

Richtlijnen behandeling multipel myeloom anno 2008

Auteurs H.M. Lokhorst, S. Zweegman, M.J. Kersten, R.A.P. Raymakers, E. Vellenga, S. Wittebol en P. Sonneveld, namens de HOVON-myeloomwerkgroep

Trefwoorden HOVON, multipel myeloom, richtlijn behandeling

Samenvatting

Op basis van recente ontwikkelingen bij het multipel myeloom heeft de HOVON-myeloomwerkgroep nieuwe richtlijnen opgesteld voor de behandeling van patiënten die niet in studieverband behandeld kunnen of willen worden. De belangrijkste aanpassingen zijn dat thalidomide in de eerste lijn wordt geadviseerd voor zowel de oudere patiënt, in combinatie met melfalan/prednison, en voor de jongere patiënt, in combinatie met dexamethason (+/- adriamycine). In de tweede lijn kunnen zowel bortezomib/dexamethason, lenalidomide/dexamethason als

thalidomide/dexamethason gegeven worden. Zo nodig kan een lage dosis cyclofosfamide worden toegevoegd aan de combinatie thalidomide/dexamethason.

Gezien het ontbreken van gerandomiseerd onderzoek tussen de bovenstaande vormen van therapie, wordt de keuze op individuele basis gemaakt naar aanleiding van voorgaande behandelingen en het bijwerkingenprofiel. De hier genoemde combinaties komen ook in aanmerking voor de behandeling van volgende recidieven.

(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:150-6)

Inleiding

In 2005 zijn de richtlijnen voor de behandeling van het multipel myeloom opgesteld namens de HOVON-myeloomwerkgroep.¹ De snelle ontwikkelingen in het veld, vooral door de introductie van de nieuwe antimyeloommiddelen bortezomib, lenalidomide en thalidomide, waarover recentelijk belangrijke studies zijn gepubliceerd, maken herziening van deze behandelingsrichtlijn noodzakelijk.²⁻⁵

Het uitgangspunt blijft dat behandeling van patiënten in (HOVON-) studieverband essentieel is. Alleen op deze wijze kan de waarde van nieuwe behandelingsmodaliteiten vastgesteld worden. Daarnaast is het belangrijk richtlijnen op te stellen voor die patiënten die niet willen of kunnen participeren in studies.

De herziene richtlijnen zijn gebaseerd op gepubliceerde studies en op 'expert opinions' van de multipelmyeloomwerkgroep.

Een gedetailleerde beschrijving van de diagnostische criteria, de staging en de prognostische factoren

wordt gescheiden gepubliceerd.^{6,7} De aanbevelingen zijn onderverdeeld in:

1. Initiële en intensieve behandeling bij patiënten ≤ 65 jaar;
2. Initiële behandeling bij patiënten > 65 jaar of jonger, maar die niet in aanmerking komen voor intensieve therapie;
3. Onderhoudsbehandeling;
4. Niet-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie;
5. Recidiefbehandeling;
6. Therapieschema's;
7. Ondersteunende therapie;
8. Nieuwe HOVON-studies.

1. Initiële behandeling bij patiënten ≤ 65 jaar Inductietherapie

Het doel van de inductiechemotherapie is het bereiken van een snelle en maximale respons als voorbereiding op de stamcelverzameling en de intensieve therapie. In de HOVON 50-studie bleek door toevoeging van thalidomide aan de inductietherapie

(thalidomide, adriamycine, dexamethason; TAD) een hoger complete remissie (CR)- en 'very good partial remission' (VGPR)-percentage bereikt te worden, zowel vóór (15 versus 33%) als ná (32 versus 49%) de intensivering met hoge dosis melfalan (HDM) 200 mg/m² en autologe periferebloedstamceltransplantatie (PBSCT).⁸

