



Primær behandling af myelomatose hos patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

20. december 2018 (DMSG)

Administrativ godkendelse

25. november 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. december 2021

INDEKSERING

Myelomatose, primærbehandling af patienter der ikke kandidater til intensiv kemoterapi

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening	3
Behandling	3
Rehabilitering	5
2. Introduktion	6
3. Grundlag	7
Screening	7
Behandling	9
Rehabilitering	18
4. Referencer	20
5. Metode	23
6. Monitoreringsplan.....	24
7. Bilag	26

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening

1. Patienter med nydiagnosticeret myelomatose skal opstartes i anti-myelom behandling såfremt der er (A)
 - Anæmi, som må tilskrives myelomatosen
 - Påvirket nyrefunktion, som må tilskrives myelomatosen
 - Hypercalcæmi, som må tilskrives myelomatose
 - Osteolytisk knoglesygdom
 - Mere end 60% klonale plasmaceller i knoglemarven
2. Til patienter med nydiagnosticeret myelomatose bør/skal/kan start af behandling nøje overvejes ved påvisning af (B)
 - to eller flere fokale læsioner på over 5 mm i knoglemarven ved MR scanning
 - Svært abnorme serum frie lette kappa og lambda kæder med kappa/lambda ratio over 100
3. Hvis patienten pga af komorbiditet eller høj alder ikke vurderes egnet for højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, bør patienten behandles jf. DMSGs retningslinje for "primær behandling af myelomatose hos patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte" (D)

Behandling

4. Hos ældre, som ikke findes egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT), men som er "fittede" og i god performance status, eller hos yngre patienter, som selv fravælger HDT, anbefales behandling med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRD) med bortezomib givet subcutant.
5. VRD bør gives i 8 serier af 3 ugers varighed og efterfølges af lenalidomid plus dexamethason indtil progression eller uacceptable gener (A). VRD regime:
 - Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8, 11
 - Lenalidomid 25 mg p.o. dag 1-14
 - Dexamethason 20 mg p.o. dag 1-2, 4-5, 8-9, 11-19

- **Cyclus 21 dage**
6. Som alternativ til bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRD) anbefales bortezomib, melphalan, prednisolon (VMP). Der anbefales VMP med bortezomib givet subcutant i ugentlig dosering. Ved behov for hurtig effekt kan første kurserie dog gives med bortezomib 2 gange ugentlig. VMP tilstræbes givet i 9 serier af 6 ugers varighed (A). VMP regime:
 - Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 8, 15, 22
 - Melphalan 0,25 mg/kg p.o. nocte dag 1-4
 - Prednisolon 100 mg p.o. mane dag dag 1-4
 - Cyclus 6 uger
 7. Ved ønske om en ren peroral behandling bør lenalidomid plus dexamethason (len-dex) tilbydes. Len-dex gives indtil progression eller tilstræbt minimum 18 måneder, eller indtil uacceptable bivirkninger (A). Len-dex regime:
 - Lenalidomid 25 mg p.o. daglig dag 1-21
 - Dexamethason 40 mg p.o. mane x1 ugentlig
 - Cyclus 28 dage
 8. Bortezomib baseret behandling (VRD, VMP) bør anvendes hos patienter med advers cytogenetik (spec t(4;14), del17p, og 13q-), høj tumorbyrde (R-ISS 3), udbredt knoglesygdom og påvirket nyrefunktion (B).
 9. Behandling med VRD og Len-dex regimerne bør opretholdes i minimum 18 mdr. Da regimerne er baseret på continuat behandling med lenalidomid og dexamethason bør behandlingen forsætte indtil progression eller uacceptable bivirkninger. (A).
 10. Vedligeholdelsesbehandling med lav-dosis lenalidomid, thalidomid eller proteasom-hæmmer, f.eks. efter VMP, er ikke evidensbaseret (D)
 11. Ved svær påvirket nyrefunktion (creatinin clearance <30 ml/min) anbefales indledningsvis bortezomib plus dexamethason (Vel-Dex), evt med tillæg af thalidomid eller cyclophosphamid (B). Efter forbedring af nyrefunktionen overgås til VRD eller VMP (B).

