

Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

Behandlingsavsikt:
RegimID: NRB-13244

Nivo-FOLFOX (Nivolumab-Fluorouracil-Kalciumfolinat-Oxaliplatin)

Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

| Substans | Admini- strering | Spädning | Infusions- tid | Grunddos/ admtillfälle | Beräk- ningsätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|---|-------------------------|---|-------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Nivolumab | Intravenös infusion | 100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min. | 3 mg/kg | kroppsvikt | 240 mg | |
| 2. Oxaliplatin | Intravenös infusion | 250 ml Glukos 50 mg/ml infusion | 60 min. | 85 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 3. Kalciumfolinat (vattenfritt) | Intravenös infusion | 250 ml Glukos 50 mg/ml infusion | 60 min. | 400 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 4. Fluorouracil | Intravenös injektion | Ingen spädning | 3 min. | 400 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 5. Fluorouracil Bärbar infusionspump | Intravenös infusion | Ingen spädning | 46 tim. | 2400 mg/m ² | kroppsyta | | |

Regimbeskrivning

| Dag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Ny kur dag 15 |
|--|----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|------------------|
| 1. Nivolumab Intravenös infusion 3 mg/kg | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Oxaliplatin Intravenös infusion 85 mg/m ² | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 400 mg/m ² | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m ² | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 2400 mg/m ² | → | → | * | | | | | | | | | | | | |

* Pumpen kopplas bort.

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Alternativ dosering för intravenöst Nivolumab är 240 mg standarddos varannan vecka.

Alternativt ges subkutant Nivolumab 600 mg standarddos varannan vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

"FOLFOX" kallas även mFOLFOX6 (modifierad FOLFOX6) och det är i regel den som avses när man säger FOLFOX.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kardiell riskbedömning (övertväg EKG) vid anamnes på hjärtsjukdom.

Test av DPD-aktivitet rekommenderas för att undvika allvarliga biverkningar av Fluorouracil.

Baslinjeprover:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

pankreasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration

Nivolumab och Oxaliplatin: Ökad beredskap för infusionsrelaterad reaktion (IRR) inkl. anafylaktisk reaktion. För premedicinering se Anvisningar för ordination.

Sjuksköterskekontakt enligt individuell bedömning och lokal rutin.

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

Nivolumab: Använd ett infusionsset med inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -1,2 mikrometer, polyetersulfonmembran).

Anvisningar för ordination

Neutrofila \geq 1,5 och TPK \geq 75 inför behandling.

Denna regim kan ges med Kalciumfolinat 400 mg/m² eller 200 mg/m².

Oxaliplatin - kontroll av neuropati. Akut neuropati, vid svåra symtom, förläng infusionstiden till 2-6 timmar.

Premedicinering (risk för infusionsrelaterad reaktion, IRR):

Oxaliplatin - Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge 6-8 mg Betapred ca 60 min före infusion från kur 1, tillägg av antihistamin kan övervägas enl lokal rutin.

Observera! IRR risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år): Fr o m kur 6-7 (ca 3 mån efter oxaliplatinstart) eller vid återintroduktion - ge fortsättningsvis utökad premedicinering: tabl/inj Betapred 16 mg + antihistamin (tabl Desloratadin 5-10 mg / Cetirizin 10 mg).

Nivolumab - Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol 1g och Desloratadin ges inför kommande behandlingar.

Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering och i antiemetikaregim) välj den högsta av de olika doserna. Se även vägledning vid kemoimmunoterapi

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter-1-Bakgrund-Antiemetika-stoddokument kap 1>.

Provtagning

Inför varje behandling:

- Blodstatus :HB, LPK, neutrofila, TPK.
- El status: Na, K, kreatinin
- Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, Bilirubin, LD
- CRP, glukos, albumin

Vid varannan behandling tas även:

- Ca, albumin, pankreasamylas
- Tyroideaprover: TSH, fritt T4

En gång per månad, i totalt 6 månader efter avslutad behandling kontrolleras baslinjeprover. (Samtliga prover ovan)

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/#> .

Dosjustering rekommendation

Övergående parestesier och köldkänsla: full dos Oxaliplatin

Kvarstående lätta parestesier: ge 25% lägre Oxaliplatindos

Parestesier med smärta, högst 7 dagar: ge 25% lägre Oxaliplatindos

Övergående neurologisk funktionsstörning: ge 50 % lägre Oxaliplatindos

Kvarstående parestesier med smärta och/ eller funktionsstörning: avsluta Oxaliplatin

Nivolumab dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS och <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/#>

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-5a-1-dag.-palonostetron-betametason-olanzapin> alternativt

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/steg-5b-1-dag/>

Övrig information

Fluorouracil ges via bärbar infusionspump avsedd att ges under 46 timmar, t.ex Baxter Infusor eller Homepump.

