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

Version 2.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
29. november 2023 (DMSG)
Administrativ godkendelse
2. februar 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. december 2026

INDEKSERING
DMSG, Myelomatose, Primærbehandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
    Screening 2
    Behandling 2
    Rehabilitering 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
    Screening 6
    Behandling 8
    Rehabilitering 14
4. Referencer 17
5. Metode 20
6. Monitorering 21
7. Bilag 22
8. Om denne kliniske retningslinje 26

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Behandling	Dara-Len-Dex anbefales ikke, da behandlingen ikke blev godkendt af Medicinrådet

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening

1. **Patienter med nydiagnosticeret myelomatose skal opstartes i anti-myelom behandling såfremt der er (A):**
    - **Anæmi, der tilskrives myelomatose**
    - **Påvirket nyrefunktion, der tilskrives myelomatose**
    - **Hypercalcæmi, der tilskrives myelomatose**
    - **Osteolytisk knoglesygdom**
2. **Til patienter med nydiagnosticeret myelomatose kan behandling overvejes ved påvisning af (B):**
    - **Mere end 60 % klonale plasmaceller i knoglemarven**
    - **To eller flere fokale læsioner på over 5 mm i knoglemarven ved MR scanning**
    - **Svært abnorme serum frie lette kappa eller lambda kæder med kappa/lambda ratio over 100**

Behandling

3. **Hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, der ikke vurderes at tåle højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, anbefales behandling med daratumumab,**

bortezomib, melfalan og dexamethason (D-MPV) eller bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRD) (A)

4. **D-MPV regime, gives i op til 9 serier á 6 ugers varighed og efterfølges af daratumumab til progression eller uacceptable bivirkninger (A):**
    - **Daratumumab 1800 mg s.c. 1 x ugentlig i 1.serie, derefter hver 3.uge i serie 2-9 og slutteligt, kontinuerligt 1 x hver 4 uge til progression**
    - **Bortezomib 1,3 mg/m2 s.c. dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32 i 1.serie, derefter dag 1, 8, 22 og 29 i serie 2-9**
    - **Melfalan 9 mg/m2 p.o. dag 1-4 serie 1-9**
    - **Prednisolon 60 mg/m2 p.o. dag 1-4 serie 1-9**
5. **VRD regime, gives i 8 serier af 3 ugers varighed og efterfølges af lenalidomid plus dexamethason til progression eller uacceptable bivirkninger (A):**
    - **Bortezomib 1,3 mg/ m2 s.c. dag 1, 4, 8 og 11**
    - **Lenalidomid 25 mg p.o. dag 1-14**
    - **Dexamethason 20 mg p.o. dag 1-2, 4-5, 8-9 og 11-12**
    - **Efter serie 8 fortsættes med Lenalidomid 25 mg p.o. dag 1-21**
    - **Og Dexamethason 40 mg p.o. dag 1, 8, 15 i serier af 28 dage til progression**
6. **Ved ønske om ren peroral behandling bør lenalidomid plus dexamethason tilbydes. Behandlingen bør som minimum gives 18 mdr, eller indtil uacceptable bivirkninger. Gives i serier af 28 dage (A):**
    - **Lenalidomid 25 mg p.o. dagligt dag 1-21**
    - **Dexamethason 40 mg p.o. 1 gang ugentligt**
7. **Behandlingsdosis af bortezomib, lenalidomid, melfalan og dexamethason anbefales justeret i henhold til alder og komorbiditet, jævnfør bilag 2 (B)**
8. **Bortezomib baseret behandling (D-MPV, VRD) bør anvendes hos patienter med højrisiko cytogenetiske forandringer, høj tumorbyrde (R-ISS III), udbredt knoglesygdom og påvirket nyrefunktion (B)**

9. **Under behandling med lenalidomid skal der gives tromboseprofylakse med lav-molekylær heparin (LMWH) eller lav-dosis acetylsalicylsyre (ASA) (B). Valg af LMWH eller ASA afgøres individuelt ud fra risikoprofil jævnfør bilag 3**

10. **Under behandling med bortezomib og daratumumab bør der gives anti-viral profylakse med aciclovir eller valaciclovir. Fortsættes mindst 2 måneder efter afsluttet behandling (B)**

11. **Hos de ældste, mest skrøbelige patienter, hvor behandling med daratumumab, bortezomib og lenalidomid findes uegnet, kan der anvendes melfalan og prednisolon, cyklofosfamid og prednisolon eller kontinuerlig lavdosis cyklofosfamid alene (D)**

Rehabilitering

12. **Rehabilitering og genoptræning er et vigtigt indsatsområde. Selv patienter med svær osteolyse kan genoptræne, såfremt det foregår superviseret og individuelt tilpasset (B)**

13. **Der anbefales rehabiliterende indsats jævnfør DMSGs retningslinje for "Diagnostik og opfølgning af myelomatose" (D)**

