

Regional rutin

Kalciumfolinat vid bristsituation

Bakgrund

Kalciumfolinat (leukovorin) potentierar effekten av intravenöst administrerat fluorouracil (5-Fu), i synnerhet när 5-Fu ges som injektion (bolus). Trots bristande stöd i farmakokinetiska modeller talar kliniska data för att kalciumfolinat även potentierar effekten av 5-Fu när 5-Fu ges som infusion, detta är mest studerat när infusion har givits på 24 h. Det har varit svårt att påvisa ett dos-respons-samband i dosering av kalciumfolinat för att potentiera intravenöst 5-Fu.

Vid 5-Fu i bolusinjektion har dosen kalciumfolinat traditionellt i VGR varit 50–60 mg/m². När det gäller behandling med både bolusinjektion och infusion av 5-Fu har dosen kalciumfolinat varit 200 eller 400 mg/m². De behandlingsscheman som kombinerar 5-Fu bolus och infusion har en infusionstid på antingen 24 eller 46 h. Vid behandling med infusion 5-Fu på 24 h ges kalciumfolinat i dosen 200 mg/m² och i scheman med 46 h-infusion med 5-Fu är angiven dos kalciumfolinat 400 mg/m².

Flera regioner i Sverige använder doseringen kalciumfolinat 200 mg/m² även vid 46h-infusion. I nationella regimbiblioteket används dosen 400 mg/m² såsom angivet i det så kallade modifierade FOLFOX6-schemat och som används på flera indikationer inom behandling av gastrointestinal (GI) cancer. Under anvisningar för ordination i dessa regimer på Kunskapsbanken finns dock angivet att ”denna regim kan ges med kalciumfolinat 400 mg/m² eller 200 mg/m²”.

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusion	Grunddos/adm.tillfälle
Oxaliplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min	85 mg/m ²
Kalciumfolinat (vattenfritt)	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	60 min	400 mg/m ²
Fluorouracil	Intravenös injektion		3 min	400 mg/m ²
Fluorouracil (bärbar infusionspump)	Intravenös infusion		46 h	2 400 mg/m ²

Tabell 1. Modifierat FOLFOX6-schema (mFOLFOX6, benämns FOLFOX i klinisk praxis)

Att kombinera bolus 5-Fu och 5-Fu i infusion bygger på forskning som visar att de två sätten att ge 5-Fu i prekliniska modeller tycks utöva sin effekt genom olika mekanismer och nå olika tumörcellspopulationer, och därmed också motverka tidig resistens. Klinisk har det dock varit svårare att visa tydlig effektskillnad vid infusionsbehandling om bolus ges eller ej. Exempelvis används ett modifierat schema utan bolusdelen av 5-Fu vid adjuvant syftande kemoterapi efter pancreascancer-resektion (mFOLFIRINOX), men med bibehållande av kalciumfolinat med tanke på dess potentierande effekt även vid enbart infusion.

Vid peroral 5-Fu behandling (kapecitabin, S-1) behövs inget tillskott av kalciumfolinat. Dock finns det både relativa och absoluta kontraindikationer mot peroral behandling. Patientfaktorer relaterade till njurfunktion eller svårigheter att ta perorala preparat som gör att iv-behandling måste ges. Det finns också behandlingsindikationer där iv behandling är att föredra, framför allt när 5-Fu baserade behandlingar ska kombineras med vissa biologiska läkemedel, eller när största möjlighet till tumörkrämpning (respons) eftersträvas såsom vid så kallad konverteringsbehandling.

Detta förslag till riktlinje vid kalciumfolinatbrist baseras på följande grundantaganden:

- Kalciumfolinat har en potentierande och biverkningsmodulerande effekt som är särskilt viktig i samband med bolus-administrering av iv 5-Fu.
- Kalciumfolinat har en potentierande effekt även vid enbart infusionsbehandling med 5-Fu.

- Doseringen av kalciumfolinat idag är inte baserad på ett dos-effekt samband.
- Bolus 5-Fu kan vid behov utelämnas i FOLF/FOLFOX/FOLFIRI-regim utan större konsekvenser för effekt men däremot med minskade biverkningar till följd (diarré och benmärgshämning).
- Alla behandlingssituationer är inte lämpade för att skifta iv 5-Fu till peroralt 5-Fu på grund av både patientfaktorer och behandlingens indikation.

