

Moederprotocol

Carfilzomib, lenalidomide, dexamethason – recidief multipel myeloom- hematologie

Indicatie:

Recidief multipel myeloom, behandeling buiten studieverband.

Contra-indicaties:

- Gebruik van lenalidomide wordt ontraden bij patiënten die eerder ernstige huiduitslag of een allergische reactie kregen bij gebruik van thalidomide, vanwege een kruisreactie tussen thalidomide en lenalidomide.
- Ernstige leverchemiestoornissen (> 3 maal ULN).
- eGFR < 15 ml/min.

Opzet van de kuur/ informatie over de kuur:

Aantal cycli (maximaal) en cycluslengte, kuurdagen en plaats van behandeling van kuurdagen in de cyclus:
Kuren worden in principe poliklinisch toegediend, iedere 28 dagen, tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit.

Moment van tumorevaluatie:

Elke drie kuren responsevaluatie. In principe wordt hierbij gevaren op het M-proteïne gehalte en/of lichte keten gehalte, tenzij er sprake is van een oligo- of non-secreting multipel myeloom. In het laatste geval wordt aangeraden de aangedane bot- of extramedullaire laesies met beeldvorming te vervolgen.

Behandeling in studieverband?

Nee

(Internet) Link:

- Cytostatica calamiteiten (crash kaart)
- Kwadraet AMC
- Kwaliteitsnet VUmc

Synoniemen :

Lenalidomide, revlimid, Carfilzomib, CRD, multipel myeloom, MM

Kuurvoorwaarden voor start behandeling/ dosis reductie schema:

- ANC $\geq 0.75 \times 10^9/L$ (eventueel middels G-CSF)
- Trombocyten $\geq 30 \times 10^9/L$

Dosisaanpassing lenalidomide bij nierfunctiestoornis

Renal function (CrCl)	Lenalidomide dose
Mild (CrCl \geq 50 ml/min)	25 mg once a day (full dose)
Moderate (CrCl \geq 30 to $<$ 50 ml/min)	10 mg once a day Dose may be escalated to 15 mg once a day after 2 cycles if patient is not responding to treatment
Severe (CrCl $<$ 30 ml/min, <u>not</u> requiring dialysis)	15 mg once per 48 hrs.
ESRD (CrCl $<$ 30 ml/min, requiring dialysis)	5 mg once daily. On the day of dialysis lenalidomide will be administered following dialysis

Dosisaanpassingen bij trombocytopenie

Lenalidomide		Carfilzomib	
When platelets	Recommended action	When platelets	Recommended action
Fall to $<$ 30 x 10 ⁹ /L	Hold dose, follow CBC weekly Hold prophylactic anticoagulation until platelets return to \geq 30 x 10 ⁹ /L, then resume at 1 dose decrement	If platelets 10-30 x 10 ⁹ /L without evidence of bleeding	Maintain full dose
		If evidence of bleeding or platelets $<$ 10 x 10 ⁹ /L	Hold dose until platelets return to \geq 10 x 10 ⁹ /L and/or bleeding is controlled, then resume at full dose
For each subsequent drop to $<$ 30 x 10 ⁹ /L	Hold dose, follow CBC weekly, hold prophylactic anticoagulation until platelets return to \geq 30 x 10 ⁹ /L, then resume at additional dose decrement	If platelets 10-30 x 10 ⁹ /L without evidence of bleeding	Maintain full dose
		If evidence of bleeding or platelets $<$ 10 x 10 ⁹ /L	Hold dose until platelets return to \geq 10 x 10 ⁹ /L and/or bleeding is controlled, then resume at 1 dose decrement

Dosisaanpassingen bij neutropenie

Lenalidomide		Carfilzomib	
When ANC	Recommended action	When ANC	Recommended action
Falls to $<$ 0.75 x 10 ⁹ /L	Hold dose, administer myeloid growth factor, follow CBC weekly; Resume at full dose when ANC \geq 0.75 x 10 ⁹ /L*	If ANC 0.5-0.75 x 10 ⁹ /L	Continue at full dose
		If ANC $<$ 0.5 x 10 ⁹ /L	Hold dose; Resume at full dose when ANC \geq 0.5 x 10 ⁹ /L
For each subsequent drop to $<$ 0.75 x 10 ⁹ /L	Hold dose, administer myeloid growth factor, follow CBC weekly; Resume at 1 dose decrement when ANC \geq 0.75 x 10 ⁹ /L*	If ANC 0.5-0.75 x 10 ⁹ /L	Continue at full dose
		If ANC $<$ 0.5 x 10 ⁹ /L	Hold dose; Resume at 1 dose decrement when ANC \geq 0.5 x 10 ⁹ /L

Voor gedetailleerde informatie per cytostaticum zie www.bccancer.bc.ca.