2. Introduktion

Myelomatose er den næsthyppigste hæmatologiske neoplasi i Danmark med ca. 400 nydiagnosticerede tilfælde om året. Myelomatose er en inkurabel, men behandlingsfølsom sygdom, og der ses hos en del patienter symptomfrie remissioner. Median alder ved diagnose er ca. 70 år og incidensen stiger med alderen. Majoriteten af patienter, som får stillet diagnosen er ikke kandidater for den intensive behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT), som tilbydes de fleste patienter under 70 år.
Der er ikke nogen præcis aldersgrænse for om en patient kan tilbydes HDT eller ej. De fleste patienter under 65 – 70 år kan tilbydes HDT med mindre, der er alvorlige konkurrerende lidelser, herunder specielt betydende hjerte-, lunge-, eller leversygdom. Enkelte patienter over 70 år, der vurderes at være i særlig god performance status og uden komorbiditet, vil ligeledes kunne tilbydes HDT.
Denne retningslinje omhandler primær behandling af yngre og ældre patienter, der ikke kan tilbydes HDT eller som ikke ønsker dette.
Patienter med nydiagnosticeret myelomatose, der ikke er kandidater til HDT er en heterogen patientgruppe, der rummer alt, lige fra meget "fitte" ældre, uden væsentlig komorbiditet til meget skrøbelige patienter. Disse patienter vil som udgangspunkt have gavn af en grundig vurdering af behandlingsmulighederne ud fra

- Kronologisk alder
- Komorbiditet
- Performance status

Samlet vurdering af disse faktorer vil give forskellige behandlingsmål. Hos de mest friske patienter vil behandlingen primært sigte mod effektivitet, og dermed tillade flere bivirkninger og fremmøder til behandling. Mens behandlingen hos patienter med flere konkurrerende lidelser, ældre og svækkede patienter, primært vil være styret mod veltålte behandlinger med mindre kompleksitet og få fremmøder.

Formål

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

Patientgruppe

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

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

Screening

1. **Patienter med nydiagnosticeret myelomatose skal opstartes i anti-myelom behandling såfremt der er (A):**
    - **Anæmi, der tilskrives myelomatose**
    - **Påvirket nyrefunktion, der tilskrives myelomatose**
    - **Hypercalcæmi, der tilskrives myelomatose**
    - **Osteolytisk knoglesygdom**
2. **Til patienter med nydiagnosticeret myelomatose kan behandling overvejes ved påvisning af (B):**
    - **Mere end 60 % klonale plasmaceller i knoglemarven**
    - **To eller flere fokale læsioner på over 5 mm i knoglemarven ved MR scanning**
    - **Svært abnorme serum frie lette kappa eller lambda kæder med kappa/lambda ratio over 100**

En nydiagnosticeret patient med myelomatose vurderes indledningsvist i forhold til behandlingsindikation. Det er vigtigt hurtigt at afklare, hvorvidt der er indikation for opstart af specifik anti-myelom behandling. Dette afgøres ved hjælp af de såkaldte CRAB-kriterier (1) (A):

- Anæmi, der tilskrives myelomatose
- Påvirket nyrefunktion, der tilskrives myelomatose
- Hypercalcæmi, der tilskrives myelomatose
- Osteolytisk knoglesygdom

I tillæg til de traditionelle CRAB-kriterier er der fra 2014 inkorporeret de såkaldte SLIM-kriterier (2) (B).

Disse kriterier tager udgangspunkt i at finde kliniske eller biologiske markører for, at en patient uden traditionelle CRAB kriterier vil have en risiko på ≥80% for udvikling af traditionel behandlingskrævende sygdom inden for en 2 årig periode. Det skal således dermed også fremhæves, at der er patienter med disse karakteristika, som netop ikke vil progrediere indenfor 2 år eller mere efter diagnosen er stillet.

Stillingtagen til behandlingsstart ud fra disse kriterier, vil således bero på en individuel vurdering, og stå over for beslutning om behandlingsstart eller tæt observation. Behandlingsindikationen er ikke éntydig.

De nye IMWG kriterier for overvejelse af tidlig behandlingsstart er:

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

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

Med hensyn til kriteriet involveret FLC/ikke-involveret FLC (rFLC) > 100 blev risikoen for progression indenfor 2 år fundet lidt lavere sv.t. 49% og 64% i to andre studier (9, 10). Det er desuden værd at bemærke, at dette kriterium ikke er observeret forbundet med særlig høj risiko for progression ved opgørelse fra den danske myelomatose database (11). rFLC > 100 observeres hos 11% af de danske SMM patienter, men er alene associeret til en risiko på 30% for progression til myelomatose indenfor 2 år. De danske data kan således ikke konfirmere, at rFLC > 100 er udtryk for særlig høj risiko for transformation.

Når der er fundet behandlingsindikation, er næste trin at vurdere patienten i forhold til egnethed for intensiv kemoterapi. Der er ikke nogen specifik aldersgrænse for dette, men de fleste patienter <65 år vil være kandidater til intensiv terapi med stamcellestøtte, med mindre der er alvorlig komorbiditet. Der findes ikke eksakte kriterier for vurdering af egnethed til HDT, men kendt hjertesygdom, lungesygdom, levercirrose og væsentlig nedsat performance status øger risikoen for mortalitet og morbiditet i forbindelse med HDT og disse patienter vil formentlig være bedre stillet uden HDT. Mange patienter mellem 65-70 år vil være kandidater til intensiv behandling, mens nogle få patienter over 70 år også vil kunne vurderes egnet til denne behandlingsstrategi.

