

Richtlijnen behandeling plasmacel-aandoeningen anno 2010

Guidelines for treatment of plasma cell dyscrasias in 2010

Auteurs P. Sonneveld, S. Zweegman, E. Vellenga, S. Wittebol, H.A.M. Sinnige, E. Meijer, M.C. Minnema en H.M. Lokhorst, namens de HOVON Myeloom Werkgroep

Trefwoorden HOVON, Myeloom Werkgroep, plasmacelaandoeningen, richtlijnen 2010

Keywords guidelines 2010, HOVON, Myeloma Working Party, plasma cell dyscrasias

Samenvatting

De Myeloom Werkgroep heeft richtlijnen voor behandeling van multipel myeloom opgesteld. Deze zijn in 2005 en 2007 gepubliceerd en werden voor 2010 opnieuw herzien. Tevens zijn adviezen op het gebied van 'monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS) en amyloïd lichte keten (AL)-amyloïdose toegevoegd. De belangrijkste aanpassingen thans zijn:

- Voor inductiebehandeling wordt een schema met thalidomide (T) geadviseerd;
 - Bij de oudere patiënt (>65 jaar) in combinatie met melfalan/prednison (MPT).
 - Voor de jongere patiënt (≤65 jaar) in combinatie met dexamethason (TD) (+/- doxorubicine (adriamycine); TAD).

- De combinaties bortezomib/dexamethason, lenalidomide/dexamethason en thalidomide/dexamethason kunnen worden gebruikt als tweede-lijntherapie.
- De keuze van het therapieschema wordt op individuele basis gemaakt.
- Bij onvoldoende respons kan lage dosis cyclofosfamide worden toegevoegd aan deze combinaties.
- Deze combinaties kunnen ook worden toegepast voor behandeling van latere recidieven.
- Sommige situaties zoals plasmacelleukemie en ernstig nierfunctieverlies vereisen een specifieke aanpak in een hematologisch centrum.
- Adviezen voor enkele zeldzame vormen van plasmacelziekten zijn opgenomen.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:84-95)

Summary

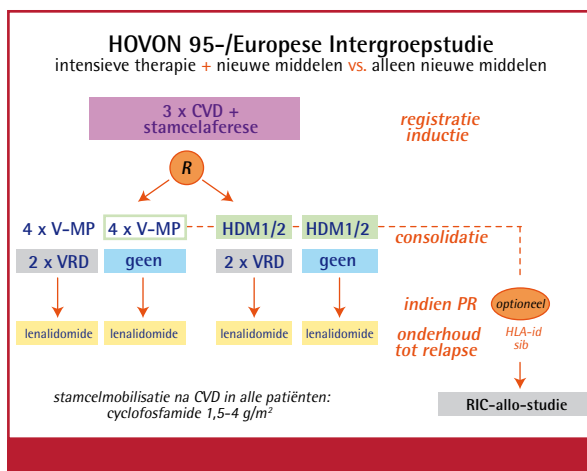
The Myeloma Working Party of the Dutch Clinical Trial Group HOVON formulates annual guidelines for the diagnosis and treatment of plasma cell dyscrasias, in particular multiple myeloma since 2005. In this article, the revised guidelines for treatment are summarized, with a major emphasis on the use and implementation of the

novel agents thalidomide, bortezomib and lenalidomide during initial treatment and at progression or relapse. Guidelines for diagnostic procedures will be published separately. Guidelines for the management of monoclonal gammopathy (MGUS) and amyloid light chain (AL)-amyloidosis were added.

