Knoglesygdom ved myelomatose

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
20. december 2024 (DMSG)
Administrativ godkendelse
16. januar 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 20. december 2026

INDEKSERING
Myelomatose, knoglesygdom, DSMG

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Litteratur- og evidensgennemgang	Retningslinjen er udarbejdet som en opdatering af den tidligere retningslinje "Knoglesygdom ved Myelomatose" version 2 af 2021. Denne version 3.0 er ligeledes udarbejdet i samarbejde med Dansk Selskab for Oral og Maxillofacial Kirurgi (DSOMK). Rehabilitering er flyttet ud af retningslinjen og skal have sin egen selvstændige retningslinje Denne version 3.0 af retningslinjen er suppleret med en opdateret litteratursøgning, se bilag 1. Søgningen er gennemført 3.kvartal 2024. Dder er foretaget en søgning på Pubmed med søgetermerne "multiple myeloma" and "bone", "multiple myeloma" and "bisphosphonates", "multiple myeloma" and "zoledronic acid", "multiple myeloma" and "denosumab", "multiple myeloma" and "kyphoplastic", "multiple myeloma" and "vertebroplastic", Abstract er læst tilbage 6 år I tiden. Relevante studier er derefter gennemlæst I fuld tekst. Da denne retningslinje bygger videre på en allerede eksisterende retningslinje er kun er kun studier fra 2021 og fremefter graderet ud fra oxfordskalaen. Efter gennemlæsning af disse artikler er der foretaget yderligt opslag baseret på relevante referencer i artiklerne. Alle identificerede abstract er læst tilbage 6 år I tiden. Relevante studier er derefter gennemlæst I fuld tekst.af en overlæge udpeget af DMSG. Forslag til hvilke artikler atikler der skal danne grundlag for anbefalingen er derefter udsendt til alle medlemmer af DMSG. Forslag til retningslinje er ligeledes rundsendt. Evidensen er vurderet i relation til Oxford 2009 efter http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Referencer	Opdateret referenceliste
Litteratursøgning	Opdateret litteratursøgning
Bilag	Opdateret søgestreng

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Screening 4
Behandling 4
Håndtering af hyppigste bivirkninger ved knoglestyrkende behandling (MRONJ, nyresvigt). 5
2. Introduktion 6
3. Grundlag 7
Screening 7
Behandling 8
Håndtering af hyppigste bivirkninger ved knoglestyrkende behandling (MRONJ, nyresvigt) 10
4. Referencer 13
5. Metode 16
6. Monitorering 19
7. Bilag 20
8. Om denne kliniske retningslinje 21

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening

1. **Alle nydiagnosticerede patienter med myelomatose bør have udført lavdosis CT af skelettet alternativt PET-CT til påvisning af osteolytiske læsioner (B)**

2. **Ved mistanke om tilbagefald af sygdom skal der udføres ny billeddiagnostik (A)**

Behandling

3. **Zoledronsyre 1 gang hver 4 uge anbefales til alle patienter med behandlings krævende myelomatose, uanset om der er osteolytiske læsioner på diagnosetidspunktet. Behandlingen justeres afhængigt af nyrefunktionen (A) Behandlingen kan overvejes i op til 4 år men intervallet mellem hver infusion kan evt. øges til hver 3 måned efter 2 års månedlig behandling med zoledronsyre (D)**

4. **Hos patienter med osteolytiske læsioner hvor nyrefunktionen ikke tillader zoledronsyre anbefales i stedet denosumab (A)**

5. **Hvis nyrefunktionen bedres overvejes skift fra denosumab til zoledronsyre for at undgå rebound fænomen (D)**

6. **Intet sikkert kan siges om knoglestyrkende behandling ud over to år men gevinsten virker størst hos patienter der ikke har opnået CR (B*)**

7. **Zoledronsyre er ikke indiceret til patienter med MGUS eller smouldering myelomatose (A)**

8. **Behandling med bisfosfonat bør genoptages ved (biokemisk) recidiv af behandlings krævende myelomatose(A)**

9. **Vertebro- og kyphoplastik medfører signifikant, umiddelbar og vedvarende smertelindring hos nogle patienter med vertebrale sammenfald (A)**

10. **Hos pateinter med invaliderende mobiliseringshindrende smerter bør vertebro- og kyphoplastik overvejes tidligt i forløbet (D)**

11. **Hos patienter med persisterende smerter trods optimal behandling med non-kirurgiske tiltag bør vertebro- eller kyphoplastik overvejes (D)**

12. Inden henvisning til vertebro- eller kyphoplastik bør der foreligge en MR scanning med STIR sekvens for at udelukke tumorinfiltration og vurdere risikoen for indgrebet (D)

Håndtering af hyppigste bivirkninger ved knoglestyrkende behandling (MRONJ, nyresvigt).

