

## Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-13414

### Bevacizumab-SOX (Bevacizumab - Teysuno (tegafur-gimeracil-oteracil)-Oxaliplatin)

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusions-tid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Bevacizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	7,5 mg/kg	kroppsvikt		
2. Oxaliplatin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	2 tim.	130 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Tegafur, gimeracil, oteracil	Peroral kapsel			25 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Tegafur, gimeracil, oteracil	Peroral kapsel			25 mg/m <sup>2</sup>	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. Bevacizumab Intravenös infusion 7,5 mg/kg	x1																						
2. Oxaliplatin Intravenös infusion 130 mg/m <sup>2</sup>	x1																						
3. Tegafur, gimeracil, oteracil Peroral kapsel 25 mg/m <sup>2</sup>	x1														x1								
4. Tegafur, gimeracil, oteracil Peroral kapsel 25 mg/m <sup>2</sup>		x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2									

**Emetogenicitet:** Medel

#### Behandlingsöversikt

Till patient över 70 år i palliativ situation överväg att ge 80% dos av oxaliplatin och Teysuno, se referens.

### Anvisningar för regimen

#### Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin. Kardiell riskbedömning (överväg EKG) vid anamnes på hjärtsjukdom.

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

**Villkor och kontroller för administration**

Sjuksköterskekontakt efter en vecka första kuren (obs. biverkningar Teysuno), därefter kontakt enligt individuell bedömning och lokal rutin.

*Bevacizumab*: Akutberedskap för infusionsrelaterad reaktion (IRR). 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.

*Oxaliplatin*: Ökad beredskap för IRR. För premedicinering se Anvisningar för ordination nedan.

*Teysono* - om doser glöms bort ska patienten inte kompensera för uteblivna doser.

Tegafur, gimeracil, oteracil Peroral kapsel

Dosering i förhållande till måltid: Tas minst en timme före eller en timme efter måltid

**Anvisningar för ordination**

Blodstatus inkl. neutrofila. Neutrofila  $\geq 1,5$  och TPK  $\geq 75$  för behandlingsstart.

*Oxaliplatin* - kontroll av neuropati. Akut neuropati, vid svåra symtom, förläng infusionstiden till 4-6 timmar.

Premedicinering (risk för 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 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 kortison doser ingår (som premedicinering och i antiemetikaregim) välj den högsta av de olika doserna.

**Dosjustering rekommendation**

*Teysono* - Försiktighet vid nedsatt njurfunktion. Om estimerat GFR 30-49 ml/minut så reducera med 5 mg/m<sup>2</sup>, se FASS.

Har patient haft GI-biverkningar av grad 2 tidigare rekommenderas dosreduktion till 75%.

*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: 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/>

Obs! Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortison doser ingår (som premedicinering, antiemetikaregim) välj den högsta av de olika doserna.

**Övrig information**

Teysono (tegafur, gimeracil, oteracil) kallas också S-1.

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

**Biverkningar**

<b>Bevacizumab Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Blodtryck 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 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.		
<b>CNS påverkan</b>	Radiologi	
PRES (Posterior Reversibel Encefalopati Syndrom) enstaka fallrapporter finns. Symtomen kan vara kramper, huvudvärk, mentala förändringar, synrubbing, eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. Diagnos kräver bekräftande datortomografi/MR undersökning. Behandla symtom, sätt ut Bevacizumab.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	Biverkningskontroll	
Förstoppning, diarré, buksmärta, 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.		
<b>Övrigt</b>		
Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

<b>Oxaliplatin Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	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.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		

Fortsättning på nästa sida

## Oxaliplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Neuropati</b>	Biverkningskontroll	
<p>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.</p> <p>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.</p>		
<b>Extravasering</b>		
<b>Gul</b>		
<p>Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).</p> <p>Uppgifter om rodnad, svullnad, smärta, ibland fördröjd reaktion, uppgifter om 2-3 dagar. Finns enstaka fallrapport om möjlig vävnadsnekros.</p>		

## Tegafur, gimeracil, oteracil

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<p>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.</p>		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	Biverkningskontroll	Loperamid Hydrering
<p>Diarré vanligt. Profylax kan behövas. I övrigt förekommer även kräkningar, illamående och förstoppning.</p>		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	Hydrering
<p>Dehydrering och diarré kan öka risken för njurtoxicitet, vilket bör beaktas vid kombination med njurtoxiska preparat.</p>		
<b>Ögonpåverkan</b>	Biverkningskontroll	
<p>Ökat tårflöde, torra ögon. Symtomlindrande behandling kan behövas.</p>		
<b>Övrigt</b>		
<p>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.</p> <p>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.</p>		

## Referenser

### Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil

Schultz A et al. Fordelaktigt 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/>

### Study metastatic colorectal cancer NORDIC 9

Winther et al. Randomized study comparing full dose monotherapy (S-1 followed by irinotecan)

and reduced dose combination therapy (S-1/oxaliplatin followed by S-1/irinotecan) as initial therapy for older patients with metastatic colorectal cancer: NORDIC 9. BMC Cancer (2017) 17:548.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559862/>

## Versionsförändringar

**Version 1.4**  
STAVFEL

**Version 1.3**  
ny antiemetikalänk

**Version 1.2**

Förtydligande i text premedicinering

**Version 1.1**

patinfo

**Version 1.0**

Regimen fastställdes.