

Antitumoral regim - Urinblåse- och urinvägscancer

Behandlingsavsikt: Neoadjuvant, Palliativ

RegimID: NRB-405

M-VAC 14 (Cisplatin-Doxorubicin-Metotrexat-Vinblastin)

Kurintervall: 14 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Metotrexat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	30 mg/m ²	kroppsyta		
2. Vinblastin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	3 mg/m ²	kroppsyta	10 mg	
3. Doxorubicin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	30 mg/m ²	kroppsyta		550 mg/m ²
4. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	70 mg/m ²	kroppsyta		
5. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Ny kur dag 15
1. Metotrexat Intravenös infusion 30 mg/m ²	x1														
2. Vinblastin Intravenös infusion 3 mg/m ²		x1													
3. Doxorubicin Intravenös infusion 30 mg/m ²		x1													
4. Cisplatin Intravenös infusion 70 mg/m ²		x1													
5. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg				x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1	x1			

Emetogenicitet: Hög

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Hörselkontroll, blodstatus inkl. neutrofila, elektrolyter och leverstatus.

Inför kur 1 - kontroll av clearance (cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

Efterföljande kurer: Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearansbestämning enligt lokal metod (Cystatin C, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

Villkor och kontroller för administration

Under andra behandlingsdygnet ges minst 4 liter vätska.

Vikt, vid viktökning > 2 kg ges furosemid.

Anvisningar för ordination

G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 4 i 6-10 dygn eller tills LPK >10.

Eventuellt kan kalciumfolinat ges enligt FASS för att minska slemhinnetoxicitet.

Dosjustering rekommendation

LPK 2,0-2,9 och/eller TPK 50-75 och/eller neutrofila 1,0-1,5 – ge 50 % av dosen för Metotrexat, Vinblastin, Doxorubicin och 75 % av dosen för Cisplatin.

LPK < 2,0 och/eller TPK < 50 – behandlingen uppskjutes.

Om GFR 45-59 ml/min/1,73 m², dela Cisplatindosen på 2 dagar.

Om GFR < 45 ml/min/1,73 m², hydreras patienten under max 2 dygn. Om ingen förbättring av GFR ges inte denna behandling.

Övrig information

Vinblastin och doxorubicin är blandbara i samma infusion.

Doxorubicin färgar urinen röd.

Biverkningar

Metotrexat Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Infektionsrisk Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
Njurtoxicitet	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkonzentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkaliserings av urin (håll U-pH ≥7 genom natriumbikarbonat tillförsel, vilket ökar utsöndring av metotrexat). Kalciumfolinat eller Natriumlevofolinat som rescuebehandling, följ regiminstruktioner för doser, tidpunkter för start av rescue och administrationsätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.		
Slemhinnetoxicitet Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
Gastrointestinal påverkan Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.		
Levertoxicitet Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymerna förekommer, men kroniska skador kan uppstå även utan förhöjningar på enzymer. Kroniska skador är dock vanligast vid långtidsbehandling med Metotrexat. Undvik andra levertoxiska intag samtidigt så som azatioprin, sulfasalazin och alkohol.		
Andningsvägar Interstitiell pneumoni och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
Vätskeretention	Vikt	
Tas upp i, men elimineras långsamt från vätskeansamlingar (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till starkt ökad (terminal) halveringstid och oväntad toxicitet, varför dränering av signifikant vätskeansamling rekommenderas.		
Hudtoxicitet Viss risk för fototoxicitet, undvik solarium och direkt solljusexponering. Strålningsdermatit och solbränna kan förvärras (eller återkomma som så kallade recallreaktioner). Psoriasisutslag kan förvärras av UV-ljusbestrålning och samtidig Metotrexatbehandling. Allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterade efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.		

