

**Patiëntensymposium**  
(Ziekte van Kahler)

# **MULTIPEL MYELOOM**

## **SYLLABUS**

**Zaterdag, 14 november 2009**

**TPC - ANTWERPEN**



**KENNIS DELEN, KANSEN BENUTTEN**

**[www.cmp-vlaanderen.be](http://www.cmp-vlaanderen.be)**

## Met Dank aan:



## **CMP Vlaanderen vzw**

Wij zijn een zelfhulpgroep voor Multipel Myeloom (Kahler) patiënten. Het doel is hun belangen behartigen op verschillende vlakken:

- Emotionele ondersteuning bieden aan patiënten en familieleden.
- Telefonische ondersteuning, een luisterend oor.
- Organiseren van informatieve bijeenkomsten over de ziekte en haar evolutie door voordrachten door competente medici.
- Bevordering van het lotgenotencontact en onderlinge informatie uitwisseling om also onze situatie te verbeteren.

Toekomstige projecten:

- Collectieve belangenbehartiging.
- Opvolging nieuwe therapieën (lopende studies)
- Stimulering van onderzoek en soortgelijke projecten.
- Onafhankelijke website: [www.cmp-vlaanderen.be](http://www.cmp-vlaanderen.be) (in opbouw) actuele informatie, een forum om informatie uit te wisselen met lotgenoten, etc.

Wij willen:

- Contact met mensen die dezelfde interesses delen.
- Contact met mensen die ons in de strijd tegen onze ziekte met hun kennis ondersteunen.
- Contact met andere organisaties.
- Levenskwaliteit ondanks ziekte.

Dit wensen wij te realiseren in nauwe samenwerking met andere patiëntenverenigingen zowel uit Vlaanderen als deze uit de ons omringende landen.

Daarnaast willen we samenwerken met de verschillende oncologische centra om:

- ondersteuning te krijgen voor onze informatieve bijeenkomsten
- hen te steunen bij aanvragen van projecten naar de overheid toe

### **Informatie op het internet:**

[www.cmp-vlaanderen.be](http://www.cmp-vlaanderen.be)

[www.kahler.nl](http://www.kahler.nl)

[www.myelom.org](http://www.myelom.org)

[www.emp-myeloma.eu](http://www.emp-myeloma.eu)

[www.myeloma.org](http://www.myeloma.org)

[www.multiplemyeloma.org](http://www.multiplemyeloma.org)

## Contactadressen CMP Vlaanderen vzw

### Antwerpen

Wim Koolen  
Bethaniëlei 8  
B-2970 Schilde  
Tel: 03/384 38 93  
[wim.koolen@cmp-vlaanderen.be](mailto:wim.koolen@cmp-vlaanderen.be)

Nicolaas Vroom (webmaster)  
De Zevenster 32  
B-2970 Schilde  
[nic.vroom@cmp-vlaanderen.be](mailto:nic.vroom@cmp-vlaanderen.be)

Martien Goethals (fam. Lauwers)  
Sportstraat 32  
2610 Wilrijk  
Tel: 03/830 35 94  
[martiengoethals@hotmail.com](mailto:martiengoethals@hotmail.com)

### Brabant

Lieve Van de loock  
Losing 14  
B-3221 Nieuwrode  
Tel: 016/56 30 15  
[lieve.vandeloock@cmp-vlaanderen.be](mailto:lieve.vandeloock@cmp-vlaanderen.be)

Francine Van Lanckriet  
Langestraat 2  
B-3190 Boortmeerbeek  
Tel: 016/65 59 27  
[francine.vanlanckriet@cmp-vlaanderen.be](mailto:francine.vanlanckriet@cmp-vlaanderen.be)

Greetje Goossens  
Chemin du Lanternier, 26  
1380 Lasne  
GSM : 0477 39 15 83  
[Greetje.goossens@cmp-vlaanderen.be](mailto:Greetje.goossens@cmp-vlaanderen.be)

Jos Pansaerts  
Meisjesschoolstraat 14  
3321 Hoegaarden – Outgaarden  
Tel: 016 76 79 01 GSM: 0474 34 36 70  
[jos.pansaerts@cmp-vlaanderen.be](mailto:jos.pansaerts@cmp-vlaanderen.be)

Jan Van Cauwenbergh – Patsy Janssens  
Martelarenstraat 120  
1800 Peutie  
Tel: 02 251 35 75  
[vancauwenbergh@telenet.be](mailto:vancauwenbergh@telenet.be)

Chris De Ronne  
Bergenstraat 72  
3053 Haasrode  
Tel: 016 40 32 86  
[chris.deronne@cmp-vlaanderen.be](mailto:chris.deronne@cmp-vlaanderen.be)

Mia Villé  
Korbeekoase 7  
3000 Leuven  
Tel: 016 25 07 28  
[mia.ville@cmp-vlaanderen.be](mailto:mia.ville@cmp-vlaanderen.be)

### Limburg

Johan Creemers  
Zonneweeldelaan 23 bus 32  
B-3600 Genk  
Tel: 089/35 43 66  
GSM: 0494/59 49 57  
[johan.creemers@cmp-vlaanderen.be](mailto:johan.creemers@cmp-vlaanderen.be)

### West-Vlaanderen

Hilde Merveillie-Soete  
Kwadestraat 44  
8560 Gullegem  
Tel: 056/32 30 76  
[hilde.soete@cmp-vlaanderen.be](mailto:hilde.soete@cmp-vlaanderen.be)

### Oost-Vlaanderen

Ronan Van Meulenbroeck  
Kasteelstraat 37  
B-9960 Assenede  
Tel: 09 344 83 13  
[rony.vanmeulebroeck@cmp-vlaanderen.be](mailto:rony.vanmeulebroeck@cmp-vlaanderen.be)

Joanna Van Reyn (waldenström)  
Gustaaf Callierlaan 91  
9000 Gent  
Tel. 09 335 48 60  
[Joanna.vanreyn@cmp-vlaanderen.be](mailto:Joanna.vanreyn@cmp-vlaanderen.be)



**LEDENADMINISTRATIE  
CMP Vlaanderen vzw**

Wim Koolen

Bethaniëlei 8

B-2970 Schilde

Tel: 03/384 38 93

[wim.koolen@cmp-vlaanderen.be](mailto:wim.koolen@cmp-vlaanderen.be)

[www.cmp-vlaanderen.be](http://www.cmp-vlaanderen.be)

## **Patiëntenkaart:**

Als multipel myeloompatiënt is het belangrijk dat u uw gezondheid en de behandelingen die u krijgt zeer goed **zelf** mee opvolgt. In sommige omstandigheden is dit niet altijd vanzelfsprekend. U vergeet vb. belangrijke zaken te vermelden bij een bezoek aan de huisarts of tandarts, u bent al eens in een crisissituatie waarbij u helemaal niet denkt aan wat goed voor u is of niet ...

Daarom hebben we eraan gedacht om een patiëntenkaart te maken waarop uw persoonlijke gegevens vermeld staan én enkele belangrijke tips voor onze hulpverleners. Deze kaart wordt **gratis** ter beschikking gesteld van onze lotgenoten en heeft de grootte van een bankkaart.

Op zo'n kaart moeten natuurlijk **de meest recente gegevens** vermeld staan. Daarom is het belangrijk dat deze **regelmatig aangepast** wordt bv.:


- ✓ bij adreswijziging,
- ✓ na een allogene transplantatie (de bloedgroep heeft zich bij de meeste patiënten aangepast aan deze van de donor),
- ✓ wanneer er wijzigingen zijn bij de andere gegevens over uw medische toestand.

In al deze situaties vraagt u dus best zo vlug mogelijk een **nieuwe gratis kaart** aan.

Ook **wanneer u graag op reis gaat**, denkt u er best aan om tijdig een **anderstalige kaart** (Frans of Engels) aan te vragen.

Bewaar deze kaart bij uw paspoort zodat ze gevonden wordt wanneer u in moeilijkheden verkeert. Toon deze kaart aan uw huisarts en tandarts zodat zij op de hoogte zijn van het bestaan ervan. Ze kunnen rekening houden met de gegevens die erop vermeld staan.

Voorzijde:

SOS - Multipel Myeloom (Kahler) Patiënt - SOS	
Naam	
Voornaam	
Geboortedatum	
Adres	
Postnr. gemeente	
Telefoon	
Contactpersoon	
 CMP Vlaanderen vzw - CMP Vlaanderen vzw	

De achterzijde

SOS - Multipel Myeloom (Kahler) Patiënt - SOS	
Bloedgroep	
Allergieën	
Eerste hulp	<b>Opgelet met: contraststoffen, NSAID</b>
Centrale catheter	
Nierprobleem / andere	
Info tandarts: SOS osteonecrose	Overleg met arts vooraf bij ingrepen thv tanden en/of kaakbeen Geen knellend gebit!
Ziekenhuis	
Arts - Telefoon	

Alle lotgenoten die graag over zo'n kaart beschikken, kunnen het [aanvraagformulier](#) invullen. Dit formulier kan ook via het web ingevuld worden: [www.cmp-vlaanderen.be](http://www.cmp-vlaanderen.be).

We wensen u het allerbeste toe!

Vanwege de ganse bestuursploeg!

# Programma

- 09u00 Ontvangst, inschrijving
- 09u55 Verwelkoming
- 10u00 Multipel myeloom, diagnose therapie blz 8  
Dr. Hadewijch De Samblanx  
Hematologie, Algemeen ziekenhuis St. Dimpna Geel
- 10u45 Pauze
- 11u15 Nieuwere behandelingen versus autologe en allogene blz 16  
stamceltransplantaties: pro en contra's  
Dr. Ka Lung Wu  
Hematologie, ZNA Stuivenberg
- 12u00 Lunch
- 13u30 Efficiënt communiceren met artsen en hulpverleners. blz 30  
Mevr. Annemie Vandermeulen  
Trefpunt Zelfhulp, Leuven
- 14u15 Complicaties t.g.v. de ziekte en behandeling, oorzaak, blz 40  
behandeling en preventie.  
Dr. Greet Bries  
Hematologie, St. Elisabethziekenhuis Turnhout
- 15u00 Pauze
- 15u30 Behandeling bij herval. blz 47  
Dr. Ann Van De Velde  
Hematologie, UZ Antwerpen
- 16u15 Einde

# **Multipel myeloom, diagnose en therapie**

**Dr. Hadewijch De Samblanx**

**Hematologie – Algemeen ziekenhuis St. Dimpna Geel**



# Multipel myeloom : diagnose en therapie

Dr. Hadewijch De Samblanx, Hematologie, Algemeen ziekenhuis St. Dimpna Geel

## 1. Definitie

Het multipel myeloom is een kwaadaardige aandoening van de B-cellen, zijnde plasmacellen, die een monoclonaal immunoglobuline, het zogenaamde M-proteïne produceren.

Bloed bestaat uit bloedplasma (ongeveer 55%) en uit bloedcellen (ongeveer 45%).

Bloedcellen worden ingedeeld in drie reeksen, rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes. De rode bloedcellen zorgen voor transport van zuurstof door het ganse lichaam. De witte bloedcellen bestrijden infecties van buitenaf, maar ook van het lichaam zelf. De bloedplaatjes zorgen voor bloedstolling.

De verantwoordelijke kwaadaardige cel van het multipel myeloom, de plasmacel, is een soort witte bloedcel, die op een bepaald moment door een foute stimulus en foute omgevingsfactoren, aan de normale evolutie van de bloedcellen ontsnapt, en aanleiding geeft tot een kwaadaardige “kloon” van plasmacellen.

