

University of Groningen

Richtlijnen behandeling multipel myeloom 2012

Zweegman, S.; Lokhorst, H.M.; Levin, M.-D.; de Waal, E.; Bos, G.M.J. ; Kersten, M.J.; Ypma, P.; Klein, S.K.; Minnema, M.C.; Sonneveld, P.

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2012

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Zweegman, S., Lokhorst, H. M., Levin, M.-D., de Waal, E., Bos, G. M. J., Kersten, M. J., Ypma, P., Klein, S. K., Minnema, M. C., & Sonneveld, P. (2012). Richtlijnen behandeling multipel myeloom 2012. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie*, 9(8), 300-320. <https://www.ntvh.nl/journal-article/richtlijnen-behandeling-multipel-myeloom-2012/>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Richtlijnen behandeling multipel myeloom 2012

Guidelines for the treatment of multiple myeloma 2012

S. Zweegman, H.M. Lokhorst, M-D. Levin, E. de Waal, G.M.J. Bos, M.J. Kersten, P. Ypma, S.K. Klein, M.C. Minnema, P. Sonneveld, namens de Myeloom Werkgroep van HOVON

Inleiding

De laatste richtlijnen voor de behandeling van het multipel myeloom zijn opgesteld in 2010 namens de Myeloom Werkgroep (MWG) van stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON). In de afgelopen tijd zijn verschillende grote gerandomiseerde studies gepubliceerd die wijziging van de richtlijn rechtvaardigen. Deze herziene richtlijn is gebaseerd op informatie uit deze studies, alsmede op expertopinions van de leden van de MWG. Het uitgangspunt blijft dat behandeling van patiënten in (HOVON-)studieverband essentieel is. Alleen op deze wijze kan de waarde van nieuwe behandelingen worden vastgesteld. Deze richtlijn betreft tevens aanbevelingen voor patiënten die niet willen of kunnen participeren in studies. Bij deze aanbevelingen is waar mogelijk uitgegaan van overlevingsvoordeel als parameter. Zeker bij de behandeling van het recidief of resistent multipel myeloom (MM) ontbreken niet zelden gegevens over de optimale duur van de behandeling. Dan is uitgegaan van de duur zoals beschreven in de grootste beschikbare studies. Aan het eind van het artikel vindt u de verschillende therapieschema's.

Initiële behandeling bij patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie ≤65 jaar

Inductietherapie

Het doel van inductietherapie is het bereiken van een zo goed mogelijke respons, aangezien uit verschillende studies is gebleken dat de mate van respons die wordt bereikt door inductietherapie zich vertaalt in een langere progressievrije overleving ('progression free survival'; PFS) na autologe stamceltransplantatie.¹

De respons na inductie met zowel thalidomide (thalidomide/dexamethason, cyclofosfamide/thalidomide/dexamethason of thalidomide/adriamycine/dexamethason) als bortezomib (bortezomib/dexamethason of bortezomib/adriamycine/dexamethason) is hoger dan kan worden bereikt met vincristine/adriamycine/dexamethason (≥ 'very good partial response' (VGPR) van ongeveer 15 naar 35% en complete remissie (CR) van ongeveer 5 naar 15%). Incorporatie van 2 'novel agents' (bortezomib/thalidomide/dexamethason) doet de

Auteurs: mw. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, dhr. prof. dr. H.M. Lokhorst, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. dr. M-D. Levin, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, mw. dr. E. de Waal, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, dhr. dr. G.M.J. Bos, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, mw. dr. P. Ypma, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, mw. dr. S.K. Klein, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, mw. dr. M.C. Minnema, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, namens de Myeloom Werkgroep van HOVON. Correspondentie graag richten aan mw. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: s.zweegman@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, multipel myeloom, richtlijn

Key words: guidelines, multiple myeloma, treatment

respons verder toenemen (\geq VGPR ongeveer 65% en CR ongeveer 30%). Hiervan is de invloed op de PFS en de algehele overleving ('overall survival'; OS) echter niet bekend. In deze studie werd niet alleen gerandomiseerd tussen inductie met bortezomib/thalidomide/dexamethason versus thalidomide/dexamethason, tevens werd na dubbele autologe stamceltransplantatie gerandomiseerd tussen 2 consolidatiecycli met ofwel bortezomib/thalidomide/dexamethason ofwel thalidomide/dexamethason. De respons na inductietherapie en autologe stamceltransplantatie was in beide groepen gelijk. Een 'landmark'-analyse toonde aan dat consolidatietherapie met bortezomib/thalidomide/dexamethason de PFS verlengde (driejaars-PFS 60 versus 48%). De OS was niet significant verschillend.^{2,3} De 'Intergroupe Francophone du Myélome' (IFM) vergeleek bortezomib/dexamethason met bortezomib/thalidomide/dexamethason. Hiervan zijn momenteel echter alleen de responspercentages bekend (significant verschillend; 36 versus 49%) en er zijn nog geen gegevens bekend over de invloed op PFS en OS.⁴

Van de HOVON 50-studie (thalidomide/adriamycine/dexamethason versus vincristine/adriamycine/dexamethason) en de HOVON 65-studie (bortezomib/adriamycine/dexamethason versus vincristine/adriamycine/dexamethason) zijn wel gegevens over PFS en OS bekend, waarbij in beide studies behandeling in de experimentele groep resulteerde in een significant langere PFS (respectievelijk 34 versus 25 maanden en 35 versus 28 maanden), echter alleen in de HOVON 65-studie werd ook een significant overlevingsvoordeel bereikt (61 versus 55 maanden).^{5,6} In de IFM-studie resulteerde bortezomib/dexamethason in vergelijking tot vincristine/adriamycine/dexamethason (VAD) tevens in een superieure respons. Er was echter alleen een trend in verbetering van de PFS en een verschil in OS ontbrak. Patiënten die na een eerste autologe stamceltransplantatie minder dan een VGPR bereikten, ondergingen een tweede autologe stamceltransplantatie, hetgeen mogelijk een verklaring vormt voor het ontbreken van PFS- en OS-voordeel door toevoeging van bortezomib. Het aantal patiënten dat minder dan een VGPR behaalde na de eerste autologe stamceltransplantatie en daarmee in aanmerking kwam voor een tweede autologe stamceltransplantatie was wel lager na inductie met bortezomib/dexamethason dan na inductie met VAD; 38,6 versus 56%. Overigens onderging maar respectievelijk 20,8 versus 27,2% een tweede transplantatie.⁷

Gezien deze zeer goede resultaten van de inductietherapie wordt momenteel onderzocht of een autologe transplantatie in eerste lijn nog steeds noodzakelijk is. Ter beantwoording van die vraag is het HOVON 95-protocol ontwikkeld, waarin wordt gerandomiseerd tussen hoge dosis melfalan en een autologe stamceltransplantatie en 4 cycli lage dosis melfalan gecombineerd met bortezomib (MPV-kuren). Daarnaast vindt nog een randomisatie plaats tussen 2 consolidatiecycli met bortezomib (Velcade®)/lenalidomide (Revlimid®)/dexamethason (VRD) en geen consolidatie. Alle patiënten ontvangen onderhoudstherapie met lenalidomide. Recentelijk is aangetoond dat subcutane toediening van bortezomib even effectief is als intraveneuze toediening, gemeten aan de respons, tijd tot progressie en overleving. Daarentegen trad significant minder polyneuropathie (PNP) op (alle graderingen; 35 versus 49%; \geq graad 3; 5 versus 15%). Mogelijk heeft dit te maken met de lagere gemiddelde maximale concentratie. De gemiddelde systemische blootstelling, gemeten als de 'area under the curve', en de gemiddelde 20S-proteasoomremming waren niet verschillend. Daarom is het advies bortezomib subcutaan te geven.⁸

De MWG adviseert patiënten die in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie te behandelen in studieverband, momenteel de HOVON 95-studie. Na inductietherapie met bortezomib (Velcade®)/cyclofosfamide/dexamethason (VCD) en stamcelmobilisatie na cyclofosfamide, vergelijkt deze gerandomiseerde fase III-studie hoge dosis melfalan (HDM) 200 mg/m² met een standaarddosering melfalan en prednison waaraan bortezomib (Velcade®) is toegevoegd (VMP). Er volgt een tweede randomisatie tussen 2 cycli bortezomib (Velcade®)/lenalidomide (Revlimid®)/dexamethason (VRD)-consolidatie versus geen consolidatie. Alle patiënten worden vervolgens behandeld met lenalidomide-onderhoudstherapie tot aan progressie.

Voor patiënten die buiten de HOVON 95-studie worden behandeld gelden de volgende aanbevelingen. De MWG is van mening dat inductietherapie voor een autologe stamceltransplantatie een bortezomib-bevattend regime moet zijn, bestaande uit 3 middelen. Gezien de inductietherapie in de HOVON 95-studie adviseert de MWG de standaardinductie van deze studie; bortezomib/cyclofosfamide/dexamethason (4 kuren). Alternatief is het inductieschema van de HOVON 65-studie; bortezomib/adriamycine/dexamethason, het zogenoemde PAD-schema.

De MWG adviseert subcutane toediening van bortezomib.

Stamcelverzameling

Indien VCD als inductie wordt gegeven, adviseert de MWG cyclofosfamide te gebruiken als mobilisatieschema. Indien cyclofosfamide in een dosering van 2 g/m² wordt gegeven, zoals in de HOVON 95-studie, is toediening van mesna (natrium-2-mercapto-ethaansulfonaat) een vereiste.

Alternatief is het mobilisatieschema van de HOVON 65-studie; cyclofosfamide/adriamycine/dexamethason. Aanbevolen wordt een dubbele hoeveelheid stamcellen ($\geq 4 \times 10^6$ CD34/kg) te verzamelen, zodat een tweede transplantatie bij recidief of in voorkomende gevallen een dubbeltransplantatie mogelijk is.

