



Knoglesygdom ved myelomatose

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

20. december 2018 (DMSG)

Administrativ godkendelse

9. april 2019 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. april 2020

INDEKSERING

Myelomatose, knoglesygdom

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening	3
Behandling	3
Rehabilitering.....	4
2. Introduktion	5
3. Grundlag	6
Screening	6
Behandling	6
Rehabilitering.....	10
4. Referencer	11
5. Metode	14
6. Monitoreringsplan.....	15
7. Bilag	16

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/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening

1. Alle nydiagnosticerede patienter med myelomatose bør have udført lavdosis CT for undersøgelse af osteolyse (B)
2. Ved mistanke om tilbagefald af sygdom skal der udføres ny billeddiagnostik (A)

Behandling

3. Zoledronsyre 1 gang hver 4 uge i 2 år anbefales til alle patienter med behandlingskrævende myelomatose uanset om der er osteolyse på diagnosetidspunktet, under hensyntagen til nyrefunktionen (A)
4. Hos patienter med osteolyse 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 asymptomatisk myelomatose (A)
8. Pauseret behandling med bisfosfonat bør genoptages ved biokemisk recidiv (A)
9. Før opstart af behandling, med mindre indikationen er hyperkalkæmi, bør patienten henvises til kæbekirurgisk/tandlæge vurdering, for få foretaget sanering af truende foci, og modtage information om fremtidig tandhygiejne (B)
10. Under behandling bør/skal patienten opfordres til at få foretaget regelmæssige tandeftersyn, kirurgiske indgreb bør i vides muligt omfang undgås, og foregå i samråd med en kæbekirurgisk afdeling. Hvis indgreb findes nødvendig, bør der gives profylaktisk antibiotika (B)
11. Behandlingspause inden kæbekirurgiske indgreb kan overvejes, ligeledes bør behandlings seponering overvejes hvis BON opstår (C)

12. Hvis der er mistanke om BON bør patienten henvises til kæbekirurgisk afdeling (D)
13. Vertebro- og kyphoplastik medfører signifikant, umiddelbar og vedvarende smertelindring hos patienter med vertebrale sammenfald (A)
14. Hos patienter med invaliderende mobiliseringshindrende smerter bør indgreb overvejes tidligt i forløbet (D)
15. Hos patienter med persisterende smerter trods optimal behandling med non-kirurgiske tiltag bør vertebro- eller kyphoplastik overvejes (D)
16. 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)

Rehabilitering

17. Rehabilitering og genoptræning er muligt selv hos patienter med svær osteolyse hvis det foregår superviseret og individuelt tilpasset (C)

2. Introduktion

Myelomatose er den sygdom hvor osteolyse er hyppigst forekommende. Allerede på diagnosetidspunktet har 80% af patienterne patologisk knoglestruktur (1). En nyere 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 symptomer hos patienterne er træthed og smerter (3).

Denne retningslinje beskæftiger sig primært med behandling af knoglesygdommen ved myelomatose, herunder brug af bisfosfonater og vertebroplastik. For behandling af grundsygdommen, strålebehandling, samt generel smertebehandling henvises 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.

3. Grundlag

Screening

1. **Alle nydiagnosticerede patienter med myelomatose bør have udført lavdosis CT for undersøgelse af osteolyse (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 rgt af antibrachii og cruræ er ikke standard, men udføres ved symptomer. Sikker osteolyse defineres som lesion > 5 mm. Ved isoleret fund af osteopene vertebrale sammenfald anbefales supplerende undersøgelser, specielt MR til påvisning af patologisk marvinfiltration, idet osteopeni og sammenfald evt. kan skyldes benign osteoporose og ikke myelomatose (4)[1b]. Et alternativ til lav dosis CT scanning er konventionel røntgen af skelettet, men denne undersøgelse er mindre sensitiv og har specielt lav sensitivitet sv.t. costae, sternum og scapulae (5)[4].

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

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 (6).

