

Multiples Myelom

Für die Inhalte, die richtige Wiedergabe der Beträge und die Richtigkeit der sonstigen Angaben sowie die Aktualität übernimmt das Universitätsklinikum/NCT **keine Gewähr**. Die Nutzung erfolgt in eigener Verantwortung.



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe

Diagnostische Abklärung monoklonaler Gammopathien bzw. Vorgehen bei neuen Patienten:

Anamnese: Fokus Schmerz, Infektionen und Begleiterkrankungen

Körperlicher Untersuchungsbefund inklusive Größe und Gewicht: Fokus Polyneuropathien, Infektionen und Schmerzlokalisation

Laboruntersuchungen (Blut): Blutbild mit Differentialblutbild, Gesamtprotein, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Calcium, Kalium, GOT, GPT, γ -GT, Bilirubin, LDH, AP, Harnsäure, CRP, Beta2-Mikroglobulin, Serum-Elektrophorese mit Immunfixation, freier Leichtkettentest

Laboruntersuchungen (Urin): Kreatinin-Clearance, Gesamtproteinurie, Albuminurie, quantitative Leichtkettenausscheidung, Immunfixation

Knochenmarkdiagnostik: Aspirations-Zytologie sowie 80 ml Heparinblut für FISH-Diagnostik und GEP (Tel. Nr. GEP-Labor: 39098), Histologie (z. Hd. Dr. Andrulis, Pathologie Heidelberg)

Bildgebung: Ganzkörper-CT in low-dose Technik (ggf. alternativ Projektionsradiographie), Ganzkörper-MRT (→ MRT-Termine werden durch Beate Kopp T8158 vergeben); Teilnahme MRT-Studie möglich? (→ Rücksprache mit Dr. Hillengaß)

Zusätzliche Laboruntersuchungen vor Therapiebeginn: HBV, HCV, HIV

Herzdiagnostik vor Therapiebeginn: Echo, EKG (obligat vor Beginn einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie)

Einverständniserklärung Chemotherapie: muss vor Therapiebeginn unterschrieben vorliegen

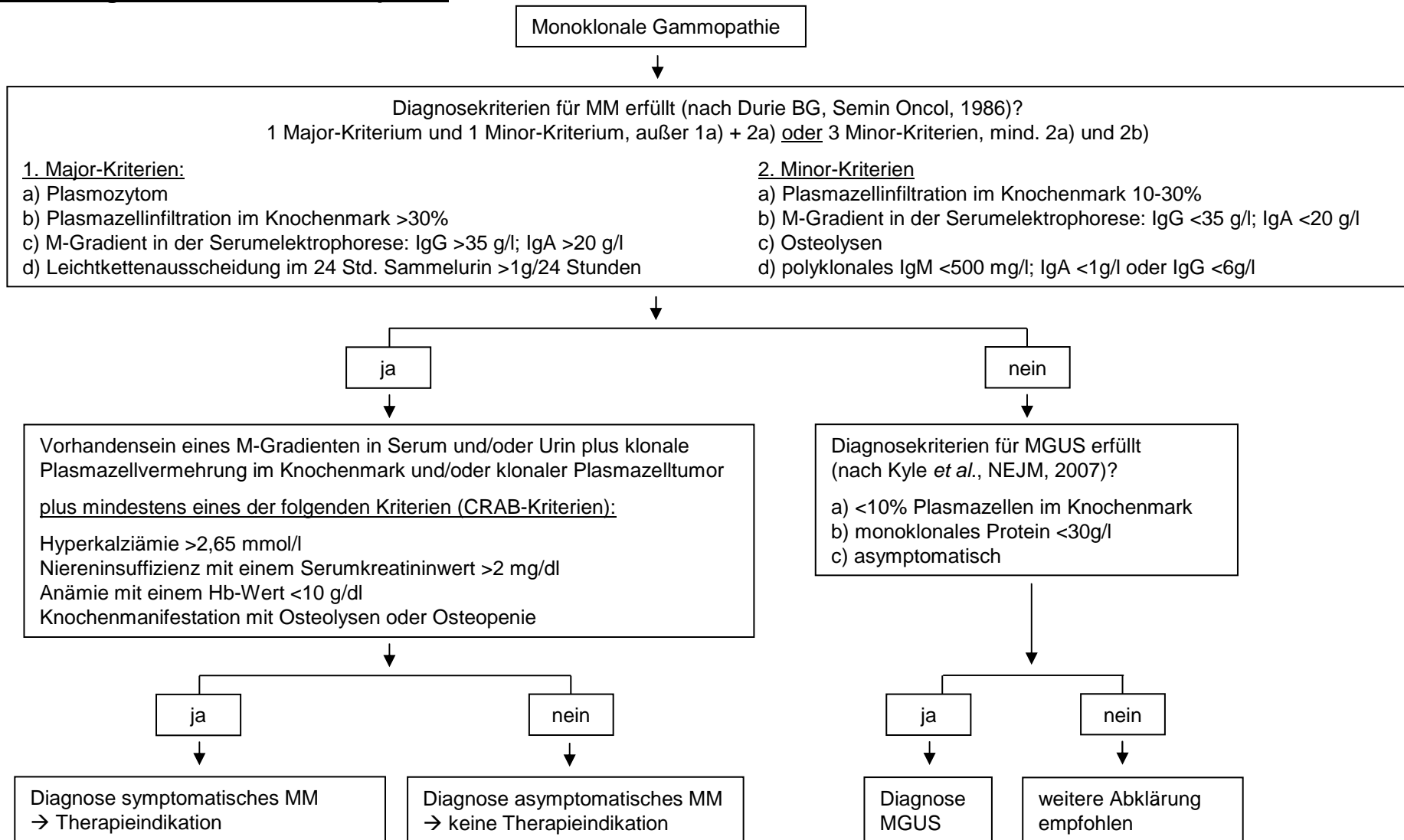
Port-Anlage: vor Beginn einer Anthracyclin-haltigen Chemotherapie muss die Anlage eines Portkatheters erfolgen

Tumorkonferenz: jeder neue Patient muss in der Tumorkonferenz vorgestellt werden

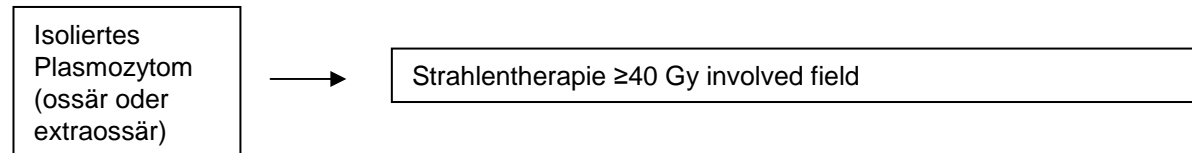
NCT-Register: jeder neue Patient muss über das ISH-Med System an das Krebsregister gemeldet werden

Myelom-Datenbank: jeder Patient soll eine Einverständniserklärung für die Myelom-Datenbank erhalten und unterschreiben

