

Diagnostik og behandling af myelomatose

Retningslinje 2009
fra
Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund.....	3
2. Indledning	4
3. Klinisk præsentation	5
4. Diagnostik	7
Diagnostiske kriterier.....	7
Undersøgelser ved diagnosen.....	7
5. Prognostisering	10
Cytogenetiske abnormiteter	10
Internationalt prognostisk stadium (ISS)	10
6. Indikation for behandling.....	12
7. Monitorering af behandlingseffekt, responsvurdering og kriterier for recidiv	14
Responskriterier	14
Kriterier for recidiv og progression	15
8. Primær behandling	18
Yngre patienter egnet til højdosis kemoterapi	18
Ældre patienter ikke egnet til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte	20
9. Relapsbehandling	24
Gentagelse af primær behandling	24
Behandling med nyere stoffer	24
Thalidomid	25
Bortezomib	26
Lenalidomid	26
Kombinations behandling med nye stoffer og cytostatika.....	27
Refraktær sygdom	28
10. Behandling og profylakse af knoglesygdommen.....	30
Bisfosfonatbehandling	30
11. Strålebehandling.....	33
12. Vertebroplastik og kyphoplastik	35
13. Smertebehandling.....	38
14. Komplikationer	42
Nyreinsufficiens	42
Hyperviskositet	43
Perifer neuropati.....	43
Amyloidose	43
Venøs tromboemboli.....	44
Anæmi.....	44
Infektioner.....	44
15. Medullært tværsnitssyndrom.....	46

1. Baggrund

DMSG retningslinjer er udfærdiget af en arbejdsgruppe under DMSG. Retningslinjerne er evidensbaserede, har været gennemarbejdet under DMSG internatmøder og været i høring på samtlige hæmatologiske afdelinger i Danmark.

DMSG arbejdsgruppen for udfærdigelse af retningslinjerne er:

Overlæge Henrik Gregersen, Aalborg Sygehus

Afdelingslæge Niels Frost Andersen, Aarhus Sygehus

Overlæge Peter Gimsing, Rigshospitalet

Overlæge Niels Åge Tøffner Clausen, Herlev Sygehus

Overlæge Annette Vangsted, Roskilde Sygehus

Afdelingslæge Bo Amdi Jensen, Odense Universitetshospital

Overlæge Niels Abildgaard, Odense Universitetshospital

Retningslinjerne publiceres on-line på DMSG hjemmeside www.myeloma.dk og vil løbende blive revideret ved fremkomst af nye forskningsresultater. Retningslinjerne er opbygget i kapitler med selvstændige referencer. Inddelingen fremgår af indholdsfortegnelsen på næste 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. 300 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 ikke præcist kendt, men den Landsdækkende Danske Myelomatose Database vil i de kommende år give vigtige informationer herom.

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. 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 anbefales fra "International Myeloma Working Group" (1) (Tabel 1). Det er disse kriterier, som anvendes ved registrering af patienter i den Landsdækkende Myelomatose Database, som er en del af den fælles hæmatologiske database (Hæmobasen).

Diagnosen myelomatose baseres 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 (se senere afsnit om indikation for behandling).

Diagnostiske kriterier

Tabel 1. Diagnostiske kriterier for MGUS og myelomatose

MGUS	Asymptomatisk myelomatose	Symptomatisk myelomatose
M-komponent i serum af IgA/IgG type <30 g/L og Klonale plasmaceller i knoglemarv <10% og Ingen symptomer eller opfyldte "ROTI-kriterier" (tabel 4) og Ingen holdepunkter for anden B-celle sygdom, primær AL-amyloidose, eller let-kæde, tung-kæde eller immunglobulin-associeret vævsbeskadigelse*	M-komponent i serum af IgA/IgG type >30 g/L og/eller Klonale plasmaceller i knoglemarv >10% og Ingen symptomer eller opfyldte "ROTI-kriterier" (tabel 4)	M-komponent i serum og/eller urin uanset koncentration# og Klonale plasmaceller i knoglemarv uanset antal eller i histologisk biopsi fra tumor og Holdepunkt for myelomatose-relateret organ eller vævs-påvirkning = "ROTI-kriterier" (tabel 4)

*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) (2). 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.
 - Døgnurin creatinin clearance bestemmelse eller crom-EDTA-clearance bestemmelse overvejes.
- **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.
 - Evt. 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, evt. imprints af biopsi, marvaspirat (koagel) og knoglemarvsbiopsi (ex. ad modum Jamshidi) forsendes til morfologisk undersøgelse, herunder immunhistokemi for klonalitet (intra-cytoplasmatisk let-kæde restriktion).
- 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 celled immunfænotype og dermed efterfølgende mere sensitiv remissionsvurdering med hensyn til påvisning af minimal restsygdom (MRD)(3).
- Cytogenetiske undersøgelser er ikke nødvendig for diagnosen, men anbefales mhp. prognostisering (se næste afsnit).
- Evt. UL/CT-vejledt biopsi fra mistænkt myelom.
- Evt. biopsi fra relevant organ ved mistanke om amyloidose eller screening med abdominal fedtbiopsi.

Billeddiagnostik:

Røntgen af aksiale skelet (kranium, columna totalis, thorax, bækken, humeri, femora) **samt** af symptomatiske områder er standardundersøgelse for vurdering af tilstedeværende myelomatose induceret knoglesygdom (4).

Konventionelle røntgenundersøgelser har dog ikke den optimale sensitivitet og specielt kan vurderinger af thoraxskelet og pelvis volde vanskeligheder. CT scanning og MR-scanning har højere sensitivitet og anbefales ved mistanke om knoglefokus trods normal konventionel

røntgenundersøgelse (5). CT scanning har høj sensitivitet for afsløring af ossøs destruktion, og MR scanning kan bidrage med fremstilling af lokal myelomvækst, herunder også evt. ekstra-ossøs bløddelstumor.

Ved mistanke om tværsnitssyndrom bestilles akut MR scanning af columna totalis (6) og ved klinisk tværsnitssyndrom rekvireres akut ryg-kirurgisk tilsyn. Der anvendes CT scanning såfremt MR er kontraindiceret.

Andre billeddiagnostiske undersøgelser:

PET-CT scanning er en nyere undersøgelsesmodalitet, som tillader kombineret fremstilling af FDG-optagende tumorkomponent og tilstedeværende knogledestruktion. 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.

PET-CT undersøgelse har formentlig en betydelig fremtidig rolle i diagnostik og remissionsvurdering af patienter med myelomatose. Kliniske studier vil afklare den præcise rolle for PET-CT.

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 konventionel røntgenundersøgelse 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. 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. Rawstron, A.C., Orfao, A., Beksac, M., Bezdicikova, 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.
4. 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.
5. Lecouvet, F.E., Vande Berg, B.C., Malghem, J., and Maldague, B.E. Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma. *Semin.Musculoskelet.Radiol.*, 2001; 5: 43-55.
6. 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.

