

Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

RegimID: NRB-13464

Pembrolizumab-Trastuzumab iv laddningsdos 8mg/kg - CAPOX (kur 1)

Diagnoskod: C16.9

Kurintervall: 21 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.	2 mg/kg	kroppsvikt	200 mg	
2. Trastuzumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	90 min.	8 mg/kg	kroppsvikt		
3. Oxaliplatin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	2 tim.	130 mg/m ²	kroppsyta		
4. Kapecitabin	Peroral tablett			1000 mg/m ²	kroppsyta		
5. Kapecitabin	Peroral tablett			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. Pembrolizumab Intravenös infusion 2 mg/kg	x1																					
2. Trastuzumab Intravenös infusion 8 mg/kg	x1																					
3. Oxaliplatin Intravenös infusion 130 mg/m ²	x1																					
4. Kapecitabin Peroral tablett 1000 mg/m ²	x1														x1							
5. Kapecitabin Peroral tablett 1000 mg/m ²		x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2								

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Laddningsdosen med trastuzumab 8 mg/kg ges en gång, därefter ges regim med underhållsdosen trastuzumab 6 mg/kg var 3:e vecka.

Alternativ dosering för Pembrolizumab är 200 mg standarddos var 3:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimenBaslinjeprover:

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 är ej obligat på palliativa patienter.

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

Villkor och kontroller för administration

Pembrolizumab och Trastuzumab administreras före cytostatika.

Sjuksköterskekontakt efter en vecka första kuren (obs kapecitabin biverkningar), därefter kontakt enligt individuell bedömning och lokal rutin. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

Pembrolizumab - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Använd inbyggt eller monterat filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -0,5 mikrometer).

Kapecitabin - Vid missad dos tas nästa dos enligt ordination, dvs ingen extra dos ska tas.

Trastuzumab och *Oxaliplatin*: Ökad beredskap för infusionsrelaterad reaktion (IRR) inkl. anafylaktisk reaktion. För premedicinering se Anvisningar för ordination nedan. Om första kuren gått bra kan man prova att ge Oxaliplatin på 1 timme.

Kapecitabin Peroral tablett

Dosering i förhållande till måltid: Tas inom en halv timme efter måltid

Anvisningar för ordinationInför varje behandling tas baslinjeprover:

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/>

Villkor för CAPOX: Neutrofila $\geq 1,5$ och TPK ≥ 75 för behandlingsstart.

Kapecitabin - kontroll av hand-fotsyndrom och GI-biverkningar.

Oxaliplatin - kontroll av neuropati. Akut neuropati, svåra symptom - förläng infusionstiden till 4-6 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), antihistamin kan övervägas från kur 1 (enl lokal rutin). Fr o m kur 5 (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).

Trastuzumab och *pembrolizumab* - Vid tidigare överkänslighetsreaktion ge premedicinering med tabl Paracetamol 1 gram samt antihistamin enligt ovan 1-3 timmar före pembrolizumab eller trastuzumab (beroende på vilket läkemedel patienten reagerat på).

Dosjustering rekommendation

Pembrolizumab - dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

Kapcitabin -gastrointestinala biverkningar och/eller hand-fotsyndrom: se FASS för dosreduktion.

Oxaliplatin -övergående parestesier och köldkänsla: ge fulldos 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

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: Dag 1: <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/>, Dag 3-15:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/>

Obs! Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering, antiemetikaregim) välj den högsta av de olika doserna.

Övrig information

Pembrolizumab - Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar av immunterapi.

Kapcitabin - Patienten ska få tydlig information om biverkningar och vikten av att höra av sig för eventuell dosreduktion.

Dygnsdos, dag 2-14, Kapcitabin 2000 mg/m².

Biverkningar

Pembrolizumab Observandum	Kontroll	Stödande 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.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4.		
Andningsvägar		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		Kortikosteroid
Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärta och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll 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.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	Kortikosteroid
Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.		
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.		
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	
Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer. Svåra hudbiverkningar har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolis (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.		

Fortsättning på nästa sida

Pembrolizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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	
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	Puls Blodtryck	Akutberedskap Kortikosteroid Antihistamin
<p>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.</p> <p>Vid akut laryngofaryngeal dysestesi ges nästa infusion på upp till 6 timmar, se FASS.</p> <p>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.</p> <p>Riskfaktorer hypersensitivitetsreaktion enl UptoDate:</p> <p>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.</p>		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
<p>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 förlängsammad infusionshastighet, se FASS.</p> <p>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.</p>		
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.		
<hr/>		
Kapcitabin		
Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Hydrering Loperamid
<p>Diarré. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Vid kraftiga symptom avbryts behandlingen, överväg övervakning och vid behov ges vätske- och elektrolytersättning.</p> <p>Vid lindriga till måttliga symtom kan behandling med tablett Loperamid övervägas.</p>		
Slemhinnetoxicitet		
Stomatit.		
Hjärttoxicitet		
Hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock och EKG-förändringar kan uppträda. Försiktighet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Nyttillkomna hjärtbesvär bör utredas.		
Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	Mjukgörande hudkräm
Hand- och fotsyndrom. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Se FASS angående åtgärder vid respektive toxicitetsgrad.		
Övrigt		
<p>DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läkemiddelsverket bör patienter testas för DPD brist före behandlingsstart. Vid partiell brist reducerad dos, vid total brist avstå behandling.</p> <p>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.</p>		

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

stavfel

Version 1.2

ny antiemetikalänk

Version 1.1

patientinformation tillagd

Version 1.0

Regimen fastställdes.