

# Bortezomib 1,3 / Daratumumab 16 / Dexamethason (20/20), multiples Myelom, Zyklus 1

Protokoll-ID: 817 V2.1 (komplett), BORT1,3/DRTM16/DEXA(20/20), MM, Z1

## Indikation(en)

- Multiples Myelom; ICD-10 C90.-, C90.0-

## Protokollklassifikation

- Klassifikation: aktueller Standard
- Intensität: Standard-Dosis
- Therapiemodus: Rezidiv-Therapie
- Therapieintention: Krankheitskontrolle

## Zyklen

Zyklusdauer 21 Tage, empfohlene Zyklen: 1

## Protokollsequenzen

- [CASTOR: BORT1,3/DRTM16/DEXA\(20/20\), MM, Z1 \(PID817\) -|- Z2-3 \(PID818\) -|- Z4-8 \(PID819\) -|- Z9+ \(PID820\)](#)

## Risiken

- Emetogenität (MASCC/ESMO): minimal (<10%)
- Neutropenie: moderat (11-20%)
- Thrombozytopenie unter 50 000/ $\mu$ l: sehr hoch (>41%)
- Anämie Hb unter 8g/dl: moderat (6-15%)
- Diarrhoe: CTC AE  $\text{\textcircled{3}}$ -4: 4%
- Hypertension: CTC AE  $\text{\textcircled{3}}$ -4: 7%
- Dyspnoe: CTC AE  $\text{\textcircled{3}}$ -4: 4%
- Abgeschlagenheit: CTC AE  $\text{\textcircled{3}}$ -4: 5%
- Neuropathie: CTC AE  $\text{\textcircled{3}}$ -4: 5%
- Pneumonie: CTC AE  $\text{\textcircled{3}}$ -4: 8%

## Therapie

### Flüssigkeitszufuhr: Jonosteril

HYD

Zugang: peripher venös

Flüssigkeitszufuhr vor, während oder nach der Antitumorthherapie

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
1	<b>Jonosteril</b>	500 ml		i.v.	60 min	60 min vor Daratumumab (d1)
			oder vergleichbare isotone kristalloide Elektrolytlösung			
8	<b>Jonosteril</b>	500 ml		i.v.	60 min	60 min vor Daratumumab (d8)
			oder vergleichbare isotone kristalloide Elektrolytlösung			
15	<b>Jonosteril</b>	500 ml		i.v.	60 min	60 min vor Daratumumab (d15)
			oder vergleichbare isotone kristalloide Elektrolytlösung			

**Allergieprophylaxe: Daratumumab Allergieprophylaxe mit Dexamethason**

AP

Zugang: peripher venös

Medikation vor der Infusion: Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, soll allen Patienten etwa 1 Stunde vor jeder Infusion eine Prämedikation gegeben werden.

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
1	<b>Dexamethason</b>	20 mg	NaCl 0,9% 50 ml	i.v.	5 min	60 min vor Daratumumab (d1)
1	<b>Dimetinden</b>	4 mg	NaCl 0,9% 50 ml	i.v.	5 min	60 min vor Daratumumab (d1)
1	<b>Paracetamol</b>	1000 mg		p.o.		60 min vor Daratumumab (d1)
1	<b>Montelukast</b>	10 mg		p.o.		60 min vor Daratumumab (d1)
8	<b>Dexamethason</b>	20 mg	NaCl 0,9% 50 ml	i.v.	5 min	60 min vor Daratumumab (d8)
8	<b>Dimetinden</b>	4 mg	NaCl 0,9% 50 ml	i.v.	5 min	60 min vor Daratumumab (d8)
8	<b>Paracetamol</b>	1000 mg		p.o.		60 min vor Daratumumab (d8)
15	<b>Dexamethason</b>	20 mg	NaCl 0,9% 50 ml	i.v.	5 min	60 min vor Daratumumab (d15)
15	<b>Dimetinden</b>	4 mg	NaCl 0,9% 50 ml	i.v.	5 min	60 min vor Daratumumab (d15)
15	<b>Paracetamol</b>	1000 mg		p.o.		60 min vor Daratumumab (d15)

**Antineoplastische Therapie: BORT1,3/DRTM16/DEXA(20/20)**

CTX

Zugang: peripher venös

Bortezomib, Daratumumab und Dexamethason beim multiplen Myelom

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
1,4,8,11	<b>Bortezomib</b>	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF	keine	s.c.	Bolus	Reihenfolge
1	<b>Daratumumab</b>	16 mg/kg KG	NaCl 0,9% 1000 ml	i.v.	6,5h	Reihenfolge
Anfangsrate 50 ml/h, Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit alle 60 Minuten um 50 ml/h. Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 200 ml/h						
8	<b>Daratumumab</b>	16 mg/kg KG	NaCl 0,9% 500 ml	i.v.	4 h	Reihenfolge
Anfangsrate 50 ml/h, Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit alle 60 Minuten um 50 ml/h. Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 200 ml/h						
15	<b>Daratumumab</b>	16 mg/kg KG	NaCl 0,9% 500 ml	i.v.	3,25h	Reihenfolge
Anfangsrate 100 ml/h, Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit alle 60 Minuten um 50 ml/h. Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 200 ml/h						
2,4-5,9,11-12	<b>Dexamethason</b>	20 mg		p.o.		1-0-0-0
Patienten mit BMI unter 18,5 oder über 75 Jahre erhielten 20mg Dexamethason pro Woche.						

