Antitumoral regim - Urinblåse- och urinvägscancer

RegimID: NRB-15328

Durvalumab-Cisplatin-Gemcitabin (regimens preoperativa behandlingsfas)

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Durvalumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	1500 mg	standarddos		
2. Gemcitabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1000 mg/m^2	kroppsyta		
3. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	1 tim.	70 mg/m^2	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. Durvalumab Intravenös infusion 1500 mg	x1																					
2. Gemcitabin Intravenös infusion 1000 mg/m^2	x1							x1														
3. Cisplatin Intravenös infusion 70 mg/m^2	x1																					

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Regimen ges x4 kurer neoadjuvant (före kirurgi). Postoperativt fortsätter behandling med regimen "durvalumab var 4:e vecka" under 8 kurer.

Patienter med kroppsvikt på 36 kg eller lägre får viktbaserad dosering av durvalumab: 20 mg/kg

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

- Blodstatus: hemoglobin, trombocyter, leukocyter och neutrofila
- Elstatus (kreatinin, kalium, natrium) albumin, Ca
- Leverprover: ALAT, alkaliskt fosfatas (ALP), bilirubin, LD, amylas
- Tyreoideaprover: TSH, fritt T4
- CRP
- B-glukos
- Troponin T/I, NT proBNP
- Lipider (totalkolesterol, HDL, LDL, triglycerider)
- EKG

Kardiovaskulär riskbedömning ska göras inför start, se RCC stöddokument Bedömning och hantering av biverkningar vid checkpointhämmare.

Hörselkontroll enligt lokal rutin.

Villkor och kontroller för administration
Durvalumab ska administreras före cytostatika.

Durvalumab: Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Sköterskekontakt en vecka efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

Använd inbyggt eller monterat filter (porstorlek 0,2 -0,5 mikrometer).

Cisplatin: Vikt eller diureskontroll. Vid viktökning eller minskad diures, ställningstagande till Furosemid. Vid poliklinisk behandling kan tabletter Furosemid skickas med patienten att ta efter behov.

Anvisningar för ordination
För behandlingsstart neutrofila >1,5, TPK >100

Provtagning inför dag 1:

- Blodstatus: hemoglobin, trombocyter, leukocyter och neutrofila
- Elstatus (kreatinin, kalium, natrium), albumin, Ca
- Leverprover: ALAT, alkaliskt fosfatas (ALP), amylas, bilirubin, LD
- Tyreoideaprover: TSH, fritt T4
- CRP, B-glukos
- *Vid förhöjd kardiovaskulär risk*: Troponin T/I, NT proBNP

Provtagning inför dag 8:

- Blodstatus inkl neutrofila
- S-kreatinin

Provtagning en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling:

- Blodstatus: hemoglobin, trombocyter, leukocyter och neutrofila
- Elstatus (kreatinin, kalium, natrium), albumin, Ca
- Leverprover: ALAT, alkaliskt fosfatas (ALP), amylas, bilirubin, LD
- Tyreoideaprover: TSH, fritt T4
- CRP, B-glukos

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se stöddokumenthttps://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

Cisplatin - Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, Iohexol-, kreatininclearance eller motsvarande).

Riktvärde njurclearance eGFR >60 ml/min/1,73 m2 eller GFR >60 ml/min.

Under behandlingsdygnet ges minst 4 liter vätska. Intravenös posthydrering kan bytas mot dryck.

Gemcitabin - ger ökad strålkänslighet. Minst en veckas fritt intervall mellan infusion och strålbehandling, både före och efter infusionen.

Dosjustering rekommendation
Hematologisk toxicitet

Vid neutrofila <1,5 och/ eller TPK <100 - ställningstagande till dosreduktion. Nivå av dosreduktion avgörs i förhållande till övrig toxicitet. Vid lägre värden överväg att skjuta upp kurstart.

Ställningstagande till G-CSF vid neutropen feber eller uppskjuten kur p.g.a. låga neutrofila hos patienter som i övrigt tolererar behandlingen bra.

Durvalumab dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

Antiemetika
Förslag enligt stöddokument: Dag 1:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-1d/ , Dag 8: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-2a-1-dag.-ondansetron-olanzapin alternativt
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-2b-1d/

Övrig information
Möjligt att dela upp cisplatindosen och istället ge cisplatin 35 mg/m2 dag 1 och 8.

Biverkningar

Durvalumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Monitorering	Akutberedskap
Akut infusionsreaktion har förekommit, dock ej vanligt.		
Infektionsrisk		
Infektioner är vanligt, framför allt övre luftvägsinfektion och pneumoni. Se också under lungtoxicitet.		
Andningsvägar		
Hosta mycket vanligt. Immunmedierad pneumonit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Heshet förekommer. Interstitiell lungsjukdom ovanligt.		
Hudtoxicitet		
Utslag och klåda vanligt. Immunmedierad dermatit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Nattliga svettningar förekommer.		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré och buksmärta vanligt. Förstoppning och nedsatt aptit förekommer. Immunmedierad kolit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden vanligt. Immunmedierad hepatit har rapporterats, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Endokrinologi		
Immunmedierade endokrinopatier finns rapporterade. Hypo- och hypertyreoidism, binjurebarksinsufficiens, diabetes och hypofysit omnämns. Dessa endokrinopatier kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Smärta		
Myalgi /muskelvärk vanligt. Myosit ovanligt, men finns rapporterat.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	
Förhöjt kreatinin förekommer. Immunmedierad nefrit ovanligt, men fallrapporter finns, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Övrigt		
Feber vanligt, perifert ödem /svullnad förekommer.		
Extravasering		
Grön		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Gemcitabin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE strålbehandling		
Minst en vecka ska förflyta efter behandling med gemcitabin innan strålbehandling påbörjas. Risk för ökad toxicitet.		
Andningsvägar	Monitorering	
Pulmonella effekter, ibland allvarliga (lungödem, interstitiell pneumonit och akut lungsvikt (ARDS)) har rapporterats.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Extravasering		
Grön		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider		
Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrotoxicitet.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hörselpåverkan	Hörselkontroll	
Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.		
Neuropati	Biverkningskontroll	
Parestesi, areflexi, störning av proprioception och vibrationssinne finns rapporterat som neuropatiska symtom. Neuropati är relaterad till kumulativ dos, dock finns interindividuella skillnader för vilken sammanlagd dos som ger neuropati. Även efter utsättning kan neuropatin först försämras under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.		
Hög emetogenicitet		Antiemetika
Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		
Extravasering **Gul (Låg koncentration)** Vävnadsretande vid låg koncentration/liten mängd, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada). Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
Extravasering **Röd (Hög koncentration)** Vävnadstoxisk vid hög koncentration (eller stor mängd) (>0,4 mg/ml) -risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat. Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

Referenser

NIAGARA studien
Thomas Powles, M.D., James W.F. Catto, Ph.D., F.R.C.S.(Urol.) Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer; N Engl J Med 2024;391:1773-1786

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2408154#ap1

Versionsförändringar

Version 1.1
Lagt till patientinformation

Version 1.0
Regimen fastställdes för diagnos: Urinblåse- och urinvägscancer