

## Moederprotocol

VTD (bortezomib/velcade, thalidomide, dexamethason) – multipel myeloom – Hematologie

### Indicatie:

Eerstelijns behandeling bij patiënten met multipel myeloom die niet eerder behandeld zijn, ISS stadium 1-3. Ook in te zetten in de recidief setting.

### Contra-indicaties:

- ernstige polyneuropathie: bortezomib en thalidomide staken bij polyneuropathie graad 2 met pijn of graad 3/4.

### Opzet van de kuur/ informatie over de kuur:

Het betreft een poliklinische kuur, welke eens per 4 weken gegeven wordt.

#### *Aantal cycli en moment van tumorevaluatie*

Aantal cycli is afhankelijk van de exacte indicatie en plaats binnen de behandeling.

- Indien deze behandeling als inductietherapie voorafgaand aan autologe SCT gegeven wordt, worden in principe 4 cycli toegediend.

- bij toediening in de recidief setting worden, indien er sprake is van respons, in principe 6-8 kuren toegediend of tot progressie.

Geadviseerd wordt om na minimaal 2 kuren en vervolgens iedere 2 kuren responseevaluatie te verrichten. 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?*

Mogelijk in het kader van HOVON131 protocol.

### (Internet) Link:

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

### Synoniemen :

Multipel myeloom, MM, bortezomib, velcade, thalidomide, dexamethasone, VTD

### Kuurvoorwaarden voor start behandeling/ dosis reductie schema:

#### *Hematologische toxiciteit:*

Kuurvoorwaarden: ANC > 1.0 x 10<sup>9</sup>/l en trombocyten > 75 x 10<sup>9</sup>/l.

#### *Neuropathie:*

Geen bortezomib en thalidomide toedienen bij perifere neuropathie graad 2 met pijn of graad 3/4.

#### *Officiële dosisaanpassing **bortezomib** bij polyneuropathie*

<i>Ernst van de symptomen</i>	<i>Dosisaanpassing en schema</i>
Graad 1: Tintelingen met of zonder verlies van reflexen, geen pijn of functiebeperking.	Geen actie.
Graad 1 met pijn of graad 2: Gering functieverlies.	Dosisreductie naar 1,0 mg/m <sup>2</sup> of bortezomib wekelijks i.p.v. tweewekelijks
Graad 2 met pijn of graad 3: Beperking in dagelijks functioneren.	Stak bortezomib tot klachten zijn verdwenen. Daarna eventueel hervatten in dosering 0,7 mg/m <sup>2</sup> op dag 1 en dag 8.
Graad 4: aanhoudend sensorisch verlies met functiebeperking.	Stop behandeling met bortezomib.

Dosisaanpassing **thalidomide** bij neuropathie:

Graad 1	geen actie of 50% dosisreductie
Graad 1 met pijn / graad 2	staak thalidomide. Als neuropathie herstelt tot graad 1 of volledig, herstart behandeling met 50% dosisreductie.
Graad 2 met pijn of graad 3	staak thalidomide
Graad 4	staak thalidomide

Voor gedetailleerde informatie en dosisaanpassing per cytostaticum zie [www.bccancer.bc.ca](http://www.bccancer.bc.ca)

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

Medicatie	Dosering	Toedieningswijze	Dag/dagen													
			1x / 4 weken													
Chemotherapie			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Bortezomib	1 dd 1.3 mg/m <sup>2</sup>	Subcutaan														
Dexamethason#	1 dd 40 mg	Oraal														
Thalidomide	1 dd 100 mg	Oraal (continu)														→
Ondersteunende medicatie																
Valaciclovir	2 dd 500 mg	Oraal (continu)														
Cotrimoxazol	1 dd 480 mg	Oraal (continu)														
Fluconazol	1 dd 50 mg	Oraal (continu)														
Tromboseprofylaxe*		Oraal/subcutaan														
Pamidronaat (APD)	30 mg	Intraveneus (1x per maand gedurende maximaal 2 jaar)														
Anti – Emetica	Laag emetogeen															
Anti – Emetica thuis	Laag emetogeen															

# kuur 1 en 2: dexamethason mg op dag 1-2, 4-5, 8-9, 11-12.

Vanaf kuur 3: dexamethason 40 mg op dag 1-2, dexamethason 20 mg op dag 4-5, 8-9, 11-12.