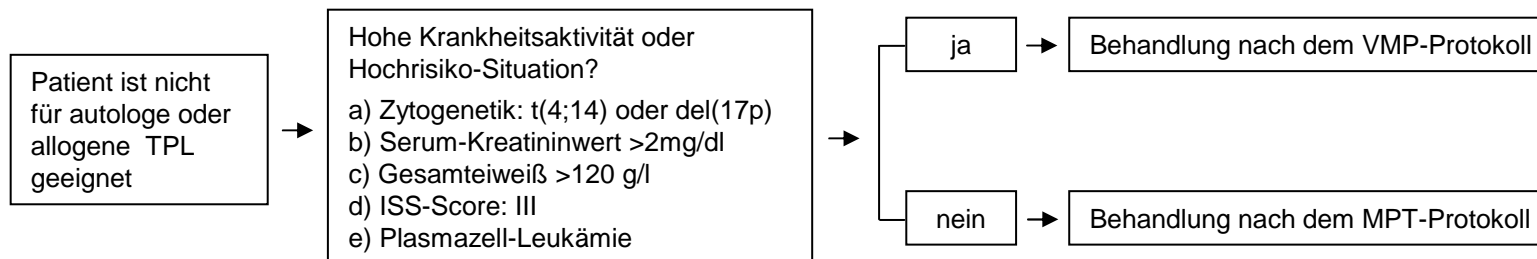
Abklärung monoklonale Gammopathie



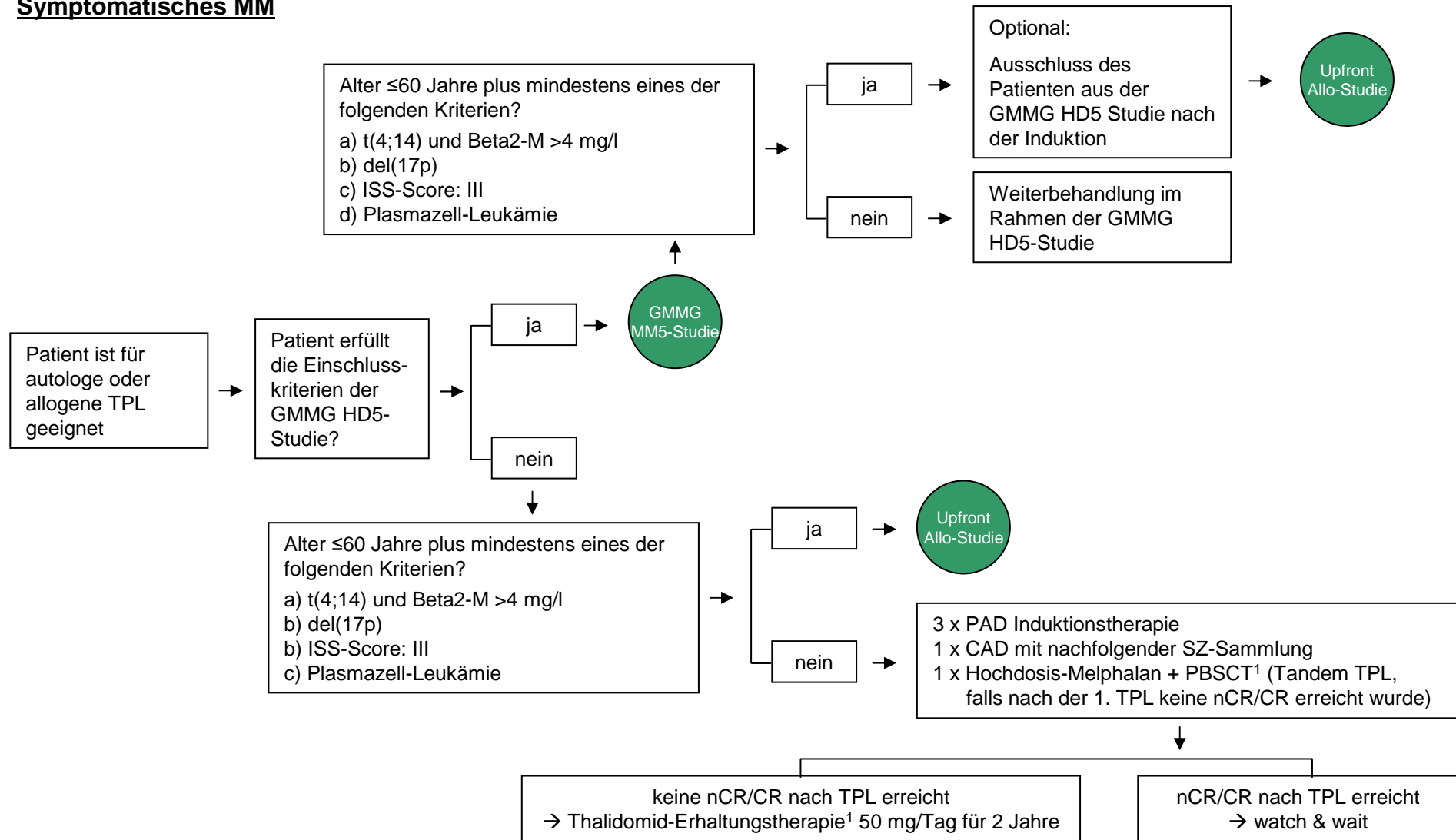
Therapie isoliertes Plasmozytom (ossär oder extraossär)



Symptomatisches MM



Symptomatisches MM



¹Patienten kann die Teilnahme an der EMNA-Studie angeboten werden

1. Zyklus, Dauer 6 Wochen (42 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. Pushinjektion	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
Melphalan	9 mg/m ²	oral	1-4
Prednison	60 mg/m ²	oral	1-4

2.-6. Zyklus, Dauer jeweils 5 Wochen (35 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. Pushinjektion	1, 8, 15, 22
Melphalan	9 mg/m ²	oral	1-4
Prednison	60 mg/m ²	oral	1-4

Begleitmedikation: antivirale Prophylaxe mit Aciclovir 2 x 400 mg/Tag bis 3 Wochen nach der letzten Bortezomib-Gabe (obligat); antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg (fakultativ)

Wichtigste Nebenwirkungen: Polyneuropathie, Neutropenie, Infektionen

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 1., 3. und 6. Zyklus; zwischendurch regelmäßige Vorstellungen bei einem niedergelassenen Hämato-Onkologen

Referenz: Modifiziert nach Mateos MV *et al.*, Lancet Oncol., 2010

Cave: Kein Konsum von Vitamin C und Grünen Tee während der Therapie, da durch partiell die Wirkung von Bortezomib aufgehoben wird (Perrone G *et al.*, Leukemia, 2009; Golden EB *et al.*, Blood, 2009)

1.-6. Zyklus, Zyklus-Dauer jeweils 6 Wochen (42 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Thalidomid*	100 mg	oral zur Nacht als Einmaldosis	täglich
Melphalan	0,25 mg/kg	oral	1-4
Prednison	2 mg/kg	oral	1-4

*die Thalidomid-Dosis kann bei guter Verträglichkeit bis auf 200 mg täglich gesteigert werden; nach Beendigung der Chemotherapie soll die Thalidomid-Einnahme bis zum Progress fortgesetzt werden

Begleitmedikation: Thrombose-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen für mind. 3 Monate (z.B. Clexane 40 mg 1 x tägl. s.c.), anschließend bis zum Ende der Chemotherapie ASS 1 x 100 mg (eine Thrombose-Prophylaxe ist obligat); antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg (fakultativ); Prophylaxe der Obstipation mit Hilfe von Movicol 1-2 Beutel täglich (fakultativ)

Wichtigste Nebenwirkungen: Teratogenität, Polyneuropathien, Thromboembolien, Neutropenien, Infektionen, Obstipation, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Zittern

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 3. und 6. Zyklus (zwischendurch nach jedem Zyklus heimatnah bei einem Hämato-Onkologen)

Referenz: modifiziert nach Facon *et al.*, Lancet, 2007

3 Zyklen; Zyklusdauer 4 Wochen (WdH 29 Tag)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. Pushinjektion	1, 4, 8, 11
Adriamycin	9 mg/m ²	i.v. Infusion	1-4
Dexamethason	20 mg	oral	1-4, 9-12, 17-20

Antivirale Prophylaxe: Aciclovir 2 x 400 mg/Tag bis 3 Wochen nach der letzten Bortezomib-Gabe

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird bis zur erfolgreichen SZ-Sammlung empfohlen

Verabreichung der Therapie: Für die Gabe des Adriamycins wird ein zentraler Zugang oder Portkatheter benötigt

Wichtigste Nebenwirkungen: Polyneuropathien, Neutropenien, Infektionen

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 3. Zyklus; zwischendurch heimatnah bei einem Hämato-Onkologen

Referenz: modifiziert nach Sonneveld *et al.*, Abstract #40, ASH 2010

Cave: Kein Konsum von Vitamin C und Grünen Tee während der Therapie, da durch partiell die Wirkung von Bortezomib aufgehoben wird (Perrone G *et al.*, Leukemia, 2009; Golden EB *et al.*, Blood, 2009)

3 Zyklen; Zyklusdauer 3 Wochen (WdH Tag 22)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. Pushinjektion	1, 4, 8, 11
Cyclophosphamid*	900 mg/m ²	i.v. Infusion	1
Dexamethason	40 mg	oral	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
*Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Kreatinin Clearance >45 ml/min Kreatinin Clearance 10 - 45 ml/min Kreatinin Clearance <10 ml/min		100% Dosis 75% Dosis 50% Dosis	

Antivirale Prophylaxe: Aciclovir 2 x 400 mg/Tag bis 3 Wochen nach der letzten Bortezomib-Gabe

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird bis zur erfolgreichen SZ-Sammlung empfohlen

Wichtigste Nebenwirkungen: Polyneuropathien, Neutropenien, Infektionen

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 3. Zyklus; zwischendurch heimatnah bei einem Hämato-Onkologen

Referenz: nach Einsele *et al.*, Abstract #131, ASH 2009

Cave: Kein Konsum von Vitamin C und Grünen Tee während der Therapie, da durch partiell die Wirkung von Bortezomib aufgehoben wird (Perrone G *et al.*, Leukemia, 2009; Golden EB *et al.*, Blood, 2009)

1 Zyklus als Mobilisationstherapie vor SZ-Sammlung			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Cyclophosphamid*	1000 mg/m ²	i.v. Infusion	1
Adriamycin	15 mg/m ²	i.v. Infusion	1-4
Dexamethason	40 mg	oral	1-4
Filgrastim (Neupogen®) oder Lenograstim (Granocyte®)	5 µg/kg/Tag bzw. 150 µg/m ² /Tag	s.c.	Ab Tag 9 bis Ende Leukapherese
*Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Kreatinin Clearance >45 ml/min Kreatinin Clearance 10 - 45 ml/min Kreatinin Clearance <10 ml/min		100% Dosis 75% Dosis 50% Dosis	

CD34-Messung: ab Tag 14 auf TKM5, Beginn der Leukapherese ab einer CD34+-Zellzahl >10/µl Blut

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird bis zur erfolgreichen SZ-Sammlung empfohlen

Wichtigste Nebenwirkungen: Neutropenien, Infektionen

Verabreichung der Therapie: Für die Gabe des Adriamycins wird ein zentraler Zugang oder Portkatheter benötigt

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach erfolgreicher SZ-Sammlung zur Transplantationsvorbereitung

Referenz: modifiziert nach Fruehauf *et al.*, Bone Marrow Transplant, 2007

1 Zyklus als Mobilisationstherapie vor SZ-Sammlung			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Cyclophosphamid*	2000 mg/m ²	i.v. Infusion	1, 2
Filgrastim (Neupogen®) oder Lenograstim (Granocyte®)	5 µg/kg/Tag bzw. 150 µg/m ² /Tag	s.c. (aufgeteilt auf 2 Dosen/Tag)	Ab Tag 5 bis Ende Leukapherese
*Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Kreatinin Clearance >45 ml/min Kreatinin Clearance 10 - 45 ml/min Kreatinin Clearance <10 ml/min		100% Dosis 75% Dosis 50% Dosis	

CD34-Messung: ab Tag 11 auf TKM5, Beginn der Leukapherese ab einer CD34+-Zellzahl >10/µl Blut