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

Myelomatose er en alvorlig kræftsygdom med hyppigt forekommende komplikationer (knogledestruktioner, knoglebrud, nyresvigt, svigt af knoglemarv og immunforsvar). Komplikationer forekommer især hyppigst i perioden lige før og lige efter diagnosen er stillet. Samtidig er der en undergruppe af patienter med

myelomatose (kaldet smoldering myelomatose), som har sygdommen i en ikke-symptomgivende form, som ikke nødvendiggør behandling. Behandling af myelomatose er ikke kurativ, og der er således et vigtigt skisma mellem hurtigt at identificere de patienter, som har behandlingsbehov og høj risiko for alvorlige komplikationer, over for de patienter, som ikke har behandlingsbehov, og hvor (for) tidlig iværksat behandling vil kunne medføre behandlingstoksicitet uden at patienterne i øvrigt har gavn af behandlingen. Det er derfor et vigtigt fokusområde at sikre tidlig diagnose og hurtig afklare behandlingsbehovet.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Behandling

3. **Hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, der ikke vurderes at tåle højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, anbefales behandling med daratumumab, bortezomib, melfalan og dexamethason (D-MPV) eller bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRD) (A)**

4. **D-MPV regime, gives i op til 9 serier á 6 ugers varighed og efterfølges af daratumumab til progression eller uacceptable bivirkninger (A):**

    - **Daratumumab 1800 mg s.c. 1 x ugentlig i 1.serie, derefter hver 3.uge i serie 2-9 og slutteligt, kontinuerligt 1 x hver 4 uge til progression**
    - **Bortezomib 1,3 mg/m2 s.c. dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 og 32 i 1.serie, derefter dag 1, 8, 22 og 29 i serie 2-9**
    - **Melfalan 9 mg/m2 p.o. dag 1-4 serie 1-9**
    - **Prednisolon 60 mg/m2 p.o. dag 1-4 serie 1-9**

5. **VRD regime, gives i 8 serier af 3 uger varighed og efterfølges af lenalidomid plus dexamethason til progression eller uacceptable bivirkninger (A):**

    - **Bortezomib 1,3 mg/ m2 s.c. dag 1, 4, 8 og 11**
    - **Lenalidomid 25 mg p.o. dag 1-14**
    - **Dexamethason 20 mg p.o. dag 1-2, 4-5, 8-9 og 11-12**
    - **Efter serie 8 fortsættes med Lenalidomid 25 mg p.o. dag 1-21**
    - **Og Dexamethason 40 mg p.o. dag 1, 8, 15 i serier af 28 dage til progression**

6. **Ved ønske om ren peroral behandling bør lenalidomid plus dexamethason tilbydes. Behandlingen bør som minimum gives 18 mdr, eller indtil uacceptable bivirkninger. Gives i serier af 28 dage (A):**
    - **Lenalidomid 25 mg p.o. dagligt dag 1-21**
    - **Dexamethason 40 mg p.o. 1 gang ugentligt**
7. **Behandlingsdosis af bortezomib, lenalidomid, melfalan og dexamethason anbefales justeret i henhold til alder og komorbiditet, jævnfør bilag 2 (B)**
8. **Bortezomib baseret behandling (D-MPV, VRD) bør anvendes hos patienter med højrisiko cytogenetiske forandringer, høj tumorbyrde (R-ISS III), udbredt knoglesygdom og påvirket nyrefunktion (B)**
9. **Under behandling med lenalidomid skal der gives tromboseprofylakse med lav-molekylær heparin (LMWH) eller lav-dosis acetylsalicylsyre (ASA) (B). Valg af LMWH eller ASA afgøres individuelt ud fra risikoprofil jævnfør bilag 3**
10. **Under behandling med bortezomib og daratumumab bør der gives anti-viral profylakse med aciclovir eller valaciclovir. Fortsættes mindst 2 måneder efter afsluttet behandling (B)**
11. **Hos de ældste, mest skrøbelige patienter, hvor behandling med daratumumab, bortezomib og lenalidomid findes uegnet, kan der anvendes melfalan og prednisolon, cyklofosfamid og prednisolon eller kontinuerlig lavdosis cyklofosfamid alene (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Bortezomib, Lenalidomid og Dexamethason (A)

Triplet behandling med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRD) overfor doublet behandling med lenalidomid og dexamethason (RD) er undersøgt i SWOG S0777 studiet (12, 13), et randomiseret, fase 3 studie. Behandlingen bestod af induktionsbehandling med 8 serier VRD (3 ugers regime, i alt 24 uger) eller 6 serier RD (4 ugers regime, i alt 24 uger). Begge behandlingsarme blev efterfulgt af kontinuerlig RD. Bedømt på responsrater, viste induktionsbehandling med VRD bedre respons end RD (overall respons rate(ORR) 90,2% vs 78,8%; CR 24,2% vs 12,1%). Efter median follow up på 84 måneder sås median progressionsfri overlevelse (PFS) på henholdsvis 41 og 29 måneder (p=0,003) og overall survival (OS) var ikke nået (NR) for VRD og 69 måneder for RD (p=0,0114).

Set i forhold til dansk klinisk praksis er der flere punkter, der afviger i forhold til SWOG studiet;
1. Patienterne var væsentligt yngre, med under 1/3 patienter >65 år. Det var altså ikke kun tale om en gruppe af ældre, ikke HDT egnende patienter. Studiet inkluderede blot patienter, der ikke umiddelbart var planlagt for HDT, men altså ikke hvor behandlingen var kontraindiceret. Median alder i studiet var 63 år i begge arme, men

der var en ubalance mellem de 2 arme i forhold til andelen af patienter over 65 år. I VRD armen var andelen > 65 år 38% mod 48% i RD armen. Der er dog lavet subgruppe analyser for patienter i forskellige aldersgrupper (<65; 65-75; >75år), og for alle aldersgrupper viste triplet behandlingen forbedret respons. For patienter over 75 år fandtes således median PFS på 39 vs 20 mdr. og OS på 63 vs 31 mdr.