1. Multipel myeloom

In 2005 en 2007 zijn richtlijnen voor behandeling van

het myeloom opgesteld namens de Myeloom Werkgroep (MWG) van stichting Hemato-Oncologie



Figuur 1. Schema HOVON 95-studie. CVD=cyclofosfamide, bortezomib (Velcade®), dexamethason, V-MP=bortezomib (Velcade®), melfalan, prednison, HDM=hoge dosis melfalan, VRD=bortezomib (Velcade®), lenalidomide (Revlimid®), dexamethason, PR=partiële remissie, HLA-id sib=humane leukocytenantigeen-identieke broer of zus, RIC-allo='reduced intensity conditioning' allogene stamceltransplantatie.

voor Volwassenen Nederland (HOVON).^{1,2} Deze richtlijnen, welke zijn gericht op de diverse aspecten van behandeling, zijn in 2009 door de MWG herzien.

Het is van belang om vooraf te benadrukken dat goede diagnostiek een vereiste is, alvorens tot behandeling over te gaan. Een gedetailleerde beschrijving van diagnostische criteria, staging en prognostische factoren zal afzonderlijk worden gepubliceerd.³⁻⁵ Daarnaast dient de indicatie voor behandeling gebaseerd te zijn op erkende voorwaarden, zoals ernstige symptomatic, het bestaan van orgaanafwijkingen ('related organ tissue injury') of snelle verslechtering van de laboratoriumparameters. Dit geldt zowel voor de eerste behandeling als voor het recidief.

De snelle ontwikkeling in het veld, vooral door de introductie van de nieuwe anti-myeeloommiddelen, zoals bortezomib, lenalidomide en thalidomide en de combinaties waarin deze worden toegepast, maken frequente herziening van deze behandelrichtlijn noodzakelijk.^{6,7}

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

De herziene richtlijnen zijn gebaseerd op gepubliceerde studies en op expert-opinie van de leden van

de MWG. De aanbevelingen zijn onderverdeeld in:

- 1.1 De initiële en intensieve behandeling bij patiënten ≤65 jaar
- 1.2 De initiële behandeling bij patiënten >65 jaar
- 1.3 Onderhoudstherapie met thalidomide
- 1.4 Allogene stamceltransplantatie
- 1.5 Behandeling bij eerste of later recidief
- 1.6 Enkele veelgebruikte therapieschema's
- 1.7 Aanbeveling voor ondersteunende therapie
- 1.8 Hoogrisicosituaties
- 1.9 Lopende en geplande HOVON multipel myeloom studies
- 1.10 'Monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS)
- 1.11 Amyloïd lichte keten (AL)-amyloïdose

1.1 De initiële en intensieve behandeling bij patiënten ≤65 jaar

De MWG adviseert om deze jongere patiënten te behandelen in een onderzoeksprotocol. In Nederland is de HOVON 95-studie actief vanaf juli 2010. Deze fase III-studie vergelijkt hoge dosis melfalan (HDM) 200 mg/m² met een standaarddosering melfalan en prednison waaraan bortezomib (Velcade®) is toegevoegd (VMP), gevolgd door een randomisatie voor bortezomib/lenalidomide (Revlimid®)/dexamethason (VRD)-consolidatie plus lenalidomide-onderhoudstherapie versus (v.s.) alleen lenalidomide-onderhoudstherapie (zie *Figuur 1*).

Voor patiënten buiten protocol gelden de volgende aanbevelingen.

Inductietherapie

Het doel van de inductiechemotherapie is het behalen 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 doxorubicine (adriamycine) en dexamethason in de inductie (TAD) een hoger complete remissie (CR)- en 'very good partial remission' (VGPR)-percentage bereikt te worden, zowel vóór (15% vs. 33%), als ook ná (32% vs. 49%) de intensificatie met HDM 200 mg/m² en autologe perifere bloed stamceltransplantatie (ASCT).⁸ Het percentage CR + VGPR is een belangrijke prognostische factor gebleken voor progressievrije en algehele overleving, zowel na intensieve therapie, als na conventionele therapie.⁹ Het hogere percentage CR + VGPR na TAD en HDM in

HOVON 50 leidt tot een langere progressievrije overleving, maar niet tot verbetering van de algehele overleving. Mogelijk is dit het gevolg van toepassing van thalidomide of andere middelen in de tweede lijn.