5. Prognostisering

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 cytogenetiske undersøgelser og FISH ved myelomatose, og disse anbefalinger kan ses på www.myeloma.dk.

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

Tabel 2: Cytogenetiske risiko stratifikationsparametre

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

* kun ved bekræftelse i metafaser

Udover at give en forbedret prognostisering, 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 endnu 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 > 35 g/l
II	S- β_2 mikroglobulin >3.5 mg/l, men <5.5 mg/l eller S-albumin < 35 g/l
III	Serum β_2 mikroglobulin > 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

En mindre del af nydiagnosticerede patienter har forhøjet LDH, hvilket er forbundet med en dårlig prognose (8).

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) 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. DMSG Årsrapport 2005-2007. www.myeloma.dk

6. Indikation for behandling

Når diagnosen er stillet skal det hurtigt afgøres, om der er indikation for start af specifik behandling. Dette afgøres ved hjælp af de såkaldte ROTI-kriterier (Related Organ and Tissue Impairment) (1), som med modifikationer fremgår af nedenstående tabel 4. Modifikationerne er besluttet i konsensus i DMSG.

Anbefalinger for start af myelomatosebehandling

Tabel 4. Modificerede ROTI-kriterier (Related Organ and Tissue Impairment) for behandlingsindikation af myelomatose (1)

Kliniske skadelige effekter af myelomatose*	
Anæmi	Symptomatisk anæmi (typisk Hb < 6,3 mmol/L) eller anden marvinsufficiens, som må tilskrives myelomatosen
Nyreinsufficiens	Forhøjet kreatinin, som må tilskrives myelomatosen
Knoglesygdom	Osteolytiske destruktions eller osteoporose med vertebral sammenfald. Ved uafklarede smerter vil MR, CT, evt. PET-CT ofte afklare underliggende knoglepatologi
Hyperkalkæmi	S-Ca-ion > 1,40 mmol/L (S-Calcium albumin-korrigeret > 2,75 mmol/L), som må tilskrives myelomatosen
Amyloidose	Påvist ved biopsi med amyloid- og kappa/lambda farvning
Hyperviskositet	Symptomatisk
Infektioner	Mere end to alvorlige bakterielle infektioner indenfor 12 måneder

*Såfremt der er tvivl om, hvorvidt ROTI-kriterierne er opfyldt vil knoglemarvsinfiltration på >30% tale for start af anti-myelom behandling.

ROTI-kriterierne gælder principielt også ved beslutning om genoptagelse af behandling ved recidiv efter remission, og ved progression efter stabil sygdom/plateaufase. I denne fase vil en individuel vurdering af hidtidig sygdomsforløb dog også være vigtig, ligesom stigningstakten i koncentrationen af M-komponenten. Kort fordoblingstid af M komponenten (< 2 måneder) taler for genindsættelse af anti-myelom behandling.

Anbefalinger ved smouldering myelomatose, hvor der ikke påbegyndes specifik behandling

Såfremt ROTI-kriterier ikke er opfyldt, bør patienten ikke påbegynde specifik behandling, men 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.

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.

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 5) (1). En præcis og nøjagtig kvantitativ metode til M-komponentbestemmelse er derfor nødvendig. Svind af M-komponent ved protein elektroforese bør konfirmeres ved immunfiksation.

Hos patienter med non-sekretorisk sygdom vil der være gevinst ved at følge behandlingseffekten med 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 immunoglobulin 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 (Bence Jones protein 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 5).

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

Flowcytometrisk undersøgelse af knoglemarven tillader mere sensitivt estimat af evt. minimal restsygdom (MRD) (3).

Hos patienter med non-sekretorisk sygdom hvor der heller ikke er abnorme frie lette kæder kan MR og PET-CT muligvis have værdi ved follow-up af patienterne. Hos disse patienter anbefales også hyppigere gennemført knoglemarvsundersøgelse, f.eks. hver 6. måned.

Rutinmæssig gentagelse af røntgen af skelettet er ikke evidensbaseret. Undersøgelsen er tidsmæssig ressourcekrævende, belastende for patienten, og forbundet med en ikke ubetydelig stråle-eksposition ved gentagne undersøgelser (4).

Responskriterier

Tabel 5. 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 ^b
Stringent CR (SCR)	SCR defineres som ovenfor plus normal serum FLC ratio og ingen klonale celler i knoglemarv ^b ved immunohistokemi eller immunfluorescence ^c

<i>Respons subkategori</i>	<i>Responskriterier</i> ^a
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
PR	≥ 50 % reduktion af serum M-komponent og reduktion i 24-timers urin M-komponent med ≥ 90 % eller til < 200 mg per 24 timer. 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. 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 plasma celle 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)	Tilfredsstiller 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 (konfirmerende måling); for CR, PR og SD kategorierne yderligere, at der ikke er påvist progression af tidligere kendte eller forekomst af nye knogleforandringer på eventuelle røntgen-undersøgelser. Røntgen af skelet kræves dog ikke gennemført for at tilfredsstill disse responskriterier.

^b Bekræftelse ved gentagelse af knoglemarvsundersøgelse er ikke krævet.

^c Tilstedeværelse eller fravær af klonale celler baseres på k/λ ratio. En abnorm k/λ ratio ved immunohistokemi og/eller immunofluorescence kræver et minimum af 100 plasma celler til analyse. En abnorm ratio, der reflekterer tilstedeværelsen af en abnorm klon er k/λ på $>4:1$ eller $<1:2$. Alternativt, kan fravær af klonale plasma celler baseres på undersøgelse af fænotypiske aberrante PC. Sensitivitetsgrænse er 10^{-3} (mindre end én aberrant PC blandt total 1000 PC). Eksempler på aberrante fænotyper omfatter: (1) $CD38^{+dim}$, $CD56^{+strong}$, $CD19^{-}$ og $CD45^{-}$; (2) $CD38^{+dim}$, $CD138^{+}$, $CD56^{++}$ og $CD28^{+}$; eller (3) $CD138^{+}$, $CD19^{-}$, $CD56^{++}$, $CD117^{+}$.

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 (5).

<i>Relaps type</i>	<i>Relaps kriterier</i>
<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: 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: $\geq 25\%$ stigning i forskellen mellem den involverede og ikke-involverede lette kæde i 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 (ROTI-kriterier), 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. Rawstron,A.C., Orfao,A., Beksac,M., Bezdicikova,L., Brooimans,R.A., Bumbea,H., Dalva,K., Fuhler,G., Gratama,J., Hose,D. et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*, 2008; 93: 431-438.
4. 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.
5. Report of the 2008 International Myeloma Workshop Consensus Panel I. Guidelines for the uniform reporting of clinical trials. www.mw-delhi09.com .