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird bis zur erfolgreichen SZ-Sammlung empfohlen

Wichtigste Nebenwirkungen: Neutropenien, Infektionen

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach erfolgreicher SZ-Sammlung zur Transplantationsvorbereitung

Referenz: modifiziert nach Goldschmidt *et al.*, Bone Marrow Transplant, 1996

Beginn innerhalb von 30 Tagen nach Transplantations-Vorbereitung in der Ambulanz			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Melphalan	100 mg/m ²	i.v. Infusion	-3 und -2
Stammzell-Rückgabe	≥ 2.0 x 10 ⁶ CD34+ Zellen/kg	i.v. Infusion	0
<u>*Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz:</u> Kreatinin-Clearance >40 ml/min Kreatinin-Clearance ≤40 ml/min		100% Dosis 50% Dosis	

Antibiotische Prophylaxe: Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder alternativ Tavanic 1 x 500 mg

Wichtigste Nebenwirkungen: Neutropenien, Infektionen, Mukositis, Diarrhö, Übelkeit, Alopezie

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: 4-8 Wochen nach Entlassung von Station

Referenz: modifiziert nach Goldschmidt *et al.*, Leukemia, 1997

Diagnostisches Vorgehen bei therapiepflichtigem Progress:

Anamnese: Fokus Schmerz, Infektionen und Begleiterkrankungen

Körperlicher Untersuchungsbefund inklusive Größe und Gewicht: Fokus Polyneuropathien, Infektionen und Schmerzlokalisation

Laboruntersuchungen (Blut): Blutbild mit Differentialblutbild, Gesamtprotein, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Calcium, Kalium, GOT, GPT, γ -GT, Bilirubin, LDH, AP, Harnsäure, CRP, Beta2-Mikroglobulin, Serum-Elektrophorese mit Immunfixation, freier Leichtkettentest

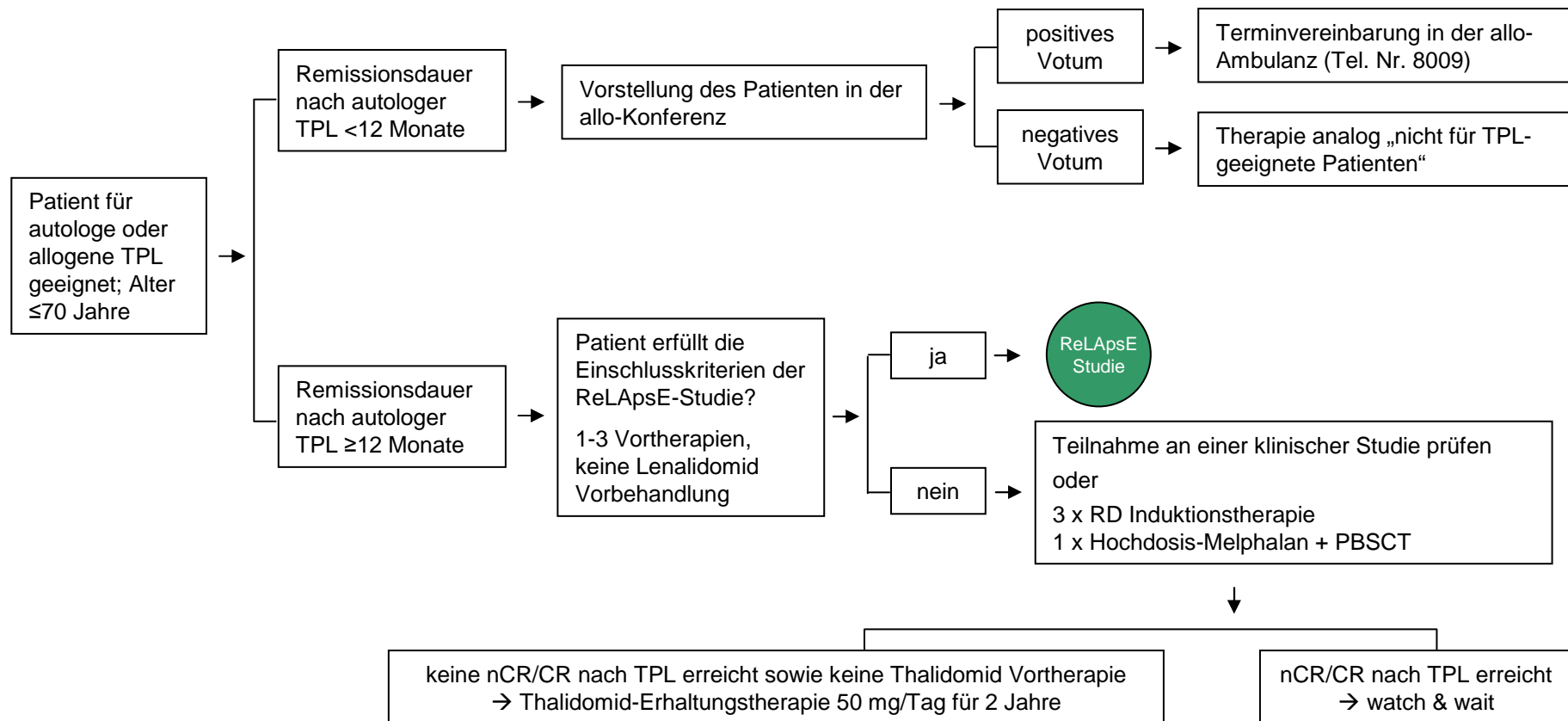
Laboruntersuchungen (Urin): Kreatinin-Clearance, Gesamtproteinurie, Albuminurie, quantitative Leichtkettenausscheidung, Immunfixation

Knochenmarkdiagnostik: siehe separate Folie „Knochenmarkdiagnostik“

Bildgebung: Ganzkörper-CT in low-dose Technik (ggf. alternativ Projektionsradiographie)

Therapieentscheidung: jede Therapieentscheidung muss mit einem der zuständigen Oberärzte abgesprochen sein

Progress bzw. Rezidiv nach Primärtherapie:



Patienten kann die Teilnahme an der PASS-Studie angeboten werden

Progress bzw. Rezidiv nach Primärtherapie (Standardtherapien):

1. Lenalidomid/Dexamethason (RD)
2. Lenalidomid/Cyclophosphamid/Prednison (REP)
3. Lenalidomid/Adriamycin/Dexamethason (RAD)
4. Bortezomib/Dexamethason (VD)
5. Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD)
6. Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason (PAD)
7. Bortezomib/PLD
8. Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRD)
9. Thalidomid/Cyclophosphamid/Etoposid/Dexamethason (TCED)
10. Bendamustin/Prednison



PASS-Studie¹

¹Patienten kann die Teilnahme an der PASS-Studie angeboten werden (Einschluss-Kriterien: alle Patienten, die zum ersten Mal mit einer Lenalidomid-haltigen Therapie behandelt werden sowie Lenalidomid-naive Patienten, die eine Alternativtherapie erhalten (Kontrollarm))

Zyklus-Dauer jeweils 4 Wochen (28 Tage), Fortführung der Therapie bis zum Progress			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Lenalidomid*	25 mg	oral abends (0-0-1)	Tag 1-21
Dexamethason	40 mg	oral morgens (1-0-0)	Tag 1, 8, 15, 22
*Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz:			
Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min		25 mg täglich, Tag 1-21	
Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min bis < 50 ml/min		10 mg täglich, Tag 1-21	
Kreatinin-Clearance < 30 ml/min (nicht dialysepflichtig)		15 mg täglich jeden 2. Tag, Tag 1-21	
Kreatinin-Clearance < 30 ml/min (dialysepflichtig)		5 mg täglich, Tag 1-21	

Thrombose-Prophylaxe: Thrombose-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen für mind. 3 Monate (z.B. Clexane 40 mg 1 x tägl. s.c. oder Fragmin P forte 1 x tägl. s.c), anschließend bis zum Ende der Chemotherapie ASS 1 x 100 mg; Pausierung der Heparintherapie bei Thrombozyten < 50 /nl

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird für den 1 Zyklus empfohlen, anschließend nach klinischem Ermessen

Wichtigste Nebenwirkungen: Thrombembolien, Neutropenien, Infektionen, Thrombopenien

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: alle 3 Zyklen (zwischendurch nach jedem Zyklus heimatnah bei einem Hämato-Onkologen)

Referenz: modifiziert nach Rajkumar *et al.*, Lancet, 2009

1.-6. Zyklus, Zyklus-Dauer 4 Wochen (28 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Lenalidomid*	25 mg	oral abends (0-0-1)	Tag 1-21
Cyclophosphamid#	600 mg absolut	i.v. Infusion	Tag 1, 8
Dexamethason	20 mg	oral morgens (1-0-0)	Tag 1-4 und 8-11
*Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: wie bei RD Schema #Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Kreatinin Clearance >45 ml/min Kreatinin Clearance 10 - 45 ml/min Kreatinin Clearance <10 ml/min		100% Dosis 75% Dosis 50% Dosis	

Thrombose-Prophylaxe: Thrombose-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen für mind. 3 Monate (z.B. Clexane 40 mg 1 x tägl. s.c. oder Fragmin P forte 1 x tägl. s.c), anschließend bis zum Ende der Chemotherapie ASS 1 x 100 mg; Pausierung der Heparintherapie bei Thrombozyten <50/nl

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird für den 1. Zyklus empfohlen, anschließend nach klinischem Ermessen

Wichtigste Nebenwirkungen: Thrombembolien, Neutropenien, Infektionen, Thrombopenien

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: alle 3 Zyklen (zwischendurch heimatnahe Betreuung bei einem Hämato-Onkologen)