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Graviditetsvarning Metotrexat orsakar embryotoxitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
Interaktionsbenägen substans Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information. Samtidig administrering av icke steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem. Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat. Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion. Salicylater, fenylbutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		
Extravasering Grön Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Vinblastin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Akut bronkospasm och/eller andnöd, ovanligt, risk störst vid kombination med mitomycinadministrering, då även omnämnd fördröjd reaktion.		Akutberedskap
Hematologisk toxicitet Leukocytopeni vanligt. Trombocytopeni och anemi förekommer. Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet. Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Gastrointestinal påverkan Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder. Illamående och kräkningar förekommer. Stomatit ovanligt, men kan bli uttalad, reversibel.		
Levertoxicitet Dosreduktion bör ske om hyperbilirubinemi (>51 mikromol/l).	Leverfunktion	
Neuropati Perifer neuropati finns rapporterat, oftast reversibelt.	Biverkningskontroll	
Övrigt Partiell eller total dövhet, ovanligt. Försiktighet om kombination med andra ototoxiska substanser som cisplatin och karboplatin.		
Starkt vävnadsretande Endast intravenös administrering. Intratekal administrering kan vara fatal.		
Extravasering Röd		Värme Hyaluronidas
Vävnadstoxisk, risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Central infarkt rekommenderas. Räknas som vesicant non DNA binding. Tillhör vinkaalkaloider. Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering. Överväg lokal behandling med Hyaluronidas.		
Interaktionsbenägen substans Metaboliseras via CYP3A. Samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar CYP3A kan öka koncentration av vinkaalkaloiden och därmed ge allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dem. Samtidig administrering av mitomycin kan ge ökade biverkningar, framför allt andnöd/bronkospasm.		

Doxorubicin		
Observandum	Kontroll	Stödande behandling
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hjärttoxicitet Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt. Kan uppstå sent i behandlingen eller lång tid efteråt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (additiv toxicitet). Kumulativ dos på 550mg/m ² bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på LVEF (vänsterkammarmfunktion) bör finnas, eventuell upprepade mätningar, om symtom på försämrad LVEF överväg avbrytande av behandling.	Hjärtfunktion	
Gastrointestinal påverkan Mucosit/stomatit förekommer. Illamående, kräkningar och diarré förekommer.		
Levertoxicitet Förhöjda levervärden finns rapporterat. Eventuellt dosreduktionsbehov utifrån bilirubinvärde, se FASS.	Leverfunktion	
Tumörlyssyndrom Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lyses av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.	Urat	Hydrering Allopurinol
Starkt vävnadsretande Antracykliner skall ges via central infart.		
Extravasering Röd		Kyla Dexrazoxan DMSO
Vävnadstoxisk - risk för nekros (hög risk för vävnadsskada). Vid behov följ instruktion för kylbehandling, se stöddokument Extravasering. Vid konstaterad extravasering av antracykliner överväg behandling med Dexrazoxan (Savene), se regim Dexrazoxan. Eventuell kylbehandling som startats i väntan på Dexrazoxan skall avslutas minst 15 minuter före Dexrazoxan påbörjas. Om Dexrazoxan helt saknas, eller inte kan startas inom 6 timmar, överväg DMSO behandling, se stöddokument Extravasering.		

Cisplatin		
Observandum	Kontroll	Stödande behandling
CAVE aminoglykosider Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiella kumulativ nefrototoxicitet.		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hörselpåverkan Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
Neuropati 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 försämrats under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.	Biverkningskontroll	
Njurtoxicitet Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
Hög emetogenicitet Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika
Extravasering Gul (Låg koncentration) Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		

Fortsättning på nästa sida

Cisplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Extravasering		
Röd (Hög koncentration)		
Vid hög koncentration(eller stor mängd) (uppgiven koncentration >0,4 mg/ml) klassad som vävnadstoxisk med risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).		
Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat.		
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

Filgrastim

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Andningsvägar		
Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i förening med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andningssvikt (ARDS).		
Smärta		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		
Övrigt		
Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.		
Kapillärläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration.		
Mjältruptur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk		
Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

Referenser**Sternberg 20HD-MVAC 202001**

Sternberg et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924.

Journal of Clinical Oncology (2001) Vol 19, No 10: pp 2638-2646.

www.regimbiblioteket.se/dokument/Sternberg%20HD-MVAC%202001.pdf

Versionsförändringar**Version 1.4**

lagt kommentar under Granskning

Version 1.3

Dosreduktion rekommendation - kompletterat med neutrofila 1,0-1,5 där det står LPK 2.0-2,9 och TPK 50-75.

Version 1.2

Lagt in maxdos för Vinblastin 10 mg.

Lagt in information under "Dosreduktion rekommendation" hämtat från Cytostatikamanualen, M-VAC accelererad, daterad 2012 03 20/MJ.

Version 1.1

lagt till patientinfo