Stamceltransplantatie

Een enkele transplantatie met HDM 200 mg/m² gevolgd door autologe stamceltransplantatie blijft aanbevolen als standaardbehandelschema. De waarde van een tweede autologe stamceltransplantatie in aansluiting op de eerste is alleen gerandomiseerd onderzocht in een tijdperk waarin de nieuwe middelen nog niet beschikbaar waren. De IFM toonde zowel PFS- als OS-voordeel, echter een subanalyse leerde dat alleen de patiënten die na de eerste transplantatie minder dan een VGPR bereikten baat hadden bij een tweede transplantatie.⁹ Daarnaast bleek bij een langere follow-up het PFS- en OS-voordeel niet meer aanwezig.¹⁰ De Italiaanse Bologna 96-studie toonde tevens een 'event free survival' (EFS)-voordeel, echter geen OS-voordeel. En ook hier bleken met name die patiënten baat te hebben die minder dan een 'near' CR bereikten.¹¹ Wat de waarde is van een dubbeltransplantatie bij gebruik van nieuwe middelen, zowel in de inductiefase als consolidatie, is niet te onderbouwen met gerandomiseerde studies. De Franse en Italiaanse studies incorporeren op basis van bovenstaande gegevens een tweede transplantatie bij het bereiken van onvoldoende (<VGPR) respons. Ook in de recent gepubliceerde studie van de IFM, waarin de waarde van lenalidomide-onderhoud werd onderzocht, onderging een deel van de patiënten een tweede autologe stamceltransplantatie. De analyse van de HOVON 65/GMMG 5-studie, waarbij de 'German-Speaking Myeloma Multicenter Group' (GMMG) 2 autologe stamceltransplantaties verrichtte, is interessant in deze, maar helaas ook niet conclusief. De OS van de patiënten die binnen de GMMG werden behandeld was beter dan die bereikt bij patiënten behandeld in de HOVON-studie. De studie had echter onvoldoende onderscheidingsvermogen om een verschil tussen 1 en 2 autologe stamceltransplantaties te detecteren en daarom is er geen uitspraak te doen op basis van deze studie.⁶ Toekomstige studies waarin ofwel wordt gerandomiseerd tussen 1 of 2 autologe stamceltransplantaties ofwel op basis van de steekproefgrootte voldoende onderscheidingsvermogen hebben voor de verschillende handelswijzen in Europa zullen hopelijk duidelijk maken wie baat heeft bij een tweede stamceltransplantatie.

Allogene stamceltransplantatie in eerste lijn

Het is bekend dat patiënten met een bij aanvang cytogenetisch slecht risicoprofiel een zeer slechte PFS en OS hebben. Dit bleek voor patiënten met chromosomale afwijkingen (del(17p13), t(4;14), of +1q21) en een 'International Staging System' (ISS)-stadium van II of III respectievelijk 1,5 jaar en 2-3 jaar te zijn.¹² De prognose van patiënten met een plasmacelleukemie is tevens zeer slecht.¹³ Mogelijk hebben deze patiënten

baat bij een allogene stamceltransplantatie. Dit is evenwel nog niet bekend en moet worden afgewogen tegen de risico's van acute en chronische graft-versus-hostziekte. De MWG adviseert bij deze patiënten een allogene stamceltransplantatie te overwegen in studieverband. Momenteel is een allogene transplantatieprotocol in ontwikkeling voor deze hoogrisicopatiënten.

De MWG is van mening dat:

1. buiten studieverband, na de hiervoor beschreven inductietherapie, toediening van 200 mg/m² melfalan gevolgd door een autologe stamceltransplantatie de standaardintensificatietherapie is;
2. er geen standaardindicatie voor een dubbeltransplantatie is. Een dubbeltransplantatie kan worden overwogen bij patiënten die een slechte respons op inductietherapie hadden en na de autologe stamceltransplantatie minder dan een VGPR hebben bereikt;
3. bij patiënten met een zeer slecht risicoprofiel, gekarakteriseerd door de aanwezigheid van 1 van de volgende chromosomale afwijkingen: del(17p13), t(4;14), of amplificatie 1q21 en ISS II of III, of bij patiënten met een plasmacelleukemie, een allogene stamceltransplantatie in eerste lijn, bij voorkeur in studieverband kan worden overwogen. Een klinische studie hiervoor is momenteel in ontwikkeling.

Initiële behandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie >65 jaar

Melfalan/prednison/thalidomide (MPT)

Een meta-analyse van 6 gerandomiseerde studies die melfalan/prednison/thalidomide (MPT) vergeleken met melfalan/prednison (MP) toonde een verbetering van zowel de PFS (mediaan 20,3 versus 14,9 maanden) als de OS (mediaan 39,3 versus 32,7 maanden). De overlevingswinst bereikt met toevoeging van thalidomide bedraagt dus 6,6 maanden. Wel is van belang dat er alleen in de 2 IFM-studies en in de HOVON 49-studie sprake was van overlevingswinst.⁴ Tevens werd de overleving na de eerst gerapporteerde progressie vergeleken tussen beide groepen. De hazardratio was 1,02, hetgeen suggereert dat de overleving na het optreden van een recidief in de MPT-groep niet korter is dan na een recidief in de MP-groep.

Een subgroepanalyse toonde aan dat de superioriteit van MPT niet werd beïnvloed door bekende prognostische factoren (ISS en cytogenetica). Ook bij patiënten >75 jaar bleek MPT superieur. Alleen bij patiënten met een creatininegehalte ≥ 176 $\mu\text{mol/l}$ bleek er geen voordeel van MPT ten opzichte van MP te bestaan.

Gezien het grote verschil in schema's is niet goed te bepalen welk therapieschema het meest optimaal is. Ook in de studies met overlevingsvoordeel werden verschillende schema's gebruikt. In de Franse studies werden 12 cycli MPT (per 6 weken, dus 72 weken therapie) gegeven, zonder onderhoudstherapie. De dosering melfalan bedroeg 0,25 mg/kg gedurende 4 dagen, prednison 2 mg/kg gedurende 4 dagen en gemiddeld thalidomide 200 mg bij de patiënten <75 jaar (mediane duur van behandeling met thalidomide 11 maanden) en 100 mg bij patiënten ≥ 75 jaar (mediane duur van behandeling met thalidomide 13,5 maanden).^{14,15} In de HOVON-studie werden 8 cycli MPT (per 4 weken, dus 32 weken therapie) gegeven met de mogelijkheid tot continueren bij een voortgaande respons, gevolgd door onderhoudstherapie met thalidomide. De dosering melfalan was 0,25 mg/kg en prednison 1 mg/kg gedurende 5 dagen. De dosering thalidomide was 200 mg (mediane duur 8 maanden).¹⁶

Melfalan/prednison/bortezomib (MPV)

De VISTA-studie, waarin MPV werd vergeleken met MP, toonde eveneens een verbetering van zowel de EFS (mediaan 24 versus 16,6 maanden) als van de OS (na een mediane follow-up van 16,3 maanden waren respectievelijk 13 versus 22% van de patiënten overleden). Bij een recente update met een follow-up van 5 jaar bleek dit overlevingsvoordeel nog steeds significant (mediaan 56,4 versus 43,1 maanden). De overlevingswinst die wordt bereikt door toevoeging van bortezomib aan MP bedraagt dus 13,3 maanden.

Een belangrijke bevinding was dat ook na therapie voor een recidief het overlevingsvoordeel van MPV bleef bestaan (mediaan 55,7 versus 46,4 maanden), met andere woorden er zijn geen aanwijzingen dat er resistente ziekte ontstaat na eerstelijns therapie met bortezomib.

Een subgroepanalyse toonde aan dat de superioriteit van MPV niet werd beïnvloed door bekende prognostische factoren (ISS en cytogenetica). Het voorheen gerapporteerde teniet doen van de negatief prognostische waarde van de t(4;14) bleek bij lange follow-up niet meer aantoonbaar: patiënten met een t(4;14) blijven ondanks het gebruik van bortezomib een slechtere prognose hebben dan patiënten zonder t(4;14). De leeftijd bleek niet van invloed op de overlevingswinst die werd bereikt door toevoeging van bortezomib. Patiënten ouder dan 75 jaar hadden tevens voordeel van de toevoeging van bortezomib (OS mediaan 50,7 versus 32,9 maanden). In tegenstelling tot MPT blijkt MPV ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie (gedefinieerd als een klaring <60 ml/minuut) effectiever dan MP (mediaan 56,8 versus 36,7 maanden).

Melfalan/prednison/lenalidomide (MPR)

De MM-015-studie, waarin MPR gevolgd door lenalidomide-onderhoud (MPR-R), MPR zonder onderhoudstherapie en MP werden vergeleken, toonde tevens een verbetering van de PFS door toevoeging van lenalidomide aan MP. Het bleek dat de onderhoudstherapie hiervoor verantwoordelijk was (mediane PFS respectievelijk 31 maanden met MPR-R, 14 maanden met MPR en 13 maanden met MP). Een overlevingsvoordeel werd na 30 maanden follow-up niet aangetoond.

Tevens werd de overleving na de eerst gerapporteerde progressie vergeleken tussen MPR-R en MP. De hazardratio was 1,3, hetgeen suggereert dat er geen kortere overleving is na het optreden van een recidief in de MPR-R-groep ten opzichte van de MP-groep (driejaarsoverleving respectievelijk 48,3 versus 58,2%).