Referenz: modifiziert nach Schey *et al.*, British J of Haematol, 2010

1.-6. Zyklus, Zyklus-Dauer jeweils 4 Wochen (28 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Lenalidomid*	25 mg	oral abends (0-0-1)	Tag 1-21
Adriamycin	9 mg/m ²	i.v. Infusion	1-4
Dexamethason	40 mg	oral morgens (1-0-0)	Tag 1-4 und 17-20
*Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance ≥50 ml/min Kreatinin-Clearance ≥30 ml/min bis <50 ml/min Kreatinin-Clearance <30 ml/min (nicht dialysepflichtig) Kreatinin-Clearance <30 ml/min (dialysepflichtig)		25 mg täglich, Tag 1-21 10 mg täglich, Tag 1-21 15 mg täglich jeden 2. Tag, Tag 1-21 5 mg täglich, Tag 1-21	

Thrombose-Prophylaxe: Thrombose-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen für mind. 3 Monate (z.B. Clexane 40 mg 1 x tägl. s.c. oder Fragmin P forte 1 x tägl. s.c), anschließend bis zum Ende der Chemotherapie ASS 1 x 100 mg; Pausierung der Heparintherapie bei Thrombozyten <50/nl

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird für den 1. Zyklus empfohlen, anschließend nach klinischem Ermessen

Wichtigste Nebenwirkungen: Thrombembolien, Neutropenien, Infektionen, Thrombopenien

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 3. und 6. Zyklus (zwischendurch heimatnahe bei einem Hämato-Onkologen)

Referenz: modifiziert nach Knop *et al.*, Blood, 2009

Zyklusdauer 3 Wochen (21 Tage); 5-8 Zyklen bis zum besten Ansprechen plus 2 zusätzliche Zyklen			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. Pushinjektion	1, 4, 8, 11
Dexamethason	20 mg	oral	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Antivirale Prophylaxe: Aciclovir 2 x 400 mg/Tag bis 3 Wochen nach der letzten Bortezomib-Gabe

Antibiotika-Prophylaxe: Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg bei Therapiebeginn (1. Zyklus), anschließend nach klinischem Ermessen

Wichtigste Nebenwirkungen: Polyneuropathien, Neutropenien, Infektionen

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 2., 5. und 8. Zyklus; zwischendurch heimatnahe Vorstellungen bei einem Hämato-Onkologen

Referenz: modifiziert nach Richardson *et al.*, NEJM, 2005 (VISTA-Studie)

Cave: Kein Konsum von Vitamin C und Grünen Tee während der Therapie, da durch partiell die Wirkung von Bortezomib aufgehoben wird (Perrone G et al., Leukemia, 2009; Golden EB et al., Blood, 2009)

6 Zyklen; Zyklusdauer 3 Wochen (21 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. Pushinjektion	1, 4, 8, 11
Cyclophosphamid*	900 mg/m ²	i.v. Infusion	1
Dexamethason	40 mg	oral	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
*Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Kreatinin Clearance >45 ml/min Kreatinin Clearance 10 - 45 ml/min Kreatinin Clearance <10 ml/min		100% Dosis 75% Dosis 50% Dosis	

Antivirale Prophylaxe: Aciclovir 2 x 400 mg/Tag bis 3 Wochen nach der letzten Bortezomib-Gabe

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird bis zur erfolgreichen SZ-Sammlung empfohlen

Wichtigste Nebenwirkungen: Polyneuropathien, Neutropenien, Infektionen

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 3. und 6. Zyklus; zwischendurch heimatnah bei einem Hämato-Onkologen

Referenz: nach Einsele *et al.*, Abstract #131, ASH 2009

Cave: Kein Konsum von Vitamin C und Grünen Tee während der Therapie, da durch partiell die Wirkung von Bortezomib aufgehoben wird (Perrone G et al., Leukemia, 2009; Golden EB et al., Blood, 2009)

6 Zyklen; Zyklusdauer 4 Wochen (28 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. Pushinjektion	1, 4, 8, 11
Adriamycin	9 mg/m ²	i.v. Infusion	1-4
Dexamethason	20 mg	oral	1-4, 9-12, 17-20

Antivirale Prophylaxe: Aciclovir 2 x 400 mg/Tag bis 3 Wochen nach der letzten Bortezomib-Gabe

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird bis zur erfolgreichen SZ-Sammlung empfohlen

Verabreichung der Therapie: Für die Gabe des Adriamycins wird ein zentraler Zugang oder Portkatheter benötigt

Wichtigste Nebenwirkungen: Polyneuropathien, Neutropenien, Infektionen

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 3. und 6. Zyklus; zwischendurch heimatnah bei einem Hämato-Onkologen

Referenz: modifiziert nach Sonneveld *et al.*, Abstract #40, ASH 2010

Cave: Kein Konsum von Vitamin C und Grünen Tee während der Therapie, da durch partiell die Wirkung von Bortezomib aufgehoben wird (Perrone G *et al.*, Leukemia, 2009; Golden EB *et al.*, Blood, 2009)

6 Zyklen, Zyklusdauer 3 Wochen (21 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. Pushinjektion	1, 4, 8, 11
PLD*	30 mg/m ²	i.v. Infusion	4
* pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®); keine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich			

Antivirale Prophylaxe: Aciclovir 2 x 400 mg/Tag bis 3 Wochen nach der letzten Bortezomib-Gabe

Antibiotika-Prophylaxe: Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg bei Therapiebeginn (1. Zyklus), anschließend nach klinischem Ermessen

Wichtigste Nebenwirkungen: Polyneuropathien, Neutropenien, Infektionen, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhö

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 3. und 6. Zyklus; zwischendurch heimatnah bei einem Hämato-Onkologen

Referenz: modifiziert nach Orłowski *et al.*, JCO, 2007

Cave: kein Konsum von Vitamin C und Grünen Tee während der Therapie, da durch partiell die Wirkung von Bortezomib aufgehoben wird

1.-6. Zyklus, Zyklus-Dauer jeweils 3 Wochen (21 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bortezomib	1,0 mg/m ²	i.v. Pushinjektion	1, 4, 8, 11
Lenalidomid*	15 mg	oral abends (0-0-1)	Tag 1-21
Dexamethason	20 mg	oral morgens (1-0-0)	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
*Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance ≥30 ml/min bis <50 ml/min Kreatinin-Clearance <30 ml/min (nicht dialysepflichtig) Kreatinin-Clearance <30 ml/min (dialysepflichtig)		10 mg täglich, Tag 1-21 15 mg täglich jeden 2. Tag, Tag 1-21 5 mg täglich, Tag 1-21	

Thrombose-Prophylaxe: Thrombose-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen für mind. 3 Monate (z.B. Clexane 40 mg 1 x tägl. s.c. oder Fragmin P forte 1 x tägl. s.c), anschließend bis zum Ende der Chemotherapie ASS 1 x 100 mg; Pausierung der Heparintherapie bei Thrombozyten <50/nl

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird für die ersten 3 Zyklen empfohlen

Antivirale Prophylaxe: Aciclovir 2 x 400 mg/Tag bis 3 Wochen nach der letzten Bortezomib-Gabe

Wichtigste Nebenwirkungen: Thrombembolien, Neutropenien, Infektionen, Thrombopenien, Polyneuropathie, Hyponatriämien

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: alle 3 Zyklen (zwischendurch heimatnahe Betreuung bei einem Hämato-Onkologen)

Referenz: modifiziert nach Richardson *et al.*, JCO, 2009

Cave: Kein Konsum von Vitamin C und Grünen Tee während der Therapie, da durch partiell die Wirkung von Bortezomib aufgehoben wird (Perrone G *et al.*, Leukemia, 2009; Golden EB *et al.*, Blood, 2009)

1.-6. Zyklus, Zyklus-Dauer jeweils 4 Wochen (28 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Thalidomid*	200 mg	oral zur Nacht als Einmaldosis	täglich
Cyclophosphamid	400 mg/m ²	i.v. als kontinuierliche Infusion	1-4
Etoposid	40 mg/m ²	i.v. als kontinuierliche Infusion	1-4
Dexamethason	20 mg	oral (1-0-0)	Tag 1-4

*nach Beendigung der Chemotherapie soll die Thalidomid-Einnahme bis zum Progress fortgesetzt werden

Thrombose-Prophylaxe: Thrombose-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen für mind. 3 Monate (z.B. Clexane 40 mg 1 x tägl. s.c. oder Fragmin P forte 1 x tägl. s.c), anschließend bis zum Ende der Chemotherapie ASS 1 x 100 mg; Pausierung der Heparintherapie bei Thrombozyten <50/nl

Antibiotika-Prophylaxe: Eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg wird für die ersten 3 Zyklen empfohlen

Wichtigste Nebenwirkungen: Teratogenität, Polyneuropathien, Thrombembolien, Neutropenien, Infektionen, Obstipation, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Zittern

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 3. und 6. Zyklus

Referenz: modifiziert nach Möhler *et al.*, Blood, 2001

6 Zyklen, Zyklusdauer 4 Wochen (28 Tage)			
Substanz	Dosis/Tag	Applikationsweg	Tage
Bendamustin*	80 mg/m ²	i.v. Infusion	1, 2
Prednison	60 mg/m ²	oral	1-4
*wenn der 1. Zyklus Bendamustin gut toleriert wird, soll die Dosis ab dem 2. Zyklus auf 100 mg/m ² erhöht werden; auf der Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >10 ml/min nötig			

Antibiotika-Prophylaxe: nach klinischem Ermessen (z.B. Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag oder Tavanic 1 x 500 mg)

Wichtigste Nebenwirkungen: Neutropenien, Thrombopenien, Anämien, Arrhythmie, Hypotonie, Lungenfunktionsstörungen

Verlaufsuntersuchungen in der Myelomambulanz: nach dem 3. und 6. Zyklus; zwischendurch heimatnah bei einem Hämato-Onkologen

Referenz: modifiziert nach Knop *et al.*, Haematologica, 2005

Wer sollte Bisphosphonate erhalten?