13. Før opstart af behandling, medmindre indikationen er hyperkalkæmi, bør patienten henvises til kæbekirurgisk/tandlæge vurdering med henblik på sanering af truende foci, og modtage information om fremtidig tandhygiejne (B)

14. Under behandling bør/skal patienten opfordres til at få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Kirurgiske indgreb i munden bør i vides muligt omfang undgås, og foregå i samråd med en kæbekirurgisk afdeling. Hvis indgreb findes nødvendig, bør der gives profylaktisk antibiotika (B)

15. Behandlingspause af antiresorptiv medicin inden kæbekirurgiske indgreb kan overvejes, ligeledes bør seponering af antiresorptiv medicin overvejes hvis Medicinsk relateret osteonekrose af kæberne (MRONJ) opstår (C)

16. Hvis der er mistanke om MRONJ bør patienten henvises til kæbekirurgisk afdeling (D)

2. Introduktion

Myelomatose er den sygdom hvor osteolytiske læsioner er hyppigst forekommende. Allerede på diagnosetidspunktet har 80% af patienterne patologisk knoglestruktur (1). En dansk undersøgelse har fundet at myelomatose patienter er den gruppe af alle hæmatologiske patienter der har den største forekomst af symptomer som reducerede deres livskvalitet (2). De hyppigst forekomne syptomer hos patienterne er træthed og smerter (3).

Denne retningslinje beskæftiger sig primært med behandling af knoglesygdommen ved myelomatose, herunder brug af bisfosfonater og vertebroplastik. Rehabilitering behandles ikke i 3 version da en selvstændig retningslinje er dedikeret til dette. For behandling af grundsygdommen, strålebehandling, samt generel smertebehandling henvises ligeledes til andre retningslinjer.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret af behandling knoglesygdom hos myelomatose patienter af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Retningslinjen dækker alle patienter diagnosticeret med myelomatose.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er hospitalslæger primært ansat på hæmatologiske afdelinger samt specialtandlæger ansat på kæbekirurgiske afdelinger. Retningslinjen er skrevet i samarbejde med en repræsentant fra Dansk Selskab for Oral og Maxillofacial Kirurgi (DSOMK).

3. Grundlag

Screening

1. **Alle nydiagnosticerede patienter med myelomatose bør have udført lavdosis CT af skelettet alternativt PET-CT til påvisning af osteolytiske læsioner (B)**

2. **Ved mistanke om tilbagefald af sygdom skal der udføres ny billeddiagnostik (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Lavdosis CT-scanning af skelettet anbefales som standard til påvisning af myelomatose induceret knoglesygdom. Undersøgelsen skal inkludere humeri og femora, eller kan udføres af kranium og trunkale skelet med supplerende konventionel røntgen af humeri og femora. CT eller røntgen af antibrachii og crurae er ikke standard, men udføres ved symptomer. Sikker osteolytisk læsion defineres som læsion > 5 mm. Ved isoleret fund af osteopene vertebrale sammenfald anbefales supplerende MR til påvisning af patologisk marvinfiltration, idet osteopeni og sammenfald evt. kan skyldes benign osteoporose og ikke myelomatose (4)[1b].

Som alternativ til lav dosis CT scanning kan 18F-FDG PET CT anvendes. Undersøgelsen har en sensitivitet på 80-100 % og kan bruges diagnostisk, ved mistanke om ny sygdomsaktivitet, til vurdering af respons på behandling og dokumentere evt. ekstramedulær sygdom (5, 6).
Ifl. Magnolia studie ved rutinemæssig gentagelse af helkrops CT 0,12,24,30,36,42,48 måneder efter diagnose, progressiv knoglesygdom (PBD) blev defineret ≥25 % stigning i størrelsen af eksisterende osteolytiske læsioner eller nye osteolytiske læsioner (begge mindst 10 mm stigning/diameter), frakturer, spontane frakturer eller læsioner, der kræver strålebehandling eller kirurgi (7) [2b].

