

Diagnostik og behandling af myelomatose

Retningslinje 2017

Fra

Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)



Indholdsfortegnelse

1. Baggrund.....	3
2. Indledning	4
3. Klinisk præsentation	5
4. Diagnostik	7
5. Prognostisering	11
6. Indikation for behandling.....	14
Ved diagnose.....	14
Ved relaps/progression af tidligere behandlingskrævende sygdom.....	16
7. Monitorering af behandlingseffekt, responsvurdering og kriterier for recidiv	18
8. Primær behandling af patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi	22
9. Primærbehandling af patienter, der ikke er egnet til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte	29
10. Relapsbehandling	42
11. Behandling og profylakse af knoglesygdommen.....	61
12. Strålebehandling.....	67
13. Vertebroplastik og kyphoplastik	69
14. Smertebehandling.....	72
15. Komplikationer	77
Nyreinsufficiens	77
Hyperviskositet	78
Perifer neuropati.....	79
Amyloidose	79
Anæmi	79
Infektioner	79
16. Behandlingsinduceret perifer neuropati	83
17. Tromboserisiko og tromboseprofylakse ved behandling af myelomatose.....	86
18. Medullært tværsnitssyndrom.....	89
19. Solitært plasmacytom.....	91
20. Opfølgning af myelomatose.....	95

1. Baggrund

DMSG retningslinjer er udfærdiget af et udvalg under DMSG. Retningslinjerne er evidensbaserede og revideres årligt. Før publikation har revisioner af retningslinjen været gennemarbejdet på DMSG plenummøder og været i høring på samtlige hæmatologiske afdelinger i Danmark.

DMSG udvalget for udfærdigelse af retningslinjerne består af:

Overlæge Henrik Gregersen, Aalborg Universitetshospital

Overlæge Niels Frost Andersen, Aarhus Universitetshospital

Afdelingslæge Anja Klostergaard, Aarhus Universitetshospital

Overlæge, professor Torben Plesner, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus

Overlæge Per Trøllund Pedersen, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg

Overlæge Thomas Lund, Odense Universitetshospital

Overlæge Birgitte Preiss, Odense Universitetshospital

Afdelingslæge, phd-stud, Lene Kongsgaard Nielsen, Odense Universitetshospital

Overlæge Bo Amdi Jensen, Roskilde Sygehus

Overlæge Carsten Helleberg, Herlev Hospital

Overlæge Annette Vangsted, Rigshospitalet

Overlæge Morten Salomo, Rigshospitalet

Overlæge, professor Niels Abildgaard (formand for udvalget), Odense Universitetshospital

Retningslinjerne publiceres on-line på DMSG hjemmeside www.myeloma.dk. Retningslinjerne er opbygget i kapitler med selvstændige referencer. Inddelingen fremgår af indholdsfortegnelsen på første side, hvorfra der også kan linkes direkte til de enkelte kapitler.

Der er ved de enkelte anbefalinger omkring behandling anført evidens niveauer i henhold til følgende oversigt:

Evidens/Styrke	Publikationstype
Evidensniveau 1a og 1b Styrke A	Randomiserede, kontrollerede studier
Evidensniveau 2a, 2b og 3 Styrke B	Kontrollerede, ikke randomiserede studier
Evidensniveau 4 Styrke C	Mindre serier Oversigtsartikel Ekspertvurdering Ledende artikel

2. Indledning

Myelomatose er den næsthøypigste hæmatologiske neoplasi i Danmark med ca. 350 nydiagnosticerede tilfælde om året. Myelomatose er en inkurabel men behandlingsfølsom sygdom, og der ses hos mange patienter langvarige, symptomfrie remissioner.

Prognosen ved myelomatose er forbedret indenfor de sidste 2 årtier, hvorfor prævalensen i befolkningen er stigende. Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i begyndelsen af 1990'erne, og senere tilkomst af behandling med thalidomid, bortezomib og lenalidomid, samt forbedret understøttende behandling (1,2). Prognosen ved myelomatose i Danmark er også forbedret gennem de seneste år. Således er overlevelsen forbedret for såvel yngre som ældre patienter. Dette bekræftes i den seneste DMSG årsrapport 2013 fra den Landsdækkende Danske Myelomatose Database (3).

Den mediane alder ved diagnosen er ca. 70 år, og incidensen stiger med alderen. Prævalensen af myelomatose er derfor også stigende på grund af den stigende middellevealder i befolkningen. Myelomatose forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder, men køns-ratio er tæt på 1.

Solitært myelom (plasmacytom) er en lokaliseret malign plasmacelle sygdom, modsat myelomatose, som er dissemineret sygdom i knoglemarven. Afgrænsningen er essentiel, idet solitært myelom skal behandles med strålebehandling med kurativt sigte.

MGUS (monoklonal gammopathi af ukendt betydning) er en godartet, men præmalign tilstand og regnes som et forstadium til myelomatose. Prævalensen af MGUS er høj og stigende med alderen. MGUS forekommer hos mere end 3% af personer over 70 år. Andre associerede klonale plasmacellesygdomme er primær AL amyloidose, POEMS syndrom og plasmacelle leukæmi.

Disse andre sygdomme fordrer i de fleste tilfælde samme udredningsprogram, som myelomatose, for at sikre korrekt diagnose.

Referencer:

1. Lenhoff,S., Hjorth,M., Holmberg,E., Turesson,I., Westin,J., Nielsen,J.L., Wisloff,F., Brinch,L., Carlson,K., Carlsson,M. *et al.* Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group . Blood, 2000; 95:7-11.
2. Kumar,S.K., Rajkumar,S.V., Dispenzieri,A., Lacy,M.Q., Hayman,S.R., Buadi,F.K., Zeldenrust,S.R., Dingli, D., Russell,S.J., Lust,J.A. *et al.* 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood, 2008; 111:2516-2520.
3. DMSG årsrapport 2013. www.myeloma.dk .

3. Klinisk præsentation

Myelomatose er en malign plasmacelle proliferation, som primært er lokaliseret til knoglemarven. Sygdommen har en karakteristisk men ofte kompleks klinisk præsentation og symptomatologi (1).

Symptomerne og det kliniske billede kan være relateret til graden af knoglemarvsinfiltration medførende knoglemarvsinsufficiens (anæmi, thrombocytopeni, leukopeni) og hæmmet B-lymfocytfunktion medførende hypogammaglobulinæmi.

Op mod 80% af patienterne har knoglesygdom med osteolytiske destruktions, osteoporose, patologiske frakturer, herunder vertebrale sammenfald, eller kombinationer heraf, ved diagnosen. Den patologiske påvirkning af knoglerne kan også vise sig ved hyperkalkæmi.

Den maligne plasmacelle, også kaldet myelomcellen, danner hos mere end 95% af patienterne et monoklonalt protein, M-komponenten, som enten udgøres af et komplet immunoglobulin eller dele heraf. Myelomatose inddeles således i subtyper efter typen af den producerede M-komponent. IgG-myelomatose er hyppigst forekommende (ca 60%), efterfulgt af IgA-myelomatose (ca 20%) og let-kæde myelomatose (kappa eller lambda, ca. 20%), mens sub-typerne IgM, IgE og IgD er sjældent forekommende. Forekomsten af isoleret tung-kæde myelomatose er nærmest kasuistisk.

Non-sekretorisk myelomatose (<3%) betegner den sub-type, hvor der ikke kan påvises en M-komponent ved protein-elektroforese i serum eller urin. Hos op mod 80% af disse patienter kan der dog påvises en klonal overvægt af kappa eller lambda frie kæder i serum ved et mere sensitivt immunoassay (2,3). Det er således kun hos ganske få patienter med myelomatose, at der ikke kan påvises tegn på monoklonal sygdom i serum eller urin. De maligne plasmaceller udtrykker hos disse patienter også en klonal let-kæde i cytoplasmaet, men proteinet secernerer ikke fra cellerne.

Hos nogle patienter med myelomatose er den kliniske præsentation og symptombilledet betinget af M-komponenten. Det kan dreje sig om nyreinsufficiens (myelomnyrer), amyloidose, hæmorrhagisk diatese, hyperviskositet, polyneuropathi, kryoglobulinæmi, eller autoimmune fænomener, f.eks. immunhæmolyse.

Mistanke om myelomatose bør opstå ved tilstedeværelse af ét eller flere af følgende symptomer og kliniske fund:

- Knoglesmerter, patologisk fraktur, vertebralt sammenfald
- Anæmi, evt. ledsaget af thrombocytopeni eller mere sjældent leukopeni
- Nyresvigt
- Hyperkalkæmi (dehydratio, obstipation, konfusion)
- Øget infektionstendens (hypogammaglobulinæmi)
- Påvist M-komponent i serum eller urin
- Symptomer på hyperviskositet (cerebralia, synsforsyrrelser, slimhindeblødning, incompensatio cordis)

Mistanke om myelomatose rejses ofte efter påvisning af en M-komponent i serum. M-komponenten kan typisk være påvist efter fund af en kraftig forhøjet blodsænkning (B-SR). Analyse af

blodsænkningen anvendes stadig ofte som screeningsanalyse for inflammatorisk sygdom i bl.a. almen praksis, og det er velkendt, at en komplet immunglobulin M-komponent i serum kan være årsag til en kraftig forhøjet blodsænkning. Omvendt er blodsænkingsundersøgelse imidlertid ikke en god screeningsundersøgelse ved mistanke om myelomatose, idet såvel sensitiviteten som specificiteten er lav.

Referencer:

1. Kyle,R.A., Gertz,M.A., Witzig,T.E., Lust,J.A., Lacy,M.Q., Dispenzieri,A. , Fonseca,R., Rajkumar,S.V., Offord,J.R., Larson,D.R. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin.Proc., 2003; 78: 21-33.
2. Bradwell,A.R., Carr-Smith,H.D., Mead,G.P., Tang,L.X., Showell,P.J., Drayson,M.T., and Drew,R. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin.Chem., 2001; 47: 673-680.
3. Drayson,M., Tang,L.X., Drew,R., Mead,G.P. , Carr-Smith,H., and Bradwell,A.R. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood, 2001; 97: 2900-2902.

4. Diagnostik

Der har historisk set været anvendt forskellige diagnostiske kriterier for myelomatose. I Danmark har der fra 2005 været anvendt de diagnostiske kriterier, som anbefaltes fra ”International Myeloma Working Group” (IMWG) i 2003 (1) med modifikationer fra 2014 (2) (Tabel 1). Det er kriterierne fra IMWG, som anvendes ved registrering af patienter i den Landsdækkende Myelomatose Database.

Ændringen i 2014 indbærer bl.a., at der for at stille diagnosen skal være $\geq 10\%$ klonale plasmaceller i knoglemarven (eller påvises plasmacytom i biopsi fra tumor). Indtil da var det alene nødvendigt at påvise klonale plasmaceller (altså evt $< 10\%$) samt myelomatose relaterede organskader. Baggrunden for denne ændring har været, at de formodede organskader, f.eks nyrepåvirkning eller knogleopklaring, kan skyldes anden patologi end myelomatose. For at være sikker på diagnosen kan det derfor være nødvendigt at gentage knoglemarvsundersøgelse eller foretage biopsi fra suspekt osteolytisk opklaring.

Diagnosen myelomatose baseres således på fund ved knoglemarvsundersøgelse, evt. histologisk biopsi fra påvist tumor, samt undersøgelse for M komponent i serum og urin.

Dertil kommer en vurdering af om myelomatosen er symptomatisk og/eller udviser tegn på skadelig organpåvirkning, hvilket er afgørende for, om der er behandlingsindikation. Organ- eller vævsskadelige konsekvenser af myelomatose kaldes CRAB-kriterier (se senere afsnit om indikation for behandling).

Diagnostiske kriterier

Tabel 1. Diagnostiske kriterier for MGUS og myelomatose

MGUS	Smoldering Myelomatose	Myelomatose
M-komponent i serum af IgA/IgG type < 30 g/L eller M-komponent i urin < 500 mg/døgn og $< 10\%$ klonale plasmaceller i knoglemarv og Ingen symptomer eller opfyldte ”CRAB-kriterier” (tabel 4) og Ingen holdepunkter for anden B-celle sygdom, primær AL-amyloidose, eller let-kæde, tung-kæde eller immunglobulin-associeret vævs-	M-komponent i serum af IgA/IgG type > 30 g/L og/eller M-komponent i urin ≥ 500 mg/døgn og/eller $\geq 10\%$ klonale plasmaceller i knoglemarv og Ingen symptomer eller opfyldte ”CRAB-kriterier” eller amyloidose (tabel 4)	M-komponent i serum og/eller urin uanset koncentration# og $\geq 10\%$ klonale plasmaceller i knoglemarv eller plasmacytom i histologisk biopsi fra tumor og Holdepunkt for myelomatose-relateret organ- eller vævsskader = CRAB-kriterier (tabel 4)

beskadigelse*		
---------------	--	--

*MGUS med M-komponent relateret polyneuropathi (hyppigst ved IgM M-komponent) udgør en særlig type af MGUS og definerer ikke myelomatose.

#Ved non-sekretorisk myelomatose er der ikke påviselig M-komponent i blod eller urin ved elektroforese, men serum frie lette kæder (FLC) vil oftest vise abnorm ratio.

Undersøgelser ved diagnosen

Rekommandationer:

Følgende undersøgelser anbefales ved diagnostisk mistanke om myelomatose:

Basale parakliniske undersøgelser, herunder blod- og urinundersøgelser:

- **Mhp diagnose:** M-komponent i serum og urin, serum frie lette kappa/lambda kæder (FLC) (3). International standard er døgnopsamling til analyse for M-komponent i urin; alternativt anbefales undersøgelse af morgen spoturin.
- **Mhp organpåvirkning:** Hæmoglobin, ery-MCV, reticulocytal, leukocytal, leukocyttype, thrombocytal, calcium ion, urat, carbamid, kreatinin, natrium, kalium, IgA, IgG, IgM, U-protein. Der anbefales udregnet estimeret eller målt kreatinin clearance (eGFR).
 - Døgnurin creatinin clearance bestemmelse eller crom-EDTA-clearance bestemmelse anbefales ved forhøjet serum kreatinin.
- **Mhp prognose:** albumin, beta-2-mikroglobulin, LDH.
- **Mhp co-morbiditet:** ALAT, basisk phosphatase, bilirubin, faktor II VII X, APTT, CRP, ferritin, cobalamin, folat, haptoglobin, direkte Coombs test, EKG.
 - Ekkokardiografi ved kendt kredsløbssygdom, kardielle symptomer, abnormt EKG eller cor ectasi ved røntgen af thorax.

Knoglemarvsundersøgelse, og evt. andre histologiske undersøgelser:

- Udstrygninger af marv og perifert blod, marvaspirat (koagel), knoglemarvsbiopsi (ex. ad modum Jamshidi), og evt. imprints af biopsi forsendes til morfologisk undersøgelse, herunder immunhistokemi for klonalitet (intra-cytoplasmatisk let-kæde restriktion).
- På snit af koagel eller biopsi foretages immunhistokemisk farvning for CD138 eller CD38 for at vurdere infiltrationsgraden.
- Flowcytometrisk undersøgelse af knoglemarv (CD38, CD45, CD56, CD138, CD19, CD20, kappa/lambda) er ikke obligat for at stille diagnosen, men tillader mere specifik karakteristik af den maligne celledens immunfænotype og dermed efterfølgende mere sensitiv remissionsvurdering med hensyn til påvisning af stringent komplet remission (sCR) og minimal restsygdom (MRD)(4,5).
- Cytogenetiske undersøgelser er ikke nødvendig for diagnosen, men anbefales mhp.

prognostisering (se afsnit 5).

- Evt. UL/CT-vejledt biopsi fra mistænkt myelom.
- Evt. biopsi fra relevant organ ved mistanke om amyloidose eller screening med abdominal fedtbiopsi.

Billeddiagnostik:

Lavdosis CT scanning af skelettet anbefales som standard til påvisning af myelomatose induceret knoglesygdom (2, 6). Undersøgelsen skal inkludere humeri og femora, eller kan udføres af kranium og trunkale skelet med supplerende konventionel røntgen af humeri og femora. CT eller rtg af antibrachii og crurae er ikke standard, men udføres ved symptomer.

Et alternativ til lav dosis CT scanning er konventionel røntgen af skelettet, men denne undersøgelse er mindre sensitiv og har specielt lav sensitivitet sv.t. costae, sternum og scapulae.

MR scanning kan bidrage med fremstilling af lokal myelomvækst, herunder også evt. ekstra-ossøse bløddelstumor.

Ved mistanke om tværsnitssyndrom bestilles akut MR scanning af columna totalis (7) og ved klinisk tværsnitssyndrom rekvireres akut ryg-kirurgisk tilsyn. Der anvendes CT scanning såfremt MR er kontraindiceret.

FDG PET/CT scanning tillader kombineret fremstilling af FDG-optagende tumorkomponent og tilstedeværende knogledestruktion. Udføres PET/CT erstatter dette således CT af skelettet; det er dog vigtigt at huske at inkludere femora i undersøgelsen. PET/CT overvejes ved uklare symptomer eller usikre billeddiagnostiske fund. Specielt har PET/CT værdi ved mistanke om ekstramedullære myelomer, ved udredning af solitært myelom, og kan vejlede evt. strålebehandling (8).

PET-CT undersøgelse forventes at have betydelig fremtidig rolle i diagnostik og remissionsvurdering af patienter med myelomatose (5,8). Kliniske studier vil afklare den præcise rolle for PET-CT.

Smoldering myelomatose

Hvis der alene er udført konventionel røntgen af skelettet hos patient uden andre kriterier for behandlingskrævende sygdom (f.eks. anæmi, nyrepåvirkning, hypercalcæmi, se kapitel 6, tabel 4) bør der udføres lav dosis CT af skelettet for at udelukke tilstedeværelsen af osteolyser, som ikke kunne ses på konventionel røntgen.

Hvis CT af skelettet er normal, og der ikke er andre kriterier for behandlingskrævende sygdom (ex. anæmi, nyrepåvirkning, hypercalcæmi, se kapitel 6, tabel 4) er der i udgangspunktet tale om smoldering myelomatose. Der bør da supplerende gennemføres helkrops MR scanning (alternativt MR af columna totalis og bækken) mhp påvisning af fokale læsioner, hvis tilstedeværelse er vigtige for vurdering af risikoen for snarlig progression og overvejelse om tidlig indsat behandling. Forekomst af mindst 2 fokale læsioner (>5 mm) er således i 2 uafhængige undersøgelser fundet at være knyttet til en risiko for udvikling af behandlingskrævende myelomatose på 70 % indenfor 2 år (5,9,10).

Andre billeddiagnostiske undersøgelser:

Knogledensitometri (DEXA) af lænderyg og hofte kan evt. udføres ved mistanke om osteoporose, hvor konventionelle røntgenundersøgelser ikke har vist abnormiteter, men undersøgelsen har ingen etableret rolle ved diagnostik og monitorering af patienter med myelomatose.

Knoglescintigrafi har lavere sensitivitet end CT og konventionel røntgen undersøgelse og anbefales ikke anvendt rutinemæssigt.

Referencer:

1. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br.J.Haematol.*, 2003; 121: 749-757.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al . International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538-e548.
3. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009; 23: 215-24.
4. Rawstron,A.C., Orfao,A., Beksac,M., Bezdickova,L., Brooimans,R.A., Bumbea,H., Dalva,K., Fuhler,G., Gratama,J., Hose,D. et al. 2008. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*, 2008; 93: 431-438.5. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328–46.
6. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J.* 2017 Aug 25;7(8):e599.
7. Joffe,J., Williams,M.P., Cherryman,G.R., Gore,M., McElwain,T.J., and Selby,P. Magnetic resonance imaging in myeloma. *Lancet*, 1988; 1:1162-1163.
8. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):e206-e217.
9. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body MRI in patients with asymptomatic multiple myeloma. *JCO* 2010, 28: 1606-10.
10. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E et al. The prognostic importance of the presence of more than one than one focal lesion on spine MRI in asymptomatic (smoldering) multiple myeloma patients. *Leukemia*, 2014; 28: 2402-03.

5. Prognosticering

Myelomatose er prognostisk en heterogen sygdom og årsagen hertil ligger i den underliggende kromosomale anomali. Den vigtigste prognostiske information ligger således også i fundet af cytogenetiske abnormiteter (1-3).

Cytogenetiske abnormiteter

DMSG har udfærdiget anbefalinger vedrørende anvendelsen af karyotypering og FISH ved myelomatose, og disse anbefalinger kan ses på www.myeloma.dk.

Cytogenetisk kan prognosen opgøres som høj-risiko eller standard-risiko i henhold til tabel 2.

Tabel 2: Cytogenetiske risiko stratifikationsparametre

	14q32-translokationer	Deletion	Amplifikation	Kromosomantal	Andet
Højrisiko (25%)	t(4;14), t(14;16), t(14;20)	del(13q)*, del(17p), del(1p)	1q	Hypodiploidi	
Standard risiko (75%)	t(11;14)	-		Hyperdiploidi	Normal FISH og karyotype

* kun ved bekræftelse i metafaser

Udover at give en forbedret prognosticering, er der observationsstudier som indikerer, at patienter med specifikke abnormiteter påvist ved FISH, ex. 13q- og t(4;14), med fordel kan behandles med proteasomhæmmeren bortezomib (4-6). Dette er dog ikke vist i prospektive studier.

Internationalt prognostisk stadium (ISS)

Udover fundene ved cytogenetiske undersøgelser kan prognosen bedst beskrives med det Internationale Prognostiske Staging System (ISS) (7), som præsenteret i Tabel 3. Den tidligere anvendte Durie & Salmon stadietinddeling er obsolet.

Tabel 3. Internationalt Staging System (ISS) ved myelomatose

Stadie	Kriterier
I	S- β_2 mikroglobulin <3.5 mg/l og S-albumin \geq 35 g/l
II	S- β_2 mikroglobulin \geq 3.5 mg/l, men <5.5 mg/l eller S-albumin < 35 g/l
III	Serum β_2 mikroglobulin \geq 5.5 mg/l

S- β_2 mikroglobulin: 3.5 mg/l = 296 nmol/l, 5.5 mg/l = 465 nmol/l

S-albumin: 35 g/l = 532 μ mol/l

ISS og FISH og revised ISS

De prognostiske informationer, som opnås ved brug af ISS og FISH kan ikke erstatte hinanden. Derimod kan den kombinerede anvendelse af ISS og FISH for t(4;14) og 17p- yderligere styrke risikovurderingen (8).

Kombineret anvendelse af FISH, ISS og LDH har i et stort retrospektivt IMWG studium identificeret en subgruppe af yngre HDT-behandlede patienter med særlig alvorlig prognose. Patienter med tilstedeværelse af t(4;14) og/eller del(17p) samt ISS3 og/eller forhøjet LDH havde en median overlevelse på alene 24 måneder (9). Patient gruppen udgør 5-8 % af nydiagnosticerede HDT-egnede patienter. Studiet er som anført retrospektivt og værdien af den prognostiske staging er ikke evalueret i prospektivt studium. Fundet fremhæver prognostisk advers betydning af forhøjet LDH.

IMWG anbefalede i 2015 en revision af ISS, kaldet *revised* ISS, R-ISS, hvor den prognostiske betydning af forhøjet LDH og advers cytogenetik bliver inkluderet i den prognostiske staging (10). R-ISS fremgår af tabel 4. Revisionen er baseret på analyse af 4.445 nydiagnosticerede patienter, som indgik i 11 internationale kliniske studier. Der indgik såvel studier inkluderende høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte og non-intensive behandlingsstudier. Næsten alle patienter modtog behandling med Imid eller proteasomhæmmer som led i induktions-, konsolidering- og/eller vedligeholdelsebehandling.

Tabel 3. Revised International Staging System (R-ISS) ved myelomatose

Revised ISS	Kriterier
R-ISS I	ISS-I <i>og</i> standard risiko cytogenetik ved FISH* <i>og</i> normal LDH
R-ISS II	Ikke R-ISS I eller III
R-ISS III	ISS-III <i>og</i> højrisiko cytogenetik ved FISH* <i>eller</i> forhøjet LDH

*Høj-risiko cytogenetik ved FISH: t(4;14), t(14;16) eller del17p. Standard risiko: Ingen af disse forandringer påvist. Forhøjet LDH: > øvre normale referencegrænse.

Genekspressionsanalyser

Genekspressionsprofilering (GEP) af myelomcellerne ved microarray undersøgelse er en lovende, avanceret metode for prognostisering. Store myelomcentre, som Little Rock, Arkansas, og store studiegrupper, som f.eks den franske IFM og tyske GMMG gruppe har publiceret robuste data for prognostisk klassifikation ved hjælp af disse metoder, og der pågår valideringsarbejder med henblik på at kvalificere metodologien til implementering i klinisk praksis (11) Sideløbende pågår fortsatte studier med henblik på at identificere prognostisk betydende gener og forenkle en risikomodel (12).

Rekommandation:

- Ved diagnosen anbefales kombineret standard kromosomundersøgelse (karyotypering) og FISH-undersøgelse for specifikke abnormiteter (13q, 14q-split, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), 1q og 17p).
- Analyse af S-β₂ mikroglobulin, albumin og LDH.

Referencer:

1. Fonseca,R., Barlogie,B., Bataille,R., Bastard,C., Bergsagel,P.L., Chesi,M., Davies,F.E., Drach,J., Greipp,P.R., Kirsch,I.R. et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res.*, 2004; 64: 1546-1558.
2. Avet-Loiseau,H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best.Pract.Res.Clin.Haematol.*, 2007; 20: 625-635.
3. Moreau,P., Facon,T., Leleu,X., Morineau,N., Huyghe,P., Harousseau,J.L., Bataille,R., and Avet-Loiseau,H. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood*, 2002; 100: 1579-1583.
4. Jagannath,S., Richardson,P.G., Sonneveld,P., Schuster,M.W., Irwin,D., Stadtmauer,E.A., Facon,T., Harousseau,J.L., Cowan,J.M., and Anderson,K.C. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia*, 2007; 21:151-157.
5. Sagaster,V., Ludwig,H., Kaufmann,H., Odelga,V., Zojer,N., Ackermann,J., Kuenburg,E., Wieser,R., Zielinski,C., and Drach,J. Bortezomib in relapsed multiple myeloma: response rates and duration of response are independent of a chromosome 13q-deletion. *Leukemia*, 2007; 21: 164-168.
6. Chang,H., Trieu,Y., Qi,X., Xu,W., Stewart,K.A., and Reece,D. Bortezomib therapy response is independent of cytogenetic abnormalities in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk.Res.*, 2007; 31: 779-782.
7. Greipp,P.R., San Miguel,J., Durie,B.G., Crowley,J.J., Barlogie,B., Blade,J., Boccadoro,M., Child,J.A., Avet-Loiseau,H., Kyle,R.A. et al. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J.Clin.Oncol.*, 2005; 23: 3412-3420.
8. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, Attal M, Guetierrez N, Haessler J et al. Combining FISH with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*, 2013; 27: 711-717)
9. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, Rosinol L, Attal M, Pezzi A et al. Combination of International Scoring System 3, High Lactate Dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) Identifies Patients With Multiple Myeloma (MM) Treated With Front-Line Autologous Stem-Cell Transplantation at High Risk of Early MM Progression–Related Death. *J Clin Oncol*, 2014; 32: 2173-2180.
10. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst H, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Revised International Staging System for multiple myelom: A report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2015; 33: 2863-2869.
11. van Laar R, Flinchum R, Brown N, Ramsey J, Riccitelli S, Heuck C et al. Translating a gene expression signature for multiple myeloma prognosis into a robust high-throughput assay for clinical use. *BMC Medical Genomics*, 2014; 7: 25.
12. Heuck CJ, Qu P, van Rhee F, Waheed S, Usmani SZ, Epstein J, Zhang Q et al. Five gene probes carry most of the discriminatory power of the 70-gene risk model in multiple myeloma. *Leukemia*, 2014; 28: 2410-24213.

6. Indikation for behandling

Ved diagnose

Når diagnosen er stillet skal det hurtigt afgøres, om der er indikation for start af specifik behandling. Dette afgøres ved hjælp af de såkaldte CRAB-kriterier (Calcium, Renal, Anæmi, Bone) (tabel 4)(1). International Myeloma Working Group (IMWG) har i 2014 publiceret anbefaling af justering af de oprindelige CRAB-kriterier (2). I de ændrede kriterier anbefales anvendt målt eller beregnet kreatinin clearance i stedet for serum kreatinin alene (tabel 4).

Desuden definerer IMWG i publikationen fra 2014 nye ”myeloma defining” kriterier (2) med anbefaling af behandlingsstart hos patienter med særlig høj risiko for hurtig progression og udvikling af potentielt irreversible organskader, f.eks. vertebrale sammenfald eller nyresvigt. Det drejer sig om patienter, der hidtil har været opfattet som smoldering myelomatose (SMM) med øget risiko for hurtig progression til myelomatose, men hvor der hidtil alene har været anbefalet mere tætte kontroller. Udgangspunktet for IMWG har været at finde kliniske eller biologiske markører for, at en patient uden traditionel CRAB kriterium vil have en risiko på ≥ 80 % for udvikling af traditionel behandlingskrævende sygdom inden for 2 år. Det skal således dermed også fremhæves, at der er patienter med disse karakteristika, som ikke progredierer indenfor hverken 2 eller 5 år. Stillingtagen til behandlingsstart vil således bero på en individuel vurdering og beslutning om behandlingsstart eller tæt observation. Behandlingsindikationen er ikke éntydig.

De nye IMWG kriterier for at overveje tidlig behandlingsstart er:

- Mere end 60 % klonale plasmaceller i knoglemarven i aspirat eller biopsi (3,4) – udgør ca 2-3 % af SMM patienter
- Mere end faktor 100 forskel mellem involveret og ikke-involveret frie lette kæde (FLC) i serum og hvor involveret FLC er mindst 100 mg/l (4,5) – udgør mellem 7-15 % af SMM patienter.
- Mere end en fokal læsion ved MR scanning af columna totalis og bækken, evt. helkrops MR (6,7) – udgør ca. 15 % af SMM patienter.