2. Både lenalidomid og dexamethason blev givet i kontinuerlig behandlingsdosis, hvilket erfaringsmæssigt ofte ikke er muligt hos en ældre patientgruppe, som ofte vil være bedre stillet med dosis reduktion af både lenalidomid og dexamethason. Det er til stadighed gældende, at kun den anti-myelom behandling, som gives er effektiv, forstået på den måde, at må patienterne ophøre behandling præmaturt pga toksicitet eller andet vil det medføre ringere respons. Dette diskuteres nærmere i det efterfølgende.

3. VRD regimet medførte højere toksicitet end RD. Grad 3 eller højere AE blev rapporteret hos 82% i VRD gruppen mod 75% i RD gruppen. Som forventet var VRD forbundet med større neurotoksicitet, mere end grad 3 hos 33% vs 11%, hvilket er højere end rapporteret i andre bortezomib baserede behandlingsstudier. Noget af forklaringen på dette kan være at bortezomib blev givet som en intravenøs injektion, hvilket erfaringsmæssigt medfører større grad af både neurotoksicitet og andre bivirkninger end subcutan indgift, uden i øvrigt, at medføre tab af effekt. Subcutan injektion er aktuel dansk klinisk praksis.

Ved subgruppe analyse af patienter med højrisiko FISH fandtes i tråd med andre studier (14), at det bortezomib-baserede regime VRD medførte højere PFS på median 38 vs 16 mdr ved RD. Observationen var dog alene baseret på 44 patienter, og faldt derfor ikke signikant ud.

Et modificeret VRD regime er undersøgt i et fase 2 studie, det såkaldte VRD Lite regime (15) (B). Dette studie var målrettet patienter, der ikke var egnet til HDT. Behandlingsdoserne var mere lempelige, 9 serier af 28 dage, derefter yderligere dosisreduktion i yderligere 6 serier af 28 dage og mulighed for RD til sygdomsprogression. ORR på 86%, median PFS 35,1 mdr, mens OS ikke er nået. 74% afsluttede induktionsbehandlingen, mens 64% afsluttede alle 15 behandlingsserier.

Se i øvrigt bilag 2 i forhold til anbefalede doser til ældre, vurderet ud fra frailty og komorbiditet.

Ved at udskifte bortezomib med den nyere, irreversible proteasomhæmmer carfilzomib vil man teoretisk kunne forvente bedre effekt. Dette er undersøgt i ENDURANCE studiet med carfilzomib, lenalidomid og dexamethason (KRD) overfor bortezomib, lenalidomid og dexamethason (16) (A). KRD gives i 9 serier af 28 dage (36 ugers behandling), VRD i 12 serier af 21 dage (36 ugers behandling). Begge behandlingsarme blev efterfulgt af lenalidomid vedligeholdelses behandling. Højrisiko patienter var frasorteret (eksklusionskriterie) og igen er patientgruppen yngre, idet der ikke var tale om HDT-uegnede patienter, men blot ikke intension om umiddelbart HDT forløb. Efter kortere tids follow up på 9 mdr, fandtes ligeværdig median PFS på 34,6 (VRD) vs 34,4 mdr (KRD), median OS NR. Der vurderes således ikke yderligere effekt af carfilzomib fremfor bortezomib, og behandlingskombinationen anbefales ikke.

Ved behandling med lenalidomid anbefales tromboseprofylakse (17) - se bilag 3.

Daratumumab, bortezomib, melfalan og prednisolon (A)
Daratumumab i kombination med det velkendte regime: bortezomib, melfalan og prednisolon (D-MPV) i det randomiserede, fase 3 studie Alcyone (18-20) har vist sig mere effektiv end MPV alene. Der er givet behandlingsdoser i op til 9 serier af 6 uger (54 uger), hvor D-MPV armen fortsatte i kontinuat daratumumab hver 28 dag, mens patienterne i MPV armen overgik til behandlingsfri periode efterendt induktionsbehandling. Tillæg af Daratumumab til MPV viste forbedret effekt vurderet på bedre responsrater: ORR på 90,9% vs 73,9%, heraf opnåede 46% vs 25% CR (p< 0,0001). Median PFS på 36,4 vs 19,3 mdr. Mens OS endnu ikke er nået i nogen af armene, ses 36 måneders OS på henholdsvis 78% og 68%.

I VISTA studiet (21) (A) et randomiseret, fase 3 studie, der undersøgte effekten af tillagt bortezomib til standard melfalan og prednisolon viste en median PFS på 24 mdr i MPV armen, hvilket er længere end i Alcyones MPV arm, men fortsat klart kortere end D-MPV, og taler fortsat for at supplere behandlingen med daratumumab.

Studiet er meget lig dansk klinisk praksis, og et inklusionskriterie var, at patienterne var fundet uegnet til HDT forløb, enten pga alder eller komorbiditet.

Bivirkningshyppigheden fremstår sammenlignelig i de 2 behandlingsarme, specielt set i forhold til den hæmatologisk toksicitet, mens der nok ses en anelse hyppigere tendens til infektion i daratumumab armen, både under induktionsbehandling og ved den efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.