Ved mistanke om relaps udføres ny billeddiagnostik. Sikker udvikling af nye osteolytiske læsioner, defineret som ovenfor, eller sikker progression af kendte osteolytiske læsioner progression defineret som en 50% forøgelse (og mindst 1 cm) af serielle målinger af produktet af tværdiameterne af læsionen (8).

Patientværdier og – præferencer

Der er patientrepræsentanter med når vi diskuterer retningslinjerne. Ud fra dette vurderes interventionerne ikke at være patientfølsomme.

Bemærkninger og overvejelser

Det vurderes ikke der er særlige bemærkninger til dette afsnit.

Behandling

3. **Zoledronsyre 1 gang hver 4 uge anbefales til alle patienter med behandlings krævende myelomatose, uanset om der er osteolytiske læsioner på diagnosetidspunktet. Behandlingen justeres afhængigt af nyrefunktionen (A) Behandlingen kan overvejes i op til 4 år men intervallet mellem hver infusion kan evt. øges til hver 3 måned efter 2 års månedlig behandling med zoledronsyre (D)**

4. **Hos patienter med osteolytiske læsioner hvor nyrefunktionen ikke tillader zoledronsyre anbefales i stedet denosumab (A)**

5. **Hvis nyrefunktionen bedres overvejes skift fra denosumab til zoledronsyre for at undgå rebound fænomen (D)**

6. **Intet sikkert kan siges om knoglestyrkende behandling ud over to år men gevinsten virker størst hos patienter der ikke har opnået CR (B*)**

7. **Zoledronsyre er ikke indiceret til patienter med MGUS eller smouldering myelomatose (A)**

8. **Behandling med bisfosfonat bør genoptages ved (biokemisk) recidiv af behandlings krævende myelomatose(A)**

9. **Vertebro- og kyphoplastik medfører signifikant, umiddelbar og vedvarende smertelindring hos nogle patienter med vertebrale sammenfald (A)**

10. **Hos pateinter med invaliderende mobiliseringshindrende smerter bør vertebro- og kyphoplastik overvejes tidligt i forløbet (D)**

11. **Hos patienter med persisterende smerter trods optimal behandling med non-kirurgiske tiltag bør vertebro- eller kyphoplastik overvejes (D)**

12. **Inden henvisning til vertebro- eller kyphoplastik bør der foreligge en MR scanning med STIR sekvens for at udelukke tumorinfiltration og vurdere risikoen for indgrebet (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Behandling med bisfosfonater hos patienter med behandlingskrævende myelomatose medfører sikker smertelindring, mindsket risiko for patologiske sammenfald i ryggen samt reduktion af andre ”skeletal relaterede events (SRE)” (9)[1a]. Både pamidronat og clodronat er signifikant bedre end placebo i randomiserede undersøgelser (10, 11)[1b], ogzoledronsyre er i randomiserede forsøg fundet signifikant bedre end clodronat både hvad angår SRE, PFS og OS (12, 13)[1b].
Et randomiseret studie med en blandet cancer population fandt zoledronsyre ligeværdigt med pamidronat (14)[1b], mens et senere, dog retrospektivt, studie med mere end 1000 patienter med myelomatose fandt at

zoledronsyre 4 mg signifikant nedsatte mortalitetenmed 22 % og SRE risikoen med 25 % i forhold til pamidronat (15)[2b].
Behandling med zoledronsyre er indiceret til nydiagnosticerede behandlingskrævende myelomatose patienter uafhængigt af om der findes osteolytisk knoglesygdom på diagnosetidspunktet (13)[1b]. Det anbefales generelt ikke at opstarte bisfosfonat behandling til patienter med smoulderingmyelomatose eller MGUS med mindre andet taler herfor (16)[5]. Et radomiseret studie har fundet at zoledrosyre hver 12 uge er non-inferiort til zoledronsyre hver 4. uge hvad angår SRE, smerter, nyrefunktion og MRONJ. Der er ingen oplysninger om en evt effe,kt på OS, og man fandt knoglenedbrydningen og på markør niveau var mest suppremeret i 4 ugers gruppen (17)[1b].