Het percentage CR+VGPR is een belangrijke prognostische factor gebleken voor progressievrije en algehele overleving, zowel na intensieve als na conventionele therapie.^{5,7} Hoewel het nog niet bekend is of dit hogere percentage na TAD en HDM ook in de HOVON 50-studie met een langere (ziektevrije) overleving gepaard zal gaan, meent de werkgroep, op basis van reeds gepubliceerde literatuur, dat toevoeging van thalidomide aan adriamycine en dexamethason (TAD) geïndiceerd is, alvorens over te gaan tot intensieve chemotherapie gevolgd door een stamceltransplantatie (SCT).^{5,9,10} Bij contra-indicaties voor adriamycine, of indien er bezwaren zijn tegen intraveneuze behandeling, kan eventueel ook volstaan worden met de orale toediening van thalidomide/dexamethason.

Stamcelverzameling

Combinatietherapie met cyclofosfamide, adriamycine en dexamethason (CAD) blijft aanbevolen als mobilisatieschema. Dit schema is effectief en veilig, ook als thalidomide of bortezomib in de inductie-therapiefase is gegeven.^{8,11,12} Aanbevolen wordt minimaal 4 x 10⁶ CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht te verzamelen, opdat een tweede autologe transplantatie, direct aansluitend aan de eerste transplantatie of als recidiefbehandeling, mogelijk is.

Intensivering

Een autologe transplantatie met HDM 200 mg/m² en PBSCT blijft aanbevolen als standaard intensiveringsschema. Een tweede transplantatie kan overwogen worden als er geen CR of VGPR is bereikt na de eerste HDM. Nieuwe gegevens van dubbeltransplantatiestudies met HDM 200 mg/m² gevolgd door een tweede transplantatie met busulfan of opnieuw HDM 200 mg/m² ondersteunen echter niet de eerdere bevindingen van de Franse Intergroupe Français du Myéloma (IFM)-studiegroep. Deze groep toonde aan dat een tweede transplantatie in een betere overleving resulteert dan een enkele transplantatie.^{13,14}

De leeftijdsgrens van 65 jaar wordt in de meeste studies gehanteerd. Er zijn echter gegevens dat ook bij oudere patiënten behandeling met HDM mogelijk is. Patiënten ouder dan 65 jaar met een goede performancestatus en een geschatte biologische leeftijd

jonger dan 65 jaar, kunnen daarom voor intensieve therapie in aanmerking komen.

2. Initiële behandeling bij patiënten >65 jaar

Twee gerandomiseerde fase 3-studies hebben aangetoond dat toevoeging van thalidomide aan melfalan/prednison (MP-T) in de eerste lijn zowel een hoger responspercentage als een kwalitatief betere remissie (CR+VGPR) geeft. Dit resulteerde in een langere ziektevrije overleving.

In de Franse IFM-studie, waarbij thalidomide (100-400 mg/dag) tijdens de 12 6-wekelijkse cycli aan MP werd toegevoegd, was ook de overleving significant verlengd ten opzichte van uitsluitend MP. Opmerkelijk genoeg was het ook verlengd ten opzichte van patiënten die werden behandeld met inductietherapie bestaande uit vincristine, adriamycine en dexamethason (VAD), gevolgd door HDM 100 mg/m² en een PBSCT.¹⁵

In de Italiaanse studie van de GIMEMA werd thalidomide tijdens en na de 9 4-wekelijkse cycli van MP gegeven tot aan het recidief.¹⁶ Vanaf de start van de behandeling gemeten, was er in deze studie geen verbetering van de overleving. Met een cutoff van 9 maanden na de start was dit echter wel het geval.

Hoewel de resultaten van andere fase 3-studies (HOVON 49-studie, Nordic-myeloomgroepstudie) met een vergelijkbare opzet nog niet bekend zijn, meent de HOVON-werkgroep dat er op basis van de nu bekende resultaten van GIMEMA en IFM voldoende grond is om MP-T als standaard eerstelijnsbehandeling voor de oudere patiënt te adviseren.