12. Dosis af lenalidomid skal reduceres ved nedsat nyrefunktion (jf produktresumé) og dosis af lenalidomid og bortezomib anbefales justeret ved høj alder og komorbiditet i hht. tabel 1 (B)
13. Under behandling med lenalidomid skal der gives anti-thrombotisk profylakse med lav-molekylær heparin (LMWH) eller lav-dosis acetylsalicylsyre (ASA)(B). Valg af LMWH eller ASA afgøres individuelt ud fra risikoprofil jf. Bilag 2.
14. Under behandling med bortezomib bør der gives anti-viral profylakse med aciclovir eller valaciclovir. Fortsættes mindst 2 måneder efter afsluttet bortezomib (B).
15. Hos de ældste, mest skrøbelige patienter, hvor behandling med bortezomib og lenalidomid findes uegnet, kan der anvendes melphalan plus prednisolon, cyclophosphamid plus prednisolon, eller kontinuerlig lavdosis cyclophosphamid alene (D).
16. Behandling med Daratumumab plus VMP er en ny behandling, som er godkendt af EMA, men som i efteråret 2020 ikke blev godkendt af Medicinrådet som standardbehandling i Danmark.
17. I tillæg til cytoreduktiv behandling bør der gives supportiv behandling og profylakse mod knoglesygdom jf. retningslinje for behandling af knoglesygdom ved myelomatose (A).

Rehabilitering

18. Rehabilitering og genoptræning er muligt selv hos patienter med svær osteolyse hvis det foregår superviseret og individuelt tilpasset. Der skal derfor tages stilling til muligheden for rehabilitering og genoptræning, selv hos patienter med osteolytisk knoglesygdom. Træningen skal foregå superviseret og individuelt tilpasset (C).
19. Der anbefales i øvrigt rehabiliterende indsats jf DMSGs retningslinje for "diagnostik og opfølgning af myelomatose" (D).

2. Introduktion

Myelomatose er den næsthyppigste hæmatologiske neoplasi i Danmark med ca. 400 nydiagnosticerede tilfælde om året. Myelomatose er en inkurabel men behandlingsfølsom sygdom, og der ses hos en del patienter symptomfrie remissioner. Median alder ved diagnose er ca. 70 år og incidensen stiger med alderen. Majoriteten af patienter, som får stillet diagnosen er ikke kandidater for den intensive behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, som kan tilbydes de fleste patienter under 65 – 70 år.

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 pga. ko-morbiditet.

Denne retningslinje omhandler primær behandling af yngre og ældre patienter, som ikke kan tilbydes HDT eller som ikke ønsker dette.

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at sikre en ensartet, kvalitetssikret og evidensbaseret behandling på tværs af Danmark af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som ikke er kandidater for højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Patientgruppe

Retningslinjen dækker patienter som har fået diagnosticeret behandlingskrævende myelomatose, og hvor patienten pga. af komorbiditet eller høj alder ikke vurderes egnet for højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er hospitalslæger, primært ansat på hæmatologiske afdelinger.

3. Grundlag

Screening

- 1. Patienter med nydiagnosticeret myelomatose skal opstartes i anti-myelom behandling såfremt der er (A)**
 - **Anæmi, som må tilskrives myelomatosen**
 - **Påvirket nyrefunktion, som må tilskrives myelomatosen**
 - **Hypercalcæmi, som må tilskrives myelomatose**
 - **Osteolytisk knoglesygdom**
 - **Mere end 60% klonale plasmaceller i knoglemarven**
- 2. Til patienter med nydiagnosticeret myelomatose bør/skal/kan start af behandling nøje overvejes ved påvisning af (B)**
 - **to eller flere fokale læsioner på over 5 mm i knoglemarven ved MR scanning**
 - **Svært abnorme serum frie lette kappa og lambda kæder med kappa/lambda ratio over 100**
- 3. Hvis patienten pga af komorbiditet eller høj alder ikke vurderes egnet for højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, bør patienten behandles jf. DMSGs retningslinje for "primær behandling af myelomatose hos patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte" (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Patienten vurderes indledningsvist, om vedkommende er kandidat for intensiv kemoterapi. Der er ikke specifik aldersgrænse, men de fleste patienter under 65 år vil være kandidater til intensiv terapi med mindre der er alvorlig komorbiditet (kardiel EF<40%, FEV1 < 40%, levercirrose). Mange patienter mellem 65-70 vil være kandidater for intensiv terapi, enkelte over 70 år.

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) (1):

- Anæmi, som må tilskrives myelomatosen
- Påvirket nyrefunktion, som må tilskrives myelomatosen
- Hypercalcæmi, som må tilskrives myelomatose
- Osteolytisk knoglesygdom

International Myeloma Working Group (IMWG) har i 2014 publiceret anbefaling af justering af de oprindelige CRAB-kriterier (2). I tillæg til de traditionelle CRAB-kriterier anbefales ”biomarker kriterier for malignancy” - såkaldt ”myeloma defining events”, eller MDE kriterier (2).

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 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 suspekter 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 blev risikoen for progression indenfor 2 år fundet lidt lavere sv.t. 64% i et andet studium (9). Det er desuden værd at bemærke, at dette kriterium ikke er observeret forbundet med særlig høj risiko for progression ved opfølgelse fra den danske myelomatose database (10). 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.