Den optimale varighed af bisfosfonat behandling er ukendt, og der er forskellige internationale anbefalinger. Længerevarende behandling øger risikoen for udvikling MRONJ (Medication Related OsteoNecrosis of the Jaw). De oprindelige studier der demonstrerede effekt af pamidronat og zoledronsyre havde en followup på ca. 2 år (10, 14)[1b]. I det senere store MRC Myeloma IX studiet blev behandlingen tilstræbt givet til progression. En subanalyse har vist at effekten mod knogleskade forbliver signifikant hos patienter der fortsætter behandlingen i mere end to år (18). En anden subanalyse på samme dataset undersøgte om responsdybden dag +100 efter HDT har betydning for effekten af zoledronsyre vs. clodronat. Den ekstra knoglebeskyttende effekt af zoledronsyre forbliver signifikant for patienter der kun opnår VGPR men forsvinder hos patienter der opnår CR (19)[1b].
Et mexicansk studie randomiserede patienter til 2 vs 4 års behandling med zoledronsyre. De fandt ingen effekt på OS eller PFS efter 5 års followup men en signifikant reduktion i SRE (20)[1b], påfaldende nok fandt de 0 tilfælde af MRONJ.
Et nyligt publiceret nordisk studie viser at 4 års behandling signifikant reducerer risikoen for progression af osteolytiske læsioner, uden en signifikant stigning i MRONJ. Denne effekt var uafhængig af respons på den antineoplastisk behandling (21) [1b]. Et andet studie fandt, at hvis man, ved patienter der tidligere var behandlet med 24 infusioner bisfosfonat, genoptog zoledronsyre behandling ved biokemisk progression, kunne reducere hyppigheden af skelet-relaterede hændelser ved tidspunktet for klinisk progression. Man fandt dog ingen signifikant effekt på OS eller time to next treatment (22)[1b].

En anden metode til at reducere især rygsmerter på baggrund af sammenfald hos myelomatose patienter er vertebroplastik og kyphoplastik. Vertebroplastik og kyphoplastik er minimalt invasive metoder, som er i stigende anvendelse internationalt, såvel som i Danmark. Vertebroplastik kan udføres i lokal anæstesi, hvorimod ballon kyphoplastik udføres i generel anæstesi. Ved begge metoder indsprøjtes flydende cement (polymethylmethacrylat) via bilateralt indførte katetre i den fraktureredе vertebra. Katetrene indføres under røntgengennemlysning, Ved kyphoplastik forudgåes 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. Et randomiseret forsøg hos cancerpatienter fandt at kyphoplastik medførte umiddelbart signifikant bedring i smerter, bedring i QoL, bedre mobilisering og mere mentalt overskud. Ingen signifikante ændringer blev observeret i kontrolgruppen. Forbedringerne var vedvarende de 12 måneder forsøget løb over (23)[1b]. En meta-analyse fra 2014 viste at både vertebroplastik og kyphoplastik medfører hurtig og vedvarende (over 1 år) smertelindring hos myelomatose patienter, der blev ikke fundet nogen

signifikant forskel mellem effekten af de to procedurer (24)[4]. Danske data opgjort i 2014 viser tilsvarende resultater. Vertebroplastik medfører signifikant smertelindring. Cement lækage blev observeret i 12.5% af patienterne men det var i alle tilfælde asymptomatisk (25)[4]. En retrospektiv opgørelse har vist at vertebroplastik kan udføres uden det har indvirkning på en efterfølgende stamcelle mobilisering og høst (26)[4].Et nyligt randomiseret studie på 44 myelomatose patienter bekræfter at tillæg af vertebro- eller kyphoplastik til vanlig standart behandling signifikant bedre både smerter og funktion i helt op til 5 år efter behandling (27)[1b].
RKKP har udgivet en separat retningslinje om vertebro-og kyphoplastik til patienter med myelomatose, som er linket til på DMSGs hjemmeside.