3. Onderhoudstherapie met thalidomide

De waarde van onderhoudstherapie staat (nog) niet definitief vast. In de Franse IFM-studie met low-riskpatiënten (niet meer dan 1 ongunstige factor: hoog β 2-microglobuline, deletie van chromosoom 13) verlengde onderhoudsbehandeling met thalidomide na HDM zowel de progressievrije als de algehele overleving; voornamelijk bij patiënten die geen VGPR of CR hadden na de HDM.⁵ Thalidomide was in deze studie niet tijdens de inductietherapie gebruikt. In het 'total therapy III'-schema van Barlogie et al., met in de experimentele arm thalidomide gedurende alle fasen van de behandeling, verlengde thalidomide echter wel de progressievrije, maar niet de algehele overleving.¹⁷ Dit kon worden verklaard door het optreden van fulminante therapiefractaire recidieven in de thalidomidearm. Ook bij oudere patiënten is niet bekend of de verbeterde uitkomst van MP-T het gevolg is van thalidomide in de inductie- of in de onderhoudsfase.

Op basis van de gepubliceerde resultaten meent de myeloomwerkgroep dat een maximaal getolereerde dosis thalidomideonderhoud, zowel bij jongere als bij oudere patiënten, overwogen kan worden tot aan het recidief, vooral bij patiënten die na de inductietherapie geen CR of VGPR hebben. Gezien de mogelijk lange duur van de onderhoudstherapie, en de daarmee gepaard gaande polyneuropathie, is een lage dosis thalidomide (50-100 mg/dag) te prefereren.

4. Niet-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie

Recentelijk zijn de resultaten gepubliceerd van de Italiaanse groep. Op basis van een donor-versus-nodonorvergelijking resulteerde de upfront-tandem-auto-allobenadering in een significant hoger CR-percentage en langer ziektevrije en algehele overleving in vergelijking met tandemautologe SCT.¹⁸ Evenals in de HOVON 54-studie en een vergelijkbare 'European Blood and Marrow Transplantation' (EBMT)-studie bestond de conditionering voor de allogene SCT alleen uit een lage dosis totale lichaamsbestraling ('total body irradiation'; TBI) (2 Gy). Het aantal patiënten dat daadwerkelijk de auto-alloprocedure onderging was echter betrekkelijk laag (n=54) en de overleving in de tandemautologe SCT-groep was korter dan in andere studies.

Voor definitieve conclusies betreffende de rol van niet-myeloablatieve allogene SCT als onderdeel van de eerstelijnsbehandeling, moeten de eindanalyses van de HOVON 54- en EBMT-studie afgewacht worden. Het advies is om jongere patiënten (≤65 jaar) met een HLA-identieke familiedonor in studieverband te transplanteren (HOVON 76). Ook voor recidiefpatiënten met een HLA-identieke familie of onverwante donor wordt geadviseerd de niet-myeloablatieve allogene SCT in studieverband uit te voeren. Een belangrijk winstpunt is dat in zowel de Italiaanse studie als in de HOVON 54- en EBMT-studies de transplantatiegerelateerde mortaliteit is gereduceerd tot rond de 10% binnen 1 jaar na transplantatie.

5. Recidiefbehandeling

De eerste recidiefbehandeling

Thalidomide/dexamethason, bortezomib/dexamethason en lenalidomide/dexamethason kunnen bij het eerste recidief worden ingezet. De genoemde combinaties zijn effectief gebleken bij zowel de eerste als de latere recidieven.^{2-4,19} Direct vergelijkende studies met genoemde combinaties zijn niet uitgevoerd. Bij indirecte vergelijking geeft lenalidomide/dexame-

thason een hoger responspercentage (60 versus 40%) en langere tijd tot progressie (10 versus 6,3 maanden) dan bortezomib, in vergelijkbare patiëntenpopulaties. Lenalidomide werd echter in combinatie met dexamethason gegeven, terwijl bortezomib als monotherapie werd gegeven. Het is bekend dat toevoeging van dexamethason aan bortezomib het responspercentage op de therapie verhoogd.^{2,20,21} De overleving (30 maanden) was in beide studies vergelijkbaar. Beide combinaties bleken effectief bij met thalidomide voorbehandelde patiënten. Van de thalidomide/dexamethasoncombinatie als recidiefbehandeling zijn alleen retrospectieve studies gepubliceerd.¹⁹

