

Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-12805

HIPEC: Oxaliplatin ip-Flv iv dag1

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	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. Oxaliplatin	Intraperitoneal instillation			460 mg/m ²	kroppsyta	1150 mg	

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m ²	x1													
2. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös injektion 60 mg/m ²	x1													
3. Oxaliplatin Intraperitoneal instillation 460 mg/m ²	x1													

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

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

Observera genomtänkt logistik med läkemedel då flera vårdenheter är inblandade.

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.

Observans avseende biverkningar vid tidigare given oxaliplatin-behandling.

Villkor och kontroller för administration

Paustiden mellan Fluorouracil och Kalciumfolinat är ungefärlig. Oxaliplatin ip ges inom en timme efter fluorouracil iv givits. Oxaliplatin 5 mg/ml levereras i 50-ml sprutor. Dosen delas upp i 3-4 sprutor.

Vätska för peritonealdialys, Physioneal 40 Glucose vätska 22,7 mg/ml eller 13,6 mg/ml uppvärms till ca 42° C. Vid öppen teknik 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 oxaliplatin (ospädd lösning) tillsättes till pumpen för hyperterm intraperitoneal cytostatika (HIPEC)-perfusion när 42° C har nåtts. Cirkulerar under 30 minuter.

Anvisningar för ordination

Oxaliplatin beställs i totaldos och fördelas i 3-4 sprutor.

Säkerställ att beredda läkemedel finns på plats när operationen startas. Oxaliplatin 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, njurclearance (Cystatin C, kreatininclearance eller motsvarande), elektrolytstatus, albumin, leverstatus, INR, APT-tid, CRP.

G-CSF: 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.

Sluta filgrastim-behandlingen om LPK > 30

Dosjustering rekommendation

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

Riktlinje för dosreduktion vid sänkt njurfunktion: Vid eGFR < 60ml/min överväg ge regimen med 70% av fulldos, vid eGFR </=30ml /min överväg dosreduktion till 50%.

Överväg dosreduktion av Oxaliplatin vid kvarstående oxaliplatinrelaterade biverkningar sedan tidigare behandling.

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, fosaprepitant (Ivemend) 150 mg iv.

Biverkningar

Fluorouracil Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Gastrointestinal påverkan Diarré vanligt.		
Slemhinnetoxicitet Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		
Hjärttoxicitet EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.	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 Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Följ instruktionen för kylbehandling, se stöddokument Extravasering. Smärta, erytem och pigmentering har dokumenterats vid extravasering.		Kyla

Kalciumfolinat (vattenfritt)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.	Biverkningskontroll	

Fortsättning på nästa sida

Kalciumfolinat (vattenfritt) (Fortsättning)**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****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 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.

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 koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.

Oxaliplatin**Observandum****Kontroll****Stödjande behandling****Hematologisk toxicitet**

Noterad vid kombination med Irinotekan vid intraperitoneal instillation, dock vid monoterapi intraperitonealt ej rapporterad svår hematologisk toxicitet.

Gastrointestinal påverkan

Fistelbildning.

Infektionsrisk

Rapporter om djupa abscesser.

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/>

Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Mehta AM et al. Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Int J Pharm. 2015 Feb 1;479(1):23-7.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535649/>

Versionsförändringar**Version 1.2**

Förtydligande DPD rekommendation villkor för start

Version 1.1

Delat upp kommentarer i flödesschema för att kunna importera till cytosos.

Version 1.0

Regimen fastställdes.