Patientværdier og – præferencer

Der er patientrepræsentanter med når vi diskutere 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 i 2 år anbefales til alle patienter med behandlingskrævende myelomatose uanset om der er osteolyse på diagnosetidspunktet, under hensyntagen til nyrefunktionen (A)**

4. Hos patienter med osteolyse 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 asymptomatisk myelomatose (A)
8. Pauseret behandling med bisfosfonat børgenoptages ved biokemisk recidiv (A)
9. Før opstart af behandling, med mindre indikationen er hyperkalkæmi, bør patienten henvises til kæbekirurgisk/tandlæge vurdering, for få foretaget sanering af truende foci, og modtage information om fremtidig tandhygiejne (B)
10. Under behandling bør/skal patienten opfordres til at få foretaget regelmæssige tandeftersyn, kirurgiske indgreb bør i vides muligt omfang undgås, og foregå i samråd med en kæbekirurgisk afdeling. Hvis indgreb findes nødvendig, bør der gives profylaktisk antibiotika (B)
11. Behandlingspause inden kæbekirurgiske indgreb kan overvejes, ligeledes bør behandlings seponering overvejes hvis BON opstår (C)
12. Hvis der er mistanke om BON bør patienten henvises til kæbekirurgisk afdeling (D)
13. Vertebro- og kyphoplastik medfører signifikant, umiddelbar og vedvarende smertelindring hos patienter med vertebrale sammenfald (A)
14. Hos patienter med invaliderende mobiliseringshindrende smerter bør indgreb overvejes tidligt i forløbet (D)
15. Hos patienter med persisterende smerter trods optimal behandling med non-kirurgiske tiltag bør vertebro- eller kyphoplastik overvejes (D)
16. 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 related events (SRE)" (7)[1a]. Pamidronat og clodronat er fundet signifikant bedre end placebo i randomiserede undersøgelser (8,9)[1b]. Zoledronsyre er i et randomiserede forsøg fundet signifikant bedre end clodronat både hvad angår SRE, Progression Free Survival og Overall Survival (10,11)[1b]. Et randomiseret studie med en blandet cancer population fandt zoledronsyre ligeværdigt med pamidronat (12)[1b], mens et senere, dog retrospektivt, studie på mere end 1000 patienter med myelomatose fandt at zoledronsyre 4 mg signifikant nedsætter dødeligheden med 22 % og SRE risikoen med 25 % i forhold til pamidronat(13)[2b]. Behandling med zoledronsyre er indiceret til nydiagnostiserede behandlingskrævende myelomatose patienter uafhængigt af om der findes osteolytisk knoglesygdom på diagnosetidspunktet (11)[1b]. Det anbefales generelt ikke at opstarte bisfosfonat behandling til patienter med asymptomatisk myelomatose eller MGUS med mindre andet taler herfor (14)[5]. Et randomiseret studie har fundet at zoledronsyre hver 12 uge er non-inferiort til zoledronsyre hver 4 uge hvad angår SRE, smerter, nyrefunktion og ONJ. Der er ingen oplysninger om en evt effekt på OS, og man fandt knogledbrydningen og på markør niveau var mest suppremeret i 4 ugers gruppen (15)[1b].

Den optimale varigheden af bisfosfonat behandling er ukendt, og en del forskelle internationale anbefalinger findes. Længerevarende behandling øger risikoen for udvikling af bivirkningen BON (osteonekrose af kæben). De oprindelige studier der demonstrerede effekt af pamidronat og zoledronsyre havde en follow-up på ca. 2 år (8,12)[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 (16). En anden subanalyse på samme dataset undersøger om responsdybden dag +100 efter HDT har betydning for effekten af zoledronsyre vs. clodronat. Den ekstra knoglebeskyttende effekt af zoledronsyre forbliver signifikant for patienter der kun opnår VGPR men forsvinder hos patienter der opnår CR (17)[1b]. Et dansk studie pågår der randomisere patienter til 2 eller 4 års behandling med zoledron syre. Et spansk studie fandt at hvis man, ved patienter der tidligere var behandlet med 24 infusioner bisfosfonat, genoptog zoledronsyre behandling ved biokemisk progression, kunne reducere hyppigheden af skelet-relaterede hændelser ved tidspunktet for klinisk progression. Man fandt dog ingen signifikant effekt på OS eller time to next treatment (18)[1b].