8. Primær behandling

Standardbehandlingen omfatter kemoterapi, evt. strålebehandling, profylakse mod knoglesygdom, anden understøttende behandling samt genoptræning.

Yngre patienter egnet til højdosis kemoterapi

Yngre patienter tilbydes højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT) med mindre der er kontraindikationer for dette (1,2). HDT kan overvejes hos patienter > 65 år uden betydende komorbiditet. Behandlingen omfatter 3 faser: Induktionsbehandling, perifer stamcellehøst og HDT. Induktionsbehandling består af ikke-stamcelletoksisk kemoterapi i kombination med binyrebarkhormon, og har traditionelt bestået af cyklofosamid-dexametason (CyDex) kure eller VAD (3).

I de seneste år er det vist i flere studier, at nye behandlingsmodaliteter med enten thalidomid, bortezomib eller lenalidomid i kombination med binyrebarkhormon og alkylerende cytostatika eller antracyklin er mere effektive som induktionsbehandling.

Det fransk fase 3 studium har vist, at bortezomib-dexamethason (Vel-Dex) sammenlignet med VAD forbedrer sygdomskontrol både før og efter HDT (4). Antallet af patienter som opnåede komplet respons eller meget godt partiel respons efter HDT blev øget fra hhv. 23,6% til 35% ($p=0,0056$), og fra 41,7% til 61,7% ($p<0,0001$). Den progression-fri overlevelse 2 år efter HDT var signifikant forbedret fra 60% i VAD-gruppen til 69% i Vel-Dex-gruppen ($p<0,05$).

Thalidomid-holdige kombinationsregimer er også vist mere effektive som induktionsbehandling end de traditionelle VAD-lignende regimer. I et hollandsk/tyisk fase 3 studium (5) var thalidomid, doxorubicin, dexamethason (TAD) mere effektivt end VAD mht. respons efter HDT. Antallet af patienter med komplet respons og meget godt partielt respons øgedes fra 32% i VAD-gruppen til 49% i TAD-gruppen ($p<0,001$). Studiet viste også forlænget progressions-fri overlevelse i TAD-gruppen. Et alternativt oralt induktionsregime er cyclofosamid, thalidomid og dexametason (CTD), som i et britisk case-kontrol studium også er fundet mere effektivt end konventionel kombinationskemoterapi (Cyklofosamid-VAD) (6).

Der foreligger ikke resultater af sammenlignende studier mellem thalidomid og Velcade-holdige regimer. Der er derimod foreløbige data fra studier, som rapporterer høje responsrater af regimer, som kombinerer bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTD) (7). De nye stoffer synes således overbevisende at forbedre sygdomskontrollen både før og efter HDT.

Inklusion af bortezomib eller thalidomid medfører imidlertid også risiko for bivirkninger, som normalt ikke ses ved CyDex-kure, herunder specielt perifer polyneuropathi. Hos en mindre del af patienter kan polyneuropathien være irreversibel og dermed have stor indflydelse på patienternes livskvalitet. Det er derfor vigtigt at være særlig opmærksom på neurotoxicitet under behandlingen med bortezomib eller thalidomid.

Efter induktionsbehandlingen opsamles patientens hæmatopoietiske stamceller efter forudgående kemoterapi priming og vækstoffaktor behandling (perifer stamcellehøst). Ved stamcellehøst stiles der mod at opsamle stamceller til mindst 2 transplantationer, hvilket indebærer at der opsamles minimum 2 x 2mill/kg stamceller for hver patient. HDT planlægges 3-4 uger efter stamcellehøst. Behandlingen kræver normalt indlæggelse i 2-3 uger.

Patienter med restsygdom efter første HDT og som har responderet på den første transplantation men ikke har opnået CR eller VGPR (very good partiel remission) kan tilbydes fornyet højdosis melfalan med stamcellestøtte 3-6 måneder efter første HDT, såfremt der er høstet nok stamceller (8). Effekten af dobbelt transplantation er dog omdiskuteret, idet rapporterede studier ikke har vist samstemmende resultater.

Vedligeholdelsesbehandling efter HDT er omdiskuteret og det anbefales at patienten deltager i protokollerede studier. Uden for protokol kan overvejes behandling med interferon eller thalidomid. Der stiles mod en dosis på α -interferon 5 MIE s. c. x 3 ugentlig (9) eller thalidomid 50 mg dagligt (10) med tromboseprofylakse (11).

Rekommandationer

Induktionsbehandling

Velcade-Dexamethason: (Evidens 1b/Grad A)

Dosis: Velcade $1,3 \text{ mg/m}^2$ x 1 i.v. dag 1, 4, 8 og 11
Dexametason 40 mg p.o. dag 1+2, dag 4+5, dag 8+9 samt dag 11+12.
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 behandling.

Cyklofosamid-Thalidomid-Dexamethason (Evidens 2a/Grad B)

Dosis: Cyklofosamid 500 mg p.o. dag 1, 8, 15
Dexametason 40 p.o. dag 1-4 og 12-15
Thalidomid 100 mg stigende til 200 mg dgl. afhængig af bivirkninger
Gentages hver 3 uge. I alt 3-4 serier.

Perifer stamcellehøst

Cyklofosamid priming

Dosis: Cyklofosamid 2 g/m^2 iv. med uroprotektion (uromitexan) + G-CSF og stamcellehøst

Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (Evidens 1a/Grad A)

Melfalan

Dosis: 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 .

Vedligeholdelsesbehandling

Der er ingen generel konsensus efter højdosis kemoterapi

Allogen og mini-transplantation

Kan overvejes i udvalgte tilfælde i henhold til retningslinierne fra DHS's transplantationsudvalg (www.hematology.dk).

Ældre patienter ikke egnet til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte

Hos ældre patienter er primær behandlingen peroral kombinationsbehandling med alkylende kemotabletter (melphalan eller cyklofosfamid), steroid (Prednisolon) og thalidomid. Det er vist i flere studier at ældre patienter har øget EFS og OS ved tillæg af thalidomid til MP behandlingen (MP-T) (12-14). Andre studier har ikke vist samme overbevisende resultat og dette beror formodentlig på at tillæg af thalidomid til behandlingen er forbundet med væsentlige bivirkninger og toksicitet, hvorfor behandlingen bør gives med forsigtighed hos svækkede.

MPT anbefales hos ældre patienter uden konkurrerende sygdomme og ved WHO performance status 0-3 for patienter < 75 år og WHO performance status 0-2 for pt. >75 år. Pt. bør have forebyggende behandling mod venøs tromboemboli (11). De øvrige patienter behandles med MP. Ved neutropeni < $1.0 \times 10^9/L$ eller trombocytopeni < $75 \times 10^9/L$, anbefales behandling med cyklofosfamid i stedet for melfalan, idet cyklofosfamid giver korterevarende myelosuppression.

