Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

RegimID: NRB-13748

Zolbetuximab-FOLFOX (underhållsdos zolbetuximab 400mg/m2)

Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Zolbetuximab	Intravenös infusion	Specialspädning	3 tim.	400 mg/m^2	kroppsyta		
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. Zolbetuximab Intravenös infusion 400 mg/m^2	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: Hög

Behandlingsöversikt

Infusionshastigheten och därmed infusionstid för zolbetuximab regleras enligt särskilda instruktioner, se nedan.

Zolbetuximab administreras före kemoterapi.

Det saknas stöd för att upprepa laddningsdosen efter längre uppehåll av zolbetuximab. Laddningsdos ges endast en gång (första kuren).

FOLFOX kallas även mFOLFOX6 (modifierad FOLFOX6).

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin samt s-albumin (risk för hypoalbuminemi).

Kardiell riskbedömning, överväg EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

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

Villkor och kontroller för administration
Zolbetuximab administreras alltid före kemoterapi.

Observera! Om infusionstiden för zolbetuximab överskrider den rekommenderade förvaringstiden vid rumstemperatur (se basfakta zolbetuximab) måste behandlingen avbrytas och infusionspåsen kasseras. För att fortsätta behandlingen måste därefter en ny infusionspåse beredas.

Akutberedskap för infusionsrelaterad reaktion inklusive anafylaxi (IRR):

Zolbetuximab - Om patienten reagerat med IRR (grad <3) i samband med zolbetuximab ge premedicinering med antihistamin före nästa kur, exempelvis desloratadin 5 -10mg minst 60 min innan start. Vid IRR grad 3 eller 4 skall zolbetuximab avslutas permanent.

Zolbetuximab ska inte ges vid illamående av måttlig till svår grad (>/= grad 2) före start av infusionen. Graden av illamående och kräkningar förväntas avta vid påföljande behandlingstillfällen efter laddningsdosen.

Oxaliplatin - IRR risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år). För premedicinering se Anvisningar för ordination.

Handläggning i samband med behandling med zolbetuximab underhållsdos 400mg/m2 (referens Klempner et al fig.2):

Se länk: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/zolbetuximab/zolbetuximab-infusionshastighet-400_260126.pdf.

Infusionshastighet och premedicinering justeras baserat på patientens symtom *vid föregående behandlingstillfälle* (se även emetogenicitet nedan):

- *Vid god tolerans* (inget signifikant illamående/kräkning eller IRR) *eller*
- *vid illamående och max en kräkningsepisod* föregående kur:

1. Inled med en starthastighet på maximalt 50mg/m2/timme. Om patienten inte tolererat denna hastighet föregående kur - inled med en lägre starthastighet. Starta med den bäst tolererade, lägsta hastigheten som gavs vid föregående kur.

2. Om inga biverkningar uppstått efter 30-60 minuter på starthastighet - öka infusionshastigheten *gradvis* upp till målnivån 100-200mg/m2/timme.

3. Fortsätt infusionen i den mån biverkningarna tolereras, se hantering av illamående nedan och tabell 2 i https://fass.se/health/product/20230622000070/smpc

4. Dokumentera lägsta tolererade infusionshastighet som referens inför nästa behandling.

- *Vid fler än en kräkningsepisod* föregående kur:

1. Inled med en infusionshastighet lägre än 50mg/m2/tim. Utgå från den bäst tolererade lägsta hastigheten vid föregående kur - inled med halverad hastighet jämfört med denna. *Till exempel, om starthastigheten under föregående kur behövde halveras rekommenderas att kuren därpå starta med en fjärdedel av maximal starthastighet.*

2. Om inga biverkningar uppstått efter 30-60 minuter kan patienten tolerera titrering av infusionshastigheten gradvis upp till den maximalt tolererade infusionshastigheten med sikte på målnivån 100-200mg/m2/timme.

3. Fortsätt infusionen i den mån biverkningarna tolereras, se hantering av illamående nedan och tabell 2 i https://fass.se/health/product/20230622000070/smpc

4. Dokumentera lägsta tolererade infusionshastighet som referens inför nästa behandling.

Hantering av illamående under infusion med zolbetuximab underhållsdos:

- *Vid illamående utan kräkning* - Halvera infusionshastigheten tills illamående avtar. Vid behov, fortsätt halvera hastigheten stegvis för att minska illamåendet. Vid stabil förbättring och om patienten är symtomfri i minst 30-60 minuter kan infusionstakten på försök ånyo gradvis ökas efter tolerans, till målnivå 100-200mg/m2/tim.
- *Vid kräkning* - Pausa infusionen och överväg tillägg med extra i.v. vätska/hydrering (särskilt vid upprepade kräkningar) och /eller "räddningsdos" antiemetika av en klass som inte givits innan behandlingen (t ex metoklopramid, olanzapin, lorazepam). Efter 30-60 minuters paus, vid minskat illamående och tydlig förbättring, återuppta infusionen med halverad infusionshastighet jämfört med den innan paus. Vid behov halvera hastigheten stegvis för att minska illamåendet. Vid stabil förbättring och om patienten är symtomfri minst 30-60 minuter kan infusionstakten på försök ånyo gradvis ökas med sikte på målnivå 100-200g/m2/tim.