Forandringer ved MR kan være vanskelige at tolke. Ved tvivlsomme eller suspekterede knoglemarvsforandringer ved MR anbefales det at gentage MR undersøgelse efter 6 måneder. Progression eller tilkomst af fokale forandringer ved MR styrker beslutning om behandlingsstart (8).

Med hensyn til kriteriet involveret FLC/ikke-involveret FLC > 100 er det værd at bemærke, at dette kriterium ikke er observeret forbundet med særlig høj risiko for progression ved opfølgning i den danske myelomatose database (9). Ratio FLC > 100 observeres hos 11% af de danske SMM patienter, men er alene associeret til en risiko på 30% for progression til myelomatose indenfor 2 år. De danske data kan således ikke konfirmere, at ratio FLC > 100 er udtryk for særlig høj risiko for transformation.

DMSG anbefaler anvendelse af de nye MDE-kriterier med modifikationer, som fremgår af nedenstående tabel 4. Modifikationerne er besluttet i konsensus i DMSG.

Anbefalinger for start af myelomatosebehandling

Tabel 4. DMSG modificerede kriterier for behandlingsindikation af myelomatose (1)

Kliniske skadelige effekter af myelomatose – CRAB kriterier	
Anæmi	Symptomatisk anæmi (typisk Hb < 6,3 mmol/L) eller klinisk betydende fald i hæmoglobin fra baseline (>2 mmol/l), som må tilskrives myelomatosen Anden marvinsufficiens, som må tilskrives myelomatosen
Nyreinsufficiens	<ul style="list-style-type: none"> • Estimeret/målt kreatinin clearance < 40 ml/min, som tilskrives myelomatosen, eller • Forhøjet serum kreatinin, som må tilskrives myelomatosen, eller • Fald i estimeret/målt kreatinin clearance > 35% inden for 1 år, som tilskrives myelomatosen, eller • Påvist myelomnyrer ved udført nyrebiopsi (nyrebiopsi ofte ikke nødvendig at udføre, og anbefales kun udført i udvalgte tilfælde)
Knoglesygdom	<p>Osteolytiske destruktions eller osteoporose med vertebral sammenfald. Ved isoleret fund af osteopene vertebrale sammenfald anbefales supplerende undersøgelser, specielt MR til påvisning af patologisk marvinfiltration, idet osteopeni og sammenfald evt. kan skyldes benign osteoporose og ikke myelomatose.</p> <p>Ved uafklarede smerter og normale fund ved konventionel røntgen vil MR, CT eller PET-CT ofte afklare underliggende knoglepatologi.</p> <p>Lav dosis CT af skelettet anbefales som standard til afklaring af knogleinvolvering.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis CT eller CT/PET viser osteolytisk læsion > 5 mm (uafhængig af ledsagende PET-positivitet eller ej) vurderes dette som MDE og der anbefales start af behandling. (Ved fund af blot enkelt osteolyse kan overvejes isoleret strålebehandling og tæt observation). • Hvis MR viser bløddelstumor vurderes dette som MDE og der anbefales start af behandling (specielt strålebehandling). • Det skal dog påpeges, at læsioner påvist ved MR/CT/PET-CT ikke nødvendigvis skyldes myelomatose, og hvis anden genese mistænkes, anbefales biopsi. <p>Såfremt der fremfor CT anvendes konventionel røntgen af skelettet, og der ved denne undersøgelse ikke observeres osteolyser og hvor andre CRAB kriterier ikke er til stede, bør der gennemføres lav dosis CT af det aksiale skelet, alternativt PET-CT, for at sikre, at der ikke er osteolyser til stede før patienten vurderes som havende smoldering myelomatose.</p> <p>Desuden bør der (jf. kapitel 4 og nedenfor) ved smoldering myelomatose udføres helkrops MR, eller alternativt MR af columna totalis og bækken.</p>
Hyperkalkæmi	S-Ca-ion > 1,40 mmol/L (S-Calcium albumin-korrigeret > 2,75 mmol/L), som må tilskrives myelomatosen
Amyloidose	<i>Påvist ved biopsi med amyloid- og kappa/lambda farvning er ikke som</i>

	<i>isoleret fund et MDE kriterium for myelomatose, men derimod diagnostisk for AL amyloidose.</i>
Kliniske og biologiske markører som bør medføre overvejelse af behandlingsstart (Myeloma Defining kriterier ifølge IMWG)	
Marvinfiltration	≥ 60 % plasmacelle infiltration i knoglemarven i aspirat eller biopsi (den højeste påviste infiltrationsgrad)
MR fund	Mere end én fokal læsion ved MR scanning af columna totalis og bækken eller helkrops MR. Såfremt der ikke startes behandling bør der alternativt foretages fornyet MR undersøgelse indenfor 6 måneder, og hvis progression ved denne undersøgelse, bør der startes behandling.
Frie lette kæder	Ved mere end faktor 100 forskel mellem involveret og ikke-involveret frie lette kæde (FLC) i serum og hvor involveret FLC er mindst 100 mg/l. Såfremt der ikke startes behandling anbefales særlig tæt kontrol af nyrefunktion og urin protein, f.eks. hver 4. uge.

Ved smoldering myelomatose, hvor der ikke påbegyndes specifik behandling

Disse patienter observeres initialt nøje med kontrol af blod- og urinprøver hver 4.-6. uge i 3 måneder, derefter hver 3.-6. måned, og skal rådgives om følgende almene forholdsregler:

- Sikre høj daglig væskeindtagelse, gerne 3 liter.
- Undgå tunge, statiske løft, men gerne være fysisk aktiv og foretage dynamisk træning, gymnastik etc.
- Henvende sig ved smerter i bevægeapparatet, hvis smerterne ikke er forbigående, altså i bedring efter få dage.
- Undlade manipulationsbehandling ved kiropraktor eller lign.
- Kontakte egen læge/vagtlæge i første døgn ved feber over 38,5 grader.
- Undgå potentiel nefrotoksisk medicin, specielt NSAID.

Ved relaps/progression af tidligere behandlingskrævende sygdom

Klinisk relaps/progression betegner den tilstand, hvor de traditionelle CRAB kriterier er opfyldt (tabel 4). Disse kriterier gælder principielt også ved beslutning om genoptagelse af behandling ved recidiv efter remission og ved progression efter stabil sygdom/plateaufase.

Betegnelsen **biokemisk behandlingskrævende relaps/progression** beskriver kriterier hvor alene hurtig ændring i M-komponenten kan medføre overvejelser om genoptaget behandling. Ved denne beslutning vil en individuel vurdering af det hidtidige sygdomsforløb være vigtig, ligesom en vurdering af stigningstakten M-komponent koncentrationen. Bekræftet kort fordoblingstid af M-komponenten (stigning minimum 5 g/l) i serum (< 2 måneder) taler for genindsættelse af anti-myelom behandling. Tilsvarende vil bekræftet hurtig stigning i urin M-komponent udskillelsen (stigning minimum > 1g/døgn) tale for genoptaget behandling. Værdien af måling af serum frie lette

kæder er i denne sammenhæng mindre veldefineret, idet der er betydelig analytisk og biologisk variation.

Referencer:

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538-e548.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br.J.Haematol.*, 2003; 121:749-757.
3. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *NEJM* 2011,365: 474-75.
4. Kastiris E, Terpos E, Moulopoulos L et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 2013; 27: 947-53.
5. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013, 27: 941-46.
6. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body MRI in patients with asymptomatic multiple myeloma. *JCO* 2010, 28: 1606-10.
7. Kastiris E, Moulopoulos LA, Terpos E et al. The prognostic importance of the presence of more than one than one focal lesion on spine MRI in asymptomatic (smoldering) multiple myeloma patients. *Leukemia*, 2014; July31 (Epub ahead of print)
8. Merz M, Hielscher T, Wagner B et al. Predictive value of longitudinal whole body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia*, 2014; 28: 1902-8.
9. Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, et al on behalf of Danish Myeloma Study Group. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. *Eur J Haematol.* 2016; 97: 303-9.

7. Monitorering af behandlingseffekt, responsvurdering og kriterier for recidiv

Under behandlingen følges koncentrationen af M-komponent i serum og/eller urin. Den procentuelle og absolutte ændring i M-komponenten i serum og/eller urin er hjørnестenen i at definere graden af opnået respons/remission (Tabel 5a) (1). En præcis og nøjagtig kvantitativ metode til M-komponentbestemmelse er derfor nødvendig. Svind af M-komponent ved protein elektroforese skal konfirmeres ved immunfiksation.

Hos patienter uden M-komponent ved elektroforese eller hvor M-komponenten er lav, f.eks. under 10 g/l (lavsekretorisk sygdom) anbefales måling af serum FLC (2). Det samme gælder hos patienter med let-kæde myelomatose, hvor analysen delvis kan erstatte monitorering af urin let-kæde udskillelsen. Serum FLC har særlig nytte hos patienter med let-kæde sygdom og nyresvigt, hvor urinudskillelsen af de lette kæder kan vise ”falske” lave værdier, mens serum koncentrationen og FLC-ratio i serum forværres.

Hos patienter med komplet immunglobulin M-komponent i serum vil der hos 90% også være en abnorm forhøjelse/ratio af de lette kæder i serum. Den korte halveringstid af frie lette kæder i serum (få timer), tillader en hurtigere registrering af respons på behandling.

Serum FLC kan afsløre skift af sygdommen til let-kæde myelomatose (Light chain escape).

Serum FLC indgår i de reviderede responskriterier, hvor normalisering af kappa/lambda ratio er nødvendig for at definere stringent CR (1). Analysen serum FLC kan dog ikke erstatte måling af M-komponent i serum og urin eller immunfiksations undersøgelse, idet disse undersøgelser indgår i de etablerede responskriterier (Tabel 5a).

Infiltrationsgraden af klonale plasmaceller i knoglemarven indgår i responskriterierne, og knoglemarvsundersøgelse bør derfor ofte gentages ved afsluttet behandling. Det er især nødvendigt hos patienter med komplet svind af M-komponent/normalisering af serum FLC, for at kunne afgøre om der er opnået komplet remission.

Med introduktion af nye lægemidler og mere potente kombinationsbehandlinger er der en større andel af patienterne, som opnår CR eller stringent CR. Dette har rettet fokus på at introducere mere følsomme metoder til at identificere minimal restsygdom (MRD) (3). Tilstedeværende påviselig restsygdom er forbundet med øget risiko for tidlig progression i forhold til hvis der ikke er påviselig restsygdom (MRD negativitet).

Etablerede metoder til at påvise minimal restsygdom i knoglemarven er sensitiv flowcytometri (FCM) og next generation sequencing for VDJ re-arrangement (NGS). FCM og NGS har begge høj anvendelighed (NGS kræver dog adgang til diagnostisk knoglemarvsmateriale for opsætning), og metoderne har begge høj sensitivitet ($10^{-5} - 10^{-6}$) (3).

MRD kan imidlertid også være tilstede fokalt og uden for knoglemarvsrummet, hvilket bedst kan verificeres ved FDG-PET/CT. Manglende normalisering af PET efter behandling prædikterer tidlig relaps og er forbundet med dårligere overlevelse (4,5)

IMWG har defineret MRD respons kriterier, som fremgår af tabel 5b. MRD-kriterierne anbefales først og fremmest implementeret i alle kliniske studier (3), men forventes på sigt også implementeret i daglig klinik, når dokumentationen herfor er til stede. Til vurdering af MRD hos

patienter i \geq CR anbefaler IMWG sensitiv FCM og/eller NGS på knoglemarv suppleret med FDG-PET/CT (3).

Hos patienter med non-sekretorisk eller lav-sekretorisk sygdom kan PET-CT have værdi ved responsevaluering og follow-up af patienterne. Hos disse patienter anbefales også hyppigere gennemført knoglemarvsundersøgelse, f.eks. hver 6. måned.

Rutinemæssig gentagelse af helkrops CT eller røntgen af skelettet hos patienter i biokemisk og klinisk remission er ikke evidensbaseret. Undersøgelsen er tidsmæssig ressourcekrævende, har lav sensitivitet, er belastende for patienten, og forbundet med en ikke ubetydelig stråle-eksposition ved gentagne undersøgelser (6).

Responskriterier

Tabel 5a. International Myeloma Working Group uniform respons kriterier (1)

<i>Respons subkategori</i>	<i>Responskriterier</i> ^a
CR	Negativ immunfixation på serum- og urin elektroforese og totalt svind af ekstraossøse plasmacytomer og ≤ 5 % plasmaceller i knoglemarv
Stringent CR (SCR)	SCR defineres som ovenfor plus normal serum FLC ratio og ingen klonale plasmaceller i knoglemarv ved immunohistokemi med k- λ farvning med tælling af mindst 100 plasmaceller (k/ λ på $>4:1$ eller $<1:2$) eller alternativ immunfluorescence med tilsvarende sensitivitet (10^{-2}) ^c
VGPR	Serum og urin M-komponent kan påvises ved immunfixation men ikke på elektroforese, eller ≥ 90 % reduktion i serum M-komponent plus urin M-komponent <100 mg per 24 timer ^a
PR	≥ 50 % reduktion af serum M-komponent og reduktion i 24-timers urin M-komponent med ≥ 90 % eller til <200 mg per 24 timer ^a . Hvis serum og urin M-komponent ikke kan måles, kræves ≥ 50 % reduktion af differencen mellem involveret og ikke involverede FLC niveau i stedet for M-komponent kriterier ^a . Hvis serum og urin M-komponent ikke kan måles, og serum FLC også er normal, kræves ≥ 50 % reduktion i plasmacelle infiltrationsgraden i knoglemarven, forudsat at baseline plasmacelle procenten var ≥ 30 %. Derudover skal eventuelle ekstraossøse plasmacytomer, der var til stede ved baseline, reduceres ≥ 50 % i størrelse
SD (anbefales ikke som indikator for respons; stabil sygdom beskrives bedst som ved tid til progression)	Tilfredsstill ikke kriterierne for stringent CR, CR, VGPR, PR eller progressiv sygdom

Forkortelser: CR, komplet respons; FLC, frie lette kæder; PR, partiel respons; SD, stabil sygdom; SCR, stringent komplet respons; VGPR, 'very good partiel respons'.

^a Alle respons kategorier kræver to konsekutive målinger af M-komponent i serum, urin eller af serum FLC (konfirmerende måling). Knoglemarvsfund behøver ikke confirmation. For alle respons grader kræves yderligere, at der ikke er påvist progression af tidligere kendte eller forekomst af nye knogleforandringer ved CT scanning eller røntgenundersøgelse. CT eller røntgen af skelettet kræves dog ikke gennemført for at tilfredsstille disse responskriterier med mindre der er klinisk mistanke om progression af knoglesygdom.

Tabel 5b. International Myeloma Working Group kriterier for MRD (3)

<i>Respons subkategori</i>	<i>Responskriterier</i> ^a
Flow MRD negativ	Fravær af fænotypiske aberrante plasmaceller i knoglemarvaspirat ved Euroflow MRD assay (eller tilsvarende valideret flowcytometrisk metode) med sensitivitet på minimum 10^{-5}

Respons subkategori	Responskriterier^a
NGS MRD negativ	Fravær af klonale plasmaceller i knoglemarvsaspirat ved Next Generation Sequencing med LymphoSIGHT platform (eller anden valideret metode) med sensitivitet på minimum 10^{-5} .
Imaging plus MRD-negativitet	MRD negativitet ved flowcytometri eller NGS <u>plus</u> komplet svind af alle områder med abnormt tracer-optag ved FDG PET eller normal tracer optag uden synlige fokale læsioner i knoglemarven. Knoglemarven fremstår med mindre tracer optag end mediastinum. Det er således ikke afgørende, at der foreligger en præterapeutisk eller tidligere scanning for at afgørende PET negativitet.
Vedholdende MRD negativitet	Bekræftet MRD negativitet ved flowcytometri eller NGS <u>og</u> ved FDG PET efter mindst 1 år. Efterfølgende MRD evalueringer kan angives med specificeret varighed, f.eks. MRD negativitet efter 5 år.

Kriterier for recidiv og progression

Kriterierne for at definere recidiv eller progression af myelomatose fremgår af nedenstående tabel 6.

Tabel 6. International Myeloma Working Group kriterier for recidiv/progression af myelomatose (1) med senest anbefalede modifikationer^a (7).

Relaps type	Relaps kriterier
<p>Progressiv sygdom^b</p> <p>Til beregning af tid til progression og progressionsfri overlevelse hos alle patienter, inklusiv patienter med opnået CR</p>	<p>Laboratoriemæssig eller biokemisk relaps eller progressiv sygdom defineres ved en eller flere af følgende kriterier: Bekræftet stigning i M-komponent på $\geq 25\%$ fra baseline^c (den absolutte stigning skal være minimum 5 g/L) og/eller i urin M-komponent (den absolutte stigning skal være minimum ≥ 200 mg/24 timer). Hos patienter uden målbar M-komponent i serum eller urin: Bekræftet $\geq 25\%$ stigning i forskellen mellem den involverede og ikke-involverede lette kæde ved FLC-analyse (den absolutte stigning skal være >100 mg/L). $\geq 25\%$ stigning i plasmacelle infiltrationsgraden i knoglemarven (der skal være mindst 10% plasmaceller). Sikker udvikling af nye osteolytiske læsioner eller nye bløddels-plasmacytomer eller sikker progression af kendte osteolytiske læsioner eller plasmacytomer Udvikling af hypercalcæmi (korrigeret serum calcium >2.75 mmol/L eller calcium-ion >1.40 mmol/L) som tilskrives myelomatosesygdommen</p>
<p>Klinisk relaps</p> <p>Til beregning af tid til behov for ny eller ændret behandling (TNT= time to next treatment)^a</p>	<p>Klinisk relaps eller klinisk progressiv sygdom defineres ved en kombination af påvist progressiv sygdom og opfyldelse af kriterier for behandlingsbehov (=ROTI-kriterier)^b: Udvikling af nyt bløddels plasmacytom eller nye osteolytiske læsioner Sikker progression af kendte bløddels plasmacytomer eller af tilstedeværende osteolytiske læsioner. Sikker progression defineres som en 50% forøgelse (og mindst 1 cm) af serielle målinger af produktet af tværdiameterne af læsionen Hypercalcæmi (albumin-korrigeret >2.65 mmol/L; ioniseret >1.40 mmol/L) Fald i hæmoglobin med ≥ 1.25 mmol/L Klinisk signifikant stigning i serum kreatinin relateret til myelomatose</p>

Forkortelser: CR, komplet respons; DFS, disease-free survival.

^a Seneste modifikation indebærer ændring af kriterierne for relaps fra CR. Der anbefales anvendt samme kriterier, som ved relaps/progression fra VGPR og PR (hvilket sikrer, at tid til progression ikke vil fremstå kunstigt kortere hos patienter i CR)

^b Alle relaps kategorier kræver to konsekutive målinger før endelig klassifikation af relaps eller progressiv sygdom og/eller før genindsættelse af behandling.

^c For definition af progressiv sygdom er en stigning i serum M-komponent på ≥ 10 g/l tilstrækkelig hvis udgangspunktet for M-komponenten er ≥ 50 g/l.

Ved progression sygdom anbefales fornyede diagnostiske undersøgelser, som ved den primære diagnostiske udredning med få undtagelser.

Fokus rettes primært mod afdækning af organskader (CRAB-kriterier, tabel 4), og dermed afklaring af behandlingsbehov. Fremkomst af nye osteolytiske destruktions definerer behandlingskrævende progression/relaps. Symptomatiske områder fordrer yderligere diagnostik med CT eller MR, evt. PET-CT, hvis konventionel røntgen ikke giver god forklaring på eventuelle smerter.

Der er ikke indikation for fornyet undersøgelse af serum beta-2-mikroglobulin. Derimod anbefales fornyede cytogenetiske undersøgelser inkl. FISH med mindre patienten allerede ved diagnosen fik påvist høj-risiko abnormiteter (tabel 2).

Referencer:

1. Durie,B.G., Harousseau,J.L., Miguel,J.S., Blade,J., Barlogie,B., Anderson,K., Gertz,M., Dimopoulos,M., Westin,J., Sonneveld,P. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006;20:1467-1473.
2. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009; 23: 215-24.
3. Shaji Kumar, Bruno Paiva, Kenneth C Anderson et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328–46.
4. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011; **118**(23): 5989-95
5. Moreau P, Attal M, Karlin L, et al. Prospective Evaluation of MRI and PET-CT at Diagnosis and before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients with Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial. *Blood (Abstr)* 2015; **126**: 395.
6. D'Sa,S., Abildgaard,N., Tighe,J., Shaw,P., and Hall-Craggs,M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br.J.Haematol.*, 2007; 137:49-63.
7. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5.

8. Primær behandling af patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi

Standardbehandling omfatter induktionsbehandling, højdosis kemoterapi med stamcelle støtte, evt konsoliderende behandling og evt. vedligeholdelses behandling, profylakse mod knoglesygdom, anden understøttende behandling, genoptræning samt evt. strålebehandling og evt. vertebroplastik. Dette kapitel omhandler kun den direkte anti-myelom behandling.

Det overordnede mål med behandlingen er at give længst mulig overlevelse med mindst muligt bivirkninger. Inden for de seneste år er den forventede levetid øget betydeligt hos MM patienter, hvilket gør at overlevelses data (OS) tager længere tid om at blive signifikante, ligeledes introduceres nye lægemidler i et hastigt tempo. Det kan derfor være nødvendigt at anvende surrogat markører for OS, så som dybden af respons eller tid til næste behandling. Talrige studier har vist en association mellem dybden af respons og varigheden af respons og OS; men der er fortsat kun tale om en association¹. Den øgede tilgængelighed af ny effektiv medicin har medført forbedret PFS specielt hos patienter der opnår en god sygdomskontrol. Nye metoder, enten flow – eller sekvens-baserede, bliver internationalt implementeret som redskab til måling af respons på behandling (minimal restsygdom, MRD), og en nylig meta-analyse har vist at MRD negativitet er associeret med bedre PFS (HR 0.35) og OS (HR 0.48)²

En standard behandling omfatter:

- Induktionsbehandling
- Stamcellehøst
- Højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDT-ASCT)
- Evt. konsoliderende kemoterapi (KK)
- Evt. vedligeholdelses behandling (VB)

Induktionsbehandling

Induktionsbehandling indeholdende bortezomib resulterer i øget OS i forhold til induktionsregimer der ikke indeholder bortezomib³. Ligeledes er der konsensus om at 3 stof regimer er bedre en 2 stof regimer⁴⁻⁵. I Danmark benyttes traditionelt et 3 stof regime indeholdende bortezomib, cyclofosamid og dexamethasone (VCD). Dette behandlingsvalg er baseret på erfaringer fra aktuelt pågående fase 3 studium (EMN-02), hvor VCD er ”back-bone” i induktionsbehandlingen, samt fra et fase 2 studie, som har vist at denne kombination er effektiv og sikker og giver CR og PR hos 84% af patienterne⁶. Et senere fase II studie har bekræftet disse responsrater, især ved patienter der får 4 serier induktionsbehandling⁷. VCD er vist at give signifikant dybere respons og være lige så effektiv, men signifikant mindre toksisk end bortezomib, doxorubicin og dexametason i et fase 3 studie⁸. Et retrospektivt studie har vist at bortezomib, thalidomid og dexametason (VTD) giver dybere respons end VCD⁹. Disse data er bekræftet i et fase 3 studie, den bedre respons opnås dog på bekostning af mere neuropati¹⁰. En mulig fordel ved VTD fremfor VCD er, at VTD regimet ikke nødvendiggør overvejelser om dosis reduktion ved moderet til svært nedsat nyrefunktion.

Bortezomib, lenalidomid (Revlimid), dexametason (VRD) benyttes meget som induktionsbehandling i USA og har vist imponerende responsrater på op til 100 %¹¹. Et fase 2

randomiseret studie sammenligner VRD med VCD og VCRD. Da der er tale om et fase 2 studie er der ikke styrke til at opnå signifikans, men VRD ser ikke mere effektivt ud end VCD. Desuden findes VCRD mere toksisk, men ikke mere effektivt end de to andre regimer¹². IFM har netop publiceret et studie der viser at revlimid, velcade, dexamethason (RVD) som induktions behandling efterfulgt af HDM-ASCT, KK og 1 års VB med lenalidomid resulterede i bedre PFS sammenlignet med RVD alene efterfulgt af 1 års VB med lenalidomid¹³. Ved 4 års follow-up var der ikke forskel i OS. VRD som induktionsbehandling er endnu ikke godkendt af EMA.

Stamcellehøst og Højdosiskemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDM-ASCT)

Autolog stamcelletransplantation har længe været en integreret del af behandlingen af myelomatose. Da der er tale om en behandling med ikke ubetydelig morbiditet og mortalitet, har man overvejet om behandling fortsat skal være en integreret del af 1 linje behandling efter introduktionen af ”novel agents”. En artikel og to abstracts er publiceret om dette emne. Attal et al. finder at tidlig HDM-ASCT i forhold til HDM-ASCT ved relaps medfører dybere respons og længere tid til progression¹⁴. Gay et al. finder at HDM-ASCT i stedet for CRD konsolidering medfører signifikant øget OS¹⁵. Palumbo et al finder, at HDT-ASCT medfører øget OS i forhold til konsolidering med MPR¹⁶. HDT-ASCT vurderes derfor fortsat at være en vigtig del af behandlingen af de patienter, som vurderes at være kandidater herfor.

Konsoliderende kemoterapi

Med konsoliderende kemoterapi menes kemoterapi givet, i en kortere periode, efter afsluttet HDT-ASCT med det formål at bringe patienten i en dybere remission. Konsolidering kan enten være i form af:

- Allogen stamcelletransplantation
- Fornytt HDT-ASCT (dobbelt HDM-ASCT)
- Anden kemoterapi

Allogen stamcelletransplantation

Allogen stamcelletransplantation kan overvejes i særlige tilfælde, for detaljer henvises til ”Rekommandationer for knoglemarvstransplantation” som kan findes på www.hematology.dk

Tandem HDM-ASCT

Der findes modstridende resultater vedrørende brugen af konsoliderende behandling med dobbelt HDT-ASCT. Attal et al viser at dobbelt HDM-ASCT resulterer i øget OS især hos patienter der ikke opnår VGPR efter 1. HDT: Patienterne modtog dog kun Melfalan: 140 mg/m² i første HDT-ASCT¹⁷. Andre tidlige studier kunne ikke konfirmere gevinsten ved dobbelt HDT. Mai et al viser i et studie med 11 års follow up, at 2. HDT-ASCT ikke medfører øget OS, samt at OS efter første relaps er signifikant nedsat hvis man har modtaget tandem HDT-ASCT¹⁸. Begge studier er dog

udført inden introduktionen af ”novel agents”. Der er kommet data efter introduktionen af bortezomib i induktions behandlingen. Der er dog ikke tale om randomisering men forskellig praksis i forskellige lande i forbindelse med et multi-national design. Foreløbige data fra Hovon95 studiet viser at PFS var forbedret hos patienter der fik tandem transplantation¹⁹. Data på langtidsopfølgning foreligger endnu ikke. En retrospektiv analyse af prospektivt indsamlede data viste at patienter, der havde fået induktionsbehandling med bortezomib, havde en signifikant OS gevinst af tandem HDT-ASCT hvis de havde del17p²⁰.

Anden konsoliderende kemoterapi

Cavo et al. har vist at patienter behandlet med VTD som induktionsbehandling og konsoliderende behandling (2 cyclus) efter HDM-ASCT, opnåede en forbedret CR/nCR sammenlignet med patienter der blev behandlet med VD. Efter HDT-ASCT var CR/nCR 73.1% i VTD gruppen sammenlignet med 60.9% i VD gruppen²¹. Ladetto et al har vist at konsoliderende behandling med 4 cyclus VTD efter HDT-ASCT, hos patienter der ikke tidligere havde modtaget behandling med bortezomib eller thalidomid, opnåede en markant bedre reduktion i tumorbyrden målt som PCR baseret MRD og forlænget PFS²². Disse resultater støttes af Leleu et al. hvor 4 års TTF var 62% i patientgruppen der modtog konsoliderende behandling med VTD sammenlignet med 29% der ikke modtog denne behandling²³.

Konsolidering med lenalidomid [2 serier med lenalidomid 25 mg d 1-12 (28 dage)] efter HDT-ASCT har også dokumenteret forbedrede responsrater²⁴.

Der er således data fra flere studier, som viser forbedret respons og forlænget PFS ved konsolidering efter HDT-ASCT med 2-4 serier VTD eller 2 serier Rev-dex. At give konsolidering med 2-4 serier VTD er en udbredt praksis i Sydeuropa, men hidtil har det ikke vundet indpas i de nordiske lande.

NMSG har i et randomiseret studie vist, at bortezomib konsolidering hos bortezomib naive medfører dybere respons og øget PFS hos patienter der ikke opnåede VGPR efter HDT-ASCT, men ingen effekt på OS²⁵.

Holdningen i DMSG er, at værdien af konsolidering efter HDT-ASCT bør udforskes yderligere i kliniske studier, som det aktuelt sker i EMN-02 protokollen.

Vedligeholdelses behandling

Formålet med vedligeholdelses behandling er at fastholde patienten i en god remission og dermed udskyde tiden til patienten skal i mere toksisk kemoterapeutisk behandling. I denne behandling skal patientens samlede QoL derfor medovervejes når behandlingen evalueres.

Thalidomid: Thalidomid er undersøgt som vedligeholdelses behandling efter HDT-ASCT²⁶. En meta-analyse af 6 studier viser at selv om behandlingen resulterer i øget PFS overføres dette ikke til øget OS. Omvendt ses en signifikant øget risiko for grad 3-4 neuropati (RR=2.83). Det største randomiserede studie viste at thalidomid vedligeholdelses behandling medførte nedsat OS hos patienter med advers cytogenetik²⁷.