Een normale plasmacel heeft als taak infecties te bestrijden door de aanmaak van bepaalde eiwitten, namelijk antilichamen. Ze kunnen in normale omstandigheden geen nakomelingen produceren, en sterven af nadat ze hun taak hebben vervuld. De kwaadaardige plasmacel daarentegen kan zichzelf wel vermenigvuldigen, en overleeft in plaats van af te sterven. Het antilichaam dat hierbij wordt geproduceerd heeft geen enkele nuttige functie, en is identiek aan de antilichamen die door de andere plasmacellen van dezelfde voorouder, worden geproduceerd. Dit teveel van dezelfde antilichamen vormt het M-proteïne in de eiwitelectroforese, wat bij de meerderheid van de patiënten met multipel myeloom wordt teruggevonden. Zeldzaam gaat het om een niet-secreterend myeloom, en wordt de M-piek niet teruggevonden, doordat er geen overproductie van antilichamen kan worden weerhouden.

## 2. MGUS

De monoclonale gammopathie van onbekende betekenis is te onderscheiden van het multipel myeloom. Hierbij wordt een monoclonaal eiwit, of een M-proteïne teruggevonden, doch zonder de aanwezigheid van een onderliggend myeloom. Het is een niet-zeldzame toestand, die toeneemt met de leeftijd. Per jaar evolueert 1% van de patiënten met een MGUS naar een multipel myeloom.

Deze evolutie is niet goed te voorspellen, hoewel bepaalde factoren bij diagnose van een MGUS het verhoogd risico op de ontwikkeling tot een overt multipel myeloom kunnen doen inschatten (zie later).

Gezien de mogelijkheid tot evolutie naar multipel myeloom is opvolging van een MGUS steeds vereist.

### 3. Diagnose van het myeloom

#### 3.1. Bloedname en urine-onderzoek

De diagnose van het multipel myeloom wordt vaak heel toevallig gesteld naar aanleiding van een routine bloedname. Soms is men langer op zoek wegens vage klachten, of rugpijn welke niet onder controle geraakt met normale pijnstilling.

Een labocontrole toont meestal de M-piek in de eiwitelectroforese, een gevolg van de monoclonale eiwitten of antilichamen geproduceerd door de maligne (kwaadaardige) plasmacellen. Soms wordt deze piek niet in het bloed, doch wel in de urine teruggevonden, onder vorm van Bence-Jones eiwitten.

Serum- en urine-electroforese kunnen de M-piek bepalen, doch kunnen niet nagaan om welk eiwit het precies gaat. Hiervoor heeft men de immunofixatie nodig. Deze laatste identificeert de zware ketens in serum of urine en bepaalt het type ervan.

Het gewone labo-onderzoek toont soms door invasie van de plasmacellen in het beenmerg, bloedarmoede of anemie, een tekort aan rode bloedcellen, met als gevolg zuurstoftekort en vermoeidheidsklachten, soms trombopenie of plaatjestekort, wat kan aanleiding geven tot een verlengde bloeding of spontaan optredende bloedingen, en soms ook een leucopenie, of een tekort aan witte bloedcellen, met als gevolg een verhoogd risico op infecties.

Verminderen van de nierfunctie (verhoogd creatinine op labo), kan een gevolg zijn van ofwel opstapelen van de eiwitten in de weefsels van de nieren, ofwel in de afvoerbuizen van de nieren. Het eerste is vaak onomkeerbaar, en leidt tot blijvende dialyse. In dit geval spreekt men van een myeloomnier. Het tweede veroorzaakt vaak slechts tijdelijke nierfunctie-achteruitgang en hierdoor ook tijdelijke dialyse.

#### 3.2. Bepaling van de vrije lichte ketens

De Free light chain, of vrije lichte ketenbepaling is een belangrijk element geworden zowel in de diagnose als de opvolging van patiënten met een multipel myeloom.

Zoals reeds vermeld, is de voornaamste functie van een plasmacel, het aanmaken van immuunglobulines, de antistoffen die dienen ter verdediging tegen infecties. Deze immuunglobulines bestaan uit de combinatie van 2 eiwitten, die respectievelijk zware en lichte ketens worden genoemd. De zware ketens worden aangeduid met een letter, IgG, A, M, D, E. De lichte ketens, kappa en lambda, worden apart aangemaakt in de plasmacel, en worden dan uiteindelijk samengevoegd met één type zware keten, om het uiteindelijke immuunglobuline te vormen. Wanneer de lichte ketens gebonden zijn aan een zware keten, spreekt men van gebonden lichte ketens. Wanneer ze niet gebonden zijn aan zware ketens, worden ze "free light chains" of "vrije lichte ketens" genoemd. Er zijn sowieso meer lichte ketens aanwezig dan er noodzakelijk zijn om te binden aan de zware ketens, zowel in gezonde als in pathologische situaties. Zo kan men bij patiënten met een nieraandoening (door verminderde verwijdering door de nieren) of met gestimuleerde afweer (waar er een verhoogde activiteit van de plasmacellen wordt verwacht), een gestegen aantal kappa en lambda lichte ketens terugvinden. Echter de verhouding tussen beiden (verhouding kappa/lambda) blijft steeds normaal. Een onevenwicht in deze verhouding wordt enkel teruggevonden bij een gestoorde aanmaak van één van beide lichte ketens zoals bij een myeloom.

De vrije lichte keten test laat toe lichte ketens te bepalen, zonder dat een duidelijke stijging van deze lichte ketens in absolute aantallen aanwezig dient te zijn. De test is zeer gevoelig en laat toe lichte ketens te detecteren, daar waar bij de eiwitelectroforese en immunofixatie soms

geen afwijkingen worden vastgesteld. De test wordt uitgevoerd op serum en niet op urine, omdat lichte ketens worden gefilterd door de nieren.

Voordeel van de test is zijn gevoeligheid, en de geautomatiseerde uitvoering, waardoor de test duidelijk tijdbesparend is in vergelijking met de gewone eiwitelectroforese. Nadeel van de test is dat zij geen volledig immuunglobuline kan detecteren, en dat dit nog steeds het meeste voorkomt bij een multipel myeloom.

Wat nieuw is, is dat de test momenteel wordt terugbetaald door de mutualiteit.

Aldus wordt ze momenteel gebruikt in drie omstandigheden : screening naar het bestaan van plasmacelaandoeningen, prognose van de plasmacelaandoeningen bepalen, en evaluatie van de respons op therapie.

Het is een hele gevoelige test om vrije kappa en lambda op te sporen, en om de verhouding te bepalen. Vermits een myeloom een “clonale” ziekte is, waarbij plasmacellen slechts één type zware en lichte keten aanmaken, zullen ofwel vrije kappa ofwel vrije lambda worden gemaakt. Patiënten waarbij zeer lage waarden van het M-proteïne worden aangemaakt, hebben een niet-secreterend myeloom. De aanmaak van de lichte ketens wordt bij deze patiënten vaak gemist op een gewone eiwit-electroforese, omdat dit onderzoek niet gevoelig genoeg is. In deze gevallen worden de lichte ketens bepaald, en bij 70% van de patiënten kunnen toch nog lichte ketens en aldus ziekte-activiteit worden aangetoond. Controle in de loop van therapie, toont ook hoe patiënten beantwoorden aan bepaalde behandelingen door daling van de waarden van de kappa en lambda lichte ketens. Veranderingen aan deze lichte ketens treden eerder op dan daling van het gehalte van de zware ketens, omdat deze zware ketens trager worden afgebroken. Respons wordt dus eerder gezien bij de lichte keten bepaling dan bij de gewone eiwitelectroforese.

Deze test heeft ook waarde bij de prognose-inschatting van bepaalde patiënten. 1/3 van de patiënten met een MGUS heeft een abnormale waarde van de kappa/lambda verhouding en dit gaat gepaard met een groter risico op de evolutie naar een overt myeloom. Dit is ook het geval bij de diagnose van patiënten met een solitair plasmocytoom, waar eveneens een gestoorde verhouding een groter risico op progressie naar een myeloom inhoudt.

Bij lichte keten amyloïdose correleert de waarde van de free light chains met de graad van aantasting van het hart en meerdere andere organen.

Ook in de prognose van het myeloom is de bepaling van de lichte ketens belangrijk. Een hoge waarde van de lichte ketens gaat vaak gepaard met andere negatieve prognostische factoren, zoals gestoorde nierfunctie, gestegen LDH, en uitgebreide beenmergaantasting.

### 3.3. International staging system

Het is zeer belangrijk een risicoprofiel samen te stellen van een patiënt met een multipel myeloom. Immers niet elk myeloom gedraagt zich op dezelfde manier. Er worden hierom bepaalde “scoresystemen” gebruikt, om de laagrisicopatiënten van de hoogrisicopatiënten te onderscheiden. Helaas zeggen deze systemen weinig over een individuele patiënt, en is het zeer moeilijk een individuele prognose van het verloop van de ziekte te maken.

In het internationaal stageringssysteem worden patiënten ingedeeld in drie grote groepen. Afhankelijk van de bepaling in het labo van het albumine en het beta-2-microglobuline, wordt een laagrisicogroep onderscheiden, een intermediair risicogroep en een hoogrisicogroep.

Daarnaast is er de nieuwe prognostische index. Deze maakt gebruik van het albumine, het beta-2-microglobuline, maar ook van de bepaling van de vrije lichte ketens om de verschillende risicogroepen van elkaar te onderscheiden.

### 3.4. Beenmergpunctie

De aanwezigheid van monoclonale plasmacellen in het beenmerg is een belangrijk criterium om de diagnose van een multipel myeloom te stellen. Het aantal plasmacellen in het beenmerg bepaalt mee of het inderdaad gaat om een multipel myeloom.

Chromosomenonderzoek en FISH zijn vaak afwijkend bij multipel myeloom. Men weet dat er bij de myeloompatiënten een afwijking aanwezig is in het erfelijk materiaal, dat echter maar wordt vastgesteld bij 1/3 van de patiënten bij diagnose. Als men deze onderzoeken herhaalt, wordt het bij meer en meer mensen vastgesteld.

Een normale lichaamscel bevat 46 chromosomen, 22 paren, met 2 geslachtschromosomen, XX vrouwelijk, XY mannelijk. Ongeveer de helft van de myeloompatiënten heeft een hoog aantal chromosomen, meestal één extra chromosoom, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 of 21. Dit noemt men een “hyperploïd” (teveel) karyotype, en gaat gepaard met een betere prognose.

Daarnaast zijn er patiënten waar het aantal chromosomen niet verschilt van het normale, maar waar de chromosomen stukken hebben uitgewisseld onder elkaar. Dan spreekt men van een “translocatie”, bijvoorbeeld (4;14). Hierbij is een stuk van chromosoom 4 naar 14 gegaan en omgekeerd. Dit gaat gepaard met een slechtere prognose, maar een andere translocatie (11;14) correleert dan weer met een betere overleving. Soms ontbreekt een stuk, bijvoorbeeld het q-deel van chromosoom 13, en spreekt men van een deletie 13q. Vroeger werd ervan uitgegaan dat ook deze afwijking gepaard ging met een slechte prognose, doch deze deletie wordt ook teruggevonden bij patiënten met een MGUS zonder duidelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van een myeloom.

FISH of fluorescent in situ hybridisatie is een techniek waarbij chromosoomdelen worden aangekleurd, en vervolgens onder de fluorescentie microscoop kunnen bestudeerd worden. Conventionele karyotypering wordt vaak gehinderd door de trage groei van myeloomcellen in celculturen, en chromosomale afwijkingen worden omwille hiervan via deze techniek vaak gemist. FISH detecteert chromosomale afwijkingen zowel in actief delende cellen als in de interfase (cellen in rust) en is hierom gevoeliger om chromosomale afwijkingen terug te vinden.