Patientværdier og – præferencer

Klinisk erfaring, international litteratur, dialogmøder med myelomatose patientforeningen og gennemført dansk patient-survey viser, at patienterne ofte har oplevet en lang præ-diagnostisk symptomatisk fase. For patienter er det derfor et stort fokus område at sikre tidlig diagnose og behandling.

Rationale

Myelomatose er en alvorlig kræftsygdom med hyppigst forekommende komplikationer (knogledestruktioner, knoglebrud, nyresvigt, svigt af knoglemarv og immunforsvar). Komplikationer forekommer især hyppigst i perioden lige før og lige efter diagnosen er stillet. Samtidig er der en undergruppe af patienter med myelomatose (kaldet smoldering myelomatose), som har sygdommen i en fredelig form, som ikke nødvendiggør behandling. Behandlingen af myelomatose er ikke kurativ, og der er således et vigtigt skisma

mellem hurtigt at identificere de patienter, som har behandlingsbehov og høj risiko for alvorlige komplikationer, overfor de patienter, som ikke har behandlingsbehov, og hvor (for) tidlig iværksat behandling vil kunne medføre behandlingstoxicitet uden at patienterne i øvrigt har gavn af behandlingen. Det er derfor et vigtigt fokusområde at sikre tidlig diagnose og hurtig afklaring behandlingsbehovet.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Behandling

4. **Hos ældre, som ikke findes egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT), men som er "fittede" og i god performance status, eller hos yngre patienter, som selv fravælger HDT, anbefales behandling med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRD) med bortezomib givet subcutant.**
5. **VRD bør gives i 8 serier af 3 ugers varighed og efterfølges af lenalidomid plus dexamethason indtil progression eller uacceptable gener (A). VRD regime:**
 - Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8, 11
 - Lenalidomid 25 mg p.o. dag 1-14
 - Dexamethason 20 mg p.o. dag 1-2, 4-5, 8-9, 11-19
 - Cyclus 21 dage
6. **Som alternativ til bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRD) anbefales bortezomib, melphalan, prednisolon (VMP). Der anbefales VMP med bortezomib givet subcutant i ugentlig dosering. Ved behov for hurtig effekt kan første kurserie dog gives med bortezomib 2 gange ugentlig. VMP tilstræbes givet i 9 serier af 6 ugers varighed (A). VMP regime:**
 - Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 8, 15, 22
 - Melphalan 0,25 mg/kg p.o. nocte dag 1-4
 - Prednisolon 100 mg p.o. mane dag dag 1-4
 - Cyclus 6 uger
7. **Ved ønske om en ren peroral behandling bør lenalidomid plus dexamethason (len-dex) tilbydes. Len-dex gives indtil progression eller tilstræbt minimum 18 måneder, eller indtil uacceptable bivirkninger (A). Len-dex regime:**
 - Lenalidomid 25 mg p.o. daglig dag 1-21
 - Dexamethason 40 mg p.o. mane x1 ugentlig

- **Cyclus 28 dage**
8. **Bortezomib baseret behandling (VRD, VMP) bør anvendes hos patienter med advers cytogenetik (spec t(4;14), del17p, og 13q-), høj tumorbyrde (R-ISS 3), udbredt knoglesygdom og påvirket nyrefunktion (B).**
 9. **Behandling med VRD og Len-dex regimerne bør opretholdes i minimum 18 mdr. Da regimerne er baseret på continuat behandling med lenalidomid og dexamethason bør behandlingen forsætte indtil progression eller uacceptable bivirkninger. (A).**
 10. **Vedligeholdelsesbehandling med lav-dosis lenalidomid, thalidomid eller proteasom-hæmmer, f.eks. efter VMP, er ikke evidensbaseret (D)**
 11. **Ved svær påvirket nyrefunktion (creatinin clearance <30 ml/min) anbefales indledningsvis bortezomib plus dexamethason (Vel-Dex), evt med tillæg af thalidomid eller cyclophosphamid (B). Efter forbedring af nyrefunktionen overgås til VRD eller VMP (B).**
 12. **Dosis af lenalidomid skal reduceres ved nedsat nyrefunktion (jf produktresumé) og dosis af lenalidomid og bortezomib anbefales justeret ved høj alder og komorbiditet i hht. tabel 1 (B)**
 13. **Under behandling med lenalidomid skal der gives anti-thrombotisk profylakse med lav-molekylær heparin (LMWH) eller lav-dosis acetylsalicylsyre (ASA)(B). Valg af LMWH eller ASA afgøres individuelt ud fra risikoprofil jf. Bilag 2.**
 14. **Under behandling med bortezomib bør der gives anti-viral profylakse med aciclovir eller valaciclovir. Fortsættes mindst 2 måneder efter afsluttet bortezomib (B).**
 15. **Hos de ældste, mest skrøbelige patienter, hvor behandling med bortezomib og lenalidomid findes uegnet, kan der anvendes melphalan plus prednisolon, cyclophosphamid plus prednisolon, eller kontinuerlig lavdosis cyclophosphamid alene (D).**
 16. **Behandling med Daratumumab plus VMP er en ny behandling, som er godkendt af EMA, men som i efteråret 2020 ikke blev godkendt af Medicinrådet som standardbehandling i Danmark.**