Een subgroepanalyse toonde aan dat de superioriteit van MPR-R niet werd beïnvloed door bekende prognostische factoren (ISS en cytogenetica). In deze studie bleken patiënten ouder dan 75 jaar echter geen baat te hebben bij MPR-R (mediane PFS 19 versus 15 maanden bij MP). Dit wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door het vroegtijdig staken van de therapie in de inductiefase, waardoor patiënten geen onderhoudstherapie met lenalidomide kregen (28% bij patiënten >75 jaar versus 12% bij patiënten tussen 65 en 75 jaar) en een lagere dosering lenalidomide (lenalidomide-dosisintensiteit 76% van verwacht bij patiënten >75 jaar versus 88% bij patiënten tussen 65 en 75 jaar, voor melfalan-dosisintensiteit bedroegen deze percentages respectievelijk 85% en 91%). Dit wordt ondersteund door een 'landmark'-analyse vanaf de start van onderhoud, waarin het effect op PFS onafhankelijk was van de leeftijd.¹⁷

Veiligheid en toxiciteit van MPT, MPV en MPR-R

De toxiciteit van de hierboven beschreven therapieën is verschillend, waarbij MPT en MPV met name PNP induceren (respectievelijk 55% waarvan 7% graad 3-PNP in de IFM-studie voor patiënten <75 jaar, echter 23% ≥graad 3-PNP in de HOVON 49-studie, en 42% waarvan 13% graad 3-PNP in de VISTA-studie). In de HOVON 49-studie moest 16% van de patiënten de MPT vroegtijdig staken (versus 6% in de MP-groep). In de VISTA-studie moest 15% van de patiënten die met MPV werden behandeld de therapie staken (ten opzichte van 14% in de MP-groep). Bij een additionele 19% van de patiënten werd echter alleen de bortezomib gestaakt. MPR-R daarentegen veroorzaakt met name neutropenie (graad 4 35%, hetgeen bij 67% van de patiënten ondersteuning met G-CSF noodzakelijk maakte). Het aantal infecties verschilde niet significant. MPT en MPR-R gaan beiden gepaard met een verhoogde kans op trombose. Twee gerandomiseerde studies waarin tromboseprofylaxe met aspirine en laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) werd vergeleken bij patiënten die met thalidomide of lenalidomide in verschillende schema's werden behandeld, toonde aan dat aspirine net zo effectief is als LMWH. Dit geldt overigens alleen voor patiënten die geen indicatie hadden voor ofwel trombocytenuitremming of antistolling en geen trombotische gebeurtenis in de voorgeschiedenis hadden.^{17,18}

Een opmerkelijke bevinding was de toename van het aantal tweede maligniteiten bij de patiënten die lenalidomide kregen, ongeacht de duur van de therapie (ook in de MPR-groep zonder R-onderhoud; 7 versus 3% in de MP-groep). Maar zelfs als de tweede primaire tumoren als 'events' werden gedefinieerd, was de

EFS nog superieur; 29 maanden voor MPR-R versus 14 maanden voor MPR versus 13 maanden voor MP). Voor MPT zijn minder gegevens beschikbaar, aangezien tweede maligniteiten in de voorgaande studies wellicht niet altijd werden gerapporteerd. Voor MPV is bij de langdurige follow-upanalyse onderzocht of er meer tweede primaire tumoren voorkwamen, dit bleek echter niet het geval; de 'exposure adjusted incidence rate' was 0,017 versus 0,013 bij MP en gelijk aan de achtergrondincidentie. Dat laatste is niet helemaal verwacht, want van zowel MM als van het gebruik van alkylerende therapie is bekend dat het de kans op een tweede primaire tumor vergroot.^{19,20}

MPT, MPV of MPR-R?

De hierboven beschreven therapieschema's zijn tot nu toe helaas niet 'head-to-head' vergeleken en alleen de HOVON 87-studie zal uitkomst geven over de vergelijking MPT-T versus MPR-R. Op basis van het PFS- en OS-voordeel ten opzichte van MP zijn zowel MPT als MPV geregistreerd en worden zij vergeoed als eerstelijns therapie. Op basis van de beschikbare gegevens kan in ieder geval worden geconcludeerd dat in geval van nierinsufficiëntie (creatinine ≥ 176 micromol/l) MPV dient te worden gegeven, omdat een subanalyse toont dat MPT in die situatie geen voordeel biedt ten opzichte van MP. Daarnaast zijn er biologische aanwijzingen, maar ook klinische gegevens uit de VISTA-studie, die suggereren dat bortezomib het botmetabolisme gunstig beïnvloedt ten opzichte van MP en daarmee het aantal skeletgerelateerde gebeurtenissen vermindert.²¹ Dit ondersteunt het gebruik van MPV bij aanwezigheid van MM-botziekte, aangezien tot op heden van de 'immunomodulatory derivatives' (IMiD's) niet is beschreven dat het osteoblasten activeert. En hoewel niet 'head-to-head' vergeleken, is de overlevingswinst van MPV versus MP (13,3 maanden overlevingswinst, OS 56,4 maanden) hoger dan de overlevingswinst van MPT versus MP, zoals recentelijk vastgesteld in een meta-analyse (6,6 maanden, OS 39,3 maanden).

De recente gegevens aangaande MPR-R tonen geen overlevingsvoordeel ten opzichte van MP en dit regime is derhalve niet geregistreerd als eerstelijns therapie. Toch steekt de PFS die wordt bereikt met MPR-R (31 maanden) gunstig af vergeleken met de PFS bereikt met MPT (20 maanden) en met MPV (24 maanden). Het voordeel in PFS in de MPR-R-groep was echter alleen aantoonbaar bij patiënten tussen 65 en 75 jaar, en niet bij patiënten ≥ 75 jaar.

De MWG is vanwege bovenstaande van mening dat MPV de voorkeur heeft voor alle patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie. MPT kan worden overwogen als een oraal schema de voorkeur verdient. Omdat MPR, gevolgd door R-onderhoud geen overlevingsvoordeel biedt en alleen PFS-verlenging bij patiënten tussen 65 en 75 jaar, is dit schema niet als eerstelijns therapie geregistreerd. In geval van ernstige PNP bij diagnose is de MWG van mening dat er wel een medische noodzaak tot therapie met lenalidomide is in plaats van bortezomib of thalidomide. De MWG is vanwege bovenstaande overwegingen van mening, dat in geval van neuropathie niet MPR gevolgd door onderhoudstherapie met lenalidomide, maar lenalidomide in combinatie met een lage dosis dexamethason, gegeven tot aan progressie, de voorkeur heeft.²²

Dosisaanpassingen inductietherapie bij comorbiditeit en bij fragiele patiënten

Het risico op voortijdig staken van effectieve therapie ten gevolge van toxiciteit is een reëel probleem bij de oudere patiënt met comorbiditeit en bij de fragiele patiënt. Voor fragiele en/of oudere patiënten is daarom het advies de dosering aan te passen, teneinde voortijdig staken van de therapie te voorkomen. Deze aanpassingen zijn gebaseerd op niet-gerandomiseerde studies ten aanzien van de wekelijkse toediening van bortezomib (zie hieronder beschreven). De overige dosisaanpassingen zoals die in de doseringsschema's zijn beschreven, berusten op expertopinion, onder andere vanuit het 'European Myeloma Network' (EMN).²³ Het risico op PNP neemt af bij het geven van bortezomib eenmaal per week. In de Spaanse PETHEMA-studie, waarin VMP werd vergeleken met VTP, werd in de eerste cyclus bortezomib tweemaal per week gegeven, gevolgd door 5 cycli waarin bortezomib eenmaal per week werd gegeven. Het percentage graad 3 of meer PNP bedroeg 8%. Dit is beduidend lager dan de 13% in de VISTA-studie, waarin gedurende de eerste 4 cycli tweemaal per week bortezomib werd toegediend en bij de laatste 5 cycli eenmaal per week. Gastro-

intestinale problemen kwamen ook minder frequent voor: 4 versus 19% in de VISTA-studie. Vergelijken met de VISTA-studie was de PFS zeker niet korter (31 versus 24 maanden in de VISTA-studie). Hierbij is wel van belang dat na deze 6 inductiecycli werd overgegaan tot onderhoudstherapie gedurende 3 jaar. Deze onderhoudstherapie bestond uit 1 cyclus bortezomib 1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8, 11 per 3 maanden in combinatie met ofwel 50 mg prednison om de dag (VP) of 50 mg thalidomide per dag (VT).²⁴ In de GIMEMA-studie, waarin VMPT-VT werd vergeleken met VMP, werd in verband met een hoge incidentie van PNP na inclusie van 139 patiënten besloten over te gaan op een eenmaal per week bortezomib-schema. Hiermee daalde het percentage graad 3 of meer PNP van 18 naar 8%. Ook hier, weliswaar in een post-hocanalyse, bleek de effectiviteit van een eenwkelijks schema niet minder. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat de cumulatieve dosering bortezomib in beide groepen gelijk was; 39,4 versus 40,1 mg/m² bortezomib. Na 9 cycli inductietherapie kregen patiënten tot aan progressie gedurende maximaal 2 jaar bortezomib 1,3 mg/m² eenmaal per 2 weken in combinatie met 50 mg thalidomide.²⁵

De MWG is van mening dat voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie:

1. melfalan/prednison/bortezomib (MPV) de voorkeur verdient als eerstelijnstherapie;
2. melfalan/prednison/thalidomide (MPT) kan worden overwogen indien een oraal schema de voorkeur verdient;
3. een lenalidomide-bevattend regime (lenalidomide in combinatie met lage dosis dexamethason) kan worden overwogen bij patiënten die bij diagnose al een ernstige polyneuropathie hebben (>graad 2).

De MWG adviseert subcutane toediening van bortezomib.

Voor patiënten ouder dan 75 jaar of patiënten tussen 65 en 75 jaar met comorbiditeit is het advies de dosering aan te passen zoals beschreven in *Tabel 1*, in de paragraaf met therapieschema's. Een niet-gerandomiseerde studie naar de haalbaarheid en de effectiviteit van een 'dose adjusted' MPV-schema bij deze oudere en fragiele patiënten binnen HOVON-verband is in voorbereiding.

Tabel 1. Op leeftijd en comorbiditeit aangepaste dosering.

	<65 jaar	65-75 jaar	>75 jaar of 65-75 jaar met comorbiditeit
prednison	2 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
dexamethason	40 mg op dag 1, 8, 15, 22	40 mg op dag 1, 8, 15, 22	20 mg op dag 1, 8, 15, 22
melfalan	0,18 mg/kg op dag 1 t/m 4	0,18 mg/kg op dag 1 t/m 4	0,13 mg/kg op dag 1 t/m 4
thalidomide	200 mg/dag	100-200 mg/dag	50-100 mg/dag
lenalidomide	25 mg op dag 1-21	15-25 mg op dag 1-21	10-25 mg op dag 1-21
bortezomib	1,3 mg/ m ² 2 x per week	1,3 mg/ m ² 1-2 x per week	1,3 mg/ m ² 1 x per week

Zie voor specifieke schema's de paragraaf *Therapieschema's*.

