

## Antitumoral regim - Tjock- och ändtarmscancer

RegimID: NRB-2138

### Cetuximab-FOLFOX 14 dagar (Cetuximab-Fluorouracil-Kalciumfolinat-Oxaliplatin)

Diagnoskod: C18-C20

Kurintervall: 14 dagar

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Cetuximab	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	500 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Oxaliplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min.	85 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min.	400 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. Fluorouracil	Intravenös injektion	Ingen spädning	3 min.	400 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
5. Fluorouracil Bärbar infusionspump	Intravenös infusion	Ingen spädning	46 tim.	2400 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		

### Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Cetuximab Intravenös infusion 500 mg/m <sup>2</sup>	x1														
2. Oxaliplatin Intravenös infusion 85 mg/m <sup>2</sup>	x1														
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Intravenös infusion 400 mg/m <sup>2</sup>	x1														
4. Fluorouracil Intravenös injektion 400 mg/m <sup>2</sup>	x1														
5. Fluorouracil Bärbar infusionspump Intravenös infusion 2400 mg/m <sup>2</sup>	→	→	*												

\* Pumpen kopplas bort.

Emetogenicitet: Medel

### Anvisningar för regimen

### Villkor för start av regimen

Kontroll av blod-, leverstatus, kreatinin och elektrolyter speciellt magnesium.

EKG vid anamnes på hjärtsjukdom.

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

### Villkor och kontroller för administration

*Cetuximab* - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion, särskilt vid första infusionen. *Cetuximab i kur 1* bör administreras långsamt, rekommenderad infusionstid är 2 timmar. Därefter är rekommenderad infusionstid 60 minuter. Vid infusionsrelaterade överkänslighetsreaktion sänks infusionshastigheten, se FASS.

Kontroll av blodtryck och puls inför start och 15 minuter efter start av infusion kur 1 och 2.

Kontroll av biverkningar; hudtoxicitet.

*Oxaliplatin* - Akutberedskap för infusionsreaktion (IRR). Risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år). För premedicinering se Anvisningar för ordination.

### Anvisningar för ordination

Blodstatus inkl. neutrofila. Magnesium kontrolleras var 4:e vecka - risk för hypomagnesemi. Neutrofila  $\geq 1,5$  och TPK  $\geq 75$ .

Denna regim kan ges med Kalciumfolinat 400 mg/m<sup>2</sup> eller 200 mg/m<sup>2</sup>.

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

*Cetuximab*- Hudtoxicitet; Profylaktisk användning av perorala tetracykliner (6-8 veckor) och topikal applicering av fuktgivande 1 % hydrokortisonkräm bör övervägas.

### Premedicinering

*Cetuximab* och *Oxaliplatin* - Risk för infusionsrelaterad reaktion, IRR:

Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge kortison och antihistamin, tabl/inj Betapred 8mg + tabl Desloratadin 5-10mg, ca 60 min före start av varje kur,

Observera! IRR risk ökad efter flera kurer oxaliplatin och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år): Fr om kur 6-7 (ca 3 mån efter oxaliplatinstart) eller vid återintroduktion av oxaliplatin: ge fortsättningsvis utökad premedicinering: tabl/inj Betapred 16 mg + antihistamin (tabl Desloratadin 5-10 mg / Cetirizin 10 mg).

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

### Dosjustering rekommendation

*Cetuximab* - Vid allvarliga ( $\geq$  grad 3) fall av hudreaktioner avbryts behandlingen tillfälligt eller permanent, se FASS <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20060320000016#caution>).

*Oxaliplatin*: 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

Kvarstående parestesier med smärta och /eller funktionsstörning: avsluta Oxaliplatin

### Antiemetika

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

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/steg-5b-1-dag/>. Obs! Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering, antiemetikaregim) välj den högsta av de olika doserna.