Lenalidomid: Der foreligger 3 studier hvor der randomiseres mellem lenalidomid vedligehold eller placebo. IFM 2005-02 inkluderede 614 patienter. Der blev randomiseret mellem 2 serier konsolidering efterfulgt af vedligehold eller blot placebo²⁴. I dette studie blev der set effekt på PFS men ikke OS. McCarthy et al randomiserede 460 HDT-ASCT behandlede patienter til lenalidomid vedligehold eller ej²⁸. Studiet fandt både signifikant øget PFS og OS (HR 0,62 for OS). En kritik af studiet har været, at ikke alle patienter havde lige adgang til lenalidomid ved tilbagefald af deres sygdom. Et Italiensk studie randomiserede 251 patienter. Som i IFM studiet fandt de effekt på PFS men ingen effekt på OS¹⁶. Der foreligger en publiceret metaanalyse af de studier. Denne viser ingen samlet effekt på OS²⁹. Heroverfor har en ny meta-analyse med adgang til rådata konkluderet, at OS er signifikant forbedret for patienter i behandling med lenalidomid efter HDM-ASCT³⁰. Vedligeholdelses-behandling med lenalidomid medfører øget risiko for tromboemboliske events, peni, infektioner og sekundær primær malign sygdom²⁹. Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er i 2017 godkendt af EMA.

Bortezomib: Vedligeholdelsesbehandling med bortezomib 1.3 mg/m² hver 14. dag forudgået af induktions-behandling med PAD og HDT viste forlænget PFS og OS efter HDT incl. hos patienter med den alvorlige abnormitet (17p-). Det kan dog ikke sikkert afgøres, om det forbedrede outcome skyldes forskel i induktionsbehandling³¹.

Til videre afklaring af betydningen af vedligeholdelses-behandling anbefales det at patienter deltager i protokollerede studier.

Rekommandationer:

1. Induktionsbehandling:

Første valg: Cyclofosfamid-Velcade-dexamethason (VCD) (Evidens 1b/Grad A)

Dosis:

Cyclofosfamid: 500 mg/ m² i.v dag 1, 8
Velcade: 1,3 mg/m² x 1 s.c. dag 1, 4, 8 og 11
Dexamethason: 20-40 mg p.o. dag 1, dag 4, dag 8 samt dag 11.
Regimet gentages hver 3. uge, i alt (3)-4 serier.
Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet HDT

Alternative behandlingsregimer er VTD eller VRD

Velcade-thalidomid-dexamethason (VTD) (Evidens 1b/Grad A)

Dosis:

Velcade: 1,3 mg/m² x 1 s.c. dag 1, 4, 8 og 11
Thalidomid: 100 mg dgl. p.o.
Dexamethason: 20-40 mg p.o. dag 1, dag 4, dag 8 samt dag 11.
Regimet gentages hver 3. uge, i alt (3)-4 serier.
Profylaktisk behandling mod VTE
Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet HDT

Velcade-Revlimid-dexamethason (VRD) (Evidens 2a/Grad B)

Dosis:

Velcade: $1,3 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ s.c. dag 1, 4, 8 og 11}$

Lenalidomide: $25 \text{ mg} \times 1 \text{ dag 1-14}$

Dexamethason: $20\text{-}40 \text{ mg p.o. dag 1, dag 8 samt dag 15.}$

Regimet gentages hver 3. uge, i alt (3)-4 serier.

Profylaktisk behandling mod VTE

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir $400 \text{ mg} \times 2$ i op til 3 mdr. efter afsluttet HDT

2. **Stamcellehøst** (Evidens 1a/Grad A)*

Dosis: $\text{Cyklofosamid } 2 \text{ g/m}^2 \text{ iv.}$

3. **Højdosisk kemoterapi med autolog stamcellestøtte** (Evidens 1a/Grad A)*

Melfalan: 200 mg/m^2 med perifer stamcellestøtte.

Hos pt. med påvirket nyrefunktion (kreatinin clearance $< 30 \text{ ml/min}$) reduceres dosis af melfalan til 140 mg/m^2 .

* For detaljer vedrørende Stamcellehøst og Højdosisk kemoterapi med autolog stamcelletransplantation henvises til den netop udkomne guideling ”Rekommandationer for stamcellemobilisering/høst og højdosisk kemoterapi med autolog stamcelletransplantation hos voksne” som kan findes på www.hematology.dk

4. **Konsolidering** (Evidens Grad C)

Konsoliderende kemoterapi enten i form af fornyet højdosisk behandling eller anden kemoterapi, f.eks 2-4 serier VTD, kan medføre øget respons dybde og øget PFS. Det er ikke med sikkerhed vist, at det medfører øget OS. En entydig rekommandation kan derfor ikke gives. Overvejes specielt hos patienter med advers cytogenetik (del 17p), eller hos patienter der ikke opnår mindst VGPR efter HDT.

5. **Vedligeholdelsesbehandling**

Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er godkendt af EMA i februar 2017 og implementering i Danmark afventer aktuel behandling i Medicinrådet. Vi afventer godkendelse i Danmark.

Referencer:

1. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. Lonial S, Anderson KC. *Leukemia*. 2014 Feb;28
2. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. Landgren O, Devlin S, Boulad M et al. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Dec;51(12):1565-1568
3. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. Sonneveld P, Goldschmidt H et al *J Clin Oncol*. 2013 Sep
4. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. Engelhardt M, Terpos E et al. *Haematologica*. 2014 Feb
5. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Moreau P, Avet-Loiseau H et al. *Blood*. 2011 Nov
6. Velcade, Intravenous Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Induction for Previously Untreated Multiple Myeloma (German DSMM XIa Trial). Einsele H, Liebisch P, Langer C et al. *ASH abstract* 131 2009
7. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Reeder CB, Reece DE, et al. *Br J Haematol*. 2014 Nov
8. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. Mai EK, Bertsch U et al. *Leukemia*. 2015 Aug
9. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Cavo M, Pantani L, et al. *Leukemia*. 2015 Dec
10. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Moreau P, Hulin C et al. *Blood*. 2016 May
11. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Richardson PG, Weller E et al. *Blood*. 2010 Aug
12. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Kumar S, Flinn I, et al *Blood* 2012
13. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311-1320
14. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) Michel Attal, Valerie Lauwers-Cances, et al. *Blood* 2015 *ASH abstract* 126:391;
15. Autologous Transplantation Versus Cyclophosphamide-Lenalidomide-Prednisone Followed By Lenalidomide-Prednisone Versus Lenalidomide Maintenance in Multiple Myeloma: Long-Term Results of a Phase III Trial. Gay, Margarotto et al. *Blood* 2015 *ASH abstract* 392
16. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al. *N Engl J Med* 2014;371:895-905.

17. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. Attal, Harousseau et al. *N Engl J Med*. 2003 Dec
18. Mai, Benner et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol*. 2016 Jun
19. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): A randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). Cavo M, Palumbo A, Zweegman S et al. *JCO* 2016, 34 (suppl): abstract 8000
20. Sonneveld, Salwender et al. Bortezomib Induction and Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up of the HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *Blood* 2015 ASH abstract 392.
21. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120:9-19.
22. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:2077-2084.
23. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B et al. Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27:2242-2244.
24. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-1791.
25. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. Mellqvist UH, Gimsing P, et al. *Blood*. 2013 Jun 6
26. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. Wang Y, Yang F, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Nov 18;108(3)
27. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Morgan GJ, Gregory WM, et al. *Blood*. 2012 Jan 5
28. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. McCarthy P, Owzar K et al. *N Engl J Med* 2012;366:1770-1781.
29. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. Wang Y, Yang F, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Nov 18;108(3).
30. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3279-3289
31. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. Sonneveld, Schmidt-Wolf, et al. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24)

9. Primærbehandling af patienter, der ikke er egnet til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte

Der er ikke nogen præcis aldersgrænse for om en patient kan tilbydes højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT) eller ej. De fleste patienter under 65 år kan tilbydes HDT med mindre der er alvorlige konkurrerende lidelser, herunder specielt betydende hjerte-, lunge, eller leversygdom. Patienter over 65 år kan efter individuel vurdering også tilbydes HDT, og i praksis vil en del af patienterne mellem 65-70 år modtage behandling med HDT, hvilket også gælder nogle patienter over 70 år. Hos ca. 15 % af patienterne under 65 år gennemføres ikke HDT p.g.a. ko-morbiditet. Median alderen ved diagnosen er ca. 70 år, og dette indebærer, at over halvdelen af nydiagnosticerede patienter ikke kan behandles med HDT. Dette kapitel omhandler primær behandling af yngre og ældre patienter, som ikke kan tilbydes HDT eller som ikke ønsker dette.

Melfalan-Prednison-Bortezomib

Et stort, randomiseret studium (VISTA-studiet) har vist forbedret tid til progression (TTP) og OS hos ældre patienter ved tillæg af bortezomib til induktionsbehandling med melfalan og prednison (MPV) sammenlignet med MP alene (1). Median TTP ved MPV var 24 mdr. mod 16,6 mdr. ved MP. Samlet overlevelsesgevinst var signifikant efter 60 måneders follow-up, hvor median OS var hhv. 56,4 mdr. vs. 43,1 mdr.(2). Behandling med MPV synes at afbøde den negative prognostiske betydning af visse adverse cytogenetiske fund, specielt translokation (4;14) og deletion 13q (2). Det samme er observeret for andre bortezomib-holdige regimer (3). MPV er tolerabel og effektiv hos patienter med let til moderat nyrepåvirkning (2) og et bortezomib-holdigt regime foretrakkes ved nyrepåvirkning, idet bortezomib kan doseres uafhængig af nyrefunktionen og medfører højere observeret reversibilitet af nyrepåvirkning end ikke bortezomib-holdige regimer (4).

En alvorlig bivirkning ved anvendelse af bortezomib er neurotoxicitet, som kan være både sensorisk og smertefuld. Det er vist, at subcutan administration af bortezomib nedsætter risiko for neurotoxicitet uden at reducere effekten af behandlingen (5).

Traditionel MPV behandling fordrer ambulant fremmøde til behandling 4 gange indenfor en 3 ugers periode og kan derfor opleves besværlig for ældre patienter og for patienter, som har lang transport til sygehuset. To studier med anvendelse af ugentlig bortezomib dosering (dag 1, 8, 15 og 22) i et 5 ugers MPV regime har vist sammenlignelig respons, PFS og OS med det oprindelige MPV regime med 2 ugentlige administrationer af bortezomib (6,7). I det ene studium ændredes regimet ved et amendment i forløbet af studiet fra et regime med bortezomib x2 ugentlig til x1 ugentlig, og patienterne med bortezomib x1 ugentlig havde samme respons og PFS (8). Dette skyldes formentlig, at den kumulative indgivne dosis af bortezomib var den samme p.g.a. færre dosisreduktioner og færre ophør af bortezomib som følge af neuropatigener (8). Behandlingsregime med ugentlig indgift af bortezomib er således mere tolerabelt uden mindskelse af langtidseffekt, og regimet med ugentlig indgift af bortezomib anbefales derfor generelt anvendt. Vedr. HRQoL rapporterer patienterne i MPV gruppen tiltagende træthed, søvnbesvær, appetitløshed og diare under regimet med bortezomib x2 ugentligt med restitution og forbedring i HRQoL parametre efter overgang til ugentlig indgift af bortezomib.

Der er publiceret anbefalinger til dosismodifikationer af MPV i forhold til en given patients alder, performancestatus og konkurrerende lidelser (9), se tabel 1.

Behandling med MPV er sammenlignet med VTP (bortezomib, thalidomid og prednison) i et studie af Mateos et al (6). Der var ingen forskel i respons, 3 års PFS og 3 års OS. Derimod var bivirkningsprofilen forskellig og mere udtalt i gruppen af patienter behandlet med VTP. Patienter behandlet med MPV havde flere infektioner og mere marvpåvirkning, hvorimod patienter behandlet med VTP havde flere kardielle komplikationer.

Fire medikaments kombinationsregimer med VMPT efterfulgt af VT vedligeholdelses behandling har vist en øget PFS sammenlignet med MPV (7). Opfølgning på studiet viste forlænget overlevelse for de patienter, som behandlede med VMPT + VT vedligeholdelse vs. MPV alene uden vedligeholdelse (5 års overlevelse 59,3 % vs. 45,9 %) (10). Hvorvidt den forbedrede overlevelse skyldes 4-stof induktionsbehandlingen eller vedligeholdelsesbehandlingen med VT er uvist.

Lenalidomid-Dexamethason

Behandling med lenalidomid-dexamethason (Len-dex) er sammenlignet med melfalan-prednison-thalidomid (MPT) i FIRST-studiet (11). Studiet sammenlignede 3 behandlingsarme. Standardarmen bestod af 12 serier MPT. De 2 eksperimentelle behandlingsarme bestod af hhv. af en arm med fikseret 18 serier Len-dex (Len-dex18) og en arm med fortsat (continued) Len-dex behandling (Len-dex-cont) indtil progressiv sygdom. Der observeredes højere responsrater ved Len-dex end MPT, \geq VGPR forekom hos henholdsvis 43% og 28%, og \geq PR hos henholdsvis 75% og 62%. Len-Dex-cont medførte signifikant forlænget PFS (25,5 mdr) sammenlignet med MPT (21,2 måneder) og Len-dex18 (20,7 måneder). Der var således ingen forskel i PFS mellem MPT og Len-Dex-18. En forlængelse af PFS med ca. fire måneder lyder ikke af så meget og er mindre end den forlængelse af PFS, som observeredes i tidligere studium med continued lenalidomid behandling i vedligeholdelsesdosis overfor ingen vedligeholdelse (12). I det nævnte studium var sammenligningen dog overfor MP alene og MP-lenalidomid uden vedligeholdelse, altså måske mindre effektive induktionsregimer end MPT.

Patienterne indrapporterede HRQoL med 18 måneders follow-up. Patienterne rapporterede ligeværdig forbedring eller stabilisering i HRQoL under Len-dex såvel som MPT behandling, dog rapporterede patienterne i Len-dex gruppen tiltagende diare og patienterne i MPT gruppen aftagende søvnløshed under behandlingen. Vedr. patient-rapporteret bivirkninger til behandling (QLQ-MY20) var den indrapporterede ændring i score ift. baseline mindre under Len-Dex end for MPT behandling (13). En *post hoc* statistisk analyse af HRQoL efter de 18 måneders follow-up viste, at HRQoL ikke påvirkes negativt ved fortsættelse med Len-dex udover de 18 måneder (14)

Opgørelse af overlevelsedata i den primære publikation var præliminær (11). Opfølgende overlevelses analyse er publiceret i 2016 (15). Den mediane overlevelse ved Len-dex-cont var signifikant forlænget i forhold til MPT (median 58,9 mdr vs. 48,5 mdr), og specielt for de ældre patienter over 75 år observeres en 14 måneders forlængelse af overlevelsen. Der observeres dog ikke en signifikant længere overlevelse ved Len-dex-cont end ved Len-dex-18.

Der er endnu ikke rapporteret data for respons på recidivbehandling og for tid til anden progression (PFS2).

Analysere på subgrupper var Len-Dex generelt mere effektiv end MPT, herunder for patienter under og over 75 år, med undtagelse af hos patienter med høj-risiko cytogenetik (t(4;14), t(14;16) eller 17p-) og hos patienter med forhøjet LDH. LDH er en prognostisk risikomarkør, idet forhøjet

LDH er knyttet til mere alvorlig prognose. Fundet antyder at Len-Dex kan være mindre egnet hos patienter med høj-risiko sygdom.

Der er publiceret anbefalinger til dosismodifikationer af lenalidomid-dexamethason i forhold til en given patients alder, performancestatus og konkurrerende lidelser, se tabel 1.

Ved behandling med lenalidomid anbefales anti-thrombotisk profylakse (16), se kapitel 17.

Resultaterne af FIRST-studiet viser, at Len-Dex er mere effektivt end den tidligere standard-behandling MPT. Samtidig er Len-Dex regimet mindre neurotokisk.

Bortezomib-lenalidomid-dexamethason

Triplet kombinationsbehandling med bortezomib-lenalidomid-dexamethason (VRD) blev sammenlignet med doublet lenalidomid-dexamethason (Len-dex) i det amerikanske SWOG S0777 studium (17). Induktionsbehandling med 8 serier VRD (24 uger) eller 6 serier Len-dex (24 uger) blev i begge arme efterfulgt af Len-dex kontinuat, som i FIRST studiet. Induktion med VRD viste overbevisende bedre effekt end Len-dex bedømt på responsrater (mindst PR 82% vs 72%; mindst CR 16% vs. 8%), PFS (median 43 mdr vs. median 30 mdr, $p=0,0018$) og OS (median 75 mdr vs. median 64 mdr, $p=0,025$). PFS for VRD armen på 43 mdr. er væsentlig længere end rapporteret for Rev-dex continuerlig i FIRST studiet (median 25,5 mdr) og for MPV i VISTA studiet (24 mdr). Det skal her bemærkes, at der ikke blev givet fortsat behandling i VISTA studiet. Tilsvarende er median OS på 75 mdr. længere end i FIRST for Rev-dex cont (58,9 mdr) og i VISTA for MPV (56,4 mdr). Der skal her bemærkes, at behandlingsmulighederne ved progression er forbedret væsentligt i de 10 år der er gået siden VISTA studiet blev gennemført.

Sammenligning på tværs af studier skal således alene gøres med store forbehold.

Det skal fremhæves at patienterne i SWOG studiet var yngre end i VISTA og FIRST studierne. Der var således ikke kun tale om en gruppe af ældre, ikke-HDT egnede patienter. Studiet inkluderede også yngre HDT-egnede patienter, hvor der blot ikke i første omgang var plan for gennemførelse af HDT som led i første-linje behandling. Den mediane alder i studiet var 63 år i begge arme, men der var en ubalance mellem de 2 arme i fht andelen af patienter over 65 år. I VRD armen var denne andel 38% mod 48% i Rd armen. Ved subgruppe analyse af patienter under 65 år, mellem 65-75 år, og over 75 år var der dog gevinst af VRD på PFS og OS i alle tre alderskohorter. For patienter over 75 år fandtes således for VRD gruppen PFS på 39 mdr vs. 20 mdr, og OS på 63 mdr vs. 31 mdr.

Ved subgruppe analyse af patienter med høj-risiko FISH fandtes i tråd med andre studier, at det bortezomib baserede regime VRD medførte højere PFS på median 38 mdr vs 16 mdr ved Len-dex. Observationen var dog alene baseret på 44 patienter, hvorfor forskellen ikke fandtes signifikant.

Det skal bemærkes, at VRD regimet medførte højere toxicitet end Len-dex. Grad 3 eller højere AE-er blev rapporteret hos 82% i VRD gruppe mod 75% i Len-dex gruppen. Som forventet var VRD forbundet med større neurotoxicitet, \geq grad 3 hos 33% vs 11%, hvilket faktisk er højere cifre end rapporteret i andre bortezomib baserede behandlingsstudier. Toxiciteten fordelt på aldersgrupper er ikke rapporteret i publikationen. En højere fraktion på 23% af patienter i VRD gruppen ophørte behandlingen mod kun 10% i Len-dex gruppen. Der rapporteredes 2 behandlingsrelaterede dødsfald i VRD gruppen (ud af 241 patienter), ingen i Len-dex gruppen.

Bortezomib blev i studiet givet intravenøst. Færre bortezomib relaterede bivirkninger kan ventes ved subkutan indgift uden tab af effekt.

Konklusivt er VRD et effektivt regime, som specielt vurderes egnet hos de yngre og mest fitte af de ikke HDT-eguede patienter, herunder yngre som fravælger HDT.

Melfalan-Prednison-Thalidomid

Behandling med melfalan-prednison-thalidomid (MPT) versus melfalan-prednison (MP) har været undersøgt i flere randomiserede fase 3 studier. Meta-analyse af alle MPT vs. MP studier har vist forlænget OS ved behandling med MPT fremfor MP (18), men tillæg af thalidomid til MP behandling er også forbundet med øget risiko for væsentlige bivirkninger og toksicitet. Ved en meta-analyse af 6 fase 3 MPT vs. MP studier fandtes en forekomst af non-hæmatologiske grad 3-4 bivirkninger hos 40% af patienter i MPT behandling overfor 18 % ved MP behandling (19). Mindst 75% af grad 3 og 4 bivirkninger observeredes indenfor de første 6 måneders behandling. Neurologiske bivirkninger til længerevarende behandling med thalidomid er hyppige, herunder sensorisk eller senso-motorisk polyneuropati. I meta-analysen forekom alvorlig grad 3 og 4 neurologiske bivirkninger hos 15% af de MPT behandlede overfor alene 3% ved MP behandling. Den karakteristiske thalidomid associerede polyneuropati indtræder langsomt og snigende og vil ofte være irreversibel og har vist sig at have en negativ påvirkning på patientens HRQoL (20). Der bør derfor være særlig opmærksomhed mod at ophøre behandling med thalidomid ved tegn på neuropati-gener, som forværres under behandlingen eller som er mere end beskedne. Under behandling med MP og MPT rapporterer patienterne forbedring i fysisk funktion og global QoL, samt aftagende træthed og smerte. Dog rapporterer patienterne i MPT gruppen tiltagende perifer neuropati og obstipation samt aftagende søvnproblemer under behandlingen (21,22).

Behandling med thalidomid bør gives med forsigtighed hos de ældste og mest svækkede patienter. Der er publiceret anbefalinger til dosismodifikationer af thalidomid og MPT hos ældre patienter med hensyntagen til alder, almentilstand, performancestatus og konkurrerende lidelser (9), se tabel 1.

Behandling med thalidomid medfører øget risiko for DVT/PE. Ved behandling med MPT anbefales antithrombotisk profylakse (15), se kapitel 17.

Melfalan-Prednison-Bortezomib (MPV) versus Lenalidomid-Dexamethason (Len-Dex) versus Melfalan-Prednison-Thalidomid (MPT)

FIRST studiet viste, at Len-Dex er mere effektiv end MPT (11,14). Der foreligger ikke randomiserede studier med sammenligning af MPV og Len-Dex eller med sammenligning af MPV og MPT.

Der er foretaget en retrospektiv case-matched opgørelse af data fra 6 europæiske randomiserede studier (23), hvor data fra 4 MPT studier (22, 24-26) og 2 MPV studier med ugentlig bortezomib (6,7) indgik. Data fra VISTA-studiet og de franske MPT-studier var ikke tilgængelige. I studiet foretoges en retrospektive analyse af 956 patienter over 65 år med identifikation af 590 case-matched patienter, hvoraf 294 patienter havde fået MPT og 296 MPV.

CR observeredes hos 21 % behandlet med MPV vs. 13 % ved MPT. Denne forskel var signifikant. Desuden observeredes med en median follow-up på 34 måneder en signifikant forlænget PFS (32,5 mdr. vs. 22,9 mdr.) og signifikant forlænget OS (79,7 mdr. vs. 45,1 mdr.) ved behandling med MPV. Gevinsten ved MPV var den samme i subgrupper bestemt efter køn, ISS, nyrefunktion og performance status. For patienter over 75 år var forskellen dog ikke signifikant, men tendensen var

den samme. I mangel af randomiserede studier, som direkte sammenligner MPV og MPT, må det således alligevel konkluderes, at der er holdepunkter for, at MPV er mere effektiv og giver længerevarende sygdomskontrol end MPT.

Et netop publiceret retrospektivt studium har sammenlignet data fra 17 publicerede randomiserede studier af Len-dex-cont, MP, MPT og MPV givet som første-linje behandling hos patienter over 65 år (27). Opgørelsen anvendte en ret kompliceret statistisk model med netværk meta-analyser og sensitivitets analyser. De fleste fase 3 studier indgik i opgørelsen, herunder VISTA studiet (1) og de franske MPT vs. MP studier (28, 29), samt data fra publicerede abstracts. Opgørelsen konkluderer, at continued Len-dex er forbundet med signifikant længere PFS og OS end andre regimer, herunder MPV. Udover begrænsningen af det retrospektive design, skal det bemærkes, at FIRST studiet ikke påviste bedre effekt af Len-dex end af MPT hos patienter med høj-risiko cytogenetik (t(4;14), t(14;16) eller 17p-) eller hos patienter med forhøjet LDH (11). Derimod synes bortezomib baseret terapi at kunne afbøde den negative prognostiske betydning af visse adverse cytogenetiske fund, specielt translokation (4;14) og deletion 13q (2,3).

Konklusionen i den nævnte netværks meta-analyse (27) står også i kontrast til resultatet i en anden meta-analyse, der sammenligner de to prospektive studier GIMEMA-MM0305 (MPV) og EMN-01 (Rev-dex) (30). Her findes højere responsrater og længere OS ved MPV end ved Rev-Dex. Dette er dog på bekostning af højere grad af myelosuppression og større neurotoxicitet. Øvrig non-hæmatologisk toxicitet er ens. Studiet konkluderer at MPV foretrækkes fremfor Rev-dex ved stor tumorbyrde, behov for hurtig tumorreduktion, nedsat nyrefunktion og adverse cytogenetik.

Tabel 1. Anbefaling af dosismodifikationer hos ældre myelomatose patienter fra European Myeloma Network (9)

Risk factors
<ul style="list-style-type: none"> • Age over 75 years • Mild, moderate or severe frailty: patients needing help for household tasks and personal care* • Comorbidities: cardiac dysfunction pulmonary dysfunction hepatic dysfunction renal dysfunction

<i>GO-GO</i>	<i>MODERATE-GO</i>	<i>SLOW-GO</i>
No risk factors ↓ DOSE LEVEL 0	At least one risk factor ↓ DOSE LEVEL -1	At least one risk factor plus occurrence of grade 3-4 non- hematologic AE ↓ DOSE LEVEL -2

Agent	DOSE LEVEL 0	DOSE LEVEL -1	DOSE LEVEL -2
Dexamethasone	40 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks	20 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks	10 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks
Melphalan	0.25 mg/kg or 9 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks	0.18 mg/kg or 7.5 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks	0.13 mg/kg or 5 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks
Thalidomide	100 mg/d	50 mg/d	50 mg qod
Lenalidomide	25 mg/d d 1-21 / 4 wks	15 mg/d d 1-21 / 4 wks	10 mg/d d 1-21 / 4 wks
Bortezomib	1.3 mg/m ² twice weekly d 1,4,8,11 / 3 wks	1.3 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22 / 5 wks	1.0 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22 / 5 wks
Prednisone	60 mg/m ² d 1-4 or 50 mg qod	30 mg/m ² d 1-4 or 25 mg qod	15 mg/m ² d 1-4 or 12.5 mg qod
Cyclophosphamide	100 mg/d d1-21/ 4 wks or 300 mg/m ² /d d 1,8,15 / 4 wks	50 mg/d d 1-21 / 4 wks or 150 mg/m ² /d D 1,8,15 / 4 wks	50 mg qod d 1-21 / 4 wks or 75 mg/m ² /d d 1,8,15 / 4 wks

Andre regimer

Lenalidomid-holdige alkylator-holdige regimer (MPR, CPR)

Behandling med MP og lenalidomid (MPR) sammenlignet med MP-placebo i MM-015 studiet viste forbedret responsrate, men ikke forbedret PFS (12). Hvis MPR efterfølges af lenalidomid vedligeholdelse observeredes derimod en markant forlænget PFS i forhold til MP eller MPR induktionsbehandling uden vedligeholdelse (31 mdr. vs. 13 mdr.). Der er dog ingen forskel i samlet overlevelse mellem de 3 behandlings-arme i studiet (12). Patienterne indrapporterede HRQoL under induktionsbehandling med forbedring i fysisk funktion og global QoL, samt aftagende smerte under induktionsbehandling under alle tre behandlingsarme (31).

MPR-R er også sammenlignet med MPT-T i et fælles hollandsk-nordisk studium (32). Der var ikke signifikante forskelle i responsrater eller PFS (23 mdr for MPR-R og 20 mdr for MPT-T). MPR-R var forbundet med større myelosuppression, hvorimod MPT-T medførte mere neurotoxicitet. Magarotto *et al* har sammenlignet effekt af lenalidomid givet som doublet (Rev-dex) vs triplet (MPR, CPR) hhv 212, 211 og 220 ptt i hver arm (33). Responsrater var identiske i de tre arme, om end der faktisk var en trend til højere VGPR rate ved Rev-dex (31 %) i fht ved MPR (23 %) og CPR (20 %). Derimod sås mindre toxicitet ved Rev-dex doublet end ved triplet regimerne.

Konklusivt er alkylator-baserede kombinationer med Rev-Dex ikke bedre end Rev-dex alene.

Cyklofosamid-Thalidomid-Dexamethason (CTDa)

Behandling med 3-stof kombinationsbehandling med peroral cyklofosamid, thalidomid og dexamethason (CTDa) er sammenlignet med konventionel melfalan og prednison i et britisk randomiseret studium (34). CTDa regimet bestod af T. cyklofosamid 500 mg x 1 ugentlig, thalidomid 50 mg daglig stigende med 50 mg daglig hver 4. uge til max 200 mg daglig, og dexamethason 20 mg daglig dag 1-4 og dag 15-18. Startdosis af thalidomid og dexamethason dosis var reduceret i forhold til det CTD regime, som anvendtes som induktionsbehandling hos yngre forud for stamcellehøst i det parallelle britiske CTD vs. VAD studium, derfor fik regimet betegnelsen CTDa, hvor det lille a indikerer attenuated.

CTDa var forbundet højere responsrater end konventionel melphalan og prednison, men der var ingen forskel i PFS eller OS (34). CTDa viste en trend for bedre PFS og OS i gruppen af patienter med ikke-høj risiko cytogenetik, men dette var ikke signifikant. CTDa regimet var forbundet med højere forekomst af venøs thrombo-embolisk sygdom og neuropati. Der er således ikke dokumentation for behandlingsfordel ved valg af CTDa fremfor MP.

Bendamustin-Prednison

Et mindre randomiseret studium har vist, at Bendamustin-Prednison (Benda-P) medførte højere rate af CR end MP (32 % vs. 13 %) og signifikant forlængede tid til treatment failure (TTF) (14 vs. 10 mdr.), men der var ingen forskel i OS (32 vs. 33 mdr.) (35). Såvel Bendamustin (150 mg/m² dag 1 og dag 2) og melfalan (15 mg/m² dag 1) blev givet intravenøst. Alene 131 patienter blev randomiseret i studiet, hvorfor risiko for såvel type 1 og type 2 fejl bør iagttages. Den høje rate af CR indikerer, at bendamustin er et aktivt cytostatikum ved myelomatose. Bendamustin er ikke neurotoxic og Benda-P kan derfor specielt overvejes hvor præ-eksisterende neuropati hos patienten gør behandling med thalidomid (MPT) eller bortezomib (MPV) uegnet. Bendamustin kan alene gives intravenøst, hvilket gør regimet mere belastende end konventionel MP, og der er ikke evidens for, at Benda-P forlænger den samlede overlevelse frem for MP.