Det kan umiddelbart lyde toksisk at give både 3- og 4-stof behandling til de ældste patienter. Imidlertid peger både forskning og klinisk erfaring på at tillæg af daratumumab ikke bidrager med væsentlig yderligere toksicitet, men derimod med betydelig øget effektivitet. I Alcyone studiet var der lavet en subgruppe analyse for patienter henholdsvis < 75 og ≥ 75 år. For de 2 grupper var der sammenlignelig forbedret respons i D-VMP armen. For den ældste gruppe viste undersøgelsen således følgende responsrater: ORR (87,5% vs 70,1%) og CR (41% vs 24%). Data for aldersopdelt subgruppe analyse i forhold til PFS og OS var ikke opgivet. Dette blev derimod gjort i en frailty subgruppeanalyse, som fandt median PFS for frail patienter på 32,9 vs 19,5 mdr til fordel for D-VMP, 45,7 vs 19,1 mdr i gruppen af non-frail. Der blev ikke observeret sikkerhedsmæssige forhold ved daratumumab kombinationen for patienter på 75 år eller der over.

Der er data fra andre daratumumab kombinations studier (22-24), der indikerer at daratumumab kan kombineres med andre standard regimer uden at tilføre væsentlig øget toksicitet, selv hos den ældre og mere skrøbelige gruppe af patienter. Vurderingen er at daratumumab har en god bivirkningsprofil, og kan gives til selv de ældste og mest skrøbelige patienter.

D-VMP kan med fordel gives til patienter, der debuterer med nyrepåvirkninger. Subgruppe analyser viste bedre effekt af D-VMP fremfor VMP både for patienter med nedsat nyrefunktion og højrisiko cytogenetik.

Daratumumab i kombination med RD (DRD) overfor RD er undersøgt i det randomiserede, fase 3 studie: MAIA (23, 25, 26) (A). Patientunderlaget er også i denne undersøgelse patienter, der ikke er fundet egnet til HDT.

DRD eller RD blev givet til sygdomsprogression. Der ses respons til fordel for det daratumumab-holdige regime med median PFS NR vs 34,4 mdr. Median OS er ikke nået i nogen af behandlingsarmene.

Median PFS i RD armen er lang, også længere end fundet i både FIRST studiet (27) og SWOG S0777 (hhv 25,5 og 29 mdr).

DRD er imidlertid ikke godkendt af Medicinrådet til 1.linje behandling af patienter med myelomatose.

Der foreligger flere nyligt publicere store netværks metaanalyse (28-31), som inkluder randomiserede studier af 1.linje behandling til ikke transplantationsegnede nydiagnosticerede patienter med myelomatose. Kombinationsbehandlinger med daratumumab viser i alle undersøgelserne overlegne resultater; i forhold til PFS falder DRD bedst ud, mens OS falder ud til fordel for D-VMP. Der blev ikke observeret særlige eller øget bivirkningsproblemer i gruppen af patienter over 75 år, hverken i MAIA eller ALCYONE. Effektmæssigt blev de daratumumabholdige regimer efterfulgt af triplet behandling med VRD og IRD, der begge scorede bedre end RD alene.

Lenalidomid og dexamethason (A)
Hos en mindre gruppe af nydiagnosticerede behandlingskrævende patienter vil et rent oralt regime være at foretrække. Det kan enten være på grund af særlig skrøbelighed, alder, komorbiditet, logistiske udfordringer eller blot patientens ønske.

Lenalidomid og dexamethason (RD) er sammenlignet med melfalan, prednisolon og thalidomid (MPT) i FIRST studiet (27, 32). Studiet sammenlignede 3 behandlingsarme. Standard-arm var 12 serier MPT, mens de 2 eksperimentelle arme bestod af henholdsvis fikseret 18 serier RD (RD-18) og RD til progression (RDcont). RD viste overordnet højere responsrater end MPT med ORR på 81% vs 67%. RDcont viste signifikant forlænget PFS: 26 mdr, sammenlignet med MPT 22 mdr og RD-18 21 mdr. Umiddelbart ikke så stor forskel på PFS som forventet ud fra andre studier. Noget af forklaringen på dette kan være, at gruppen af ældre > 75 år er ret stor 35%), ligeså er andelen af patienter med stadium III sygdom (40%). Median OS for RDcont var 59,1 mdr, hvilket er signifikant længere end for MPT på 49,1 mdr. Specielt for de ældre patienter over 75 år observeres en 14 måneders forlængelse af overlevelsen. I forhold til RD-18 (62,3 mdr), var der derimod ikke signifikant længere overlevelse.

Analyseret på subgrupper var RD generelt mere effektiv end MPT, herunder for patienter < og ≥ 75 år, med undtagelse af pateinter med høj-risiko cytogenetiske forandringer (t(4;14), t(14;16) og del17p) og hos patienter med forhøjet LDH. LDH er en prognostisk risikomarkør, idet forhøjet LDH er knyttet til mere alvorlig prognose. Fundet indikerer, at RD kan være mindre egnet behandlingsvalg hos patienter med høj-risiko sygdom.

