Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-14751

HIPEC: Irinotekan ip-Flv iv dag1

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Fluorouracil	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	400 mg/m^2	kroppsyta		
2. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	60 mg/m^2	kroppsyta		
3. Irinotekan	Intraperitoneal instillation			500 mg/m^2	kroppsyta	1250 mg	

Regimbeskrivning

Dag	1
1. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m^2	x1
2. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 60 mg/m^2	x1
3. Irinotekan Intraperitoneal instillation 500 mg/m^2	x1

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Behandlingen ges vid ett tillfälle peroperativt. Fluorouracil och calciumfolinat ges endast dag 1.

Observera genomtänkt logistik med läkemedel då flera vårdenheter är inblandade.

Rekommenderad dos irinotekan är 460-500mg/m2 i.p. *Följ lokal rutin för totaldos vid ordination.*

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Kontroll av: Hb, LPK, neutrofiler, TPK, INR, APT-tid, kreatinin, eGFR, elektrolytstatus, leverstatus.

EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

Test av DPD-aktivitet ska göras innan behandling för att undvika allvarliga biverkningar av Fluorouracil. Vid DPD-brist/DPYD mutation anpassas 5-FU dos enligt gällande rekommendationer, se referens.

För att förebygga akut kolinergt syndrom ges alltid atropin 0,25 mg subkutant som premedicinering. Dosen kan vid behov upprepas första dygnet.

Villkor och kontroller för administration
Paustiden mellan Fluorouracil och Kalciumfolinat är ungefärlig. Irinotekan ip ges inom en timme efter fluorouracil iv givits.

Irinotekan 20 mg/ml levereas i 50-ml spruta. (Vid behov, dela upp i två sprutor)

Vätska för peritonealdialys, Natriumklorid 9 mg/ml, uppvärms till ca 42° C. Kirurgisk metod enligt lokal rutin. Vid öppen metod fylls buken upp till ca 1 cm från kanten. Total volym är beroende av patientfaktorer och vilket system som enheten använder, målvärde ger ofta total volym ca 4-5L.

Ordinerad dos irinotekan (ospädd lösning) tillsättes till pumpen för hyperterm intraperitoneal cytostatika (HIPEC)-perfusion när 42° C har nåtts. Cirkulerar under 30 minuter.

Anvisningar för ordination
Observera! Rekommenderad dos irinotekan är 460-500mg/m2 i.p. Följ lokal rutin för totaldos vid ordination.

Irinotekan beställes i totaldos. Fördelas vid behov på två sprutor.

Säkerställ att beredda läkemedel finns på plats när operationen startas. Irinotekan och fluorouracil kan beställas och beredas i god tid (dagar) före behandling för enklare logistik.

Uppföljning med blodprover sker regelbundet enligt lokal rutin i 5-10 dagar efter behandlingen.

Provtagning innefattar: Hb, LPK, neutrofila, TPK, njurclearence (Cystatin C, kreatininclearance eller motsvarande), elektrolytstatus, albumin, leverstatus, INR, APT-tid, CRP.

GCSF: Används vid neutropeni grad >2 dvs neutrofiler </=1 Vid beslut om G-CSF behandling ges i första hand filgrastim. Ges enligt FASS-dosering (0,5 ME/kg/dag= 5 mikrogr/kg/dag). Den första dosen av filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi.

Avsluta filgrastim-behandlingen om LPK > 30.

Dosjustering rekommendation
Individuell klinisk bedömning av samsjuklighet ska göras för ställningstagande till dosjustering.

Om patienten tidigare fått preoperativ cytostatikabehandling - överväg dosreduktion av irinotekan och fluorouracil till 75% av totaldosen.

Överväg dosreduktion (särskilt 5FU) vid måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 31-59 ml/min). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR ≤30 ml/min) dosreducera till 50% eller avstå cytostatikabehandling.

Överväg dosjustering av irinotekan vid nedsatt leverfunktion.

Test av DPD-aktivitet rekommenderas inför ordination. Vid DPD- brist/DPYD mutation anpassas fluorouracil-dosen enligt gällande rekommendationer, se referens

Antiemetika
Antiemetika mot akut och fördröjt illamående förslagsvis Betametason 8 mg iv, palonosetron (Aloxi) 250mg iv. *OBS!* Undvik fosaprepitant/aprepitant (Emend) p ga interaktion med irinotekan.

Biverkningar

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.		

Fortsättning på nästa sida

Fluorouracil (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

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.

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.

Vid användning som rescuebehandling vid metotrexatbehandling bör kalciummängd per tidsenhet beaktas vid intravenös injektion, vid höga doser (från ca 45 mg/m2) överväg infusion istället för injektion (alternativt byte till Natriumlevofolinat).

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.

Irinotekan

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Övrigt

Intraperitoneal instillation, texter baseras på information från små studier, där kombination med iv kemoterapi givits, därav i högsta grad osäkert vad intraperitoneal instillation enskilt orsakar vad det

gäller toxicitet. Dock sker ett litet systemiskt upptag dessutom.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	

Neutropeni, trombocytopeni, anemi vanligt. Oftast grad 1-2, kan nå grad 3.

Infektionsrisk	Biverkningskontroll	

Äldre små studier rapporterar enstaka bukabscess, lunginflammation, urinvägsinfektion och central venkateter infektion.

Nyare små studier rapporterar inte infektioner.

Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Hydrering Loperamid

Diarré, illamående, kräkning och buksmärtor vanligt. Oftast grad 1-2.

Oral mucosit förekommer.Diarré vanligt.

Kolinergt syndrom	Biverkningskontroll	Atropin

Intraperitoneala studier har ej angivit kolinergt syndrom som biverkanshändelser. Systemiskt upptag litet. Kolinergt syndrom inkluderande tidig diarré och en varierande symtombild med svettningar, bukkramper, myos och salivering, vanligt. Injektion Atropin 0,25 mg sc vb.

CAVE tarmobstruktion

Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd.

Fortsättning på nästa sida

Irinotekan (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Patienter som är långsamma metaboliserare av UGT1A1, såsom patienter med Gilberts syndrom löper ökad risk för svår neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan, se FASS.		
Interaktionsbenägen substans Osäkerhet vid intraperitoneal instillation, men vissa interaktioner kan ha betydelse, framför allt de som ger risk för ökad toxicitet. Metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4. Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare och Irinotekan medför risk för ökad exponering av Irinotekan och/eller dess aktiva metabolit och därmed ökade farmakodynamiska effekter och bör därför undvikas. (Exempel på potenta CYP3A4-hämmare är: ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, proteashämmare, klaritromycin, erytromycin, telitromycin.) Samtidig administrering av andra CYP3A4-hämmare (ej potenta) och Irinotekan kan medföra ökad koncentration av Irinotekan och därmed ökad risk för toxicitet. (Exempel på CYP3A4-hämmare är; aprepitant, fosaprepitant, krizotinib och idelalisib) Samtidig administrering av UGT1A1-hämmare och Irinotekan ger risk för ökad exponering av Irinotekans aktiva metabolit, vilket bör beaktas om det ej kan undvikas. (Exempel på UGT1A1-hämmare är: atazinavir, ketokonazol, regorafenib.) Samtidig administrering av neuromuskulära blockerare och Irinotekan ger risk för interaktion eftersom Irinotekan motverkar kolinesterasaktivitet, se FASS.		

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 1.0
Regimen fastställdes för diagnos: Tjock- och ändtarmscancer