi vanligt, osäkrare hur frekvens är vid monoterapi. Behov av adekvat antihypertensiv behandling. Permanent utsättning Bevacizumab om okontrollerbar hypertoni trots behandling, eller vid hypertensiv kris eller hypertensiv encefalopati.		
Hjärttoxicitet		
Studier har visat på ökad förekomst hjärtsvikt vid användning av bevacizumab i kombination med kemoterapi. Tidigare behandling med antracykliner och/eller strålning mot thorax kan vara riskfaktorer, se FASS.		
Njurtoxicitet		
Njurfunktion U-albumin Proteinuri förekommer, kan nå grad 3-4. Ökad risk möjligt hos hypertensionspatienter. Kontroll av proteinuri med urinsticka rekommenderas innan start och under behandling. Permanent utsättning vid proteinuri av grad 4 (nefrotiskt syndrom).		
Sämre sårhäkning		
Behandling påbörjas tidigast 28 dagar efter större kirurgiska ingrepp eller då operationssåret helt har läkt.		

Fortsättning på nästa sida

Bevacizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan PRES (Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom) enstaka fallrapporter finns. Symtomen kan vara kramper, huvudvärk, mentala förändringar, synrubbing, eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. Diagnos kräver bekräftande datortomografi/MR undersökning. Behandla symtom, sätt ut Bevacizumab.	Radiologi	
Gastrointestinal påverkan Förstoppning, diarré, buksmärtor, stomatit och rektal blödning anges som vanligt vid kombination med kemoterapi. Tarmperforationer finns rapporterade, ökad risk efter tidigare strålning mot området eller inflammatoriska processer i buken. Även fistelbildning finns rapporterat.	Biverkningskontroll	
Övrigt Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi.		
Extravasering (Grön) Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Paklitaxel

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap Kortikosteroid Antihistamin H2 antagonist
Premedicinering. Enligt FASS: Kortikosteroid, Antihistamin och H2-antagonist (Histamin-2-receptorantagonist). H2-antagonist har dock tagits bort i regiminstruktionerna, i studier har avsaknad av H2-antagonist ej visat sämre effekt.		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hudtoxicitet Alopeci mycket vanligt. Nagel och hudförändringar förekommer.		
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkningar och diarré mycket vanligt. Stomatit vanligt.		
Neuropati Neuropati är vanligt, oftast mild, dock kan eventuellt dosjusteringsbehov föreligga, se FASS.	Biverkningskontroll	
Hjärttoxicitet Bradykardi förekommer. Myokardinfarkt och takykardi finns rapporterat. Hjärtsvikt sällsynt.	EKG	
Levertoxicitet Måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan medföra ökad risk för biverkningar, framför allt myelosuppression.	Leverfunktion	
Övrigt Ledvärk och muskelsmärta mycket vanligt.		
Extravasering (Gul)		Kyla Hyaluronidas
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Följ instruktion för kylbehandling, se extravaseringsdokument. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		
Traditionellt har kyla varit den specifika åtgärden vid extravasering av taxaner. Det finns nu uppgifter om att värme skulle kunna vara lika bra, med en teoribildning kring att taxaner är icke-DNA bindande (non-DNA binding agents) och därmed liknar vinkaalkaloider. Uppgifterna är dock vaga. Tills bättre fakta kring detta finns föreslås instruktionen för specifik behandling med kyla.		
Interaktionsbenägen substans Paklitaxel metaboliseras delvis via CYP2C8 och CYP3A4. Avsaknad av läkemedelsinteraktionsstudie. Samtidig administrering av hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel skall medföra försiktighet då risk eventuellt finns för ökad toxicitet genom högre paklitaxel-exponering. (Exempel på hämmare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopido-grel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir och nelfinavir.) Samtidig administrering av inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 med Paklitaxel rekommenderas inte då risk finns för minskad effekt av Paklitaxel till följd av minskad Paklitaxel exponering. (Exempel på inducerare av antingen CYP2C8 eller CYP3A4 är rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin.) Vid administrering i kombination med cisplatin skall Paklitaxel ges före Cisplatin för att undvika risk för ökad myelosuppression som ses om Paklitaxel ges efter Cisplatin, se FASS.		

Karboplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid

Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer.

Inom gynekologisk cancer riskökning efter >6 kurer eller vid reintroduktion efter paus. Överväg Extended karboplatin regim med förlängd infusionstid till 3 timmar samt upptrappande infusionshastighet och spädningsvätska 1000 ml. Se referens.

Överväg profylax med antihistamin och/eller kortikosteroider.

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

Njurtoxicitet	Njurfunktion
Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.	

Neuropati	Biverkningskontroll
Perifer neuropati förekommer, oftast mild vid konventionella doser. Symtom mestadels beskrivet som parestesi och minskade djupa senreflexer. Ökad risk hos patienter >65 år och hos dem som tidigare behandlats med Cisplatin.	

Hög emetogenicitet
Vid AUC 4 eller mer.

Extravasering (Gul)
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Interaktionsbenägen substans
Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning.

Samtidig administrering av vaccin mot Gula febern vid Karboplatinbehandling är kontraindicerad, risk för generaliserad vaccinsjukdom.

Samtidig administrering av levande försvagade vacciner vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej.

Samtidig administrering av Fenytoin eller Fosfenytoin vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej, risk för förvärrade kramper eller ökad risk för toxicitet.

Samtidig administrering av diuretika inklusive loopdiuretika och andra nefrotoxiska eller ototoxiska substanser vid Karboplatinbehandling ska ske med försiktighet, risk för ökad eller förvärrad toxicitet, se FASS.

Referenser

Kalkylator för beräkning av eGFR

<https://egfr.se/>

<https://egfr.se/>

Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC

Mark A. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC

N Engl J Med 2018; 378:2288-2301

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716948>

Versionsförändringar

Version 1.2

Uppdaterat under anvisning för ordination om Karboplatin samt uppdaterat referens och länk.

Version 1.1

Lagt till patientinfo

Version 1.0

Regimen fastställdes