Vedligeholdelsesbehandling med thalidomid kan overvejes, men værdien heraf er indtil videre uafklaret.

En randomiseret multicenter undersøgelse (VISTA-studiet) har vist forbedret EFS og OS hos ældre pt. ved tillæg af bortezomib til induktionsbehandlingen med MP (15). Denne behandling kan overvejes hos patienter med dårlige prognostika, herunder nyresvigt og advers cytogenetik. Behandlingen fordrer ambulant fremmøde til behandling 4 gange indenfor en 3 ugers periode og kan derfor være besværlig for ældre patienter.

Rekommandationer

Behandlingsvalg mellem MP, MP-T og MP-V afhænger af individuelle hensyn og prognostika. Hos ældre og svækkede patienter anbefales således forsigtighed med thalidomid og bortezomib (se tekst).

Melfalan + Prednisolon + thalidomid (MP-T) (Evidens 1b/styrke A)

Dosis: Melfalan 0,25 mg/kg (dog max 25 mg) p.o. dag 1-4.

Ved nyrepåvirkning reduceres dosis med 25 %.

Prednisolon 100 mg dag 1-4.

Thalidomid: 50 mg dgl. stigende til 200 mg dgl. Afhængig af bivirkninger.

Tromboseprofylakse i henhold til retningslinier.

Gentages hver 6. uge indtil maksimalt respons og opnået plateaufase i 3 mdr.

Dosismodifikation af melfalan:

Nadirværdier (3 uger efter kur):

Neutrofile > $2 \times 10^9/l$ og trombocytter > $120 \times 10^9/l$: Næste dosis øges med 25%.

Neutrofile < $0,5 \times 10^9/l$ eller trombocytter < $50 \times 10^9/l$: Næste dosis reduceres med 25%.

Før behandling:

Neutrofile < $1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter < $100 \times 10^9/l$:

Behandlingen udskydes 1 uge.

Melfalan + Prednisolon + bortezomib (MP-V) (Evidens 1b/styrke A)

Dosis:

Melfalan 0,25 mg/kg (dog max 25 mg) p.o. dag 1-4.
Ved nyrepåvirkning reduceres dosis med 25 %.
Prednisolon 100 mg dag 1-4.
Velcade 1,3 mg/m² x 1 i.v. dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32 ved serie 1-4, dernæst dag 1, 8, 22, 29 ved serie 5 til 9.
Gentages hver 6. uge i alt 9 gange.
Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling.

Cyklofosfamid + Prednisolon

Dosis:

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

eller

Cyklofosfamid 1 g/m² i. v. dag 1. og
Prednisolon 100 mg dag 1-4

Referencer

1. Attal,M., Harousseau,J.L., Stoppa,A.M., Sotto,J.J., Fuzibet,J.G., Rossi,J.F., Casassus,P., Maisonneuve,H., Facon,T., Ifrah,N., Payen,C., & Bataille,R. (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N.Engl.J.Med.*, **335**, 91-97.
2. Lenhoff,S., Hjorth,M., Holmberg,E., Turesson,I., Westin,J., Nielsen,J.L., Wisloff,F., Brinch,L., Carlson,K., Carlsson,M., Dahl,I.M., Gimsing,P., Hippe,E., Johnsen,H., Lamvik,J., Lofvenberg,E., Nesthus,I., & Rodjer,S. (2000) 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.*, **95**, 7-11.
3. Mellqvist, U.H., Mellqvist UH, Lenhoff S, Johnsen HE, Hjorth M, Holmberg E, Juliusson G, Tangen JM, Westin J; Nordic Myeloma Study Group. Cyclophosphamide plus dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a randomized comparison with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone. *Cancer*. 2008; 112: 129-35.
5. Lokhorst,H.M., Schmidt-Wolf,I., Sonneveld,P., van der,H.B., Martin,H., Barge,R., Bertsch,U., Schlenzka,J., Bos,G.M., Croockewit,S., Zweegman,S., Breitkreutz,I., Joosten,P., Scheid,C., Marwijk-Kooy,M., Salwender,H.J., van Oers,M.H., Schaafsma,R., Naumann,R., Sinnige,H., Blau,I., Delforge,M., de Weerd,O., Wijermans,P., Wittebol,S., Duersen,U., Vellenga,E., & Goldschmidt,H. (2008) Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica.*, **93**, 124-127.
4. Harousseau, J.L., Mathiot, C., M. Attal, G. Marit, D. Caillot, C. Hullin, T. Facon, I. Webb, H. Avet-Loiseau, P. Moreau (2008) Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous

stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8505).

6. Wu, P., Davies FE, Horton C, et al. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethason is an effective alternative to cyclophosphamide-vincristin-doxorubicin-methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case matched analysis. *Leuk. Lymphoma*, 2006, 47: 2335-38.
7. Cavo, M., Patriarca, F., Tacchetti, P., Galli, M., Perrone, G., Petrucci, M.T., Brioli, A., Bringhen, S., Pantani, L., Tosi, P., Crippa, C., Zamagni, E., Di Raimondo, F., Narni, F., Cellini, C., Ceccolini, M., Pescosta, N., Goldaniga, M.C., Montefusco, V., Callea, V., De Stefano, V., Caravita, T., Boccadoro, M., & Baccarani, M. (2007) Bortezomib (Velcade(R))-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) in Preparation for Autologous Stem-Cell (SC) Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). *ASH Annual Meeting Abstracts*, **110**, 73.
8. Attal, M., Harousseau, J.L., Facon, T., Guilhot, F., Doyen, C., Fuzibet, J.G., Monconduit, M., Hulin, C., Caillot, D., Bouabdallah, R., Voillat, L., Grosbois, B. & Bataille, R. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New Engl. J. Med.*, 2003; 349: 2495-2502.
9. 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. Abdelkefi, A., Ladeb, S., Torjman, L., Ben Othman, T., Lakhali, A., Ben Romdhane, N., El Omri, H., Elloumi, M., Belaaj, H., Jeddi, R., Aissaoui, L., Ksouri, H., Ben Hassen, A., Msadek, F., Saad, A., Hsaïri, M., boukef, k., Amouri, A., Louzir, H., Dellagi, K. & Ben Abdeladhim, A. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood*, 2008; 111: 1805-10
11. Palumbo, A., Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Richardson, P.G., San Miguel, J., Barlogie, B., Harousseau, J., Zonder, J.A., Cavo, M., Zangari, M., Attal, M., Belch, A., Knop, S., Joshua, D., Sezer, O., Ludwig, H., Vesole, D., Blade, J., Kyle, R., Westin, J., Weber, D., Bringhen, S., Niesvizky, R., Waage, A., Lilienfeld-Toal, M., Lonial, S., Morgan, G.J., Orłowski, R.Z., Shimizu, K., Anderson, K.C., Boccadoro, M., Durie, B.G., Sonneveld, P., & Hussein, M.A. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008; 22, 414-423.
12. Palumbo, A., Bringhen, S., Caravita, T., Merla, E., Capparella, V., Callea, V., Cangialosi, C., Grasso, M., Rossini, F., Galli, M., Catalano, L., Zamagni, E., Petrucci, M.T., De, S., V, Ceccarelli, M., Ambrosini, M.T., Avonto, I., Falco, P., Ciccone, G., Liberati, A.M., Musto, P., & Boccadoro, M. (2006) Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 367, 825-831.
13. Facon, T., Mary, J.Y., Hulin, C., Benboubker, L., Attal, M., Pegourie, B., Renaud, M., Harousseau, J.L., Guillerme, G., Chateleix, C., Dib, M., Voillat, L., Maisonneuve, H., Troncy, J., Dorvaux, V., Monconduit, M., Martin, C., Casassus, P., Jaubert, J., Jardel, H., Doyen, C., Kolb, B., Anglaret, B., grosbois, B., Yakoub-Agha, I., Mathiot, C. & Avet-Loiseau, H. 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.