**Hämatopoetische Wachstumsfaktoren: G-CSF Prophylaxe MM, Niedrig-/ Intermediäres Risiko**

HW

Zugang: - entfällt -

Neutrophile &lt; 1000/µl bei Start der Therapie + 1 zusätzlicher Risikofaktor (Palumbo et al. 2012)

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
2-3,5-7,9-10,12-14,16-19	<b>Filgrastim</b>	5 µg/kg KG		s.c.	Bolus	1-0-0-0
Neutrophile unter 1000/µl bei Start der Therapie + 1 zusätzlicher Risikofaktor: Alter > 65 J., weibliches Geschlecht, Komorbiditäten, verminderte Immunfunktion, Körperoberfläche kleiner 2m <sup>2</sup> , niedriger Performancestatus; täglich bis Neutrophile > 1000/µl						

**Infektionsprophylaxe: Herpes Prophylaxe**

IP

Zugang: - entfällt -

Aciclovir-Gabe zur Herpesprophylaxe unter Proteasomen-Inhibitor-Therapie. DGHO-Empfehlung 07/2015

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
1-21	<b>Aciclovir</b>	400 mg		p.o.		1-0-1-0

## Begleittherapie Ergänzungen

Dexamethason zur Antitumortherapie ist durch Dexamethason der Allergie-Prophylaxe an den Tagen 1,8 und 15 abgedeckt. Die Anwendung von Methylprednisolon p.o. in niedriger Dosis (unter 20 mg) oder eines Äquivalents ist an Tag 3 nach der Infusion von Daratumumab in Erwägung zu ziehen.

Montelukast in der Allergieprophylaxe ist ab Tag 8 optional.

Eine Levofloxacin-Infektionsprophylaxe (2 x 250mg/Tag) wird für die ersten 3 Monate nach Beginn der Therapie bei Patienten mit hohem Infektionsrisiko empfohlen (ESMO Leitlinie 02/2020).

Bei obstruktiver Lungenerkrankung soll nach der Daratumumab-Infusion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn keine bedeutenden IRRs auftreten, können die Inhalativa nach den ersten vier Infusionen abgesetzt werden.

## Zyklusdiagramm

### Flüssigkeitszufuhr: Jonosteril

Substanz	Woche 1 / d							Woche 2 / d							Woche 3 / d						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Jonosteril (i.v.)	■																				
Jonosteril (i.v.)								■													
Jonosteril (i.v.)															■						

### Allergieprophylaxe: Daratumumab Allergieprophylaxe mit Dexamethason

Substanz	Woche 1 / d							Woche 2 / d							Woche 3 / d						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Dexamethason (i.v.)	■																				
Dimetinden (i.v.)	■																				
Paracetamol (p.o.)	■																				
Montelukast (p.o.)	■																				
Dexamethason (i.v.)								■													
Dimetinden (i.v.)								■													
Paracetamol (p.o.)								■													
Dexamethason (i.v.)															■						
Dimetinden (i.v.)															■						
Paracetamol (p.o.)															■						

### Antineoplastische Therapie: BORT1,3/DRTM16/DEXA(20/20)

Substanz	Woche 1 / d							Woche 2 / d							Woche 3 / d						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Bortezomib (s.c.)	■			■				■				■									
Daratumumab (i.v.)	■																				
Daratumumab (i.v.)								■													
Daratumumab (i.v.)															■						
Dexamethason (p.o.)		■		■	■			■		■	■										

### Hämatopoetische Wachstumsfaktoren: G-CSF Prophylaxe MM, Niedrig-/ Intermediäres Risiko

Substanz	Woche 1 / d							Woche 2 / d							Woche 3 / d						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Filgrastim (s.c.)		■	■		■	■		■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	

### Infektionsprophylaxe: Herpes Prophylaxe

Substanz	Woche 1 / d							Woche 2 / d							Woche 3 / d						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Aciclovir (p.o.)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