Behandling med bisfosfonat er især forbundet med to vigtige bivirkninger; BON og nyresvigt. BON stadiet inddeles jævnfør AAOMS position paper(19). Risikofaktorer for udvikling af BON er; myelomatose, højpotent bisfosfonat, varighed af behandling, tand ekstraktion og oral protese (20)[4]. Det er vist i et case control studie at forebyggende sanering af truende tandfoci før behandlingsstart reducerer forekomsten af BON(21)[3b]. Når bisfosfonat behandling er påbegyndt bør man være tilbageholdende med at udføre kæbekirurgiske indgreb. 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, samt at evt. BON ophæler hurtigere hvis behandlingen ikke forsættes efter BON er opstået (22)[2b]. Mod dette taler dog 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 BON (23)[4]. Hvis BON først er opstået er det generelt svært at behandle og der foreligger ingen randomiserede studier. Det vigtigste er derfor forebyggelse. Hvis foreligger der forskellige kasuistiske om forskellige behandlingsmuligheder (24). Hyppigheden af BON under behandling med zoledronsyre ligger på mellem 2.6% og 4 % i de nyere opgørelser (10,13)[1b, 2b].

Bisfosfonater, herunder zoledron syre, kan være nefrotoksisk. S-kretinin bør derfor måles for hver indgift. Patienter med svær nedsat nyrefunktion $CL_{Cr} < 30$ 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 kreatinin er kommet til indenfor 10 % af udgangsværdien. Patienten kan i så fald opstarte 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) ($CL_{Cr} = 75$ 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 $CL_{Cr} < 30$ ml/min, er der nu kommet et alternativ. 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 BON. Denosumab er derfor et brugbart alternativ til patienter som ikke kan modtage bisfosfonatbehandling på grund af deres nyrefunktion. Hos enkelte patienter ses ret hurtigt hypocalcæmi efter opstart hvorfor man bør være opmærksom på dette (25)[1b]. Hos osteoporose patienter er der observeret en rebound effekt med øget knoglenedbrydning efter seponering af denosumab behandling (26)[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.

En anden metode til at reducere især rygsmærter 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 frakturerede vertebra. Katetrene indføres under røntgengennemlysning, Ved kyphoplastik forudgås indsprøjtningen af cement af en ballonudvidelse af den sammenfaldne hvirvel, som dermed forsøges genoprettet, og der skabes samtidig et "hulrum", som efterfølgende kan fyldes af flydende cement under lavt indsprøjtningstryk. Ved vertebroplastik foretages alene en simpel indsprøjtning af cement. 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 (27)[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 (28)[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 (29)[4]. En retrospektiv opgørelse har vist at vertebroplastik kan udføres uden det har indvirkning på en efterfølgende stamcelle mobilisering og høst

(30)[4]. Et systematisk review, dog udført på benigne patienter har vist at kyphoplastik medfører signifikant bedre kyphose reduktion og QoL sammenlignet med vertebroplastik (31)[2a].

Patientværdier og – præferencer

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

Bemærkninger og overvejelser

Det vurderes ikke der er særlige bemærkninger til dette afsnit

Rehabilitering

17. Rehabilitering og genoptræning er muligt selv hos patienter med svær osteolyse hvis det foregår superviseret og individuelt tilpasset (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Træning har hos mange typer af kræft vist at have positiv effekt på blandt andet QoL, træthed, depression, knoglestyrke og immunforsvar. Meget få undersøgelser er dog udført på patienter med myelomatose. En årsag til dette kan være langt hovedparten af patienterne har osteolytiske knoglelæsionen og har en klart øget risiko for patologiske frakturer. Et pilot studie fra 2013 på 37 patienter med myelomatose viser dog at udstrækningsøvelser, mobilitetsøvelser, aerobicøvelser og sågar vægt øvelser er muligt og sikkert hos denne gruppe (ref). 20 ud af de 37 patienter havde multiple osteolyser og vedvarende smerter. Alle patienter fik lavet et individuelt træningsprogram der tog højde for placeringen af deres osteolyser. Ligeledes blev de vejledt af en fysioterapeut under træningen som bestod af en gradvis intensitets øgning af øvelserne. Ingen patienter oplevede bivirkninger herunder nye SRE under forsøget. Patienterne oplevede signifikant øget QoL nedsat træthed og øget muskelkraft under forsøget(32)[4]. Studiet er vigtigt da det viser at træning er muligt selv hos myelomatose patienter med udbredt osteolyse hvis det foregår individuelt og superviseret. Desværre er der fortsat meget sparsom litteratur på området. To review artikler på området konkludere at træning kan foregå sikkert men at der fortsat kun er en begrænset mængde data til rådighed så der kan ikke give generelle anbefalinger om den optimale træningsmodalitet (33,34)[3a]. Et randomiseret studie fra 2017 fandt dog ingen yderlig effekt af superviseret høj intensiv træning i forbindelse med stamcelle transplantation sammenlignet med vanlig behandling (35)[1b].