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 behandlingssuppehåll 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 behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. | | |
| Levertoxicitet | Leverfunktion | Kortikosteroid |
| Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssuppehåll 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 hypomagnesiemi. 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). | | |

Oxaliplatin

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

Omedelbar reaktion, trolig IgE medierad, icke dosrelaterad, oftast inom första timmen av infusion, kan ske vilken kur som helst, (dock finns uppgift median kur 7). Finns rapporter om kardiell kollaps och dödsfall. Övervakning. Vid anafylaxi, avbryt infusion, behandla reaktionen, återinsättning kontraindicerat vid anafylaxi.

Vid akut laryngofaryngeal dysestesi ges nästa infusion på upp till 6 timmar, se FASS.

Fördröjd reaktion ovanligt, oklar mediering, oftast inom 24 timmar efter infusion (enl FASS upp till dagar), oftast efter många kurer (UptoDate angivet medeltal 17 kurer) inkluderar trombocytopeni, hemolytisk anemi och/eller njurpåverkan/njursvikt.

Riskfaktorer hypersensitivitetsreaktion enl UptoDate:

Infusionstid (förlängd infusionstid möjligen lägre risk), tidigare oxaliplatin exponering, långt oxaliplatinfritt intervall (dvs ökad risk vid återintroduktion, oklar tidsgräns), högre eosinofil nivå som utgångsvärde, låg dos kortison premedicinering (oklar dosgräns), korsreaktion mellan olika platinasubstanser kan ske, dvs tidigare platinaexponering som riskfaktor.

| | | |
|-------------------------------|------------|--------------------------|
| Hematologisk toxicitet | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
|-------------------------------|------------|--------------------------|

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

| | | |
|------------------|---------------------|--|
| Neuropati | Biverkningskontroll | |
|------------------|---------------------|--|

Akut neurosensorisk manifestation mycket vanlig med övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi i extremiteter, ibland med motoriska symtom i tillägg, ofta i samband med exponering för kyla. Ovanlig symtomdel av denna akuta form är faryngylaryngeal dysestesi med obehag i svalget. Eventuellt behov av förlångsammad infusionshastighet, se FASS.

Dessutom i relation till kumulativ dos uppträder sensorisk perifer neuropati med stickningar, domningar och smärta. Oftast reversibla, men kan först förvärras flera månader efter utsatt behandling. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur. Eventuellt dosjusteringsbehov, se FASS.

Extravasering**Gul**

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

Uppgifter om rodnad, svullnad, smärta, ibland fördröjd reaktion, uppgifter om 2-3 dagar. Finns enstaka fallrapport om möjlig vävnadsnekros.

Kalciumfolinat (vattenfritt)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---------------------|----------------------|
| Akut infusionsreaktion/anafylaxi | Biverkningskontroll | |

Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.

Övrigt

Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter.

Kalciumfolinat får inte ges intratekalt.

| | | |
|---------------|---------------------|--|
| Övrigt | Biverkningskontroll | |
|---------------|---------------------|--|

Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS.

Interaktionsbenägen substans

Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på antiepileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.

Fluorouracil

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|-------------------------------|------------|--------------------------|
| Hematologisk toxicitet | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.

Gastrointestinal påverkan

Diarré vanligt.

Fortsättning på nästa sida

Fluorouracil (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|--|----------|----------------------|
| Slemhinnetoxicitet Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt. | | |
| Hjärttoxicitet EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda. | EKG | |
| Övrigt DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läke-medelsverket bör patienter testas för DPD brist före behandlingsstart. Vid partiell brist reducerad dos, vid total brist avstå behandling. Då test inte hittar alla med nedsatt DPD aktivitet ska DPD brist misstänkas oavsett testresultat vid allvarlig toxicitet (slemhinnetoxicitet, hematologisk toxicitet och/eller neurotoxicitet) eller vid anamnes på svår toxicitet på tidigare fluoropyrimidin behandling. Överväg avbrytande av behandling eller kraftigt reducerad dos. | | |
| Extravasering Gul Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering. Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering. | | Kyla |

Fluorouracil Bärbar infusionspump

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|--|------------|--------------------------|
| Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Gastrointestinal påverkan Diarré vanligt. | | |
| Slemhinnetoxicitet Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt. | | |
| Hjärttoxicitet EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda. | EKG | |
| Övrigt DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läke-medelsverket bör patienter testas för DPD brist före behandlingsstart. Vid partiell brist reducerad dos, vid total brist avstå behandling. Då test inte hittar alla med nedsatt DPD aktivitet ska DPD brist misstänkas oavsett testresultat vid allvarlig toxicitet (slemhinnetoxicitet, hematologisk toxicitet och/eller neurotoxicitet) eller vid anamnes på svår toxicitet på tidigare fluoropyrimidin behandling. Överväg avbrytande av behandling eller kraftigt reducerad dos. | | |
| Extravasering Gul Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering. Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering. | | Kyla |

Referenser**Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil**

Schultz A et al. Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil. Läkartidningen 2021;118:21032.

<https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/vardutveckling/2021/08/fordelaktigt-med-genetisk-analys-fore-behandling-med-5-fluorouracil/>

Versionsförändringar**Version 1.3**

ny antiemetikalänk

Version 1.2

Förtydligande i text premedicinering

Version 1.1
patientinfo

Version 1.0
Regimen fastställdes.