Bivirkningsprofilerne viste ikke overraskende højere forekomst af grad 3-4 neuropati i MPT armen, mens der var flere infektioner i RDcont. Netop den svære og hyppige neurotoksicitet, der opleves ved behandling med thalidomid gør, at vi i Danmark ikke ønsker behandlingskombinationer med dette medikament i første linje, men alene kan reservere det til sene behandlingsforsøg.

RD bør gives kontinuerligt, såfremt dette er fremkommeligt, og anbefales givet i minimum 18 måneder.

Larocca *at al* (33) (A) har i en gruppe af intermediær-frail patienter undersøgt RDcont overfor 9 serier RD og herefter dosisreduktion af lenalidomid til vedligeholdelsesdosis og ophør af dexamethason. I denne gruppe ses ORR på henholdsvis 63% vs 73% og median event free survival på 6,6 vs 9,3 mdr. Der er sammenlignelig 20 mdr PFS (42% vs 43%) og 20 mdr OS (79% vs 84%). Det ser dermed ud til, at man hos nogle patienter med fordel, kan reducere behandlingsintensiteten efter 9 måneder, idet dette vil gøre kontinuerlig behandling mere gangbar.

Se i øvrigt bilag 2 i forhold til anbefalede doser til ældre, vurderet ud fra frailty og komorbiditet.

Ved behandling med lenalidomid anbefales anti-trombotisk profylakse (17), se bilag 3.

I TOURMALINE-MM2 (34) studiet blev et rent oralt behandlingsregime med ixazomib, lenalidomid og dexamethason (IRD) sammenlignet med placebo, lenalidomid og dexamethason (RD) (A). Der blev givet induktionsbehandling i 18 serier, hvorefter dexamethason ophørte og, ixazomib og lenalidomid dosis blev nedsat til vedligeholdelses doser og givet til progression. Median PFS til fordel for triplet behandling med 35 mdr til IRD vs 22 mdr til RD. ORR nogenlunde på niveau: 82% vs 80%, mens de bedre respons var signifikant til fordel for triplet behandling: CR på 26% vs 14%; ≥VGPR 63% vs 48%, hvilket formentlig forklarer den længere PFS.

I subgruppeanalyser viste IRD sig bedre både for gruppen af patienter < og ≥75 år, samt ved højrisiko sygdom.

Der var nogenlunde sammenlignelig grad af bivirkninger i behandlingsarmene, dog nok med en tendens til flere behandlingsrelaterede AE i IRD gruppen, herunder også flere patienter med behov for dosisreduktion som følge af toksicitet.

Dette rent orale regime synes således at være et tolerabelt og effektivt regime, der kræver mindre fremmøde end nogle af de øvrige triplet behandlinger. Imidlertid har kombinationsbehandlingen ikke været under vurdering i Medicinrådet, og er dermed ikke en godkendt behandling i Danmark.

Behandling til særlige patientgrupper

Studier peger på at bortezomib-baseret behandling er at foretrække til patienter med høj-risiko cytogenetik (del(17p), t(4;14), og t(14;16)), høj tumor byrde og nyrepåvirkninger (14). Med stigende andel af daratumumab behandlede patienter i 1.linje synes der tillige at være tiltagende evidens for at også daratumumab kan overvinde den negative værdi af højrisiko sygdom (20). Både bortezomib og daratumumab kan gives ved påvirket nyrefunktion uden dosisreduktion, mens lenalidomid skal dosis reduceres ved nedsat nyrefunktion.

Som anført vil en andel af patienterne være så svækkede af alder og komorbiditet at behandlingsmålet alene må være stabilisering af sygdom, afværge yderligere sygdomskomplikationer og, om muligt, forbedre eller fastholde bedst mulig livskvalitet under minimalt acceptable bivirkninger. Hos denne gruppe vil dublet

behandlinger med melfalan og prednisolon, cyklofosfamid og prednisolon eller kontinuerlig lavdosis cyklofosfamid være mulige behandlingsvalg (D). Disse behandlinger skal opfattes som symptomlindrende og vil ikke nødvendigvis medføre livsforlængelse.

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Rehabilitering

12. Rehabilitering og genoptræning er et vigtigt indsatsområde. Selv patienter med svær osteolyse kan genoptræne, såfremt det foregår superviseret og individuelt tilpasset (B)

13. Der anbefales rehabiliterende indsats jævnfør DMSGs retningslinje for "Diagnostik og opfølgning af myelomatose" (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der er tiltagende fokus på, at træning hos mange typer af kræft har vist at have en positiv effekt på blandt andet livskvalitet, træthed, depression, knoglestyrke og immunforsvar. Meget få undersøgelser er dog udført på patienter med myelomatose. Dette kan skyldes, at langt hovedparten af patienter med myelomatose har osteolytiske knoglelæsioner og har en øget risiko for patologiske frakturer. Generelt opleves, for både fagpersoner og patienter, usikkerhed omkring hvilke træningsmuligheder, træningsmodaliteter og

træningsintensitet, der kan anbefales. Mange patienter har et ønske om fysisk aktivitet, men der er mange barrierer forbundet med det i gruppen af myelomatose patienter, herunder fatigue, smerter og fysisk begrænsning som følge af knogleskader. Som vi oplever tiltagende forbedret overlevelse, men også mere kontinuerlig behandling, vil dette ubetinget også have mulighed for negativ indflydelse på patienternes livskvalitet og fysiske funktion.

