

Middelen

Carfilzomib
Lenalidomide
Dexamethason

Indicatie

Multipel myeloom

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, contra-indicatie lenalidomide, over carfilzomib geen gegevens bekend bij leverfunctiestoornis).
- Co-trimoxazol

Kuurschema

Kuren worden in principe poliklinisch toegediend, iedere 28 dagen, tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit.

Medicatie	Toedienings-wijze	Tijdsduur
Carfilzomib -- dag 1 en 2 van kuur 1: 20 mg/m ² (max. 44 mg) -- daarna: 27 mg/m ² (max. 60 mg)	Intraveneus	Vanaf kuur 1: dag 1,2,8,9,15,16 Vanaf kuur 13: dag 1,2,15,16
Lenalidomide 25 mg	Oraal	Dag 1 t/m 21
Dexamethason 40 mg	Oraal	Dag 1,8,15,22

Tumorlysis

Combinatietherapie met carfilzomib kent een groot risico op tumorlysis. Pas altijd profylaxe toe: in principe allopurinol. Bij een aanvullende risicofactor voor tumorlysis dient rasburicase overwogen te worden. De tumorlysisprofylaxe dient gecontinueerd te worden totdat er na 4 giften carfilzomib geen afwijkingen te zien zijn in het tumorlysislab passend bij celverval.

Volg altijd onderstaand hydratieschema:

- adviseer de patiënt de 48 uur voor de 1e toediening 2L/24 uur hydratatie per os.
- check voor carfilzomib of vochtintake voldoende is geweest: anders uitstel kuur.
- tijdens de eerste cyclus (dus de eerste 6 toedieningen) 500 ml NaCl 0,9% préhydratie en 500 ml NaCl 0,9% posthydratie.
- bij de navolgende kuren slechts naspoelen met 100 ml NaCl 0,9%.

Tumorlysiscontrole

- tumorlysislab: Na, K, Ca, PO, albumine, urinezuur, LDH, kreatinine.
- op dag 1 van cyclus 1 als uitgangsbepaling.
- en na iedere gift carfilzomib de dag.
- stop tumorlysiscontrole: als na het staken van de profylaxe het tumorlysislab na 2 giften carfilzomib normaal blijft.

Bij een tumorlysis syndroom (volgens de Cairo-Bishop criteria): tumorlysis behandelen en geen carfilzomib tot herstel van de tumorlysis.

Cairo-Bishop criteria

Element	Waarde	Of toename van
Urinezuur	≥0,476 mmol/L	25%
Kalium	≥6.0 mmol/L	25%
Fosfaat	≥1.45 mmol/L	25%

Calcium ≤1.75 mmol/L 25%

Overig

Patiënt adviseren dexamethason 's ochtends in te nemen.

Voor elke toediening beoordelen eventuele polyneuropathie.

Glucose monitoring volgens lokaal protocol: dag 8 en 15 vingerprik, arts informeren indien bloedsuiker > 10 mmol/L.

Cotrimoxazol mag niet gecombineerd worden met carfilzomib.

Pantoprazol 1dd 40 mg gedurende kuren.

Lever- en nierfunctie

Lenalidomide

Kreatinineklaring:

- Bij 30-50 ml/min: 10 mg/dag. Escaleren naar 15 mg bij geen respons en goede tolerantie na 2 cycli.
- Bij ≤30 ml/min: 15 mg om de dag; dosis evt. verhoogd o.b.v. tolerantie na 2 cycli tot 15 mg/dag.
- Bij dialyse: 5 mg/dag; op dialysedagen na dialyse; dosis kan worden verhoogd bij geen toxiciteit na 2 cycli tot 10 mg/dag.

Ernstige leverchemiestoornissen (> 3 maal normaalwaarde): contra-indicatie voor Lenalidomide, geen gegevens bekend over carfilzomib.

Hematologische toxiciteit

Bij CRD gelden afwijkende regels m.b.t. hematologische toxiciteit.

Op dag 1 en 15 en vanaf cyclus 13 alleen op dag 1 dient het bloedbeeld beoordeeld te worden.