Op basis van deze gegevens meent de myeloomwerkgroep dat de behandelingskeuze van het eerste recidief op individuele basis gemaakt moet worden, waarbij voorbehandeling en aanwezigheid van kenmerken, zoals polyneuropathie (voorkeur lenalidomide), gestoorde nierfunctie, en/of verhoogd tromboserisico (voorkeur bortezomib), richtinggevend zijn.

Het valt te overwegen een lage dosis cyclofosfamide (50-100 mg/dag) aan de behandeling met thalidomide/dexamethason toe te voegen, indien na 2 maanden behandeling geen of onvoldoende respons is opgetreden.²²

Tweede- en latererecidiefbehandelingen

Afhankelijk van welke behandeling de patiënt als eersterecidiefbehandeling heeft gehad, kan een keuze gemaakt worden voor de latererecidiefbehandeling. Indien het recidief langer dan 12 maanden na de voorgaande therapie is, kan dezelfde behandeling overwogen worden. Het valt te overwegen een lage dosis cyclofosfamide (50-100 mg/dag) aan de behandeling met thalidomide/dexamethason toe te voegen, indien na 2 maanden behandeling geen of onvoldoende respons is opgetreden.²²

Figuur 1 op pagina 153 laat een overzicht zien van de behandeling van het multipel myeloom anno 2008.

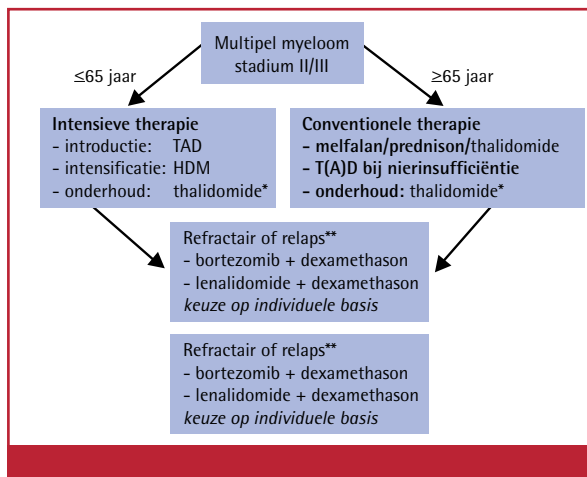
6. Enkele veelgebruikte therapieschema's

MP-T

Melfalan	0,25 mg/kg, dag 1-4
Prednison	2 mg/kg, dag 1-4
Thalidomide	100 mg/dag

Omdat dit schema vooral bij oudere patiënten zal worden toegepast wordt 100 mg/dag thalidomide geadviseerd. Dosisreductie tot 50 mg/dag kan geïndiceerd zijn bij het optreden van bijwerkingen, zoals obstipatie en polyneuropathie.

- Frequentie: 1 x per 4-6 weken, afhankelijk van het



Figuur 1. Flow-chartbehandeling myeloom 2008.

TAD=thalidomide, adriamycine, dexamethason, HDM=hoge dosis melfalan. *=Alleen indien geen CR of VGPR is bereikt.

**=thalidomide/dexamethason is ook mogelijk indien thalidomide niet upfront is gebruikt.

optreden van trombo- en leukopenie;

- Minimaal 3 cycli geven alvorens respons te beoordelen respons afwachten;
- Maximaal 12 cycli;
- Overweeg onderhoudstherapie met maximaal tolereerbare dosis thalidomide indien geen CR of VGPR.

Aanvullende maatregelen, waaronder tromboseprofylaxe: zie onder.