14. Hulin, C., Facon, T., Rodon, P., Pegourie, B., Benboubker, L., Doyen, C., Dib, M., Guillermin, G., Salles, B., Eschard, J.P., Lenain, P., Casassus, P., Azais, I., Decaux, O., Garderet, L., Mathiot, C., Fontan, J., Lafon, I., Virion, J.M. & Moreau, P. 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.
15. San Miguel, J.F., Schlag, R., Khuageva, N.K., Dimopoulos, M.A., Shpilberg, O., Kropff, M., Spicka, I., Petrucci, M.T., Palumbo, A., Samoilova, O.S., Dmoszynska, A., Abdulkadyrov, K.M., Schots, R., Jiang, B., Mateos, M.V., Anderson, K.C., Esseltine, D.L., Liu, K., Cakana, A., van der Velde, H. & Richardson, P.G. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2008; 359: 906-17.

9. Relapsbehandling

Hos patienter med relaps af myelomatose foreligger en række behandlingsmuligheder fra en gentagelse af den primære behandling til valg af et andet regime. Beslutningen vil almindeligvis bygge på varigheden og graden af respons på primærbehandlingen og på hvilke stoffer som har været anvendt primært. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, der sammenligner de nyere behandlinger (thalidomid, bortezomib, lenalidomid) og dermed er den optimale rækkefølge uafklaret. Traditionelt har thalidomid haft plads som 2. linie behandling, efterfulgt af bortezomib og lenalidomid. Valg af behandling vil derfor bygge på lokale traditioner, og patientens symptomer eller komplikationer til tidligere behandling, som f.eks. perifer neuropati. Et generelt princip er dog, at patienterne i forløbet af sygdommen bør søges behandlet med hvert af de tre nyere stoffer.

Gentagelse af primær behandling

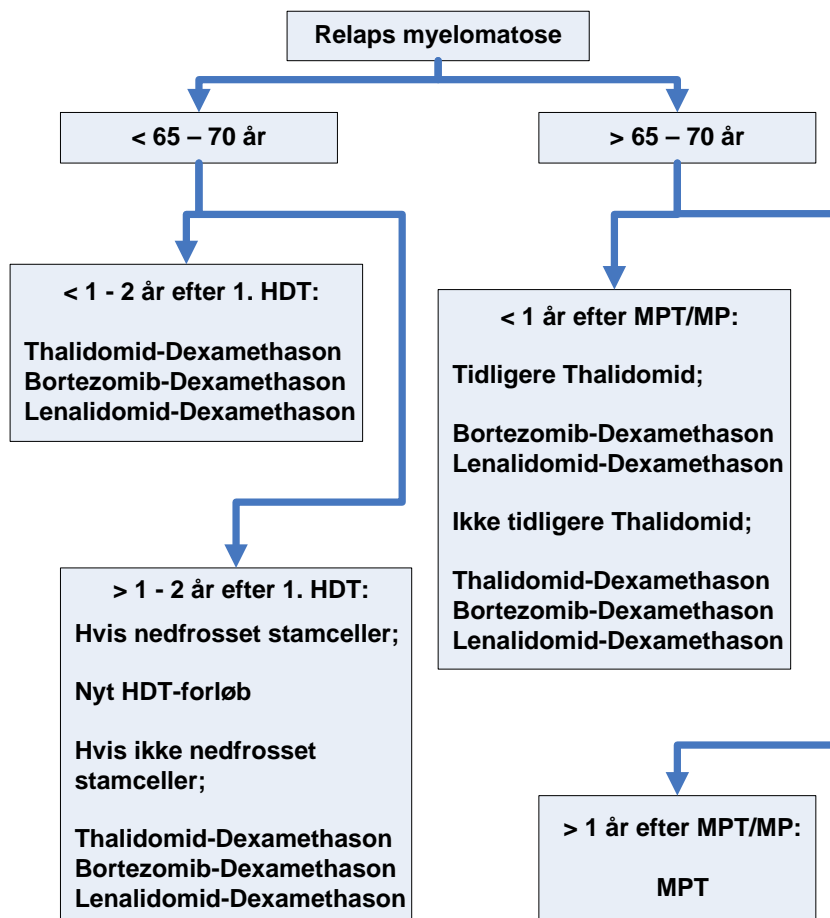
Patienter med sent relaps efter højdosisbehandling med stamcellestøtte (HDT) (>1-2 år) vil ofte opnå effekt af et nyt HDT forløb, men responset bliver sjældent så langvarigt som efter første HDT. Aktuelt er der ingen data omkring den optimale cytoreduktive behandling før 2. HDT, men det må overvejes at tage hensyn til patientens eventuelle cytogenetiske forandringer (se afsnit 4) (1). Konditioneringen er uændret melphalan.

Hos patienter med sent relaps efter behandling med peroral melphalan, prednison og thalidomid eller melphalan og prednison (> 1 år) vil behandling kunne genoptages.

Behandling med nyere stoffer

Tidligt relaps (< 1-2 år 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 MPT- eller MP-kure. Næste skridt hos disse patienter er behandling med et af de nyere stoffer.

Algoritme for behandling af myelomatose ved relaps



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.

De væsentligste bivirkninger er obstipation, træthed, hududslæt, perifer neuropati og risiko for venøs tromboemboli. Bivirkningerne vil i en del tilfælde medføre dosisreduktion og omkring en fjerdedel ophører med behandlingen p.g.a. bivirkninger (2). Thalidomid er på grund af alvorlig teratogen effekt omfattet af et risiko minimeringsprogram.

Fase II studier har vist øget effekt af thalidomid kombineret med dexamethason og fundet respons hos 47 – 55 % af patienter med relaps eller refraktær sygdom (3,4). En endnu ikke publiceret randomiseret undersøgelse fandt ens effekt af 100 mg og 400 mg thalidomid dagligt i kombination med dexamethason (5).