Kuurvoorwaarden voor start behandeling, zo niet zie dosisreductie-schema hieronder:

- ANC ≥ 0.75 x 10⁹/L (eventueel middels G-CSF)
- Trombocyten ≥ 30 x 10⁹/L

Als de lenalidomide of carfilzomib dosis verminderd wordt, geldt deze reductie ook voor de navolgende kuren. Als de gereduceerde dosis goed verdragen wordt gedurende een hele kuur, kan overwogen worden op proef eenmalig de dosis weer te escaleren.

Dexamethason kan naar inzicht van behandelaar gereduceerd worden bij dosis-limiterende toxiciteit. Na twee reducties wordt bij nog steeds of opnieuw dosis-limiterende toxiciteit de dexamethason permanent gestaakt.

Geen reden voor reductie is:

- Grade 3 nausea, vomiting, or diarrhea (unless persisting more than 3 days with adequate treatment of antiemetics or antidiarrheal agents)
- Grade 3 dexamethasone-related hyperglycemia
- Grade 3 fatigue (unless persisting for > 14 days)

Table 3: Dose Decrements for Carfilzomib

Nominal Dose	Reduced Carfilzomib Doses		
	Dose -1	Dose -2	Dose -3
20 mg/m ² (CRd arm)	15 mg/m ²	11 mg/m ²	—
27 mg/m ² (CRd arm)	20 mg/m ²	15 mg/m ²	11 mg/m ²

Table 4: Dose Decrements for Lenalidomide

Nominal Dose	Reduced Lenalidomide Doses			
	Dose -1	Dose -2	Dose -3	Dose -4
25 mg (both arms)	15 mg	15 mg every 48 hours	10 mg	5 mg

Table 5: Dose Decrements for Dexamethasone

Nominal Dose	Reduced Dexamethasone Doses	
	Dose -1	Dose -2
40 mg	20 mg	12 mg

Dosisaanpassingen bij trombocytopenie

Lenalidomide		Carfilzomib	
When platelets	Recommended action	When platelets	Recommended action
Fall to $<30 \times 10^9/L$	Hold dose, follow CBC weekly Hold prophylactic anticoagulation until platelets return to $\geq 30 \times 10^9/L$, then resume at 1 dose decrement	If platelets $10-30 \times 10^9/L$ without evidence of bleeding If evidence of bleeding or platelets $< 10 \times 10^9/L$	Maintain full dose Hold dose until platelets return to $\geq 10 \times 10^9/L$ and/or bleeding is controlled, then resume at full dose
For each subsequent drop to $<30 \times 10^9/L$	Hold dose, follow CBC weekly, hold prophylactic anticoagulation until platelets return to $\geq 30 \times 10^9/L$, then resume at additional dose decrement	If platelets $10-30 \times 10^9/L$ without evidence of bleeding If evidence of bleeding or platelets $< 10 \times 10^9/L$	Maintain full dose Hold dose until platelets return to $\geq 10 \times 10^9/L$ 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 $<0.75 \times 10^9/L$	Hold dose, administer myeloid growth factor, follow CBC weekly; Resume at full dose when $ANC \geq 0.75 \times 10^9/L^*$	If $ANC 0.5-0.75 \times 10^9/L$ If $ANC < 0.5 \times 10^9/L$	Continue at full dose Hold dose; Resume at full dose when $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$
For each subsequent drop to $<0.75 \times 10^9/L$	Hold dose, administer myeloid growth factor, follow CBC weekly; Resume at 1 dose decrement when $ANC \geq 0.75 \times 10^9/L^*$	If $ANC 0.5-0.75 \times 10^9/L$ If $ANC < 0.5 \times 10^9/L$	Continue at full dose Hold dose; Resume at 1 dose decrement when $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$