17. I tillæg til cytoreduktiv behandling bør der gives supportiv behandling og profylakse mod knoglesygdom jf. retningslinje for behandling af knoglesygdom ved myelomatose (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Bortezomib-lenalidomid-dexamethason

Anbefaling 4-5: Triplet kombinationsbehandling med bortezomib-lenalidomid-dexamethason (VRD) blev sammenlignet med doublet lenalidomid-dexamethason (Len-dex) i det amerikanske SWOG S0777 studium (11) [1b]. Induktionsbehandling med 8 serier VRD (3 ugers regime, ialt 24 uger) eller 6 serier Len-dex (4 ugers regime, ialt 24 uger) blev i begge arme efterfulgt af Len-dex kontinuat, som i kontinuat armen i FIRST studiet (12). Induktion med VRD viste 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 Len-dex kontinuat i FIRST studiet (median 25,5 mdr) og for melphalan-prednisolon-bortezomib (MPV) i VISTA studiet (24 mdr) (13,14). Det skal her bemærkes, at der ikke blev givet kontinuat behandling i VISTA studiet. Tilsvarende er median OS på 75 mdr. ved VRD længere end i FIRST for Len-dex kontinuat (58,9 mdr) og i VISTA for MPV (56,4 mdr). Der skal bemærkes, at behandlingsmulighederne ved progression er forbedret i de 10 år, som 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 S0777 studiet (11) 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-eguede patienter, hvor der blot ikke 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 fhht 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 (15), at det bortezomib-baserede regime VRD medførte højere PFS på median 38 mdr vs 16 mdr ved Len-dex (anbefaling 8). 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, >grad 3 hos 33% vs 11%, hvilket 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 (16).

Et bortezomib-holdigt regime foretrækkes ved nyrepåvirkning, idet bortezomib kan doseres uafhængig af nyrefunktionen og medfører højere observeret reversibilitet af nyrepåvirkning end ikke bortezomib-holdige regimer (17) [2](anbefaling 11)

Ved behandling med lenalidomid anbefales anti-thrombotisk profylakse (18) [2](anbefaling 13), se Bilag 2.

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

Anbefaling 6: VISTA studiet etablerede melphalan-prednisolon-bortezomib (MPV) som standard behandling ved ældre nydiagnosticerede patienter med myelomatose, idet regimet var mere effektivt end MP alene (13,14) [1b]. Median tid til progression (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.(14). Behandling med MPV synes at afbøde den negative prognostiske betydning af visse adverse cytogenetiske fund, specielt translokation (4;14) og deletion 13q (14). Det samme er observeret for andre bortezomib-holdige regimer (5). MPV er tolerabel og effektiv hos patienter med let til moderat nyrepåvirkning (14) og et bortezomib-holdigt regime foretrækkes ved nyrepåvirkning, idet bortezomib kan doseres uafhængig af nyrefunktionen og medfører højere observeret reversibilitet af nyrepåvirkning end ikke bortezomib-holdige regimer (17).

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 (16) [1b] (anbefaling 6).

Det traditionelle MPV regime fordrer ambulant fremmøde til behandling 4 gange indenfor en 3 ugers periode (13) 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 (19,20,21) [2] (anbefaling 6). 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. 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 ugentlige indgift af bortezomib.

Der er publiceret anbefalinger til dosismodifikationer af MPV i forhold til en given patients alder, performancestatus og konkurrerende lidelser (22) [4] (anbefaling 12), se tabel 1.

Behandling med MPV er sammenlignet med VTP (bortezomib, thalidomid og prednison) i et studie af Mateos et al (19). 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 (20). 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 %) (23). Hvorvidt den forbedrede overlevelse skyldes 4-stof induktionsbehandlingen eller vedligeholdelsesbehandlingen med VT er uvist.