Kuurmedicatie/ behandelingschema, ondersteunende medicatie, zo nodig medicatie, thuismedicatie en hydratatie per kuurdag in chronologische volgorde:

Kuurschema kuur 1 t/m 12

Medicatie	Dosering	Toedieningswijze	Dagen/dag 1x/4 weken
Chemotherapie			
Carfilzomib #	1 dd 27 mg/m ² # (max. 44 mg bij 20 mg/m ² en 60 mg bij 27 mg/m ²)	Intraveneus	Dag 1,2,8,9,15,16
Lenalidomide	1 dd 25 mg	Oraal	Dag 1 t/m 21
Dexamethason	1 dd 40 mg	Oraal	Dag 1,8,15,22
Ondersteunende medicatie			
Valaciclovir	2 dd 500 mg	Oraal	Continu
Ciprofloxacin	2 dd 500 mg	Oraal	Continu
Fluconazol	1 dd 50 mg	Oraal	Continu
Pamidronaat (APD)	1x per maand 30 mg	Intraveneus	Continu
Esomeprazol/pantoprazol	1 dd 40 mg	Oraal	Continu
Tromboseprofylaxe *		Oraal/Subcutaan	Continu
Anti – Emetica	Laag emetogeen		
Anti – Emetica thuis	Laag emetogeen		

dosis carfilzomib op dag 1 en 2 van kuur 1: 20 mg/m²

* Trombose profylaxe: carbasalaatcalcium (1 dd 100 mg) tenzij tevens andere risicofactoren voor trombose, dan laag moleculair heparine LMWH (fraxiparine 2850 IE=0,3 ml per dag sc, > 90 kg 5700 IE=0,6 ml).

Kuurschema vanaf kuur 13

Medicatie	Dosering	Toedieningswijze	Dagen/dag 1x/4 weken
Chemotherapie			
Carfilzomib	1 dd 27 mg/m ² (max. 60 mg)	Intraveneus	Dag 1,2,15,16
Lenalidomide	1 dd 25 mg	Oraal	Dag 1 t/m 21
Dexamethason	1 dd 40 mg	Oraal	Dag 1,8,15,22
Ondersteunende medicatie			
Valaciclovir	2 dd 500 mg	Oraal	Continu
Ciprofloxacine	2 dd 500 mg	Oraal	Continu
Fluconazol	1 dd 50 mg	Oraal	Continu
Pamidronaat (APD)	1x per maand 30 mg	Intraveneus	Continu
Esomeprazol/pantoprazol	1 dd 40 mg	Oraal	Continu
Tromboseprofylaxe *		Oraal/Subcutaan	Continu
Anti – Emetica	Laag emetogeen		
Anti – Emetica thuis	Laag emetogeen		

* Trombose profylaxe: carbasalaatcalcium (1 dd 100 mg) tenzij tevens andere risicofactoren voor trombose, dan laag molecuair heparine LMWH (fraxiparine 2850 IE=0,3 ml per dag sc, > 90 kg 5700 IE=0,6 ml).

Lab per kuurdag in chronologische volgorde :

Voorafgaand aan iedere kuur: Hb, trombocytten, leukocytten, neutrofielen, creatinine, ASAT, ALAT, bilirubine, AF, totaal eiwit, albumine, LDH, glucose, calcium, fosfaat, kalium, natrium, urinezuur.

Verpleegkundige instructies / Kuur gerelateerde controles:

- Patiënt informeren t.a.v. kuur (checklist), bijwerkingen en schema (vooraf eerste kuur).
- Controle vitale functies (Temp, RR, Pols, evt. Saturatie)
- Lengte en gewicht meten.
- Controleer cytostatica aan het bed met patiënt.
- Bij ontslag: Informatie en recept meegeven van anti-emetica en andere evt. medicatie en patiënt informeren wat te doen bij klachten en/of vragen.
- Nagaan bij patiënt of alle (vervolg) afspraken duidelijk zijn.

Specifiek voor deze kuur:

- Voor elke toediening beoordelen eventuele polyneuropathie volgens neuropathie checklist.
- Glucose monitoring volgens lokaal protocol (bijv. dag 4 via vingerprik. Arts informeren indien bloedsuiker > 10 mmol/l).
- Hydratieschema:
 - o Per os: 48 uur voor 1e toediening start orale hydratatie 2L/24 uur.
 - o Voor start carfilzomib check of vochtintake voldoende is geweest: anders uitstel kuur!
 - o Tijdens de eerste kuur (dus de eerste 6 toedieningen) van carfilzomib dient er minimaal 500 ml NaCl 0,9% préhydratie en 500 ml NaCl 0,9% posthydratie gegeven te worden.
 - o Bij de volgende kuren volstaat naspoelen met 100 ml NaCl 0,9% indien het lab geen afwijkingen laat zien.
- Patiënt adviseren dexamethason 's ochtends in te nemen.