Vedligeholdelsesbehandling

Flere studier har undersøgt værdien af vedligeholdelsesbehandling med thalidomid, bortezomib, lenalidomid, prednison eller interferon- α .

I det britiske studium medførte vedligeholdelsesbehandling med thalidomid 50-100 mg daglig versus ingen vedligeholdelse en forlænget PFS men ingen forskel i OS (36). Hos patienter med højrisiko cytogenetik observeredes faktisk forkortet overlevelse hos de patienter, som fik vedligeholdelse med thalidomid. I flere studier designet med Thalidomid vedligeholdelsesbehandling indrapporterer patienterne HRQoL. Tolkningen af data er vanskelig, da vedligeholdelsesfasen ikke starter på samme tidspunkt for alle inkluderet patienter, men ved opnået plateau fase af M-komponent.

Vedligeholdelse med kombineret Bortezomib-Thalidomid forudgået af induktionsbehandling med Melfalan-Prednison-Thalidomid-Bortezomib medførte forlænget PFS og OS sammenlignet med ingen vedligeholdelse (7,10). I studiet var kontrolgruppens induktionsbehandling med Melfalan-Prednison-Bortezomib dog også anderledes, og det er derfor uvist om den forbedrede PFS og OS kunne tilskrives vedligeholdelsesbehandling med bortezomib-thalidomid eller den mere intensive 4-stof induktionsbehandling.

Vedligeholdelse med lenalidomid medfører markant forlænget PFS, men ikke forlænget OS (12). Disse data antyder, at overlevelsen efter recidiv er kortere for patienter, der får vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid. Baseret på HRQoL data i MM-0015 studiet indrapporterer patienterne stabilisering af symptomer med 6 måneders follow-up under vedligeholdelse med Lenalidomid og placebo efter induktion med MPR eller MPplacebo.

Vedligeholdelsesbehandling med T. Prednison 50 mg hver anden dag har i et studium vist forlænget PFS (14 mdr. versus 5 mdr.) sammenlignet med vedligeholdelse med T. Prednison 10 mg hver anden dag (37). Der var i studiet grænsesignifikant forlænget overlevelse i armen med Prednison 50 mg hver anden dag ($p=0,05$). Studiet inkluderede en blanding af yngre og ældre patienter, median alder 62 år, men ingen havde fået højdosis kemoterapi som led i induktionsbehandling. I begge behandlingsarme observeres forekomst af ≥ 3 grad bivirkninger hos 25%, herunder de forventelige gener med myalgier, muskelsvaghed, ødemer, cushingoid udseende og psykiske gener. På grund af bivirkningsprofilen vurderes Prednison i den testede dosis mindre egnet som vedligeholdelse.

Vedligeholdelsesbehandling med interferon- α kan også forlænge PFS, men har i flere studier ikke medført forlænget OS (38, 39). I metaanalyse af gennemførte studier findes dog holdepunkt for en forlænget overlevelse ved vedligeholdelsesbehandling med interferon- α på ca. 7 måneder (39). Behandling med interferon- α er forbundet med en del bivirkninger, herunder specielt træthed og vægttab. Hos ca. en tredjedel af patienter må behandlingen ophøres pga. bivirkninger. Vedligeholdelsesbehandling med interferon- α har derfor ikke vundet særlig indpas.

Konklusioner

Hos ældre ikke HDT-egnede, som er ”fitte” og i god performance status, eller hos yngre patienter, som fravælger HDT, anbefales VRD.

Hvis patienten ikke vurderes kandidat til VRD anbefales MPV, alternativt Len-dex.

Bortezomib-holdig regime bør specielt foretrækkes ved patienter med høj-risiko cytogenetik, forhøjet LDH, påvirket nyrefunktion, stor tumorbyrde og avanceret knoglesygdom. Len-Dex har til gengæld fordel af at være et peroralt regime med god tolerabilitet, som formentlig især kan være at foretrække for en del ældre patienter.

Det anbefales at valg af behandling og behandlingsdoser sker ud fra hensynstagen til risikofaktorer knyttet til myelomatose sygdommen (nyrepåvirkning, forekomst af adverse cytogenetiske forandringer), patientens ko-morbiditet og medicinske anamnese (tidligere eller aktuel thromboembolisk sygdom, eksisterende polyneuropati, skrøbelighed (fit vs. non-fit patient) og patientens livssituation og præferencer (lang transport til sygehus). I forhold til patientens almentilstand kan justering af behandlingsdoser som foreslået i tabel 1 anvendes. Ved behandling med bortezomib-holdig regime gives herpes virus profylakse. Ved behandling med lenalidomid- eller thalidomid-holdig regime gives antithrombotisk profylakse, se kapitel 17.

MP kan anvendes hvor patientens komorbiditet taler mod behandling med lenalidomid eller bortezomib. Ved neutropeni $< 1.0 \times 10^9/L$ eller trombocytopeni $< 75 \times 10^9/L$, anbefales behandling med cyklofosamid i stedet for melfalan, idet cyklofosamid giver korterevarende myelosuppression.

Værdien af vedligeholdelsesbehandling med thalidomid, bortezomib eller lenalidomid er ikke endelig klarlagt og kan generelt ikke anbefales.

Rekommandationer

Hos ældre ikke HDT-egnede, som er ”fite” og i god performance status, eller hos yngre patienter, som fravælger HDT, anbefales VRD med bortezomib givet subcutant.

Hos de øvrige ældre patienter anbefales MPV. Alternativet er Len-dex ved ønsket om ren peroral behandling. Fremfor Len-dex er MPV særligt indiceret ved påvirket nyrefunktion, advers cytogenetik (spec t(4;14) og 13q-), høj tumorbyrde og avanceret knoglesygdom. Der anbefales MPV med bortezomib givet subcutant i ugentlig dosering:

Bortezomib + Lenalidomid + dexamethason (VRD) (Evidens 1b/styrke A) Dosis

Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1,4,8,11

Lenalidomid 25 mg p.o. dagl dag 1-14

Dexamethason 20 mg p.o. dag 1,2,4,5,8,9,11,12.

Gentages hver 3. uge mindst 6 serie.

Efterfølges af Len-dex

Dosis reduktion af lenalidomid ved nedsat nyrefunktion (jf produktresumé) og dosisreduktion af lenalidomid og bortezomib høj alder og comorbiditet i hht. Tabel 1.

Herpes Zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 dagl i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling.

Der gives thromboseprofylakse jf. kapitel 17.

Melfalan + Prednisolon + bortezomib (MPV) (Evidens 1b/styrke A)

Dosis:

Melfalan 9 mg/m² p.o. dag 1-4.

Ved nyrepåvirkning reduceres dosis med 25 %.

Prednisolon 100 mg dag 1-4.

Velcade 1,3 mg/m² x 1 s.c. dag 1, 8, 15, 22.

Gentages hver 5. uge i alt 9 gange.

Dosis reduktion ved høj alder og co-morbiditet i hht. Tabel 1.
Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3
mdr. efter afsluttet behandling.

Hos patienter med særlig aktiv, symptomatisk sygdom kan det
vælges at give første kur med bortezomib 2 gange ugentlig (dag 1,
4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) i en 6 ugers serie.

Lenalidomid+Dexamethason (Len-Dex) (Evidens 1b/styrke A)

Dosis: Lenalidomid 25 mg p.o. dag 1-21 (cyclus 28 dage)
Dexamethason 40 mg p.o. x 1 ugentlig
Dosis reduktion ved nedsat nyrefunktion i hht. Produktresumé og
ved høj alder og co-morbiditet i hht. Tabel 1.
Tromboseprofylakse i henhold til retningslinier.
Anbefales fortsat i mindst 18 måneder eller indtil progression.

Hos de ældste, mest skrøbelige patienter, hvor behandling med bortezomib og lenalidomid findes
uegnet, kan anvendes MP, Cyklofosfamid + Prednisolon, eller kontinuerlig lavdosis cyklofosfamid
alene (50-100 mg p.o. dagl).

Cyklofosfamid-Prednisolon: (Evidens 4)

Dosis
Cyklofosfamid 150 mg/m² p. o. dag 1-4
Prednisolon 100 mg dag 1-4

Referencer

1. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2008; 359: 906-17.
2. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with Bortezomib-Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 31: 448-455.
3. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*, 2013; 121: 884-892.

4. Dimopoulos MD, Roussou M, Gkatzamanidou M, et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma patients. *Leukemia*, 2013; 27: 423-29.
5. Moreau, P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncology*, 2011; 12: 431-40.
6. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010; 11: 934-41.
7. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide followed by maintenance with Bortezomib-Thalidomide compared with Bortezomib-Melphalan-Prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 5101-09.
8. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*, 2010; 116: 4745-53.
9. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network. *Blood*, 2011; 118: 4519-29.
10. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Overall survival benefit for bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *J Clin Oncol*, 2014; 32: 634-40.
11. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*, 2014; 371: 906-17.
12. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2012; 366: 1759-69.
13. Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica*, 2015; 100; 826-833.
14. Vogl DT, Delforge M, Song K, Guo S, Gibson CJ, Ervin-Haynes A, et al. Long-term health-related quality of life in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma receiving lenalidomide and dexamethasone. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(2):398-405.
15. Hulin C, Belch A, Shustik C et al. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J. Clin. Oncol.*, 2016 June 20 (Epub Ahead).
16. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008; 22: 414-423.
17. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. Bortezomib with lenalidomide

- and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):519-527.
18. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*, 2011; 118: 1239-1247.
 19. Palumbo A, Waage A, Hulin C, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica*, 2013; 98: 87-94.
 20. Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S, Eurelings M, Minnema MC, Eeltink CM, et al. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer*. 2015.
 21. Stege C, Kongsgaard Nielsen L, Witte B, Van Der Holt B, Mellqvist UH, Salomo M, et al. Quality of life with melphalan/prednisone plus either thalidomide (MPT-T) or lenalidomide (MPR-R) in non-transplant eligible newly diagnosed multiple myeloma; Results of the Hovon87/NMSG18 study. *Haematologica*. 2017;102:190.
 22. Waage, A., Gimsing, P., Fayers, P., et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 2010; 116: 1495-12.
 23. Morabito F, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) versus Melphalan, Prednisone, Thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am. J. Hematol*, 2014; 89: 355-62.
 24. Wijermans, P., Schaafsma, M., Termorshuizen, F., et al. Phase III study of the value of thalidomide added to Melphalan plus Prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 Study. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 3160-3166.
 25. Palumbo, A., Bringhen, S., Caravita, T., et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 825-831.
 26. Beksac, M., Haznedar, R., Firatli-Tuglular, T., et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur. J. Haematol.*, 2010; 86: 16-22.
 27. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk. Lymph.*, 2016, April 28 (Epub Ahead).
 28. Facon, T., Mary, J.Y., Hulin, C., et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem-cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) a randomised trial. *Lancet*, 2007; 370: 1209-18.
 29. Hulin, C., Facon, T., Rodon, P., et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 3664-70.
 30. Gentile M, Magarotto V, Offidani M, Musto P, Bringhen S, Teresa Petrucci M, Gay F, Larocca A, Uccello G, Petrungero A, Vigna E, Greco R, Grazia Recchia A, Tripepi G, Ria R, Di Raimondo F, Palumbo A, Morabito F. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *Am J Hematol*. 2017 Mar;92(3):244-250.

31. Dimopoulos MA, Delforge M, Hajek R, et al. Lenalidomide, melphalan, and prednisone followed by lenalidomide maintenance improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica*, 2013; 98: 784-88.
32. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, Salomo M, Bos GM, Levin MD, Visser-Wisselaar H, Hansson M, van der Velden AW, Deenik W, Gruber A, Coenen JL, Plesner T, Klein SK, Tanis BC, Szatkowski DL, Brouwer RE, Westerman M, Leys MR, Sinnige HA, Haukås E, van der Hem KG, Durian MF, Mattijssen EV, van de Donk NW, Stevens-Kroef MJ, Sonneveld P, Waage A. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1109-16.
33. Magarotto V, Brinchen S, Offidani M, Benevolo G, Patriarca F, Mina R, Falcone AP, De Paoli L, Pietrantonio G, Gentili S, Musolino C, Giuliani N, Bernardini A, Conticello C, Pulini S, Ciccone G, Maisnar V, Ruggeri M, Zambello R, Guglielmelli T, Ledda A, Liberati AM, Montefusco V, Hajek R, Boccadoro M, Palumbo A. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1102-8.
34. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*, 2011; 118: 1231-38.
35. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of Bendamustine and Prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with Melphalan and Prednisone—a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006; 132: 205-212.
36. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*, 2012, 119: 7-15.
37. Berenson J, Crowley JJ, Grogan TM, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood*, 2002; 99: 3163-3168.
38. Schaarl CG, Kluin-Nelemans HC, te Marvelde C, et al. Interferon-a as maintenance therapy in patients with multiple myeloma. *Ann Oncol*, 2005; 16: 634–639.
39. The Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol*, 2001; 113: 1020-34.

10. Relapsbehandling

Hos patienter med relaps/progression af myelomatose foreligger en række behandlingsmuligheder fra en gentagelse af den primære behandling til valg af et andet regime. Valg af behandling vil almindeligvis afhænge af;

- varigheden og graden af respons på tidligere behandling
- hvilke lægemidler som har været anvendt tidligere
- eventuelle komplikationer til tidligere behandling
- eventuel ko-morbiditet

Generelt anbefales at patienter med relaps/progression behandles i kliniske protokoller.

Gentagelse af primær behandling

Til patienter med sent relaps/progression efter HDT (>18 måneder) anbefales et nyt HDT forløb (1,2). Aktuelt er der ingen data omkring den optimale cytoreduktive behandling før 2. HDT, men det må overvejes at tage hensyn til patientens eventuelle cytogenetiske forandringer (se afsnit 4). Konditioneringen er uændret melphalan.

Hos patienter med sent relaps efter behandling med peroral melphalan, prednison og velcade (MPV) (>1 år) vil behandlingen kunne gentages.

Behandlingsskifte

Tidligt relaps/progression (<18 måneder efter HDT) tyder på resistens overfor melphalan, og en gentagelse af HDT giver sjældent længerevarende effekt. Det samme gælder i mange tilfælde af hurtig progression (<1 år) efter afsluttede MPV behandling. Næste skridt hos disse patienter er et behandlingsskifte

De følgende afsnit beskriver de lægemidler (immunmodulerende stoffer (IMiDs), proteasomhæmmere, antistoffer og histon deacetylase hæmmer) der kan anvendes ved relaps/progression af myelomatose efter primær behandling. Afslutningsvis er der en anbefaling for behandling for relaps/progression af myelomatose.

IMiDs

Thalidomid

Thalidomid tilhører gruppen af immunmodulerende stoffer. Virkningsmekanismen er kompleks og endnu ikke fuldt belyst. Den involverer mekanismer som nedregulering af de inflammatoriske cytokiner IL-6 og TNF- α , stimulation af NK-celler, nedreguleret ekspression af adhæsionsmolekyler og hæmning af angiogenesisen.

Thalidomid har været anvendt til behandling af relaps og/eller refraktær myelomatose siden slutningen af 90'erne. En metaanalyse af 42 fase 2 studier med 1629 patienter behandlet med monoterapi thalidomid (3) fandt en respons rate (\geq partiel respons) på knap 30%, 1-års event-free overlevelse (EFS) på 35%, median EFS på 12 mdr., 1-års overlevelse på 60% og median overlevelse på 14 mdr. De hyppigste bivirkninger til behandling med thalidomid monoterapi var somnolens, forstoppelse, perifer neuropati og svimmelhed, som blev observeret hos henholdsvis 54%, 56%, 28% og 22% af patienterne. Der var primært tale om grad 1-2 toksicitet, sjældnere grad 3-4. Incidensen af venøs tromboembolier var mindre end 5%. I 34 af de 42 studier blev det rapporteret at 13,5% af patienterne ophørte med behandlingen på grund af toksicitet.

Et randomiseret non-inferiority studie af Yakoub-Agha et al sammenlignede 2 doser af thalidomid (100 mg versus 400 mg) til patienter med relaps af myelomatose (4). I studiet indgik i alt 400 patienter. Der var en højere respons rate (\geq partiel respons) for patienter behandlet med 400 mg thalidomid, men ingen forskel i PFS og OS. Hyppigheden af toksicitet i form af forstoppelse, somnolens og perifer neuropati var højere i gruppen af patienter behandlet med 400 mg thalidomid. Der blev ikke rutinemæssigt anvendt trombose profylakse, hyppigheden af venøs tromboemboli var 6% og 7% i 100 mg og 400 mg gruppen. Reduktion af thalidomid dosis på grund af toksicitet var hyppigere i 400 mg gruppen end i 100 mg gruppen, henholdsvis 65% vs. 14%. I behandlingsuge 48 fik 62% af patienterne i 100 mg gruppen fortsat den initiale dosis thalidomid, mens det kun var 27% i 400 mg gruppen. Der var ikke forskel i antallet af patienter i de to grupper, som ophørte med behandlingen på grund af toksicitet. Konklusion var at højere doser af thalidomid er behæftet med øget toksicitet uden øget effektivitet.

OPTIMUM studiet sammenlignede 3 forskellige doser af thalidomid (100, 200 og 400 mg) med dexamethason (5). I studiet indgik 499 patienter. Der var ingen forskel på respons rate (\geq partiel respons) i de fire grupper efter 24 og 48 uger, ej heller forskel i TTP, EFS og OS mellem dexamethason gruppen og de tre thalidomid grupper.

Hyppigheden og sværhedsgraden af perifer neuropati steg med stigende thalidomid dosis, det samme var gældende for antallet af grad 3 og 4 bivirkninger. Der var ingen forskel i hyppigheden af venøs tromboemboli mellem thalidomid og dexamethason grupperne. I studiet indgik ikke rutinemæssig trombose profylakse.

Thalidomid dosis blev reduceret på grund af toksicitet, den gennemsnitlige dosis af thalidomid var 100 mg/dag, 198 mg/dag og 256 mg/dag i de tre thalidomid grupper. Mellem 12-18% af patienterne ophørte med behandlingen på grund af toksicitet, færrest i gruppen behandlet med 100 mg Thalidomid.

Subgruppe analyse viste at thalidomid var bedre end dexamethason hos patienter yngre end 65 år, patienter behandlet med 2 til 3 tidligere behandlingsregimer, patienter med ISS 1 og 2, patienter med lavt beta-2-mikroglobulin niveau og patienter med favorable cytogenetik (ikke kromosom 17 deletion og ikke t(4;14)). OPTIMUM studiet viste at høje thalidomid doser medfører øget toksicitet uden sikker øget effektivitet. Thalidomid var mere effektivt end dexamethason til specifikke subgrupper.

Et nordisk studie af Hjorth et al har sammenlignet Thalidomid-Dexamethason (TD) med Bortezomib-Dexamethason (VD) i en gruppe af myelomatose patienter med progression og Melphalan refraktær sygdom (6). Det var estimeret, at 300 patienter skulle indgå i studiet, men på grund af dårlig rekruttering lukkede studiet efter inklusion af 131 patienter. Der var ingen forskel i respons rate (\geq partiel respons), PFS og OS. Men tid til respons var kortere for patienter behandlet med VD.

Neurotoksicitet var hyppigere hos patienter behandlet med VD (grad 1-4, sensorisk neuropati 25% vs 42%, motorisk neuropati 13% vs 19% og neuropatisk smerte 8% vs 33%). Tolkning af indrapporteret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) i de to behandlingsarme er vanskelig, da studiet var designet med cross-over (hhv. 52% og 58%). Patienterne i begge grupper rapporterede en stabil gennemsnitsscore for træthed, smerte og fysisk funktion over de 52 ugers follow-up. Patienterne, der var allokeret til VD ved randomisering rapporterede aftagende global QoL og øget søvnbesvær i samme periode, hvorimod patienterne allokeret til TD rapporterede stabil global QoL og uændret søvnbesvær.

Et randomiseret fase 3 studie af Garderet et al har sammenlignet Thalidomid-Dexamethason (TD) med Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD) som relaps behandling til patienter primært behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (7). Der deltog 269 patienter i studiet. Patienter behandlet med VTD havde bedre respons rate, længere TTP, længere PFS men der var ingen forskel i 24 mdrs. overlevelse.

Toksicitet som perifer neuropati og trombocytopeni var hyppigere i VTD gruppen, mens der ikke var forskel på hyppigheden af f. eks. forstoppelse, tromboemboli og træthed. Henholdsvis 9% og 28% af patienter i TD og VTD gruppen ophørte med behandlingen på grund af toksicitet.

Thalidomid er på grund af alvorlig risiko for teratogen effekt omfattet af et risiko minimeringsprogram.

Thalidomid-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Tabl. Thalidomid 50-100 mg dagligt til natten, i kombination med
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1-4

Behandling med Dexamethason gentages hver 2., 3. eller 4 uge
Behandlingsvarighed til stabil/plateau fase i mindst 2 måneder

Dosis modifikation se afsnit 9
Tromboseprofylakse i henhold til afsnit 17

Lenalidomid

Lenalidomid er en thalidomid analog med immunmodulerende, anti-angiogenetisk og anti-neoplastisk virkning.

MM-009 og MM-010 er 2 studier der undersøgte Lenalidomid-Dexamethason (RD) vs. placebo-Dexamethason (D) til myelomatospatienter med relaps eller refraktær sygdom efter mindst én tidligere behandling (8,9). I MM-009 indgik 353 patienter og i MM-010 351 patienter. Patienter behandlet med RD have højere responsrater (\geq partiel respons), længere TTP og længere OS i begge studier.

Der var ingen forskel på de hyppigste grad 3 og 4 ikke-hæmatologiske bivirkninger; træthed, søvnløshed, diarre, forstoppelse, muskelkramper, kvalme, infektion og rysten. Mens den hyppigste

hæmatologiske toksicitet hos patienter behandlet med RD var neutropeni. I begge studier var der en højere hyppighed af tromboemboliske hændelser i RD gruppen.

I MM-009 udgik henholdsvis 19,8% og 10,2% på grund af toksicitet, mens 8,8% af patienterne i begge grupper i MM-010 ophørte med behandlingen.

En subgruppe analyse af data fra MM-009 og MM-010 studierne med fokus på effekten af RD ved første relaps viste, at RD var mere effektiv (højere responsrate, længere TTP, PFS, OS og uændret toksicitet) når regimet blev anvendt ved første relaps sammenlignet med senere relaps (10).

En anden subgruppe analyse af data fra MM-009 og MM-010 har vist at patienter, der opnår \geq partiel respons, har fordel af at fortsætte med RD frem til sygdomsprogression. En multivariat analyse indeholdende oplysninger om antal af tidligere behandlingsregimer, beta-2-mikroglobulin og Durie-Salmon stadie viste, at fortsat behandling med RD øgede denne patientgruppes overlevelse (11).

I analyse af data fra MM-009 og MM-010 med henblik på betydningen af nyreinsufficiens indgik 353 patienter behandlet med RD, 243 (71%) med estimeret creatinin clearance \geq 60 ml/min, 82 (24%) patienter med creatinin clearance \geq 30 ml/min og $<$ 60 ml/min, samt 16 (5%) patienter med creatinin clearance $<$ 30 ml/min (12). Der var ingen forskel i respons rate, TTP og PFS. Patienter med en creatinin clearance $<$ 60 ml/min havde en kortere overlevelse. Mht. toxicitet var der ikke nogen betydende forskel, men en større del af patienterne med nedsat nyrefunktion havde behov for dosisreduktion af Lenalidomid på grund af toksicitet.

MM-009 og MM-010 anvendte relativt høje doser dexamethason, hvilket medfører øget risiko for toksicitet der i blandt infektioner. Lenalidomid i kombination med lavdosis dexamethason, hvor dexamethason gives som 40 mg x 1 ugentlig (low-dex) har hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose vist bedre overlevelse og progressions fri overlevelse end traditionel dexamethason dosis (high-dose dex) (13). Tilsvarende data findes ikke for patienter med relaps/progression. Det er dog nærliggende at antage, at denne behandling også med fordel vil kunne anvendes til patienter med relaps/progression.

I MM-009 og MM-010 fortsatte patienterne behandlingen med Lenalidomid-Dexamethason frem til sygdomsprogression.

Lenalidomid-Dexamethason kan anvendes i kombination med ixazomib, carfilzomib, elotuzumab eller daratumumab, se beskrivelsen af kombinationsregimerne senere i dette afsnit.

Viden om patienternes HRQoL under relaps behandling med Lenalidomid-Dexamethason kan hentes fra ASPIRE (14) og TOUMALINE-MM1 (15) studierne, hvor Lenalidomid-Dexamethason blev anvendt som kontrol-behandlingsarme (i TOURMALINE-MM1 tillagt placebo). I begge studier rapporterede patienterne stabilisering af global QoL i follow-up perioden på hhv. 18 og 32 behandlingsserier, som er de eneste publicerede data for HRQoL i de to studier. Compliance i TOURMALINE-MM1 var i de sidste behandlingsserier meget lav.

Lenalidomid er på grund af alvorlig risiko for teratogen effekt omfattet af et risiko minimeringsprogram.

Lenalidomid-Dexamethason (High dose) (Evidens 1b/Anbefaling A)

Tabl. Lenalidomid 25 mg dag 1-21; i kombination med
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20

Behandlingen gentages hver 4. uge

Efter de første 4 serier kan dexamethason dosis reduceres til 40 mg dag 1-4

Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toxicitet

Lenalidomid-Dexamethason (Low dose) (Evidens 1b/Anbefaling A)

Tabl. Lenalidomid 25 mg dag 1-21; i kombination med
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Behandlingen gentages hver 4. uge

Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se afsnit 9

Tromboseprofylakse i henhold til afsnit 17

Pomalidomid

I et fase 3 studie deltog 455 myelomatosepatienter med sygdomsprogression og refraktær eller relaps og refraktær sygdom: Patienterne var tidligere behandlet med mindst to serier med lenalidomid og bortezomib, eller intolerante overfor bortezomib.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til Pomalidomid-Dexamethason (PD) eller Dexamethason monoterapi (D) (16). Ved sygdomsprogression eller efter primære endemål (PFS) var nået, fortsatte 50% af patienterne behandlet med dexamethason monoterapi med pomalidomid som monoterapi eller i kombination med dexamethason.

Næsten halvdelen af patienterne var ældre end 65 år, 8% ældre end 75 år og omkring 60% var tidligere behandlet med Thalidomid.

Patienter behandlet med PD havde en højere respons rate (\geq partiel respons) og varigheden af respons (DOR) for de patienter der opnåede mindst et partielt respons var henholdsvis 7,0 mdr. vs. 6,1 mdr. for PD og D. Patienter behandlet med PD havde længere TTP, PFS og OS..

De hyppigste grad 3 og 4 bivirkninger til PD var knoglemarvsinsufficiens i form af neutro- og trombocytopeni. Kun få patienter udgik af studiet på grund af bivirkninger, 26 ud af 242 behandlet med PD og 16 ud af 142 behandlet med Dexamethason monoterapi.

Antallet af tromboemboliske episoder var henholdsvis 2% og 1% i Pomalidomid-Dexamethason gruppen og Dexamethason gruppen. Alle patienter behandlet med pomalidomid eller i høj risiko for tromboemboliske komplikationer var i tromboseprofylakse efter behandlende læges valg.

Den indrapporterede HRQoL i PD gruppen over de 10 behandlingsserier, hvor patienterne blev fulgt ift. QoL, viste en gennemsnitlig stabilisering af træthed, global QoL, fysisk funktion og en lille forbedring i smerte (17).

Til behandling med pomalidomid er knyttet et risikominimeringsprogram på grund af lægemidlets teratogen effekt.

Pomalidomid-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Tabl. Pomalidomid 4 mg dag 1-21; i kombination med
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Behandlingen gentages hver 4. uge

Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se afsnit 9

Tromboseprofylakse i henhold til kapitel 17

Proteasomhæmmere

Bortezomib

Bortezomib hæmmer specifikt aktiviteten af S26 proteasomet. Det medfører øget apoptose og hæmmer vækst af myelomceller. Bortezomib udviser synergistisk effekt med flere typer cytostatika.

I APEX studiet blev 669 patienter, med relaps af myelomatose og tidligere behandlet med 1 til 3 behandlingsregimer, behandlet med bortezomib eller dexamethason (18,19). Ved progression kunne patienter behandlet med dexamethason alene behandles med bortezomib i et ledsagende studie. Patienter behandlet med bortezomib havde en højere respons rate (\geq partiel respons), længere TTP og længere OS. I alt 44% af patienterne i dexamethason gruppen blev behandlet med bortezomib ved progression.

Patienter behandlet med bortezomib havde en højere hyppighed af toksicitet så som fx diarre, kvalme, træthed, forstoppelse, perifer sensorisk neuropati, herpes zoster og trombocytopeni. Der var primært tale om grad 1 og 2 toksicitet, kun få patienter med grad 3 og stort set ingen patienter med grad 4. Mht. perifer neuropati oplevede 51% af patienterne med \geq grad 2 symptomer en bedring efter ophør med Bortezomib behandling, hvor symptomerne stort set forsvandt hos mere end 90% af patienterne. Henholdsvis 37% og 29% stoppede med behandlingen på grund af en eller anden grad af toksicitet.

Mht. HRQoL indrapporterede begge behandlingsgrupper i APEX studiet en gennemsnitlig forringelse af global QoL i løbet af de 52 ugers follow-up med mindst fald i gennemsnitlig score for de patienter der blev behandlet med bortezomib (20). Tidligere behandlings regimer havde ingen betydning for den overlegne effekt af bortezomib i forhold til dexamethason (21).

En subgruppe analyse af data fra APEX studiet viste at patienter ældre end 65 år, patienter behandlet med mere end 1 tidligere regime, patienter med ISS 2 og 3 samt patienter der var refraktær overfor tidligere behandling havde bedre effekt af bortezomib end dexamethason. Der var højere responsrater, længere TTP og procentdelen af patienter i live efter 1 år var højere (22).

