

Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-13413

Bevacizumab-FOLFOXIRI

Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

| Substans | Admini- strering | Spädning | Infusions- tid | Grunddos/ admtillfälle | Beräk- ningsätt | Maxdos/ admtillfälle | Max ack. dos |
|---|------------------------|---|-------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Bevacizumab | Intravenös infusion | 100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 30 min. | 5 mg/kg | kroppsvikt | | |
| 2. Irinotekan | Intravenös infusion | 250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion | 60 min. | 165 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 3. Oxaliplatin | Intravenös infusion | 250 ml Glukos 50 mg/ml infusion | 60 min. | 85 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 4. Kalciumfolinat (vattenfritt) | Intravenös infusion | 250 ml Glukos 50 mg/ml infusion | 60 min. | 200 mg/m ² | kroppsyta | | |
| 5. Fluorouracil Bärbar infusionspump | Intravenös infusion | Ingen spädning | 46 tim. | 3200 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. Bevacizumab Intravenös infusion 5 mg/kg | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Irinotekan Intravenös infusion 165 mg/m ² | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Oxaliplatin Intravenös infusion 85 mg/m ² | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 200 mg/m ² | x1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 3200 mg/m ² | → | → | * | | | | | | | | | | | | |

* Pumpen kopplas bort.

Emetogenicitet: Hög

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Irinotekan är kontraindicerat vid aktiv inflammatorisk tarmsjukdom eller tarmobstruktion.

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus med kreatinin.

Kardiell riskbedömning (övertväg EKG) vid anamnes på hjärtsjukdom.

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

Villkor och kontroller för administration

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.

Irinotekan - Var observant på akut kolinerget syndrom (exempelvis yrsel, svettningar, hypotoni, akut diarré).

Oxaliplatin - Ökad beredskap för IRR, inkl. anafylaktisk reaktion. För premedicinering se Anvisningar för ordination nedan.

Anvisningar för ordination

Blodstatus inkl. neutrofila. Neutrofila $>1,5$ och TPK >75 . Vid behandlingsstart bör GI-biverkningar ha återgått till grad 0-1.

Hög risk för neutropeni. Övertväg g-csf som skydd från kur 1, enligt lokal rutin.

Irinotekan - - premedicinering: ge subkutant Atropin 0,25 mg mot akut kolinerget syndrom 30 minuter före Irinotekan. Dosen kan upprepas.

Oxaliplatin - kontroll av neuropati. Akut neuropati, vid svåra symtom, förläng infusionstiden till 2-6 timmar.

Premedicinering (risk för infusionsrelaterad reaktion, IRR):

Oxaliplatin - Risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år). Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge minst 6 mg Betapred ca 60 min före infusion (sänk inte antiemetikadosen), antihistamin kan övervägas från kur 1 (enl lokal rutin). Fr om kur 6-7 (ca 3 mån efter oxaliplatinstart) eller vid återintroduktion: ge fortsatt utökad premedicinering: Betapred 16 mg (tabl/inj) + antihistamin (tabl Desloratadin 5-10 mg / Cetirizin 10 mg).

Dojustering rekommendation

Bevacizumab dosreduceras inte. Vid *Bevacizumab*-relaterade biverkningar (grad 3-4) avslutas behandlingen.

Irinotekan och *Fluorouracil* - Har patienten haft GI-biverkningar av grad 2 tidigare rekommenderas dosreduktion till 75% av *Irinotekan* och *Fluorouracil*.

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

Vid uttalade parestesier med smärta och /eller funktionsstörning som kvarstår vid start av följande kur, bör *Oxaliplatin* ej ges.

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-1d/> OBS!
Interaktion Irinotekan Apripetant

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

Övrig information

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

Patienten skall informeras om att fördröjd diarré är en vanlig biverkan och erhålla anvisningar och recept på Loperamid.

Fluorouracil ges via bärbar infusionspump avsedd att ges under 46 timmar, t.ex Baxter Infusor eller Homepump.

