

## Middelen

ENDEAVOR-schema: Carfilzomib, Dexamethason.

## Indicatie

MM

### Contra-indicaties:

- Co-trimoxazol

## Kuurschema

Éénmaal per 28 dagen.

Medicatie	Toedienings-wijze	Tijdsduur
Carfilzomib -- dag 1 en 2 van kuur 1: 20 mg /m <sup>2</sup> (max 44 mg) -- daarna: 56 mg/m <sup>2</sup> (max 123 mg)	Intraveneus	Dag 1,2,8,9,15,16
Dexamethason 20 mg	Oraal	Dag 1,2,8,9,15,16, 22, 23

## 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 de dag na iedere gift carfilzomib.
- 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

Ernstige leverchemiestoornissen (> 3 maal normaalwaarde): geen gegevens bekend over carfilzomib.

## Hematologische toxiciteit

Bij het ENDEAVOR-schema 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 om zonder meer behandeling te kunnen continueren, zo niet zie het dosisreductie-schema hieronder voor de nadere actie die moet volgen:

- ANC  $\geq 0.75 \times 10^9/L$  (eventueel middels G-CSF)
- Trombocyten  $\geq 30 \times 10^9/L$
- Geen koorts of infectie
- Klaring >15 mL/min
- Graad 3 non-hematologische toxiciteit (inclusief leverproefstoornis)
- Verdenking PRES
- Vermindering LVEF

Indien een cytopenie ten gevolge van beenmergverdringing is, dient de dosis niet gereduceerd of uitgesteld te worden.

Als de 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. Indien de kuur >4 weken wordt uitgesteld dient de behandeling gestaakt te worden.

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)

### Dosislevels carfilzomib:

Dosislevel -1 45 mg/m<sup>2</sup>  
Dosislevel -2 36 mg/m<sup>2</sup>  
Dosislevel -3 27 mg/m<sup>2</sup>  
Dosislevel -4 27 mg/m<sup>2</sup>, alleen toediening op dag 1,2,15,16

### Dosislevels dexamethason:

Dosislevel -1 12 mg  
Dosislevel -2 8 mg

**Guidelines for treatment-emergent toxicities in carfilzomib patients**

Haematologic Toxicity	Recommended Action*	
<b>Thrombocytopenia</b>		
When platelets fall to $\leq 30 \times 10^9/L$	If platelets $10-30 \times 10^9/L$ without evidence of bleeding	Continue at same dose.
	If evidence of bleeding or platelets $< 10 \times 10^9/L$	Hold dose until platelets return to $\geq 10 \times 10^9/L$ and/or bleeding is controlled, then resume at same dose.
For each subsequent fall to $\leq 30 \times 10^9/L$	If platelets $10-30 \times 10^9/L$ without evidence of bleeding	Continue at same dose.
	If evidence of bleeding or platelets $< 10 \times 10^9/L$	Hold dose until platelets return to $\geq 10 \times 10^9/L$ and/or bleeding is controlled, then resume at 1 dose decrement. <sup>†</sup>
<b>Neutropenia</b>		
When ANC falls to $\leq 0.75 \times 10^9/L$	If ANC $0.5-0.75 \times 10^9/L$	Continue at same dose.
	If ANC $< 0.5 \times 10^9/L$	Hold dose until ANC returns to $\geq 0.5 \times 10^9/L$ , then resume at same dose.
For each subsequent fall to $\leq 0.75 \times 10^9/L$	If ANC $0.5-0.75 \times 10^9/L$	Continue at same dose.
	If ANC $< 0.5 \times 10^9/L$	Hold dose until ANC returns to $\geq 0.5 \times 10^9/L$ , then resume at 1 dose decrement.
Neutropenic fever	If $< 1000/mm^3$ and single temperature $> 38.3^\circ C$ OR temperature $> 38.0^\circ C$ for more than 1 hour	Hold dose until ANC returns to baseline grade, then resume at same dose.
Nonhaematologic Toxicity	Recommended Action*	
<b>Renal Dysfunction</b>		
CrCL $\geq 15$ and $< 30$ mL/minute (NCI-CTCAE Grade 3)	Continue at same dose.	
CrCL $< 15$ mL/minute (NCI-CTCAE Grade 4)	Hold dose until CrCL returns to $\geq 15$ mL/minute, then resume same dose. If dialysis required, may resume at a maximal dose of $20 \text{ mg/m}^2$ and administer the carfilzomib after dialysis.	
<b><math>\geq</math> Grade 3 Elevation in LFTs (AST, ALT, or total bilirubin)</b>	Hold carfilzomib dose until resolves to baseline. Resume carfilzomib dose at 1 dose decrement. <sup>†</sup>	
<b>Grade 3 Infection</b>	Hold carfilzomib until infection resolves. Resume carfilzomib at same dose.	
<b>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)</b>		
Headaches, altered mental status, seizures, visual loss, and hypertension	If PRES is suspected, hold carfilzomib. Consider evaluation with neuroradiological imaging for onset of visual or neurological symptoms suggestive of PRES. If the diagnosis of PRES is excluded, carfilzomib administration may resume if clinically appropriate.	
<b>LVEF Reductions</b>		
For resting LVEF $< 40\%$ or reduction of LVEF to $< 55\%$ if the drop is greater than 20% from baseline	Hold until LVEF returns to $> 40\%$ or, if held due to a drop to $< 55\%$ , to within 15% of baseline. Resume at 1 dose decrement. <sup>†</sup>	
<b>Other</b>		
Other Grade 1 or 2 Nonhaematologic Toxicity	Continue at same dose.	
Any Other Drug-Related Nonhaematologic Toxicity $\geq$ Grade 3	For carfilzomib attribution, hold dose until toxicity has resolved to Grade 2 or less or to baseline grade, then resume at same dose. If toxicity recurs, hold dose as noted above, then resume at 1 dose decrement.	

ADR = adverse drug reaction. ALT = alanine aminotransferase. ANC = absolute neutrophil count. AST = aspartate aminotransferase. CrCL = creatinine clearance. LFT = liver function test. LVEF = left ventricular ejection fraction. NCI-CTCAE = National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events. PRES = posterior reversible encephalopathy syndrome. ULN = upper limit of normal.

Note: Carfilzomib dose schedule does not need to be adjusted for baseline renal dysfunction.

**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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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

## Anti-emetica

### Anti-emetica schema

Laag emetogeen: zo nodig metoclopramide.

## 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

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

## Bij ontslag

- Laboratorium aanvraag meegeven.
- Poli-afpraak bij hematoloog
- Recepten anti-emeticum 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](#)

## Bij ontslag

- Lab. aanvraag meegeven.
- Poli-afpraak bij internist
- Recepten anti-emeticum en/of andere medicatie.
- Heropnamedatum.

## 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

Dimopoulos et al. Lancet Oncol 2016; 17: 27–38.  
Nederlandse richtlijn multipel myeloom.