Data fra APEX studiet er også blevet analyseret med henblik på betydningen af nyreinsufficiens og effekt af bortezomib (23). Respons rate (\geq PR), tid til respons, TTP og OS for patienter behandlet med bortezomib var uafhængig af nyreinsufficiens. Der var heller ikke betydende forskel i toksicitet.

Et studie af Orłowski et al har sammenlignet Bortezomib (V) med Bortezomib og Pegyleret Liposomal Doxorubicin (V-PLD) til patienter med relaps og/eller refraktær myelomatose behandlet med mindst et behandlingsregime (24). 646 patienter blev inkluderet i studiet. Der var ingen forskel i respons rate (\geq partiel respons). Der var en længere TTP, PFS og OS for patienter behandlet med V-PLD. Grad 3 og 4 toksicitet var højere i V-PLD gruppen – primært knoglemarvssuppression og mavetarm symptomer. Ligeledes var hyppigheden af stomatit og hand-foot syndrom højere i V-PLD gruppen.

En subgruppe analyse har vist at den bedre effekt (TTP) af V-PLD i forhold til V var uafhængig af om patienten tidligere var behandlet med thalidomid eller lenalidomid (25).

En samlet analyse af to fase II undersøgelser (SUMMIT og CREST) har vist øget effekt af bortezomib ved tillæg af dexamethason med stigning i responsrate fra 27% til omkring 50% (26). Patient indrapporerede HRQoL for global QoL er ikke dokumenteret forringet ved tillæg af dexamethason til bortezomib. Brug af dexamethason er derfor i dag standard ved behandling med bortezomib.

Bortezomib er primært anvendt med en intravenøst formulering, men et fransk studie af Moreau (27) har vist at toksiciteten, specielt neurotoksiciteten, er mindre ved anvendelse af en subkutan formulering.

Bortezomib-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8 og 11; i kombination med
Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

Behandlingen gentages hver 3. uge

Der gives oftest 6-9 serier

Dosis modifikation se afsnit 9

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Carfilzomib

Carfilzomib er en proteasom hæmmer, som gives intravenøst. I et fase 3 studium, ASPIRE studiet, blev 792 patienter randomiseret 1:1 til Lenalidomid + Dexamethason +/- Carfilzomib (14). Patienter blev behandlet til sygdomsprogression, dog kun med carfilzomib i de første 18 cyklusser. Patienterne var tidligere behandlet med 1-3 regimer.

Primær endpoint var PFS, som var 26,1 måneder i carfilzomib gruppen og 16,6 måneder i kontrol gruppen (Hazard Ratio 0,66 (95% CI 0,55;0,78, p<0,001). Sekundær endpoint var OS som var 48,3 måneder i carfilzomib gruppen og 40,4 måneder i kontrolgruppen, således en forlænget overlevelse i carfilzomib gruppen på 7,9 måneder (Hazard Ratio 0,79; 95% CI, 0,67;0,95, p=0,0045) (28).

Median OS var længere for patienter behandlet for første relaps (11,4 måneder) ift. 6,5 måneder for behandling af ≥ 2 relapse, begge til carfilzomib gruppens fordel.

Overall responsrate og dybden af respons var generelt højere i carfilzomib gruppen. Varigheden af behandling var kortere i kontrol gruppen (57 vs. 88 uger), mens der ikke var forskel på de to grupper i antal af patienter der ophørte med behandlingen på grund af toksicitet. Hyppigheden af bivirkninger \geq grad 3 var 83,7% og 80,7% i henholdsvis carfilzomib og kontrol gruppen. Hyppigere bivirkninger i carfilzomib end i kontrol gruppen var hypokaliæmi, hoste, øvre luftvejsinfektion, diarré, feber, hypertension, trombocytopeni, nasopharyngit og muskelkrampe. Andre specifikke bivirkninger var åndenød og hjertesvigt.

Den indrapporterede helbredsrelateret QoL i Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason gruppen var stabil i follow-up perioden på 18 cykler for global QoL og udvalgte sygdomssymptomer (29).

Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Inf. Carfilzomib 20 mg/m² iv. dag 1 og 2, herefter 27 mg/m² iv. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1, 27 mg/m² iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i serie 2 til 12 og 27 mg/m² iv. dag 1, 2, 15 og 16 i serie 13 til 18

Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se afsnit 9

Tromboseprofylakse i henhold til afsnit 17

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

I et andet fase 3 studium blev 929 patienter randomiseret 1:1 til Carfilzomib + Dexamethason eller Bortezomib + Dexamethason (30). Bortezomib blev givet subkutant eller intravenøst. Patienter blev behandlet til sygdomsprogression, intolerabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke.

Patienterne var tidligere behandlet med 1-3 regimer.

Primær endpoint var PFS, som var 18,7 måneder i carfilzomib gruppen og 9,4 måneder i bortezomib gruppen (Hazard Ratio 0,53 (95% CI 0,44;0,65, p<0,0001). Længden af PFS hos patienter behandlet med carfilzomib var uafhængig af om patienterne tidligere havde eller ikke havde været behandlet med bortezomib. Median OS var 47,6 måneder i carfilzomib-gruppen og 40,0 måneder i bortezomib-gruppen (HR 0,791 (95% CI 0,64-0,96) p=0,010) (31).

Overall responsrate og dybden af respons var generelt højere i carfilzomib gruppen. Varigheden af respons var kortere i bortezomib gruppen (10,4 måneder versus 21,3 måneder).

Hyppigheden af bivirkninger \geq grad 2 var 48% og 36% i henholdsvis carfilzomib og bortezomib gruppen. De hyppigste bivirkninger \geq grad 3 var anæmi, hypertension, trombocytopeni og pneumoni. Hyppigheden af \geq grad 2 neuropati var højere i bortezomib end carfilzomib gruppen (32% versus 6%, $p < 0,0001$).

Der var ikke en klinisk betydende forskel i den patient-rapporteret livkvalitet mellem de to behandlingsgrupper, men en statistisk signifikant forskel til fordel for carfilzomib-gruppen med mindre træthed, smerte, bivirkninger og perifer neuropati (32).

Carfilzomib-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Inf. Carfilzomib 20 mg/m² iv. dag 1 og 2, herefter 56 mg/m² iv. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1, herefter 56 mg/m² iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16

Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se afsnit 9

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Ixazomib

TOURMALINE-MM1 studiet er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase III studie med inklusion af i alt 722 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der havde modtaget en til tre tidligere behandlinger (15). Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten ixazomib kombineret med lenalidomid-dexamethason (360 patienter) eller placebo kombineret med lenalidomide-dexamethason (362 patienter).

Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 4-ugers serier med tablet lenalidomide 25 mg givet dagligt dag 1 til 21, og tablet dexamethason 40 mg givet dag 1, 8, 15, og 22.

I tillæg hertil enten tablet ixazomib 4 mg på dag 1, 8 og 15 eller placebo. Behandlingen fortsatte til progression eller intolerable bivirkninger.

Det primære effektmål i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS).

Median alderen i patientgruppen var 66 år (range 30-91), 52% var > 65 år og 57% var mænd.

Fordelingen af antallet af tidligere behandlinger var 61%, 29% og 10% for henholdsvis 1, 2 og 3 tidligere behandlinger. 70 % af patienterne havde som tidligere behandling modtaget mindst én proteasomhæmmer, mens 57% af patienterne havde modtaget en stamcelletransplantation. Endelig var 77% af patienterne med sygdoms relaps, 11% med refraktær sygdom og 12% relaps og refraktær sygdom.

Median PFS var længere i ixazomibgruppen end i kontrolgruppen: 20,6 måned vs. 14,7 måned, hazard ratio (HR) 0,74 (95% CI: 0,59 – 0,94, $P=0,01$).

Alle præspecificerede subgrupper opnåede ligeledes bedre PFS i ixazomibgruppen. Patienter med cytogenetisk høj-risiko sygdom fik forbedret den mediane PFS fra 9,7 måneder til 21,4 måneder (HR 0,54).

Både andelen af patienter der opnåede respons såvel som omfanget af responset var højere i ixazomib gruppen. ORR 78% (95% CI: 74-83) vs. 72% (95% CI: 67-76), $P=0,04$, CR 12% (95%

CI: 9-15) vs. 7% (95% CI:4-10), P=0,02, \geq VGPR 48 (95% CI: 43-53) vs. 39% (95% CI: 34-44), P=0,01.

Livskvaliteten blev ikke signifikant påvirket af tre-stofs-behandling (ixazomib i tillæg til lenalidomid/dexamethasone) vs. to-stofs behandling (lenalidomide/dexamethasone/placebo). Ved analyse af den samlede overlevelse efter median 23 måneders follow-up var der ingen forskel mellem grupperne. Den mediane overlevelse var ikke nået i nogen af grupperne. 81 patienter var døde i ixazomib gruppen og 90 i placebo-gruppen. Overlevelsens analysen var dog alene en interim opgørelse, idet antallet af events alene var 35% af det planlagte for adekvat overlevelsens analyse.

Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Tab. Ixazomib 4 mg dag 1, 8 og 15

Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se afsnit 9

Tromboseprofylakse i henhold til afsnit 17

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Monoklonale antistoffer

Elotuzumab

Elotuzumab er et monoklonalt antistof mod signaling lymphocytic activation molecule F7 (SLAMF7). I et fase 3 studium blev 646 patienter randomiseret 1:1 til Lenalidomid + Dexamethason +/- Elotuzumab (33). Patienter blev behandlet til sygdomsprogression, uacceptable toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke. Patienterne var tidligere behandlet med 1-3 regimer. Primær endpoint var PFS og OS. PFS var 19,4 måneder i elotuzumab gruppen og 14,9 måneder i kontrol gruppen (Hazard Ratio 0.70 (95% CI 0,57;0,85, p<0,001). Median OS er 43,7 måneder i elotuzumab-gruppen og 39,6 måneder i kontrol gruppen (HR 0,77 (95% CI 0,61-0,97), p=0,0257) (34).

Overall responsrate var højere i elotuzumab gruppen, men responset var mindre dybt idet færre patienter opnåede CR. Det overvejes om elotuzumab giver anledning til interferens i forbindelse med analyse af M-komponent.

Varigheden af behandling var kortere i kontrol gruppen (12 vs 17 måneder). Alvorlige bivirkninger (ingen gradering) blev rapporteret hos henholdsvis 65% og 57% af patienterne i elotuzumab og kontrol gruppen. Hyppige bivirkninger i de to grupper var lymfopeni, neutropeni, træthed og pneumoni.

Elotuzumab-Lenalidomid-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Inf. Elotuzumab 10 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i de to første serier, herefter dag 1 og 15.

Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

På dage med Elotuzumab infusion gives Dexamethason som 8 mg iv. og 28 mg po. Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se afsnit 9

Tromboseprofylakse i henhold til afsnit 17

Daratumumab

Daratumumab er et monoklonalt antistof mod CD38. Der foreligger et fase II studie omhandlende behandling med Daratumumab monoterapi (35). Der indgik 148 patienter, hvor 34% var 65 til <75 år og 11% ≥ 75 år. Patienterne var tidligere behandlet med gennemsnitlig 5 tidligere behandlingsregimer, 80% var tidligere behandlet med højdosis melphalan med stamcelle støtte, 99% med lenalidomid, 99% med bortezomib og 82% var refraktær for lenalidomid og bortezomib. I studierne blev patienterne behandlet med daratumumab monoterapi frem til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.

Patienter behandlet med daratumumab monoterapi havde en respons rate (\geq partiel respons) på 31,1% og PFS på 3,7 mdr. (95% CI: 2,8-4,6). Ved studiets opgørelse (9,3 mdr. follow-up) var medianen for samlet overlevelse endnu ikke nået. Med ved et senere cut-off i forbindelse med en safety-opdatering, fandtes en median OS for daratumumab monoterapi på 17,5 mdr. (95% CI: 13,7 – ikke nået).

Fem (4,7%) af de 106 patienter som blev behandlet med daratumumab monoterapi stoppede behandlingen pga. bivirkninger relateret til lægemidlet. De hyppigste \geq grad 3 bivirkninger var anæmi, trombocytopeni, neutropeni, fatigue og rygsmerter.

Daratumumab monoterapi (Evidens 1c/Anbefaling A)

Inf. Daratumumab 16 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og 2, dag 1 og 15 i serie 3, 4, 5 og 6, herefter dag 1 i hver serie

Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Der er 2 fase III studier hvor daratumumab gives i kombination med henholdsvis lenalidomid-dexamethason (POLLUX) eller bortezomib-dexamethason (CASTOR) (36, 37).

POLLUX er et randomiseret, fase III studie med inklusion af i alt 569 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten daratumumab kombineret med lenalidomid og dexamethason (286 patienter) eller lenalidomid og dexamethason (283 patienter).

Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 4-ugers serier med peroralt 25 mg lenalidomid givet dagligt dag 1 til 21, og peroralt 40 mg dexametason givet ugentligt på dag 1, 8, 15 og 22. I tillæg blev der intravenøst administreret daratumumab (16 mg/kg) til daratumumab-gruppen ugentlig i 8 uger, efterfulgt af hver 2. uge i de efterfølgende 16 uger og derefter hver 4. uge.

I begge grupper behandling indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død. Det primære endepunkt i studiet PFS.

Patient karakteristika var median antallet af tidligere behandlinger i patientgruppen var 1 [1-11], 63,3% af patienterne var tidligere behandlet med stamcelle transplantation, 85,6% med proteasomhæmmer og 55,2% med immunmodulerende behandling.

Overordnet er der en signifikant forbedret median PFS (DRd vs Rd): NE vs 18,4 måneder, HR: 0,37 [95% CI: 0,27-0,52], 12-måneders PFS-rate (DRd vs Rd): 83,2% vs 60,1%.

Andelen af patienter, der opnåede respons var højere med DRd (vs. Rd), ORR 92,9% vs 76,4%, $P < 0,001$, \geq VGPR 75,8% vs 44,2%, $P < 0,001$, \geq CR 43,1% vs 19,2%, $P < 0,001$.

Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Inf. Daratumumab 16 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i de to første serier, dag 1 og 15 i 4 serier, herefter dag 1 i de efterfølgende serier

Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se afsnit 9

Tromboseprofylakse i henhold til afsnit 17

CASTOR er et randomiseret, fase III studie med inklusion af i alt 498 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten daratumumab kombineret med bortezomib og dexamethason (251 patienter) eller bortezomib og dexamethason (247 patienter).

Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 8 behandlingsserier med bortezomib á hver 3-ugers varighed (over 24 uger) med subkutan injektion eller intravenøs infusion af bortezomib i en dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ på dag 1, 4, 8 og 11, og peroral eller intravenøs infusion 20 mg dexamethason givet på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver behandlingsserie. I tillæg blev der intravenøst administreret daratumumab (16 mg/kg) til daratumumab-gruppen ugentligt i 9 uger, efterfulgt af hver 3. uge i de efterfølgende 15 uger og derefter hver 4. uge. Behandling indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død.

Det primære endepunkt i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS).

Antallet af tidligere behandlinger var: 1 (47,2%), 2 (28,9%), 3 (13,9%) og >3 (10%). Median antallet af tidligere behandlinger var 2 [1-10].

61,2% af patienterne var tidligere behandlet med stamcelle transplantation, 68,5% med en proteasomhæmmer og 75,7% med en immunmodulerende behandling.

Der er en signifikant forbedret median PFS 8DVd vs Vd): NE vs 7,2 måneder, HR: 0,39 [95% CI: 0,28-0,53], og 12-måneders PFS-rate (DVd vs Vd): 60,7% vs 26,9%.

Både andelen af patienter, der opnåede respons såvel som dybden af responset var højere med DVd (vs. Vd): ORR 82,9% vs 63,2%, $P < 0,001$, \geq VGPR 59,2% vs 29,1%, $P < 0,001$, \geq CR 19,2% vs 9%, $P = 0,001$.

Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Inf. Daratumumab 16 mg/kg iv. dag 1, 8 og 15 i de tre første serier, dag 1 i de efterfølgende 6 serier, herefter dag 1 hver 4 uge

Inj. Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8 og 11

Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.

Behandling med Bortezomib-Dexamethason gentages hver 3. uge i 9 serier, herefter fortsætter behandling alene med Daratumumab hver 4. uge til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se afsnit 9

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Histon deacetylase hæmmer

Panobinostat

Panobinostat er en oral pan-deacetylase inhibitor. I et fase 3 studium (PANORAMA 1) blev 768 patienter randomiseret 1:1 til Bortezomib (iv) + Dexamethason + Panobinostat eller Placebo (38). Patienter blev behandlet i 12 cyklusser (i alt 48 uger) og var tidligere behandlet med 1-3 regimer. Primær endpoint var PFS, som var henholdsvis 11,99 måneder i panobinostat gruppen og 8,08 måneder i placebo gruppen (Hazard Ratio 0,63 (95% CI 0,52;0,76, $p < 0,0001$). Sekundær endpoint var OS, men data er fortsat præliminære. Median OS 33,64 måneder i panobinostat gruppen og 30,39 måneder i placebo gruppen (Hazard Ratio 0,87, 95% CI 0,69;1,10, $p = 0,26$)

Der var ingen forskel i overall responsrate, men dybden af respons var højere i panobinostat gruppen.

Varigheden af behandling var kortere i panobinostat gruppen, hvor 34% af patienter ophørte med behandlingen på grund af toksicitet (kun 17% af patienterne i placebo gruppen). Grad 3-4 bivirkninger sås hos 96% og 82% af patienterne i henholdsvis panobinostat og placebo gruppen. De hyppigste grad 3-4 bivirkninger i panobinostat gruppen var diarré (25%), asteni/fatigue (24%), kvalme (5%) og opkastning (7%).

En subgruppe af patienter fra PANORAMA 1 studiet er analyseret (39). Subgruppen bestod af patienter med mindst to forudgående behandlingsregimer, herunder med bortezomib og en immunmodulator. Subgruppen bestod i alt 147 patienter og udgjorde 19% af patienterne i PANORAMA 1 studiet. I subgruppen indgik 73 fra panobinostat gruppen og 74 fra placebogruppen.

I subgruppen var median PFS forlænget med 7,8 måned i panobinostat gruppen sammenlignet med placebogruppen, 12,5 måned (95% CI, 7,3 - 14,0) vs 4,7 måned (95% CI, 3,7 - 6,1); hazard ratio [HR] 0,47; 95% CI, 0,31 - 0,72).

Fraktionen af patienter, der opnåede nær komplet remission (nCR) eller CR var mere end fordoblet i panobinostat gruppen sammenlignet med placebogruppen, 21,9% (95% CI, 13,1-33,1) vs 8,1% (95% CI, 3,0-16,8).

Der var en trend mod længere varighed af respons i panobinostat gruppen end i placebogruppen 11,99 måned (95% CI, 9,69-13,37) vs 6,97 (95% CI, 4,86-13,40).

Bivirkninger i subgruppen for henholdsvis panobinostat og placebo var trombocytopeni 68,1% vs 44,4%, diarré 33,3 % vs 15,1%.

Med hensyn til patientkarakteristika i subgruppe analysen var der en skævhed mellem panobinostat gruppen og placebogruppen med dårligere prognostika hos patienterne i placebo gruppen, performance status ≥ 1 : 44% i panobinostat gruppen vs 61% i placebo gruppen, andel patienter med relaps og refraktær myelomatose: 47% i panobinostat gruppen vs 58% i placebo gruppen.

Panobinostat er godkendt til denne subgruppe af patienter som er behandlet med mindst to forudgående behandlingsregimer, herunder med bortezomib og en immunmodulator (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid).

Panobinostat-Bortezomib-Dexamethason (Evidens 1b/Anbefaling A)

Tabl. Panobinostat 20 mg dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12

Inj. Bortezomib 1,3 mg/m² sc. dag 1, 4, 8 og 11

Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

Gentages hver 3. uge til i alt 8 serier

Hos patienter med klinisk respons gives yderligere 4 serier af 3 ugers varighed hvor dosis af Bortezomib reduceres til dag 1 og 8, og Dexamethason reduceres til dag 1-2 og 8-9

Dosis modifikation se afsnit 9

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Andre behandlinger

Bendamustin

Bendamustin er et alkylerende, antineoplastisk middel, hvor virkningen er baseret på krydsbindinger mellem DNA-enkelt- og dobbeltstrengene gennem alkylering. Herved forringes DNA

matrixfunktion, syntese og reparation. Bendamustin i kombination med prednisolon er anvendt i en fransk undersøgelse til patienter, der havde refraktær sygdom eller relaps efter tidligere behandling med en alkylator, steroid, bortezomib og IMiDs (enten thalidomid eller lenalidomid). Studiet inkluderer 110 patienter, responsraten (\geq partielt respons) var 30 %. Median tid til progression og overlevelse var henholdsvis 9,3 og 12,4 måneder (40).

Et engelsk fase II studie med kombination af Bendamustin-Thalidomid-Dexamethason til 65 relaps og refraktære patienter har vist en responsrate ($>$ PR) på 42%, PFS 6,5 måneder og OS 10,6 måneder (41).

Refraktær sygdom

Ved sen behandlingsrefraktær sygdom er prognosen dårlig. Valget af behandling må afhænge af de tidligere anvendte lægemidler og patientens kliniske tilstand.

Rekommandation vedr valg af regime

Denne rekommandation skal ses som en anbefaling for størstedelen af myelomatose patienter med relaps/progression efter primær behandling, hvor denne ikke kan gentages.

Der kan være individuelle hensyn som den behandlende læge må tage;

- om patienten er refraktær over for det pågældende præparat før behandlingsstart, idet lenalidomid kan være anvendt som en del af primær behandling
- om patienten har kronisk obstruktiv lungesygdom, generel nedsat lungefunktion eller astma i et omfang, hvor behandling med Daratumumab kan være problematisk
- om patienten har betydende kardiovaskulære symptomer, eksempelvis NYHA \geq klasse III, nyligt myokardie infarkt, ukontrollabel angina, hjerterytmeforstyrrelser eller hjertepumpevigt, hvor behandling med daratumumab kan være problematisk
- om det vil gavne patienten bedst med et peroralt, subkutant eller intravenøst behandlingsregime. Subkutant og intravenøst behandlingsregime kræver hyppigere fremmøde

Det anbefales, at ikke-lenalidomid refraktære patienter ved første relaps/progression af myelomatose og ophørt effekt af primær behandling skal tilbydes behandling med daratumumab i kombination med lenalidomid-dexamethason.

Det anbefales, at lenalidomid refraktære patienter ved første relaps/progression af myelomatose og ophørt effekt af primær behandling skal tilbydes behandling med daratumumab-bortezomib-dexamethason.

Denne anbefaling hviler på to netværks meta-analyser (42, 43) og med de forbehold der er i forbindelse med netværks meta-analyser, som fremgår af de to publikationer.

Der kan være **ikke-lenalidomid refraktære** patienter hvor det er mere hensigtsmæssigt at tilbyde

behandling med carfilzomib-lenalidomid-dexamethason, ixazomib-lenalidomid-dexamethason eller elotuzumab-lenalidomid-dexamethason fremfor daratumumab-lenalidomid-dexamethason.

Ligesom der kan være **lenalidomid refraktære** patienter hvor der er mere hensigtsmæssigt at anvende carfilzomib-dexamethason fremfor daratumumab-bortezomib-dexamethason.

Ved manglende/ophørt effekt af daratumumab-lenalidomid-dexamethason kan vælges carfilzomib-dexamethason.

Ved manglende effekt af/ophørt behandling med daratumumab-bortezomib-dexamethason og hvor der ikke er holdepunkt proteasomhæmmer refraktær sygdom kan der vælges carfilzomib-dexamethason.

Det anbefales af myelomatose patienter med senere relaps/progression bør vurderes med henblik på behandling med pomalidomid-dexamethason.

Referencer:

1. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Sep 30. pii: S1083-8791(15)00641-2. [Epub ahead of print] Review.
2. Cook G, Williams C, Brown JM, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):874-85. Epub 2014 Jun 16.
3. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase-II trials of Thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2005, 132: 584-593.
4. Yakoub-Agha I, Mary JY, Hulin C, et al. Low-dose vs. high-dose Thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myelome. *Eu J Haematol*, 2011, 88: 249-259.
5. Kropff M, Baylon HC, Hillengass J, et al. Thalidomide versus Dexamethason e for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2011, 97:784-791.
6. Hjorth M, Hjertner Ø, Knudsen LM, et al. Thalidomide and Dexamethasone vs. Bortezomib and Dexamethasone for Melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eu J Haematol*, 2011, 88:485-496.
7. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the Triple Combination of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The

MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *JCO*, 2012, 30:2475-2482.

8. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *NEJM*, 2007, 357:2133-2142.
9. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *NEJM*, 2007, 357:2123-2132.
10. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with Dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eu J Haematol*, 2009, 82:426-432.
11. San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of Lenalidomide and Dexamethasone Treatment Duration on Survival in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide and Dexamethasone. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2011, 11:38-43.
12. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The Efficacy and Safety of Lenalidomide Plus Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients With Impaired Renal Function. *Cancer*, 2010, 3807-3814.
13. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 2010, 11(1):29-37.
14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *NEJM* 2015;372:142-52
15. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34
16. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose Dexamethasone versus high-dose Dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2013, 14:2055-1066. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):29-37. Epub 2009 Oct 21.
17. Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(2):e63-7.
18. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *NEJM* 2005, 352:2487-2498.
19. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 2007, 110:3557-3560.
20. Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose Dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol*, 2008, 143:511-519.
21. Vogl DT, Stadtmauer EA, Richardson PG, et al. Impact of prior therapies on the relative efficacy of Bortezomib compared with Dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2009, 147:531-534.

22. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Safety and efficacy of Bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2007, 137:429-435.
23. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*, 2008, 22:842-849.
24. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *JCO*, 2007, 25:3892-3901.
25. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, et al. Combined Pegylated Liposomal Doxorubicin and Bortezomib Is Highly Effective in Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Who Received Prior Thalidomide/Lenalidomide Therapy. *Cancer*, 2008, 112:1529-1537.
26. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Irwin D, Srkalovic G, Schenkein DP, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*, 2006; 91: 929-934.
27. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):431-40. Epub 2011 Apr 18.
28. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;Jco2017765032.
29. Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Health-related quality of life from the open-label randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. *JCO*, September 2016, EPUB
30. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised. Phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2015, EPUB
31. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, Orłowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS, Moreau P. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1327-1337. Epub 2017 Aug 23.
32. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, et al. Health related quality of life results from the open-label, randomized, phase III endeavor trial evaluating carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology; San Diego, CA, USA; Dec 3–6, 2016. abstr 3309.*
33. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *NEJM* 2015;373:621-31

34. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, Shpilberg O, Anderson K, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Magen H, Mateos MV, Belch A, Reece D, Beksac M, Bleickardt E, Poulart V, Sheng J, Sy O, Katz J, Singhal A, Richardson P. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*. 2017 Sep;178(6):896-905. Epub 2017 Jul 5.
35. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. England; 2016 Apr;387(10027):1551–60.
36. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331. October 6, 2016
37. Antonio Palumbo, M.D., Asher Chanan-Khan, M.D., Katja Weisel, M.D., Ajay K. Nooka, M.D., Tamas Masszi, M.D., Meral Beksac, M.D., Ivan Spicka, M.D., Vania Hungria, M.D., Markus Munder, M.D., Maria V. Mateos, M.D., Tomer M. Mark, M.D., Ming Qi, M.D., Jordan Schecter, M.D., Himal Amin, B.S., Xiang Qin, M.S., William Deraedt, Ph.D., Tahamtan Ahmadi, M.D., Andrew Spencer, M.D., and Pieter Sonneveld, M.D., for the CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:754-766. August 25, 2016
38. San Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-206
39. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/relapsed and refractory myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*. 2015 Dec 2. pii: blood-2015-09-665018. [Epub ahead of print]
40. Damaj G, Malard F, Hulin C, et al. Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. *Leuk Lymphoma*. Epub 2011 Nov 25.
41. Schey S, Brown SR, Tillotson AL, et al. Myeloma UK Early Phase Clinical Trial Network. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial. *Br J Haematol*. 2015 Aug;170(3):336-48. Epub 2015 Apr 20.
42. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, Tagliaferri P, Tassone P. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*. 2017 Feb 27;1(7):455-466. eCollection 2017 Feb 28.
43. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 20;35(12):1312-1319. Epub 2017 Feb 27. Review.

11. Behandling og profylakse af knoglesygdommen

Knoglesygdom er et hyppigt fund ved myelomatose både ved diagnose og i forløbet af sygdommen. Således vil langt størstedelen af patienter med myelomatose (> 80%) opleve symptomer fra knoglerne med stor betydning for morbiditet og livskvalitet.

Knogleinvolveringen er resultatet af en ubalance mellem osteoblast- og osteoklastaktivitet visende sig ved en øget rekruttering og aktivitet af osteoklasterne samtidig med at osteoblast-rekruttering og aktivitet hæmmes, hvilket direkte og indirekte formidles af de maligne plasmaceller.

Behandlingen af knoglesygdommen kan inddeles i

- Behandling af de etablerede knogleskader ved kirurgi herunder vertebroplastik og kyphoplastik samt strålebehandling (se afsnit 12 og 13)
- Normalisering eller bedring af den ovennævnte ubalance ved remissions inducerende behandling af myelomatosen (se afsnit 8, 9 og 10)
- Direkte hæmning af osteoklast aktiviteten med bisfosfonater. Indtil videre findes ingen etableret behandling som direkte ophæver osteoblasthæmningen.
- Symptomlindrende smertebehandling (se afsnit 14)
- Generelle anbefalinger: Mobilisation er vigtig for at hindre yderligere afkalkning af knoglerne og som thromboseprofylakse. Derfor skal patienterne opfordres til at bevæge sig mest muligt og skal støttes af en tilstrækkelig smertestillende behandling til at nå dette mål. Statisk belastning af ryggen ved løft skal undgås (max. løft på 3 kg i sygdomsaktiv fase), men dynamisk træning til smertegrænse anbefales. Efter påbegyndt anti-myelom behandling vil patienten med behandlingsfølsom sygdom komme i mulig anabol fase, hvorfor der anbefales daglig tilskud af kalk og D-vitamin og høj proteinindtagelse.