Et pilot studie fra 2013 på 37 patienter med myelomatose viser at udstrækningsøvelser, mobilitetsøvelser, aerobicøvelser og sågar vægt øvelser er muligt og sikkert hos denne gruppe (35). Tyve ud af de 37 patienter havde multiple osteolyser og vedvarende smerter. Alle patienter fik lavet et individuelt træningsprogram, der tog højde for placeringen af deres osteolyser. Ligeledes blev de vejledt af en fysioterapeut under træningen, som bestod af en gradvis intensitets øgning af øvelserne. Ingen patienter oplevede bivirkninger, herunder ingen nye skelet relaterede events under forsøget. Patienterne oplevede signifikant øget livskvalitet, nedsat træthed og øget muskelkraft under forsøget. Studiet er vigtigt, da det viser at træning er muligt, selv hos myelomatose patienter med udbredte osteolyser, såfremt det foregår individuelt tilpasset og superviseret.

Dette stemmer overens med et randomiseret dansk studie, der har undersøgt værdien af fysisk træning hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose (36). Studiet inkluderede ældre og patienter med osteolytisk knoglesygdom. Studiet konkluderer, at fysisk træning, inkluderende aerobic-, styrke- og udtræksøvelser, er sikkert, selv hos ældre patienter og patienter med knoglesygdom, når der laves et individuelt tilpasset træningsprogram.

Desværre er der fortsat meget sparsom litteratur på området. En nylig review artikel (37), der inkluder trænings studier med udstræk, styrke og aerobic øvelser konkluderer at træning er sikkert. Derimod er der mere usikkerhed omkring effektiviteten af træning i forhold til at forbedre livskvalitet, fatigue og depression, hvor nogle studier kan bekræfte en bedring, mens andre ikke kan. I alle studier er patienter med høj risiko for patologiske frakturer eller udvikling af tværsnit ekskluderet.

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejeler.

4. Referencer

1. 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(5):749-57.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.
3. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. Leukemia. 2013;27(4):947-53.
4. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;365(5):474-5.
5. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2013;27(4):941-6.
6. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bauerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. J Clin Oncol. 2010;28(9):1606-10.
7. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. Leukemia. 2014;28(12):2402-3.
8. Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S, Raab MS, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2014;28(9):1902-8.
9. Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, Cohen A, Vogl DT, Stadtmauer EA, et al. Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. Leukemia. 2015;29(3):751-3.
10. Theresia Akhlaghi KM, Neha Korde, Sham Mailankody, Alexander Lesokhin, Hani Hassoun, Sydney X. Lu, Dhwani Patel, Urvi Shah, Carlyn Tan, Andriy Derkach, Oscar Lahoud, Heather J. Landau, Gunjan L. Shah, Michael Scordo, David J. Chung, Sergio A. Giralt, Saad Z. Usmani, Ola Landgren, Malin Hultcrantz. EVALUATING SERUM FREE LIGHT CHAIN RATIO AS A BIOMARKER FOR MULTIPLE MYELOMA. eha2022; 05/12/22. EHA library2022.
11. Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Østergaard B, Gregersen H, et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. Eur J Haematol. 2016;97(3):303-9.
12. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):519-27.
13. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J. 2020;10(5):53.
14. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. Blood. 2013;121(6):884-92.

15. Okazuka K, Ishida T, Nashimoto J, Uto Y, Sato K, Miyazaki K, et al. The efficacy and safety of modified bortezomib-lenalidomide-dexamethasone in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Eur J Haematol. 2020;104(2):110-5.
16. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander N, Singh AK, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2020;21(10):1317-30.
17. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008;22(2):414-23.
18. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2018;378(6):518-28.
19. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Knop S, Doyen C, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(11):785-98.
20. Jakubowiak AJ, Kumar S, Medhekar R, Pei H, Lefebvre P, Kaila S, et al. Daratumumab Improves Depth of Response and Progression-free Survival in Transplant-ineligible, High-risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Oncologist. 2022;27(7):e589-e96.
21. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008;359(9):906-17.
22. Bonello F, Grasso M, D'Agostino M, Celeghini I, Castellino A, Boccadoro M, et al. The Role of Monoclonal Antibodies in the First-Line Treatment of Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Pharmaceuticals (Basel). 2020;14(1).
23. Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. Leukemia. 2022;36(4):1066-77.
24. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020;136(8):936-45.
25. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(22):2104-15.
26. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(11):1582-96.
27. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):906-17.
28. Botta C, Gigliotta E, Paiva B, Anselmo R, Santoro M, Otero PR, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in frontline therapy for patients not eligible for transplant. Hematol Oncol. 2022.
29. Giri S, Aryal MR, Yu H, Grimshaw A, Pathak R, Huntington SP, et al. Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. J Geriatr Oncol. 2020;11(8):1285-92.
30. Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;168:103504.
31. Xu W, Li D, Sun Y, Ran X, Wang B, Wu W, et al. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. Eur J Haematol. 2019;103(6):542-51.

32. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood. 2018;131(3):301-10.
33. Larocca A, Bonello F, Gaidano G, D'Agostino M, Offidani M, Cascavilla N, et al. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2021;137(22):3027-36.
34. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, Offner F, White DJ, Karlin L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2021;137(26):3616-28.
35. Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, Jewell AP, Van Someren K, Stephens R, et al. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. BMC Cancer. 2013;13:31.
36. Larsen RF, Jarden M, Minet LR, Frølund UC, Abildgaard N. Supervised and home-based physical exercise in patients newly diagnosed with multiple myeloma-a randomized controlled feasibility study. Pilot Feasibility Stud. 2019;5:130.
37. Keilani M, Kainberger F, Pataraia A, Hasenöhrl T, Wagner B, Palma S, et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(21-22):567-75.
38. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2011;118(17):4519-29.
39. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(17):2189-204.