Arbetsbeskrivning

Styrkan i behandlingsindikationen för intravenöst 5-Fu (och därmed kalciumfolinat) kan delas in i tre kategorier:

Kategori A

Intravenöst fluorouracil bör eller kan inte ersättas med peroral form och utelämnande av kalciumfolinat i det aktuella behandlingsschemat bör inte göras.

Exempel:

All behandling där 5-Fu ingår och som ges i konverteringssyfte (exempelvis FOLFIRINOX preoperativt gränsresektabel pancreascancer).

Perioperativ behandling vid magsäckscancer.

Neoadjuvant/Adjuvant behandling vid kolorektal cancer med medelhög eller hög risk och där peroralt baserad behandlingsregim inte går att ge med bibehållen önskad dosintensitet.

Behandling där det föreligger kurativ behandlingsindikation för 5-Fu och där patienten har en njurfunktion understigande GFR på 50 ml/min eller inte kan inta 5-Fu peroralt.

Kategori B

Intravenöst fluorouracil är att föredra men utelämnande av kalciumfolinat, alternativt ett skifte till peroral form av 5-Fu bedöms inte i avgörande grad påverka patienten negativt.

Exempel:

Vid palliativ behandling där intravenöst 5-Fu ingår i "backbone" och där tillägg ges i form av biologiska läkemedel, exempelvis EGFR-hämmare, VEGF-hämmare och immunterapi.

Behandling där det föreligger palliativ behandlingsindikation för 5-Fu och där patienten har en njurfunktion understigande GFR på 50 ml/min eller inte kan inta 5-Fu peroralt.

Kategori C

Intravenöst fluorouracil kan skiftas till peroral form.

Exempel:

Adjuvant/neoadjuvant/palliativ behandling vid gastrointestinal cancer som inte ingår i kategori A eller B, och där behandlingsregim baserat på peroralt fluoropyrimidin går att ge med bibehållen önskad dosintensitet.

Bristssituationen avseende kalciumfolinat kan delas in i flera nivåer:

- | | |
|---------------|---|
| Nivå 0 | Grundnivå utan akut brist på kalciumfolinat. |
| Nivå 1 | Tillgång till kalciumfolinat till de flesta av de planerade behandlingarna. |
| Nivå 2 | Tillgång men bara till en minoritet av de planerade behandlingarna. |
| Nivå 3 | Total brist på kalciumfolinat. |

[Aktuell](#) bristnivå kan hämtas via sortimentsrådet.

Rekommendation för dosering av kalciumfolinat vid behandling av GI-cancer

Indikation	Dosering av kalciumfolinat vid bristsituation				
	Kategori	Nivå 0	Nivå 1	Nivå 2	Nivå 3
A		Vid schema med 5-Fu infusion 24–46 h doseras kalciumfolinat 200–400 mg/m ² , maxdos 400 - 800 mg.	Vid schema med 5-Fu infusion 24–46 h doseras kalciumfolinat 100 mg/m ² , maxdos 200 mg.	Vid schema med 5-Fu infusion 24–46 h doseras kalciumfolinat i fast dos 100 mg.	Ge annat leukovorin-preparat.
		Vid bolusinjektion med 5-Fu doseras kalciumfolinat 60 mg/m ² .	Vid bolusinjektion med 5-Fu doseras kalciumfolinat 60 mg/m ² , maxdos 100 mg.	Vid bolusinjektion med 5-Fu doseras kalciumfolinat i fast dos 50 mg.	Ge annat leukovorin-preparat.
B		Vid schema med 5-Fu infusion 24–46 h doseras kalciumfolinat 200–400 mg/m ² , maxdos 400 - 800 mg.	Vid schema med 5-Fu infusion 24–46 h doseras kalciumfolinat i fast dos 100 mg.	Vid schema med 5-Fu infusion 24–46 h doseras kalciumfolinat i fast dos 50 mg.	Avstå kalciumfolinat och avstå annat leukovorin-preparat.
		Vid bolusinjektion med 5-Fu doseras kalciumfolinat 60 mg/m ² .	Vid bolusinjektion med 5-Fu doseras kalciumfolinat 60 mg/m ² , maxdos 100 mg	Vid bolusinjektion med 5-Fu doseras kalciumfolinat i fast dos 50 mg.	Avstå kalciumfolinat och avstå annat leukovorin-preparat.
C		Vid schema med 5-Fu infusion 24–46 h doseras kalciumfolinat 200–400 mg/m ² , maxdos 400 - 800 mg. Vid bolusinjektion med 5-Fu doseras kalciumfolinat 60 mg/m ² .	Skifte till per oral fluoropyrimidin. (kapecitabin/S-1)	Skifte till per oral fluoropyrimidin. (kapecitabin/S-1)	Skifte till per oral fluoropyrimidin. (kapecitabin/S-1)