Lenalidomid-Dexamethason

Anbefaling 7: Behandling med lenalidomid-dexamethason (Len-dex) er sammenlignet med melfalan-prednison-thalidomid (MPT) i FIRST-studiet (12). Studiet sammenlignede 3 behandlingsarme. Standard-armen var 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 Len-dex behandling (Len-dex kontinuat) indtil progressiv sygdom. Der observeredes højere responsrater ved Len-dex end MPT, > VGPR forekom hos henholdsvis 43% og 28%, og > PR hos henholdsvis 75% og 62%. Len-Dex kontinuat 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 kontinuat lenalidomid behandling i vedligeholdelsesdosis overfor ingen vedligeholdelse (24). I det nævnte studium var sammenligningen dog overfor MP alene og MP-lenalidomid uden vedligeholdelse, altså måske mindre effektive induktionsregimer end MPT.

Patienterne i FIRST studiet indrapporterede HRQoL med 18 måneders follow-up. Patienterne rapporterede ligeværdig forbedring eller stabilisering i HRQoL under Len-dex og 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 (25). 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 (26).

Opgørelse af overlevelsedata i den primære publikation var præliminær (12). Opfølgende overlevelses analyse er publiceret i 2016 (27). 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-kontinuat end ved Len-dex-18.

Analyseret 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 risikomarkører, idet forhøjet LDH er knyttet til mere alvorlig prognose. Fundet indikerer, 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 (anbefaling 12).

Ved behandling med lenalidomid anbefales anti-thrombotisk profylakse (18), se Bilag 2 (anbefaling 13).

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 (28), men tillæg af thalidomid til MP behandling er også forbundet med øget risiko for væsentlige bivirkninger og toksicitet, herunder neurotoxicitet (29,30). Idet FIRST studiet viste bedre effekt af Len-dex end af MPT regnes MPT for obsolet.

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, se tabel 1.

Behandling med thalidomid medfører øget risiko for DVT/PE. Ved behandling med MPT anbefales antithrombotisk profylakse (18), se Bilag 2 (anbefaling 13).

Tabel 1 - Anbefaling af dosismodifikationer hos ældre myelomatose patienter fra European Myeloma Network (11)

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

Netværks meta-analyser

FIRST studiet viste, at Len-Dex er mere effektiv end MPT (12,27) og SWOG S01777 studiet viste, at VRD er mere effektiv end Len-dex (11). Der foreligger ikke randomiserede studier med sammenligning af MPV overfor Len-Dex eller VRD.

Et nylig 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 (31). Opgørelsen konkluderer, at Len-dex kontinuat 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 (12). Derimod synes bortezomib baseret terapi at kunne afbøde den negative prognostiske betydning af visse adverse cytogenetiske fund, specielt translokation (4;14) og deletion 13q (14,15).

Konklusionen i den nævnte netværks meta-analyse (31) 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) (32). Her fandtes 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 advars cytogenetik.

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 (24). 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 (24). Patienterne indrapporterede HRQoL under induktionsbehandling med forbedring i fysisk funktion og global QoL, samt aftagende smerte under induktionsbehandling under alle tre behandlingsarme (33).

MPR-R er også sammenlignet med MPT-T i et fælles hollandsk-nordisk studium (34). 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 (35). 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) og Bendamustin-Prednisolon

Behandling med 3-stof kombinationsbehandling med peroral cyklofosamid, thalidomid og dexamethason (36) eller Bendamustin-Prednisolon (37) medfører højere respons rater end MP, men der er ikke holdepunkt for længere PFS eller OS.

Nye regimer med monoklonal anti-CD38 antistof daratumumab

Anbefaling 16: MPV i kombination med daratumumab (D-MPV) er i det randomiserede, åbne Alcyon studium vist sig mere effektiv end MPV alene (38). I regimet gives daratumumab sammen med MPV induktionsbehandling 9 serier, efterfulgt af daratumumab vedligeholdelse hver 4. uge. Standard-armen er 9 serier MPV uden vedligeholdelse. D-MPV medførte markant forlængelse af PFS (ikke nået vs. 18,1 mdr., hazard ratio (HR) =0,5) i den primære publikation. Ved opdatering af studiet på ASH2018, hvor median follow-up er 27,8 mdr rapporteres median PFS for MPV-Dara på 32.2 mdr overfor 20,1 mdr for MPV; HR=0,51 (Dimopoulos, Blood 2018, ASH #156). Der rapporteres ikke forskel på OS. MPV-Dara er godkendt af EMA men blev i efteråret 2020 ikke godkendt af Medicinrådet som standardbehandling i Danmark.

Dara i kombination med Len-dex overfor Len-dex alene er undersøgt i Maya studiet. De første data præsenteredes ved ASH 2018 som late-breaking abstract. Kombinationen Dara-Len-dex medfører betydelig forlængelse af PFS1 i fht til len-dex alene (HR=0,5, P<0.01). Længere opfølgning og publikation afventes.