Onderhoudstherapie

Onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie

Thalidomide

Een recente meta-analyse van studies waarin een echte randomisatie in de onderhoudsfase plaatsvond, toonde een overlevingsvoordeel voor thalidomide-onderhoud met 25% risicoreductie in sterfte. Dit betrof 3 studies na autologe stamceltransplantatie, 1 studie bij ouderen zonder stamceltransplantatie en de MRC-IX-studie, waarin zowel jongeren met een stamceltransplantatie, als ouderen zonder stamceltransplantatie werden geïncludeerd. Het verschil in overleving werd pas laat zichtbaar, na ongeveer 5 jaar. Twee van de 3 stamceltransplantatiestudies toonde overlevingsvoordeel. In de studie van Spencer et al. bestond de inductietherapie uit VAD en de onderhoudstherapie uit thalidomide en prednison. In de TT2 van Barlogie et al. vond randomisatie tussen thalidomide en geen thalidomide al bij inductie plaats (zoals bij de HOVON 50-studie waar geen overlevingsvoordeel in de thalidomide-groep werd gevonden) en bestond inductietherapie uit 4 cycli met verschillende conventionele cytostatica, waaronder vincristine, adriamycine, cyclofosfamide en etoposide. Opmerkelijk was dat de IFM9902-studie, waarbij de inductietherapie bij alle patiënten bestond uit VAD, bij eerste analyse wel en bij latere analyse geen overlevingsvoordeel aantoonde, terwijl dit bij het TT2-protocol van de Arkansas-groep juist andersom was. Het vroege effect in de eerste studie suggereert goede salvagetherapie. Het late effect in de laatste studie suggereert met name effect in de goedrisicogroep patiënten met een langere overleving. Dit late effect wordt ook waargenomen bij de meta-analyse van alle 5 studies.²⁶ Een belangrijk bewijs voor de toegevoegde waarde bij de goedrisicopatiënten werd geleverd door een subanalyse van de MRC-IX-studie, waaruit bleek dat het PFS-voordeel bij thalidomide-onderhoud alleen werd waargenomen bij de patiënten met een gunstig moleculair profiel en niet bij de prognostisch ongunstige groep (gedefinieerd als amplificatie 1q, del1p, t(4;14), t(14;16), t(14;20) en del17p). De OS bleek niet significant verschillend in deze patiëntengroep, maar na 4 jaar lijkt er een overlevingsvoordeel te ontstaan dat bij langere follow-upduur mogelijk significant wordt. Bij de slechtrisicogroep was de OS zelfs significant slechter in de thalidomide-onderhoudsgroep.

Voorheen werd op basis van de IFM9902-studie geadviseerd alleen thalidomide-onderhoudstherapie te geven indien er na de stamceltransplantatie minder dan een VGPR werd bereikt. Het feit dat juist in deze studie het overlevingsvoordeel bij langdurige follow-up niet meer aantoonbaar is, betekent dat de mate van respons na de autologe stamceltransplantatie niet van belang is bij de keuze voor wel of geen thalidomide-onderhoudstherapie.¹⁰

Concluderend is er dus geen standaardindicatie voor thalidomide-onderhoudstherapie. Alleen bij conventionele inductietherapie met VAD of een thalidomide-gebaseerde inductietherapie lijkt er bij een geselecteerde groep goedrisicopatiënten een voordeel op de lange termijn in algehele overleving.

Lenalidomide

Recentelijk zijn 2 gerandomiseerde fase III-studies gepubliceerd waarin is aangetoond dat lenalidomide na 1 of 2 autologe stamceltransplantaties de PFS verbetert van ~20 maanden naar ~40 maanden. In de studie van de 'Cancer and Leukemia Group B' (CALGB) bleek ook de OS na 3 jaar significant hoger; 88 versus 80% (hazardratio 0,62; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,4-0,95). De OS na 4 jaar was in de IFM-studie gelijk; 73 versus 75%. Informatie over de kwaliteit van leven of het uitstellen van ernstige symptomen, zoals botziekte en nierfalen, ontbreekt in beide studies.

Bijwerkingen leidden tot staken van de therapie bij 27 en 10% van de patiënten in respectievelijk de IFM- en de CALGB-studie. De graad 3-4-bijwerkingen waren met name hematologisch van aard (58% in de IFM-, 48% in de CALGB-studie).

Een opmerkelijke bevinding was de toename in tweede primaire tumoren in de lenalidomide-groep.

In de CALGB-studie betroffen dat 8 (van de 231) patiënten met een hematologische maligniteit (acute myeloïde leukemie (AML) 5, myelodysplastisch syndroom (MDS) 1, Hodgkin 1, non-hodgkinlymfoom (NHL) 1, acute lymfatische leukemie (ALL) 1) versus 1 NHL (van de 229 patiënten) in de controlegroep, en 10 patiënten met een variatie aan solide tumoren versus 5 in de controlegroep. Het aantal basaalcel- en

plaveiselcelcarcinomen was gelijk; 4 versus 3 patiënten.

In de IFM-studie was er echter de opmerkelijke bevinding dat het niet zozeer myeloïde maligniteiten (5 MDS/AML van de 306 patiënten) waren, maar lymfatische maligniteiten (3 ALL, 4 Hodgkin, 1 NHL) versus 4 AML/MDS en 1 NHL in de controlegroep (302 patiënten). Ook het aantal solide tumoren, van diverse aard, was verschillend: 10 versus 4. Het aantal non-melanoom huidcarcinomen was gelijk: 5 versus 3. De lymfatische maligniteiten kwamen voor bij patiënten die ofwel consolidatietherapie met dexamethason/cyclofosfamide/etoposide/cisplatine (DCEP) ofwel een dubbeltransplantatie hadden ondergaan en minimaal 2 jaar onderhoudstherapie. Dit heeft in de IFM-studie geleid tot staken van de lenalidomide-onderhoudstherapie in de studie. In komende IFM-studies wordt maar 1 jaar onderhoudstherapie gegeven.

Ook bij de transplantatiestudies geldt dat zelfs als de tweede primaire tumoren als 'events' werden gedefinieerd, de 'benefit-risk'-ratio nog positief is. De EFS bleef superieur (IFM 40 versus 23 maanden, CALGB 47% risicoreductie in 'events').

Concluderend is er dus, hoewel er een belangrijke verbetering van de PFS optreedt, vooralsnog geen standaardindicatie voor lenalidomide-onderhoudstherapie, gezien het ontbreken van OS-voordeel in de IFM-studie en het verhoogd voorkomen van tweede primaire tumoren.

Bortezomib

De HOVON65/GMMG heeft aangetoond dat bortezomib-onderhoudstherapie 1,3 mg/m² eenmaal per 2 weken gedurende 2 jaar 'feasible' is. Slechts 9% van de patiënten moest de therapie staken vanwege toxiciteit, bij 27% moest de dosis worden gereduceerd. In combinatie met bortezomib in de inductiefase bleek zowel de PFS als de OS significant beter ten opzichte van het klassieke VAD-schema in de inductiefase gevolgd door thalidomide-onderhoudstherapie. Over de superioriteit van bortezomib- versus thalidomide-onderhoudstherapie kan echter, gezien het ontbreken van een tweede randomisatie, geen uitspraak worden gedaan. Een subanalyse naar PFS vanaf het moment van de laatste autologe stamceltransplantatie toonde zowel bij bortezomib- als thalidomide-onderhoudstherapie een toename van de respons (23 versus 24%), maar de PFS in de PAD-groep (met bortezomib-onderhoud) vanaf de laatste HDM was significant beter dan in de VAD-groep (met thalidomide-onderhoud) (31 versus 26 maanden). Daarnaast bleek dat thalidomide-onderhoud meer toxisch is, 31% van de patiënten moest de onderhoudstherapie staken.⁶

Concluderend is er, gezien het ontbreken van een gerandomiseerde studie waarin de waarde van bortezomib-onderhoud wordt onderzocht, geen standaardindicatie voor bortezomib-onderhoudstherapie.

Onderhoudstherapie na inductietherapie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie

Thalidomide

Er zijn slechts 2 studies waarin randomisatie plaatsvond tussen wel of geen thalidomide-onderhoudstherapie na niet-intensieve therapie bij ouderen. De 'Central Myeloma Study Group' (CEMSG)-studie toonde PFS-voordeel in de thalidomide plus interferon-onderhoudsgroep versus interferon (27,7 versus 13,2 maanden), maar geen OS-voordeel. De MRC-IX-studie toonde slechts een minimaal PFS-voordeel (11 versus 9 maanden) en tevens geen OS-voordeel. Ook bij de ouderen was er in de MRC-IX-studie een negatief effect van thalidomide-onderhoudstherapie bij patiënten met een prognostisch slecht cytogenetisch profiel. In de meta-analyse waarin overlevingsvoordeel van thalidomide werd aangetoond, betroffen alleen deze 2 studies oudere patiënten. Er is dus maar 1 studie met monotherapie thalidomide-onderhoud, die geen overlevingsvoordeel toont en maar minimale verlenging van de PFS.

De 6 studies waarin MPT werd vergeleken met MP hadden verschillende thalidomide-onderhoudschemas en er werd niet separaat gerandomiseerd tussen wel of geen thalidomide-onderhoud. In 4 van de 6 studies werd na MPT onderhoudstherapie gegeven, variërend van 50-200 mg thalidomide per dag tot aan progressie. Alleen de HOVON 49-studie, waarin 50 mg werd gegeven, toonde overlevingsvoordeel van MPT-T versus MP. De inductieperiode mede in ogenschouw nemende werd in de HOVON 49-studie gedurende de langste

periode thalidomide gebruikt (24 versus 13 maanden in de CEMSG-studie en 7 maanden in de MRC-IX-studie). Het ontbreken van effect is dus mogelijk gelegen in het feit dat door toxiciteit de periode waarin thalidomide kan worden gegeven te kort is. Ook een analyse van de MRC-IX-studie suggereert dat onderhoudsbehandeling belangrijker is dan consolidatie.

