

Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

Behandlingsavsikt: Adjuvant, Neoadjuvant, Palliativ

Bevacizumab-FLOX

RegimID: NRB-9065

(Bevacizumab-Fluorouracil-Kalciumfolinat-Oxaliplatin)

Översikt

Kurintervall: 14 dagar

Läkemedel

| Substans                        | Admin-istrering      | Spädning                              | Infusion-stid | Grunddos/admtillfälle | Beräk-ningsätt | Maxdos/admtillfälle | Max ack.dos |
|---------------------------------|----------------------|---------------------------------------|---------------|-----------------------|----------------|---------------------|-------------|
| 1. Bevacizumab                  | Intravenös infusion  | 100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min.       | 5 mg/kg               | kroppsvikt     |                     |             |
| 2. Oxaliplatin                  | Intravenös infusion  | 250 ml Glukos 50 mg/ml infusion       | 1 tim.        | 85 mg/m <sup>2</sup>  | kroppsyta      |                     |             |
| 3. Fluorouracil                 | Intravenös injektion |                                       | 3 min.        | 500 mg/m <sup>2</sup> | kroppsyta      |                     |             |
| 4. Kalciumfolinat (vattenfritt) | Intravenös injektion |                                       | 3 min.        | 60 mg/m <sup>2</sup>  | kroppsyta      |                     |             |

Regimbeskrivning

| Dag                                                                             | 1  | 2  | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Ny kur dag 15 |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|---------------|
| 1. Bevacizumab<br>Intravenös infusion<br>5 mg/kg                                | x1 |    |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |               |
| 2. Oxaliplatin<br>Intravenös infusion<br>85 mg/m <sup>2</sup>                   | x1 |    |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |               |
| 3. Fluorouracil<br>Intravenös injektion<br>500 mg/m <sup>2</sup>                | x1 | x1 |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |               |
| 4. Kalciumfolinat (vattenfritt)<br>Intravenös injektion<br>60 mg/m <sup>2</sup> | x1 | x1 |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |               |

Emetogenicitet: Medel

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin. EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.  
Test av DPD-aktivitet rekommenderas för att undvika allvarliga biverkningar av Fluorouracil.

### Villkor och kontroller för administration

Paustiden mellan Fluorouracil och Kalciumfolinat är ungefärlig.

*Bevacizumab* - Akutberedskap för infusionsreaktion. Första infusionerna ges enligt lokala rutiner, alternativt se Basfakta eller FASS.

Inför varje behandling - Blodtryck och urinsticka (proteinuri).

Urinsticka för protein (albumin):

0 till 1+: ge behandling

2 till 3+: se FASS eller lokala riktlinjer vid proteinuri.

### Anvisningar för ordination

Blodstatus inkl. neutrofila. Behandling skjuts upp till neutrofila  $>1,5$  eller TPK  $>75$ .

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

### Dosjustering rekommendation

*Bevacizumab*: Dosreduceras inte. Vid Bevacizumab-relaterade biverkningar (grad 3-4) avslutas behandlingen.

*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/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter=Antiemetikaregim-1-dag->

### Övrig information

Bevacizumab ska tillfälligt sättas ut minst 4 veckor före elektiv kirurgi.

## Biverkningar

| Bevacizumab<br>Observandum                                                                                                                                                                                                                      | Kontroll                  | Stödjande behandling |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>                                                                                                                                                                                                         | Blodtryck<br>Puls         | Akutberedskap        |
| Akutberedskap för infusionsreaktion.                                                                                                                                                                                                            |                           |                      |
| <b>Hematologisk toxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                   |                           |                      |
| I kombination med kemoterapi listas leukopeni, neutropeni och trombocytopeni som vanligt. Osäkra data för monoterapi.                                                                                                                           |                           |                      |
| Ökad risk för blödning, tumörförknippad blödning (framförallt skivepitelcancer lunga), hud och slemhinneblödning.                                                                                                                               |                           |                      |
| <b>Tromboembolism</b>                                                                                                                                                                                                                           | Radiologi                 |                      |
| Kliniska provningar visade ökad risk för tromboemboliska komplikationer (både arteriella och venösa).                                                                                                                                           |                           |                      |
| <b>Hypertoni</b>                                                                                                                                                                                                                                | Blodtryck                 |                      |
| Hypertension vid kombination med kemoterapi vanligt, osäkrare hur frekvens är vid monoterapi.                                                                                                                                                   |                           |                      |
| Behov av adekvat antihypertensiv behandling. Permanent utsättning Bevacizumab om okontrollerbar hypertoni trots behandling, eller vid hypertensiv kris eller hypertensiv encefalopati.                                                          |                           |                      |
| <b>Hjärttoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                           |                           |                      |
| Studier har visat på ökad förekomst hjärtsvikt vid användning av bevacizumab i kombination med kemoterapi. Tidigare behandling med antracykliner och/eller strålning mot thorax kan vara riskfaktorer, se FASS.                                 |                           |                      |
| <b>Njurtoxicitet</b>                                                                                                                                                                                                                            | Njurfunktion<br>U-albumin |                      |
| Proteinuri förekommer, kan nå grad 3-4. Ökad risk möjligt hos hypertensionspatienter. Kontroll av proteinuri med urinsticka rekommenderas innan start och under behandling. Permanent utsättning vid proteinuri av grad 4 (nefrotiskt syndrom). |                           |                      |
| <b>Sämre sårhäkning</b>                                                                                                                                                                                                                         |                           |                      |
| Behandling påbörjas tidigast 28 dagar efter större kirurgiska ingrepp eller då operationssåret helt har läkt.                                                                                                                                   |                           |                      |