\* 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).

**Lab per kuurdag in chronologische volgorde :**

Kuurdag 1 van iedere kuur (cito): Hb, trombocyten, leukocyten, neutrofielen, creatinine, glucose, calcium, albumine en op indicatie M-proteïne.

Kuurdag 8: Hb, trombocyten, leukocyten, neutrofielen

**Verpleegkundige instructies / Kuur gerelateerde controles:**

**Verpleegkundige aandachtspunten**

- 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.
- Bortezomib injectieplaats afwisselen in verband met lokale reactie. Injectieplaats telkens noteren. Bortezomib injecties moeten op een afstand van tenminste 2,5 cm van een vorige injectieplaats worden toegediend. Nooit injecteren in gebieden waar de huid pijnlijk, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont. Trek de naald na het inspuiten van de bortezomib pas na enkele seconden terug om teruglopen van de vloeistof te voorkomen.

- Glucose monitoring volgens lokaal protocol (bijv. dag 4 via vingerprik. Arts informeren indien bloedsuiker > 10 mmol/l).
- Adviseer om dexamethason 's ochtends in te nemen.

#### **Medische instructies:**

- Voorschrijven kuur
- Vrijgeven kuur als patiënt aan de voorwaarden voldoet
- Recepten: Thalidomide, dexamethason en laxantia.
- Controle poli dag + lab.

#### *+ specifiek voor de kuur*

- Bij elke 1<sup>e</sup> kuur overwegen of er een indicatie bestaat voor tumorlysis profylaxe.
- Controleer bij vervolgcuren op eventuele neuropathie bij bortezomib en thalidomide. Bij polyneuropathie tijdig de dosis reduceren volgens bovenstaande tabellen.
- Valaciclovir continueren tot 3 weken na staken bortezomib.
- Patiënt adviseren om thalidomide 's avonds in te nemen in verband met slaperigheid.
- Patiënt adviseren dexamethason 's ochtends in te nemen.
- Met de combinatie thalidomide en dexamethason is 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 aanwezig, dan laag molecuair heparine LMWH (fraxiparine 2850 IE=0,3 ml per dag sc, > 90 kg 5700 IE = 0,6 ml).
- Advies: tijdig starten met laxantia, gezien het risico op ernstige obstipatie bij dit kuurschema.
- Advies: starten met bisfosfonaten, bij voorkeur APD 30 mg intraveneus iedere 4 weken, gedurende maximaal 2 jaar.

#### **Toxiciteit / belangrijkste bijwerkingen:**

Bortezomib: milde beenmergdepressie, perifere neuropathie (tintelingen extremiteiten en pijn) en autonome neuropathie (obstipatie), misselijkheid en braken, hypotensie en hypertensie, PRES, koortsreactie, lokaal bij injectieplaats roodheid, gevoeligheid, zwelling en ontsteking.

Thalidomide: perifere neuropathie (tintelingen extremiteiten) en autonome neuropathie (obstipatie), sufheid, slaperigheid overdag, trombose, misvormingen bij ongeboren kinderen.

Dexamethason: stemmingswisselingen, diabetes, verhoging eetlust.

#### **Literatuur / referentie:**

M. Cavo, P Tacchetti, F Patriarca et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. The Lancet, dec 2010, Volume 376; 9758: 2075-2085.

## **ROADMAP**

### **Kuur 1 en 2**

**Dag 1 t/m 28:**

**Thalidomide 100 mg oraal**

**Dag 1, 4, 8, 11:**

**Bortezomib subcutaan 1,3 mg/m<sup>2</sup>**

**Dag 1,2 + 4,5 + 8,9 + 11,12:**

**Dexamethason 40 mg oraal**

### **Vanaf kuur 3**

**Dag 1 t/m 28:**

**Thalidomide 100 mg oraal**

**Dag 1, 4, 8, 11:**

**Bortezomib subcutaan 1,3 mg/m<sup>2</sup>**

**Dag 1,2:**

**Dexamethason 40 mg oraal**

**Dag 4,5 + 8,9 + 11,12:**

**Dexamethason 20 mg oraal**

**Duur van de kuur:**

**30 minuten**