

Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-13532

Bevacizumab-SIRI (Bevacizumab-Teysuno (tegafur-gimeracil-oteracil)-Irinotekan)

Diagnoskod: C18-C20

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusions-tid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Bevacizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	7,5 mg/kg	kroppsvikt		
2. Irinotekan	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	225 mg/m ²	kroppsyta		
3. Tegafur, gimeracil, oteracil	Peroral kapsel			25 mg/m ²	kroppsyta		
4. Tegafur, gimeracil, oteracil	Peroral kapsel			25 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. Bevacizumab Intravenös infusion 7,5 mg/kg	x1																					
2. Irinotekan Intravenös infusion 225 mg/m ²	x1																					
3. Tegafur, gimeracil, oteracil Peroral kapsel 25 mg/m ²	x1														x1							
4. Tegafur, gimeracil, oteracil Peroral kapsel 25 mg/m ²		x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2								

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Teysuno (kombinationspreparatet tegafur, gimeracil, oteracil) kallas också S-1.

Till patient över 70 år i palliativ situation överväg att ge 80% dos av irinotekan och teysuno, se referens.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Irinotekan är kontraindicerat vid aktiv inflammatorisk tarmsjukdom eller tarmobstruktion.

Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus inkl kreatinin. EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

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

Villkor och kontroller för administration

Sjuksköterskekontakt efter en vecka första kuren (obs biverkningar teysuno och irinotekan), därefter kontakt enligt individuell bedömning och lokal rutin.

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.

Bevacizumab - Akutberedskap för infusionsreaktion. Första infusionerna ges enligt lokala rutiner, alternativt se Basfakta eller FASS.

Irinotekan - Ökad beredskap för akut kolinerget syndrom (exempelvis yrsel, svettningar, hypotoni, akut diarré).

Teysono - Om första dos ges som kvällsdos dag 1 avslutas med morgondos dag 15. Vid missad dos tas nästa dos enligt ordination, dvs ingen extra dos ska tas.

Tegafur, gimeracil, oteracil Peroral kapsel

Dosering i förhållande till måltid: Tas minst en timme före eller en timme efter måltid

Anvisningar för ordination

Blodstatus inkl. neutrofila, kreatinin. Kontroll av GI-biverkningar.

Neutrofila $\geq 1,5$ och TPK ≥ 75 för behandlingsstart. Vid behandlingsstart bör GI-biverkningar återgått till grad 0-1.

Irinotekan: Premedicinering, ge subkutant Atropin 0,25 mg för att förebygga akut kolinerget syndrom. Om symtom uppstår, ge ytterligare subkutant Atropin 0,25-0,50 mg.

Dosjustering rekommendation

Teysono - Försiktighet vid nedsatt njurfunktion. Om estimerat GFR 30-49 ml/minut så reducera med 5 mg/m², se FASS. Diarré vanligt, se FASS för dosreduktion.

Irinotekan - Försiktighet vid nedsatt leverfunktion. Har pat haft GI-biverkningar av grad 2 tidigare rekommenderas dosreduktion till 75%.

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

Antiemetika

Förslag enligt stöddokument: Dag 1 <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-5a-1-dag.-palonostetron-betametason-olanzapin> fr o m dag 3

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-1/> OBS! Interaktion Irinotekan - Aprepitant (använd inte steg 5b).

Övrig information

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

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

Biverkningar

Bevacizumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Akutberedskap för infusionsreaktion.	Blodtryck Puls	Akutberedskap
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 Kliniska provningar visade ökad risk för tromboemboliska komplikationer (både arteriella och venösa).	Radiologi	

Fortsättning på nästa sida

Bevacizumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hypertoni 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.	Blodtryck	
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 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).	Njurfunktion U-albumin	
Sämre sårläkning Behandling påbörjas tidigast 28 dagar efter större kirurgiska ingrepp eller då operationssåret helt har läkt.		
CNS påverkan 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.	Radiologi	
Gastrointestinal påverkan Förstoppning, diarré, buksmärtor, 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.	Biverkningskontroll	
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	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos. Förhöjt bilirubin ger ökad risk för hematologisk toxicitet. Se levertoxicitetstext.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
CAVE tarmobstruktion Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd.		
Kolinergt syndrom 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.		Atropin
Gastrointestinal påverkan 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.		Hydrering Loperamid
Levertoxicitet 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.	Leverfunktion	
Andningsvägar Interstiell lungsjukdom finns rapporterat, ovanligt. Användning av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling samt colony stimulating factors ses som möjliga riskfaktorer för utveckling av interstiell lungsjukdom.		
Extravasering Klassas som irriterande vid extravasering. Spolning av infusionsstället för utspädning. Följ instruktion för lokal behandling med kyla.		
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.		

Fortsättning på nästa sida

Irinotekan (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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, 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: 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.		

Tegafur, gimeracil, oteracil

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	Biverkningskontroll	Loperamid Hydrering
Diarré vanligt. Profylax kan behövas. I övrigt förekommer även kräkningar, illamående och förstoppning.		
Njurtoxicitet	Njurfunktion	Hydrering
Dehydrering och diarré kan öka risken för njurtoxicitet, vilket bör beaktas vid kombination med njurtoxiska preparat.		
Ögonpåverkan	Biverkningskontroll	
Ökat tårflöde, torra ögon. Symtomlindrande behandling kan behövas.		
Övrigt		
DPD (dihydropyrimidin dehydrogenas) brist leder till ökad toxicitet, med risk för mycket allvarliga eller fatala förlopp. Enligt rekommendationer från Läkemiddelsverket 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.		

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/>

Study metastatic colorectal cancer NORDIC 9

Winther et al. Randomized study comparing full dose monotherapy (S-1 followed by irinotecan)

and reduced dose combination therapy (S-1/oxaliplatin followed by S-1/irinotecan) as initial therapy for older patients with metastatic colorectal cancer: NORDIC 9. BMC Cancer (2017) 17:548.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559862/>

Versionsförändringar

Version 1.2
ny antiemetikalänk

Version 1.1
Patientinfo tillagd

Version 1.0
Regimen fastställdes.