Vedligeholdelsesbehandling

Vedligeholdelsesbehandling med thalidomid 50-100 mg daglig efter afsluttet induktionsbehandling medførte forlænget PFS men ingen forskel i OS (39). Hos patienter med højrisiko cytogenetik observeredes faktisk forkortet overlevelse hos de patienter, som fik vedligeholdelse med thalidomid.

Vedligeholdelse med kombineret Bortezomib-Thalidomid forudgået af 4-stof induktionsbehandling med Melfalan-Prednison-Thalidomid-Bortezomib medførte forlænget PFS og OS sammenlignet med ingen vedligeholdelse (20,23). I studiet var kontrolgruppens induktionsbehandling med MPV dog også anderledes, og det er derfor uvist om den forbedrede PFS og OS kunne tilskrives vedligeholdelsesbehandlingen med bortezomib-thalidomid eller den mere intensive 4-stof induktionsbehandling.

Da thalidomid desuden er neurotoksik (30), kan vedligeholdelse med thalidomid ikke anbefales.

Vedligeholdelse med lenalidomid medfører markant forlænget PFS, men ikke forlænget OS (24).

Konklusionen på den nuværende viden er, at vedligeholdelses behandling med bortezomib eller thalidomid efter afsluttet induktions behandling ikke kan anbefales (anbefaling 10). Vedligeholdelses behandling (kontinuat behandling) med lenalidomid indgår som en etableret del af VRD- og Rev-dex regimerne, og betragtes derfor som veletableret (anbefaling 9).

Patientværdier og – præferencer

Ud fra klinisk erfaring, dialog med patientforeningen for myelomatose og gennemført patient-survey ved vi, at den helt store majoritet af patienter med nydiagnosticeret myelomatose ønsker den mest effektive behandling for sygdommen, også selvom der kan være væsentlige bivirkninger og gener til behandlingen. Patienterne udtrykker også fuld accept af kombinationsbehandling, som medfører behov for hyppigere fremmøde på sygehus.

Rationale

Myelomatose er en alvorlig kræftsygdom med høj morbiditet (knogledestruktioner, knoglebrud, nyresvigt, svigt af knoglemarv og immunforsvar) og risiko for tidlig død og forkortet levetid. Samtidig er sygdommen oftest følsom for behandling, især ved kombinationsbehandling. Fokus i anbefaling af primærbehandling har derfor været at anbefale den mest effektive behandling, dvs den behandling som mest størst sandsynlighed vil medføre hurtig behandlingseffekt og sygdomskontrol og dermed hurtig symptomlindring, forbedret patient-oplevet livskvalitet i fht. sygdomssymptomer og nedsat risiko for komplikationer uden samtidig at gå på kompromis med den mulige patient-oplevede toksicitet til behandling. Samtidig skal anbefalet valg af primærbehandling medføre størst sandsynlighed for langvarig sygdomskontrol (lang progressionsfri overlevelse) og længst mulig samlet overlevelse. Disse overvejelser er helt i overensstemmelse med patienternes værdier og præferencer, som omtalt i ovenstående afsnit.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser

Rehabilitering

- 18. Rehabilitering og genoptræning er muligt selv hos patienter med svær osteolyse hvis det foregår superviseret og individuelt tilpasset. Der skal derfor tages stilling til muligheden for rehabilitering og genoptræning, selv hos patienter med osteolytisk knoglesygdom. Træningen skal foregå superviseret og individuelt tilpasset (C).**
- 19. Der anbefales i øvrigt rehabiliterende indsats jf DMSGs retningslinje for "diagnostik og opfølgning af myelomatose" (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Træning har hos mange typer af kræft vist at have positiv effekt på blandt andet QoL, træthed, depression, knoglestyrke og immunforsvar. Meget få undersøgelser er dog udført på patienter med myelomatose. En årsag til dette kan være langt hovedparten af patienterne har osteolytiske knoglelæsioner og har en øget risiko for patologiske frakturer. Der pågår et dansk phd-studium, som netop undersøger værdien af fysisk træning hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Studiet inkluderer ældre patienter og patienter med osteolytisk knoglesygdom.

