Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-1984

FOLFOX (Fluorouracil-Kalciumfolinat-Oxaliplatin)

Diagnoskod: C18-C20
Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Oxaliplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min.	85 mg/m^2	kroppsyta		
2. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min.	400 mg/m^2	kroppsyta		
3. Fluorouracil	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	400 mg/m^2	kroppsyta		
4. 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	Ny kur dag 15
1. Oxaliplatin Intravenös infusion 85 mg/m^2	x1														
2. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 400 mg/m^2	x1														
3. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m^2	x1														
4. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 2400 mg/m^2	→	→	*												

* Pumpen kopplas bort.

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt
Denna regim kallas även mFOLFOX6 (modifierad FOLFOX6) och det är i regel den som avses när man säger FOLFOX.

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

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 %.

Premedicinering (risk för infusionsrelaterad reaktion, 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 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).

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

Dosjustering rekommendation
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/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.

Biverkningar

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 **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 1.7
stavfel

Version 1.6
stavfel

Version 1.5
ny antiemetikalänk

Version 1.4
Förtydligande i text premedicinering. Justerad villkorsgräns prover.

Version 1.3
Tillägg risk för IRR och premedicinering oxaliplatin.

Version 1.2
antiemetika

Version 1.1
Villkor för start av regimen - lagt till rekommendation test DPD-aktivitet. Lagt till referens.