### 3.5. Beeldvorming

Het teveel aan plasmacellen produceert stoffen die de botafbraak veroorzaken. Het is deze botafbraak die pijnklachten doet ontstaan. Dit geeft ook aanleiding tot de gekende letsels op radiografie van de beenderen, met name de “kaas met gaten”. Hierom wordt bij het “Kahlerskelet” radiografie van schedel, wervelkolom, bekken, ribben, bovenarm en dijbeen genomen. Dit zijn de plaatsen waar deze letsels het beste worden waargenomen.

Dit is ook de reden waarom soms de diagnose wordt gesteld naar aanleiding van een spontane fractuur, dit wil zeggen zonder trauma of val. Zo kan een spontane breuk van de heup, of de bovenarm een eerste teken zijn van een multipel myeloom. Ook indeukingsfracturen ter hoogte van de wervelzuil zijn vaak eerste tekenen van botafbraak door een onderliggend myeloom.

De meest voorkomende tekens bij klassieke radiologische opnames bij botaantasting door het multipel myeloom zijn osteolyse of zones van botafbraak, osteopenie of tekort aan bot of botontkalking, pathologische fracturen of een combinatie van deze.

De standaardradiografie wordt verder aangevuld heden ten dage met MRI (magnetische resonantie imaging) en PET-scan (nucleair geneeskundig) onderzoek.

Zo is een MRI erg precies, en toont zeer accuraat actieve ziekte. Het nadeel hiervan is dat ziekterespons moeilijk kan worden geëvalueerd, gezien er een laattijdige respons op beeldvorming is te zien met 6 tot 9 maanden vertraging. Ook is het een onderzoek wat

moelijk het ganse lichaam kan screenen. Veelal wordt bij diagnose een MRI full spine gevraagd (van de volledige wervelzuil), teneinde focale letsels in de wervelzuil te localiseren. Een PET-scan onderzoek is ook vaak vrij accuraat en toont eveneens actieve ziekte aan. Echter ook inflammatie (ontsteking) tekent op PET, wat soms vals positieve resultaten oplevert. Daarnaast kan echter een negatieve PET-scan de diagnose van een multipel myeloom niet altijd ontkrachten. Soms is een PET-scan ook bij een actief multipel myeloom vals negatief, bijvoorbeeld omwille van te kleine letsels. Voordeel ten opzichte van de MRI is dat het een snellere respons op therapie toont, en dat het ideaal is voor screening van het ganse lichaam.

#### 4. Therapie van het myeloom

##### 4.1. Solitair plasmocytoom

In zeldzame klinische gevallen komt het myeloom slechts voor op één plaats in het lichaam, onder vorm van een solitaire localisatie van een plasmocytoom. Deze is slechts zeldzaam, in 3% van de gevallen van patiënten met een myeloom.

Meestal wordt deze vorm van het myeloom behandeld met lokale radiotherapie, hoewel steeds strikte follow-up nadien noodzakelijk is, daar vele gevallen toch nog evolueren naar een overt multipel myeloom.

##### 4.2. Urgente behandelingen

Breuken of dreigende breuken in het beendergestel dienen dringend behandeld te worden met radiotherapie.

In het geval van wervelletfels kan een acute indeukingsfractuur behandeld worden met ballon-kyphoplastie. Dit is een minimaal invasieve ingreep, die de rugpijnklachten die gepaard gaan met de indeukingsfractuur, duidelijk kan verminderen en de wervelfractuur kan herstellen. De procedure wordt ballon-kyphoplastie genoemd, omdat er gebruik wordt gemaakt van orthopedische “ballonnen” om het gebroken bot op te tillen en opnieuw terug te plaatsen in zijn correcte positie. Er wordt eerst met een hol instrument een opening gemaakt in het gebroken bot. Via het holle instrument wordt vervolgens een kleine orthopedische ballon in het wervellichaam gebracht. Vervolgens wordt de ballon opgeblazen om zo het ineengezakte wervellichaam opnieuw op te tillen en in zijn normale positie te plaatsen. Door het opblazen van de ballon wordt een holle ruimte gecreëerd in het wervellichaam. Zodra het wervellichaam zich in zijn vroegere positie bevindt, wordt de holte opgevuld met cement om de fractuur te stabiliseren, om alsdusdanig een soort “gips” te vormen wat het wervellichaam verder in positie houdt.

Bij acuut nierfalen, een verwikkeling van het multipel myeloom (cfr supra) is dringend opstarten van nierdialyse levensnoodzakelijk.

##### 4.3. Supportieve therapie

###### 4.3.1. Bisfosfonaten

Omwille van het feit dat beenderige verwikkelingen (fracturen en dergelijke) een belangrijk probleem zijn bij het multipel myeloom, worden vaak bisfosfonaten toegediend. Zij zijn een groep van medicijnen die de afbraak van botweefsel remmen. Voorzichtigheid in gebruik is genoodzaakt bij patiënten met nierinsufficiëntie, en de toediening van bisfosfonaten wordt tevens gerelateerd aan een verhoogde frekwentie van osteonecrose van de kaak. In de meeste

gevallen worden de symptomen voorafgegaan door operaties van het kaakbot. Hierom wordt aanbevolen zo min mogelijk kaakoperaties te verrichten, ofwel de bisfosfonaten te vermijden indien dergelijke ingrepen worden gepland.

#### 4.3.2. Immunglobulines

Deze worden gebruikt bij patiënten met het multipel myeloom, die een duidelijk verhoogd risico op infecties vertonen, voornamelijk respiratoir. Enerzijds is dit een gevolg van de foute productie van antistoffen, die geen rol meer spelen in het immuunsysteem, anderzijds is dit een gevolg van de therapie en/of de onderdrukking van de beenmergcellen door de ziekte.

#### 4.3.3. Groeifactoren

Erythropoëtine, de groeifactor voor de rode bloedcellen, dient soms in de loop van de therapie te worden gebruikt, om de hoeveelheid bloedtransfusies te verminderen, en om de klachten van vermoeidheid van de ziekte of de therapie tegen te gaan. In principe kan dit worden gestart bij hemoglobinewaarden onder de 11 g/dl.

Groeifactoren voor de witte bloedcellen (G-CSF) worden gebruikt, indien door de therapie of beenmergsuppressie de neutrofielen te lage waarden bereiken.

#### 4.3.4. Vaccins

Deze zijn noodzakelijk gezien het verhoogd risico op infecties. Zo wordt aangeraden jaarlijks het griepvaccin te laten plaatsen, en vijfjaarlijks een pneumococcenvaccin.

### 4.4. Antitumorale therapie

De vroegere standaard eerstelijns therapie bestond jarenlang uit een combinatieschema, namelijk VAD (Vincristine, Adriamycine, en Dexamethasone). Met de komst van de nieuwere medicaties, die momenteel ondertussen ook al enkele jaren oud zijn, is dit schema verlaten.

De nieuwe inductieschema's zijn afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, en de mogelijkheid tot het ondergaan van een autologe stamceltransplantatie.

Bij patiënten die deze intensieve chemotherapie aankunnen, wordt momenteel veelal Thalidomide en Dexamethasone in eerstelijns als inductietherapie gebruikt. Het voordeel hiervan is dat het een peroraal (via de mond) schema is, dat men thuis kan innemen.

Thalidomide is het vroegere "Softenon", wat werd gebruikt als slaapmiddel bij zwangere vrouwen, tot men de nevenwerkingen hiervan leerde kennen, namelijk de "softenonbaby's" met te korte armen en benen. Het middel werkt anti-angiogenetisch, het remt met name de ontwikkeling van bloedvaten, waardoor de tumorale cellen de benodigde bloedtoevoer niet meer tot bij zich krijgen en niet meer verder groeien. De belangrijkste nevenwerkingen van het schema bestaan uit : slaperigheid, obstipatie, en polyneuropathie ("voosheid" ter hoogte van de vingers en tenen), en verhoogd risico op tromboses. Hierom wordt preventief aspirine of laag-moleculair gewicht heparines voorgeschreven.

Na deze "inductiebehandeling", volgt de intensieve chemotherapie met hoge dosis Melfalan, de autologe stamceltransplantatie. Tot op heden is dit nog de standaardtherapie voor de jonge patiënt met multipel myeloom, hoewel er stemmen opgaan, dat de combinatie van de nieuwere producten mogelijk een evenwaardig resultaat zou tonen. Echter hiervoor is verdere studie noodzakelijk.

Het principe van de autologe stamceltransplantatie bestaat eruit, dat de dosis chemotherapie zo hoog is, dat alle slechte (maar ook goede) cellen uit het beenmerg worden kapot gemaakt.

Twee dagen na de chemotherapie worden dan de stamcellen, die tevoren werden ingevroren, opnieuw toegediend. Het zijn deze stamcellen die toelaten dat er opnieuw beenmerg wordt aangemaakt, en opnieuw bloedcellen worden geproduceerd. Deze episode dient men voorlopig nog opgenomen te worden in een steriele kamer, daar de periode van de beenmergonderdrukking ten gevolge van de chemotherapie en het delay tot er nieuw beenmerg wordt gevormd, ongeveer twee weken bedraagt. Deze periode is men zeer vatbaar voor infecties.

Het merendeel van de patiënten met een multipel myeloom is echter niet in staat een autologe stamceltransplantatie te ondergaan, omwille van de leeftijd of van de co-morbiditeit (begeleidende problemen in andere organen van het lichaam zoals hart of longen).

Ook bij deze patiënten hebben de nieuwere produkten hun intrede gedaan. Het vroegere standaardschema Melfalan-Prednisone, wordt momenteel standaard geassocieerd met Thalidomide in eerste lijn. Sedert april 2009 is ook de combinatie Melfalan-Prednisone-Velcade terugbetaald.

Velcade of Bortezomib is een proteasoominhibitor. In al onze lichaamscellen zijn proteasomen aanwezig. Zij breken eiwitten af die ervoor moeten zorgen dat een cel goed functioneert. Als deze proteasomen worden geblokkeerd, worden ook de eiwitten niet meer afgebroken, waardoor de cel ook niet meer goed functioneert. Kankercellen zijn gevoeliger voor de proteasoominhibitoren dan gezonde cellen, waardoor deze laatste weer normaal gaan functioneren en delen. De kankercellen daarentegen functioneren niet meer goed, en sterven af. Als belangrijkste nevenwerkingen van Velcade weerhouden we : duizeligheid, diarree, trombopenie (lage bloedplaatjes) en huiduitslag. Veel minder komt de polyneuropathie of “voosheid” voor, en deze is bij Velcade transiënt. Dit wil zeggen omkeerbaar, als de medicatie wordt stopgezet.

Bij de nieuwere medicatie hoort ook het nieuwe afgeleide produkt van Thalidomide, Revlimid of Lenalidomide. Het is in België enkel terugbetaald (en dit pas recent) in een tweedelijnssetting. Het veroorzaakt minder de nevenwerkingen van slaperigheid en polyneuropathie, en tevens is er ook verminderd risico op het ontwikkelen van trombozes. Wel veroorzaakt het meer beenmergsuppressie.

De toekomst van de therapie van het multipel myeloom ligt in de combinatie van deze nieuwere produkten. Zij zullen verder besproken worden in de voordracht van de nieuwere behandelingen versus auto/allotransplant en de behandeling bij hervat.

# **Nieuwere behandelingen versus autologe- en allogene stamceltransplantaties: pro en contra' s**

**Dr. Ka lung Wu**

**Hematologie – ZNA Stuivenberg Antwerpen**



# Nieuwe geneesmiddelen versus stamceltransplantaties bij multipel myeloom: pro's en contra's

Dr KL Wu, ZNA Stuivenberg, Antwerpen

Bij multipel myeloom is er sprake van een kwaadaardige woekering van plasmacellen in het beenmerg. In België wordt jaarlijks bij 600 mensen voor het eerst de ziekte vastgesteld. De ziekte openbaart zich meestal op de oudere leeftijd.

