Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

RegimID: NRB-13738

Tislelizumab-FOLFOX (Tislelizumab dag 1, FOLFOX dag 1, 15, 29)

Kurintervall: 42 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Tislelizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	400 mg	standarddos		
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	Specialspädning	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. Tislelizumab Intravenös infusion 400 mg	x1																				
2. Oxaliplatin Intravenös infusion 85 mg/m^2	x1														x1						
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 400 mg/m^2	x1														x1						
4. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m^2	x1														x1						
5. 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. Tislelizumab Intravenös infusion 400 mg																						
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
Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

FOLFOX kallas även mFOLFOX6 (modifierad FOLFOX6).

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kardiell riskbedömning (överväg 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

amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Villkor och kontroller för administration

Tislelizumab infusionshastighet:

- Om dosen 400mg används den allra första infusionen av tislelizumab ska behandlingen ges på 120 minuter.

- Om dosen 400mg används efter tidigare given behandling med tislelizumab 200 mg var 3:e vecka kan den första infusionen med 400mg ges på 90 minuter.

Om föregående behandling tolererats väl, kan den andra infusionen med 400mg administreras under 60 minuter. Om även den andra infusionen med 400mg tolereras väl kan efterföljande infusioner ges under 30 minuter.

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

Tislelizumab - Använd ett infusionsset med inbyggt eller monterat filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -0,22 mikrometer).

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.

Sjuksköterskekontakt enligt individuell bedömning och lokal rutin. 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: neutrofila >/= 1,5 och TPK >/= 75

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 RCC stöddokument antiemetika kap1.4), antihistamin kan övervägas från kur 1 (enl lokal rutin). Fr om kur 3 (efter totalt 6 FOLFOX behandlingar, dvs ca 3 mån efter oxaliplatinstart) eller vid återintroduktion oxaliplatin: ge fortsatt utökad premedicinering: tabl/inj Betapred 16 mg + antihistamin (tabl Desloratadin 5-10 mg / Cetirizin 10 mg).

Tislelizumab -Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges vid kommande behandlingar.

Baslinjeprover tas varannan - var 3:e vecka:

(tislelizumab-kontroller tas enklast inför varje FOLFOX)

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: ALP, ALAT, bilirubin, LD

albumin, amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Dessa baslinjeprover kontrolleras även en gång per månad, i totalt 6 månader efter avslutad behandling.

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
Tislelizumab dosreduceras inte. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, då också behandling med steroider ska övervägas, se https://fass.se/health/product/20220304000085/smpc och RCC Stöddokument för hantering av biverkningar vid checkpointhämmare.

Oxaliplatin: 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

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.

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Biverkningar

Tislelizumab

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

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. Immunrealterad nefrit finns raporterat sällsynt, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

CNS påverkan	Biverkningskontroll

Immunrelaterad Guilliain-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.

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 gastrointestinal 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 koncentrationsvärde 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.		
Slemhinnetoxicitet		
Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		
Hjärttoxicitet	EKG	
Hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock och EKG-förändringar kan uppträda. Försiktighet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Nytillkomna hjärtbesvär bör dock alltid utredas, oavsett om tidigare hjärtfrisk. Fatala fall har rapporterats. Normal hjärtutredning utesluter inte hjärttoxicitetshändelse, då Troponin, NT-proBNP och EKG inte är säkert tillförlitliga i bedömning av hjärttoxicitet vid fluoropyrimidinbehandlingar. Se referens basfakta.		
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		Kyla
Gul		
Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering.		
Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.		

Fluorouracil Bärbar infusionspump

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré vanligt.		
Slemhinnetoxicitet		
Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		
Hjärttoxicitet	EKG	
Hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock och EKG-förändringar kan uppträda. Försiktighet hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Nytillkomna hjärtbesvär bör dock alltid utredas, oavsett om tidigare hjärtfrisk. Fatala fall har rapporterats. Normal hjärtutredning utesluter inte hjärttoxicitetshändelse, då Troponin, NT-proBNP och EKG inte är säkert tillförlitliga i bedömning av hjärttoxicitet vid fluoropyrimidinbehandlingar. Se referens basfakta.		

Fortsättning på nästa sida

Fluorouracil Bärbar infusionspump (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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** Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering. Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument 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 1.6
Förtydligande i anvisning avs infusionshastighet

Version 1.5
stavfel

Version 1.4
stavfel

Version 1.3
ny antiemetikalänk

Version 1.2
patientinfo tillagd

Version 1.1
Kommentaren under Tislelizumab för lång att kunna importeras. Delar upp den i två kommentarer.

Version 1.0
Regimen fastställdes.