

## Antitumoral regim - Urinblåse- och

Behandlingsavsikt: Neoadjuvant, Palliativ

urinvägscancer

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

C65-C68

Kurintervall: 14 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	Grunddos/admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/admtillfälle	Max ack. dos
1. Metotrexat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	30 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
2. Vinblastin	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	5 min.	3 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta	18,5 mg/m <sup>2</sup>	
3. Doxorubicin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	30 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		550 mg/m <sup>2</sup>
4. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	2 tim.	70 mg/m <sup>2</sup>	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	x1														
2. Vinblastin		x1													
3. Doxorubicin		x1													
4. Cisplatin		x1													
5. Filgrastim				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 &gt; 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 &gt;10.

Eventuellt kan kalciumfolinat ges enligt FASS för att minska slemhinnetoxicitet.

## Övrig information

Vinblastin och doxorubicin är blandbara i samma infusion.

Doxorubicin färgar urinen röd.

## Biverkningar

<b>Metotrexat Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Njurtoxicitet</b>	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
Vid höga doser (>100 mg) metotrexat: Hydrering. U-pH skall hållas >7 (natriumbikarbonat tillförsel) vilket ökar utsöndring metotrexat. Följ serum-kreatinin och metotrexatkoncentration. Kalciumfolinat ges 15 mg peroralt eller intravenöst var 6:e timme tills koncentrationen metotrexat under toxisk dos. Om svår toxicitet ges kalciumfolinat kontinuerligt intravenöst. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.		
<b>Slemhinnetoxicitet</b> Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterat, sällsynt.		
<b>Andningsvägar</b> Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
<b>Vätskeretention</b> 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.		
<b>Hudtoxicitet</b> 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-ljusbehandling 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.		
<b>Levertoxicitet</b> Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymers 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.		
<b>Infektionsrisk</b> Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
<b>Graviditetsvarning</b> Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> 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).		

<b>Vinblastin Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
<b>Neuropati</b>	Biverkningskontroll	
Både akut övergående neuropati och risk för kumulativ bestående neurotoxicitet.		
<b>Starkt vävnadsretande</b>		

Fortsättning på nästa sida

**Vinblastin (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Levertoxicitet</b> Vid nedsatt leverfunktion eventuell dosreduktion, se FASS alternativt respektive vårdprogram.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Förstoppning vanligt. Överväg profylaktiska åtgärder.		

**Doxorubicin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hjärttoxicitet</b> Risk för antracyklininducerad kardiomyopati med hjärtsvikt som följd. Kan uppstå sent i behandlingen eller flera månader efteråt. Risken ökar vid tidigare hjärtsjukdom, strålbehandling mot del av hjärtat eller tidigare behandling med andra antracykliner eller antracenedioner (trolig additiv toxicitet). Kumulativ dos på 550mg/m <sup>2</sup> bör ej överstigas, vid strålbehandling mot mediastinum eventuellt lägre. Utgångsvärde på vänsterkammarmfunktion bör finnas.	Hjärtfunktion	
<b>Starkt vävnadsretande</b> Vid extravasering finns antidoten dexrazoxan (Savene) som kan användas. Infusioner ges under tre konsekutiva dagar. Första behandlingen ska startas inom sex timmar efter extravaseringen.		
<b>Tumörllyssyndrom</b> Hyperurikemi 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	Allopurinol Hydrering
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos enligt vårdprogram eller lokala instruktioner	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

**Cisplatin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CAVE aminoglykosider</b> Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiella kumulativ nefrotoxicitet.		
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hörselpåverkan</b> Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
<b>Neuropati</b> 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	
<b>Njurtoxicitet</b> Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
<b>Hög emetogenicitet</b> Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

**Filgrastim**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Andningsvägar</b> 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).		
<b>Smärta</b> Skelettsmärta, ryggsmärta, smärta i extremiteter och muskuloskeletal smärta är vanliga biverkningar.		Paracetamol

Fortsättning på nästa sida

**Filgrastim (Fortsättning)****Observandum****Kontroll****Stödjande behandling**

---

**Övrigt**

Sällsynta fall av aortit har rapporterats. Uppmärksamhet på symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.

---

**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](http://www.regimbiblioteket.se/dokument/Sternberg%20HD-MVAC%202001.pdf)

**Versionsförändringar****Version 1.1**

lagt till patientinfo