Nachweis von mindestens einer osteolytischen Knochendestruktion oder Kompressionsfraktur infolge Osteopenie; ggf. bei alleiniger Osteopenie. Nicht: bei MGUS, asymptomatischen MM, solitärem Plasmozytom

Welches Bisphosphonat?

Zoledronat 4 mg als Kurzinfusion über 15 min alle 4 Wochen oder

Pamidronat 90 mg als Infusion über 3 Stunden alle 4 Wochen

Cave: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Bisphosphonattherapie bei Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance <30 ml/min)?

Bondronat 2 mg als Kurzinfusion über 1 Stunde alle 4 Wochen

Pamidronat 30 mg als Infusion über 4 Stunden alle 4 Wochen

Applikationsdauer der Bisphosphonate?

Jahr 1 + 2: alle 4 Wochen

Ab 3. Jahr gemäß individuellem Remissionsstatus: bei CR 1 x jährlich, sonst 1 x alle 3 Monate; bei Progress 1 x monatlich

Monitoring der Nierenfunktion?

Vor jeder Bisphosphonatgabe Bestimmung des Kreatinin-Wertes aus dem Serum

Prophylaxe von Kieferosteonekrosen?

Vor Beginn und im Verlauf einer BP-Therapie alle 6 Monate: Kontrolluntersuchung bei erfahrenem Zahnarzt

Vor Beginn eines zahnärztlichen Eingriffs (Zahn-Extraktion, Wurzelbehandlung, Kiefer-OP):

Unterbrechung BP-Therapie mind. 1 Monat vorher und 3 Monate nachher; prophylaktische Antibiotika-Therapie (z.B.

Clindamycin 4 x 300 mg oder Amoxicillin 3 x 1 g über 10 Tage mit Beginn 2 Tage vor dem Eingriff)

Response Kategorie	Modifizierte IMWG Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens
CR	Negative Immunfixation Serum <u>und</u> Urin sowie Verschwinden von Weichteilmanifestationen und <5% Plasmazellen im Knochenmark ^a , eine negative Immunfixation muss durch eine Zweituntersuchung aus Serum und Urin bestätigt werden
nCR	Positive Immunfixation Serum und/oder Urin sowie Verschwinden von Weichteilmanifestationen; unabhängig vom Plasmazellen-Anteil im Knochenmark; kein Nachweis von monoklonalem Protein durch die Serum-Elektrophorese bzw. 24 Std.-Sammelurin Diagnostik
VGPR	Serum- und /oder Urin-M-Protein in der Immunfixation nachweisbar jedoch nicht in der Elektrophorese oder $\geq 90\%$ Reduktion des Serum-M-Proteins plus Urin-M-Protein <100 mg pro 24 Stunden
PR	$\geq 50\%$ Reduktion des Serum-M-Proteins und Reduktion der Leichtketten-Ausscheidung im 24 Stunden Urin entweder um $\geq 90\%$ oder bis auf weniger als 200 mg pro 24 Stunden Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar sind, ist eine Abnahme von $\geq 50\%$ in der Differenz von „betroffener“ und „nicht betroffener“ FLC erforderlich (anstelle der M-Protein-Kriterien) $\geq 50\%$ Reduktion in der Größe von Weichteilmanifestationen
MR^b	25-49% Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum 50-89% Reduktion der Leichtketten-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin, die aber noch ≥ 200 mg/Tag beträgt 25-49% Reduktion in der Größe von Weichteil-Manifestationen
SD	Weder die Kriterien der CR, VGPR, PR, MR noch die der Krankheitsprogression werden erfüllt
^a Bestätigung durch Wiederholung der Knochenmarkpunktion nicht erforderlich ^b Modifikation der IMWG Kriterien, entspricht der Definition der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) → Wenn radiologische Untersuchungen des Skelettsystems veranlasst werden, ist es bei allen Response-Kriterien erforderlich, dass kein Hinweis auf eine Zunahme der Knochenläsionen vorliegt	

Literatur: modifiziert nach Durie *et al.*, Leukemia, 2006

Progressive Disease (PD)	Krankheitsprogress erfordert eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none">• Zunahme des M-Proteins in Urin oder Serum von $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir; absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 5 \text{ g/l}^a$ und/oder absoluter Anstieg der Leichtketten-Ausscheidung um $\geq 200 \text{ mg/Tag}$• für Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: Differenz von „betroffener“ und „nicht betroffener“ FLC: absoluter Anstieg $> 100 \text{ mg/l}$• Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (Absolute % müssen $\geq 10\%$ sein; für Patienten, die zuvor in CR waren: Plasmazellen im Knochenmark absolute % $\geq 5\%$)• Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen oder Größenzunahme der bereits vorhandenen Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen• Auftreten einer Hyperkalziämie ($> 2,65 \text{ mmol/l}$), die einzig und allein der proliferativen Plasmazellerkrankung zugeschrieben werden kann
^a Serum-M-Protein Zunahme $\geq 10 \text{ g/l}$ ist ausreichend zur Klassifikation als PD, wenn der Ausgangswert der M-Komponente $\geq 50 \text{ g/l}$ beträgt	

Literatur: nach Durie *et al.*, Leukemia, 2006

Rezidiv aus CR	Rezidiv aus CR erfordert eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none">• Wiederauftreten des monoklonalen Proteins in Serum oder Urin in der Immunfixation oder Elektrophorese• $\geq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark• Auftreten anderer Anzeichen eines Progresses (d.h. neuer Plasmazell-Tumor, Osteolyse oder Hyperkalziämie)
-----------------------	---

Literatur: nach Durie *et al.*, Leukemia, 2006

Welche Patienten sollen zu welchen Zeitpunkten punktiert werden (Aspirationszytologie, Indikationen)?

- **Neudiagnose** / Differentialdiagnose eines Multiplen Myeloms (→ 60 – 80 ml KM)*
- **Progress** eines MGUS- in ein asymptomatisches bzw. eines asymptomatischen in ein therapiepflichtiges Myelom (→ 60 – 80 ml KM)*
- Jedes **Rezidiv** eines in Heidelberg oder im Rahmen einer Heidelberger Studie (z.B. GMMG-HD4) autolog transplantierten Patienten vor Einleitung der jeweiligen Rezidivtherapie (→ 60 – 80 ml KM)*
- Bestimmung des **Remissionssatus** bei V.a. CR (alle übrigen Kriterien erfüllt, s.d.) (5 – 10 ml KM, nur KM-Ausstriche)
- Bestimmung der stringenten kompletten Remission (sCR) oder molekularen kompletten Remission mCR^{FACS} (→ 20 ml KM); nur in GMMG-HD5 Studie oder nach Rücksprache (D. Hose, Tel. 39047)

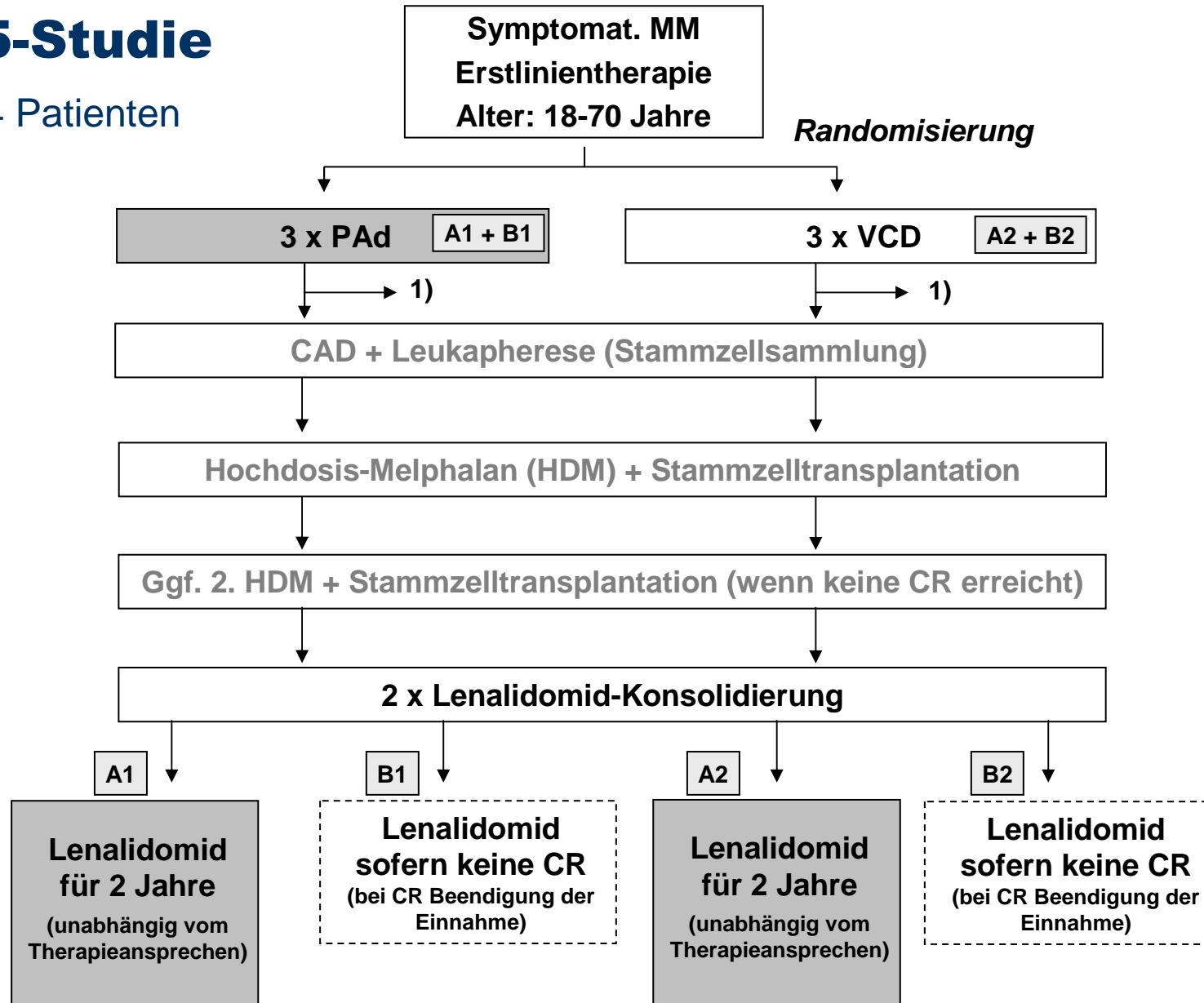
Wie funktioniert die Knochenmarkpunktion für FISH und/oder GEP?