Et pilot studie fra 2013 på 37 patienter med myelomatose viser dog at udstrækningsøvelser, mobilitetsøvelser, aerobicøvelser og sågar vægt øvelser er muligt og sikkert hos denne gruppe (40). 20 ud af de 37 patienter havde multiple osteolyser og vedvarende smerter. Alle patienter fik lavet et individuelt træningsprogram der tog højde for placeringen af deres osteolyser. Ligeledes blev de vejledt af en fysioterapeut under træningen som bestod af en gradvis intensitets øgning af øvelserne. Ingen patienter oplevede bivirkninger herunder nye SRE under forsøget. Patienterne oplevede signifikant øget QoL, nedsat træthed og øget muskelkraft under

forsøget (40). Studiet er vigtigt da det viser at træning er muligt selv hos myelomatose patienter med udbredt osteolyse hvis det foregår individuelt og superviseret. Desværre er der fortsat meget sparsom litteratur på området. To review artikler på området konkludere at træning kan foregå sikkert, men at der fortsat kun er en begrænset mængde data til rådighed så der kan ikke give generelle anbefalinger om den optimale træningsmodalitet (41,42). Et randomiseret studie fra 2017 fandt dog ingen yderlig effekt af superviseret høj intensiv træning i forbindelse med stamcelle transplantation sammenlignet med vanlig behandling (43).

Patientværdier og – præferencer

Ved mødet med patienten i klinikken og ved dialogmøder med patientforeningen for myelomatose er et tilbagevendende tema fra patienten: Hvad kan jeg selv gøre? Hvor meget må jeg træne? Hvor meget må jeg løfte? Fra patienternes side er muligheden for genoptræning og anden rehabilitering således altid et vigtig tema.

Rationale

Ca 80% af de patienter som diagnosticeres med myelomatose har knoglekomplikationer ved diagnosen (knogledestruktioner, knoglebrud, smerter, invaliditet) og alle patienter kan blive påvirket alment under den indledende kræftbehandling, opleve vægttab, svind af muskelmasse, nervepåvirkning. Behovet for genoptræning og rehabilitering er derfor åbenlyst. Samtidig har der traditionelt været bekymring for, om f.eks. fysisk træning kunne gøre skade, specielt medføre øget risiko for knoglebrud. Behovet for evidens-baserede anbefalinger har derfor været primære fokus for nærværende retningslinje, samt for de mere uddybende anbefalinger og gennemgang af evidensen, som beskrevet i DMSG retningslinjen "*diagnostik og opfølgning af myelomatose*".

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser

4. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439696>; 2014; 15: e538-e548.
3. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *NEJM* 2011,365: 474-75.
4. Kastiris E, Terpos E, Mouloupoulos 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, Mouloupoulos 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(12):2402-3
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. Waxman A.J., Mick R., Garfall A.L., et al: Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. *Leukemia* 2015; 29: pp. 751-753
10. 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.
11. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008; 22: 414-423.
19. 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.
20. 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.
21. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*, 2010; 116: 4745-53.
22. 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.
23. 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.
24. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2012; 366: 1759-69.
25. 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.
26. 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.
27. 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; 34 (30):3609-3617.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. 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.*, 2017; 58(1):153-161.
32. Gentile M, Magarotto V, Offidani M, et al. 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.
33. 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.
34. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(9):1109-16.
35. Magarotto V, Brinchen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(9):1102-8.
36. 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.
37. 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.
38. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma *New England J Medicine*, 2018; 378(6): 518-528
39. 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.
40. Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, Jewell AP, Van Someren K, Stephens R, D'Sa SP, Yong KL. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. *BMC Cancer.* 2013 Jan 24;13:31
41. Smith L, McCourt O, Henrich M, Paton B, Yong K, Wardle J, Fisher A. Multiple myeloma and physical activity: a scoping review. *BMJ Open.* 2015 Nov 27;5(11)
42. Gan JH, Sim CY, Santorelli LA. The effectiveness of exercise programmes in patients with multiple myeloma: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Feb;98:275-89.
43. Persoon S, ChinAPaw MJM, Buffart LM, Liu RDK, Wijermans P, Koene HR, Minnema MC, Lugtenburg PJ, Marijt EWA, Brug J, Nollet F, Kersten MJ. Randomized controlled trial on the effects of a supervised high intensity exercise program in patients with a hematologic malignancy treated with autologous stem cell transplantation: Results from the EXIST study. *PLoS One.* 2017 Jul 20;12(7)
44. Lyman G, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO*, 2013, 31:2189-2204.

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje ”Diagnostik og behandling af myelomatose. Retningslinje 2017, Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG).

Litteratursøgning

Der er søgt efter systematiske reviews og metaanalyser via Cochrane, Pubmed via Medline og Embase. Der er herudover søgt efter primær litteratur via Pubmed og Medline fra 2000 frem til januar 2019 af kliniske studier, samt gennemgået referencelister fra primær litteratursøgestreng: Søgeord: ”multiple myeloma”, ”treatment”, ”first-line”, ”transplant ineligible”

Litteraturgennemgang

Retningslinjen er baseret på randomiserede fase 3 studier og systematiske reviews, hvor disse måtte foreligge. Evidensen er vurderet i relation til Oxford Levels of Evidence 2009; http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er primært formuleret af hovedforfatter Niels Abildgaard, dernæst tilrettet i konsensus i DMSG, dels ved 2 nationale retningslinjemøder i 2018 og dels gennem høringsfase, hvor anbefalingerne og retningslinjen har været rundsendt til de hæmatologiske afdelinger.

