

Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

RegimID: NRB-13737

Tislelizumab-CAPOX (Tislelizumab-Kapecitabin-Oxaliplatin)

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Tislelizumab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	200 mg	standarddos		
2. Oxaliplatin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	2 tim.	130 mg/m ²	kroppsyta		
3. Kapecitabin	Peroral tablett			1000 mg/m ²	kroppsyta		
4. 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. Tislelizumab Intravenös infusion 200 mg	x1																						
2. Oxaliplatin Intravenös infusion 130 mg/m ²	x1																						
3. Kapecitabin Peroral tablett 1000 mg/m ²	x1														x1								
4. Kapecitabin Peroral tablett 1000 mg/m ²		x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2									

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

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 Kapecitabin.

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

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

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

Den första infusionen tislelizumab vid 200 mg ska administreras under 60 minuter. Om detta tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

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

Vid IRR grad 1 - halvera infusionshastigheten av tislelizumab.

Vid IRR grad 2 - pausa tislelizumab infusionen. Återuppta infusion med halverad infusionshastighet om reaktionen gått tillbaka helt eller minskat till grad 1.

Vid IRR grad 3 eller 4 - sätt ut tislelizumab permanent.

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

Kapecitabin Peroral tablett

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

Anvisningar för ordination

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

Provtagning

Inför varje behandling tas baslinjeprover:

- Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK.
- Elektrolyter: Na, K, Ca, kreatinin
- Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD
- pankreasamylas, CRP, glukos
- Thyroidea: TSH, T4 fritt

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

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

Oxaliplatin - kontroll av neuropati. Akut neuropati, vid svåra symtom, förläng infusionstiden till 4-6 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 oxaliplatin efter längre uppehåll (månader/år): Fr o m kur 5 (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). Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering och i antiemetikaregim), välj den högsta av de olika doserna.

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

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/> biverkningar vid checkpointhämmare

Dosjustering rekommendation

Kapecitabin -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

Tislelizumab dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS eller RCC stöddokument.

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/>

Övrig information

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

Dygnsdos, dag 2-14, *Kapecitabin* 2000 mg/m².

Biverkningar

Tislelizumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.	Biverkningskontroll	
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Infusionsreaktioner har rapporterats inklusive fall av anafylaxi.	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Andningsvägar Hosta vanligt. Pneumoni förekommer. Andnöd förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Gastrointestinal påverkan Illamående, diarré vanligt. Stomatit förekommer. Immunrelaterad pankreatit och kolit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Immunrelaterad hepatit finns rapporterat, inklusiva dödsfall, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer. Svåra hudbiverkningar (allvarliga kutana biverkningar SCAR) har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrols (TEN) erytema multiforme. Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopater, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Hypotyreos vanligt, hypertyreos förekommer. Tyreoidit finns rapporterat. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit. Hyponatremi och hypokalemi förekommer.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid

Fortsättning på nästa sida

Tislelizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hjärttoxicitet	EKG Hjärtfunktion	Kortikosteroid
Immunrelaterad myokardit och perikardit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	Kortikosteroid
Förhöjt kreatinin förekommer. Immunrelaterad nefrit finns rapporterat sällsynt, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
CNS påverkan	Biverkningskontroll	
Immunrelaterad Guillain-Barrés syndrom finns rapporterat sällsynt. Vid kombination med kemoterapi finns även encefalit och Myastenia Gravis rapporterat sällsynt.		
Ögonpåverkan	Biverkningskontroll	
Uveit finns rapporterat.		
Övrigt		
Led och muskelsmärta förekommer. Myosit och rabdomyolys finns rapporterat.		
Trötthet vanligt.		
Extravasering		
Grön		
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		
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.		

Kapicitabin

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

Fortsättning på nästa sida

Kapцитabin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Hydrering Loperamid
Diarré. Biverkningskontroll enligt lokala riktlinjer. Vid kraftiga symptom avbryts behandlingen, överväg övervakning och vid behov ges vätske- och elektrolytersättning.		
Vid lindriga till måttliga symptom kan behandling med tablett Loperamid övervägas.		
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		
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.		

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 antienmetikalänk

Version 1.1

patientinfo tillagd

Version 1.0

Regimen fastställdes.