Concluderend is het effect van thalidomide-onderhoudstherapie na een thalidomide-bevattend inductieschema zeer beperkt en is er dus geen standaardindicatie voor thalidomide-onderhoudstherapie.

Lenalidomide

Lenalidomide-onderhoudstherapie is alleen gerandomiseerd onderzocht in de MM015-studie (zie hiervoor de paragraaf over MPR, pagina 304). Concluderend is onderhoudstherapie met lenalidomide noodzakelijk om het voordeel in PFS van MPR ten opzichte van MP te verkrijgen en bleek dit PFS-voordeel niet aantoonbaar bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarnaast bleek er in de gehele studiepopulatie geen OS-voordeel ten opzichte van de standaardgroep MP. Dientengevolge is er volgens de MWG vooralsnog geen indicatie voor MPR gevolgd door onderhoudstherapie met lenalidomide.

Bortezomib

Zowel de GIMEMA- als de PETHEMA-studie hebben bortezomib-onderhoudstherapie bij oudere patiënten onderzocht, echter ook hier niet in een gerandomiseerd design versus geen onderhoudstherapie. De GIMEMA-studie vergeleek inductietherapie met VMPT (met eenmaal per week bortezomib) gevolgd door VT-onderhoud (tweemaal per maand 1,3 mg/m² in combinatie met 50 mg thalidomide per dag) versus inductietherapie met VMP. De PETHEMA-studie vergeleek inductietherapie bestaande uit VMP en VTP (met eenmaal per week bortezomib in plaats van tweemaal per week bij de VISTA-studie) en randomiseerde nadien tussen VP- en VT-onderhoudstherapie, bortezomib 1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8, 11 (1 cyclus per 3 maanden) en prednison 50 mg om de dag of thalidomide 50 mg per dag, gedurende 3 jaar.

Uit deze studies blijkt dat bortezomib in inductie eenmaal per week kan worden toegediend en de PFS mogelijk zelfs beter is dan bij het klassieke VISTA-schema bestaande uit 9 cycli met in de eerste 4 cycli tweemaal per week bortezomib. Onderhoudstherapie bleek haalbaar. Bij oudere patiënten zou dus de combinatie van een minder intensief bortezomib-schema gevolgd door onderhoud minder toxisch en even effectief, zo niet effectiever kunnen zijn (vergelijking van de Spaanse gegevens toonde een 'time to progression' van 24 maanden in de VISTA-studie versus 31 maanden in de studie met VP/VT-onderhoud, echter niet 'head-to-head' vergeleken). Dientengevolge is er volgens de MWG op dit moment onvoldoende bewijs voor bortezomib-onderhoudsbehandeling.

Onderhoudstherapie na een autologe stamceltransplantatie

De MWG is van mening dat:

1. er geen standaardindicatie is voor thalidomide-onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie;
2. thalidomide-onderhoudstherapie na een autologe stamceltransplantatie alleen te overwegen is bij patiënten die en inductietherapie met conventionele middelen met of zonder thalidomide ontvingen en een goed risicoprofiel hebben, gedefinieerd als de afwezigheid van amplificatie 1q, del1p, t(4;14), t(14;16), t(14;20) en del17p. In principe wordt dan thalidomide-onderhoud tot aan progressie gegeven. Het voordeel van onderhoudstherapie moet echter worden afgewogen tegen de bijwerkingen. Bij het aanwezig zijn van of het optreden van graad 2-PNP is het advies de onderhoudstherapie niet te geven respectievelijk direct te staken;
3. er nog onvoldoende eenduidige gegevens zijn uit gerandomiseerde studies over lenalidomide-onderhoudstherapie na een autologe stamceltransplantatie.
4. er nog onvoldoende gegevens zijn uit gerandomiseerde studies over bortezomib-onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie.

Onderhoudstherapie na therapie zonder consolidatie met autologe stamceltransplantatie

De MWG is van mening dat:

1. er geen indicatie is voor thalidomide-onderhoudstherapie na inductietherapie;
2. er nog onvoldoende gegevens uit gerandomiseerde studies zijn over lenalidomide-onderhoudstherapie na inductietherapie;
3. er onvoldoende gegevens uit gerandomiseerde studies zijn over bortezomib-onderhoudstherapie na inductietherapie.

Behandeling van recidief MMEerste recidief na een autologe stamceltransplantatie bij patiënten die in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie

De MWG adviseert deze patiënten te behandelen in de HOVON 108-studie, waarin patiënten met een respons op reïnductietherapie een allogene stamceltransplantatie ondergaan na conditionering met fludarabine/melfalan en T-celdepletie door middel van alemtuzumab. Na de transplantatie vindt een randomisatie plaats tussen consolidatietherapie met 3 cycli lenalidomide of met 3 cycli lenalidomide in combinatie met bortezomib. Hierna wordt pre-emptief een donorlymfocyteninfusie gegeven indien er sprake is van minder dan stringente CR of indien er <95% donorhematopoëse is.

Alvorens over te gaan tot een allogene stamceltransplantatie is een aantal ziekte- en patiëntgerelateerde karakteristieken in het licht van de transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM) en morbiditeit van belang. Ten eerste de leeftijd van de patiënt (≤ 65 jaar) en de duur van de respons op voorgaande behandeling. Indien de respons op voorgaande therapie bestaande uit inductietherapie en een autologe stamceltransplantatie zonder onderhoudstherapie van goede kwaliteit (VGPR of meer) en langdurig (langer dan 5 jaar) was, is reïnductie met een IMiD of proteasoomremmer, eventueel gevolgd door een tweede autologe stamceltransplantatie, te overwegen gezien de TRM van ongeveer 15% en de kans op chronische 'graft-versus-host disease' (GVHD) (ongeveer 50% 'extensive' GVHD) na allogene stamceltransplantatie. Daarnaast dient, zoals gebruikelijk bij allogeen transplanteren, de 'hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index' (HCT-CI)-score te worden berekend om de nadelen van een allogene stamceltransplantatie goed te inventariseren. De voordelen van een allogene stamceltransplantatie zijn in tweede lijn nog niet uitgekristalliseerd. Er zijn alleen enkele niet-gerandomiseerde fase II-studies over de rol van non-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie bij recidief van MM. In het algemeen is er een TRM van rond 15-20% en lijkt een subgroep van patiënten langetermijnvoordeel te hebben.²⁷⁻³⁰ De MWG adviseert daarom bij patiënten met een eerste recidief van MM een allogene stamceltransplantatie alleen in studieverband te verrichten.

Eerste of daaropvolgend recidief bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie, maar wel voor een autologe stamceltransplantatie

Bij patiënten die een eerste remissieduur hebben van ≥ 1 jaar na een autologe stamceltransplantatie kan een tweede autologe stamceltransplantatie worden overwogen. In het algemeen zal de duur van de respons korter zijn, vandaar dat in vele centra een responsduur van minimaal 18-24 maanden wordt gehanteerd. De keuze hangt mede af van de behandelingsmogelijkheden ter consolidatie nadien.³¹ Voor transplantatie dient allereerst reïnductietherapie te worden gegeven. De keuze van reïnductietherapie wordt hieronder beschreven.

Eerste of daaropvolgend recidief bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een allogene en autologe stamceltransplantatie

Patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe en/of allogene stamceltransplantatie komen voor behandeling met bortezomib, lenalidomide of thalidomide, allen in combinatie met dexamethason, in aanmerking. Van bortezomib-monotherapie en lenalidomide/dexamethason is in gerandomiseerde fase III-studies

versus hoge dosis dexamethason een significant langere tijd tot progressie en overleving aangetoond, op basis waarvan deze middelen zijn geregistreerd.³²⁻³⁴ Direct vergelijkende studies met deze combinaties zijn niet uitgevoerd. Van de combinatie thalidomide/dexamethason als recidiefbehandeling zijn alleen retrospectieve studies gepubliceerd. Daarnaast zijn verschillende combinaties met een combinatie van een IMiD met een proteasoomremmer in niet-gerandomiseerde fase II-studies onderzocht. De responspercentages zijn in het algemeen hoger dan verkregen met een enkel nieuw middel, echter het effect op PFS en OS in vergelijking tot bortezomib/dexamethason en lenalidomide/dexamethason is niet bekend.³⁵

De MWG is om bovenstaande redenen van mening dat de behandeling van een eerste recidief niet standaard is en afhangt van de initiële therapie en de kwaliteit en de duur van de respons daarop. Daarnaast zullen ziekte- en patiëntgerelateerde factoren een rol spelen. Ziektegerelateerde factoren zijn de mate van agressiviteit van de ziekte, onder andere bepaald door de uitgebreidheid van de botziekte, aanwezigheid van extramedullaire ziekte, plasmacelleukemie en cytogenetische afwijkingen. Van belang zijnde patiëntgerelateerde factoren zijn met name door eerdere therapie geïnduceerde PNP of trombose, leeftijd, 'performance'-status, beenmergreserve en nierfunctie. De hieronder gegeven adviezen zijn derhalve een praktische leidraad. In het algemeen geldt dat bij een recidief bij voorkeur wordt gekozen voor een middel met een ander werkingsmechanisme. Indien de respons op voorgaande therapie goed en langdurig (bij voorkeur >VGPR en zeker langer dan een jaar PFS) is geweest, kan worden overwogen deze therapie te herhalen alvorens een middel met een ander werkingsmechanisme te kiezen. Het verdient de voorkeur ook bij een recidief van de ziekte patiënten binnen HOVON-studieverband te behandelen. Soms zijn er lokale studieprotocollen. Hiervoor wordt verwezen naar de HOVON-website (www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html). Ten tijde van schrijven van deze richtlijnen zijn dat de REPEAT- en de REMM-studie.