Interessentinvolvering

Retningslinjen er fremsendt til og godkendt af den multidisciplinære Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG) og de hæmatologiske afdelinger i 2018.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har efter færdiggørelse i angivne forfattergruppe været rundsendt i høring og til godkendelse af de hæmatologiske afdelinger i Danmark.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i retningslinjen vurderes at udløse betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Afgrænsningen af hvornår der bør startes behandling er under udvikling. Der pågår således flere studier af værdien af tidligere indsat behandling ved høj-risiko smoldering myelomatose. Betydningen af risikostratificeret eller individualiseret valg behandling er andre forskningsområder. Værdien af respons-evaluering med MRD og nyere billeddiagnostiske metoder, såsom FDG-PET/CT og helkrops diffusionsvægtet MR (DWI) er under udvikling og undersøges i flere pågående forskningsprotokoller.

Endelig pågår flere studier til afklaring af værdien af vedligeholdelses-behandling med nye lægemidler, herunder proteasom hæmmeren ixazomib og de monoklonale antistoffer daratumumab og isatuximab.

Forfattere

Niels Abildgaard, overlæge, professor, Odense Universitetshospital (primær forfatter) i samarbejde med DMSG retningslinjegruppe bestående af:

- Henrik Gregersen, overlæge, Aalborg Universitetshospital
- Robert Schou Pedersen, overlæge, Holstebro Sygehus
- Anja Klostergaard, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
- Niels Frost Andersen, overlæge, Aarhus Universitetshospital
- Trine Silkjær, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
- Torben Plesner, overlæge, professor, Sygehus Lillebælt, Vejle
- Per Trøllund Pedersen, overlæge, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
- Thomas Lund, overlæge, Odense Universitetshospital
- Charlotte Toftmann Hansen, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
- Lene Kongsgaard Nielsen, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
- Niels Emil Hermansen, afdelingslæge, Sjælland Universitetshospital, Roskilde
- Bo Amdi, overlæge, Sjælland Universitetshospital, Roskilde
- Carsten Helleberg, overlæge, Herlev Hospital
- Morten Salomo, overlæge, Rigshospitalet
- Annette Juul Vangsted, overlæge, Rigshospitalet

Interessekonflikter: Se venligst lægemiddelstyrelsen hjemmeside

6. Monitoreringsplan

Primærbehandling af myelomatose registreres i den nationale kvalitetsdatabase under RKKP, "Dansk Myelomatose Database", Da-My-Da.

Standarder og indikatorer

Fremtidig indikator: Given primær behandling hos nydiagnosticerede patienter med behandlingskrævende myelomatose, som ikke modtager højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Der udfærdiges tabel med given primærbehandling.

Standard: Det forventes på landsplan (og regionsplan), at 80% af denne patient gruppe modtager behandling med et af de anbefalede regimer, VRD, MPV eller Len-dex.

Plan for audit og feedback

Plan for audit og feedback: Hvis standard for indikator ikke er opfyldt på landsplan eller i sygehus region, vil dette blive fremhævet i DMSG årsrapport og bragt op ved DMSG halvårslige plenumøder og i DMSG retningslinje gruppe.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Retningslinjen er primært baseret på den tidligere, årligt reviderede evidens-baserede DMSG retningslinje ”diagnostik og behandling af myelomatose” fra 2017.

Dertil er der foretaget søgning efter systematiske reviews og metaanalyser via Cochrane, Pubmed via Medline og Embase.

Der er søgt efter primær litteratur via Pubmed og Medline fra 2000 frem til januar 2019 af kliniske studier, samt gennemgået referencelister fra primær litteratursøgning: Søgeord: “multiple myeloma”, “treatment”, “first-line”, “transplant ineligibile”

Bilag 2 – DMSG anbefaling for anti-thrombotisk profylakse under behandling med immunmodulerende lægemidler, ImiDs.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline 2013 (44) anbefaler at MM patienter behandlet med thalidomid, lenalidomid og pomalidomid i kombination med kemoterapi og/eller dexamethason behandles med lav-dosis acetylsalicylsyre (ASA) eller lav-molekylær heparin (LMWH). Lavrisiko patienter med ASA eller LMWH og højrisiko patienter med LMWH.

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)
- Underkstremitetsparese 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 LMWH 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 LMWH (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet. LMWH kan dog ændres til ASA efter 4-6 måneders behandling.

Kontraindikationer mod tromboseprofylakse med LMWH 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.