

Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

RegimID: NRB-13467

Pembro-Trastu iv underhållsdos 4mg/kg - FOLFOX (fr o m kur 2, pembrolizumab dag1 + trastuzumab-FOLFOX dag 1, 15, 29)

Diagnoskod: C16.9

Kurintervall: 42 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Pembrolizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	4 mg/kg	kroppsvikt	400 mg	
2. Trastuzumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	4 mg/kg	kroppsvikt		
3. Oxaliplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min.	85 mg/m ²	kroppsyta		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min.	400 mg/m ²	kroppsyta		
5. Fluorouracil	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	400 mg/m ²	kroppsyta		
6. 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	15	16	17	18	19	20	21	
1. Pembrolizumab Intravenös infusion 4 mg/kg	x1																					
2. Trastuzumab Intravenös infusion 4 mg/kg	x1														x1							
3. Oxaliplatin Intravenös infusion 85 mg/m ²	x1														x1							
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 400 mg/m ²	x1														x1							
5. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m ²	x1														x1							
6. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 2400 mg/m ²	→	→	*												→	→	*					

* Pumpen kopplas bort.

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	Ny kur dag 43	
1. Pembrolizumab Intravenös infusion 4 mg/kg																							
2. Trastuzumab Intravenös infusion 4 mg/kg								x1															
3. Oxaliplatin Intravenös infusion 85 mg/m ²								x1															
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 400 mg/m ²								x1															
5. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m ²								x1															
6. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 2400 mg/m ²								→	→	*													

* Pumpen kopplas bort.

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Denna regim avser underhållsdos trastuzumab. Vid > 1 veckas förskjutning av trastuzumab-behandling ska regim ges med ny laddningsdos trastuzumab 6mg/kg på 90 minuter.

Alternativ dosering för Pembrolizumab dag 1 är 400 mg standarddos var 6:e vecka.

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

Baslinjeprover:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Kardiell riskbedömning (övertväg EKG) vid anamnes på hjärtsjukdom. Kontroll och monitorering av vänsterkammarmfunktion (trastuzumab) är ej obligat på palliativa patienter.

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

Villkor och kontroller för administration

Pembrolizumab och Trastuzumab administreras före cytostatika.

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

Pembrolizumab, Trastuzumab, Oxaliplatin: Ökad beredskap för infusionsrelaterad reaktion (IRR) inkl. anafylaktisk reaktion. För premedicinering se Anvisningar för ordination nedan.

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

Anvisningar för ordination

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

Villkor inför FOLFOX behandling: Neutrofila $\geq 1,5$ och TPK ≥ 75 .

Baslinjeprover tas varannan - var 3:e vecka:

(pembrolizumab-kontroller tas enklast inför varje FOLFOX)

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

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

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

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

Premedicinering (risk för infusionsrelaterad reaktion, IRR):

Oxaliplatin - Risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år). Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge minst 6 mg Betapred ca 60 min före infusion (behåll antiemetika, se <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/>), antihistamin kan övervägas från kur 1 (enl lokal rutin). Ca 3 mån efter oxaliplatinstart eller vid återintroduktion: ge fortsatt utökad premedicinering: tabl/inj Betapred 16 mg + antihistamin (tabl Desloratadin 5-10 mg / Cetirizin 10 mg).

Pembrolizumab och Trastuzumab - Vid tidigare överkänslighetsreaktion ge premedicinering med tabl Paracetamol 1 gram samt antihistamin enligt ovan 1-3 timmar före Pembrolizumab /Trastuzumab.

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

Pembrolizumab och Trastuzumab dosreduceras inte (uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet).

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: Dag 1,15 och 29::

<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.

Ge alltid Trastuzumab före cytostatika.

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Biverkningar**Pembrolizumab
Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Övrigt**

Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.

Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.

Akut infusionsreaktion/anafylaxi

Blodtryck
Puls

Akutberedskap

Infusionsrelaterad reaktion förekommer.

Fortsättning på nästa sida

Pembrolizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Andningsvägar 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.		Kortikosteroid
Gastrointestinal påverkan 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.		Kortikosteroid
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
Njurtoxicitet Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopater. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsr förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Hudtoxicitet 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.	Biverkningskontroll	
CNS påverkan Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel. Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.	Biverkningskontroll	
Smärta Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
Perifera ödem Perifera ödem vanligt.		
Övrigt Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
Hjärttoxicitet Myokardit fallrapporter.	EKG	
Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Trastuzumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Akut infusionsreaktion har rapporterats, allvarliga reaktioner finns beskrivna. Om infusionsreaktion ska infusionen avbrytas eller infusionshastigheten sänkas. Eventuellt symtomatisk behandling. Premedicinering (antihistamin, paracetamol) kan övervägas inför nästkommande infusioner. Permanent utsättning av behandling efter allvarlig infusionsreaktion.	Blodtryck Puls	Akutberedskap Antihistamin Paracetamol
Hematologisk toxicitet Anemi, leukopeni finns rapporterat.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hjärttoxicitet Hjärtsvikt förekommer. Ökad risk vid andra riskfaktorer så som rökning, hypertoni, diabetes, dyslipidemi, obesitas, tidigare ischemisk hjärtsjukdom och hög ålder. Försiktighet vid dessa tillstånd. Ökad risk vid tidigare behandling med antracykliner.	Hjärtfunktion	

Fortsättning på nästa sida

Trastuzumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Andningsvägar Hosta och dyspné (andfåddhet) förekommer. Rinnsnuva och näsblod förekommer. Interstitiell pneumonit, ARDS (akut andningsinsufficiens) och akut lungödem finns rapporterat. Nyttillkomna eller akut förändrade andningssymtom ska utredas.	Radiologi	
Gastrointestinal påverkan Buksmärta, diarré, illamående, och kräkningar förekommer.		
CNS påverkan Huvudvärk och yrsel förekommer. Parestesi förekommer. Perifer neuropati finns rapporterat. Sömnbesvär förekommer.		
Övrigt Trötthet förekommer till vanligt (stor variation på frekvens). Led och muskelvärk förekommer. Ryggvärk omnämns, men stor variation på frekvens.		
Övrigt Notera att FASS innehåller biverknings frekvens som baseras både på monoterapi och kombination med annan antitumoral behandling.		
Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Oxaliplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi 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.	Puls Blodtryck	Akutberedskap Kortikosteroid Antihistamin
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Neuropati 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.	Biverkningskontroll	
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 Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.	Biverkningskontroll	
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 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.	Biverkningskontroll	
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 Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.	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 LäkeMedelsverket 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 LäkeMedelsverket 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.		

Fortsättning på nästa sida

Fluorouracil Bärbar infusionspump (Fortsättning)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling**

Extravasering

Kyla

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.

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

Schultz A et al. Fordelaktigt 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 1.4**

stavfel

Version 1.3

ny antiemetikalänk

Version 1.2

patientinformation tillagd

Version 1.1

Uppdat: Kompletterat kommentarer för kalciumfolinat och 5FU pump som dag 1 till dag 15 och 29

Version 1.0

Regimen fastställdes.