Bisfosfonatbehandling

Profylaktisk behandling med bisfosfonater har dokumenteret effekt dels i placebokontrollede undersøgelser omfattende både patienter med nydiagnosticeret behandlingskrævende sygdom med og uden osteolytiske forandringer og patienter med første relaps.

Månedlig intravenøs pamidronat 90 mg (1) eller zoledronsyre 4 mg (2) eller daglig oral clodronat 1600 til 2400 mg er signifikant bedre end placebo (3,4). Månedlig 30 mg intravenøs pamidronat er ligeså effektiv som 90 mg (5). Derimod er zoledronsyre 4 mg i.v. hver 3.-4. uge mere effektiv end clodronat 1600 mg p.o. daglig (6, 7). I sidstnævnte store britiske MRC Myeloma IX studie, som inkluderede mere end 1900 patienter var et vigtigt del-fund i studiet, at der hos patienterne uden påvist osteolytisk knoglesygdom ved diagnostetidspunktet (udgjorde ca. 30% af patienterne i studiet) også observeredes signifikant mindsket risiko for udvikling af skelet-relaterede hændelser i zoledronat-armen (10% vs. 17%, $p < 0,01$). Herudover fandtes signifikant bedre overlevelse i zoledronsyre-armen (50 måneder) end i clodronat-armen (44,5 måneder). Studiet er det første randomiserede studie som viser bedre effekt og øget overlevelse af ét bisfosfonat-præparat frem for et andet. Der observeredes således ikke forskel i overlevelse i det tidligere randomiserede studie, som sammenlignede zoledronsyre 4-8 mg med pamidronat 90 mg; 194 MM patienter (2) eller i det nordiske studium, som sammenlignede pamidronat 30 mg og 90 mg (5). Et nyligt, dog retrospektivt, studie på mere end 1000 patienter viser at zoledronsyre 4 mg signifikant nedsætter dødeligheden med 22 % og SRE risikoen med 25 % i forhold til pamidronat 90 mg (18)

Randomiserede data tilskynder behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat. Retrospektive data finder dog at zoledronsyre er signifikant bedre end pamidronat mht. både OS og SRE.

Den optimale varighed af bisfosfonat-behandling er ikke kendt fra studier, men der foreligger internationale anbefalinger baseret på ekspertudsagn (8). Disse nitrogenholdige bisfosfonater er nefrotoksiske og øger risikoen for osteonekrose af kæben (BON) ved længerevarende forbrug. Retrospektive data indikere at hyppigheden BON er større ved brug af zoledronsyre frem for pamidronat (14), samt at BON opstår tidligere ved zoledronsyre (15). Risikoen for osteonekrose af kæben kan dog nedsættes ved forebyggende foranstaltninger (se næste afsnit). De oprindelige studier der demonstrerede effekt af pamidronat og zoledronsyre havde en follow-up på ca. 2 år (1, 2). I MRC Myeloma IX studiet blev behandlingen tilstræbt givet til progression. En senere subanalyse har vist at effekten mod knogleskade forbliver signifikant hos patienter der fortsætter behandlingen i mere end to år (9). En anden subanalyse på samme dataset undersøger om responsdybden dag +100 efter HDT har betydning for effekten af zoledronsyre vs. clodronat. Den ekstra knoglebeskyttende effekt af zoledronsyre forbliver signifikant for patienter der kun opnår VGPR men forsvinder hos patienter der opnår CR (10). Et multicenter studie inkluderende mamma-, prostata-cancer og myelomatose fandt, at zoledronsyre hver 3 måned var non-inferiort til zoledronsyre givet hver måned. Der var dog signifikant højere niveauer af knoglenedbrydningsmarkøren CTX-I hos patienter behandlet hver 3 måned og studiet havde høje drop out rater (11). Et spansk studie fandt at hvis man, ved patienter der tidligere var behandlet med 24 infusioner bisfosfonat, genoptog zoledronsyre behandling ved biokemisk progression, kunne reducere hyppigheden af skelet-relaterede hændelser ved tidspunktet for klinisk progression. Man fandt dog ingen signifikant effekt på OS eller time to next treatment (12)

Der er ikke holdepunkter for gevinst af bisfosfonatbehandling hos patienter med smouldring myelomatose eller MGUS (13)

Denosumab

Denosumab er et RANK-ligand antistof, som hæmmer aktiveringen af osteoclaster og dermed udnytter et andet farmakologisk princip for hæmning af den øgede osteoclast-aktivitet ved myelomatose. Denosumab har vist knoglebeskyttende effekt ved såvel osteoporose, solide knoglemetastaser og myelomatose. I et studium inkluderende både patienter med myelomatose og cancer-inducerede knoglemetastaser har denosumab (120 mg s.c. månedlig) vist samme knogle-protektive effekt som zoledronsyre (4 mg i.v. månedlig), også i subgruppen af myelomatose patienter (14). Forekomsten af osteonekrose af kæben (BON) var også identisk, men risikoen for nyrepåvirkning var mindre hos de denosumab behandlede patienter. Studiet inkluderede alene patienter med god nyrefunktion. Denosumab metaboliseres ikke renalt, og kan modsat bisfosfonater doseres uafhængig af nyrefunktionen, ligesom der hermed ikke fordres monitorering af nyrefunktionen under behandlingen. Studiet viste dog nedsat overall survival for patienterne, som behandlede med denosumab i forhold til zoledronat. En senere analyse har dog vist at studiet var confounded hvad angår myelomatose patienterne (15).

Et fase 3 studie udelukkende på myelomatose er netop publiceret. Her findes denosumab non-inferiort til zoledronsyre hvad angår tid til første skelet-relaterede hændelser hos patienter med osteolyse (16).

Denosumabs mere nyrefunktions uafhængige dosering og manglende nyretoxicitet gør, at behandling med denosumab kan være et attraktivt alternativ hos patienter hvor nyrefunktionsnedsættelse kontraindicerer bisfosfonater.

Rekommandationer:

Nydiagnosticeret behandlingskrævende myelomatose (Evidens 2b/grad B):

- Inf. zoledronsyre 4 mg over 15 minutter hver 4. uge i 2 år *

*doseres under hensyntagen til nyrefunktionen jf. midlernes produktresumé

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (creatinin clearance < 30mL/min) overvejes i stedet denosumab 120 mg s.c. hver 4 uge. (Evidens 4/grad C)

Smoldering myelomatose eller MGUS (Evidens 4/grad C)

- Ingen indikation for profylaktisk bisfosfonatbehandling

Relaps/progressiv sygdom (Evidens 4/grad C)

- Behandlingen med pamidronat eller zoledronsyre genoptages

Behandling styret af biokemiske knogelomsætnings markører (fx U-NTX-1 eller P-CTX-1) har indtil videre ikke dokumenteret værdi

Særlige forholdsregler:

Nefrotoksicitet

Ved hver i.v. bisfosfonatbehandling kontrolleres S-kreatinin.

Ved S-kreatinin stigning > 45 µmol/l eller S-kreatinin > 125 µmol/l efter en normal baseline kreatinin forlænges infusionstiden til 2 timer.

Ved yderligere stigning pauseres behandlingen.

Ved end-stage uræmi i mindst 3 mdr. kan zoledronsyre evt. doseres normalt

Denosomab udskilles ikke gennem nyren og kan doseres uafhængigt af denne.

Bisfosfonat-associeret osteonekrose af kæben (BON)

Osteonekrose af kæben ses med stigende hyppighed efter langvarig behandling med zoledronsyre og pamidronatbehandling (median behandlingsvarighed forud for BON (25 vs. 33 måneder) (19). BON kan optræde spontant, men vil hyppigt være forudgået af et kirurgisk indgreb (tandekstraktion eller rodbehandling/infektion).

Forebyggende sanering af truende tandfoci før behandlingsstart har i et case-kontrol studium vist reduktion af forekomsten af BON (17). Hvis BON er opstået opnåes heling hurtigere hvis bisfosfonat behandling pauseres (20)

Følgende anbefalinger indeholder konklusionerne i en fælles retningslinje for forebyggelse og behandling af BON ved myelomatose. Denne retningslinje kan hentes på www.myeloma.dk .

Rekommandationer til forebyggelse af bisfosfonat-associeret osteonekrose af kæben

(Evidensniveau 3/grad B):

Før start på bisfosfonatbehandling

- Kæbekirurgisk/tandlægevurdering
- Sanering af eventuelle truende tandfoci
- Patientinformation om bivirkningen og tandhygiejne

Under bisfosfonatbehandling

- Regelmæssige tandeftersyn
- Begrænsning af indgreb, som bør foretages i samråd med kæbekirurgisk afdeling
- Ved nødvendige indgreb gives profylaktisk antibiotika

Efter udvikling/diagnosticering af BON

- Henvises til behandling på kæbekirurgisk afdeling
- Overvej pausering til opheling er nået

Der er ingen dokumentation for hvor lang behandlingspause med bisfosfonat, der er nødvendig for at reducere risikoen for BON, men behandlingen anbefales om muligt pauseret i 3 mdr. før eventuelt indgreb.

Fremtidsperspektiver for behandling og profylakse af knoglesygdommen

Behandling med osteoprotegerin (OPG), RANK-Fc, og anti-DKK1 antistof er endnu på forsøgsstadiet.

Referencer:

1. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. N.Engl.J Med., 1996; 334: 488-493.
2. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J, 2001; 7: 377-387.
3. McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, MacLennan IC, Drayson MT. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. Br.J Haematol, 2001; 113: 1035-1043.
4. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. Lancet, 1992; 340: 1049-1052.
5. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group). A double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncology 2010, 11: 973-82.

6. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 1989-99.
7. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 2011; 12: 743-52.
8. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18):2347-57.
9. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood*. 2012 Jun 7;119(23):5374-83.
10. Larocca A, Child JA, Cook G, et al. The impact of response on bone-directed therapy in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2974-7
11. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017 Jan 3;317(1):48-58
12. García-Sanz R, Oriol A, Moreno MJ, et al. Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial. *Haematologica*. 2015 Sep;100(9):1207-13.
13. Sanders J, Crawford B, Gibson J et al. Is there a case for the early use of bisphosphonates in smouldering myeloma and MGUS? *Int.J.Lab Hematol.*, 2007; 29: 395-397.
14. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J clin Oncol*, 2011; 29: 1125-32.
15. Raje N, Vadhan-Raj S, Willenbacher W, et al. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. *Blood Cancer J*. 2016 Jan 8;6:e378.
16. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):370-381
17. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, melakopoulos I, Gika D, Roussou M et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2009, 20: 117-20.
18. Sanfilippo KM, Gage B, Luo S et al. Comparative effectiveness on survival of zoledronic acid versus pamidronate in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2015, 56(3):615-21.
19. Gabbert T, Hoffmeister B, Felsenberg D. Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015, 141(4):749-58

20. Martins AS, Correia JA, Salvado F, et al. Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication-related osteonecrosis of the jaws - A retrospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Jul 28

12. Strålebehandling

Strålebehandling er en vigtig brik i behandling af hyppige smertetilstande hos patienter med myelomatose. Udover at give smertelindring, har strålebehandling også i mange situationer en vigtig rolle som tumorkontrollerende behandling, herunder som led i frakturforebyggelse ved osteolytiske destruktions. Ved solitært myelom kan strålebehandling være kurativ.

I den følgende boks gives anbefaling for strålebehandling i typiske situationer. Den endelige stråleplanlægning fastlægges af den behandlende onkolog/stråleterapeut.

Studier vedrørende strålebehandling af myelomatosepatienter er få. De store studier har primært inkluderet patienter med knoglemetastaser fra solide tumores (1-3). Komplet eller partiel smertelindring indtræder hos mere end 80%. Varigheden af smertelindring er længere end 6 måneder hos mere end 50% af patienterne. Uanset enkeltbestråling eller fraktioneret bestråling er hyppigheden af senere patologisk fraktur eller vertebra-sammenfald, incl tværsnit/truende tværsnit, i det bestrålede felt beskeden. Begrænsende for fornyet bestråling mod samme område er det omkringliggende raske vævs tolerance overfor yderligere bestråling. Efter lokal bestråling opleves smertelindring indenfor 2 uger hos ca. 1/2 af patienterne og efter 4 uger vil stort set alle have oplevet smertelindring.

Ukompliceret smertefuld osteolytisk proces: Der er betydelig evidens for, at 8 Gy som enkeltdosis (i en ikke fraktureret eller frakturtruet knogle) er ligeværdig med større doser fordelt på flere fraktioner (4). Det må vurderes fra patient til patient, hvorvidt en bestråling skal gives.

Udslagsgivende skønnes især at være grad af smertekontrol, bivirkninger til analgetika, compliance under bestråling, patientens accept og forventede restlevetid. Strålebehandling med 8 Gy kan gentages på et senere tidspunkt, hvis der kommer tilbagefald af smerter (5).

Fraktur eller truende fraktur: Fraktioneret strålebehandling anbefales. Frakturtrussel opstår ved osteolytiske læsioner > 2,5 cm involverende compacta, osteolyse af > 50 % af compacta, lokal diffus lytisk involvering i rørknogle eller smertefulde læsioner (6). Ved columnasammenfald benyttes MR-scanning som førstevalg til vurdering af tumorprocessen/bløddelene. Strålebehandling gives som lavdosis i gentagne fraktioner. Der er få studier på området, guidelines varierer og er empirisk begrundet. Der er en del variation fra center til center i Europa, DK incl., m.h.t. valg af fraktionering og totaldosis. Et studie beskriver signifikant bedre remineralisering efter 6 måneder ved flere strålefraktioner vs. enkeltfraktion..

Fraktur eller destruktion af costae behandles oftest med elektronfelt i en dybde bestemt af UL-scanning.

Strålebehandling samtidigt med systemisk antimyelom behandling

Ser ikke kontraindiceret. Dog skal strålebehandling som involveres medulla spinalis undgår inden for 14 dage efter indgivet anthracyclin (f.eks. Adriamycin) pga af øget risiko for neurotoksicitet. Ved lokal truende læsion (fx frakturtrussel, større knogledestruerende proces eller truende/manifest medullært tværsnit) og samtidig presserende indikation for systemisk antimyelom behandling kan man give cytotoxisk behandling* eller VelDex, ThalDex eller LenDex (eller CarfilzomibDx) uden betydende risiko for forstærket toksicitet.

Litteraturen på området er begrænset til mindre retrospektive opgørelser uden langtids opfølgning. Hæmatologisk toksicitet, overvejende grad 1-3 (op til 90%) og non-hæmatologisk toksicitet kunne

oftest behandles tilfredsstillende med simpel symptomlindring uden pausering / dosisreduktion af den systemiske antimyelom behandling (7).

Monitorering af hæmatologi anbefales x 1-2 pr. uge under kombineret behandling m.h.p. identifikation af grad 4 hæmatologisk toksicitet, som indikerer pause/dosisreduktion af systemisk antimyelom behandling.

* Cytotoksisk behandling i de refererede studier: Melfalan, Cyclofosamid, Bendamustin.

Rekommandationer:

1. Isoleret plasmocytom: Kurativ intenderet 40-50 Gy, fraktioneret med 2 Gy x 20-25. Max 40 Gy ved involvering af medulla spinalis (grad A). Se også separat afsnit.
2. Patologiske frakturer eller truende fraktur: Stråledosis 20-30 Gy, fraktioneret med 2-5 Gy (grad A).
3. Smertepallierende uden frakturrisiko: Stråledosis 8 Gy x 1. Kan gentages senere (grad A).
4. Medullært tværsnitssyndrom: Se dette afsnit.

Referencer:

1. Bradley et al. Review of patterns of practice and patients' preferences in the treatment of bone metastases with palliative radiotherapy. *Support Care Cancer*, 2007; 15: 373-385.
2. Edward Chow *et al.* Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review. *JCO*, 2007; 25: 1423-36.
3. Falkmer U et al. A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Skeletal Metastases *Acta Oncologica*, 2003; 42: 620-33.
4. Koswig S et al. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10x 3 Gy vs. 1x 8 Gy). *A prospective study. Strahlenther Onkol*, 1999; 175: 500-8.
5. Mithal NP et al. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29: 1011-1014.
6. Hoskin et al. Hemibody irradiation for metastatic bonepain in two histological distinct groups of patients. *Clin Radiol*. 1: 67-69; 1989.
7. Shin et al. Feasibility and efficacy of local radiotherapy with concurrent novel agents in patients with multiple myeloma. *Clin Lymph., Myelom. & Leuk.* July 2014. Ahead of print.

13. Vertebroplastik og kyphoplastik

Vertebroplastik og kyphoplastik er nyere minimalt invasive metoder, som er i stigende anvendelse internationalt, såvel som i Danmark. Ved begge metoder indsprøjtes flydende cement (polymethylmethacrylat) via bilateralt indførte katetre i den frakturerede vertebra. Katetrene indføres under røntgengennemlysning. Ved kyphoplastik forudgås indsprøjtningen af cement af en ballonudvidelse af den sammenfaldne hvirvel, som dermed forsøges genoprettet, og der skabes samtidig et "hulrum", som efterfølgende kan fyldes af flydende cement under lavt indsprøjtningstryk. Ved vertebroplastik foretages alene en simpel indsprøjtning af cement. Begge metoder fører i veludførte tilfælde til hurtig stabilisering og smertelindring. Vertebroplastik kan udføres i lokal anæstesi, hvorimod ballon kyphoplastik udføres i generel anæstesi.

Den helt afgørende indikation for vertebroplastik og kyphoplastik er svære, ofte invaliderende fraktursmerter. Begge metoder medfører hurtig og effektiv smertelindring, og vil ofte tillade mobilisering af en ellers sengeliggende patient. Vertebroplastik og kyphoplastik synes at være ligeværdige m.h.t. smertelindring (1-4). Smertereduktionen er signifikant større såvel postoperativt, som 3, 6 og 12 måneder senere i studier, hvor behandlingerne er sammenlignet med konservativ smertebehandling. Der er således tilsyneladende også en langtidsgevinst ved behandlingerne. En eller flere vertebrae kan behandles i samme seance. De fleste studier satte en grænse ved fire. Aftales individuelt med operatøren.

Fra 2009- feb. 2011 foreligger flere retrospektive opgørelser vedr. vertebroplastik/kyphoplastik hos myelomatose-patienter og/eller patienter med destruerende columnametastaser fra solide tumores. Her nævnes to retrospektive studier. I et studie blev 67 myelom-ptt. behandlet med vertebroplastik. Efter 1 år oplevede 65% forsat bedring med mindre behov for analgetika og bedre mobilitet. (5) Fra 2011 et italiensk studie. 106 myelomatose-patienter med vertebra-destruktion, og forsat svære smerter trods konservativ smertebehandling, fik foretaget perkutan vertebroplastik af én til flere vertebrae. Gennemsnitlig 28 måneders opfølgning postoperativt. Signifikant reduceret smerte postoperativt vurderet på VAS fra gns. 9 til 1. Tillige Oswestry Disability Index reduceret fra median 82% til 7%. Tilsvarende mindre eller ophørt behov for opioid-behandling (6).

Fra februar 2011 et RCT-studie. Publiceret foreløbig som abstract: CAFE-studiet (22 centre i Europa, USA, Canada, Australien). 134 cancerpatienter, primært myelom-og c. mammae-patienter, med betydeligt smertefulde sammenfald af 1-3 ryghvirvler blev randomiseret til konservativ smertebehandling vs. kyphoplastik. Foreløbige data (Intention To Treat) er med 1 måneds follow-up. Vurdering af smerter og færdighedsniveau blev foretaget udfra Roland-Morris disability questionnaire (RDQ). I kyphoplastik gruppen faldt RDQ-mean fra 17,6 til 9,1 og i kontrolgruppen fra 18,2 til 18 (7).

Hyppigste komplikation er cementlækage, og foreløbige opgørelse tyder på, at cementlækage er hyppigere forekommende ved vertebroplastik end ved kyphoplastik. I en meta-analyse fra 2008 (2) fandtes symptomatisk cementlækage 1,6% ved vertebroplastik vs. 0,3% ved kyphoplastik. Ny kompressionsfraktur observeres hos 18% ved vertebroplastik vs. 14% ved kyphoplastik. AMI ses hos 0,05% ved vertebroplastik vs. hos 0,5% ved kyphoplastik. Øvrige komplikationer er ikke forskellige og forekommer med lav hyppighed: lungeemboli (0,4-0,9%), infektion (0,1-0,3%). Asymptomatisk lungeemboli blev fundet ved CT blandt 14 af 54 ptt. (ca. 25%) i et større RCT-studie af osteoporotiske patienter behandlet med vertebroplastik. Efter ét års opfølgning ingen symptomatiske tilfælde (8). Erfaringen fra de ortopædkirurgiske afdelinger på Rigshospitalet og

Odense Universitetshospital med foreløbig mere end 600 (700 ?) patienter, som er behandlet for benigne og maligne vertebrale sammenfald, er, at vertebroplastik kan udføres med meget lav risiko for komplikationer (personlig kommunikation ovl. Benny Dahl, ort.kir. afd., RH, og ovl. Stig Jespersen, ort.kir. afd, OUH).

En konsensusrapport, *the role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement*, fra den Internationale Myeloma Working Group repræsenterer den første internationale konsensus på området (9).

Nedenstående modificerede anbefalinger følger denne konsensus

Indikationer for vertebro- og kyphoplastik

Indikationer for vertebroplastik eller kyphoplastik af thoracolumbale sammenfald - såfremt der ikke er kontraindikationer (se næste boks):

Primære indikationer: Svære smerter (>7 af 10 på VAS-score) knyttet til

- Et eller flere vertebrale sammenfald. Hvis smerte persisterer trods analgetisk behandling er der ingen øvre tidsgrænse for operation, men tidlig intervention tilstræbes for at sikre hurtig stabilitet af columna.
- Osteolytisk destruktion med vurderet høj risiko for fraktur

Sekundær indikation: Svære smerter ikke til stede (<7 af 10 på VAS-score) men

- Manglende vertebral struktural integritet eller stabilitet

Nødvendige undersøgelser før indgrebet:

- Konventionel røntgenundersøgelse og MR-undersøgelse af columna forud for henvisning mhp udelukkelse af bløddelstumorer og destrueret bagkant af vertebra..

Kontraindikationer for vertebro- og kyphoplastik

Kontraindikationer for vertebro- og kyphoplastik:

Absolutte

- Hæmorhagisk diatese
- Lokal infektion
- Medullær kompression
- Udtalt instabilitet
- Svær kardiopulmonal sygdom
- Smerter ikke relateret til sammenfald
- Kontraindikation mod anæstesi

Relative

- Læsioner kranielt for Th3
- Bagud-trykkede knoglefragmenter incl. ikke bevaret bagkant af vertebra.
- Patient yngre end 40 år
- Fraktur med bløddelsmyelom

Vertebroplastik af cervikale columna

Enkelte studier med et mindre antal patienter foreligger. Adgangen er lateralt fra og kanylen med cement stikkes direkte ind i vertebrale corpora. I et studie af 5 myelompatienter med 1 års opfølgning beskrives signifikant reduceret smerte og vedvarende stabilisering af corpora. Enkelte tilfælde med asymptomatisk lækage af cement (10). I et større studie indgik 62 ptt. med metastatiske betinget cervikale frakturer. Efter vertebroplastik reduktion i smerteintensitet vurderet ved VAS (Visuel Analog Scale) fra 7.9 +/- 1,7 til 1,7 +/- 2 tre mdr. postoperativt. 40% helt smertefri umiddelbart post-opr. 55% seponerede analgetika, 39% foretog dosisreduktion og 3% fortsatte med uændret analgetika. 2 /62 tilfælde med asymptomatisk cementlækage. (11).

Referencer:

1. Alvarez L et al. Vertebroplasty in the treatment of vertebral tumors: postprocedural outcome and quality of life. *Eur Spine J*, 2003; 12: 356–360.
2. Eck JC et al. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *The Spine Journal*, 2008; 8: 488–497.
3. Pflugmacher R et al. Balloon Kyphoplasty for the Treatment of Pathological Fractures in the Thoracic and Lumbar Spine Caused by Metastasis: One-Year Follow-up. *Acta Radiologica* 2007; 48: 89-95.
4. Taylor RS et al. Balloon kyphoplasty in the management of vertebral compression fractures: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*, 2007; 16: 1085–1100.
5. McDonald RJ et al. Vertebroplasty in multiple myeloma: outcomes in a large patient series. *Am J Neuroradiol* 2008, 29(4); 642-8
6. Anselmetti GC et al. Percutaneous vertebroplasty i multiple myeloma: prospective long-term follow-up in 106 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011, Feb (Epub ahead of print).
7. Berenson J et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011 Feb (abstract).
8. Venmans A et al. Percutaneous vertebroplasty and pulmonary cement embolism: results from VERTOS II. *Am J Neuroradiol*. 2010 31(8): 1451-53
9. Hussein MA et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia*, 2008; 22: 1479-84.
10. Pflugmacher et al. Maintained Pain Reduction in Five Patients with Multiple Myeloma 12 Months after Treatment of the Involved Cervical Vertebrae with Vertebroplasty. *Acta Radiologica*. 47:8, 823-829.
11. Masala S et al. Percutaneous vertebroplasty relieves pain in metastatic cervical fractures. *Clin Ortho Relat Res*. 2010 Sept

14. Smertebehandling

De typiske årsager til smerter hos patienter med myelomatose er osteolytiske destruktionser med eller uden patologisk fraktur, knoglesmerter uden osteolytisk destruktion, ekstraossøst myelom, neuropatiske smerter og/eller radierende smerter ved kompression/destruktion af medulla spinalis og/eller nerverod. Behandlingsinduceret neuropati (Bortezomib og Thalidomid) forekommer relativt hyppigt og er ikke sjældent en betydende komponent af patientens samlede smerteproblematik. Herudover forekommer neuropatiske smerter ikke sjældent hos patienter med myelomatose som led i sygdomsrelateret polyneuropati (M-komponent-associeret, amyloidose, POEMS) eller som post-herpetiske smerter efter tilfælde af herpes zoster. Tillige kan der selvfølgelig forekomme smerter af anden genese, herunder viscerale smerter, som håndteres på vanlig vis.

Smertelindring hos patienten med myelomatose-betinget smerte er i de fleste tilfælde analgetisk behandling i afventen på smertelindring af den anti-neoplastiske behandling og bisfosfonat-behandling.

Oversigt over behandlingsmodaliteter

- Primære analgetika: perifert analgetikum, svagt, moderat og stærkt opioid
- Sekundære analgetika mod neuropatiske smerter: tricykliske antidepressive, gabapentin, pregabalin, SNRI.
- Andre sekundære analgetika: steroid, ketamin
- Strålebehandling mod osteolytiske processer, knoglefrakturer eller ekstraossøst myelom (se afsnit 10)
- Vertebroplastik eller kyphoplastik ved smertefulde vertebrale sammenfald (se afsnit 11)
- Andre smertestillende metoder
- Smerteklinik
- Fysiurgisk genoptræning
- Patientinformation

Udredning ved smerter

En grundig smerteanamnese med afdækning af smerternes karakter (nociceptive og/eller neurogene) er afgørende for at kunne vælge den optimale modalitet eller kombination af modaliteter. Udredning af neuropatiske smerter fordrer almindeligvis kun grundig anamnese. Ved usikkerhed om diagnosen anbefales nerveledningsundersøgelse og/eller henvisning til neurolog.

Særlige forhold ved valg af analgetika hos patienter med myelomatose.

Nyreinsufficiens forekommer ofte hos patienter med myelomatose. Pga. metabolitophobning kan morfin ikke anvendes til patienter med nyreinsufficiens. Fentanyl og methadon kan uden risiko benyttes. Oxycodon kan anvendes, men der foreligger ikke større undersøgelse af sikkerheden (1). Behandling med NSAID-præparater frarådes generelt p.g.a. risiko for blødningsrisiko og nyrepåvirkning. Kortvarig behandling med NSAID, f.eks. ved arthritis urica, kan vælges, men opmærksomhed på potentiel nyrepåvirkning anbefales.

Tumortryk/osteolytiske knoglesmerter: højdosis Prednisolon 100-150 mg x1 eller dexamethason. Supplerende stråleterapi.

I nedenstående boks angives forslag til præparatvalg i forhold til smerternes karakter og styrke ("smertetrappe"). Kombinationsbehandling vil ofte blive aktuel. De enkelte præparater vælges under hensyntagen til komorbiditet, kontraindikationer og potentielle interaktioner med patientens øvrige medicineringer og individuelt observerede bivirkninger. For neuropatiske smerter gives her anbefalinger for dosering af de enkelte præparater, men derudover henvises til www.medicin.dk.

Ved længerevarende behov for opioid anbefales depotformulering. Herudover gives p.n. doser som 1/6 af døgndosis.

	Nociceptive smerter	Neuropatiske smerter
Lette smerter	Paracetamol Tramadol	Monoterapi: 1) Nortriptylin, Amitriptylin 2) Gabapentin, Pregabalin 3) Duloxetin, Venlafaxin
Moderate smerter	Morfin (ikke ved nyresvigt) Oxycodon Fentanylplaster	<u>Kombinationsbehandling ved insufficient effekt af enkeltstof:</u> Gabapentin/pregabalin + én af følgende: TCA, Morfin/Oxycodon, eller Venlafaxin/Duloxetin. Andre opioid-muligheder: Tramadol, Metadon. Fentanylplaster. Steroider?
Stærke smerter	Steroidpuls? Strålebehandling? Suppler med Metadon?	Ved svære neuropatiske smerter indledes kombinationsbehandling med opioid, hvor sidstnævnte siden søges dosisreduceret.
Intraktable smerter	Opioid rotation? (se nedenfor) Invasive metoder? (s.c. smertepumpe, epidural, spinal)	Ketamin (terminale patienter)

Vejledningen for neuropatiske smerter baserer sig på guidelines fra International Association for the Study of Pain (IASP); 2015 udgaven (ref. 2) og guidelines fra European Federation of Neurological Societies Task Force (EFNS): 2010 reviderede udgave (ref. 3). Studierne er klasse I-II -studier og anbefalingerne er således grad A (-B) og i IASP 2015 udgaven er anbefalingerne baseret på GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) Større specifikke behandlings-studier med undersøgelse af myelomatose-patienter med perifer neuropati foreligger

ikke. Der var generelt ikke holdepunkt for effekt af specifikke farmaka for specifikke ætiologier og anbefalingen gælder derfor kroniske neuropatiske smerter i almindelighed.