Håndtering af hyppigste bivirkninger ved knoglestyrkende behandling (MRONJ, nyresvigt)

13. **Før opstart af behandling, med mindre indikationen er hyperkalkæmi, bør patienten henvises til kæbekirurgisk/tandlæge vurdering med henblik på sanering af truende foci, og modtage information om fremtidig tandhygiejne (B)**

14. **Under behandling bør/skal patienten opfordres til at få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Kirurgiske indgreb i munden bør i vides muligt omfang undgås, og foregå i samråd med en kæbekirurgisk afdeling. Hvis indgreb findes nødvendig, bør der gives profylaktisk antibiotika (B)**

15. **Behandlingspause af antiresorptiv medicin inden kæbekirurgiske indgreb kan overvejes, ligeledes bør seponering af antiresorptiv medicin overvejes hvis Medicinsk relateret osteonekrose af kæberne (MRONJ) opstår (C)**

16. **Hvis der er mistanke om MRONJ bør patienten henvises til kæbekirurgisk afdeling (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Behandling med bisfosfonat er især forbundet med to vigtige bivirkninger MRONJ (Medication Related OsteoNecrosis of the Jaw) og nyresvigt.

MRONJ stadie inddeles jævnfør Amercian Assiciation of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) position paper (28).
Risikofaktorer for udvikling af MRONJ er: myelomatose, højpotent bisfosfonat, varighed af behandling med bisfosfonater, tand ekstraktion under pågående behandling med bisfosfonater og oral protese (29)[4]. Tidlige data tyder på at visse genetiske polymorfismer kan have øget risiko for at udvikle MRONJ (30, 31). Det er vist i et case -kontrol studie at forebyggende sanering af truende tandfoci før behandlingsstart reducerer forekomsten af MRONJ (32)[3b]. Når bisfosfonat behandling er påbegyndt bør man være tilbageholdende med at udføre kæbekirurgiske indgreb og behandling bør foregå i samråd med en Kæbekirurgisk afdeling [4]. Der

foreligger et enkelt retrospektivt studie der viser det kan være en god ide at pausere behandling hvis der skal foretages kirurgiske indgreb i kæben (33)[2a], mens et systematisk review og et efterfølgende studie viser ingen effekt af pausering inden det kirurgiske indgreb (34, 35)[2a]. MRONJ opheler hurtigere hvis behandlingen ikke forsættes efter MRONJ er opstået (33)[2b]. Mod dette taler at bisfosfonater har en halveringstid på mere end ½ år. Ligeledes er det vist i en retrospektive analyse at profylaktisk antibiotika under evt. indgreb kan reducere risikoen for udvikling af MRONJ (36)[4]. Hvis MRONJ først er opstået er det generelt svært at behandle og der foreligger ingen randomiserede studier. Det vigtigste er derfor forebyggelse. Hvis MRON opstår forligger der forskellige kasuistiske rapporter om forskellige behandlingsmuligheder (24,39,40). Hyppigheden af MRONJ under behandling med zoledronsyre ligger på mellem 2.6% og 4 % i de nyere opgørelser (12, 15) [1b, 2b].

Bisfosfonater, herunder zoledron syre, kan være nefrotoksisk. S-creatinin bør derfor måles før hver indgift. Patienter med svær nedsat nyrefunktion CLcr < 30 ml/min bør ikke modtage zoledron syre. Patienter med let nedsat nyrefunktion bør have nedsat dosis efter nedestående skema. Patienter der oplever skridende nyrefunktion under behandlingen bør pausere denne indtil creatinin er kommet til indenfor 10 % af udgangsværdien. Patienten kan i så fald genoptage behandlingen i vanlig dosis (produkt resume).

Baseline creatinine clearance (ml/min)	Zometa recommended dose*
>60	4.0 mg zoledronic acid
50-60	3.5 mg* zoledronic acid
40-49	3.3 mg* zoledronic acid
30-39	3.0 mg* zoledronic acid

- Doses have been calculated assuming target AUC of 0.66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). The reduced doses for patients with renal impairment are expected to achieve the same AUC as that seen in patients with creatinine clearance of 75 ml/min.