Thalidomid-Dexamethason (Evidens 2a/grad B)

Tabl. Thalidomid 50-100 mg dagligt til natten, dosis kan øges til 200 mg, i kombination med
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1-4

Behandling med Dexamethason gentages hver 2., 3. eller 4 uge.

Dosis af Dexamethason kan reduceres hos ældre samt ved respons.

Tromboseprofylakse i henhold til retningslinier (6)

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 og reducerer resistens mod kemoterapi via hæmning af aktiviteten af NFkappaB.

De væsentligste bivirkninger er træthed, kvalme, diare, nedsat appetit, forstoppelse, trombocytopeni og perifer neuropati. Dosisreduktion eller ophør med behandlingen er nødvendigt hos omkring 1/3 af patienterne p.g.a. bivirkninger.

Effekten af bortezomib hos patienter med relaps eller refraktær myelomatose er belyst i en randomiseret fase III undersøgelse (APEX-studiet), hvor behandling med bortezomib blev sammenlignet med højdosis dexamethason. Undersøgelsen fandt, at behandling med bortezomib medførte forlænget overlevelse (29,8 måneder versus 23,7 måneder), til trods for at 62 % af patienter primært behandlet med dexamethason krydsede over til behandling med bortezomib. Der var en højere responsrate (⊆ partielt respons) (43% versus 18%), højere hyppighed af komplet respons (9% versus <1%) og længere median tid til progression (6,2 måneder versus 3,5 måneder). Median tid til respons var ens for de to regimer 1,4 måneder (7,8).

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% (9). Brug af dexamethason er derfor i dag standard ved behandling med bortezomib.

Bortezomib-Dexamethason (Evidens 1b/grad A)

I.v. Bortezomib 1,3 mg/m² dag 1, 4, 8 og 11; i kombination med
Tabl. Dexamethason 20 mg dagl. på dagene 1+2, 4+5, 8+9 og 11+12

Kurene gentages hver 3. uge. OBS dosisreduktion af bortezomib ved perifer neuropati eller svær trombocytopeni.

Ved manglende respons bør behandlingen ophøre efter 2 serier. I tilfælde af komplet remission gives yderligere to kure. Typisk op til 8 kure.

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

Lenalidomid

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

De væsentligste bivirkninger er neutropeni, trombocytopeni, anæmi, træthed og venøs thromboemboli.

To randomiserede fase III, placebokontrolleret studier har sammenlignet lenalidomid + dexamethason med placebo + dexamethason hos patienter med relaps af myelomatose (10,11). Begge undersøgelser viste højere responsrater (\geq PR) ($\approx 60\%$ mod $\approx 20\%$), og forlænget varighed af respons (median ≈ 11 mod ≈ 5 måneder) hos patienter behandlet med lenalidomid.

Undersøgelserne fandt ingen forskel i respons for patienter tidligere behandlet med thalidomid. Behandling med lenalidomid medførte en forlængelse af median overlevelse fra omkring 20 til 30 måneder.

Studierne anvender store doser dexamethason, hvilke ofte kan være toksisk og medføre øget risiko for infektioner. Lenalidomid i kombination med lav-dosis dexamethason, hvor dexamethason kun gives som 40 mg x 1 ugentlig (low-dex) har hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose vist bedre OS og PFS end traditionel dexamethason (high-dose dexamethason) behandling (12), men tilsvarende data findes ikke for patienter med relaps. Det er dog nærliggende at antage, at denne behandling også med fordel vil kunne anvendes til relapspatienter.

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

Lenalidomid-Dexamethason (Evidens 1b/styrke 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.

Lenalidomid-low dose dexamethason (Evidens 4/styrke C)

Tabl. Lenalidomid 25 mg dag 1-21; i kombination med

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

Behandlingen gentages hver 4. uge.

Tromboseprofylakse i henhold til retningslinier (6)

Kombinations behandling med nye stoffer og cytostatika

Der foreligger en række fase II studier, der har vist øget effekt af thalidomid i kombination med forskellige præparater blandt andet cyklofosamid, bortezomib og liposomt doxorubicin (4). Behandlingen med Thalidomid-Dexamethason kan enten primært eller ved utilstrækkeligt respons suppleres med tablet cyklofosamid 50-100 mg dagligt.

Kombinationen af bortezomib og liposomt doxorubicin har i en fase III undersøgelse vist forlængelse af tid til progression (9,3 måneder versus 6,5 måneder) i forhold til monoterapi med bortezomib (13). Fase II undersøgelser har vist effekt af bortezomib i kombinationsregimer med blandet andet cyklofosamid, thalidomid og melphalan (for oversigt 14; 15, 16). Ved relaps efter behandling med bortezomib og dexamethason kan en gentagelse af behandlingen overvejes, eventuel med supplerende cyklofosamid 500 mg på dag 1, 8 og 15.

En mindre retrospektiv patientserie viste betydelig effekt af kombinationen lenalidomid, cyclophosphamid og dexamethason med respons (\geq PR) hos 65 % af tidligere tungt behandlede patienter (17). Neutropeni var dog en væsentlig bivirkning, der nødvendiggjorde senere dosisreduktion af cyklofosamid og behandling med G-CSF hos omkring halvdelen af patienterne.

Refraktær sygdom

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

Referencer:

1. Sagaster V, Ludwig H, Kaufmann H, Odelga V, Zojer N, Ackermann J, Küenburg E, Wieser R, Zielinski C, Drach J. Bortezomib in relapsed multiple myeloma: response rates and duration of response are independent of a chromosome 13q-deletion. *Leukemia*, 2007; 21: 164-8.
2. Offidani M, Corvatta L, Marconi M, Malerba L, Mele A, Olivieri A, Brunori M, Catarini M, Candela M, Capelli D, Montanari M, Rupoli S, Leoni P. Common and rare side-effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy. *Eur J Haematol*, 2004; 72: 403-409.
3. Prince HM, Schenkel B, Mileschkin L. An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2007; 48: 46-55.
4. Mazumder A, Jagannath S. Thalidomide and lenalidomide in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006; 19: 769-780.
5. Yakoub-Agha, C. Doyen, C. Hulin, G. Marit, L. Voillat, B. Grosbois, J. Harousseau, C. Duguet, R. Zerbib, T. Facon, J. Mary. A multicenter prospective randomized study testing non-inferiority of thalidomide 100 mg/day as compared with 400 mg/day in patients with refractory/relapsed multiple myeloma: Results of the final analysis of the IFM 01-02 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7520
6. Palumbo, A., Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Richardson, P.G., San Miguel, J., Barlogie, B., Harousseau, J., Zonder, J.A., Cavo, M., Zangari, M., Attal, M., Belch, A., Knop, S., Joshua, D., Sezer, O., Ludwig, H., Vesole, D., Blade, J., Kyle, R., Westin, J., Weber, D., Brinchen, S., Niesvizky, R., Waage, A., Liliensfeldt, M., Lonial, S., Morgan, G.J., Orłowski, R.Z., Shimizu, K., Anderson, K.C., Boccadoro, M., Durie, B.G., Sonneveld, P., & Hussein, M.A. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008; 22, 414-423.
7. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Miguel JS, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Alsina M, Rajkumar SV, Lacy M, Jakubowiak A, Dalton W, Boral A, Esseltine DL, Schenkein D, Anderson KC. 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.
8. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2487-2498.
9. 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.
10. Weber DM et al, Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America, *N Engl J Med*, 2007; 357: 2133-42.