Op dit moment is het uitgangspunt dat nieuwe 'jongere' patiënten een intensieve behandeling moeten ondergaan. Natuurlijk bestaat de neiging ook 'oudere' patiënten intensief te behandelen, maar hun lichamelijke conditie laat een vergelijkbare therapie als van jongeren niet toe.

Een intensieve behandeling bestaat uit een voorbehandeling met milde chemotherapie. Deze voorbehandeling heeft als doel het aantal kwaadaardige cellen te verminderen en stamcellen voor bloedaanmaak te verkrijgen (oogsten). De geogoste stamcellen worden 'ingevroren' om later aan de patiënt terug te geven. Vervolgens volgt een zware behandeling met hooggedoseerde chemotherapie waarbij de eerder verkregen stamcellen worden teruggegeven. Deze vorm van transplantatie met stamcellen van de patiënt zelf, wordt ook wel een autologe stamceltransplantatie genoemd. De voorbehandeling vindt plaats op de dagkliniek en behoeft geen ziekenhuisopname. Voor de hooggedoseerde chemotherapie met stamceltransplantatie is wel een ziekenhuisopname van 4 weken vereist.

Als een patiënt erg jong is en in een goede algehele toestand verkeert, kan er naar een donor worden gezocht onder broers of zussen. Is zo'n zogenaamd allogene donor aanwezig dan valt een allogene stamceltransplantatie te overwegen. Een allogene stamceltransplantatie is echter niet zonder risico's en kan met veel complicaties gepaard gaan. Aan de andere kant kan een klein percentage patiënten hiermee wel

genezing bereiken. Een allogene stamceltransplantatie dient bij voorkeur in onderzoeksverband te worden verricht.

Afgelopen 10 jaar is de levensverwachting van de gemiddelde myeloom patiënt verbeterd van gemiddeld 3 jaar naar 5 jaar. Bij ontbreken van slechte kenmerken van de ziekte, is 7 jaar of nog langere overleving mogelijk. De slechte kenmerken zijn specifieke chromosoomafwijkingen in de myeloomcellen. De verbetering in levensverwachting is vooral bij de 'jongere' patiënt en wordt veroorzaakt door het aandeel van de autologe stamceltransplantatie, waarmee men ruim 10 jaar geleden is begonnen. De nieuwe geneesmiddelen thalidomide, bortezomib (Velcade) en lenalidomide (Revlimid) spelen hierin ook een rol. Ze vormen een effectieve therapie bij recidief multipel myeloom en kunnen na elkaar bij opeenvolgende behandelingen worden toegepast. Deze nieuwe middelen verlengen de levensverwachting niet alleen bij de jongere maar gelukkig ook bij de oudere patiënt.

Thalidomide en lenalidomide behoren tot een nieuwe groep geneesmiddelen, de immuunmodificerende middelen (IMiD's). Beide middelen worden in tablet/capsulevorm toegediend. Het bijwerkingprofiel van deze twee geneesmiddelen is verschillend. Over het algemeen wordt lenalidomide beter verdragen dan thalidomide. Het optreden van bijwerking is onder ander afhankelijk van de dosering.

Bortezomib is een proteasoomremmer. Proteasomen zijn enzymen die in alle cellen van het lichaam voorkomen en een belangrijke rol spelen in de controle van de celfuncties en de celfgroei. Proteasoomremmers verstoren de werking van deze enzymen. Omdat myeloomcellen gevoeliger zijn voor proteasoomremmers dan normale cellen, zullen zij daarom eerder sterven. Bortezomib wordt wekelijks in de ader toegediend met een snelle injectie.

De nieuwe geneesmiddelen worden al vaak in combinatie met dexamethason toegepast in de voorbehandeling, dus voor de stamceltransplantatie. De achterliggende gedachte is dat hoe verder de ziekte wordt teruggedrongen, hoe beter de resultaten na de

stamceltransplantatie. Door de effectievere voorbehandeling wordt bij ongeveer 30-40% van de patiënten een complete remissie bereikt. Dat wil zeggen dat de ziekte niet meer aantoonbaar is in bloed of beenmerg (wat overigens niet wil betekenen dat patiënt is genezen). Het is nog niet te zeggen of dit verbeterde resultaat bij alle patiënten een langere overleving geeft. Bij sommige patiënten is het multipel myeloom agressiever wanneer het hervalt en moeilijker te behandelen. De 'winst' van een eerdere behandeling wordt dan (deels) te niet gedaan. Ondertussen zijn de resultaten van de voorbehandeling zoveel beter geworden dat de men zich afvraagt of een stamceltransplantatie nog wel iets toevoegt in het begin van de ziekte. Misschien is het beter de stamceltransplantatie pas later te geven, zodat je nog wat achter de hand hebt.

In de komende jaren zal meer duidelijkheid moeten komen over de rol van deze nieuwe middelen binnen de totale behandeling van het multipel myeloom.

Samenvattend. Voor nieuwe 'jongere' patiënten met multipel myeloom is een intensieve therapie met stamceltransplantatie de eerste keuze behandeling. De nieuwe middelen thalidomide, lenalidomide en bortezomib zijn een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal. Ze worden over het algemeen goed verdragen en zijn gemakkelijk toe te dienen. Deze middelen worden al in de voorbehandeling bij een stamceltransplantatie toegepast. Op dit moment is het nog onduidelijk of de verbeterde voorbehandeling resulteert in een langere overleving.

# **Efficiënt communiceren met artsen en hulpverleners**

**Mevr. Annemie Vandermeulen**

**Trefpunt Zelfhulp Leuven**



# **Complicaties t.g.v. de ziekte en behandeling, oorzaak, behandeling en preventie.**

**Dr. Greet Bries**

**Hematologie – St.-Elisabethziekenhuis Turnhout**

## **Complicaties van de ziekte van Kahler en van de behandelingen ervan.**

Dr. Greet Bries, Hematologie, St. Elisabethziekenhuis Turnhout

### 1. Verklarende woordenlijst

Een frequente complicatie is beenmergonderdrukking of myelosuppressie. Hierbij is er een verminderde productie van de cellen van het bloed. Dit kan zich uiten als:

Anemie of laag hemoglobine : tekort aan rode bloedcellen waardoor een persoon kortademig wordt, moe, minder inspanningen kan verrichten, bleek ziet.

Leucopenie : tekort aan witte bloedcellen globaal waardoor meer gevoelig voor infecties.

Neutropenie of granulopenie : tekort aan een bepaald type witte bloedcel. Deze cel staat nog meer specifiek in voor de verdediging tegen infecties.

Thrombopenie : tekort aan bloedplaatjes waardoor blauwe vlekken kunnen ontstaan of paarse vlekjes onderhuids. In erge vorm kan dit bloedingen (vb. neusbloeding) geven.  
Als alle cellen onderdrukt zijn spreekt men van pancytopenie of aplasie.

Mucositis : Slijmvliesontsteking. Ten gevolge van de chemotherapie sterft het slijmvlies van mond, slokdarm af. Er ontstaan aften en een wit beslag. Het slijmvlies wordt branderig, rood, pijnlijk. Soms ontstaan er echte wonden in de mond omdat de bovenlaag afvelt. Dit symptoom wordt heel vaak gezien na een autologe stamceltransplantatie.

### 2. Complicaties van de ziekte zelf

De ziekte van Kahler heeft soms weinig specifieke symptomen zoals moeheid, vermagering. Soms merkt men de ziekte het eerst doordat men bleek wordt ten gevolge van anemie. Soms zelfs wordt de ziekte eerder toevallig vastgesteld naar aanleiding van een routine bloedonderzoek waar men de eiwitpiek vaststelt.  
In dit deel worden vooral ernstige symptomen behandeld.

#### *A. Ruggemergcompressie*

Een plasmacytoma of gezwel in een wervel van de rug kan dermate groot zijn dat het uit de wervel groeit en drukt op het ruggenmergkanaal waar de zenuwbaantjes lopen. Dit kan resulteren in erge pijn die uitstraalt naar de armen of benen en krachtsvermindering of verandert gevoel. In erge gevallen kan dit tot verlamming lijden.  
Meestal moet er dan dringend bestraald worden en gestart met cortisone preparaten.

#### *B. Indeukingsfractuur*

De ziekte van kahler kan osteolytische letsels in de botten geven. Meestal bevinden deze 'gaatjes' zich in de wervels van de rug. Bovendien is er vaak osteoporose. Door deze twee factoren kan de wervel soms letterlijk invallen of indeuken. Hij verliest zijn hoogte. Dit gaat gepaard met acute pijn. De rugkromming kan hierdoor verergeren.  
Soms kan het behandeld worden dmv een cement vertebroplastie of een kyphoplastie.

### C. Fractuur Rib, bot

Als er een osteolytisch letsel zich tegen de buitenkant van een bot bevindt, dan is het bot op die plaats erg broos. Zet men wat extra kracht juist op die plaats, dan kan het bot breken. Een voorbeeld is een ribfractuur nadat men erg gehoest heeft. Soms breekt het bovenste deel van het bovenarmsbot of bovenbeensbot.

### D. Acute nierinsufficiëntie

Bij de ziekte van Kahler wordt een abnormaal eiwit geproduceerd, dit kan een zware keten zijn (IgG, IgA, IgD) samen met een lichte keten (kappa of lambda) of een lichte keten alleen. Men noemt de ziekte dan een light chain disease. Deze lichte ketens komen vaak in de urine maar moeten vanuit het bloed eerst door de nierfilters gaan. Als de productie van de lichte ketens te hoog is, gaan deze zich neerzetten in het nierweefsel en kunnen de filters blokkeren. De nierwerking verloopt minder goed en afvalstoffen stapelen zich op in het lichaam. Hierdoor wordt men suf, brakerig. Soms blokkeren de nieren helemaal en stopt de urineproductie. Het vocht stapelt zich op in het lichaam en de patiënt wordt kortademig. Als dit zich voordoet is een dringende dialyse noodzakelijk. Soms kan dit omkeerbaar zijn als snel een goed werkzame therapie ingesteld wordt.

### E. Hypercalcemie

Door verhoogde botafbraak bij een actieve ziekte kan er calcium vrijkomen in de bloedbaan. Als het gehalte aan calcium te sterk stijgt ontstaan er klachten van misselijkheid, sufheid, braken, verminderde eetlust, verminderde nierfunctie en dus minder wateren, .....

### F. Perifere Polyneuropathie

Dit kan een eerste teken zijn van de ziekte van Kahler en kan zelfs reeds aanwezig zijn in het MGUS stadium.

Het is een irritatie van de uiteindes van de kleine zenuwbaantjes van de uiteinden van de lichaamsdelen zoals voeten en handen, soms opstijgend tot de ganse onderbenen. Er zijn verschillende vormen. De klachten komen bijna altijd symmetrisch langs de beide kanten voor. Voeten zijn meer aangetast dan handen.

Sensorisch of gevoelsgedeelte: Dit gaat van overgevoeligheid, ongevoeligheid, doofheid, spanningsgevoel, tintelingen, prikkelingen tot echte pijn zoals een bandvormige pijn. De gevoelloosheid kan zo erg zijn alsof de voeten er als klompen aanhangen waardoor het stappen moeilijker wordt of er evenwichtsstoornissen zijn.