Numbers Needed to Treat: NNT (CI 95%) for $\geq 50\%$ smertelindring ved fuld udnyttelse af dosis-anbefalinger iflg. IASP 2015:

TCA	3,6 (3,4-4,4)
Gabapentin	7,2 (5,9-9,1)
Pregabalin	7,7 (6,5-9,4)
SNRI (Duloxetin)	6,4 (5,2-8,4)
Tramadol	4,7 (3,6-6,7)
Stærk opioid	4,3 (3,4-5,8)

Praktisk vejledning i behandling af neuropatiske smerter

Idet neuropatiske smerter er hyppigt forekommende og ofte er undervurderede og/eller underbehandlede, følger her en praktisk vejledning i farmakologisk behandling heraf. (2-6)

1. Tricykliske antidepressiva: Nortriptylin giver mindre sedation end amitriptylin og imipramin. Sidstnævnte kan med fordel benyttes til natten. Dosis anbefaling: Start med nortriptylin 10 mg x 2-3, evt. med amitriptylin 10 mg til natten. Vurder effekt efter mindst 4-7 dage før dosisøgning. Dosis max. 75-100 mg/dg ved alder ≥ 65 år. Undgå seponeringssymptomer ved ophør ved gradvis dosisreduktion.
2. Gabapentin* startende med 300 mg x 2 stigende med 300 mg hver 2-3 dag til max. dosis 2400-3600 mg/døgn fordelt på 3 doser.
3. Pregabalin* 50 mg x 3 evt. stigende efter 7 dage til 100 mg x 3, maksimal dosis 200 mg x 3.
4. Duloxetin: 60-120 mg/dag fordelt på 1-2 doser. Venlafaxin: 150-225 mg/dag fordelt på 1-2 doser.
5. Hvis ikke optimal effekt af det ene eller andet medikament, suppleres med tramadol eller methadon, eller fentanylplaser. Risiko for sedering og bivirkninger er høj ved kombination af de forskellige præparater 1-3 uden en sikker additiv gevinst, hvorfor opioid overvejes tillagt allerede fra begyndelsen og senere nedtrappes.
6. Ved lokaliserede neuropatiske smerter, som ved herpes zoster kan lidokain patch afprøves (ikke på store områder).
7. Ved nervetryk og indvækst: prednisolon/strålebehandling
8. Steroid kan også have effekt ved neuropatiske smerter på baggrund af demyeliniserende neuropati.

* Gabapentins farmakokinetik er non-lineær, d.v.s. dosisøgning må ske gradvist med hensyn til bivirkninger og et terapeutisk forsøg kan nemt strække sig over to måneder. Pregabalins farmakokinetik er lineær, hvilket tillader hurtigere at nå maksimal dosis.

Opioid rotation

Ved vedholdende, opioid-refraktære smerter overvejes muligheden for abnorm smertesensitivitet, f.eks. hvis en uforklarlig forværring af smertetilstanden forekommer i en ellers effektiv opioid behandlingsperiode. Behandling er reduktion af opioid (halvering).

Opioidrotation (7) kan med fordel forsøges, hvis store doser morfin eller fentanyl ikke giver smertelindring. Morfin → methadon, fentanyl → morfin, fentanyl →methadon, morfin → oxycodon osv. Eksempel: Fentanylplaster 250 mikrogram/time konverteres til methadon: ækvivalent morfindosis 600-800 mg/døgn: ved skift fra en høj morfindosis beregnes en potensratio på 12 dvs. døgndosis methadon svarer til ca. 60 mg, reducer yderligere og giv 10 + 10+10 mg, benyt konverteringstabellen. Det er vigtigt at kende halveringstider, start ud med den halve intenderede dosis og titrer op i takt med det første opioid udskilles.

Konverteringstabel

Morfin er reference for equi-analgetiske dosis

Oral:

Morfin: oxynorm 1:1,5 (2)

Morfin: fentanyl 80 mg/døgn: 25 mikrogram/time (skift hver 3.dag)

Morfin: methadon morfin<90 mg/d 4:1; morfin 90-300 mg/d 8:1; morfin>300/d 12:1

Man skal være opmærksom på at de equianalgetiske doser nødvendigvis ikke er ens den modsatte vej, idet metabolisering har betydning. Der er store intra- og interindividuel variabilitet, og guiden kan kun være vejledende (8).

Oral: subcutan 2:1

Oral: iv 3:1

S.c.: iv 1,5:1

P.n.doser: 1/6 af døgndosis.

Referencer:

1. Kalso Eija. Oxycodone. Journal of Pain and symptom management, 2005; 29: 5S.
2. Finnerup et al. Pharmacotherapy for neuropatic pain in adults: a systematic review and metaanalysis. Lancet Neurology 2015;14(2):162-73
3. Attal et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur. J Neurology 2010, 17: 1113–1123
4. Silberman. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders Hematol Oncol 2008; 26: 55–65.
5. Gilron et al. Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. N Engl J Med 2005; 352:1324-34.
6. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability (review), the Cochrane Collaboration. The Cochrane Library, 2006, Issue 3.
7. Pereira J., Lawlor P et al: Equianalgesic Dose Ratio. Journal og Pain Symptom Management, 2001; 22: (2).

15. Komplikationer

Myelomatose medfører høj risiko for en række komplikationer, der kan optræde enten på diagnosetidspunktet eller i forløbet af sygdommen. Komplikationerne vil ofte have stor indflydelse på patientens livskvalitet, indebære risiko for invaliditet og kan i nogle tilfælde være livstruende (1).

Nyreinsufficiens

Påvirket nyrefunktion optræder hos 50 % af patienterne enten på diagnosetidspunktet eller i forløbet af sygdommen. Årsagen er hyppigst udfældning af lette kæder i nyrenes distale tubuli med ledsagende inflammation (myelomnyre, light chain cast nephropathy), mens mere sjældne årsager er aflejring af lette kæder som amyloid (hyppigst lambda lette kæder) eller aflejring af kappa lette kæder ved light chain deposition disease. Udløsende faktorer til akut nyreinsufficiens er hyppigt dehydrering (obs. eksessiv diuretika behandling), hyperkalkæmi, infektioner, hyperurikæmi, hyperviskositet, røntgenkontrastmidler og potentielt nefrotoksiske farmaka som NSAID og aminoglykosider (2, 3).

Akut nyreinsufficiens er ofte reversibel og behandlingen består af:

- Hydrering med mindst 3 liter i.v. væske/døgn
- Behandling af udløsende faktorer
- Aminoglykosider, morfin og NSAID-præparater bør seponeres
- Myelomatose behandling
- Evt. dialyse

Ved akut nyreinsufficiens, som skønnes forårsaget af myelomatose, er der behov for hurtig kontrol af produktionen af frie lette kæder og umiddelbar påbegyndelse af anti-myelom behandling (involveret S-kappa eller S-lambda vil almindeligvis være firecifret, 2-4000 mg/l eller større). Der er sjældent behov for nyrebiopsi, der dog bør overvejes ved uforklaret proteinuri.

Behandling med melphalan er sjældent hensigtsmæssig p.g.a. langsomt indsættende respons og øget risiko for myelosuppression. Bortezomib/dexamethason behandling har i retrospektive patientserier været associeret med hurtigt behandlingsrespons og bedring af nyrefunktionen (4, 5). Ved dialysekrævende nyreinsufficiens bør bortezomib gives umiddelbart efter dialyse. Alternativt, kan der vælges behandling med højdosis dexamethason, thalidomid-dexamethason eller cyklofosamid-dexamethason. Dialyse vil sædvanligvis være indiceret til alle patienter tidligt i sygdomsforløbet, hvad enten der er tale om akut eller kronisk tilstand. Senere i forløbet, hvor der er ringe mulighed for kontrol over sygdommen, bør indikationen for dialyse nøje overvejes. Plasmaferese har ingen sikker dokumenteret effekt. Den eneste større randomiseret kontrolleret undersøgelse fandt ikke effekt af plasmaferese (6). De foreløbige data fra to prospektive randomiserede studier af dialyse med high cut-off hæmodialyse (HCO-HD, ”letkæde dialyse”) er modstridende (7,8). Et randomiseret europæisk studie (EuLITE-studiet), som endnu kun er publiceret som abstract, fandt ikke, at fjernelse af lette kæder fra plasma med ”Gambro HCO 1100” hæmodialysefiltre bedrer nyrefunktionen (7). Et netop publiceret, randomiseret fransk studie

(MYRE-studiet) fandt større andel af patienter med genvundet nyrefunktion et halvt år efter behandling med HCO-HD sammenlignet med konventionel hæmodialyse (8).

Kemoterapi ved nyreinsufficiens: Melphalan elimineres renalt og dosis bør reduceres ved nyreinsufficiens (9). Thalidomid kan gives i uændret dosis ved nyreinsufficiens, men man bør være mere opmærksom på bivirkninger, specielt risiko for hyperkaliæmi og trombose. Bortezomib kræver ikke dosisreduktion ved nyreinsufficiens, og nyrepåvirkning øger ikke forekomsten af bivirkninger. Lenalidomid udskilles overvejende renalt, og dosis skal reduceres ved nyreinsufficiens.

Anbefalinger for kemoterapi ved nyreinsufficiens:

- Melphalan elimineres renalt og dosis bør reduceres ved nyreinsufficiens, typisk 25-50% (9).
- Thalidomid kan gives i uændret dosis ved nyreinsufficiens, men man bør være mere opmærksom på bivirkninger, specielt risiko for hyperkaliæmi og trombose.
- Bortezomib kræver ikke dosisreduktion ved nyreinsufficiens, og nyrepåvirkning øger ikke forekomsten af bivirkninger.
- Lenalidomid udskilles overvejende renalt, og dosis skal reduceres ved nyreinsufficiens (se produktresumé).

Patienter hvor nyreinsufficiensen er fremadskridende og irreversibel bør behandles i samarbejde med nefrologer.

Behandlingen af kronisk nyreinsufficiens består bl.a. af:

- Ved bevaret diurese, sikre at patient har et højt peroralt væskeindtag
- Behandling af hypokalkæmi eller hyperkaliæmi
- Behandling af væskeophobning med diuretika
- Evt. behandling af anæmi med erythropoietin
- Evt. dialyse

Hyperviskositet

Hyperviskositet er relativt sjælden ved myelomatose og ses hyppigst ved M-komponenter af IgA type eller IgG (subtype 3). Der er tale om en klinisk diagnose, og behandling skal ikke afvente eventuel bestemmelse af plasmaviskositeten. De væsentligste symptomer og kliniske fund er:

Blødning: Almindeligvis fra hud og slimhinder.

Synsforstyrrelser: Retinablødning, retinavenetrombose, papilødem.

Neurologisk: Hovedpine, påvirket sensorium, synkope, kramper, cerebral blødning, ataksi.

Der bør foretages oftalmoskopi og evt. øjenlægevurdering.

Behandlingen er

- Plasmaferese (grad A)
- Eventuel blodtransfusion bør vente til efter plasmaferese p.g.a. risiko for forværring af symptomerne
- Virkningen af plasmaferese er kortvarig, og supplerende myelomatose behandling skal indledes

Perifer neuropati

Perifer neuropati kan optræde på diagnosetidspunktet, hvor det oftest skyldes ledsagende amyloidose, M-komponenten eller den sjældne tilstand osteosklerotisk myelom (POEMS syndrom). På diagnosetidspunktet er den perifere neuropati ofte subklinisk på grund af andre symptomer. Perifer neuropati optræder med stigende hyppighed i forløbet af myelomatose. Behandling med thalidomid og bortezomib er hyppigt medvirkende faktorer og påvirker patienternes livskvalitet negativt (10). Perifer neuropati ved brug af thalidomid er dosisafhængig, kumulativ og ofte permanent, mens neuropati ved brug af bortezomib afhænger af administrationsvej, hyppighed af behandling og er ofte reversibel (11) Udvikling af perifer neuropati kræver dosisreduktion af de nævnte stoffer og fortsat behandling bør overvejes i lyset af risikoen for progression af de neurologiske symptomer men også den fortsatte behandlingsgevinst. Der foreligger ingen profylaktisk behandling, men ved udvikling af perifer neuropati kan symptomatisk behandling forsøges. (Se smerteinstruks). Det er vigtigt at være opmærksom på reversible årsager til de neurologiske symptomer som f.eks. cobalaminmangel og truende tværsnitssyndrom.

Amyloidose

AL amyloidose med ekstracellulær aflejring af lette kæder i form af amyloid optræder hos 15 % af myelomatose patienter i deres sygdomsforløb. Symptomerne viser sig hyppigst ved hjertesvigt, nyresvigt og perifer neuropati. Amyloidose øger risikoen for komplikationer og afgiver indikation for behandling.

Anæmi

Anæmi ved myelomatose skyldes almindeligvis påvirket knoglemarvsproduktion, bivirkning til kemoterapi eller nyrepåvirkning. Biokemisk bør mangeltilstand og hæmolyse udelukkes. Behandlingen er blodtransfusion efter vanlige retningslinier. I tilfælde af vedvarende transfusionsbehov, især ved tilstedeværelse af nefropati kan behandling med erythropoietin overvejes (12,13). Det bør indgå i overvejelserne, at brug af erythropoietin hos cancer patienter er associeret med øget risiko for VTE og øget mortalitet (14). Den laveste effektive dosis af erythropoietin bør derfor tilstræbes.

Infektioner

Patienter med myelomatose har øget forekomst af infektioner, hvilket bl.a. kan tilskrives den ledsagende humorale immundefekt, men også neutropeni i forbindelse med behandling og brug af steroid. Infektioner er en hyppig dødsårsag blandt myelomatose patienter. Profylaktisk

immunglobulinsubstitution kan overvejes hos patienter med gentagne infektioner især forårsaget af kapselbærende bakterier og med verificeret hypogammoglobulinæmi. Det nedsætter risikoen for gentagne infektioner men påvirker ikke overlevelsen (15).

Der er ingen kontraindikation for vaccination mod influenza, pneumokokker eller andre mikroorganismer med ikke levende vaccine. Ofte kan der dog forventes nedsat respons hos patienter med aktiv sygdom eller som følge af behandling (16,17). Alle patienter bør tilbydes årlig influenza vaccination, selvom der ikke er sikkerhed for effekten. Hos udvalgte patienter kan antibakteriel eller antiviral profylakse være relevant (18). Patienter i behandling med bortezomib har øget risiko for herpes zoster, hvor profylaktisk behandling med aciclovir nedsætter risikoen (19). Den samme anbefaling gælder de nye proteasomhæmmere carfilzomib og ixazomib.

Hypercalcæmi

Hypercalcæmi er en hyppig komplikation, der optræder hos omkring 30 % af patienterne på diagnosetidspunktet. Den primære årsag er accelereret knogledestruktion som følge af øget osteoklast aktivitet. Symptomerne er uspecifikke i form af træthed, konfusion, coma, muskelsvaghed, kvalme, madlede, obstipation, dehydratio og polyuri.

Behandlingen består af iv væske 3-4 liter i døgnnet og intravenøst bisfosfonat (zoledronsyre 4 mg eller pamidronat 90 mg), eventuelt kombineret med glukokortikoid. Zoledronsyre har vist sig mere effektiv end pamidronat (20). Behandling med injektion denosumab 120 mg kan overvejes ved svær nyrepåvirkning eller ved refraktær hypercalcæmi (21).

Referencer:

1. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, van de Donk NW, Bruno B, Sezer O, Broijl A, Brinthen S, Beksac M, Larocca A, Hajek R, Musto P, Johnsen HE, Morabito F, Ludwig H, Cavo M, Einsele H, Sonneveld P, Dimopoulos MA, Palumbo A, European Myeloma Network. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254-1266.
2. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastiris E, Goldschmidt H, Joshua D, Orłowski RZ, Powles R, Vesole DH, Garderet L, Einsele H, Palumbo A, Cavo M, Richardson PG, Moreau P, San Miguel J, Rajkumar SV, Durie BG, Terpos E. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1544-1557.
3. Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P, Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol*, 2005; 75: 27-33.
4. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, Munshi NC, Schlossman R, Tariman J, Singhal S. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood*, 2007; 109: 2604-6.
5. Roussou M, Kastiris E, Christoulas D, Migkou M, Gavriatopoulou M, Grapsa I, Psimenou E, Gika D, Terpos E, Dimopoulos MA. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res* 2010; 34:1395-1397.
6. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, Heidenheim AP, Garg AX, Churchill DN; Canadian Apheresis Group. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143:777-784.
7. Cook M, Hutchison C, Fifer L, Gillmore J, Heyne N, Weise K, Bradwell J, Cockwell P. High cut-off haemodialysis (HCO-HD) does not improve Outcomes in myeloma cast nephropathy: results of

European Trial of free light chain removal by extended haemodialysis In cast nephropathy (EULITE). Poster 270. 21st Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 2016.

8. Frank Bridoux, MD, PhD; Pierre-Louis Carron, MD; Brigitte Pegourie, MD; Eric Alamartine, MD, PhD; Karine Augeul-Meunier, MD; Alexandre Karras, MD, PhD; Bertrand Joly, MD; Marie-Noelle Peraldi, MD, PhD; Bertrand Arnulf, MD, PhD; Cecile Vigneau, MD, PhD; Thierry Lamy, MD, PhD; Alain Wynckel, MD; Brigitte Kolb, MD; Bruno Royer, MD; Nolwenn Rabot, MD; Lotfi Benboubker, MD; Christian Combe, MD, PhD; Arnaud Jaccard, MD, PhD; Bruno Moulin, MD, PhD; Bertrand Knebelmann, MD, PhD; Sylvie Hevret, MD, PhD; Jean-Paul Femand, MD; for the MYRE Study Group. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017; 3018: 2099-2110.
9. Carlson K, Hjorth M, Knudsen LM, Nordic Myeloma Study Group. Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure - a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. *Br J Haematol*, 2005; 128: 631-5.
10. Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S, Eurelings M, Minnema MC, Eeltink CM, van de Poll-Franse LV, Mols F. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer* 2016; 24:2411-2420.
11. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(4):595-608.
12. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennett CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AA, Regan DH, Somerfield MR. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010 (epub).
13. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, Messinger D; Epoetin Beta Hematology Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 2002; 20: 2486-2494.
14. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlius J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.
15. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. (1994) Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*, 1994; 343: 1059-1063.
16. Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, Mangerini R, Ferraris AM, Gaetani GF. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. *European Journal of Haematology*, 2003; 70: 225-230.
17. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, Zambon M, Scarffe JH. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *British Journal of Cancer*, 2000; 82: 1261-1265.
18. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. (1996) Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *American Journal of Medicine*, 1996; 100: 624-628.
19. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115:229-232.
20. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-567.
21. Hu MI, Glezerman IG, Lebouilleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W, Yu B, Zorsky P, Tosi D, Bessudo A, Jaccard A, Tonini G, Ying W, Braun A, Jain RK. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3144-3152.

16. Behandlingsinduceret perifer neuropati

Behandlingsinduceret perifer neuropati er ofte kun delvis reversibel og det er derfor vigtig i videst muligt omfang at reducere risikoen for udvikling af betydende neuropati, som kan påvirke livskvalitet og almindelig daglig levevis. Viden om patogenesen har endnu ikke ført til identifikation af patienter i højrisiko for udvikling af behandlingsinduceret neuropati eller muliggjort profylaktisk behandling.

Thalidomid og Bortezomib er velkendte som årsag til perifer neuropati. De nyere generationer af disse, Lenalidomid, Pomalidomid og Carfilzomib, bevirker betydelig mindre forekomst af perifer neuropati. Samlet oplever op til 75% af myelomatose-patienter dog perifer neuropati, idet forekomsten af forværret eller tilkommet PN øges, jo flere af de nævnte stoffer man kombinerer.

Bortezomib inducerer primært en demyeliniserende degeneration og heri ligger muligheden for reversibilitet. Axonal degeneration opstår i en mere fremskreden fase, almindeligvis kendetegnet ved irreversibilitet. Thalidomid inducerer på et relativt tidligt tidspunkt i behandlingsforløbet axonal degeneration og skaden er således ofte lidet reversibel.

For begge neuropati-former gælder at de hyppigere starter med symptomer i fødder end hænder. Breder sig i proximal retning i ekstremiteter. Typisk symmetrisk udbredelse.

Carfilzomib har, modsat Bortezomib, beskeden off-target/ikke-proteasom effekt. Diverse serin-proteaser som hæmmes af Bortezomib og fører til nedsat neurit vækst (prækliniske studier) bliver ikke hæmmet af Carfilzomib. Dette forklarer nok til dels den beskedne forekomst af neuropati ved Carfilzomib.

Kliniske karakteristika af bortezomib og thalidomid induceret neuropati

	Bortezomib	Thalidomid
Sensorisk neuropati	Smerte, brændende paræstesi. Dysæstesi/allodyn, evt. kulderelateret. Nedsat følesans (svært at knappe knapper). Prikkende/stikkende fornemmelse. Svækket proprioception og vibrationssans.	Nedsat følesans (svært at knappe knapper). Prikkende/stikkende fornemmelse. Smerte, brændende paræstesi. Dyskoordination (svækket proprioception) og ataksi.
Motorisk neuropati	Sjældent, men blandt ptt. med grad 4 har ca. 10% nedsat kraft (grad 1-3) i distale muskulatur i UE.	Svækket muskelkraft i distale ekstremitets-muskulatur er ikke ualmindeligt.
Autonom neuropati	Orthostatisk hypotension hos ca. 10%. (kun få % grad 3 og ikke/meget sjældent grad 4)	Sjældent.

Proteasom-pumpe hæmmere

Subkutan administration af Bortezomib + Dexametason (vs. iv. adm.) forårsagede neuropati hos 35% (vs. 49% ved i.v. adm.); heraf 5% med \geq grad 3 neuropati (vs. 15% ved i.v. adm) (1).

Enkelte større RCT vedrørende første linie behandling til yngre har efter den første publikation beskrevet omfanget af perifer neuropati, men for Bortezomibs vedkommende stammer data fra

perioden med iv. administration. Perifer neuropati ved Thal-Dex vs. Vel(iv.)Thal-Dex er sammenlignet i en opfølgende publikation for GIMEMA-MMY-3006 (2). Overordnet var forekomsten af perifer neuropati i VTD-armen 3 gange højere end ved Thal-Dex: 35% vs. 10% for mindst grad 2 perifer neuropati. Efter kun induktionsfasen 16% vs. 6%. I Velcade-armen oplevede 23% først perifer neuropati under eller efter stamcellehøst (dvs. efter Hd-Cyclofosamid eller efter Hd-Melfalan). Kun én i TD-armen oplevede det samme.

Bortezomib induceret neuropati opstår typisk indenfor de første 3-5 behandlingscykler. For patienter uden eller med højst grad 1 PN, som behandles med Bortezomib fandt man i APEX-studiet (Bortezomib iv. vs. Dexametason), at 37% af ptt. udviklede PN eller forværring, heraf 27% grad 2, 9% grad 3 og < 1% grad 4. Blandt disse pt. oplevede 64% bedring efter algoritme-styret dosisreduktion, hvoraf 55% remitterede til deres udgangspunkt indenfor median ca. 4 mdr. Blandt 9/19 patienter, som ikke blev dosisreducerede trods neuropati (protokol violation) oplevede 47% lindring efter afsluttet behandling.

Risiko for udvikling af eller forværring af bestående neuropati var uafhængigt af tidligere neuropati (baseline \leq grad 1). Dog tendens til flere patienter med grad 3 ved tidligere neuropati.

I ovenfor refererede studie (2) oplevede ca. 95% af patienterne med perifer neuropati lindring med mindst 1 grad efter 2-3 måneder.

Carfilzomib monoterapi til relaps/refraktær myelomatose viste at ca. 72% (378 ptt.) af patienterne havde PN grad 1-2 ved behandlingsstart (grad 3-4 kunne ikke indgå) og yderligere ca. 13% havde tidligere haft PN. Overordnet udviklede ca. 14% enten nyopstået eller tiltagende PN og kun 1,3% oplevede PN til grad 3. Ingen grad 4 forekom (sammenlagte data fra fire fase II studier: 3).

I et fase I/II studie med Car-Len-Dx behandling af relaps/refraktær myelomatose udviklede 24% PN, men kun 1,2% grad 3-4 (4). For kombinationen Bortezomib-Len-Dx forekom PN hos 42% (5) I ASPIRE-studiet (Car-Len-Dx vs LenDx ved relaps/refraktær MM) var baseline PN grad 1-2 henholdsvis 36% og 35% for de to grupper. 17% i hver af de to grupper fik forværring eller udviklede PN. Ingen grad 3-4 PN.

IMiDs (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid)

Thalidomid induceret neuropati er relateret til den kumulerede dosis og varighed af behandling. Ca. 70% af patienter som behandles 12 mdr. vil forventeligt udvikle neuropati (6). Ca. 50% \leq grad 2 og 20% \geq grad 3.

Lenalidomid associeret grad 3-4 PN forekom hos 1,7% (3 af 117 patienter), som blev behandlet med Len-Dex for relaps/refraktær myelomatose (9). Lenalidomid (LenDex) associeret PN hos nydiagnosticerede patienter forekom som grad 3-4 hos < 5% og < 25 % for alle grader (10).

Pomalidomid (Pom-Dex) associeret grad 3-4 PN forekom hos 1-2% i fase II/III studier (7, 8). Et mindre studie med 32 relaps/refraktære MM blev behandlet med Car-Pom-Dex. 6 ptt. udviklede PN grad 1 og en enkelt grad 2. Ingen grad 3-4.

Den enkelte patient bør informeres grundigt om mulige symptomer på perifer neuropati.

Vejledning for dosisreduktion ved behandlingsinduceret perifer neuropati.

Neuropatigrad	Dosisændring Bortezomib	Dosisændring Thalidomid
Grad 1 med smerter eller grad	Reduceres til 1,0 mg/m ² eller	Dosisreduktion 50% eller

2. Grad 2: funktions-forstyrrelser, som ikke påvirker de daglige gøremål.	skift til dosering x 1/uge.	pause. Hvis symptomophør genstartes i 50% dosis. Hvis ikke bedring seponeres behandling.
Grad 2 med smerter eller grad 3. Grad 3: påvirker de daglige gøremål.	Behandlingspause til symptomophør. Genopstarte med dosis 0,7 mg/m ² og kun dosering x 1/uge.	Pause indtil ≤ grad 1. Genopstarte i lavere dosis.
Grad 4 og/eller autonom svær neuropati. Grad 4: invaliderende sensorisk eller motorisk neuropati.	Seponere.	Seponere.

Referencer:

1. Moreau et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncology* 2011; 12:431-40
2. Tacchetti et al. Bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: clinical and molecular analyses of a phase 3 study. *Am.J.Hematology* 2014; 89:1085-91
3. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase 2 clinical studies. *Haematologica*. 2013; 98: 1753-61.
4. Wang M, Martin T, Bensinger W, et al. Final results from the phase 1b/2 study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone (CRd) in patients with relapsed or progressive multiple myeloma [abstract 8529]. *J Clin Oncol*. 2013; 31(suppl 15):525s.
5. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5713-9.
6. Mothy et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 2010. 95(2): 311-319
7. San Miguel JF, Weisel KC, Moreau P, et al. MM-003: a phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [abstract 8510]. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl 15):520s.
8. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27:5008-14.
9. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357:2133-42.
10. Kahn ML, Reeder CB, Kumar SK, et al. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2012;156:326-33.

17. Tromboserisiko og tromboseprofylakse ved behandling af myelomatose

Venøs tromboemboli (VTE) er en af vigtigste årsager til sygelighed og dødelighed hos kræftpatienter. Ifølge populationsbaseret case-control studier er den 2-års kumulative incidens af VTE mellem 0,8 og 8% (1). Udvikling af MGUS (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance) og myelomatose (MM) er forbundet med øget risiko for VTE. Årlig incidens af VTE hos personer uden MGUS eller MM: 0,09%, MGUS: 0,3%, MM (før IMiD-beh): 0,9% (2).

Behandling med dexamethason øger risiko for VTE 2,8 gange i forhold til MM patienter som ikke modtager behandlingen (3). Behandling med thalidomid eller lenalidomid øger risiko for VTE mellem 2 til 3 gange (3,4). I studier er der observeret en incidens af DVT ved thalidomid monoterapi på mellem 2-5% uden thromboembolisk profylakse (5,6). Patienter i behandling med thalidomid og lenalidomid i kombination med dexamethason har øget risiko for VTE (7). Behandling med thalidomid i kombination med dexamethason øger risiko for VTE med 2 gange i forhold til monoterapi med thalidomid og studier som sammenlignede dexamethason med kombination af dexamethason og thalidomid viste en incidens af DVT på hhv. 3% og 17% (5,8). Lenalidomid som monoterapi øger risiko af VTE (relativ risiko 2,5), men i kombination med dexamethason øges incidensen markant, således var incidensen af VTE 75% i et mindre studie med nydiagnosticerede MM patienter og mellem 8 til 16% i andre studier med relaps og refrakter MM (4,7,9). Incidensen af VTE i studier med kombination af thalidomid og dexamethason eller lenalidomid og dexamethason uden thromboemboliske profylakse var >7% (5).

Høj dexamethason dosis (40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20/28-dage) er sammenlignet med lav dexamethason dosis (40 mg x 1 ugentlig i 4 uger) forbundet med højere VTE-risiko (26% vs 12%) og mortalitet (13% vs 4%), når det gives sammen med lenalidomid som initial behandling ved MM (10). Behandling med thalidomid i kombination med dexamethason og doxorubicin, cyclophosphamid eller melphalan uden thromboembolisk profylakse øger VTE-incidensen til mellem 2 og 58% (6).

Behandling med thalidomid i kombination med dexamethason eller kemoterapi øger VTE-incidensen mere hos nydiagnosticeret patienter end patienter med relaps eller refraktær MM (6,9). Ved behandling med thalidomid eller lenalidomid er VTE-risikoen højest de første måneder efter at diagnosen er stillet (9). Bortezomib synes ikke at medføre øget VTE-risiko (5).