11. Dimopoulos M et al, Lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma, *N Engl J Med*, 2007; 357: 2123-32.
12. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M, Abonour R, Siegel D, Greipp P. A randomised trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood (ASH annual meeting abstracts)*, 2007; 110: A74.
13. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, San Miguel J, Robak T, Dmoszynska A, Horvath N, Spicka I, Sutherland HJ, Suvorov AN, Zhuang SH, Parekh T, Xiu L, Yuan Z, Rackoff W, Harousseau JL. 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. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3892-3901.
14. Richardson P, Mitsiades C, Schlossman R, Ghobrial I, Hideshima T, Chauhan D, Munshi N, Anderson K. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 317-323.
15. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, Pugno P, Pescosta N, Callea V, Cangialosi C, Caravita T, Morabito F, Musto P, Bringhen S, Falco P, Avonto I, Cavallo F, Boccadoro M; Italian Multiple Myeloma Network; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood*, 2007; 109: 2767-72.
16. Kropff MH, Lang N, Bisping G, Domine N, Innig G, Hentrich M, Mitterer M, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 122: 607-16.
17. Morgan GJ, Lenalidomide (revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol*, 2007; 137: 268-269.

10. Behandling og profylakse af knoglesygdommen

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

Knogleinvolveringen er resultatet af en ubalance mellem osteoblast- og osteoklastaktivitet induceret af øget rekruttering og aktivitet af osteoklasterne samtidig med en hæmning af osteoblasterne direkte og indirekte formidlet 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 10 og 11)
- Normalisering af den ovennævnte ubalance ved remissions inducerende behandling af myelomatosen (se afsnit 7 og 8) og ved direkte hæmning af osteoklast aktiviteten med bisfosfonater. Indtil videre findes ingen behandling som direkte ophæver osteoblasthæmningen.
- Symptomlindrende smertebehandling (se afsnit 12)

Bisfosfonatbehandling

Profylaktisk behandling med bisfosfonater har dokumenteret effekt dels i placebokontrollerede undersøgelser omfattende både patienter med nydiagnosticeret 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) og månedlig 30 mg intravenøs pamidronat er ligeså effektiv som 90 mg (5). Især de nitrogenholdige bisfosfonater pamidronat og zoledronsyre er nefrotoksiske og øger risikoen for osteonekrose af kæben ved længerevarende forbrug. Derfor stræbes efter at anvende den lavest effektive dosis nitrogenholdige bisfosfonater. Traditionelt anbefales i Danmark ikke peroral bisfosfonat profylakse på grund risiko for øvre dyspepsi og manglende compliance.

Nydiagnosticeret myelomatose (Evidens 1b/grad A):

- Inf. pamidronat 30 mg over ½-1 time hver 4. uge i 2 år (ved VGPR eller bedre efter HDT måske kun ½ år efter HDT)

Smouldering myeloma eller MGUS (6) (Evidens 4/grad C)

- Ingen indikation for profylaktisk bisfosfonatbehandling

Relaps/progressiv sygdom (Evidens 4/grad C)

- Behandlingen med pamidronat genoptages

Behandling styret af skelet 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 $> 45 \mu\text{mol/l}$ eller S-kreatinin $> 125 \mu\text{mol/l}$ efter en normal baseline kreatinin forlænges infusionstiden til 2 timer.

Ved yderligere stigning pauseres pamidronatbehandlingen.

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

Bisfosfonat-associeret osteonekrose af kæben (BON)

Osteonekrose af kæben ses med stigende hyppighed efter langvarig behandling med zoledronsyre (> 9 mdr. behandling) og pamidronatbehandling (12-24 mdr.) og sjældent efter clodronat behandling. BON kan optræde spontant, men vil hyppigt være forudgået af et kirurgisk indgreb (tandekstraktion eller rodbehandling/infektion).

Rekommandationer til forebyggelse af bisfosfonat-associeret osteonekrose af kæben

(Evidensniveau 4/grad C):

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

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, RANK-L antistof, 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, fayers P, Turesson I, Wisløff F. Randomised study on prophylactic pamidronate 30 mg vs. 90 mg in multiple myeloma. *Blood* (ASH annual meeting abstracts), 2007; 110; A533.
6. 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.

11. 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. ½ 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 osteolyse af > 50 % af compacta. 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.

Rekommandationer:

1. Isoleret plasmacytom: Kurativ intenderet 40-50 Gy, fraktioneret med 2 Gy x 20-25. Max 40 Gy ved involvering af medulla spinalis (grad A).
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.

12. 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 frakturmerter. 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 (1-6). 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.

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) findes 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%). En del af studierne, der beskriver de nævnte komplikationer er fra en tid, hvor man gjorde sig basale erfaringer omkring vertebroplastik og operationsteknik m.m. Erfaringen fra de ortopædkirurgiske afdelinger på Rigshospitalet og Odense Universitetshospital med foreløbig mere end 600 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).

Aktuelt (2009) pågår to store randomiserede multicenter-studier med myelomatosepatienter, der behandles med kyphoplastik vs. konservativ behandling: *FREE* i Europa og *CAFE* i USA/Europa.

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 (7).

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 bløddelstumor 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
- Patient yngre end 40 år
- Fraktur med bløddelsmyelom

Vertebroplastik af cervikale columna

Enkelte studier med et mindre antal patienter foreligger (8,9). Adgangen er lateralt fra og kanylen med cement stikkes direkte ind i vertebrale corpora. I et studie med 1 års opfølgning beskrives signifikant reduceret smerte og vedvarende stabilisering af corpora. Enkelte tilfælde med asymptomatisk lækage af cement (8).

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. Dudeney S., Lieberman IH., Reinhardt MK., Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20: 2382-87.