Er zijn vier graden in deze klachten

<b>Ernst van perifere neuropathie</b>	<b>Beschrijving</b>
Graad 1	Gevoelstoornissen of verlies aan reflexen, +/- pijn
Graad 2	Bepaalde handelingen worden moeilijk bv knopen sluiten +/- pijn
Graad 3	Meerdere handelingen in het dagelijks leven worden moeilijker
Graad 4	Blijvend gevoelstoornissen waardoor belangrijke functies onmogelijk worden vb lopen



Motorische polyneuropathie heeft meer weerslag op de spierkracht die zwakker wordt. Tot slot bestaat er autonome dysfunctie wat frequenter bij amyloidosis wordt gezien. Dit bestaat uit sliklast, constipatie, orthostatische hypotensie ( lage bloeddruk bij rechtkomen), trage pols, ....

Deze klacht komt wel frequenter voor bij het igM type dan bij ig G of ig A. De oorzaak is een auto-antistof die zich richt tegen antigenen op de perifere zenuwbaantjes.

Plasmaferese of een bloedzuivering kan een goede behandeling zijn.

Er bestaat geen middel dat deze aandoening kan voorkomen. Vit B6 of pyridoxine kan de symptomen zelfs verergeren.

De behandeling bestaat dus uit plasmaferese (met een speciaal toestel wordt het plasma uit de bloedbaan omgewisseld met een andere vloeistof).

Verder kan het toedienen van intraveneuze immuunglobulines zinvol zijn, hoewel na het stoppen van deze behandeling de klachten vaak snel terugkomen.

Tot slot kan dit een reden zijn om een behandeling tegen de ziekte van Kahler te starten. Als het paraproteïne wordt onderdrukt beteren de klachten vaak.

### *G. hyperviscositeit*

Als het eiwitgehalte in het bloed te hoog is, wordt het bloed stroperig.

De symptomen zijn bloedingen, wazig zicht, sufheid, verminderde concentratie, globale krachtsvermindering, hoofdpijn, duizeligheid, tintelingen..

Op dit moment moet een dringende plasmaferese worden uitgevoerd om het eiwitgehalte snel omlaag te brengen.

## 3. Complicaties van de nieuwere behandelingen

### *A. Thalidomide*

Het grootste gevaar van thalidomide is de afwijkingen bij het ongeboren vruchtje of het teratogeen effect. Er is een veiligheidsprogramma (Risk management program) opgesteld rond het gebruik van dit medicament. De arts moet de patiënt hierover inlichten en deze dient een informed consent te tekenen. Vrouwen moeten getest worden op zwangerschap maandelijks en zij mogen enkel intiem contact hebben mits dubbele barrière anticonceptiemethoden. (twee beschermingsmiddelen tegelijk) . Voor mannen die thalidomide nemen geldt hetzelfde. Sterilisatie zoals dit wordt genoemd in de volksmond alleen is dus niet voldoende. Natuurlijk geldt dit enkel als de vrouw in kwestie of de partner nog zwanger kan worden. Zowiezo mag men het product enkel voor zichzelf gebruiken en moet het buiten bereik van anderen bewaard worden.

Thalidomide was een slaapmiddel dus slaperigheid en verminderde concentratie zijn frequent aanwezig. Ook moeilijke stoelgang of obstipatie komt frequent voor.

Polyneuropathie is een frequent voorkomende klacht bij patiënten die thalidomide nemen. De kans is hoger bij langer gebruik en bij hogere dosis. Meestal zijn de klachten van sensorische aard, maar soms ook motorisch. Belangrijk is te weten dat eens de aandoening zich heeft ingesteld, de klachten niet meer omkeerbaar zijn.

De enige preventie is om de ernstige vormen te voorkomen. Dit kan enkel gebeuren als de patiënt goed zijn klachten omschrijft aan de arts zodat deze tijdig een dosisaanpassing kan uitvoeren.

Als de klachten ernstig zijn, dient soms de thalidomide gestopt te worden. De behandeling van polyneuropathie wordt verder in de tekst beschreven.

Andere nevenwerkingen zijn

*Thromboses* of het vormen van bloedklonters. Meestal in een ader van een been of arm, dit kan dan oppervlakkige thromboflebitis zijn of diepe veneuze thrombose. Soms kan dit in de hersenen zijn met een herseninfarct of in de circulatie van de longen en dan noemt men dit longembolus.

Zeker als men ook cortisone (vb dexamethasone neemt) is het risico verhoogd. Het risico is ook verhoogd als de patiënt reeds een thrombose in de voorgeschiedenis heeft. Zeker dient preventie gegeven te worden in de vorm van een aspirinepreparaat of spuitjes SC laag moleculair gewichtsheparines. (Clexane, Fraxiparine, Innohep, Fragmin; LMWH)

Eens een thrombose zich heeft voorgedaan, dient dit behandeld te worden voldoende lang met een hogere dosis van deze LMWH of een coumarineanaloog type Marcoumar of Sintron. *Rash* of huiduitslag wordt gezien in 10% van de gevallen. Dit kan gaan van droge geïrriteerde huid toch echt een overgevoeligheidscezem.

*Hoge bloeddruk*, zeker als al voorbestaand risico.

Verder nog te vermelden.

Verminderde libido, misselijkheid, stemmingsveranderingen, toegenomen eetlust, vochttopstapeling, bradycardie, verminderde schildklierwerking,

### *B. Velcade of Bortezomib*

De meest frequente nevenwerkingen zijn moeheid (65%), nausea (64%), diarree (51%), constipatie, braken en orthostatische hypotensie;

Verder veroorzaakt het ook onderdrukking van de rode, witte bloedcellen en vooral de bloedplaatjes. Gelukkig is dit meestal niet zo ernstig en herstelt dit zich spontaan in de week rust.

Ook hier wordt in 37% van de gevallen een vorm van polyneuropathie vastgesteld als complicatie. Het kan variëren van een graad I tot minder frequent graad IV. Als de juiste dosisaanpassing wordt ingesteld of wat extra rust, dan is dit meestal omkeerbaar hoewel hier enige tijd overgaat.

Belangrijk is ook hier weer dat de patiënt dit tijdig meldt aan de arts.

Voor patiënten met verminderde nierfunctie kan Velcade veilig gebruikt worden, zonder dosisaanpassing.

Een opflakking van herpes Zoster infectie of Zona wordt eveneens frequent gezien. Daarom wordt meestal een preventieve dosis Acyclovir (antiviraal middel) ingesteld.

Bij diabetici wordt zowel een verhoogde als verlaagde suikerspiegel gezien als orale antidiabetische middelen worden gebruikt samen met Velcade.

### *C. Revlimid of Lenalidomide*

Revlimid wordt bijna altijd gecombineerd met dexamethasone. De nevenwerkingen zijn dan ook deze van de beide.

Revlimid is een afgeleide van Thalidomide. Revlimid is eveneens teratogeen. Eenzelfde veiligheidprogramma geldt dan ook.

De belangrijkste nevenwerking van Revlimid is hematologische toxiciteit met onderdrukking van de rode, witte bloedcellen en bloedplaatjes. Daarom zijn er in het begin van de behandeling frequente bloedcontroles wenselijk.

We verwijzen voor alle nevenwerkingen naar de hogere beschrijvingen.

Zeker in combinatie met dexamethasone is er een verhoogd thromboserisico (zelfs tot 10% van de patiënten die het medicament nemen) en dient bloedverdunnende medicatie ingesteld te worden, hetzij aspirine, hetzij LMWH.

Gelukkig heeft Revlimid niet polyneuropathie als complicatie of alleszins toch niet in belangrijke mate.

Andere zeldzamer vermelde nevenwerkingen( we vermelden tussen haakjes het percent van de gevallen waar dit ernstig is) zijn vermoeidheid(15), angst, agitatie, spierzwakte, huiduitslag, constipatie, misselijkheid.

De dosis van Revlimid dient aangepast te worden aan de nierfunctie. De dosis is lager als de nierfunctie minder goed is.

#### 4. Behandeling van polyneuropathie

Ter preventie zijn de toediening van calcium, magnesium, vit E , glutamine bestudeerd bij bepaalde chemotherapiemiddelen. Meer specifiek bij de ziekte van Kahler zijn er weinig gegevens. Vit B complex kan ondersteunend werken maar Vit B6 alleen kan ook toxisch zijn voor de zenuwbanen.

Eens ingesteld is pijnstilling aangewezen. De klassieke pijnstillers zoals paracetamol (Dafalgan) of met codeïne zijn vaak onvoldoende. NSAID preparaten zoals Brufen of Voltaren bijvoorbeeld worden best vermeden bij patiënten met de ziekte van Kahler omdat dit de nieren kan beschadigen.

Eerder worden tricyclische antidepressiva zoals Redomex ingesteld. Hier wordt dit gebruikt om de zenuwbaantjes te verzachten.

Als dit onvoldoende werkt kunnen gabapentine of pregabaline ingesteld worden. Dit zijn medicamenten die gebruikt worden tegen epilepsie maar ook bij neuropathie de pijn doen verzachten. Ze verhelpen de symptomen, maar doen niets aan de oorzaak. Gelukkig is de terugbetaling recent versoepeld zodat dit kan gebruikt worden bij polyneuropathie.

Het plaatselijk aanbrengen van lidocaine (een anestheticum)gel of in patch (nog vrij duur) kan zinvol zijn.

Accupunctuur of kine kan soms bijdragen tot vermindering van de klachten.

Als deze maatregelen onvoldoende blijken te zijn, dient men soms over te gaan tot zwaardere pijnstillers zoals tramadol of zelfs morfine preparaten.

#### 5. Nevenwerkingen van bifosfonaten

Bifosfonaten (Aredia, Zometa, Bonafos) worden gebruikt om aantasting van botten door ziekte van Kahler minder ernstig te maken en om de pijn te verzachten. Het voorkomt indeukingsfracturen. De eerste twee jaar wordt dit om de drie tot vier weken gegeven en nadien hangt het af hoe ziek de botten zijn, hoe actief de ziekte is.

Bifosfonaten kunnen onmiddellijk na de toediening koorts geven, misselijkheid, griepig gevoel, spierpijnen en ontsteking van de ader.  
Op lange termijn kan het beperkt schadelijk zijn voor de nieren. Dan dient de dosis en infuussnelheid aangepast.

De meest ernstige nevenwerking is osteonecrosis (10%) van de kaak. Dit is een deeltje van het kaakbot dat afsterft waardoor er een open wonde komt die vaak infecteert. Dit is moeilijk te genezen.

Ter preventie dient men bij de diagnose zijn tanden te laten saneren door een tandarts of stomatoloog.

Tijdens de behandeling met bifosfonaten is een goede tandhygiëne belangrijk. Een gebit dient goed aangepast te worden zodat geen irritatie wordt veroorzaakt.

Als enigszins mogelijk wordt best vermeden om tanden te laten trekken tijdens de behandeling. Als dit toch nodig is, meld je dit best aan je arts. De richtlijnen zijn niet duidelijk maar in de praktijk wordt de behandeling met bifosfonaten even onderbroken.