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje "Primær behandling af myelomatose hos patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte", 2018, Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG).

Litteratursøgning

Der er søgt efter systematiske reviews og metanalyser via Cochrane, Pubmed via Medline og Embase. Der er herudover søgt efter primær litteratur via Pubmed og Medline fra 2000 frem til september 2022 af kliniske studier, samt gennemgået referencelister fra primær litteratursøgestrenge:
Søgeord: "multiple myeloma", "treatment", "first-line", "transplant ineligible"

Litteraturgennemgang

Retningslinjen er baseret på randomiserede fase 3 studier og systematiske reviews, hvor disse måtte foreligge. Evidensen er vurderet i relation til Oxford Levels of Evidence 2009;
oxford-levels-of-evidence-2009_dansk-v.1.1.pdf (dmcg.dk)

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er primært formuleret af hovedforfatter Charlotte Toftmann Hansen, dernæst tilrettet i konsensus i DMSG, dels ved nationalt retningslinjemøde i 2022 og dels gennem høringsfase, hvor anbefalingerne og retningslinjen har været rundsendt til de hæmatologiske afdelinger.

Interessentinvolvering

Retningslinjen er fremsendt til og godkendt af den multidisciplinære Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) og de hæmatologiske afdelinger i 2022.

Høring

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

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Den endelige version er godkendt af DMSG bestyrelse i 2023.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 2. februar 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne forventes ikke at udløse betydelige merudgifter

Forfattere og habilitet

- Charlotte Toftmann Hansen, hæmatolog, overlæge, hæmatologisk afd, Odense Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Anja Klostergaard, hæmatolog, overlæge, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Asta Svirskaite, hæmatolog, overlæge, hæmatologisk afd, Aalborg Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Agoston Gyula Szabo, hæmatolog, afdelingslæge, afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter
- Nicolai Grønne, 1.reservelæge, hæmatologisk afd, Sjællands Universiteshospital, Roskilde
  Ingen interessekonflikter
- Nina Andersen, 1.reservelæge, hæmatologisk afd, Odense Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres i regi af DMSG i 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Primær behandling af myelomatose registreres i den nationale kvalitetsdatabase under RKKP, ”Dansk Myelomatose Database”, Da-My-Da
Fremtidig indikator: Given primær behandling hos nydiagnosticerede patienter med behandlingskrævende myelomatose, som ikke modtager højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Der udfærdiges tabel med given primær behandling.

Standard: det forventes på landsplan (og regionsplan), at 80% af denne patient gruppe modtager behandling med et af de anbefalede regimer, VRD, D-VMP eller RD.

Plan for audit og feedback

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

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Retningslinjen er primært baseret på den tidligere evidens-baserede DMSG retningslinje ”Diagnostik og behandling af myelomatose” fra 2018.
Dertil er der foretaget søgning efter systematiske reviews og metaanalyser via Cochrane, Pubmed via Medline og Embase.
Der er søgt efter primær litteratur via Pubmed og Medline fra 2000 og frem til september 2022 af kliniske studier, samt gennemgået referencelister fra primær litteratursøgestrenge. Søgeord: ”multiple myeloma”, ”treatment”, ”first-line”, ”transplant ineligible”

Bilag 2 – Anbefaling af dosis modifikationer hos ældre myelomatose patienter fra European Myeloma Network (38)

Risk factors
• Age over 75 years • Mild, moderate or severe frailty: patients needing help for household tasks and personal care* • Comorbidities: cardiac dysfunction pulmonary dysfunction hepatic dysfunction renal dysfunction

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

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

Bilag 3 – DMSG anbefaling for anti-trombotisk profylakse under behandling med immunmodulerende lægemidler, IMiDs

American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline 2013 (39)(Ref) anbefaler at patienter med myelomatose behandlet med thalidomide, lenalidomid og pomalidomid i kombination med kemoterapi og/eller dexamethason behandles med lav-dosis acetylsalicylsyre (ASA) eller lav-molekylær heparin (LMWH). Lavrisiko patienter med ASA eller LMWH og højrisiko patienter med LMWH.

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

- Høj dosis dexamethason
- Diabetes
- Inflammatoriske sygdomme
- Kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens
- Adipositas (BMI > 30)
- Underekstremitetsparese eller immobilisation
- Tidligere VTE
- Kendt trombofili eller familiær disposition til VTE
- Erytropoitin eller hormon behandling
- Antrcyklin behandling
- Centralt vene kateter

Tromboseprofylakse anbefales efter følgende retningslinjer:

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

Til højrisiko patienter anbefales LMWH i høj profylakse (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, yinxspstin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet.

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

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

Håndtering af DVT opstået under behandling med immunmodulerende stoffer: behandles med terapeutisk dosis af lavmolekylært heparin.

Behandling med IMiDs bør almindeligvis pauseres indtil den antitrombotiske behandling er veletableret, og de kliniske symptomer er aftagende. Den antitrombotiske behandling bør gives under den fortsatte behandling med IMiDs eller mindst et halvt år.

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

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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

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

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