For patienter med svært nedsat nyrefunktion CLcr < 30 ml/min, er der et alternativ: Denosumab. Denosumab er et monoklonalt antistof rettet mod RANKL som kan gives uafhængigt af nyrefunktionen. Et stort randomiseret studie sammenligner denosumab med zoledron syre hos myelomatose patienter med osteolytisk knoglesydom. Denosumab blev fundet non-inferiort i relation til SRE, OS og MRONJ (37)[1b].
En senere sub-analyse af samme dataset vise at denosumab kunne have en PFS effekt på en undergruppe af pateinterne (38). Denosumab anbefales derfortil patienter som ikke kan modtage bisfosfonat behandling på grund af deres nyrefunktion. Hos enkelte patienter ses ret hurtigt hypokalkæmi efter opstart, hvorfor man bør være opmærksom på dette. Hypokalkæmia ses især efter 1. infusion, samt hos patienter med nedsat nyrefunktion og forhøjet basisk fosfatase (39)[4]. Hos osteoporose patienter er der observeret en rebound effekt med øget knoglenedbrydning efter seponering af denosumab behandling (40)[1a]. Dette er endnu ikke undersøgt ved myelomatose men man må formode noget tilsvarende gør sig gældende. Hvis man kan skifte fra denosumab til zoledronsyre inden seponering anbefales dette for at undgå evt. rebound.

Patientværdier og – præferencer

Der er patientrepræsentanter med når vi diskuterer retningslinjerne. Ud fra dette vurderes interventionerne ikke at være patientfølsomme.

Bemærkninger og overvejelser

Det vurderes ikke der er særlige bemærkninger til dette afsnit.

4. Referencer

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings. 2003;78(1):21-33.
2. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. European Journal of Haematology. 2009;83(2):139-48.
3. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. BMC cancer. 2016;16:427.
4. International Myeloma Working G. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. British Journal of Haematology. 2003;121(5):749-57.
5. Matteucci F, Paganelli G, Martinelli G, Cerchione C. PET/CT in Multiple Myeloma: Beyond FDG. Frontiers in Oncology. 2020;10:622501.
6. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. The Lancet Oncology. 2017;18(4):e206-e17.
7. Gundesen MT, Asmussen JT, Schjesvold F, Vangsted AJ, Helleberg C, Haukås E, et al. Potential value of pre-planned imaging of bone disease in multiple myeloma. Blood Cancer Journal. 2023;13(1):105.
8. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20(9):1467-73.
9. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;12(12):CD003188.
10. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. The New England Journal of Medicine. 1996;334(8):488-93.
11. 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. British Journal of Haematology. 2001;113(4):1035-43.
12. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2010;376(9757):1989-99.
13. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2011;12(8):743-52.
14. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, 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 Journal (Sudbury, Mass). 2001;7(5):377-87.
15. Sanfilippo KM, Gage B, Luo S, Weilbaecher K, Tomasson M, Vij R, et al. Comparative effectiveness on survival of zoledronic acid versus pamidronate in multiple myeloma. Leukemia & Lymphoma. 2015;56(3):615-21.