<b>Mult myeloom</b>			
<b>Nevenwerkingen van medicatie</b>			
Beschrijving (alle graden)	Thalidomide	Lenalidomide	Bortezomib
Polyneuropathie	>50%	<u>3%</u>	37%
Sufheid	>50%	Rare	Not reported
Constipatie	>50%	<u>41%</u>	42%
Diarree	2%	<u>30%</u>	57%
Vermoeidheid	20–50%	<u>18%</u>	42%
Hypotensie	5–20%	Not reported	12%
DVT	5–20%	5–14%	<1%
Longembool	3–6%	4%	Not reported
Bradycardie	5–6%	Not reported	<1%
Varicella zoster	Not reported	Not reported	<b>Single-agent 11–13%</b> <b>Combination 19%</b>

Rajkumar et al. Blood 2005;106 (Abstract 781)  
 Jacoub et al. Blood 2005;106 (Abstract 3501)  
 Palumbo et al. Blood 2005;106 (Abstract 779)  
 Dimopoulos et al. Haematologica 2006; 91:252–4

Dimopoulos et al. Blood 2005;106 (Abstract 6)  
 Richardson et al. N Engl J Med 2005;352:2487–98  
 Richardson et al. N Engl J Med 2003;348:2609–17  
 Oakervee et al. Br J Haematol 2005;129:755–62  
 San Miguel et al. Oncologist 2006;11:51 – 61

# Behandeling bij herval van een multipel myeloom

Dr. Ann Van De Velde

Hematologie – UZ Antwerpen

# Behandeling bij herval van een multipel myeloom (MM)

Dr. A. Van de Velde, Hematologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen en H.-Hartziekenhuis Lier

## 1. Inleiding

Bijna alle patiënten met multipel myeloom (MM) zullen op een bepaald moment van hun ziekteperiode hervallen en opnieuw behandeld moeten worden. De diagnose van een herval van MM gebeurt meestal tijdens één van de medische controles die volgen nadat de initiële therapie beëindigd werd.

De behandelingsopties voor patiënten met hervallen MM zijn: hematopoiëtische stamceltransplantatie (HST), een hergebruik van het vorige chemotherapieschema of een volledig nieuw therapieschema. Factoren die beslissend zijn voor deze therapiekeuze zijn: het risicoprofiel van de individuele patiënt (heeft hij of zij een ziekte met een hoog risico of met een standaard risico?), met welke therapieën de patiënt al behandeld is geweest en de lengte van de respons op deze behandelingen.

De huidige therapie voor een hervallen MM zal hier besproken worden. De behandeling in het begin bij de diagnose van een MM met chemotherapie en een stamceltransplantatie werden vroeger in dit handboek uitgelegd.

## 2. Evaluatie bij vermoeden van herval

### 2.1. Definities

Patiënten die een behandeling voor MM moeten krijgen, worden geëvalueerd vóór elke therapiecyclus en op regelmatige basis na het beëindigen van hun therapie om hun ziektestatus te beoordelen. De meest gebruikte methode is het bepalen van het monoklonale eiwit (M-eiwit) in het serum of de urine. Nieuw is momenteel ook de bepaling van vrije lichte ketens in het serum (FLC).

**Progressieve ziekte (PD)** wordt gedefinieerd als 25% stijging van het laagste cijfer dat na therapie bereikt werd:

- Serum M-eiwit (absolute stijging  $\geq 0.5$  g/dl)
- Urine M-eiwit (absolute stijging  $\geq 200$  mg/24 u)
- % plasmacellen in het beenmerg (minstens 10% verschil)

- Verschil in kappa en lambda FLC bij een abnormale FLC ratio (absolute verandering moet > 10 mg/dl zijn)

Men spreekt ook van progressieve ziekte wanneer nieuwe bot- of weke delen letsels (bv plasmocytomen) gevonden worden of wanneer er een duidelijke toename is van het volume van oude letsels. Wanneer het serum calcium onverwacht  $\geq 11.5$  mg/dl is, heeft men ook te maken met een progressieve ziekte.

**Refractair MM** wordt gedefinieerd als een ziekte die niet meer beantwoordt aan de therapie of die progressief wordt binnen de 60 dagen na het beëindigen van de therapie. Er zijn twee categorieën van refractair MM:

- Hervallen-en-refractair MM: ziekteherstel bij patiënten die minstens met een mineure respons op therapie reageerden en dan onder 'salvage' therapie niet meer beantwoorden of progressief worden binnen de 60 dagen na hun laatste therapie.
- Primair refractair MM: de ziekte is refractair bij patiënten die nooit enige respons hebben gehad:
  - Primair refractair en zonder klinisch progressieve ziekte
  - Primair refractair met klinisch progressieve ziekte

**Hervallen MM** geldt voor patiënten die behandeld zijn en na een periode zonder therapie, opnieuw therapie nodig hebben.

## 2.2. Risicobepaling

Op het moment van hun initiële diagnose worden patiënten onderverdeeld in ofwel hoog risico MM ofwel standaard risico MM in functie van de resultaten van de genetica. Deze evaluatie helpt om die 25% van patiënten te identificeren die een heel lage gemiddelde overleving hebben (2 jaar of minder) met standaard therapie.

Wanneer progressieve ziekte wordt vastgesteld, wordt de informatie betreffende de initiële therapierespons gebruikt om de patiënten opnieuw onder te verdelen in deze met een standaard risico MM en deze met een hoog risico MM:

- Patiënten die hervallen binnen de 12 maanden na hun initiële therapie of die hervallen tijdens hun therapie (refractaire ziekte) worden beschouwd als zij die een hoog risico MM hebben zelfs zonder vroegere negatieve chromosoomafwijkingen.
- Patiënten die eerder op basis van chromosoomafwijkingen werden gediagnosticeerd als hoog risico MM en die hervallen meer dan twee jaren na hun initiële therapie zullen verder behandeld worden als standaard risico MM patiënten bij hun herstel.

Deze tweede classificatie wordt gesteund door retrospectieve studies die aantoonen dat de overleving van patiënten die hervallen binnen de 12 maanden na hun initiële therapie slechter was (in één studie: 20 versus 59 maanden).

Patiënten met een hoog risico MM op het moment van hun herval worden best behandeld in een klinische studie. Deze patiënten reageren immers minder goed op de conventionele therapie en vereisen vaak meer intensieve therapie, met vaak een onderhoudsbehandeling, een combinatie van meerdere producten, een autologe hematopoiëtische stamceltransplantatie of een allogene hematopoiëtische stamceltransplantatie.

### **2.3. Wie kan een stamceltransplantatie aan?**

Dit wordt vooral bepaald door de leeftijd van de patiënt en zijn/haar algemene gezondheidsstatus. Omdat stamceltransplantatie een belangrijke rol kan spelen bij hervallen MM, dient men op het moment van herval opnieuw te kijken of de lichamelijke toestand van de patiënt een stamceltransplantatie toelaat. (zie ook eerder in dit handboek)

## **3. Overzicht van de behandelingsmogelijkheden**

De behandelingsmogelijkheden voor patiënten met hervallen MM zijn: hematopoiëtische stamceltransplantatie (HST – kortweg vaak stamceltransplantatie genoemd), een hergebruik van het vorige chemotherapieschema of een volledig nieuw therapieschema. De beste aanpak is momenteel nog niet gekend en men moet steeds aanraden aan patiënten om deel te nemen aan een klinische studie. Wanneer een klinische studie niet beschikbaar is of wanneer de patiënt niet wil deelnemen aan een klinische studie, dan wordt een behandeling gekozen, gebaseerd op:

- Of de patiënt lichamenlijk geschikt is voor een stamceltransplantatie
- Met welke geneesmiddelen de patiënt in het verleden behandeld werd voor zijn MM
- Hoe het MM op deze vroegere therapieën reageerde
- Het profiel van al de bijwerkingen van antimyeloomb geneesmiddelen
- De andere ziektes die de patiënt heeft buiten zijn MM

### **3.1. Patiënten die stamceltransplantkandidaten zijn**

De behandeling van een hervallen MM bij patiënten is voor een groot deel afhankelijk van het feit of ze in het verleden al een stamceltransplantatie ondergaan hebben.

Prospectieve gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat autologe stamceltransplantatie bij patiënten met MM bij diagnose een betere ziektevrije overleving geeft dan combinatie chemotherapie. Bovendien vond minstens één gerandomiseerde studie dezelfde overlevingscijfers bij patiënten die in het begin van hun therapie een stamceltransplantatie kregen en patiënten die deze uitstelden tot het tijdstip van hun herval. Dus, na de initiële chemotherapie en de collectie van stamcellen, kunnen patiënten ofwel overgaan tot onmiddellijke 'upfront' autologe stamceltransplantatie of zij kunnen kiezen voor uitgestelde autologe stamceltransplantatie op het moment van hun herval.



Voor de patiënten die geen stamceltransplantatie ondergingen bij hun initiële therapie, wordt hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie aangeraden bij hun herhal.

Voor de patiënten die al een autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan en die een lange ziektevrrije periode na hun eerste transplantatie hadden, kan ofwel gekozen worden voor een tweede autologe stamceltransplantatie ofwel voor chemotherapie alleen.

Patiënten die in het begin refractair zijn voor hun inductiechemotherapie kunnen toch heel goed beantwoorden op een autologe stamceltransplantatie. Dus het niet verkrijgen van een respons na de initiële chemotherapie sluit een stamceltransplantatie niet uit.

### **3.2. Patiënten die geen stamceltransplantkandidaten zijn**

Patiënten die hervallen meer dan één jaar na hun chemotherapie hebben een heel grote kans om opnieuw goed te reageren wanneer dezelfde therapie opnieuw gestart wordt. Deze wordt dan gegeven tot het bereiken van een maximale respons gedurende maximum één jaar of tot er progressieve ziekte optreedt. Uiteindelijk zal dit therapieregime beginnen te falen, de patiënt zal progressieve ziekte ontwikkelen en op dat moment moet men overschakelen op andere schema's. Wanneer progressieve ziekte niet gepaard gaat met verslechtering van de klinische symptomen (dus wanneer de progressieve ziekte enkel gebaseerd is op laboratoriumwaarden) dan mag de 'salvage' therapie uitgesteld worden in functie van de snelheid waarop het monoklonale eiwit stijgt en in functie van de klinische conditie van de patiënt. Er is een grote groep van geneesmiddelen die actief werken bij hervallen MM.

De meeste patiënten met hervallen MM beantwoorden aan verdere chemotherapie, maar de duur en de kwaliteit van de respons zijn meestal minder dan deze van de initiële respons, en worden telkens korter bij elk nieuw schema dat gestart moet worden.

Voorbeeld: de gemiddelde periode van niet-ziek zijn:

- Na de initiële therapie: 10 maanden
- Na het tweede schema: 7 maanden
- Na het derde schema: 6 maanden
- Na het vierde schema: 4.5 maanden
- Na het vijfde schema: 4 maanden
- Na het zesde schema: 3 maanden

Deze cijfers dateren uit de tijd dat thalidomide, lenaliomide en bortezomib nog niet algemeen gebruikt werden. Nu deze nieuwere geneesmiddelen meer in de initiële behandeling van MM gebruikt worden, is de ziektevrrije periode na de initiële therapie verlengd naar twee jaren. In dezelfde lijn zag men ook dat patiënten met hervallen MM, die nog niet waren behandeld met thalidomide, bortezomib of lenalidomide, langer ziektevrrij bleven wanneer ze één van deze geneesmiddelen innamen bij herhal dan wanneer ze behandeld werden met een ouder schema (31 maanden tov 15 maanden).

Wanneer patiënten hervallen na een initiële therapie en niet meer reageren op deze therapie, wordt aangeraden om een combinatietherapie op te starten die bestaat uit

thalidomide, lenalidomide of bortezomib. De keuze tussen deze producten wordt gemaakt op basis van de therapieën die de patiënt al gekregen heeft en op basis van hun bijwerkingen.

Voorbeelden:

Thalidomide en lenalidomide zijn beide immunomodulerende producten (IMiDs). Patiënten die dus niet meer beantwoorden aan een schema dat één van deze producten bevat, worden aangeraden om een schema te starten dat de proteasoominhibitor bortezomib bevat omdat dit geneesmiddel een andere werkingswijze heeft.

Patiënten die hervallen na een initiële therapie met bortezomib kunnen behandeld worden met een schema dat IMiDs bevat. De keuze tussen thalidomide en lenalidomide wordt gemaakt op basis van hun profiel van bijwerkingen. Wanneer een patiënt al een neuropathie heeft, zal eerder gekozen worden voor lenalidomide dan voor thalidomide omdat thalidomide een veel hoger risico voor polyneuropathie geeft.