Thalidomide, adriamycine, dexamethason

Thalidomide 200 mg/dag
 Doxorubicine 9 mg/m² intraveneus. push, dag 1-4
 Dexamethason 40 mg, dag 1-4, 9-12 en 17-20
 Dosisreductie tot thalidomide 100 mg/dag of 50 mg/dag kan geïndiceerd zijn bij het optreden van bijwerkingen zoals obstipatie en polyneuropathie.

- Dit schema zal vooral als inductie- of re-inductie-schema gebruikt worden voorafgaand aan intensieve therapie;
- Duur van de behandeling: 3-4 maanden (3-4 cycli).

Aanvullende maatregelen, zoals herpes-zosterprofylaxe en dosisaanpassing: zie onder.

Thalidomide/dexamethason

Thalidomide 200 mg/dag
 Dexamethason 40 mg, dag 1-4 en 15-18
 Dosisreductie tot thalidomide 100 mg/dag of 50

mg/dag kan geïndiceerd zijn bij het optreden van bijwerkingen, zoals obstipatie en polyneuropathie.

- Duur van de behandeling: minimaal 2 maanden behandelen alvorens respons te bepalen;
- Minimaal 6 kuren bij respons, maximum 12 kuren (plateau +2);
- Overweeg onderhoudstherapie met maximaal tolereerbare dosis thalidomide indien geen CR of VGPR;
- Te overwegen valt een lage dosis cyclofosfamide 50-100 mg/dag aan de behandeling met thalidomide/dexamethason toe te voegen indien na 2 maanden behandeling geen of onvoldoende respons is opgetreden.²²

Aanvullende maatregelen, zoals trombose profylaxe en dosisaanpassing: zie onder.

Lenalidomide/dexamethason

Lenalidomide 25 mg/dag dag 1-21, 1 week rust
 Dexamethason 40 mg, dag 1-4 en 15-18

- Frequentie: 1 x per maand;
- Duur van de behandeling: minimaal 2 maanden respons afwachten;
- Minimaal 6 kuren bij respons, maximum 12 kuren (plateau +2).

Aanvullende maatregelen, zoals tromboseprofylaxe en dosisaanpassing: zie onder.

Bortezomib/dexamethason

Bortezomib 1,3 mg/m², dag 1, 4, 8 en 11
 Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12

- Frequentie: 1 x per 3 weken;
- Duur van de behandeling: minimaal 2 maanden respons afwachten maximaal 6 kuren.

Dexamethasondosering en -dosisreductie

Het dexamethasonschema en -dosering in combinatie met lenalidomide en bortezomib is gebaseerd op de 'expert opinion' van de leden van de HOVON-myeloomwerkgroep. De ervaring is dat bij recidiefbehandeling dexamethason volgens het klassieke VAD-schema (3 x per maand, 4 dagen, 40 mg/dag) in veel gevallen niet haalbaar is. De verwachting is dat ook met 2 x per maand, 4 dagen, 40 mg/dag dosisreductie noodzakelijk is, waarbij de volgende alternatieven zijn: 1. lagere dosis (20, 10 mg) per keer, 2. 1 x per maand 4 dagen, 3. dexamethason om de

dag, of 4. het low-dose-dexschema (dexamethason 20-40 mg, dag 1, 8, 15 en 22).

Aanvullende maatregelen

- Antibiotische profylaxe tijdens dexamethason volgens lokale regels (bijvoorbeeld cotrimoxazol 2 dd 480 mg en fluconazol 1 dd 50-200 mg).
- Er is geen gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van aspirine en laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) als tromboseprofylaxe tijdens therapie met dexamethason, in combinatie met thalidomide of lenalidomide. Gezien het praktische voordeel van orale toediening adviseert de werkgroep ascal 100 mg/dag tijdens therapie met MP-T, lenalidomide/dexamethason, thalidomide/dexamethason en TAD. Het DVT-risico houdt waarschijnlijk nog enige tijd aan na het stoppen of onderbreken van thalidomide en lenalidomide, waardoor wordt geadviseerd de ascal continue te slikken met name ook in de stopweek van de lenalidomide.
- In geval van additionele risicofactoren voor DVT wordt LMWH (bijvoorbeeld nadroparine 0,3 ml - 2.850 anti-fXa) geadviseerd bij gebruik van bovenstaande combinaties.
- Herpeszosterprofylaxe tijdens inductietherapie met bortezomib (valaciclovir 2 dd 500 mg).