De werkgroep is van mening dat op basis van reeds gepubliceerde literatuur en vergoedingssystematiek, thalidomide gecombineerd met doxorubicine en dexamethason (TAD) als standaardinductie kan worden beschouwd en moet worden gevolgd door intensieve chemotherapie en ASCT. Bij patiënten met nierinsufficiëntie en/of hypercalciëmie dient bortezomib/dexamethason te worden gegeven vanwege de snellere respons.

Het in HOVON 65 onderzochte schema bortezomib, doxorubicine en dexamethason (PAD) of bortezomib/dexamethason zijn nog niet officieel toegelaten voor deze indicatie.

De werkgroep is van mening dat op basis van literatuurgegevens de combinatie PAD of bortezomib/dexamethason de voorkeur verdient, omdat hiermee een snellere respons en een hoger CR-percentage kan worden bereikt, hetgeen met name bij hoogrisicopatiënten een voordeel biedt. Mogelijk wordt deze indicatie in 2010 toegestaan voor deze patiënten.

Bij patiënten ≤ 65 jaar adviseert de MWG om hoge doseringen dexamethason te gebruiken en niet de zogenoemde 'low dex'-dosering toe te passen. Bij gebruik van dexamethason in de inductie is antibiotische profylaxe volgens lokaal voorschrift noodzakelijk, bijvoorbeeld co-trimoxazol en fluconazol.

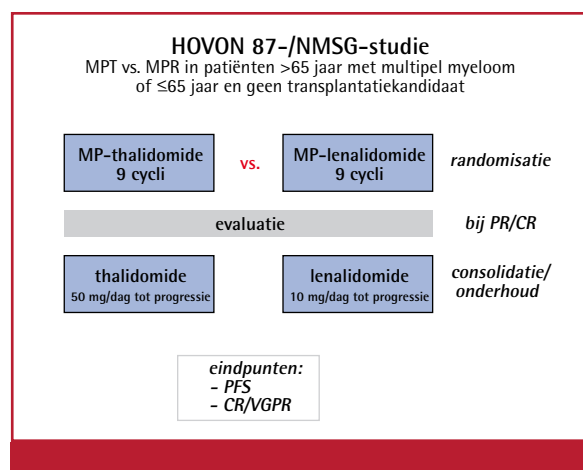
Recentelijk heeft de combinatie cyclofosfamide, bortezomib en dexamethason (CVD) ook goede resultaten laten zien, zodat toevoeging van cyclofosfamide kan worden overwogen bij onvoldoende respons.

Stamcelverzameling

De combinatie cyclofosfamide, doxorubicine en dexamethason (CAD) is een goede keus als mobilisatieschema. Dit schema is effectief en veilig na TAD, TD en PAD.⁵ Een goed alternatief is echter cyclofosfamide 2-4 g/m², vooral indien in de inductie geen doxorubicine is gebruikt (alopecia). Aanbevolen wordt een dubbele hoeveelheid stamcellen ($\geq 5 \cdot 10^6$ CD34/kg) te verzamelen, zodat een dubbeltransplantatie of een eventuele tweede transplantatie als recidiefbehandeling mogelijk is.

Intensificatie

Een enkele transplantatie met HDM 200 mg/m²



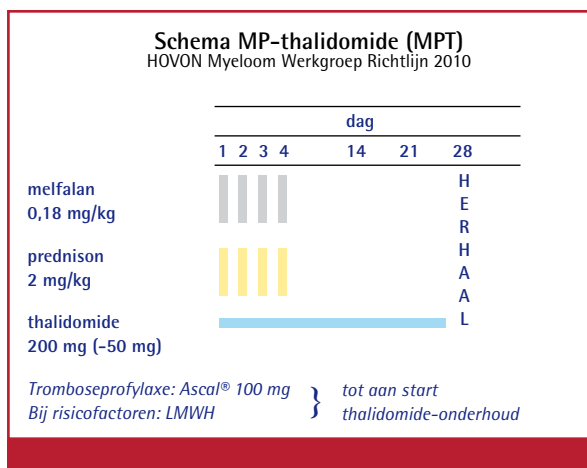
Figuur 2. Schema HOVON 87-studie. NMSG=Nordic Myeloma Study Group, MPT=melfalan, prednison, thalidomide, MPR=melfalan, prednison, lenalidomide (Revlimid®), PR=partieële remissie, CR=complete remissie, PFS='progression free survival', VGPR='very good partial response'.