Thalidomide, lenalidomide en bortezomib hebben allemaal een anti-myeloom activiteit als monotherapie, maar geven een hogere respons wanneer ze gegeven worden met andere geneesmiddelen, zoals dexamethasone. Het volgende deel van deze tekst geeft een overzicht van de slaagkansen, overlevingscijfers en bijwerkingen die geassocieerd zijn aan deze geneesmiddelen.

### **3.2.1. Thalidomide**

#### **3.2.1.1. Doeltreffendheid van thalidomide**

Thalidomide werd prospectief bestudeerd in de behandeling van hervallen MM zowel alleen als in combinatie met andere geneesmiddelen. Een behandeling met thalidomide plus dexamethasone heeft 46% kans op succes. Als monotherapie gebruikt heeft thalidomide in deze context 35% kans op succes met een gemiddelde duur van respons rond de 14 maanden.

De combinatie thalidomide plus dexamethasone (thal/dex) werd bestudeerd in heel wat kleine prospectieve fase II studies. Er is nooit een grote prospectieve gerandomiseerde fase III studie gebeurd. Een overzicht uit 2008 dat 12 fase II studies met in totaal 451 patiënten met hervallen of refractair MM die behandeld werden met thal/dex, toonde deze 46% kans op succes. De toxiciteit door de behandeling was dezelfde als deze die gezien werd met thalidomide alleen, met uitzondering van meer kans op veneus thromboëmbolie (5% versus 2%). Toxiciteiten zijn: slaperigheid (26%), verminderde stoelgang (37%) en perifere zenuwpijnen (37%). De andere bijwerkingen zijn te wijten aan de behandeling met hoge dosis dexamethasone in het schema: vochttopstapeling, opgezet gezicht, hoge bloeddruk, verhoging van de bloedsuikers, spierzwakte, stemmingsschommelingen en botontkalking.

Prospectieve één-arm studies hebben ook gesuggereerd om alkylerende chemotherapeutica (bvb melfalan), anthracyclines (bvb gepegyleerd liposomaal doxorubicine) of andere geneesmiddelen (bvb bortezomib, cisplatinum, etoposide) toe te voegen en zo de kans op succes nog te verbeteren. Echter, een hogere kans op succes geeft niet noodzakelijk een betere overleving, maar deze combinaties verhogen vaak ook het erg de toxiciteit.

In de initiële protocollen werd thalidomide gegeven in een dosis die varieerde van 100 tot 800 mg/dag in tabletten 's avonds. Later echter zag men dat dosissen > 200 mg/d veel meer toxiciteit gaven zonder tegelijkertijd een grotere slaagkans te geven. Momenteel wordt thalidomide plus dexamethasone dan ook gegeven in dezelfde dosis als deze die gegeven wordt bij de initiële inductiechemotherapie.

### **3.2.1.2. Bijwerkingen van thalidomide**

Verminderde stoelgang, zwakte, vermoeidheid en slaperigheid komen voor in 25% van de patiënten. Sommige van deze symptomen kunnen te wijten zijn aan een verminderde werking van de schildklierfunctie (verhoogd Thyroid Stimulating Hormone - TSH).

Een dosisafhankelijke perifere neuropathie (sensorisch meer dan motorisch axonaal) treedt op in 80% van de patiënten, wanneer de therapie lang wordt gegeven en is heel dikwijls niet omkeerbaar. Daarom wordt aan patiënten met zenuwklachten het advies gegeven om de dosis thalidomide te verminderen of om te stoppen met deze behandeling, afhankelijk van de graad van neuropathie en hun ziektestatus. Algemeen wordt thalidomide niet gebruikt bij patiënten die een voorafbestaande ernstige neuropathie (graad 2 of meer) hebben.

Thrombotische complicaties komen voor in 25% van de patiënten die thalidomide plus dexamethasone gebruiken. Aparte richtlijnen moeten aan deze patiënten gegeven worden, samen met aanbeveling om thromboses vooraf te vermijden.

Daling van de witte bloedcellen, bloedplaatjes en rode bloedcellen komt soms voor in minder dan 4% van alle patiënten.

Soms vindt men ernstige hyperkaliëmie, wanneer de nierfunctie niet goed werkt.

Huidafwijkingen komen voor in 40% van de patiënten.

### **3.2.2. Lenalidomide**

#### **3.2.2.1. Doeltreffendheid van lenalidomide**

Lenalidomide heft bewezen effectiviteit zowel alleen als in combinatie met dexamethasone in hervallen of refractair MM. De kans op succes verhoogt van 25% tot 60% wanneer dexamethasone toegevoegd wordt.

- Twee grote gerandomiseerde fase III studies vergeleken lenalidomide (25 mg/d PO, dag 1 tem dag 21 van een 28-daagse cyclus) plus dexamethasone (40 mg/d PO op dag 1-4, 9-12 en 17-20 gedurende de eerste 4 cycli en dan op dag 1-4 tijdens de volgende cycli) versus dexamethasone plus placebo bij 704 patiënten met hervallen MM. De twee studies werden vroegtijdig gestopt omdat er duidelijk betere respons werd gezien in de groep lenalidomide plus dexamethasone dan in de groep met dexamethasone alleen. Patiënten in de eerste groep hadden een ziektevrije periode van 11 maanden tov 5 maanden in de tweede groep. De gemiddelde overleving was langer bij patiënten die len/dex kregen dan dex alleen (minstens 30 maanden tov 20 maanden). De len/dex groep had wel meer ernstige neutropenie (40% tov 4%) en veneus thromboëmbolie (11% tov 4%). In een subgroep analyse vond men dat len/dex activiteit had bij patiënten die al waren behandeld met thalidomide: kans op succes 54% en een langere tijd tot opnieuw ziekteactiviteit (8 maanden).

- Een gerandomiseerde studie bij nieuwsgediagnosticeerde myleoompatiënten toonde een hogere overleving en minder toxiciteit bij de combinatie van lenalidomide plus een lagere dosis dexamethasone (40 mg PO op dag 1, 8, 15 en 22 van elke 28-dagen tellende cyclus) dan wanneer dexamethasone in hogere dosis werd gebruikt (zie hierboven). Alhoewel deze studie gebeurde bij nieuwsgediagnosticeerde myleoompatiënten, kan het toch ook implicaties hebben voor hervallen myeloom, zodat artsen de dosis van dexamethasone verlagen wanneer ze dit geneesmiddel gebruiken bij de nieuwere medicijnen zoals lenalidomide.

### **3.2.2.2. Bijwerkingen van lenalidomide**

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die gezien worden bij patiënten die behandeld worden met lenalidomide plus dexamethasone zijn: neutropenie (40%), anemie (13%), thrombocytopenie (15%) en veneus thromboembolism (11%).

Niet-hematologische bijwerkingen zoals vermoeidheid, slapeloosheid, diarree, verminderde stoelgang, spierkrampen en infecties kunnen ook voorkomen, maar zijn meestal matig.

Omdat er een verhoogd risico is op thromboëmbolische problemen bij patiënten onder len/dex (11%) moet er preventief gestart worden met antithrombotische therapie.

### **3.2.2.3. Gebruik van lenalidomide bij nierproblemen**

Omdat lenalidomide via de nieren wordt uitgescheiden moet men voorzichtig zijn wanneer het gebruikt wordt bij patiënten met nierproblemen. Twee studies hebben het gebruik van lenalidomide in deze groep van patiënten bestudeerd.

- Een analyse van 72 patiënten die len/dex kregen als eerste lijntherapie voor MM toonde aan dat patiënten met een creatinine klaring van < 40 ml/min meer dan 8 keer meer nood hadden aan dosisverlaging van lenalidomide vanwege ernstige onderdrukking van het beenmerg (anemie, leukopenie en thrombocytopenie).
- Een farmacokinetische studie van lenalidomide bij patiënten met verschillende graden van nierproblematiek en ook bij hemodialyse patiënten rapporteerde een verslechterde excretie van lenalidomide wanneer de creatinine klaring < 50 ml/min was. Zij rapporteerden ook dat een 4-uur durende hemodialyse zo'n 30% van lenalidomide in het lichaam verwijdert.

Aldus zijn dosisaanpassingen van lenalidomide nodig voor patiënten met een creatinine klaring < 50 ml/min.

### 3.2.3. Bortezomib

#### 3.2.3.1. Doeltreffendheid van bortezomib

Twee prospectieve fase II studies en 1 prospectieve gerandomiseerde fase III studie hebben de doeltreffendheid van de proteasoominhibitor bortezomib onderzocht in de behandeling van patiënten met een hervallen of refractair MM. De slaagkans wanneer alleen gebruikt is 30%; de slaagkans wanneer gebruikt in combinatietherapie is 65%.

- 1) Studies die bortezomib als monotherapie hebben bestudeerd.
  - Een niet-gerandomiseerde fase II multicentrische studie van bortezomib includeerde 202 patiënten die tenminste twee voorafgaande behandelingen hadden gekregen (gemiddeld aantal 6; 64% met hoge dosis chemotherapie en/of hematopoietische stamceltransplantatie) en die progressief waren na de laatste behandeling (SUMMIT studie). Dexamethasone kon toegevoegd worden wanneer bortezomib onvoldoende respons gaf. De slaagkans was 28%. Wanneer patiënten gunstig beantwoorden op de therapie was hun gemiddelde tijd tot ziekteprogressie 14 maanden.
  - Een gerandomiseerde fase III multicentrische studie vergeleek bortezomib met hoge dosis dexamethasone in 669 patiënten met hervallen of refractair MM (APEX studie) in patiënten die hervallen waren na één tot drie eerdere therapieën. Dexamethasone 40 mg PO op dag 1 tot 4, 9 tot 12 en 17 tot 20 alle vijf weken gedurende vier cycli, gevolgd door 40 mg PO op dag 1 tot 4 alle 28 dagen gedurende nog vijf extra cycli. Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV op dag 1, 4, 8 en 11 alle drie weken gedurende acht cycli, gevolgd door 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV op dag 1, 8, 15 en 22 alle vijf weken gedurende nog drie extra cycli. Na een interim-analyse vond men een duidelijk voordeel voor bortezomib. Na een gemiddelde opvolgingstijd van bijna 9 maanden noteerde men deze bevindingen bij de patiënten die bortezomib kregen:
    - Hogere succeskans (38% versus 18%)
    - Langere tijd vooraleer opnieuw ziekteherval (6 maanden versus 4 maanden)
    - Grotere kans op 1-jaarsoverleving (80% versus 66%)
    - Meer belangrijke bijwerkingen (75% versus 60%). Bijna 1/3 van de patiënten diende de therapie te stoppen vanwege deze bijwerkingen.
    - Betere levenskwaliteit vanwege minder kortademigheid en slaapstoornissen

Een tweede analyse na 22 maanden opvolging rapporteerde een duidelijk hogere overleving tgv bortezomib (30 maanden versus 24 maanden).

2) Studie die bortezomib in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine heeft bestudeerd:

De DOXIL-MMY-3001 gerandomiseerde fase III studie vergeleek bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 4, 8 en 11 alle 21 dagen) alleen of in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (30 mg/m<sup>2</sup> toegediend als een 1-uur durend intraveneus infuus op dag 4) in 646 patiënten met hervallen of refractair MM. De slaagkans was 44% en verschilde niet tussen de twee armen. Wel hadden de patiënten die behandeld werden met de combinatietherapie:

- Een langere tijd vooraleer opnieuw ziek te worden (9 maanden versus 7 maanden)
- Hoge kans om na 15 maanden in leven te zijn (76% versus 65%)
- Meer ernstige bijwerkingen (80% versus 64%), vooral beenmergonderdrukking, spijsverteringsproblemen en huidandoeningen. Neuropathie was niet erger (bij beide studiemensen 12%).
- De slaagkans was gelijk bij patiënt met of zonder vooraf immunomodulerende therapie (thalidomide of lenalidomide).