7. Aanbevelingen voor ondersteunende therapie

- Alle patiënten dienen ondersteunende therapie met bisfosfonaten te ontvangen, bij voorkeur intraveneus pamidronaat (30 mg/maand) met een maximale duur van 2 jaar. Bij recidief wordt aanbevolen depamidronaatbehandeling te hervatten in een frequentie van 1 x per 3 maanden.²³ Tijdens bisfosfonaattherapie is extra voorzichtigheid geboden met tandheelkundige ingrepen in verband met een verhoogde kans op osteonecrose van de kaak.²⁴ Indien mogelijk wordt de bisfosfonaatbehandeling minimaal 3 maanden voor een invasieve tandheelkundige ingreep gestopt.
- Erytropoëetine kan overwogen worden bij persisterende symptomatische anemie tijdens chemotherapie.
- Intraveneus humaan immuunglobuline kan overwogen worden bij secundaire immuundeficiëntie en recidiverende infecties ondanks antibioticaprofylaxe.
- Bij heftige botpijn kan een vertebroplastiek worden overwogen.
- Bij nierinsufficiëntie wordt onmiddellijke analyse en behandeling met thalidomide/dexamethason (of inductieschema van studie waaraan patiënt deelneemt) aanbevolen, en eventueel plasmaferese en/of specifieke oorzakelijke symptoombestrijding. Te overwegen valt in voorkomende gevallen bortezomib/dexamethason

als eerstelijnsbehandeling te geven. Plasmaferese is alleen geïndiceerd als er sprake is van hyperviscositeit. De waarde van plasmaferese bij nierinsufficiëntie zonder hyperviscositeit staat niet vast.

8. Lopende en geplande HOVON-myeloomstudies

HOVON 65, ≤65 jaar: fase 3

Upfront VAD- versus PAD-inductie/HDM gevolgd door HDM+ auto-PBSCT en onderhoudsbehandeling met thalidomide versus bortezomib.

HOVON 76, ≤65 jaar: fase 2

Onderhoudsbehandeling met lenalidomide na niet-myeloablatieve allogene SCT voor patiënten die behandeld zijn in of volgens de HOVON 65.

HOVON 86, ≥60 jaar: fase 1,2

Lenalidomide/bortezomib als eersterecidiefbehandeling.

HOVON 87, ≥65 jaar: fase 3

Upfront MP-T versus MP-lenalidomide.

Conclusie

Op basis van de goede resultaten van de nieuwe anti-myeloommiddelen, in combinatie met conventionele en intensieve therapie, heeft de HOVON-myeloomwerkgroep de behandeladviezen aangepast. Thalidomide is onderdeel van de eerstelijnsbehandeling geworden en zowel lenalidomide als bortezomib zijn geïndiceerd voor behandeling van het eerste recidief, waarbij de keuze op individuele basis wordt gemaakt.

Referenties

1. Lokhorst HM, Huijgens PC, Raymakers RA, Bos GM, Vellenga E, Wijermans PW, et al. Myeloomwerkgroep van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. De moderne behandeling van het multipel myeloom: een richtlijn van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:808-13. Erratum in: *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2948.
2. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.
3. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenz SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458-64.
4. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus

Aanwijzingen voor de praktijk voor patiënten buiten studieverband

1. Voor de oudere patiënt (>65 jaar) wordt de combinatie van melfalan, prednison en thalidomide als eerstelijnsbehandeling geadviseerd. Onderhoudsbehandeling met thalidomide kan gegeven worden indien geen VGPR of CR wordt bereikt.
2. Voor de jongere patiënt wordt inductiebehandeling met thalidomide, adriamycine en dexamethason, gevolgd door intensieve therapie met HDM 200 mg/m². Onderhoudsbehandeling met thalidomide kan gegeven worden indien geen PR of VGPR wordt bereikt.
3. Zowel lenalidomide/dexamethason als bortezomib/dexamethason zijn geïndiceerd voor tweede- en opvolgende lijnsbehandelingen, waarbij de schemakeuze op individuele basis wordt gemaakt.
4. Thalidomide, gecombineerd met dexamethason, kan ook als eersterecidiefbehandeling worden gebruikt als dit niet al upfront is toegepast.
5. Niet-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie dient alleen in studieverband uitgevoerd te worden.
6. Als ondersteunende bisfosfonaattherapie wordt geadviseerd pamidronaat 30 mg/maand intraveneus gedurende 2 jaar.

dexamethasone for newly diagnosed myeloma. J Clin Oncol 2002;20:4319-23.

5. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Inter-Groupe Francophone du Myelome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood 2006;108:3289-94.*

6. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol 2005;23:3412-20.*

7. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia 2006;20:1467-73. Erratum in: Leukemia 2006;20:2220. Leukemia 2007;21:1134.*

8. Lokhorst HM, Bertsch U, Sonneveld P, Van der Holt B, Schlenzka J, Barge R, et al. Dutch-Belgian HOVON and German GMMG. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response (VGPR) rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica 2008;93:124-7.*

9. Vogl DT, Liu SV, Chong EA, Luger SM, Porter DL, Schuster SJ, et al. Post-transplant outcomes of induction therapy for myeloma: Thalidomide and dexamethasone versus doxorubicin, vincristine, and dexamethasone prior to high-dose melphalan with autologous stem cell support. *Am J Hematol 2007;82:1071-5.*

10. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Bologna 2002 study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous trans-

plantation for multiple myeloma. *Blood 2005;106:35-9.*

11. Bretkreutz I, Lokhorst HM, Raab MS, Holt B, Cremer FW, Herrmann D, et al. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia 2007;21:1294-9.*

12. Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol 2005;129:755-62.*

13. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *Clin Oncol 2007;25:2434-41.*

14. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Othman TB, Lakhali A, Romdhane NB, et al.; Tunesian Multiple Myeloma Study Group. Single autologous stem cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood 2008;111:1805-10.*

15. Facon T, Mary J, Hulin C, Benboubker C, Attal M, Pegourie B, 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.*

16. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in el-

derly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.

17. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, Van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-30.

18. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:1110-20.

19. Wu KL, Helgason HH, Van der Holt B, Wijermans PW, Lokhorst HM, Smit WM, et al. Analysis of efficacy and toxicity of thalidomide in 122 patients with multiple myeloma: response of soft-tissue plasmacytomas. *Leukemia* 2005;19:143-5.

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

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

22. Hovenga S, Daenen SM, De Wolf JT, Van Imhoff GW, Kluijn-Nelemans HC, Sluiter WJ, et al. Combined thalidomide and cyclofosfamide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma patients: a prospective phase II study. *Ann Hematol* 2005;84:311-6.

23. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047-53.

24. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.

Ontvangen 3 december 2007, geaccepteerd 25 maart 2008.

Correspondentieadres

Dhr. dr. H.M. Lokhorst, internist-hematoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Hematologie
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
E-mailadres: h.lokhorst@umcutrecht.nl

Mw. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam

Mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Hematologie
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam

Dhr. prof. dr. R.A.P. Raymakers, internist-hematoloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Afdeling Hematologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog

Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Hematologie
Postbus 30001
9700 RB Groningen

Mw. drs. S. Wittebol, internist-hematoloog

Meander Medisch Centrum
Locatie St. Elisabeth
Postbus 1502
3800 BM Amersfoort

Dhr. prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog

Erasmus MC - Centrumlocatie
Afdeling Hematologie
's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.