16. Sanders J, Crawford B, Gibson J, Joy Ho P, Iland H, Joshua D. Is there a case for the early use of bisphosphonates in smouldering myeloma and MGUS? (Bisphosphonates in SMM & MGUS). Int J Lab Hematol. 2007;29(5):395-7.
17. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(1):48-58.
18. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. Blood. 2012;119(23):5374-83.
19. Larocca A, Child JA, Cook G, Jackson GH, Russell N, Szubert A, et al. The impact of response on bone-directed therapy in patients with multiple myeloma. Blood. 2013;122(17):2974-7.
20. Avilès A, Nambo M-J, Huerta-Guzmàn J, Cleto S, Neri N. Prolonged Use of Zoledronic Acid (4 Years) Did Not Improve Outcome in Multiple Myeloma Patients. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2017;17(4):207-10.
21. Lund T, Gundesen MT, Juul Vangsted A, Helleberg C, Haukås E, Silkjær T, et al. In multiple myeloma, monthly treatment with zoledronic acid beyond two years offers sustained protection against progressive bone disease. Blood Cancer Journal. 2024;14(1):65.
22. García-Sanz R, Oriol A, Moreno MJ, de la Rubia J, Payer AR, Hernández MT, et al. Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial. Haematologica. 2015;100(9):1207-13.
23. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2011;12(3):225-35.
24. Khan OA, Brinjikji W, Kallmes DF. Vertebral augmentation in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of published case series. AJNR American journal of neuroradiology. 2014;35(1):207-10.
25. Simony A, Hansen EJ, Gaurilcikas M, Abildgaard N, Andersen MØ. Pain reduction after percutaneous vertebroplasty for myeloma-associated vertebral fractures. Danish Medical Journal. 2014;61(12):A4945.
26. Tosi P, Sintini M, Molinari AL, Imola M, Ciotta G, Tomassetti S, et al. Early application of percutaneous vertebroplasty reduces pain without affecting peripheral blood stem cell (PBSC) collection and transplant in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. European Journal of Cancer Care. 2014;23(6):773-8.
27. Alkhatatba M, Alma'aiteh Aa, Audat Z, Bani Essa S, Radaideh A, Mohaidat Z, et al. Clinical Outcome of Chemotherapy and Radiation Therapy Versus Chemotherapy, Radiation Therapy, and Multilevel Vertebroplasty or Kyphoplasty for Multiple Myeloma. Orthopedics. 2024;47(4):225-31.
28. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2014;72(10):1938-56.
29. Bejhed RS, Kharazmi M, Hallberg P. Identification of Risk Factors for Bisphosphonate-Associated Atypical Femoral Fractures and Osteonecrosis of the Jaw in a Pharmacovigilance Database. Ann Pharmacother. 2016;50(8):616-24.
30. Guo Z, Cui W, Que L, Li C, Tang X, Liu J. Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2020;49(3):298-309.
31. Allegra A, Mania M, D'Ascola A, Oteri G, Siniscalchi EN, Avenoso A, et al. Altered Long Noncoding RNA Expression Profile in Multiple Myeloma Patients with Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw. BioMed Research International. 2020;2020:9879876.

32. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2009;20(1):117-20.
33. Martins AS, Correia JA, Salvado F, Caldas C, Santos N, Capelo A, et al. Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication-related osteonecrosis of the jaws - A retrospective cohort study. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2017;45(10):1736-42.
34. Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. Heliyon. 2020;6(4):e03795.
35. Ottesen C, Schiodt M, Jensen SS, Kofod T, Gotfredsen K. Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2022;133(2):165-73.
36. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. Leukemia & Lymphoma. 2008;49(11):2156-62.
37. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2018;19(3):370-81.
38. Terpos E, Raje N, Croucher P, Garcia-Sanz R, Leleu X, Pasteiner W, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. Blood Advances. 2021;5(3):725-36.
39. Miki H, Nakamura S, Oura M, Hamano H, Ikuta K, Okada N, et al. Correlation between high serum alkaline phosphatase levels and denosumab-related hypocalcemia in patients with multiple myeloma. British Journal of Haematology. 2019;186(2):355-8.
40. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone. 2017;105:11-7.

5. Metode

Litteratursøgning

Retningslinjen er udarbejdet som en opdatering af den tidligere retningslinje "Knoglesygdom ved Myelomatose" version 2 af 2021. Denne version 3.0 er ligeledes udarbejdet i samarbejde med Dansk Selskab for Oral og Maxillofacial Kirurgi (DSOMK). Rehabilitering er flyttet ud af retningslinjen og skal have sin egen selvstændige retningslinje Denne version 3.0 af retningslinjen er suppleret med en opdateret litteratursøgning, se bilag 1. Søgningen er gennemført 3.kvartal 2024.

Dder er foretaget en søgning på Pubmed med søgetermerne "multiple myeloma" and "bone", "multiple myeloma" and "bisphosphonates", "multiple myeloma" and "zoledronic acid", "multiple myeloma" and "denosumab", "multiple myeloma" and "kyphoplastic", "multiple myeloma" and "vertebroplastic", Abstract er læst tilbage 6 år I tiden. Relevante studier er derefter gennemlæst I fuld tekst. Da denne retningslinje bygger videre på en allerede eksisterende retningslinje er kun er kun studier fra 2021 og fremefter graderet ud fra oxfordskalaen.