3) Studies die de combinatie van bortezomib met andere producten hebben bestudeerd:

- Een fase I/II studie heeft het succes aangetoond van de vier-drug combinatie met bortezomib, melfalan, prednisone en thalidomide (BMPT) in 30 patiënten met hervallen of refractair MM. De slaagkansen waren 67% waarbij de patiënten voor 61% na 1 jaar nog leefden.
- Een fase I/II studie onderzocht de combinatie van bortezomib, thalidomide plus dexamethasone (VTD) in 85 patiënten met hervallen of refractaire ziekte na twee eerdere therapieën. De slaagkans was 63%. De responsduur was gemiddeld 6 maanden.
- In een fase II studie werd de combinatie van bortezomib, intermediaire dosis dexamethasone en continue lage dosis cyclofosfamide in 50 patiënten met hervallen MM bestudeerd. De succeskans was 66%.
- Een fase I/II studie met bortezomib, intraveneus melfalan en dexamethasone in 53 patiënten met hervallen MM toonde een succeskans van 68%. Er werden veel bijwerkingen gezien: trombocytopenie (62%), neutropenie (57%), infecties (21%) en neuropathie (15%).

### 3.2.3.2. Bijwerkingen van bortezomib

Vaak voorkomende bijwerkingen van bortezomib zijn anorexie, misselijkheid en braken, perifere neuropathie, huidreacties, neutropenie en trombocytopenie.

Trombocytopenie komt in 43% van de patiënten voor, maar is zelden ernstig genoeg om de volgende therapiecyclus te doen uitstellen. Het dieptepunt van de daling in bloedplaatjes tot 40% van de aanvangswaarde treedt op rond dag 11. De bloedplaatjes zijn terug volledig hersteld tegen het begin van de volgende cyclus en er is geen cumulatief effect na meerdere cycli.

Perifere neuropathie, heel vaak pijnlijk, treedt op bij ongeveer 35% van de patiënten. De neuropathie is ernstiger wanneer patiënten voorheen al neurotoxische therapie hebben gehad of wanneer ze al een voorafbestaand zenuwlijden hebben. Vandaar is het erg belangrijk op producten die weinig actief zijn als monotherapie zoals vincristine en cisplatinum te vermijden in de behandeling van MM. In het geval van bortezomib kan een wekelijkse toediening, ipv de standaard tweemaal per week toediening, de incidentie van ernstige zenuwtoxiciteit verminderen.

Er bestaat een algoritme voor dosisaanpassing:

- Graad 1 perifere neuropathie (tintelingen en/of verlies van de reflexen) zonder pijn of functieverlies: bortezomib dosis en frequentie blijft bewaard.
- Graad 1 neuropathie met pijn of graad 2 neuropathie (neuropathie die functieverlies geeft zonder weerslag op de dagelijkse activiteiten): bortezomib dosis wordt verlaagd naar 1 mg/m<sup>2</sup>.
- Graad 2 neuropathie met pijn of graad 3 neuropathie (neuropathie die een belangrijke weerslag heeft op de dagelijkse activiteiten): tijdelijk stop bortezomib. Herstart wanneer de toxiciteit verdwenen is aan een lagere dosis nl 0.7 mg/m<sup>2</sup>, éénmaal per week.
- Graad 4 neurotoxiciteit (neuropathie waardoor de patiënt niets meer kan doen): bortezomib wordt definitief gestopt.

De behandeling met bortezomib is geassocieerd met een verhoogd risico op herpes zoster reactivatie. Dit werd aangetoond in een retrospectieve analyse van 282 patiënten en een subgroep analyse in de prospectieve gerandomiseerde fase III APEX studie waarbij bortezomib vergeleken werd met dexamethasone bij hervallen MM of bij refractair MM. Bijvoorbeeld, de subgroep van 663 patiënten in de APEXstudie vond dat patiënten die met bortezomib behandeld werden een veel hogere incidentie hadden van herpes zoster infecties dan deze die met hoge dosis dexamethasone behandeld waren (13% versus 5%). De grote meerderheid van deze herpes zoster reactivaties waren klinisch mild. Er wordt wel aanbevolen om aan alle patiënten die behandeld worden met bortezomib profylactisch aciclovir 800 mg/d te geven.

Respons op bortezomib gaat soms gepaard met verhoogde bloedspiegels van alkalisch fosfatase.

Sporadisch treedt een reversiebel 'posterior leukoencephalopathie syndroom' (RPLS) dat zich kan uiten met stuipen, hoge bloeddruk, hoofdpijn, lethargie, verwardheid, blindheid. De diagnose wordt bevestigd met een Magnetic Resonance Imaging (MRI) van de hersenen.

### 3.2.3.3. Gebruik van bortezomib bij nierproblemen

Bortezomib kan veilig gebruikt worden bij patiënten met verminderde nierfunctie. Patiënten met nierproblemen werden immers ook geïnccludeerd in de prospectieve gerandomiseerde fase III APEX studie die bortezomib vergeleek met dexamethasone bij patiënten met hervallen MM of refractair MM. Van de 330 patiënten in deze studie waarvan de creatinine klaring gekend was, was het percentage van patiënten met CrKI < 30, 30, 50, 51 tot 80 en > 80 ml/min respectievelijk 5, 14, 43 en 39% van de patiënten. De succesansen en het veiligheidsprofiel van bortezomib was hetzelfde in deze vier subgroepen.

### 3.2.4. Andere schema's

Andere chemotherapieschema's die bewezen activiteit hebben bij hervallen of refractair MM zijn:

- VAD (vincristine, doxorubicine en dexamethasone); melfalan plus prednisone en hoge dosis corticosteroïden alleen. Deze schema's kunnen gebruikt worden bij patiënten waar de nieuwe producten zoals thalidomide, lenalidomide en bortezomib gefaald hebben.

Het volgende deel van deze tekst gaat over schema's die gebruikt kunnen worden bij patiënten bij een patiënt met een MM die herhaaldelijke keren hervallen is.

In het intraveneuze VAD schema, vincristine (0.4 mg) en doxorubicine (9 mg/m<sup>2</sup>) worden gegeven dagelijks via een continu infuus en dexamethasone 40 mg PO dagelijks op dag 1-4, 9-12 en 17-20 van elke maandelijkse cyclus. Dexamethasone wordt meestal enkel gegeven op D1-4 in de even cycli ovw de vele bijwerkingen van steroïden aan deze dosis. De slaagkans is 60% met een gemiddelde responsduur van 1 jaar. De nadelen van dit therapieschema is dat het moet gegeven worden via een centraal veneuze katheter waardoor er meer complicaties zijn zoals sepsis en thrombose. Andere bijwerkingen zijn infecties, verslechtering van voorafbestaande suikerziekte, maagbloedingen (corticosteroïden), hartschade (doxorubicine) en neuropathie (vincristine).

- Chemotherapie met melfalan/prednisone of een ander alkylarend product bevattend schema (zoals cyclofosfamide plus prednisone) kan goed helpen bij hervallen MM. Patiënten die hervallen na een autologe stamceltransplantatie werden vaak nog niet blootgesteld aan sommige van deze producten en kunnen dus op hun toediening op dit moment gunstig reageren.
- In een gerandomiseerde studie van 103 patiënten met progressieve ziekte na een behandeling met cyclofosfamide en prednisone, waren de resultaten van een therapie met VBMCP (vincristine, BCNU, melfalan, cyclofosfamide en prednisone) gelijkaardig aan deze van VAD met een responsduur van 4 maanden in 50%.
- VBAP bestaat uit vincristine (2 mg), carmustine (BCNU) (30 tot 40 mg) en doxorubicine (adriamycine) (30 tot 40 mg) op dag 1 en prednisone dagelijks gedurende vijf dagen alle



drie tot vier weken. Dit schema is succesvol in ongeveer 1/3 patiënten en heeft geen grote bijwerkingen.

- Dexamethasone kan gegeven worden in monotherapie en telt vermoedelijk voor meer dan 80% van het effect van de VAD kuur. Intraveneuze toediening van methylprednisolone (2 gram IV, driemaal per week voor minimum 4 weken) wordt gebruikt bij patiënten met pancytopenie en refractaire ziekte. Er zijn minder bijwerkingen met methylprednisolone dan met dexamethasone.

#### 4. Besluit en aanbevelingen

Bijna alle patiënten met MM zullen tijdens hun ziekteverloop hervallen. Een klein aantal van hen is helaas ook refractair aan hun standaard eerste behandeling.

Wanneer progressieve ziekte wordt vastgesteld, kan informatie over de eerste respons van de eerdere therapie gebruikt worden om patiënten in te delen in deze met een standaard risico ziekte en deze met een hoog risico ziekte. Patiënten met een hoog risico ziekte kunnen best geïnccludeerd worden in een klinische studie als deze beschikbaar is.

Behandelingsmogelijkheden voor hervallen of refractair MM zijn: hematopoiëtische stamceltransplantatie, een hergebruik van zijn vorige chemotherapeutica of een schema met nieuwe producten.

- Voor patiënten met hervallen of refractair MM die klinisch in staat zijn om een stamceltransplantatie te ondergaan, maar die nog geen stamceltransplantatie ondergingen als deel van hun initiële therapie, worden hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie aanbevolen.
- Voor de patiënten die al een autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan en die een langdurige respons hierop hadden, kan gekozen worden voor een tweede autologe stamceltransplantatie of voor chemotherapie alleen.
- Patiënten die hervallen meer dan één jaar na chemotherapie zullen hoogstwaarschijnlijk opnieuw beantwoorden aan een gelijke therapie. Deze wordt dan gegeven tot een maximum respons, tot maximum één jaar of tot progressieve ziekte.
- Wanneer herval optreedt binnen het jaar na het stoppen van de initiële therapie of wanneer de initiële therapie faalt, dient een ander therapieschema opgestart te worden:
- De belangrijkste therapeutische mogelijkheden voor hervallen of refractair MM zijn thalidomide, bortezomib, lenalidomide, alkylerende middelen, anthracyclines en corticosteroiden, ofwel toegediend alleen of als deel van een schema dat uit twee of drie producten bestaat (bv thal/dex; len/dex; bortezomib/dex). Deze schema's vormen de beste behandelingsmogelijkheden voor patiënten met hervallen of refractair MM terwijl sommige patiënten eerder in aanmerking komen voor autologe of allogene stamceltransplantatie. De keuze tussen deze producten wordt gemaakt in functie van de therapieën die de patiënt al gekregen heeft en op basis van hun bijwerkingen. Voorbeelden:
  - Thalidomide en lenalidomide zijn beide immunomodulerende derivaten (IMiDs). Bij patiënten die niet beantwoorden aan één van deze producten, wordt eerst aanbevolen om te starten met de proteasoominhibitor bortezomib omdat dit geneesmiddel een ander werkingsmechanisme heeft. Patiënten die behandeld

worden met bortezomib hebben een hoger risico om herpes zoster infecties te krijgen. Daarom moet altijd antivirale profylactie gegeven worden aan hen onder de vorm van aciclovir 800 mg/d.

- Patiënten die progressieve ziekte vertonen onder bortezomib kunnen behandeld worden met een schema dat een IMiD bevat. De keuze tussen thalidomide en lenalidomide wordt bepaald door hun toxiciteit. Lenalidomide wordt gebruikt bij patiënten met een onderliggende neuropathie omdat thalidomide deze zenuwproblematiek ernstig kan verslechteren.

Bron: UpToDate June 2009