- Routinelabor (für Knochenmark-Ausstriche; diese werden direkt angefertigt → direkte Information ob eine weitere Aspiration zum gleichen Zeitpunkt notwendig) Tel. 38808 und Labor für Myelomforschung (für FISH/GEP, D. Hose, Tel. 39047) informieren Tel. 7772 oder 39098, idealerweise am Vortag, TA assistiert bei der Punktion (60 – 80 ml KM) und bringt notwendige Formulare (Einverständniserklärung, Anforderungsschein, Überweisungsschein) mit.
- Die (für gute Qualität notwendige) Probenaufarbeitung am gleichen Tag ist bei Eingang der Probe im Labor bis 14:00 möglich, nach vorheriger Rücksprache i.d.R. bis 15:00 Uhr. Bitte jedoch wenn möglich so früh wie möglich punktieren!
- alle FISH Untersuchungen für Plasmazell-Dyskrasien werden aus CD138-aufgereinigten Plasmazellen angefertigt; diese Aufreinigung wird im Labor für Myelomforschung durchgeführt → Bitte KM-Aspirate **NICHT** direkt an das Institut für Humangenetik (Prof. A. Jauch) schicken

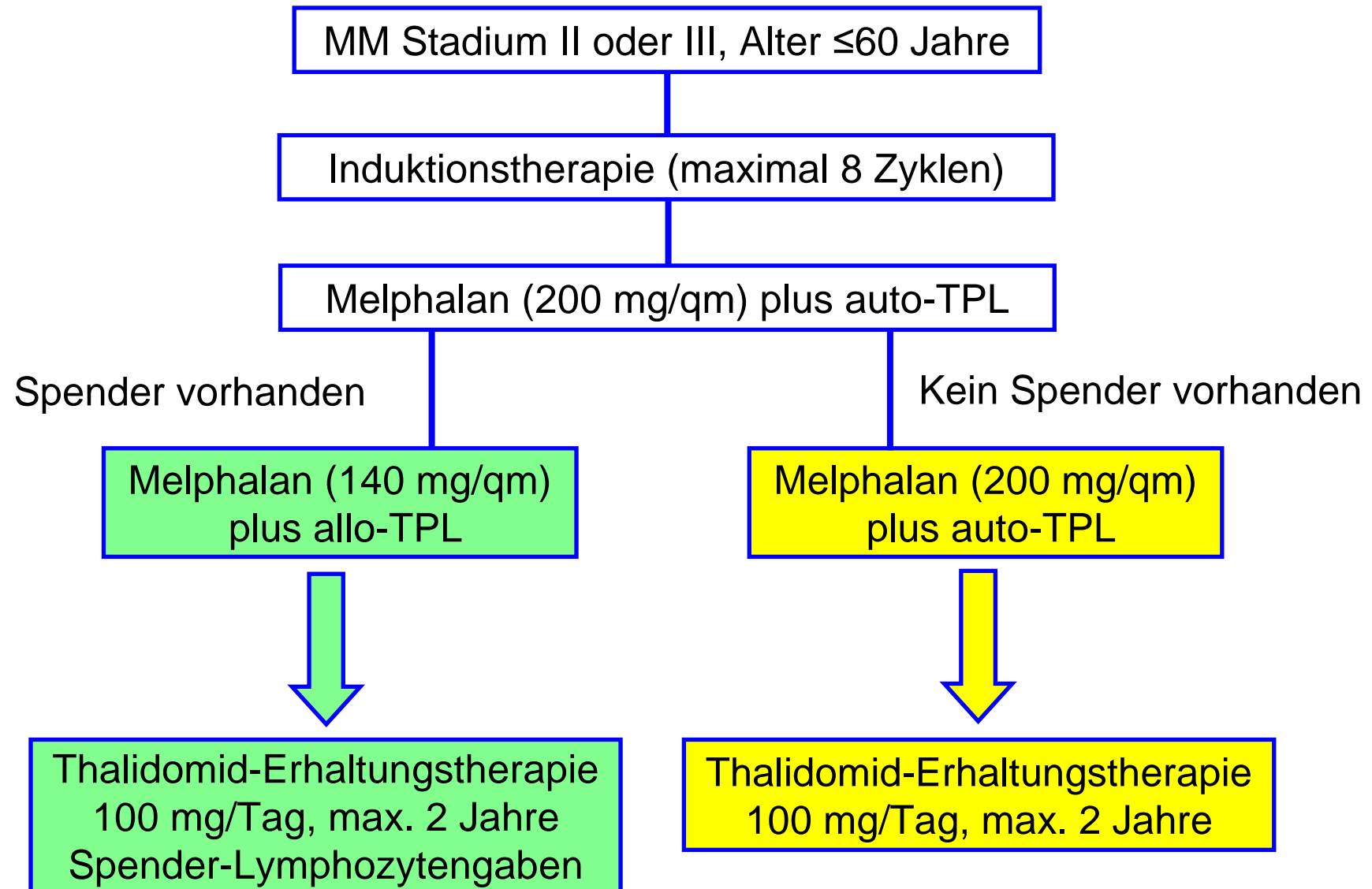
* Für diese Patienten wird eine FISH sowie i.d.R. eine Genexpressionsanalyse (GEP) durchgeführt

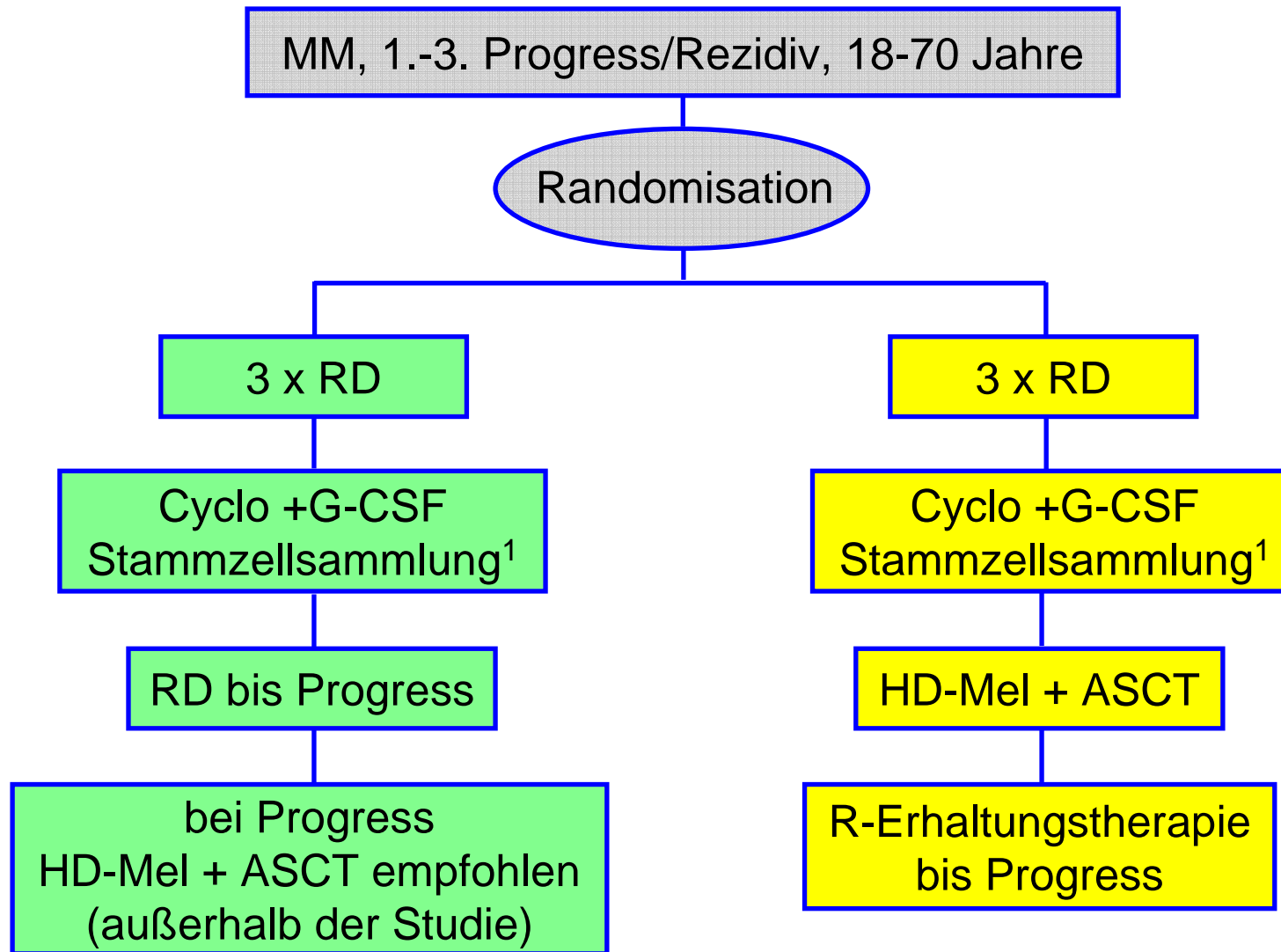
MM5-Studie

n=504 Patienten



1) bei „Hochrisiko-Konstellation“ ggf. Phase II-Konzept





¹nur Stammzellen sammeln, wenn kein Transplantat mehr vorhanden ist

CURRENT
TREATMENT

PROTOCOLS

and

Protocols
in Development

CTD Junior Regimen
 (The cycle is repeated after 28 days)

Patient identification data
 Name:
 PIN:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to primary therapy, relapses or progression. Suitable for patients up to 65 years of age. The CTD regimen includes cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone. If the regimen (4 cycles) is applied before the collection of blood stem cells, thalidomide should be discontinued 4 weeks prior to stimulation.