Medische instructies:

- Voorschrijven kuur
- Vrijgeven kuur als patiënt aan de voorwaarden voldoet

- Bij ontslag recept anti emetica
- Controle poli dag?
- Lab. (poli)

+ specifiek voor de kuur

- Bij elke 1^e kuur overwogen of indicatie bestaat voor tumorlysis profylaxe.
http://www2.hematologie-amc.nl/JHM-TLY-010_Tumorlysis
<http://www.hematologie.nl>
- Nota bene: vanwege de interactie tussen carfilzomib en allopurinol wordt geadviseerd rasburicase te gebruiken.
- Met de combinatie lenalidomide en dexamethason bestaat er een verhoogd risico op trombose. Om dit te voorkomen wordt tromboseprofylaxe voorgeschreven. Trombose profylaxe: carbasalaatcalcium (1dd 100 mg) tenzij tevens andere risicofactoren voor trombose, dan laag molecuair heparine LMWH (fraxiparine 2850 IE=0,3 ml per dag sc, > 90 kg 5700 IE = 0,6 ml).
- Infectieprofylaxe met ciprofloxacin, valaciclovir en fluconazol. Co-trimoxazol wordt afgeraden in verband met mogelijke interacties met carfilzomib.
- Advies: starten met bisfosfonaten, bij voorkeur APD 30 mg intraveneus iedere 4 weken, gedurende maximaal 2 jaar.
- Gebruik bij een BSA van >2.2 m² een dosering carfilzomib voor 2.2 m²

Toxiciteit / belangrijkste bijwerkingen:

- 1 = Carfilzomib
- 2 = Dexamethason
- 3 = Lenalidomide

beenmerg: beenmergdepressie (1,3)
 neurologisch: perifere neuropathie (tintelingen extremiteiten) (1)
 gastro-intestinaal: misselijkheid en braken (1,3), diarree (1,3), obstipatie (1).
 overig: algehele malaise, stemmingswisselingen, diabetes, verhoging eetlust (2), trombose (3), huiduitslag (3), allergische reactie (1,3).

Literatuur / referentie:

Stewart AK, Rajkumar S, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethason for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372:142-152.

ROADMAP

KUUR 1

Dag 1 en Dag 2:

Starttijd						
Lijn/ lumen 1	Lijn/ lumen 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
0:00				500 ml NaCl 0,9%	90 min	Prehydratie
1:30		Carfilzomib	20 mg/m ²	Bij 50 ml Glucose 5 %	30 min	
2:00				500 ml NaCl 0,9%	90 min	Posthydratie

Dag 8-9 en Dag 15-16:

Starttijd						
Lijn/ lumen 1	Lijn/ Lumen 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
0:00				500 ml NaCl 0,9%	90 min	Prehydratie
1:30		Carfilzomib	27 mg/m ²	Bij 50 ml Glucose 5 %	30 min	
2:00				500 ml NaCl 0,9%	90 min	Posthydratie

Dag 1 t/m 21:

Lenalidomide 25 mg oraal

Dag 1, 8, 15, 22:

Dexamethason 40 mg oraal

KUUR 2 t/m 12

Dag 1-2, 8-9 en 15-16:

Starttijd						
Lijn/ lumen 1	Lijn/ lumen 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
0:00				500 ml NaCl 0,9%		Spoellijn
0:00		Carfilzomib	27 mg/m ²	Bij 50 ml Glucose 5 %	30 min	
0:30				NaCl 0,9%		Spoelen

Dag 1 t/m 21:

Lenalidomide 25 mg oraal

Dag 1, 8, 15, 22:

Dexamethason 40 mg oraal

Vanaf KUUR 13

Dag 1-2 en 15-16:

Starttijd						
Lijn/ lumen 1	Lijn/ Lumen 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
0:00				500 ml NaCl 0,9%		Spoellijn
0:00		Carfilzomib	27 mg/m ²	Bij 50 ml Gluc 5 %	30 min	
0:30				NaCl 0,9%		Spoelen

Dag 1 t/m 21:

Lenalidomide 25 mg oraal

Dag 1, 8, 15, 22:

Dexamethason 40 mg oraal