Fortsättning på nästa sida

**Bevacizumab (Fortsättning)**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kontroll            | Stödjande behandling |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| <b>CNS påverkan</b><br>PRES (Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom) enstaka fallrapporter finns. Symtomen kan vara kramper, huvudvärk, mentala förändringar, synrubbning, eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. Diagnos kräver bekräftande datortomografi/MR undersökning. Behandla symtom, sätt ut Bevacizumab. | Radiologi           |                      |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Förstoppning, diarré, buksmärtor, stomatit och rektal blödning anges som vanligt vid kombination med kemoterapi. Tarmperforationer finns rapporterade, ökad risk efter tidigare strålning mot området eller inflammatoriska processer i buken. Även fistelbildning finns rapporterat.            | Biverkningskontroll |                      |
| <b>Övrigt</b><br>Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi.                                                                                                                                                                                                                     |                     |                      |
| <b>Extravasering (Grön)</b><br>Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).                                                                                                                                                                                                           |                     |                      |

**Oxaliplatin**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kontroll            | Stödjande behandling            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b><br>Patienter med tidigare allergisk reaktion mot platinaföreningar ska övervakas med avseende på allergiska symtom. Vid anafylaxi avbryts infusionen omedelbart och lämplig behandling sätts in. Återinsättande av oxaliplatin är kontraindicerat. Vid akut laryngofaryngeal dysestesi ges nästa infusion på upp till 6 timmar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Puls<br>Blodtryck   | Akutberedskap<br>Kortikosteroid |
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Blodvärden          | Enligt lokala riktlinjer        |
| <b>Neuropati</b><br>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 symptomdel av denna akuta form är faryngylaryngeal dysestesi med obehag i svalget. Eventuellt behov av förlångsammad infusionshastighet, se FASS.<br><br>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 |                                 |
| <b>Extravasering (Gul)</b><br>Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).<br><br>Uppgifter om rodnad, svullnad, smärta, ibland fördröjd reaktion, uppgifter om 2-3 dagar. Finns enstaka fallrapport om möjlig vävnadsnekros.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                     |                                 |

**Fluorouracil**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kontroll   | Stödjande behandling     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b><br>Diarré vanligt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                          |
| <b>Slemhinnetoxicitet</b><br>Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                          |
| <b>Hjärttoxicitet</b><br>EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | EKG        |                          |
| <b>Övrigt</b><br>DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läkeemedelsverket bör patienter testas för DPD brist före behandlingsstart. Vid partiell brist reducerad dos, vid total brist avstå behandling.<br><br>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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|
| <b>Extravasering (Gul)</b><br>Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).<br>Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering.<br>Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering. |          | Kyla                 |

**Kalciumfolinat (vattenfritt)**

| Observandum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kontroll            | Stödjande behandling |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b><br>Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Biverkningskontroll |                      |
| <b>Övrigt</b><br>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.<br>Kalciumfolinat får inte ges intratekalt.<br>Vid användning som rescuebehandling vid metotrexatbehandling bör kalciummängd per tidsenhet beaktas vid intravenös injektion, vid höga doser (från ca 45 mg/m <sup>2</sup> ) överväg infusion istället för injektion (alternativt byte till Natriumlevofolinat). |                     |                      |
| <b>Övrigt</b><br>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 |                      |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b><br>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.                                                                                                                                                                                                                       |                     |                      |

**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 1.2**

antiemetika

**Version 1.1**

Lagt till patientinformationen

**Version 1.0**

Regimen fastställdes