Regimen Schedule:

Cyclophosphamide 500 mg/sq.m - i.v.	day 1 and 15
625 mg/sq.m - p.o	
(Administered after the morning meal)	

Thalidomide 200 mg/day p.o.	continuously
(Administered in the evening, preferably before bedtime)	

Dexamethasone 40 mg/day p.o.	days 1-4 and 15-18
(Administered after the morning meal)	

Necessary Measures: Low-molecular-weight heparine 50-100 MU/kg (for the entire duration of the regimen)

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day and optional fluconazole 100mg 1x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480mg 1x1.

Antiemetics: Determined by the physician

Regimen Measures as long as thalidomide is being administered: High-fibre nutrition to prevent constipation. Laxatives, even preemptively, during opiate analgesic treatment.

Skin care – ointment application. Optional EMG regularly every six months.

CTD Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol.

CTD Senior Regimen
 (The cycle is repeated after 28 days)

Patient identification data: Name: PIN:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to primary therapy, relapses or progression. Suitable for older patients over 65 years of age. The CTD regimen includes cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone.

Regimen Schedule:

Cyclophosphamide 50 mg p.o. (Administered after the morning meal)	continuously
---	---------------------

Thalidomide 100 mg/day p.o. (Administered in the evening, preferably before bedtime)	continuously
--	---------------------

Dexamethasone 20 mg/day p.o. (Administered after the morning meal)	days 1-4 and 15-18
--	---------------------------

Necessary Measures: Low-molecular-weight heparine 50-100 MU/kg (for the entire duration of the regimen)

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day and optional fluconazole 100mg 1x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480mg 1x1.

Antiemetics: Determined by the physician

Regimen Measures as long as thalidomide is being administered: High-fibre nutrition to prevent constipation; if not sufficient, administer laxatives, particularly during opiate analgesic treatment.

Skin care – ointment application. Optional EMG regularly every six months.

CTD Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol.

CVD Junior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Patient identification data

Name:

PIN:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to relapses or disease progression.

Suitable for patients up to 65 years of age. The CVD regimen includes cyclophosphamide, Velcade (bortezomib) and dexamethasone. If the regimen (4 cycles) is applied before the collection of blood stem cells, Velcade should be discontinued 6 weeks prior to stimulation.

Regimen Schedule:

Cyclophosphamide 500 mg/sq.m - i.v.	day 1 and 15
625 mg/sq.m - p.o.	

(Administered after the morning meal)

Velcade 1.3 mg/sq.m	- i.v. bolus	days 1, 4, 8, and 15
----------------------------	---------------------	-----------------------------

Dexamethasone 40 mg/day - p.o.	days 1-4 and 15-18
---------------------------------------	---------------------------

(Administered after the morning meal)

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day and optional fluconazole 100mg 1x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480mg 0-0-1, acyclovir 200mg 1-0-0, loperamide up to 3x1 if diarrhea occurs after Velcade.

Antiemetics: Determined by the physician

Regimen Measures : If possible, 2-3 liters of liquids per day, hydration before administering Velcade (e.g., saline 1/1 500 ml before Velcade is administered; after application, flush with saline 1/1 100-250 ml). BP reading 20-30 mins after administering Velcade.

CVD Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Adjust Velcade dosage down to 1.0mg/sq.m, then to 0.7mg/sq.m; if patient's condition is poor, lower initial dosage may be applied. Thrombocytopenia does not normally require a reduction of Velcade dosage.

CVD Senior Regimen
 (The cycle is repeated after 28 days)

Patient identification ata
 Name:
 PIN.:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to relapses or disease progression.

Suitable for older patients over 65 years of age. The CVD regimen includes cyclophosphamide, Velcade (bortezomib) and dexamethasone.

Regimen Schedule:

Cyclophosphamide 50mg p.o.	continuously
(Administered after the morning meal)	

Velcade 1.3 mg/sq.m i.v. bolus	days 1, 8, and 15
---------------------------------------	--------------------------

Dexamethasone 20 mg/day p.o.	days 1-4 and 15-18
(Administered after the morning meal)	

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day **and** optional fluconazole 100mg 1x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480mg 0-0-1, acyclovir 200mg 1-0-0, loperamide up to 3x1 if diarrhoea occurs after Velcade.

Antiemetics: Determined by the physician

Regimen Measures : If possible, 2-3 liters of liquids per day, hydration before administering Velcade (e.g., saline 1/1 500 ml before Velcade is administered; after application, flush with saline 1/1 100-250 ml). BP reading 20-30 mins after administering Velcade.

CVD Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Adjust Velcade dosage down to 1.0mg/sq.m, then to 0.7mg/sq.m; if patient's condition is poor, lower initial dosage may be applied. Thrombocytopenia does not normally require a reduction of Velcade dosage.

Patient identification data

Name:

PIN.:

MPT Junior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to primary therapy, relapses or progression. Suitable for younger patients up to 65 years of age, or in a good general condition. The MPT regimen includes melphalan (Alkeran), prednisone and thalidomide.

Regimen Schedule:

Alkeran tabs 9 mg/sq.m/day p.o.

day 1-4

(Administered in the morning on a completely empty stomach, no later than 30 mins before the first meal)

Prednisone 2 mg/kg/day p.o.

day 1-4

(Administered after the morning meal)

Thalidomide 200 mg/day p.o

continuously

(Administered in the evening, preferably before bedtime)

Necessary Measures: Low-molecular-weight heparine 50-100 MU/kg (for the entire duration of the regimen)

Standard Prophylaxis: omeprazole 1-2x20mg/day along with prednisone, optional fluconazole 100mg 1x1 along with prednisone.

Regimen Measures as long as thalidomide is being administered: High-fibre nutrition to prevent constipation. Laxatives, even preemptively, during opiate analgesic treatment.

Skin care – ointment application.

Optional EMG regularly every six months.

Blood count check on the 21st day after the administration of Alkeran, at the facility closest to the patient's home.

MPT Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Thrombocytopenia requires a 25-50 per cent reduction in the Alkeran dosage.

MPT Senior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Patient identification data
 Name:
 PIN.:

Weight (kgs): **Height (cms):** **BSA (sq. m):**

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to primary therapy, relapses or progression. Suitable for older patients over 65 years of age, or in a poor general condition. The MPT regimen includes melphalan (Alkeran), prednisone and thalidomide. Compared to MPT Junior, the melphalan dosage is reduced from 9 to 6 mg/sq.m and the thalidomide dosage is reduced from 200mg to 100mg.

Regimen Schedule:

Alkeran tabs 6 mg/sq.m/day p.o.	day 1-4
(Administered in the morning on a completely empty stomach, no later than 30 mins before the first meal)	

Prednisone 2 mg/kg/day p.o.	day 1-4
(Administered after the morning meal)	

Thalidomide 100 mg/day p.o.	continuously
(Administered in the evening, preferably before bedtime)	

Necessary Measures: Low-molecular-weight heparine 50-100 MU/kg (for the entire duration of the regimen)

Standard Prophylaxis: omeprazole 1-2x20 mg/day along with prednisone, optional fluconazole 100mg 1x1 along with prednisone.

Regimen Measures as long as thalidomide is being administered: High-fibre nutrition to prevent constipation. Laxatives, even preemptively, during opiate analgesic treatment.

Skin care – ointment application. Optional EMG regularly every six months.

Blood count check on the 21st day after the administration of Alkeran, at the facility closest to the patient's home.

MPT Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Thrombocytopenia requires a 25-50 per cent reduction in the Alkeran dosage.

VMP Junior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Patient identification data
 Name:
 PIN:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to relapses or disease progression. Suitable for younger patients up to 65 years of age, or in a good general condition. The VMP regimen includes melphalan (Alkeran), Velcade (bortezomib), and prednisone.

Regimen Schedule:

Velcade 1.3 mg/sq.m	- i.v. bolus	days 1, 4, 8 and 15
----------------------------	---------------------	----------------------------

Alkeran 9 mg/sq.m/day p.o.	day 1-4
-----------------------------------	----------------

(Administered in the morning on a completely empty stomach, no later than 30 mins before the first meal)

Prednisone 2 mg/kg/day p.o.	day 1-4
------------------------------------	----------------

(Administered after the morning meal)

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day and optional fluconazole 100mg 2x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480mg 0-0-1, acyclovir 200mg 1-0-0, loperamide up to 3x1 if diarrhoea occurs after Velcade.

