Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-2136

# Bevacizumab-FOLFOX 14 dagar

(Bevacizumab-Fluorouracil-Kalciumfolinat-Oxaliplatin)
Diagnoskod: C18-C20
Kurintervall: 14 dagar

Översikt

## Läkemedel

| Substans | Administrering | Spädning | Infusionstid | Grunddos/ admtillfälle | Beräkningssätt | 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 | 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 | | 3 min. | 400 mg/m$^2$ | kroppsyta | | |
| 5. Fluorouracil Bärbar infusionspump | Intravenös infusion | | 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. Bevacizumab Intravenös infusion 5 mg/kg | 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:** Medel

## Anvisningar för regimen

**Villkor för start av regimen**
Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin.

EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

**Villkor och kontroller för administration**
Bevacizumab: Första dosen ges som en intravenös infusion på 90 minuter. Om detta tolereras väl, ges den andra dosen på 60 minuter. Om detta tolereras väl, ges följande doser på 30 minuter. Akutberedskap för infusionsreaktion

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**
Denna regim kan ges med Kalciumfolinat 400 mg/m2 eller 200 mg/m2.

Blodstatus inkl. neutrofila. Neutrofila >1,5 och TPK >75.

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

Om samtidig strålbehandling rekommenderas dosreduktion av Fluorouracil till 80 %.

**Dosjustering rekommendation**
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

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

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

# Biverkningar

## Bevacizumab

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi** | Blodtryck<br>Puls | Akutberedskap |
| Akutberedskap för infusionsreaktion. | | |
| **Hematologisk toxicitet** | | |
| 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. | | |
| **Tromboembolism** | Radiologi | |
| Kliniska prövningar visade ökad risk för tromboemboliska komplikationer (både arteriella och venösa). | | |
| **Hypertoni** | 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. | | |
| **Hjärttoxicitet** | | |
| 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. | | |
| **Njurtoxicitet** | 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). | | |
| **Sämre sårläkning** | | |
| Behandling påbörjas tidigast 28 dagar efter större kirurgiska ingrepp eller då operationssåret helt har läkt. | | |
| **CNS påverkan** | Radiologi | |
| 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. | | |

Fortsättning på nästa sida

## Bevacizumab (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Gastrointestinal påverkan** | Biverkningskontroll | |

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.

**Övrigt**

Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi.

**Extravasering**

**Grön**

Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

## Oxaliplatin

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **Akut infusionsreaktion/anafylaxi** | Puls<br>Blodtryck | Akutberedskap<br>Kortikosteroid<br>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 pre-medicinering (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.

Fortsättning på nästa sida

## Kalciumfolinat (vattenfritt) (Fortsättning)

| Observandum | Kontroll | Stödjande behandling |
|---|---|---|
| **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.

**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 Bärbar infusionspump (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. | | |