### Övrig information

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

## Biverkningar

<b>Cetuximab</b> <b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Monitorering	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid
Infusionsrelaterade reaktioner förekommer, kan bli allvarliga.		
<b>Hudtoxicitet</b>	Biverkningskontroll	Mjukgörande hudkräm Solskydd Kortikosteroid Infektionsbehandling/profylax
Hudbesvär mycket vanligt, oftast milda, men uttalade besvär förekommer. Acneliknande utslag mycket vanligt. Utslag, torr hud, klåda och nagelbesvär (exempelvis paronyki/nagelbandsinfektion) vanligt. Enstaka rapporter om allvarliga hudreaktioner. Behov mjukgörande kräm. Undvik solexponering. Överväg profylaktisk tetracykliner och mild kortisonkräm, se FASS. Om uttalade besvär eventuellt uppehåll i behandling, dosjustering eller utsättning, se FASS.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Diarré, illamående och kräkning vanligt.		
<b>Elektrolytrubbning</b>	Elektrolyter	
Hypomagnesemi vanligt. Tros bero på ökad förlust i urin pga att EGFR hämningen skulle kunna påverka återresorptionen av magnesium. Reversibel vid utsättning.		
Hypokalemi till följd av diarré finns rapporterat. Hypokalcemi kan förekomma.		
Kontroll av elektrolyter, eventuellt behov av elektrolyttillförsel.		
<b>Ögonpåverkan</b>	Biverkningskontroll	
Vid tecken på keratit skall ögonläkare konsulteras. Behandling kan behöva avbrytas. Försiktighet hos patienter med anamnes på keratit, ulcerös keratit eller mycket torra ögon.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

<b>Oxaliplatin</b> <b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	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.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Neuropati</b>	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.		

Fortsättning på nästa sida

**Oxaliplatin (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Extravasering</b>		
<b>Gul</b>		
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
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.	Biverkningskontroll	
<b>Övrigt</b>		
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.		
<b>Övrigt</b>		
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.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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.		

**Fluorouracil**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>		
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Diarré vanligt.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b>		
Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		
<b>Hjärttoxicitet</b>		
EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.	EKG	
<b>Övrigt</b>		
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.		
<b>Extravasering</b>		
		Kyla
<b>Gul</b>		
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.		

**Fluorouracil Bärbar infusionspump**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>		
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Diarré vanligt.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b>		
Mukosit (stomatit, esofagit, faryngit, proktit) vanligt.		

Fortsättning på nästa sida

**Fluorouracil Bärbar infusionspump (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hjärttoxicitet</b> EKG förändringar, angina, hjärtinfarkt, arytmier och kardiogen chock kan uppträda.	EKG	
<b>Övrigt</b> 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.		
<b>Extravasering</b>		Kyla
<b>Gul</b> 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.		

**Referenser****Pfeiffer et al. Biweekly cetuximab and irinotecan**

Pfeiffer et al, Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil; Annals of Oncology  
Volume 19, Issue 6, June 2008, Pages 1141-1145.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419415998>

**Tabernero et al Cetuximab every 2 weeks**

Tabernero et al, Administration of cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: an effective, more convenient alternative to weekly administration?; The Oncologist, Volume 13, Issue 2, February 2008, Pages 113–119,

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18305055/>

**Cetuximab-FOLFOX 14 dagar (Cetuximab-Fluorouracil-Kalciumfolinat-Oxaliplatin)**

Jensen et al. Cetuximab plus irinotecan administered biweekly with reduced infusion time to heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer and related RAS and BRAF mutation status. Int J Cancer. 2020 Dec 17.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33336394/>

**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 1.14**  
stavfel

**Version 1.13**  
ny antiemetikalänk

**Version 1.12**  
Förtydligande i text premedicinering

**Version 1.11**  
förtydligande ändring text premedicinering

**Version 1.10**

Justering av text premedicinering, tillägg i anvisningar risk för IRR vid oxaliplatin

**Version 1.9**

premedicinering ändrad (till fr om kur 6)

**Version 1.8**

Anvisningar för ordination ändrad avs premedicinering (oxaliplatin, cetuximab).

**Version 1.7**

antiemetika

**Version 1.6**

antiemetika

**Version 1.5**

Justerat information om cetuximab vid allvarliga hudreaktioner.

**Version 1.4**

uppdaterad länk

**Version 1.3**

Lagt till referens.

**Version 1.2**

Villkor för start av regimen - lagt till rekommendation test av DPD-aktivitet.

**Version 1.1**

Lagt till referenser.