Biverkningar

| Bevacizumab Observandum | Kontroll | Stödande behandling |
|--|---------------------------|----------------------------|
| Akut infusionsreaktion/anafylaxi | Blodtryck Puls | Akutberedskap |
| Akutberedskap för infusionsreaktion. | | |
| Hematologisk toxicitet | | |
| 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. | | |
| Tromboembolism | Radiologi | |
| Kliniska provningar visade ökad risk för tromboemboliska komplikationer (både arteriella och venösa). | | |
| Hypertoni | 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. | | |
| Hjärttoxicitet | | |
| 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. | | |
| Njurtoxicitet | 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). | | |
| Sämre sårhäkning | | |
| Behandling påbörjas tidigast 28 dagar efter större kirurgiska ingrepp eller då operationssåret helt har läkt. | | |
| CNS påverkan | 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. | | |
| Gastrointestinal påverkan | 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. | | |
| Övrigt | | |
| Osäkra data för monoterapi, biverkningsfrekvenser i FASS inkluderar kombination med kemoterapi. | | |
| Extravasering | | |
| Grön | | |
| Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering). | | |

| Irinotekan Observandum | Kontroll | Stödande behandling |
|---|------------------------|----------------------------|
| Hematologisk toxicitet | Blodvärden | Enligt lokala riktlinjer |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. | | |
| Förhöjt bilirubin ger ökad risk för hematologisk toxicitet. Se levertoxicitetstext. | | |
| CAVE tarmobstruktion | | |
| Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd. | | |
| Kolinergt syndrom | Atropin | |
| Kolinergt syndrom vanligt, inkluderar tidig diarré och en varierande symtombild med svettningar, bukkramper, mios och salivering. Injektion Atropin 0,25 mg ges subkutant profylaktiskt. Dosen kan upprepas. | | |
| Gastrointestinal påverkan | Hydrering Loperamid | |
| Fördröjd diarré vanlig, kan bli uttalad och till och med livshotande. Loperamid ges som behandling, se FASS alternativt lokal instruktion, dock ges inte Loperamid som profylax. | | |
| Levertoxicitet | Leverfunktion | |
| Förhöjda transaminaser och bilirubin förekommer. Förhöjt bilirubin ökar risk för hematologisk toxicitet. Irinotekan ska inte ges till patienter med ett bilirubinvärde >3 gånger det övre normalvärdet. | | |
| Andningsvägar | | |
| Interstitiell lungsjukdom finns rapporterat, ovanligt. Användning av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling samt colony stimulating factors ses som möjliga riskfaktorer för utveckling av interstitiell lungsjukdom. | | |
| Extravasering | | |
| Klassas som irriterande vid extravasering. Spolning av infusionsstället för utspädning. Följ instruktion för lokal behandling med kyla. | | |

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 | | |
| 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, itraconazol, 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: ataznavir, ketokonazol, regorafenib.) | | |
| Samtidig administrering av potenta inducerare av CYP3A4 och Irinotekan medför risk för minskad exponering för Irinotekan och/eller dess aktiva metabolit och därmed minskade farmakodynamiska effekter och bör därför undvikas. (Exempel på potenta CYP3A4- och/eller UGT1A1 inducerare är: rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin eller apalutamid och Johannesört.) | | |
| Samtidig administrering av neuromuskulära blockerare och Irinotekan ger risk för interaktion eftersom Irinotekan motverkar kolinesterasaktivitet, se FASS. | | |

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. | | |
| 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 | | |
| Klassas som 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 Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt. | Biverkningskontroll | |
| 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 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. | Biverkningskontroll | |
| Interaktionsbenägen substans Kalciumfolinat kan minska effekt av anti epileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på anti epileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationer av anti epileptiskt läkemedel. | | |

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 Mukositis (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 Läke medelsverket 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 |

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/>

Versionsförändringar**Version 1.2**

ny antiemetikalänk

Version 1.1

patinfo

Version 1.0

Regimen fastställdes.