Anvisningar för ordination
Blodstatus inkl. neutrofila eller provtagning enligt lokal rutin. Kontroll av vikt och s-albumin rekommenderas under behandlingen.

Villkor inför FOLFOX: Neutrofila >/= 1,5 och TPK >/= 75.

Zolbetuximab - För patienter med kvarvarande magsäck överväg sätta in protonpumpshämmande läkemedel minst 3-7 dagar innan start av kur 1 (laddningsdos) för slemhinneskydd (kan förebygga och minska illamående enligt klinisk erfarenhet).

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

FOLFOX kan ges med Kalciumfolinat 400 mg/m2 eller 200 mg/m2.

Premedicinering oxaliplatin (risk för infusionsrelaterad reaktion, IRR):

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

Om antiemetika givits med minst 8 mg betapred innan zolbetuximabinfusion behöver betapred inte upprepas innan start av FOLFOX samma dag.

Observera! IRR risk ökad efter flera kurer och vid återstart oxaliplatin 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) innan start av oxaliplatin.

När FOLFOX behandlingen ges samma dag som zolbetuximab - dela förslagsvis upp den utökade premedicineringen (kortisondosen): betapred 8mg som antiemetika inför zolbetuximab + betapred 8mg ca 60 min före start av oxaliplatin.

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

Dosjustering rekommendation
Zolbetuximab - Ingen dosminskning rekommenderas. Biverkningar av zolbetuximab hanteras genom minskad infusionshastighet, avbruten infusion och/eller utsättning

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:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-1d/. Om FOLFOX- behandlingen fördröjs och inte hinner startas samma dag som zolbetuximab utan istället planeras dag 2 - ge antiemetika
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-2d/ (med 8 mg betapred dag 2). Ge eventuellt högre dos betapred för att minska IRR risk vid oxaliplatinbehandlingen, se "anvisningar för ordination".

Observera! Behov utökad premedicinering med antiemetika om illamående och /eller kräkning uppstått vid föregående kur:

- *Vid illamående* och *max en kräkningsepisod*föregående kur - ge oförändrad premedicinering eller överväg utökad antiemetika (tillägg med i.v vätska/prehydrering, olanzapin, lorazepam och/eller metoklopramid) innan start.
- *Vid fler än en kräkningsepisod* föregående kur - ge utökad premedicinering med antiemetika genom tillägg av i.v vätska/prehydrering, olanzapin, lorazepam och/eller metoklopramid innan start.

Hos patienter med svårt illamående eller kräkningar trots justering av infusionshastighet för zolbetuximab och eskalering av premedicineringen kan även skopolaminplåster övervägas (se referens).

Övrig information
Patienten ska informeras om att biverkningar med illamående är vanligt under infusion av första kuren zolbetuximab (laddningsdos) och att denna biverkan är ofarlig och övergående, även om kräkningar förekommer.

Patienten bör samtidigt informeras om att risken för illamående samt graden av illamående i regel minskar vid efterföljande kurer.

Om behandling med FOLFOX inte kan startas samma dag som zolbetuximab givits (dag 1) - starta kemoterapin så snart som möjligt inom ca 1 dygn efter avslutad zolbetuximab.

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

Biverkningar

Zolbetuximab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Uppgifter om biverkningar finns endast från kombinationsbehandling med fluoropyrimidin- och platinainnehållande kemoterapi. Substansens egen biverkningsprofil är svårbedömd.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Blodtryck Puls	Akutberedskap
Infusionsrelaterade reaktioner förekommer. Anafylaxi ovanligt.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Neutropeni vanligt.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående och kräkningar mycket vanligt. Antiemetika rekommenderas. Eventuell dosjusteringsbehov, se FASS. Eventuell justering av infusionshastighet, se FASS. Minskad aptit mycket vanligt. Dyspepsi förekommer.		
Övrigt	Blodtryck	
Hypoalbuminemi vanligt. Perifera ödem vanligt. Hypertoni förekommer.		
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.		

Fortsättning på nästa sida

Oxaliplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

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.

Fortsättning på nästa sida

Fluorouracil (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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 Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Gastrointestinal påverkan Diarré vanligt.		
Slemhinnetoxicitet Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		
Hjärttoxicitet 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.	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		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.		

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/

Klempner S.J. et al. Consensus guidance for prevention and management of nausea and vomiting in patients treated with zolbetuximab + chemotherapy
Klempner S.J. et al. Consensus guidance for prevention and management of nausea and vomiting in patients treated with zolbetuximab + chemotherapy: a RAND/UCLA modified Delphi panel study, ESMO Gastrointestinal Oncology, Volume 7, 2025,

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S294981982400092X

Versionsförändringar

Version 1.3
stavfel

Version 1.2
ny antiemetikalänk

Version 1.1
patientinfo tillagd

Version 1.0
Regimen fastställdes.