Overwegingen indien de initiële therapie bestond uit een autologe stamceltransplantatie

In het algemeen geldt dat een patiënt met een recidief na behandeling volgens de HOVON 95-studie alle meest effectieve middelen reeds voorgeschreven heeft gekregen. Een studie voor patiënten met een recidief na participatie in de HOVON 95-studie is ten tijde van dit schrijven in ontwikkeling en zal bestaan uit een combinatie van carfilzomib en pomalidomide. Buiten studieverband geldt dat indien het recidief tijdens of binnen een jaar na onderhoudstherapie met lenalidomide optreedt en er een respons was op bortezomib, een bortezomib-bevattend schema de voorkeur heeft. Indien het recidief langer dan een jaar na staken van de lenalidomide optrad, is de keuze afhankelijk van de eerdere respons op bortezomib of lenalidomide. Bij voorkeur wordt het middel dat resulteerde in een VGPR of meer voorgeschreven. Indien de respons <VGPR was, kan de combinatie van bortezomib en lenalidomide worden gegeven. De MWG adviseert overigens bij patiënten die een recidief hebben na inclusie in de HOVON 95-studie contact op te nemen met het consulterende academische centrum, gezien het in studieverband beschikbaar komen van nieuwe (orale) proteasoomremmers, derdegeneratie IMiD's en monoklonale antistoftherapie en het feit dat deze patiënten reeds uitgebreid zijn voorbehandeld. Voor een actueel overzicht van de verschillende studies wordt verwezen naar de HOVON-website (www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html).

Overwegingen indien de initiële therapie bestond uit niet-intensieve therapie

De MWG adviseert behandeling met lenalidomide en dexamethason voor patiënten die eerstelijns therapie met VMP kregen. De optimale duur van therapie is niet vastgesteld. Op basis van de MM009- en MM010-studie is het advies dit tot aan progressie in een voor beide middelen tolerabele dosering voort te zetten. In de klinische praktijk wordt om die reden de dexamethason bij een goede respons na minimaal 6 cycli vaak gestaakt en soms ook de dosering lenalidomide verminderd.^{33,34}

Voor patiënten die in eerste lijn werden behandeld met MPT adviseert de MWG bortezomib en dexamethason. Dit geldt ook voor patiënten die met lenalidomide en dexamethason werden behandeld. De optimale duur is niet vastgesteld. Op basis van de APEX-studie is het advies 8 driewekelijkse cycli te geven (dag 1, 4, 8, 11) en 3 vijfwekelijkse cycli (dag 1, 8, 15, 22).³² Deze patiënten komen in aanmerking voor de REMM-studie (www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html). Voor ouderen met comorbiditeit worden onder

Therapieschema's dosisaanpassingen beschreven.

Tevens kan in eerste of tweede instantie het regime dat voorheen in een responsduur langer dan een jaar resulteerde worden herhaald indien er geen andere middelen of combinaties van middelen beschikbaar zijn. Herbehandeling met bortezomib werd in de VISTA-studie onderzocht en toonde een respons bij ongeveer 70% van de patiënten. Bij de bortezomib-naïeve patiënten was deze respons minimaal hoger dan bij de bortezomib-voorbehandelde patiënten, terwijl de OS gelijk was. In kleinere fase II-studies werd een respons gevonden van 40-60% met een duur van mediaan ongeveer 9 maanden, hetgeen op voortdurende gevoeligheid duidt. Herbehandeling met een IMiD leidt, ondanks de aanwezigheid van kruisresistentie, gezien de kortere duur van respons, tot aanzienlijk voordeel ten opzichte van dexamethason-behandeling alleen. De MM009- en MM010-studies tonen aan dat lenalidomide na thalidomide-behandeling weliswaar tot een lagere respons leidt (ongeveer 55 versus 65%) en een kortere duur van respons (ongeveer 8 versus 13 maanden), maar dat de OS van thalidomide-voorbehandelde en -naïeve patiënten niet verschilt (33 versus 36 maanden). In een retrospectieve studie werd aangetoond dat lenalidomide na thalidomide-voorbehandeling bij ongeveer 50% van de patiënten tot een respons leidt, terwijl dit andersom maar 25% is. Tevens geeft lenalidomide na lenalidomide-voorbehandeling nog een aanzienlijke responskans van 50%.

Overwegingen indien de initiële therapie bestond uit niet-intensieve therapie bij refractair MM

Er zijn geen gerandomiseerde studies naar de meest optimale behandeling van bortezomib- en/of lenalidomide-refractaire ziekte met de huidig beschikbare middelen. Refractair wordt in de meeste studies gedefinieerd als een respons < 'partial response' (PR) tijdens therapie, progressie tijdens therapie of een progressie binnen 3 maanden na staken van de therapie. In een kleine studie in het Universitair Medisch Centrum Utrecht bleek 64,3% van de patiënten die refractair waren tijdens (10) of na (2) therapie met lenalidomide/dexamethason na toevoeging van een lage dosis cyclofosfamide oraal wederom een respons te vertonen (voor schema zie *Therapieschema's*). Hiermee werd in deze uitgebreid voorbehandelde patiëntengroep een mediane PFS van 12,2 maanden behaald en leefde na 1 jaar nog 92,9% van de patiënten. Dit heeft geleid tot een fase II-studie om de maximaal tolerabele dosering van lenalidomide en cyclofosfamide vast te stellen en met deze dosis een fase II-studie te verrichten; de REPEAT-studie.³⁶

De MWG adviseert bortezomib bij lenalidomide-refractaire patiënten en lenalidomide bij bortezomib-refractaire patiënten. Bij patiënten die lenalidomide-refractair zijn en er geen mogelijkheid is tot therapie met bortezomib, adviseert de MWG inclusie in de REPEAT-studie.

Overwegingen bij lenalidomide- en bortezomib-refractaire patiënten

De prognose van deze patiënten is in het algemeen slecht. Een recente analyse van bortezomib-resistente patiënten die een recidief hadden na behandeling met een IMiD, refractair waren tijdens of niet met een IMiD konden worden behandeld, toonde een mediane overleving van 9 maanden en een EFS van 5 maanden.³⁷ Daarom adviseert de MWG voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn contact op te nemen met het consultverlenende ziekenhuis ter beoordeling van de participatie in studies. Dit gezien het beschikbaar komen van nieuwe (orale) proteasoomremmers, derde generatie IMiD's en monoklonale antistoffen.¹³ Ook voor deze patiënten kan behandeling in de REPEAT-studie worden overwogen.

Voor een actueel overzicht van deze studies wordt verwezen naar de HOVON-website (www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html).

De MWG is van mening dat er geen standaardtherapie bij recidief van de ziekte is vast te stellen, maar op basis van patiënt- en ziektegerelateerde karakteristieken en de kwaliteit en de duur van de respons van de voorgaande therapie is er wel een voorkeur voor therapie bij recidief of refractaire ziekte. In het algemeen wordt, indien het bijwerkingenprofiel dit toelaat, gekozen voor een medicament van een andere 'klasse'.

Patiënten die in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie

1. De MWG is van mening dat een allogene stamceltransplantatie bij het eerste recidief MM in studieverband (de HOVON 108-studie) moet plaatsvinden.
2. Bij de keuze voor een allogene stamceltransplantatie zijn het risicoprofiel, de tijdsperiode tussen de initiële therapie en het recidief, de middelen die zijn gebruikt tijdens de initiële therapie en de te verwachten transplantatiegerelateerde mortaliteit leidend. Zie voor overwegingen de bovenstaande tekst.

Patiënten die niet in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie, maar wel voor een autologe stamceltransplantatie

1. Indien een recidief tijdens de HOVON 95-studie optreedt en er nog geen stamceltransplantatie plaatsvond, is een autologe stamceltransplantatie de therapie van keuze.
2. Bij patiënten die minimaal 1 jaar in remissie zijn geweest na een autologe stamceltransplantatie kan een tweede autologe stamceltransplantatie worden overwogen.
3. Zie voor de keuze van inductietherapie voor deze tweede autologe stamceltransplantatie hieronder.

Patiënten die niet in aanmerking komen voor een allogene en niet voor een autologe stamceltransplantatie

Recidief na voorgaande intensieve therapie (HOVON 95-studie)

Gezien de gevarieerde en uitgebreide behandeling in de HOVON 95-studie is het advies de patiënt bij voorkeur binnen studieverband te behandelen. Een studie voor patiënten met een recidief na participatie in de HOVON 95-studie is ten tijde van dit schrijven in ontwikkeling en zal bestaan uit een combinatie van carfilzomib en pomalidomide. Buiten studieverband gelden de onderstaande adviezen.

1. Indien een recidief tijdens de HOVON 95-studie optreedt, adviseert de MWG een bortezomib-gebaseerd regime als het recidief optreedt tijdens of binnen een jaar na staken van lenalidomide-onderhouds-therapie en er in het verleden een respons was op bortezomib.
2. Indien een recidief na behandeling volgens de HOVON 95-studie optreedt, adviseert de MWG behandeling met een bortezomib- of lenalidomide-gebaseerd regime, afhankelijk van waar de hoogste respons mee werd bereikt. Indien de respons <VGPR was, adviseert de MWG een combinatie van bortezomib en een IMiD.
3. De MWG adviseert contact op te nemen met het consultverlenende ziekenhuis om voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn de meest optimale therapie vast te stellen en met name te beoordelen of participatie in klinische studies mogelijk is, gezien de slechte prognose en het beschikbaar komen van veelbelovende nieuwe middelen.

Recidief na voorgaande niet-intensieve therapie

1. De MWG adviseert therapie met lenalidomide/dexamethason bij een eerste recidief na een proteasoomremmer-bevattende eerstelijns-therapie (MPV). De optimale duur is niet vastgesteld, de MWG adviseert tot aan progressie in tolerabele doses (zie voor overwegingen de bovenstaande tekst).
2. De MWG adviseert therapie met bortezomib/dexamethason bij een eerste recidief na een IMiD-bevattende eerstelijns-therapie (MPT of lenalidomide/dexamethason). De optimale duur is niet vastgesteld, de MWG adviseert 8 driewekelijkse cycli met bortezomib-toediening tweemaal per week en 3 vijf-wekelijkse cycli met eenmaal per week bortezomib-toediening.
3. Bij een responsduur langer dan 1 jaar kan herbehandeling met het initiële regime worden overwogen indien andere combinaties van middelen niet beschikbaar zijn. Dit geldt tevens bij een volgend recidief.