6. James R. Berenson, John B Tillman, Mohamad A. Hussein, Robert Pflugmacher, Peter Jarzem, Sami Elmoufti, and Frank D Vrionis. Balloon Kyphoplasty Improves Both Roland-Morris Disability Scores and Bone Pain among Cancer Patients with Vertebral Compression Fractures: Interim Analysis of Results from a Phase IV Randomised Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008; 112: 3695.
7. Hussein MA et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia*, 2008; 22: 1479-84.
8. 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.
9. Rodriguez-Catarino et al. Percutaneous vertebroplasty at C2: case report of a patient with multiple myeloma and a literature review. *Eur Spine J*, 2006.

13. 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.

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. Anbefalingerne retter sig både mod disse patienter og patienter med mere komplicerede smerteproblemer. Vertebroplastik/kyphoplastik overvejes i tilfælde med svære smerter relateret til vertebralt sammenfald.

Herudover forekommer neuropatiske smerter ikke sjældent hos patienter med myelomatose som led i sygdomsrelateret polyneuropati (M-komponent-associeret, amyloidose, POEMS) eller som komplikation til modtaget neurotoksik behandling, f.eks. behandling med proteasomhæmmer eller thalidomid, eller som post-herpetiske smerter efter tilfælde af herpes zoster. Neuropatiske smerter er derfor ofte en betydende komponent af patienternes samlede smerteproblematik.

Herudover kan der selvfølgelig hos myelomatose patienten forekomme smerter af anden genese, herunder viscerale smerter, som håndteres på vanlig vis.

Oversigt over behandlingsmodaliteter

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

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.

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: Højdosering 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 potentielle interaktioner med patientens øvrige medicineringer og individuelt observerede bivirkninger. Med hensyn til dosering af de enkelte præparater 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	1) Nortriptylin, Amitriptylin 2) Gabapentin, Carbamazepin 3) Pregabalin Punkt 2 og 3 kan evt. suppleres med SSRI (efexor, citalopram).
Moderate smerter	Morfin (obs ikke ved nyresvigt) Oxycodon Fentanylplaster	Suppler med Metadon, Tramadol Steroider?
Stærke smerter	Steroidpuls? Strålebehandling? Suppler med Metadon?	Ketamin
Intraktable smerter	Opioid rotation? (se nedenfor) Invasive metoder? (s.c. smertepumpe, epidural, spinal)	

Neuropatiske smerter

Idet neuropatiske smerter er hyppigt forekommende og ofte er undervurderede og/eller underbehandlede, følger her en praktisk vejledning i farmakologisk behandling heraf (2-5):

1. Tricykliske antidepressiva: Nortriptylin giver mindre sedation end amitriptylin og imipramin. Sidstnævnte kan med fordel benyttes til natten. Dosisanbefaling: 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. 100 mg/dag \geq 65 år. Indgå 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 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. Punkt 2 og 3 kan evt. suppleres med SSRI (efexor, citalopram).
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.

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 (6) 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 skal kun være vejledende (7).

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. Dispenzieri et al. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2005; 18: 673–688.
3. Dworkin et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain, 2007; 132: 237–251.
4. Gilron et al. Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. N Engl J Med 2005; 352:1324-34.
5. IRF Farmakoterapi ved neuropatiske smerter. IRF, Nr. 10, 2005. www.irf.dk
6. Silberman. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders Hematol Oncol 2008; 26: 55–65.
7. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability (review), the Cochrane Collaboration. The Cochrane Library, 2006, Issue 3.
8. Pereira J., Lawlor P et al: Equianalgesic Dose Ratio. Journal of Pain Symptom Management, 2001; 22: (2).

14. 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, indebærer risiko for invaliditet og kan i nogle tilfælde være livstruende.

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 proximale tubuli (myelomnyrer) eller i glomeruli (amyloidose), hvor udløsende faktorer til den akutte nyreinsufficiens kan være dehydrering, hyperkalkæmi, infektioner, hyperurikæmi, hyperviskositet, røntgenkontrastmidler og potentielt nefrotoksiske farmaka som NSAID og aminoglykosider (1, 2).

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 myelomatosen, er der behov for hurtig kontrol af produktionen af frie lette kæder. 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 (3). 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, men der pågår et UK-Myeloma studie til afklaring af dette (CANADISK STUDIE). Ligeledes pågår der en prospektiv randomiseret europæisk undersøgelse (EuLite) af effekten af fjernelse af frie lette kæder fra plasma med "Gambro HCO 1100" hæmodialysefiltre.

Kemoterapi ved nyreinsufficiens: Melphalan elimineres renalt og dosis bør reduceres ved nyreinsufficiens (4). 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.

Hos en del af patienterne er nyreinsufficiensen fremadskridende og irreversibel og 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-komponentrelateret 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 vincristin, thalidomid og bortezomib kan være medvirkende faktorer. 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)

Amyloidose

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

Venøs tromboemboli

Myelomatose medfører en øget risiko for venøs thromboemboli. Risikoen øges ved brug af de immunmodulerende stoffer thalidomid og lenalidomid. For thalidomids vedkommende er risikoen for thrombose formentlig ganske beskeden ved monoterapi, men øges ved kombination med steroid, og især med antracykliner, hvor DVT i enkelte serier er rapporteret hos op mod 30 % af patienterne. Risiko for venøs tromboemboli er størst i forbindelse med høj aktivitet i myelomatosen. I modsætning til tromboseprofylakse generelt synes acetylsalicylsyre at have en profylaktisk effekt hos myelomatosepatienter. Flere patientserier tyder på, at lav molekylært heparin udgør en effektiv tromboseprofylakse.

International Myeloma Working Group anbefaler aktuelt brug af tromboseprofylakse til nydiagnostiserede myelomatose patienter, der behandles med thalidomid eller lenalidomid i kombination med steroid, erythropoietin eller kemoterapi. Patienter uden eller med kun en risikofaktor for tromboemboli kan behandles med acetylsalicylsyre, mens patienter med flere risikofaktorer bør behandles med lavmolekylært heparin i profylaksedosis (5).

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 erythropoitin overvejes (6,7).

Infektioner

Patienter med myelomatose har øget forekomst af infektioner, hvilket bl.a. kan tilskrives den ledsagende humorale immundefekt.

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 (8,9).

Hos patienter med gentagne infektioner især forårsaget af kapselbærende bakterier og verificeret hypogammaglobulinæmi kan profylaktisk immunglobulinsubstitution overvejes. Det nedsætter risikoen for gentagne infektioner men påvirker ikke overlevelsen (10).

Hos udvalgte patienter kan antibakteriel eller antiviral profylakse være relevant (11).

Referencer:

1. Bladé J, Rosiñol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005; 18: 635-52.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008; 22: 414-23.
6. Hedenus,M., Adriansson,M., San Miguel,J., Kramer,M.H., Schipperus,M.R., Juvonen,E., Taylor,K., Belch,A., Altes,A., Martinelli,G., Watson,D., Matcham,J., Rossi,G., Littlewood,T.J., & Darbepoetin,A. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Haematology*, 2003; 122: 394-403.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

15. 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.

Referencer:

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.