Som tromboseprofylakse er der i studierne anvendt lavmolekylært heparin (LMH), acetylsalicylsyre (ASA) eller warfarin, men i langt de fleste tilfælde har det drejet sig om observationelle studier og kun enkelte randomiserede undersøgelser (11-15).

Et randomiseret studie har undersøgt ASA (100 mg/d), warfarin (1,25 mg/d) og LMH (enoxaparin 40 mg/d) til nydiagnosticeret MM patienter behandlet med kombinationsregimer indeholdende thalidomid. Der var ingen forskel i VTE-incidensen, men et af eksklusionskriterierne var tidligere VTE (14).

Et andet randomiseret studie har undersøgt ASA (100 mg/d) eller LMH (enoxaparin 40 mg/d) til nydiagnosticeret MM patienter behandlet med kombinationsregimer indeholdende lenalidomid. Der var ingen forskel i VTE-incidensen, men et af eksklusionskriterierne var VTE indenfor de sidste 12 måneder (15).

Det anbefales at alle patienter bliver screenet for deres risiko for VTE (12,16,17).

Det anbefales at patienter der er i behandling med thalidomid eller lenalidomid i kombination med steroider og/eller kemoterapi vurderes mhp. VTE profylakse. Det er fortsat uklarhed omkring hvilket præparat er mest effektivt; lavmolekylært heparin (LMH), lav dosis acetylsalicylsyre (ASA) eller lav dosis warfarin (18).

American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline 2013 anbefaler at MM patienter behandlet med thalidomid eller lenalidomid i kombination med kemoterapi og/eller dexamethason behandles med ASA eller LMH. Lavrisiko patienter med ASA eller LMH og højrisiko patienter med LMH (19).

Myelomatose patienter med én eller flere af følgende faktorer har høj risiko for VTE:

- Høj dosis dexamethason (risiko for VTE øges ved kombination med thalidomid, lenalidomid og kemoterapi)
- Diabetes
- Inflammatoriske sygdomme
- Kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens
- Adipositas (BMI>30)
- Underekstremitetsparese eller immobilisation
- Tidligere VTE
- Kendt trombofili eller familiær disposition til VTE
- Erythropoitin eller hormon behandling
- Antracyclin behandling
- Centralt vene kateter

Tromboseprofylakse anbefales efter følgende retningslinjer:

Tromboseprofylakse til patienter med myelomatose, der behandles med thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid i kombination med dexamethason og/eller cytostatika;

Til højrisiko patienter anbefales LMH i høj profylaksedosis (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet.

Til lavrisiko patienter anbefales enten ASA (100 mg x 1 dgl) eller LMH (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet. LMH kan dog ændres til ASA efter 4-6 måneders behandling.

Kontraindikationer mod tromboseprofylakse med LMH er: aktiv blødning eller kendt blødersygdom, trombocytopeni (<30-50 mia/l), svær hypertension (>200/120 mmHg), svær lever- eller nyresygdom, tidligere heparin-induceret trombocytopeni.

Håndtering af DVT opstået under behandling med immunmodulerende stoffer: Behandles med terapeutisk dosis af enten lavmolekylært heparin eller vitamin K-antagonister. Der er endnu ingen evidens for brug af non-vitamin K orale antikoagulantika (NOAKs) til MM patienter med trombose. Behandlingen med thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid bør almindeligvis pauseres indtil den antitrombotiske behandling er veletableret, og de kliniske symptomerne er aftagende. Den antitrombotiske behandling bør gives under den fortsatte behandling med IMiDs eller mindst et halvt år.

Udover ovenstående anbefales at tromboseprofylakse til MM patienter, der bliver indlagt af medicinsk eller kirurgisk årsag, følger vanlige standard anbefalinger.

Referencer

1. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guide-lines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
2. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undeter-mined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008;112(9):3582-6.
3. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2007 Jun;97(6):1031-6.
4. Yang B, Yu RL, Chi XH, et al. Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013 May 14;8(5):e64354.
5. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, et al. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immu-nomodulatory therapy. *Thromb Res* 2009;123(5):679-86.
6. Palumbo A, Davies F, Kropff M, et al. Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with tha-lidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* (2010) 89:803–811.
7. Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9(4):653-63.
8. von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, et al. A systematic review of phase II trials of thalido-mide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008;81(4):247-52.
9. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414-23.
10. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. for the Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29–37.
11. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, et al. Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. A metaanalysis and systematic review of thalidomide for patients with pre-viously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2008;34(5):442-52.
12. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154(1):76-103.
13. Kato A, Takano H, Ichikawa A, et al. A retrospective cohort study of venous thromboembolism(VTE) in 1035 Japanese myeloma patients treated with thalidomide; lower incidence without statistically significant association between specific risk factors and development of VTE and ef-fects of thromboprophylaxis with aspirin and warfarin. *Thromb Res* 2013;131(2):140-4.

18. Medullært tværsnitssyndrom

Kompression af medulla spinalis optræder hos 5-10% af myelomatosepatienterne i sygdomsforløbet, og det er en frygtet og ofte svært invaliderende komplikation.

Nytilkomne rygsmerter – ofte båndformede omkring truncus, ændret smertemønster eller neurologiske symptomer, både sensoriske og motoriske fra underekstremiteterne, urinretention, incontinentia alvi er karakteristiske symptomer.

Slap analsphincter, paraparese og sensibilitetsbortfald på underekstremiteterne, og sensibilitetsforskel på truncus er karakteristiske objektive tegn.

Det er afgørende for prognosen, at udredning og behandling indsættes akut. Det er derfor også meget vigtigt, at patienterne er velinformerede om denne mulige komplikation og symptomerne herpå, således at patienterne kontakter behandlende afdeling umiddelbart ved relevante symptomer.

Diagnostik

Ved mindste mistanke om medullær kompression, skal udføres akut MR-skanning af columna, eventuelt i universel anæstesi og samtidig ordineres højdosis steroid, dexamethason 40 mg dagligt eller andet steroid i tilsvarende dosering (grad A).

Kan MR-skanning ikke udføres, må der udføres CT-myelografi.

Behandling

Kompression af uklar genese

Patienten overflyttes akut til neurokirurgisk afdeling til diagnostisk afklaring (laminektomi og biopsi). Steroidbehandlingen skal fortsætte uændret (grad A).

Kompression ved nydiagnosticeret myelomatose

Kompression forårsaget af knoglefragment:

Fortsat steroidbehandling, kontakt til neurokirurgisk afdeling mhp. akut laminektomi. Planlægning af umiddelbart efterfølgende strålebehandling i samråd med onkologisk afdeling med en ønsket stråledosis på 2 Gy x 20, efterfulgt af passende cytostatisk behandling. Steroiddosis nedtrappes under forløbet af strålebehandling.

Kompression forårsaget af plasmacytom:

Fortsat steroidbehandling og start på akut strålebehandling efterfulgt af passende cytostatisk behandling. Den ønskede stråledosis er 2 Gy x 20. Steroiddosis nedtrappes under forløbet af strålebehandling.

Kompression hos patienter med kendt tidligere behandlet myelomatose:

Fortsat steroidbehandling, henvises til laminektomi ved knoglebettinget kompression (grad B) med efterfølgende strålebehandling, 2 Gy x 20.

Ved bløddelskompression, akut strålebehandling, 2 Gy x 20 (grad A). Steroiddosis nedtrappes under forløbet af strålebehandling.

Kan strålebehandling ikke gennemføres, startes akut kemoterapi (grad C), f.eks. Cyclophosphamid 1 g/m² i.v.

Loblaw DA, Lapiere Nj. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. J Clin oncol, 1998; 16: 1613-24.

Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. Eur J Cancer, 1994; 30A: 22-27.

Vecht CJ, haaxma-Reiche H, et al. initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. Neurology, 1989; 39: 1255-57.

19. Solitært plasmacytom

I enkelte tilfælde præsenterer den maligne plasmacelleneoplasi sig som en lokaliseret sygdom. Der kan være tale om dels et solitært knoglefocus eller et lokaliseret ekstramedullært plasmacytom (1,2).

Det solitære knoglefocus er hyppigst lokaliseret i det aksiale skelet, og har en dårligere prognose end de ekstramedullære, idet man i patientkohorter som er diagnosticeret inden brug af MR-scanninger fandt, at op til 75 % progredierede til myelomatose (3,6). Ti års overlevelse hos disse patienter med solitært knoglefocus er 40–50 %.

De ekstramedullære vil ofte være lokaliseret i hoved-hals regionen, specielt øvre luftveje, inklusiv cavum nasi og sinus. Prognosen efter behandling er noget bedre, idet < 30 % udvikler myelomatose og 10 års overlevelsen er 70 % (4).

International Myeloma Working Group har i 2014 opdateret de diagnostiske kriterier for det solitære plasmacytom, idet man udover den oprindelige definition har tilføjet begrebet Solitært plasmacytom med minimal marvinvolvering. Forskellen mellem de 2 tilstande ligger i prognosen, idet risikoen for progression hos især patienter med knogleplasmacytom og klonale plasmaceller i knoglemarven er højere end hos patienter uden klonale plasmaceller i marven (60 % indenfor 3 år vs. 10 %).

Solitært plasmacytom defineres som:

- Proces i knogle eller bløddel med biopsverificerede klonale plasmaceller.
- Normal knoglemarvsundersøgelse uden tegn på klonale plasmaceller
- Normal skelet-røntgen og MR (eller CT) af columna og bækken (fraset den primære solitære proces)
- Fravær af organskade som hypercalcæmi, nyreinsufficiens, anæmi eller osteolytisk knoglesygdom som kan tilskrives plasmacelleproliferation

Solitært plasmacytom med minimal marvinvolvering defineres som:

- Proces i knogle eller bløddel med biopsverificerede klonale plasmaceller.
- Klonale plasmaceller i knoglemarven i en andel på < 10 %
- Normal skelet-røntgen og MR (eller CT) af columna og bækken (fraset den primære solitære proces)
- Fravær af organskade som hypercalcæmi, nyreinsufficiens, anæmi eller osteolytisk knoglesygdom som kan tilskrives plasmacelleproliferation

Patienter med ≥ 10 % klonale plasmaceller i marven, men som i øvrigt opfylder de andre kriterier defineres som havende myelomatose.

Diagnostiske undersøgelser

Undersøgelserne ved formodet solitært plasmacytom med henblik på at afklare differentialdiagnosen mellem lokaliseret sygdom og myelomatose og bør omfatte samme udredning som ved myelomatose:

- Hæmoglobin, ery-MCV, reticulocytal, leukocytal, leukocyttype, thrombocytal, calcium ion, urat, carbamid, kreatinin, natrium, kalium, IgA, IgG, IgM, U-protein.
- Serum og urin protein elektroforese og immunfixation. Serum fri lette kæder (FLC).
- Knoglemarvsundersøgelse med marv-udstryg, marvaspirat og biopsi til morfologi og immunhistokemi samt flowcytometri.
-
- Lav dosis CT af skelettet eller FDG-PET/CT.
- MR af columna og bækken eller helkrops MR.
- Såfremt der ikke kan udføres lav dosis CT af skelettet kan der alternativt udføres konventionel røntgen af skelettet, men denne undersøgelse er mindre sensitiv (15).

CT, FDG-PET/CT og/eller MR scanning bidrager til afklaring af tumors udbredelse inklusiv bløddelskomponenten forud for strålebehandling og indgår dermed i stråleplanlægningen (simulation).

Anvendelse af FDG-PET/CT scanning på patienter med formodet solitært plasmacytom har i mindre opgørelser vist, at flere patienter viste sig at have yderligere PET-positive læsioner (8). Desuden har flere retrospektive undersøgelser vist, at PET status ved diagnosen har betydning for prognosen (11,12,13). **IMWG anbefaler i consensusrapport 2017 at PET-CT anvendes som en del af den initiale udredning af patienter med mistænkt solitært plasmacytom (14).**

Behandling

Det er muligt at opnå frihed fra lokalt relaps ved hjælp af stråledoser på 30-40 Gy i fraktioner af 2 Gy. Såfremt strålebehandlingen ikke involverer medulla spinalis, f.eks. ved ekstraossøse plasmacytomer, kan der evt. gives dosis på op til 50 Gy. Hos patienter med isoleret plasmacytom kan strålebehandling være kurativ.

Hos patienter med et solitært knoglefokus i vertebra skal strålefeltet omfatte enkelt vertebra proximalt og distalt for læsionen.

Plasmacytomets størrelse har betydning for risikoen for lokalt relaps. Nogle undersøgelser tyder på at der ved tumorstørrelse > 5 cm vil være behov for yderligere behandling (10). Der kan blive tale om forbehandling med systemisk terapi inden strålebehandling og en anden mulighed kunne være at øge stråledosis.

Patienter, hvor der under udredningen er fundet tegn på mere udbredt sygdom, betragtes som havende myelomatose og skal som udgangspunkt behandles således. Hvis der imidlertid er tale om abnormiteter på MR som ikke er symptomgivende og der ikke er andre tegn på organskade, kan man vælge at strålebehandle myelomet og udsætte systemisk behandling til der kommer behandlingsbehov af anden årsag.

Opfølgning

Responset på behandling vurderes ud fra svind af symptomer og udvikling i M-komponent og FLC. Hos de patienter som før behandling har en M-komponent vil udviklingen i denne afspejle behandlingsresultatet og risikoen for relaps eller progression til myelomatose.

Chancen for helbredelse er størst hos patienter hvor M-komponenten forsvinder efter behandling. For det meste falder M-komponenten hurtigt, men der kan dog ses et langsomt fald over flere år.

Hos patienter med solitært knogleplasmacytom og persisterende M-komponent efter behandling vil man ofte se progression til myelomatose efter 1–2 år (5,7).

Af og til ses dog persisterende M-komponent gennem flere år uden andre tegn på sygdom i øvrigt (MGUS-lignende tilstand).

Hvad angår FLC vil en persisterende skæv ratio efter behandling øge risikoen for progression til myelomatose. Desuden ser det ud til, at de patienter som før behandling har skæv FLC ratio har større risiko for progression sammenlignet med patienter med normale frie lette kæder før ved diagnosen (3).

Billeddiagnostiske forandringer evalueret ved MR efter behandling korrelerer dårligt med behandlingsresultatet (9). Dette gælder måske ikke ved evaluering med FDG-PET/CT, men der foreligger endnu ikke data om dette.

Patienter som ikke responderer på strålebehandling skal behandles som myelomatosepatienter.

Referencer

- 1) The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology* 2003;121:749-757
- 2) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *British Journal of Haematology* 2004;124:717-726
- 3) Dingli D., Kyle R.A., Rajkumar V., Nowakowski G.S., Larson D.R., Bida J.P., Gertz M.A., Therneau T.M., Melton L.J., Dispenzieri A., Katzmann J.A. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006;108:1979-1983
- 4) Bolek T. W., Marcus R. B., Mendenhall N. P. Solitary Plasmacytoma of bone and soft tissue. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 36, 329 – 333.
- 5) Knobel D., Zouhair A. et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of bone: a multicenter rare cancer network study. *BMC Cancer* 2006; 6:118
- 6) Meletios A. Dimopoulos, Lia A. Moulopoulos, Alice Maniatis, and Raymond Alexanian. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2000; 96:2037-2044
- 7) Wilder R.B., Ha C.S., Cox J.D., Weber D., Delasalle K., Alexanian R. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer* 2002; 94:1532-1537
- 8) Schirrmeyer H., Buck A.K., Bergmann L., Reske S.N. Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmacytoma. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2003; 18:841-845
- 9) Liebross, R.H., Ha, C.S., Cox, J.D., Weber, D., Delasalle, K. & Alexanian, R. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1998; 41:1063–1067.

- 10) Tsang, R.W., Gospodarowicz, M.K., Pintilie, M., Bezjak, A., Wells, W., Hodgson, D.C. & Stewart, A.K.I. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumour size on outcome. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001; 50,113–120.
- 11) Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, Van de Wyngaert Z, Bonnet S, Beauvais D, Demarquette H, Adib S, Hivert B, Wemeau M, Berthon C, Terriou L, Coiteux V, Macro M, Decaux O, Facon T, Huglo D, Leleu X. *Clin Cancer Res.* 2014 Jun 15; 20:3254-60
- 12) Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, Kyle RA, Buadi F, Dingli D, Greipp PR, Hayman SR, Kumar SK, Lust JA, Russell SJ, Witzig TE, Mikhael J, Leung N, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A. *Am J Hematol.* 2012; 87:647-51
- 13) Fouquet G, Guidez S, Herbaux C *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3254-60
- 14) Cavo et al, the International Myeloma Working Group. Role of F18 FDG PET /CT in the diagnosis of multiple myeloma and other plasma cell disorders. *Lancet Oncology* 2017;18: e206 – 217
- 15) Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J.* 2017 Aug 25;7(8):e599.

20. Opfølgning af myelomatose

DMSG har bidraget til beskrivelse af nationale anbefalinger omkring opfølgning af kræft, som har udmøntet sig i opfølgingsprogrammer for kræft. Opfølgingsprogrammerne lægger sig som tillæg til de nationale forløbsbeskrivelser for kræft. Planen for at lave opfølgingsprogrammerne blev initieret af Sundhedsstyrelsen og Danske Regioner.

Følgende anbefalinger er et sammendrag af ”opfølgingsprogrammet for myelomatose”

Der er fem overordnede formål med opfølgning efter initial behandling af myelomatose:

1. Forbedring af overlevelse
2. Rehabilitering/palliation, herunder forebyggelse af komplikationer
3. Opretholdelse af livskvalitet
4. Evaluering af behandling
5. Forskning i behandlingseffekt, senfølger og andet

De specifikke mål med opfølgningen er:

- tidlig påvisning af tegn på tilbagefald af sygdom, sygdomsprogression, og behandlingskrævende sygdom
- afhjælpning af fortsatte symptomer på sygdoms- eller behandlingsfølger
- genoptræning og rehabilitering med særlig fokus på de typiske følger efter myelomatose og behandlingen heraf
- gennemførelse af understøttende behandling, herunder bisfosfonat behandling som knoglebeskyttelse og immunglobulin substitutionsbehandling som infektionsprofylakse
- psykosocial støtte, herunder hjælp til at ’leve med kronisk kræftlidelse’
- patientuddannelse med fokus på selvhjælp til håndtering af komplikationer og oplæring i opmærksomhed overfor alarmsymptomer på sygdomsprogression, herunder nytilkomne knoglesmerter, kraftnedsættelse i ekstremiteter, forstyrrelser i vandladning og inkontinens for afføring
- Støtte af pårørende

Myelomatosepatienter i opfølgning deler sig naturligt i 2 hovedgrupper:

- Patienter som har gennemført 1. linje behandling og opnået tilfredsstillende respons og plateaufase, eller som har gennemført 2. linje, 3. linje eller senere linje behandlinger og opnået tilfredsstillende respons og plateaufase.
- Patienter i en ambulant fortsat behandling, hvor behandlingsfase og opfølgingsfase ”smelter sammen”, og hvor sygdomsbehandling og genoptræning, rehabilitering mv. foregår parallelt hos den enkelte patient.

Opsporing af recidiv/progression

Patienten følges ambulant i hæmatologisk afdeling. Hæmatologisk speciallæge, som er ansvarlig for behandling af myelomatosen, er også ansvarlig for koordination og opgavefordeling af opfølgningen. Opfølgningen planlægges og varetages tværfagligt og multidisciplinært efter behov. Hæmatologisk sygeplejerske med specialviden om myelomatose kan inddrages i et individualiseret, risikovurderet opfølgingsprogram.

Hyppigheden af opfølgning afhænger af forandringer i blodprøverne over tid, patientens symptomer, herunder komplikationer til sygdom og behandling og den forventede risiko for tilbagefald. Der vil derfor ofte være behov for et individualiseret opfølgningsprogram.

Generelt anbefales:

- Ambulant opfølgning hver 3. måned for ukomplicerede patienter i remission/ plateaufase efter primær behandling. Ved fortsat stabil remission i 3 år kan opfølgningen gradvist mindskes til hver 4.-6. måned
- Ambulant opfølgning hver 4.-6. uge for ukomplicerede patienter i remission/ plateaufase efter 2. eller senere linje behandling.
- Fremmøde til behandling med bisfosfonat, immungloblinsubstitution mv. hos ukomplicerede patienter kan gennemføres ved sygeplejerske.
- Ved tegn på begyndende sygdomsaktivitet øges opfølgningen til 2.-4. uge.

I forbindelse med opfølgningen tages blod- og urinprøver for at følge sygdomsaktivitet: Serum og urin M-komponent, hæmatologi, calcium, kreatinin, LDH, urat.

Serum frie lette kæder anbefales monitoreret hos patienter med let kæde sygdom, og ca hver 3. måned hos patienter med komplet immunglobulin M-komponent for at identificere ”light chain escape” sygdom.

Urin protein anbefales målt ca. hver 3. måned for at indentificere tidlige tegn på renal amyloidose.

Knoglemarvsundersøgelse og radiologiske undersøgelser udføres kun ved behov, hvilket vil sige ved mistanke om behandlingskrævende tilbagefald, herunder specielt smerter. Biokemisk recidiv vil ofte optræde før et behandlingskrævende recidiv.

CT scanning og MR-scanning anbefales ved mistanke om knoglefokus eller bløddelstumor.

Ved mistanke om tværsnitssyndrom foretages akut MR scanning af columna totalis og ved klinisk tværsnitssyndrom rekvireres akut ryg-kirurgisk tilsyn. Der anvendes CT scanning, såfremt MR er kontraindiceret.

PET-CT overvejes ved uklare symptomer eller usikre billeddiagnostiske fund. Specielt har PET-CT værdi ved mistanke om ekstramedullære myelomer og ved udredning af solitært myelom og kan vejlede evt. strålebehandling.

Progression/recidiv af myelomatose defineres blandt ud fra ændringer i biokemiske markører, specielt M-komponent. Behandlingskrævende progresion/recidiv identificeres ud fra kliniske og visse biokemiske kriteire, se kapitel 6 og 7.

Rehabilitering og palliation

Rehabilitering planlægges på basis af en individuel behovsvurdering. Der tages udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens anbefalinger beskrevet i forløbsprogrammet for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft.

Formålet med rehabilitering er primært:

- at patienten får viden om sygdom, behandlingsforløb og bivirkninger/ senfølger
- at patienten får indsigt i egne og andres reaktioner og handlinger
- at patienten tværfagligt støttes; herunder psykosciale og i forhold til egenomsorg

Den tidlige rehabiliterede indsats indebærer, at patienten fra diagnosen løbende vurderes i forhold til rehabiliteringsbehov, og at der for patienter med behov udarbejdes en specifik plan for rehabilitering. Planen afstemmes med patient og pårørende.

Undervisning i egenomsorg gives så tidligt i behandlingsforløbet som muligt. Undervisning tilbydes med henblik på, at patienten får viden om og handlemuligheder i forhold til håndtering af fysiske, psykiske og sociale problemstillinger som følge af diagnose og behandling. I samarbejde med patienten vurderes det, om der er behov for evt. genoptræningsplan, psykologbistand, kontakt til patientforeningen Dansk Myelomatose Forening, rehabiliteringsophold, socialrådgiver eller andet. Der tages udgangspunkt i patientens hverdagsliv med belysning af de forandringer af fysisk-, psykosocial- og eksistentiel karakter, som sygdom og behandling har medført.

En vigtig del af den rehabiliterende indsats er patientundervisning i selvtræningsprogrammer. Dette bør ske ved fysioterapeut med specialviden omkring myelomatose. I denne undervisning vil også indgå patientuddannelse i de ”alarm”-symptomer fra bevægeapparatet, som patienten umiddelbart skal reagere på, og som skal medføre henvendelse til behandlende læge/ hæmatologisk ambulatorium.

Patienten modtager såvel mundtlig som skriftlig information om relevante rehabiliteringstilbud. Under behandlingsforløbet, ved afsluttet behandling og ved udskrivelse fra indlæggelse til højdosisk kemoterapi med stamcellestøtte vurderes behov for henvisning til genoptræning. Der skelnes mellem almen og specialiseret genoptræning. Almen genoptræning foregår i kommunalt regi. Specialiseret genoptræning foregår på sygehus på i et tværfagligt samarbejde på specialist niveau.

Patientens sundhedsfaglige kontaktperson/ -er afholder samtaler og afstemning af forventninger, hvor der er fokus på patientens vaner og rutiner, fysiske og psykiske tilstand samt sociale forhold herunder hverdagsliv/ arbejdsliv. Den sundhedsfaglige kontaktperson har ansvaret for at koordinere rehabilitering og palliation. De pårørende inddrages efter aftale med patienten.

Opgavefordelingen vil ofte kræve vurderinger og planlægning i en tværfaglig kontekst og på tværs af sektorer. Herunder inddragelse af kommunale tilbud og praktiserende læge. Afstemt efter den enkelte patients behov og forventninger kan inddrages fysioterapi/ ergoterapi, specialiseret genoptræning, ortopæd, neurolog, socialrådgiver og psykolog. Da patienter med myelomatose har et meget varierende klinisk forløb, er det vigtigt, at rehabilitering og palliation individualiseres. Til nogle patienter kan sygeplejekonsultationer være anbefalelsesværdigt til at koordinere og vurdere behov.

Senfølger

De hyppigste komplikationer til myelomatose er:

- anæmi/ blodmangel
- hypercalcæmi
- smerter
- patologiske frakturer
- tværsnitssyndrom

- nyreinsufficiens
- hyperviskositet
- aflejrings sygdom/ amyloidose
- Behandling af komplikationerne er grundigt beskrevet i kapitel 11-16.

Hæmatologisk speciallæge, som er ansvarlig for behandling af myelomatosen, er også ansvarlig for koordination og opgavefordeling af opfølgningen. Som beskrevet under senfølger vil der være individuelt behov for integration af nefrologisk, kardiologisk og neurologisk ekspertise, samt for tværdisciplinær fysioterapeutisk, ergoterapeutisk og sygeplejefaglig indsats.

Kommunikation og inddragelse

Patient og pårørende inddrages i en individualiseret plan for opfølgningen, hvor patienten aktivt inddrages i planlægningen, hvilket forventes at styrke motivation og resultatet af indsatsen. Patientuddannelse skal stile mod at gøre patienten så selvhjulpne som muligt og øge evnen til egenomsorg, herunder evnen til at reagere på alarmsymptomer. Patienten støttes således om egenomsorg ved at der informeres om nye symptomer, der kan opstå, samt om sygdomsspecifikke forebyggende indsatser. Informationen kan gives ved de opfølgende samtaler, fx samtidig med behovsvurderingen.

Information af patient og pårørende omkring indsatsen for opsporing af recidiv og restsygdom vil være en integreret del af hver ambulant kontrol og i særlig grad ved statussamtale efter afsluttet behandling, f.eks. 2-3 måneder efter gennemført højdosisk kemoterapi med stamcelle støtte eller 3-4 uger efter afsluttet ikke-intensiv behandling.

Plan for det individuelle forløb udarbejdes i samarbejde og dialog med patienten og evt. pårørende. Som minimum indgår samtale om behov og plan for rehabiliterende indsats ved behandlingsstart, og når patienten overgår til kontrolforløb.

I forhold til det individuelle behov skal patienten involveres med viden om, hvordan de selv kan eller skal handle, hvad de skal være opmærksomme på f.eks. i forhold til symptomer på anæmi, infektioner og blødning, potentielle senfølger og psykosociale problematikker. Der gives tydelig information om, hvordan patienten kan få kontakt med relevante fagpersoner, der koordinerer den rehabiliterende indsats.

Ved starten af et opfølgingsforløb, ved diagnose og efter hvert afsluttet behandlingsforløb foretages en forventningsafstemning med patient og evt. pårørende.

Referencer:

1. Kræft – senfølger og rehabilitering. Redaktør: Christoffer Johansen. Kapitel om hæmatologi (Ole Weis Bjerrum) Hans Reitzels Forlag 2013.
2. Rehabilitering i Danmark. Hvidbog om rehabiliteringsbegrebet. MarselisborgCentret, 2004.
3. www.cancer.dk
4. Rehabilitering for sundhedsprofessionelle. Red. Claus Vinther Nielsen, Gads Forlag, 2008

Kræftpatientens verden. Mogens Grønberg, Forskningsenheden, Palliativ medicinsk afdeling, H:S/Bispebjerg Hospital, 2006

7. www.sundhedsstyrelsen.dk
8. Rehabilitering for kræftpatienter i pakkeforløb. Sundhedsstyrelsen, 2009
9. Strategisk oplæg om kræftrehabilitering. Kræftens Bekæmpelse, 2010
Adamsen et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. BMJ 2009, 339:b3410
10. Jarden M. Hematopoietic stem cell transplantation: the effect of a multimodal intervention on physical capacity and functional performance, treatment-related symptoms and quality of life (ph.d.-afhandling). Copenhagen: The University Hospitals Centre for Nursing and Care Research, 2009
11. Thorsell, G, Integrated care pathways for the dying inpatients (Abstract) samt diverse input.
12. Identifying transitions in terminal illness trajectories: a critical factor in hospital-based palliative care. / Dalgaard, Karen Marie ; Thorsell, Georg ; Delmar, Charlotte. International journal of palliative nursing, Vol. 16, Nr. 2, 01.02.2010, s. 87-92.
<http://infonet.regionyddanmark.dk/#DokID=121632>
13. WHO's definition af palliativ indsats:
http://www.sst.dk/Planlaegning%20og%20kvalitet/Smertelindring/WHOS_maal.aspx
14. Sundhedsstyrelsens Vejledning om medikamentel palliation i terminalfasen:
http://www.sst.dk/publ/love_regler/vejledningmedikamentalpalliation.pdf
15. Retningslinie for symptomlindring i terminale patienters sidste døgn.
<http://www.sygehuslillebaelt.dk/wm262496>
16. Tryghedskassen. <http://info.ouh.dk/wm353951>
17. Medicinsk smertelindring i palliativ indsats. <http://www.sygehuslillebaelt.dk/wm265001>
18. DMCG-Pal. <http://www.dmcgpal.dk/>
19. Palliativt Videncenter. <http://www.pavi.dk/>
20. Pjece: Den gode udskrivelse af den alvorligt syge og døende patient (Palliativt Team Fyn).
<http://viewer.zmags.com/publication/ac4394ae#/ac4394ae/1>