Tabell 2. Med "infusionsschema" avses schema som innehåller infusion av 5-Fu med eller utan bolus. Med "enbart bolus" avses Nordisk FLV, det vill säga helt utan infusion.

Innehållsansvarig
Samordningsråd onkologi

Relaterad information

[Arbetsgrupp RMR Kalciumfolinat vid bristsituation.](#)

Machover D et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Oncol.* 1986 May;4(5):685-96. doi: 10.1200/JCO.1986.4.5.685. PMID: 3517242.

Piedbois P, Buyse M. What can we learn from a meta-analysis of trials testing the modulation of 5-FU by leucovorin? Advanced Colorectal Meta-analysis Project. *Ann Oncol.* 1993;4 Suppl 2:15-9. doi: 10.1093/annonc/4.suppl_2.s15. PMID: 8353100.

Ragnhammar P, Blomgren H. How to optimize the effect of 5-fluorouracil modulated therapy in advanced colorectal cancer. *Med Oncol.* 1995 Sep;12(3):187-201. doi: 10.1007/BF01571196. PMID: 8852401.

Blomgren H et al. Dual effects of folinic acid in 5-fluorouracil induced killing of human tumor cell lines in vitro. *Anticancer Res.* 1996 Sep-Oct;16(5A):2713-7. PMID: 8917376.

Mackean MJ et al. Bolus/infusional 5-fluorouracil and folinic acid. A report on two prospective, consecutive phase II studies with 5-fluorouracil dose escalation. *Br J Cancer.* 1998 May;77(9):1480-6. doi: 10.1038/bjc.1998.243. PMID: 9652765; PMCID: PMC2150187.

Ychou, M. et al, (1998). A Prospective Randomized Study Comparing High- and Low-Dose Leucovorin Combined With Same-Dose 5-Fluorouracil in Advanced Colorectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 21 (3), 233-236.

Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet.* 2000 May 6;355(9215):1588-96. PMID: 10821362.

Köhne CH et al. European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 15;21(20):3721-8. doi: 10.1200/JCO.2003.11.122. Epub 2003 Sep 8. PMID: 12963704.

Shank BR et al, Effects of the leucovorin shortage: Pilot study investigating cost, efficacy, and toxicity comparison of low fixed-dose versus body surface area-adjusted leucovorin dosing in patients with resectable colon or metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2017 Apr;23(3):163-172. doi: 10.1177/1078155215624262. Epub 2016 Jul 8. PMID: 26763004.

Reynolds J et al, High- versus low-dose leucovorin in the modified FOLFOX6 regimen for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2017 Apr;23(3):173-178. doi: 10.1177/1078155215623085. Epub 2016 Jun 22. PMID: 26786027.

Basilio A et al. Impact of empirically eliminating 5-fluorouracil (5-FU) bolus and leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line treatment with mFOLFOX6. *Journal of Clinical Oncology* Volume 38 (2020) suppl15_4022.

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Tran K, Walter M. Leucovorin Dosing for Gastrointestinal Cancer: CADTH Health Technology Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Dec. Report No.: RC1518. PMID: 38301056.

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Västra Götalandsregionen

Innehållsansvar: Mats Perman, (matpe2), Överläkare

Granskad av: Lena Solitander, (lenso10), Sjuksköterska

Godkänd av: Andreas Hallqvist, (andha16), Verksamhetschef

Dokument-ID: SSN11800-2140136717-898

Version: 1.0

Giltig från: 2025-11-18

Giltig till: 2027-11-18