Refractaire ziekte na voorgaande niet-intensieve therapie

1. De MWG adviseert bortezomib bij lenalidomide-refractaire patiënten.
2. De MWG adviseert lenalidomide bij bortezomib-refractaire patiënten.
3. De MWG adviseert inclusie in de REPEAT-studie bij lenalidomide-refractaire patiënten bij wie er geen mogelijkheid is tot behandeling met bortezomib.

IMiD- en proteasoomremmer-refractaire ziekte na voorgaande niet-intensieve therapie

1. De MWG adviseert contact op te nemen met het consultverlenende ziekenhuis om voor patiënten die zowel lenalidomide- als bortezomib-refractair zijn de meest optimale therapie vast te stellen en met name te beoordelen of participatie in klinische studies mogelijk is, gezien de slechte prognose. Voor een actueel overzicht van deze studies wordt verwezen naar de HOVON-website (www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/myeloma.html).
2. Buiten deze studies kan de toevoeging van alkylerende therapie aan reeds voorgeschreven therapie dan wel monotherapie met alkylerende middelen worden overwogen.

Aanbevelingen voor ondersteunende therapiePreventie van/behandeling van multipel myeloombotziekte

Van clodronaat, pamidronaat en zoledronaat is effectiviteit bewezen in de zin van reductie van skeletgerelateerde gebeurtenissen. De vergelijking tussen pamidronaat en zoledronaat toonde gelijke effectiviteit. Een eventueel verschil in overleving was in deze studie geen eindpunt. De recente MRC-IX-studie toonde naast een superieure effectiviteit van zoledronaat tevens een overlevingsvoordeel van 5,5 maanden versus clodronaat. Dit bleek onafhankelijk van de aanwezigheid van botziekte bij aanvang. Het is niet precies duidelijk wat de biologische verklaring is, aangezien de PFS weliswaar significant langer was, maar met 2 maanden minder uitgesproken dan de OS. De doodsoorzaken in de clodronaat-groep waren met name qua infecties en nierfalen verschillend ten opzichte van de zoledronaat-groep.³⁸ Een recente subanalyse leerde overigens dat het overlevingsvoordeel alleen aantoonbaar was bij de patiënten met botziekte of skeletgerelateerde complicaties (breuken, noodzaak tot operatie of bestraling, myelumcompressie of osteolytische bothaarden) en niet bij de patiënten zonder botziekte.³⁸

De 'Nordic Myeloma Study Group' (NMSG) onderzocht of 30 mg pamidronaat net zo effectief was als 90 mg pamidronaat. Er bleek geen verschil in gerapporteerde fysieke gezondheid en skeletgerelateerde gebeurtenissen. Tijdens bisfosfonaat-therapie is extra voorzichtigheid geboden in geval van nierinsufficiëntie. Bij een klaring <30 ml/minuut dient geen zoledronaat te worden toegediend en bij voorkeur tevens geen pamidronaat. Indien toch pamidronaat moet worden gegeven in verband met hypercalciëmie, dan dient de dosis te worden gereduceerd (30-60 mg in 4-6 uur toegediend). In geval van hypercalciëmie en nierinsufficiëntie kan hypercalciëmie echter ook effectief worden bestreden met hyperhydratie, calcitonine of denosumab.^{39,40}

Tevens is voorzichtigheid geboden bij tandheelkundige ingrepen in verband met verhoogde kans op osteonecrose van de kaak. Daarom dient tandheelkundige sanering voor aanvang met bisfosfonaten plaats te vinden. Indien mogelijk wordt de bisfosfonaat-behandeling minimaal 3 maanden voor een invasieve tandheelkundige ingreep gestopt.

Tromboseprofylaxe

Recentelijk is in een gerandomiseerde studie de effectiviteit van carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag vergeleken met LMWH (enoxaparin) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten die werden behandeld met lenalidomide/dexamethason-inductie gevolgd door MPR-onderhoud (dit laatste werd gerandomiseerd tegen hoge dosis melifalan, echter vanaf inductie met lenalidomide/dexamethason werden deze patiënten niet meer in de analyse betrokken). De incidentie van trombotische gebeurtenissen, zowel diepe veneuze trombose

als longembolie (PE), bleken niet significant verschillend.¹⁸ Hiermee wordt de expertopinie uit de voorgaande richtlijnen onderbouwd.

Tromboseprofylaxe dient te bestaan uit carbasalaatcalcium (Ascal[®]) 100 mg per dag tot 2 maanden na het stoppen van een IMiD-bevattende therapie. Carbasalaatcalcium dient te worden vervangen door LMWH (bijvoorbeeld nadroparine (Fraxiparine[®]) 2.850 anti-Fxa IE) indien er additionele risicofactoren zijn voor trombose, zoals voorgaande trombose, combinatie met doxorubicine of bij een hoge dosis dexamethason van meer dan 460 mg per maand. Tijdens thalidomide- en lenalidomide-onderhoud is geen standaardprofylaxe nodig, tenzij er sprake is van additionele risicofactoren.⁴¹

Varicellazosterreactivatie

Herpeszosterprofylaxe is noodzakelijk tijdens inductietherapie met bortezomib, bestaande uit valaciclovir tweemaal daags 500 mg, tot 3 weken na het staken van bortezomib.⁴²

Adviezen voor 'supportive care'

Botziekte

1. De MWG is van mening dat iedere patiënt met MM moet worden behandeld met een bisfosonaat, pamidronaat 30 mg of zoledronaat 4 mg in een frequentie van eenmaal per maand.
2. Bij patiënten met botziekte bij aanvang kan worden overwogen zoledronaat in plaats van pamidronaat toe te dienen, gezien het gerapporteerde overlevingsvoordeel.
3. De behandeling met bisfosfonaten dient gedurende 2 jaar te worden gegeven. Alleen bij nog actieve ziekte kan worden overwogen daarna de therapie met bisfosfonaten met een frequentie van eenmaal per 3 maanden voort te zetten. Bij progressie of recidief van de ziekte wordt aanbevolen deze behandeling te hervatten in een frequentie van eenmaal per 3 maanden.

Tromboseprofylaxe

1. De MWG adviseert carbasalaatcalcium (Ascal[®]) 100 mg per dag vanaf de start tot 2 maanden na einde van een IMiD-bevattende therapie.
2. Bij trombose in de voorgeschiedenis, combinatie van een IMiD met doxorubicine of hoge dosis dexamethason (>460 mg per maand) adviseert de MWG profylaxe met LMWH vanaf de start tot het staken van de behandeling.

Infectieprofylaxe

1. De MWG adviseert herpesprofylaxe met valaciclovir tweemaal daags 500 mg vanaf de start tot 3 weken na het staken van bortezomib.
2. De MWG adviseert antibioticaprofylaxe ter preventie van met name grampositieve kokken bij therapie waar hoge dosis corticosteroiden (dexamethason >480 mg per maand) deel van uitmaken. Bij ouderen, patiënten met comorbiditeit of bij therapieschema's waar neutropenie te verwachten is, kan ook bij lagere doseringen corticosteroiden antibioticaprofylaxe worden overwogen.

Therapieschema's

De hieronder gegeven schema's zijn volgens de in gerandomiseerde fase III-studies gebruikte schema's. De dosering moet worden aangepast bij het optreden van hematologische of non-hematologische toxiciteit, waarvoor wordt verwezen naar huidige en voorgaande HOVON-protocollen. Voor polyneuropathie worden hieronder separaat adviezen gegeven. Tevens is een praktische leidraad toegevoegd voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit. Naast de officiële dosisaanpassingen (zie *Tabel 2a*, pagina 318) bij

de registratie zijn recentelijk meer stringente dosisaanpassingen als expertopinie gegeven teneinde de kans op pijnlijke PNP te verminderen (zie *Tabel 2b*, pagina 318).

Verder geldt voor het aantal cycli dat met name in de recidiefsetting de optimale duur van therapie niet is vastgesteld. Dan is het advies gegeven zoals in de gerandomiseerde fase III-studies is gebruikt. In het algemeen geldt dat na 3 kuren een responsevaluatie moet worden gedaan om te beoordelen of continuering van de therapie zinvol is.

Voor ‘supportive care’ zie aldaar.

VCD: bortezomib – cyclofosfamide – dexamethason			
bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c./i.v. [^]	dag 1, 4, 8, 11
cyclofosfamide	500 mg/m ^{2*}	i.v.	dag 1, 8
dexamethason	40 mg	p.o.	dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Herhalen elke 3 weken. * Bij glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) 15-30 ml/minuut eerste cyclus 400 mg/m²; indien tijdens deze cyclus neutrofielen >1 x 10⁹/l volgende cyclus 500 mg/m². ^ Binnen HOVON 95-protocol in afwachting van amendement i.v., daarbuiten s.c.

PAD: bortezomib – adriamycine – dexamethason			
bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	dag 1, 4, 8, 11
adriamycine	9 mg/m ²	i.v.	dag 1 t/m 4
dexamethason	40 mg	p.o.	dag 1 t/m 4, 9 t/m 12, 17 t/m 20

Cyclofosfamide 2.000 mg/m ² gevolgd door stamcelmobilisatie			
cyclofosfamide	2.000 mg/m ²	i.v.	dag 1
mesna	3 dd 20 mg/kg*	i.v.	dag 1
mesna	1 dd 40 mg/kg	p.o.	dag 2
G-CSF [^]	2 dd 5 µg/kg	s.c.	dag 7 t/m 12 of langer (tot aan laatste ferese)

* Hydratieschema; start met mesna in 30 minuten, vervolgens cyclofosfamide in 1 uur, nadien het volgende schema; 500 ml NaCl 0,9% in 2 uur, mesna in 30 min, 500 ml NaCl 0,9% in 2 uur, mesna in 30 minuten. De volgende dag mesna oraal eenmalig in de ochtend. ^ G-CSF-toediening kan volgens het lokale ziekenhuisprotocol waar de stamceloogsting plaatsvindt, het hierboven gegeven schema is derhalve niet leidend.