Patientværdier og – præferencer

Der er patientrepræsentanter med når vi diskutere 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 Clin Proc* 2003 Jan;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. *Eur J Haematol* 2009 08;83(2):139-148.
- (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 Jul 7;16:427-016-2410-2.
- (4) International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003 Jun;121(5):749-757.
- (5) Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J* 2017 Aug 25;7(8):e599.
- (6) Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006 Sep;20(9):1467-1473.
- (7) Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Dec 18;12:CD003188.
- (8) 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. *N Engl J Med* 1996 Feb 22;334(8):488-493.
- (9) McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, MacLennan IC, Drayson MT. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001 Jun;113(4):1035-1043.
- (10) 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* 2010 Dec 11;376(9757):1989-1999.
- (11) 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. *Lancet Oncol* 2011 Aug;12(8):743-752.
- (12) 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 J* 2001 Sep-Oct;7(5):377-387.

- (13) 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. *Leuk Lymphoma* 2015 Mar;56(3):615-621.
- (14) 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 Oct;29(5):395-397.
- (15) 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 Jan 3;317(1):48-58.
- (16) 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 Jun 7;119(23):5374-5383.
- (17) 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 Oct 24;122(17):2974-2977.
- (18) Garcia-Sanz R, Oriol A, Moreno MJ, de la Rubia J, Payer AR, Hernandez 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 Sep;100(9):1207-1213.
- (19) 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. *J Oral Maxillofac Surg* 2014 Oct;72(10):1938-1956.
- (20) 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 Aug;50(8):616-624.
- (21) 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. *Ann Oncol* 2009 Jan;20(1):117-120.
- (22) 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. *J Craniomaxillofac Surg* 2017 Oct;45(10):1736-1742.
- (23) 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. *Leuk Lymphoma* 2008 Nov;49(11):2156-2162.
- (24) Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis* 2015 Nov;21(8):927-936.
- (25) Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, Garcia-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. *Lancet Oncol* 2018 Mar;19(3):370-381.

- (26) Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guanabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017 Dec;105:11-17.
- (27) 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. *Lancet Oncol* 2011 Mar;12(3):225-235.
- (28) Khan OA, Brinjikji W, Kallmes DF. Vertebral augmentation in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of published case series. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014 Jan;35(1):207-210.
- (29) Simony A, Hansen EJ, Gaurilcikas M, Abildgaard N, Andersen MO. Pain reduction after percutaneous vertebroplasty for myeloma-associated vertebral fractures. *Dan Med J* 2014 Dec;61(12):A4945.
- (30) 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. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2014 Nov;23(6):773-778.
- (31) Papanastassiou ID, Phillips FM, Van Meirhaeghe J, Berenson JR, Andersson GB, Chung G, et al. Comparing effects of kyphoplasty, vertebroplasty, and non-surgical management in a systematic review of randomized and non-randomized controlled studies. *Eur Spine J* 2012 Sep;21(9):1826-1843.
- (32) 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 Jan 24;13:31-2407-13-31.
- (33) Smith L, McCourt O, Henrich M, Paton B, Yong K, Wardle J, et al. Multiple myeloma and physical activity: a scoping review. *BMJ Open* 2015 Nov 27;5(11):e009576-2015-009576.
- (34) Gan JH, Sim CY, Santorelli LA. The effectiveness of exercise programmes in patients with multiple myeloma: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016 Feb;98:275-289.
- (35) Persoon S, ChinAPaw MJM, Buffart LM, Liu RDK, Wijermans P, Koene HR, et al. Randomized controlled trial on the effects of a supervised high intensity exercise program in patients with a hematologic malignancy treated with autologous stem cell transplantation: Results from the EXIST study. *PLoS One* 2017 Jul 20;12(7):e0181313.