## Zyklen

Zyklusdauer 21 Tage, empfohlene Zyklen: 1

## Kontrollen:

- Blutbild: an Tag 1 und in Folge wöchentlich
- Tag 1: IgG
- Coombs Test Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden. Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test): Daratumumab bindet an CD38, das sich auch auf Erythrozyten befindet. Das kann bis zu 6 Monate nach der Therapie zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann (Hämolysegefahr).
- Blutgruppe Blutgruppenbestimmung vor dem 1. Zyklus
- Hepatitis (B) Screening Gefahr der Hepatitis-B-Reaktivierung unter Daratumumab
- Röntgen Thorax Bortezomib: als Ausgangsbefund vor möglichen pulmonalen Veränderungen unter Therapie (Pneumonitis, interstitielle Pneumonie, ARDS).
- Echokardiographie, EKG Bortezomib: Auftreten/Verschlechterung einer Herzinsuffizienz unter Therapie möglich. Abnahme der LVEF möglich. Vereinzelt Fälle von QT-Verlängerung. Überwachung von LVEF und EKG unter Therapie.
- Blutdruck regelmäßige Kontrolle unter Therapie
- Tag 1: GOT, GPT, GGT, Bilirubin, AP, Cholinesterase Bortezomib: Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung sollten mit 0,7 mg/m<sup>2</sup> behandelt werden, dann ggf. Steigerung auf 1 mg/m<sup>2</sup> oder weitere Dosisreduktion auf 0,5 mg/m<sup>2</sup>. Überwachung der Leberwerte unter Therapie.
- Tag 1: Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) Bortezomib: engmaschige Überprüfung der Nierenwerte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.
- Tag 1-3,8-10,15-17: Infusionsreaktionen Anzeichen einer verstopften Nase, Husten, Schüttelfrost, allergische Rhinitis, Rachenreizung, Dyspnoe, Übelkeit, Bronchospasmus, Hypertonie und Hypoxie

## Dosisanpassung

- **Aciclovir**
  - **bei Niereninsuffizienz: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)**  
In Abhängigkeit von Kreatinin-Clearance bzw. Serum-Kreatinin muss ggfs. eine Dosisanpassung erfolgen (wg renaler Elimination des Aciclovirs) (aus Fachinfo)

## Ursprüngliche Indikation

wiederkehrendes oder refraktäres multiples Myelom

## Ursprünglicher Autor

Palumbo A (2016)

## Herkunft

Department of Hematology, University of Turin, Italy, CASTOR

## Literaturreferenzen

- Palumbo A, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. PMID: 27557302. [[PMID](#)]
- Richardson PG, A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med 2003 Jun 26;348(26):2609-17. doi: 10.1056/NEJMoa030288. PMID: 12826635. [[PMID](#)]
- Nooka AK, Managing Infusion Reactions to New Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Daratumumab and Elotuzumab. J Oncol Pract 2018 Jul;14(7):414-422. doi: 10.1200/JOP.18.00143. PMID: 29996069. [[PMID](#)]
- Spencer A, Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018 Dec;103(12):2079-2087. doi: 10.3324/haematol.2018.194118. PMID: 30237264. [[PMID](#)]
- Palumbo A, How to manage neutropenia in multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012 Feb;12(1):5-11. doi: 10.1016/j.clml.2011.11.001. PMID: 22178143. [[PMID](#)]

## Empfehlungen

- 05/2018: [DGHO, OeGHO, SSMO SSOM SGMO, SSH SGH SSE](#)
- 07/2017: [European Society for Medical Oncology](#)
- 05/2020: [National Comprehensive Cancer Network](#)

## Links

- Daratumumab: Risiko der Reaktivierung von Hepatitis B [[BfARM Risikoinf. Rote Hand etc.](#)]

## Status

**Gültig** seit 2021-04-15, Version 2.1, letzte Aktualisierung am 2021-06-17

Letzte Modifikation: V2.1: Cato Test erfolgt. Einfügen des Moduls hämatopoetische Wachstumsfaktoren nach Palumbo et al. 2012. V2.0: Cato Test erfolgt Montelukast an Tag 1 hinzugefügt, Anpassung der Laufzeiten von Daratumumab, Protokollname geändert, Hinweis zur Dexamethasondosierung hinzugefügt, V1.0: Cato Test erfolgt. V0.1: Laufzeit Daratumumab nach der Fachinformation.

## Wichtiger Hinweis

Bei den urheberrechtlich geschützten Protokollen handelt es sich um Behandlungsempfehlungen. Die in dieser Zusammenstellung enthaltenen Angaben über Zytostatika, Begleitmedikation und andere therapeutische Verfahren sowie Dosierungs- und Applikationsangaben werden kontinuierlich mit aller Sorgfalt von den beteiligten Autoren und Herausgebern überprüft. Dennoch übernehmen die Herausgeber und Autoren - auch im Hinblick auf mögliche Druckfehler - keine Gewähr für die Richtigkeit.

Die Protokolle dürfen inhaltlich nicht verändert werden.

Die Diagnostik, Indikationsstellung zur Therapie sowie die Behandlung maligner Erkrankungen müssen in jedem Einzelfall durch den hämatologisch und onkologisch erfahrenen Arzt eigenverantwortlich erfolgen. Der behandelnde Arzt ist dieser Eigenverantwortung verpflichtet, in jedem Fall vor einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme, Indikation, Kontraindikationen, Dosierung und Applikation unter Beachtung der Fachinformation oder anderer Unterlagen der Hersteller abzuwägen. Dies gilt insbesondere bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gekommenen Präparaten.



Die Herausgeber und Autoren übernehmen keine Haftung für die Richtigkeit der Inhalte. Die Anwendung erfolgt auf eigene Verantwortung des behandelnden Arztes. ©Onkopti.