Table 9: Treatment Guidelines for Dexamethasone-related Toxicity

Body System	Symptom	Recommended Action
Gastrointestinal	Dyspepsia, gastric or duodenal ulcer, gastritis Grade 1-2 (requiring medical management)	Treat with H ₂ blockers, sucralfate, or omeprazole. If symptoms persist despite above measures, decrease dexamethasone dose by 1 dose level.
Gastrointestinal	> Grade 3 (requiring hospitalization or surgery)	Hold dexamethasone until symptoms adequately controlled. Restart dexamethasone at 1 dose decrement along with concurrent therapy with H ₂ blockers, sucralfate, or omeprazole. If symptoms persist despite above measures, discontinue dexamethasone permanently.
Gastrointestinal	Acute pancreatitis	Discontinue dexamethasone permanently.
Cardiovascular	Edema > Grade 3 (limiting function and unresponsive to therapy or anasarca)	Diuretics as needed, and restart dexamethasone at 1 dose decrement; if edema persists despite above measures, decrease dose another level. Discontinue dexamethasone permanently if symptoms persist despite second reduction.
Neurology	Confusion or mood alteration > Grade 2 (interfering with function +/- interfering with activities of daily living)	Hold dexamethasone until symptoms resolve. Restart dexamethasone at 1 dose decrement. If symptoms persist despite above measures, reduce by another dose decrement.
Musculoskeletal	Muscle weakness > Grade 2 (symptomatic and interfering with function +/- interfering with activities of daily living)	Decrease dexamethasone by 1 dose level. If weakness persists, decrease dose by 1 more dose level. Discontinue dexamethasone permanently if symptoms persist.
Metabolic	Hyperglycemia ≥ Grade 3	Treatment with insulin or other hypoglycemic agents as needed. If uncontrolled despite above measures, decrease dose by 1 dose level until levels are satisfactory.
All Other	Other nonhematologic toxicity ≥ Grade 3 felt related to dexamethasone	Hold dexamethasone dose. Resume at 1 dose decrement when toxicity has resolved to Grade 2 or less or to baseline. If toxicity recurs, discontinue dexamethasone permanently.

Antibiotica

Tot 2 maanden na einde therapie, start op dag 1 van de eerste kuur.

- Fluconazol 1dd 50 mg
- Valaciclovir 2dd 500 mg
- Ciprofloxacine 2dd 500 mg

TROMBOSEPROFYLAXE

Tot 2 maanden na einde therapie.

Afhankelijk van evt. eerder doorgemaakt veneus/arterieel event (of andere risicofactor voor trombose):

- **WEL** eerder doorgemaakt veneus/arterieel event: Fraxiparine 0,3 ml s.c.
- **NIET** eerder doorgemaakt veneus/arterieel event: Ascal 1 dd 100 mg.

Anti-emetica

Laag emetogeen: zo nodig metoclopramide.

Anti-emetica schema

Te realiseren voor de eerste kuur

Zie protocol Multipel myeloom

Zie protocol "te realiseren voor iedere eerste kuur chemotherapie in de hematologie"

Lab. controles

Voorafgaand aan iedere kuur: Hb, trombocyten, leukocyten, neutrofielen, creatinine, ASAT, ALAT, bilirubine, AF, albumine, LDH, glucose, tevens meetbare parameter zoals lichte ketens of M-proteïne. Wat de meetbare parameter is, dient in het therapieplan in SAP vermeld te worden door de behandelend arts.

Tevens tijdens de cyclus de controle op hematologische toxiciteit (zie boven) en evt. de tumorlysiscontrole.

Beschermende maatregelen t.a.v. excreta

Zie ook Crashkaart oncolytica

Extravasatie en/of morsen

Zie: werkinstructie calamiteiten met cytostatica

Aandachtspunten

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).

Bij ontslag

- Laboratorium aanvraag meegeven.
- Poli-afpraak bij hematoloog
- Recepten anti-emetikum en/of andere medicatie.

Gerelateerde documenten

Protocollen / Werkinstructies

- Calamiteiten met cytostatica
- Anti-emetica schema

Formulieren

- Infuusschema
- Crashkaart oncolytica

Bijwerkingen

- Specifieke bijwerkingen via SIB op maat
- Specifieke bijwerkingen via Farmacotherapeutisch kompas

Literatuur

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