CAD: cyclofosfamide – adriamycine – dexamethason gevolgd door stamcelmobilisatie			
cyclofosfamide	1.000 mg/m ²	i.v.	dag 1
adriamycine	15 mg/m ²	i.v.	dag 1 t/m 4
dexamethason	40 mg	p.o.	dag 1 t/m 4
G-CSF	2 dd 5 µg/kg [^]	s.c.	dag 8 t/m dag 12 of langer (tot aan laatste ferese)

[^] G-CSF-toediening kan volgens het lokale ziekenhuis-protocol waar de stamceloogsting plaatsvindt, het hierboven gegeven schema is derhalve niet leidend.

Hoge dosis melfalan			
melfalan	100 mg/m ^{2*}	i.v.	dag 1,2

* bij GFR <40 ml/min 100 mg/m² alleen op dag 1, voor hydratieschema wordt verwezen naar lokale protocollen.

MPV: melfalan – prednison – bortezomib – tweewekelijks bortezomib-schema

melfalan	9 mg/m ²	p.o.	dag 1 t/m 4
prednison	60 mg/m ²	p.o.	dag 1 t/m 4
bortezomib* [^]	1,3 mg/m ²	s.c.	dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Herhalen elke 6 weken. * Totaal 9 cycli, na 4 cycli overgaan op bortezomib eenmaal per week schema (dag 1, 8, 22 en 29). [^] Binnen HOVON 95-studie slechts 4 cycli en bortezomib vooralsnog i.v., echter het amendement van de studie zal waarschijnlijk ten tijde van druk zijn goedgekeurd. Dan kan ook binnen de HOVON 95-studie bortezomib s.c. worden gegeven. Voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit zie *Tabel 1*, pagina 306.

MPV: melfalan – prednison – bortezomib – wekelijks bortezomib-schema

melfalan	9 mg/m ²	p.o.	dag 1 t/m 4
prednison	60 mg/m ²	p.o.	dag 1 t/m 4
bortezomib*	1,3 mg/m ²	s.c.	dag 1, 8, 15, 22

Herhalen elke 5 weken. * Indien tijdens de inductietherapie met MPV bortezomib wekelijks werd toegediend gedurende slechts 6 cycli, kan worden overwogen bortezomib in een gemodificeerd schema gedurende 3 jaar toe te dienen (voor therapieschema's zie tekst). Een andere overweging is 9 cycli te geven zoals in de VISTA-studie werd gegeven. Een niet-gerandomiseerde studie voor ouderen ≥75 jaar, waarin 9 cycli worden gegeven, is in ontwikkeling. Voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit zie *Tabel 1*, pagina 306.

VRD: bortezomib – lenalidomide – dexamethason

bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c./i.v. [^]	dag 1, 4, 8, 11
lenalidomide	25 mg	p.o.	dag 1-21*
dexamethason	20 mg	p.o.	dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Elke 4 weken herhalen. [^] In HOVON 95-studie in afwachting van amendement i.v., buiten HOVON 95-studie s.c. * Buiten de HOVON 95-studie, indien langduriger gegeven dan 2 cycli, lenalidomide dag 1-14. Voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit zie *Tabel 1*, pagina 306.

MPT: melfalan – prednison – thalidomide

melfalan	0,18 mg/kg	p.o.	dag 1 t/m 4
prednison	2 mg/kg	p.o.	dag 1 t/m 4
thalidomide	200 mg	p.o.	dag 1-28

Elke 4 weken herhalen. Totaal 9 cycli. Voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit zie *Tabel 1*, pagina 306.

Bortezomib – dexamethason – tweewekelijks bortezomib-schema

bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	dag 1, 4, 8, 11
dexamethason	20 mg	p.o.	dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Elke 3 weken herhalen. Totaal 11 cycli, na 8 cycli overgaan op bortezomib eenmaal per week schema, zie onder. Voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit zie *Tabel 1*, pagina 306.

Bortezomib – dexamethason – wekelijks bortezomib-schema

bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	dag 1, 8, 15, 22
dexamethason	20 mg	p.o.	dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

Elke 5 weken herhalen. Totaal 3 cycli, na 8 cycli waarin tweemaal per week bortezomib werd gegeven, zie boven. Voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit zie *Tabel 1*, pagina 306.

Lenalidomide – dexamethason			
lenalidomide	25 mg	p.o.	dag 1-21
dexamethason	40 mg	p.o.	dag 1, 8, 15, 22

Elke 4 weken herhalen. Tot aan progressie. Voor overwegingen aangaande staken dexamethason en lenalidomide-dosisreductie bij zeer langdurige toediening zie *tekst*. Voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit zie *Tabel 1*, pagina 306.

REP: lenalidomide – cyclofosfamide – prednison			
lenalidomide	10 mg	p.o.	dag 1-21
cyclofosfamide	100 mg	p.o.	dag 1-28
prednison	20 mg*	p.o.	dag 1-28

Elke 4 weken herhalen. De maximaal tolerabele dosis wordt nu vastgesteld in de REPEAT-studie. * Verlaag de dosering naar 10 mg na 8 weken therapie. Voor dosisaanpassingen bij de oudere patiënt met comorbiditeit zie *Tabel 1*, pagina 306.

Tabel 2a. Officiële dosisaanpassing bortezomib bij polyneuropathie.

Ernst van de symptomen	Dosisaanpassing en schema
graad 1 (tintelingen met of zonder verlies van reflexen, geen pijn of functiebeperking)	geen actie
graad 1 met pijn of graad 2 (geringe functiebeperking)	dosisreductie naar 1,0 mg/m ²
graad 2 met pijn of graad 3 (beperking in dagelijks functioneren)	staak bortezomib tot klachten zijn verdwenen, daarna hervatten in een dosering van 0,7 mg/m ² , dag 1 en 8
graad 4 (aanhoudend sensorisch verlies met functiebeperking)	stop behandeling

Tabel 2b. Voorgestelde dosisaanpassing bortezomib bij polyneuropathie.⁴³

Ernst van de symptomen	Dosisaanpassing en schema
graad 1 (tintelingen met of zonder verlies van reflexen, geen pijn of functiebeperking)	dosisreductie met 1 dosisniveau* of verminder toedieningsfrequentie van 2 x naar 1 x per week in dezelfde dosering
graad 1 met pijn of graad 2 (geringe functiebeperking)	dosisreductie naar 1,0 mg/m ² of verminder toedieningsfrequentie van 2 x naar 1 x per week in dezelfde dosering. Bij patiënten die bortezomib 1 x per week kregen dosisreductie met 1 dosisniveau of overwegen bortezomib tijdelijk te staken en bortezomib 1 dosisniveau lager pas te hervatten na regressie polyneuropathie tot graad ≤1

* dosisniveaus 1,3 mg/m², 1,0 mg/m², 0,7 mg/m².

Tabel 3. Dosisaanpassing lenalidomide bij nierfunctiestoornis.

Nierfunctie	Dosisaanpassing
creatinineklaring ≥50 ml/min	25 mg/dag (standaarddosering)
creatinineklaring 30-50 ml/min	10 mg/dag*
creatinineklaring ≤30 ml/min	15 mg/2 dagen^
nierinsufficiëntie met dialyse	5 mg/dag, op de dagen van dialyse na de dialyse toedienen

* De dosis kan na 2 cycli worden verhoogd tot 15 mg/dag indien er geen toxiciteit is. ^ De dosis kan worden verhoogd tot 10 mg/dag indien er geen toxiciteit is.

Referenties

1. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399-1406.
2. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075-85.
3. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120:9-19.
4. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239-47.
5. Lokhorst HM, Van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;115:1113-20.
6. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, Van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946-55.
7. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:4621-9.
8. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-40.
9. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stemcell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-2502.
10. Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol* 2010;28:1209-14.
11. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25:2434-41.
12. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012;119:940-8.
13. Van de Donk NW, Kamps S, Mutis T, et al. Monoclonal antibody-based therapy as a new treatment strategy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26:199-213.
14. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.
15. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-70.
16. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3160-6.
17. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759-69.
18. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:933-9.
19. Thomas A, Mailankody S, Korde N, et al. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood* 2012;119:2731-7.
20. Landgren O, Thomas A, Mailankody S. Myeloma and second primary cancers. *N Engl J Med* 2011;365:2241-2.
21. Delforge M, Terpos E, Richardson PG, et al. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;86:372-84.
22. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29-37.
23. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118(17):4519-29.
24. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:934-41.
25. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:4745-53.
26. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7-15.
27. Majolino I, Davoli M, Carnevali E, et al. Reduced intensity conditioning with thiotepa, fludarabine, and melphalan is effective in advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:759-66.
28. Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H, et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:698-708.
29. Shimoni A, Hardan I, Ayuk F, et al. Allogenic hematopoietic stem-cell

transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up. *Cancer* 2010;116:3621-30.

30. Kneppers E, Van der Holt B, Kersten MJ, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 trial. *Blood* 2011;118:2413-9.

31. Mansi JL, Cunningham D, Viner C, et al. Repeat administration of high dose melphalan in relapsed myeloma. *Br J Cancer* 1993;68:983-7.

32. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.

33. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.

34. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.

35. Van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 2011;37:266-83.

36. Van de Donk NW, Wittebol S, Minnema MC, et al. Lenalidomide (Revlimid) combined with continuous oral cyclophosphamide (endoxan) and prednisone (REP) is effective in lenalidomide/dexamethasone-refractory myeloma. *Br J Haematol* 2010;148:335-7.

37. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multi-center international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26:149-57.

38. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial. *Blood* 2012;119:5374-83.

39. Dimopoulos MA, Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:431-6.

40. Bech A, De Boer H. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med* 2012;156:906-7.

41. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008;111:3968-77.

42. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008;26:4784-90.

43. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26:595-608.

Ontvangen 31 oktober 2012, geaccepteerd 31 oktober 2012.