Antiemetics: Determined by the physician

Regimen Measures : If possible, 2-3 liters of liquids per day, hydration before administering Velcade (e.g., saline 1/1 500 ml before Velcade is administered; after application, flush with saline 1/1 100-250 ml). BP reading 20-30 mins after administering Velcade. Blood count check on the 21st day after the administration of Alkeran.

VMP Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Adjust Velcade dosage down to 1.0mg/sq.m, then to 0.7mg/sq.m; if patient's condition is poor, lower initial dosage may be applied. Thrombocytopenia requires a 25-50 per cent reduction in the Alkeran dosage.

VMP Senior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Identifikační údaje pacienta
Jméno:
r.č.:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to relapses or disease progression. Suitable for patients over 65 years of age, or in a poor general condition. The VMP regimen includes melphalan (Alkeran), Velcade (bortezomib), and prednisone. Compared to VMP Junior, the melphalan dosage is reduced from 9 to 6 mg/sq.m and Velcade is only administered twice, not four times.

Regimen Schedule:

Velcade 1.3 mg/sq.m - i.v.	days 1, 8, 15
-----------------------------------	----------------------

Alkeran 6 mg/sq.m/day p.o.	days 1-4
-----------------------------------	-----------------

(Administered in the morning on a completely empty stomach, no later than 30 mins before the first meal)

Prednisone 2 mg/kg/day p.o.	days 1-4
------------------------------------	-----------------

(Administered after the morning meal)

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day along with prednisone, optional fluconazole 100mg 1x1 along with prednisone, cotrimoxazole 480mg 0-0-1, acyclovir 200mg 1-0-0, loperamide up to 1-1-1 if diarrhoea occurs after Velcade.

Antiemetics: Determined by the physician

Regimen Measures : If possible, 2-3 liters of liquids per day, hydration before administering Velcade (e.g., saline 1/1 500 ml before Velcade is administered; after application, flush with saline 1/1 100-250 ml). BP reading 20-30 mins after administering Velcade. Blood count check on the 21st day after the administration of Alkeran.

VMP Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Adjust Velcade dosage down to 1.0mg/sq.m, then to 0.7mg/sq.m; if patient's condition is poor, lower initial dosage may be applied. Thrombocytopenia requires a 25-50 per cent reduction in the Alkeran dosage.

Patient identification data

Name:

PIN:

CAD Junior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to primary therapy, relapses or progression. Suitable for patients up to 65 years of age. The CAD regimen includes cyclophosphamide, doxorubicin (Adriablastina), and dexamethasone.

Regimen Schedule:

Cyclophosphamide 500 mg/sq.m - i.v.	days 1 and 15
625 mg/sq.m - p.o.	

(Administered after the morning meal)

Doxorubicin 9 mg/sq.m/day - i.v.	days 1-4
---	-----------------

(Short-term peripheral vein infusion, in 250ml of saline)

Dexamethasone 40 mg/day - p.o.	days 1-4 and 15-18
---------------------------------------	---------------------------

(Administered after the morning meal)

Necessary Measures: Low-molecular-weight heparine 50-100 MU/kg (for the entire duration of the regimen)

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day and optional fluconazole 100 mg 1x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480 mg 1x1.

CAD Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol.

CAD Senior Regimen
 (The cycle is repeated after 28 days)

Patient identification data
 Name:
 PIN:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to primary therapy, relapses or progression. Suitable for older patients over 65 years of age. The CAD regimen includes cyclophosphamide, doxorubicin (Adriablastina), and dexamethasone.

Regimen Schedule:

Cyclophosphamide 50 mg p.o.	continuously
(Administered after the morning meal)	

Doxorubicin 9 mg/sq.m/day - i.v.	days 1-4
(Short-term peripheral vein infusion , in 250ml of saline)	

Dexamethasone 20 mg/day p.o.	days 1-4 and 15-18
(Administered after the morning meal)	

Necessary Measures: Low-molecular-weight heparine 50-100 MU/kg (for the entire duration of the regimen)

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day and optional fluconazole 100 mg 1x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480 mg 1x1.

CAD Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol.

RCD Junior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Patient identification data

Name:

PIN:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to relapses or disease progression. Suitable for patients up to 65 years of age. The RCD regimen includes Revlimid (lenalidomide), cyclophosphamide, and dexamethasone.

Regimen Schedule:

Revlimid 25 mg/day p.o.

days 1-21

(Administered after the morning meal)

Cyclophosphamide 500 mg/sq.m - i.v.

day 1 and 15

625 mg/sq.m - p.o

(Administered after the morning meal)

Dexamethasone 40 mg/day p.o.

days 1-4 and 15-18

(Administered after the morning meal)

Necessary Measures: optional Anopyrin 400mg 1x1

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day and optional fluconazole 100mg 1x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480mg 1x1, optional growth factor.

Regimen Measures:

RCD Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Should renal failures occur, follow the SPC guidelines.

RCD Senior Regimen
 (The cycle is repeated after 28 days)

Identifikační údaje pacienta Jméno: r.č.:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to relapses or disease progression. Suitable for patients over 65 years of age. The RCD regimen includes Revlimid (lenalidomide), cyclophosphamide, and dexamethasone.

Regimen Schedule:

Revlimid 25 mg p.o. (Administered after the morning meal)	days 1-21
---	------------------

Cyclophosphamide 50 mg p.o. (Administered after a meal)	continuously
---	---------------------

Dexamethasone 20 mg/day p.o. (Administered after the morning meal)	days 1-4 and 15-18
--	---------------------------

Necessary Measures: optional Anopyrin 400mg 1x1

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day and optinal fluconazole 100mg 1x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480mg 1x1, optional growth factor.

Regimen Measures:

RCD Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Should renal failures occur, follow the SPC guidelines.

RP Junior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Identifikační údaje pacienta

Jméno:

r.č.:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to relapses or disease progression. Suitable for patients up to 65 years of age. The RP regimen includes Revlimid (lenalidomide) and prednisone.

Regimen Schedule:

Revlimid 25 mg p.o. (Administered after a meal)	days 1 - 21
---	--------------------

Prednisone 2 mg/kg/day p.o. (Administered after the morning meal)	day 1 - 4
---	------------------

Necessary Measures: optional Anopyrin 400mg 1x1

Standard Prophylaxis: omeprazole 1-2x20mg/day along with prednisone, optional growth factor.

Regimen Measures: Blood count check on the 15th day after the administration of lenalidomide, at the facility closest to the patient's home.

RP Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Should renal failures occur, follow the SPC guidelines.

Patient identification data

Name:

PIN:

RP Senior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to relapses or disease progression. Suitable for patients over 65 years of age. The RMP regimen includes Revlimid (lenalidomide) and prednisone.

Regimen Schedule:

Revlimid 15mg p.o.	days 1-21
(Administered after a meal)	

Prednisone 2 mg/kg/day p.o.	days 1-4
(Administered after the morning meal)	

Necessary Measures: optional Anopyrin 400mg 1x1

Standard Prophylaxis: omeprazole 1-2x20mg/day along with prednisone, optional growth factor.

Regimen Measures: Blood count check on the 15th day after the administration of lenalidomide, at the facility closest to the patient's home.

RP Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Should renal failures occur, follow the SPC guidelines.

CVD Junior Regimen

(The cycle is repeated after 28 days)

Patient identification data

Name:

PIN:

Weight (kgs):

Height (cms):

BSA (sq. m):

Regimen Description:

A conventional regimen for treatment of multiple myeloma, applicable to relapses or disease progression.

Suitable for patients up to 65 years of age. The CVD regimen includes cyclophosphamide, Velcade (bortezomib) and dexamethasone. If the regimen (4 cycles) is applied before the collection of blood stem cells, Velcade should be discontinued 6 weeks prior to stimulation.

Regimen Schedule:

Cyclophosphamide 500 mg/sq.m - i.v.	day 1 and 15
625 mg/sq.m - p.o.	

(Administered after the morning meal)

Velcade 1.5 mg/sq.m - i.v. bolus	days 1, 8, and 15
---	--------------------------

Dexamethasone 40 mg/day p.o.	days 1-4 and 15-18
-------------------------------------	---------------------------

(Administered after the morning meal)

Recommended Measures: omeprazole 1-2x20mg/day **and** optimal fluconazole 100mg 1x1 along with dexamethasone, cotrimoxazole 480mg 0-0-1, acyclovir 200mg 1-0-0, loperamide up to 3x1 if diarrhoea occurs after Velcade.

Antiemetics: Determined by the physician

Regimen Measures: If possible, 2-3 liters of liquids per day, hydration before administering Velcade (e.g., saline 1/1 500 ml before Velcade is administered; after application, flush with saline 1/1 100-250 ml). BP reading 20-30 mins after administering Velcade.

CVD Cycle No.	Start (date)	Reduction (yes/no)	Drug reduced (abbreviation) (reduction to x % of the dosage) total dosage	Toxicity/Complication Brief description	Recorded by
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

If 4 cycles of the treatment have not resulted in partial remission – PR (50% decrease in M-Ig), it is advisable to consider a change of treatment. No more than 8 treatment cycles are recommended. Or, after a plateau or CR has been reached, 2 cycles are recommended. If side effects exceeding NCI grade 3 occur, the dosage of the drug causing the toxicity should be reduced. To monitor side effects, use the table on the reverse of the protocol. Adjust Velcade dosage down to 1.0mg/sq.m, then to 0.7mg/sq.m; if patient's condition is poor, lower initial dosage may be applied. Thrombocytopenia does not normally require a reduction of Velcade dosage.