5. Metode

Litteratursøgning

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje ” Diagnostik og behandling af myelomatose. Retningslinje 2017. Fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)” Desuden er denne version 1.0 af retningslinjen suppleret med en opdaterende litteratursøgning, se bilag 1. Søgningen er gennemført 3.kvartal 2018.

Retningslinjen er lavet på baggrund af to kapitler fra den årligt opdaterede retningslinje ”diagnostik og behandling af myelomatose” som kan findes på www.myeloma.dk . De to kapitler er; Behandling og profylakse af knoglesygdomme, og Vertebroplastik og Kyphoplastik. Desuden er der 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”, ”multiple myeloma” and ”rehabilitation”. Abstract er læst tilbage 3 år i tiden. Relevante studier er derefter gennemlæst i fuld tekst. Da dette retningslinje bygger videre på en allerede eksisterende retningslinje er kun er kun studier fra 2017 og fremefter graderet ud fra oxfordskalaen.

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

Litteraturgennemgang

Alle identificerede abstract er læst tilbage 3 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 plenum møde i DMSG regi hvor retningslinjen er diskuteret og ændringsforslag er fremført. Retningslinje rettes derefter til og rundsendt på ny til alle medlemmer af DMSG med henblik på endelig godkendelse – herunder også godkendelse af anbefalinger – inden publicering.

Interessentinvolvering

Der har ikke været andre end læger fra DMSG ind over udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er fremsendt til og godkendt af Dansk Myelomatose Studiegruppe i 2018.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne vurderes at udløse en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Området rehabilitering er generelt dårligt belyst, ligeledes er optimal varighed af bisfosfonat behandling usikker men studier i blandt andet Danmark pågår der kan belyse disse emner i fremtiden.

Forfattere

- Thomas Lund, Overlæge, Odense Universitets Sygehus i samarbejde med DMSG retningslinjegruppe bestående af:
- Henrik Gregersen, overlæge, Aalborg Universitetshospital
- Robert Schou Pedersen, overlæge, Holstebro Sygehus
- Anja Klostergaard, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
- Niels Frost Andersen, overlæge, Aarhus Universitetshospital
- Trine Silkjær, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
- Torben Plesner, overlæge, professor, Sygehus Lillebælt, Vejle
- Per Trøllund Pedersen, overlæge, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
- Charlotte Toftmann Hansen, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
- Lene Kongsgaard Nielsen, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
- Ida Bruun Kristensen, læge, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Niels Emil Hermansen, afdelingslæge, Sjælland Universitetshospital, Roskilde
- Bo Amdi, overlæge, Sjælland Universitetshospital, Roskilde
- Carsten Helleberg, overlæge, Herlev Hospital
- Morten Salomo, overlæge, Rigshospitalet
- Annette Juul Vangsted, overlæge, Rigshospitalet
- Niels Abildgaard, professor, overlæge, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital (formand)

Interessekonflikter: Se venligst lægemiddelstyrelsen hjemmeside.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

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 2014
- "Multiple Myeloma"[Mesh] AND zoledronic acid (limits "clinical trial" "human") tilbage til 2014
- "Multiple Myeloma"[Mesh] AND (limits "clinical trial" "human") denosumab tilbage til 2014
- "Multiple Myeloma"[Mesh] AND (limits "clinical trial" "human") ibandronate tilbage til 2014
- "Multiple Myeloma"[Mesh] AND (limits "clinical trial" "human") pamidronate tilbage til 2014
- "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Mesh] AND multiple myeloma (limits "human" "english") tilbage til 2014
- "Multiple Myeloma"[Mesh] AND rehabilitation (limits "human" "english") tilbage til 2014
- "Vertebroplasty"[Mesh] AND "Multiple Myeloma"[Mesh] (limits "human" "english") tilbage til 2014.