Efter gennemlæsning af disse artikler er der foretaget yderligt opslag baseret på relevante referencer i artiklerne.

Litteraturgennemgang

Alle identificerede abstract er læst tilbage 6 år I tiden. Relevante studier er derefter gennemlæst I fuld tekst.af en overlæge udpeget af DMSG. Forslag til hvilke artikler atikler der skal danne grundlag for anbefalingen er derefter udsendt til alle medlemmer af DMSG. Forslag til retningslinje er ligeledes rundsendt.

Evidensen er vurderet i relation til Oxford 2009 efter http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf.

Formulering af anbefalinger

Der er afholdt plenummøde i DMSG regi hvor retningslinjen er diskuteret og ændringsforslag er fremført. Retningslinje rettes derefter til og er rundsendt på ny til alle medlemmer af DMSG bestyrelse med henblik på endelig godkendelse – herunder også godkendelse af anbefalinger – inden publicering.

Interessentinvolvering

Denne retningslinje er udarbejdet i samarbejde med Dansk Selskab for Oral og Maxillofacial Kirurgi (DSOMK). Desuden har DMSG en repræsentant fra Dansk Radiologisk selskab med i arbejdsgruppen.

Høring

Retningslinjen er fremsendt til og godkendt af Dansk Myelomatose Studiegruppe i 2024.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er fagligt godkendt af DMSG december 2024.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Øget behandlingsvarighed med knoglebeskyttende medicin kan give en merudgift. Denne formodes dog at være begrænset da bisfosfonat er gået af patient, samt at patienter allerede følges på hæmatologiske afdelinger i hele deres restlevetid.

Behov for yderligere forskning

Hvorfor nogle patienter udvikler MRONJ og andre ikke, samt hvordan man mere optimalt behandler MRONJ hvis det opstår kunne godt bruge øget forskning. DMSG samt Dansk Selskab for Oral og Maxillofacial Kirurgi (DSOMK) afsøger mulighederne for at financier øget forskning på området.

Forfattere og habilitet

- Thomas Lund, Overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitets Sygehus
- Kasper Stokbro, Overtandlæge, Kæbekirurgisk Afdeling, Odense Universitets Sygehus
- Galyna Chernyshova, Afdelingslæge, Hæmatologisk Afdeling, Esbjerg Sygehus

I samarbejde med DMSGs bestyrelse bestående af:

- Maja Ølholm Vase, Aarhus Universitetshospital
- Carsten Helleberg, Rigshospitalet
- Henrik Gregersen, Aalborg Universitetshospital
- Ida Bruun Kristensen, Odense Universitets Sygehus
- Jana Dravecka, Rigshospitalet
- Emil Hermansen, Rigshospitalet
- Per Trøllund Pedersen, Esbjerg Sygehus
- Robert Schou Pedersen, Gødstrup
- Sarah Farmer, Sygehus Lillebælt

Interessekonflikter: Se venligst lægemiddelstyrelsen hjemmeside.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DMSG i 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Myelomatose Database i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

De udførte billeddiagnostiske undersøgelser og tilstedeværende knoglesygdom og frakturer ved myelomatose udredningen registreres i den nationale myelomatose kvalitetsdatabase, Da-My-Da. Desuden registreres om patienterne opstarter behandling med bisfosfonater. Specifikt registreres om der ved formodet smoldering myelomatose er udført den nødvendige MR scanning for sikker afgrænsning.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

"Multiple Myeloma"[Mesh] AND bone disease (limits “clinical trial” “human”) tilbage til 2021
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND zoledronic acid (limits “clinical trial” “human”) tilbage til 2021
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND (limits “clinical trial” “human”) denosumab tilbage til 2021
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND (limits “clinical trial” “human”) ibandronate tilbage til 2021
"Multiple Myeloma"[Mesh] AND (limits “clinical trial” “human”) pamidronate tilbage til 2021
" Multiple Myeloma”[MeSH] AND “Osteonecrosis of the jaws” tilbage til 2021"
"Vertebroplasty"[Mesh]) AND "Multiple Myeloma"[Mesh] (limits “human” “english”) tilbage til 2021..

8. Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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

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