gevolgd door ASCT blijft aanbevolen als standaard-intensificatieschema. Een dubbele transplantatie kan overwogen worden als er geen CR of VGPR is bereikt na de eerste HDM. Nieuwe gegevens uit dubbeltransplantatiestudies ondersteunen echter geen standaardrol voor een tweede HDM.¹⁰

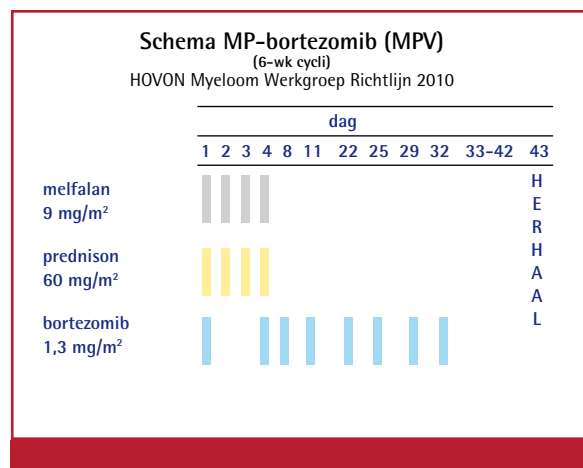
1.2 De initiële behandeling bij patiënten >65 jaar

Vijf fase III-studies hebben aangetoond dat thalidomide gecombineerd met melfalan en prednison (MPT) als eerstelijns therapie een hoger responspercentage inclusief CR + VGPR geeft, en de ziektevrije overleving verlengt ten opzichte van melfalan/prednison alleen. In de gepubliceerde Franse IFM-studies en in HOVON 49 werd ook de overleving significant verlengd ten opzichte van MP.¹¹⁻¹³ In de Italiaanse en de Noorse studie was er een verbetering van respons en progressievrije overleving, maar niet van de algehele overleving. De HOVON-werkgroep adviseert om patiënten te includeren in de HOVON 87-studie, waarin MPT wordt vergeleken met melfalan, prednison en lenalidomide (Revlimid®) (MPR) (zie *Figuur 2*).

Buiten protocol is MPT de standaard eerstelijnsbehandeling voor de oudere patiënt vanwege de orale toediening. Geadviseerd wordt 9 kuren of tot de maximale respons + 2 kuren (maximaal 12 kuren) te geven. Recentelijk is, op basis van gunstige resultaten in de VISTA-studie, MP + bortezomib (MPV) geregistreerd voor eerstelijnsbehandeling bij oudere



Figuur 3. Schema van de combinatie melfalan, prednison en thalidomide (MPT). LMWH=laagmoleculairgewichtheparine.



Figuur 4. Schema van de combinatie melfalan, prednison en bortezomib (Velcade®) (MPV).

patiënten of anderen die geen kandidaat zijn voor intensieve therapie en ASCT.¹⁴ MPV kan worden toegepast in situaties waarin MPT niet is aangewezen of wanneer bortezomib de voorkeur heeft boven thalidomide, zoals bij nierinsufficiëntie. Omdat MPV een snelle respons geeft (gemiddeld 1,5 maand), verdient MPV ook de voorkeur bij patiënten met ernstige symptomatic, zoals in geval van extramedullaire plasmacytomen en bij hypercalciëmie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten ouder dan >75 jaar dienen deze schema's in een lagere dosering te worden gebruikt, rekening houdend met verminderde tolerantie en hoge kans op (onomkeerbare) bijwerkingen. In geval van het MPV-schema wordt bortezomib eenmaal per week gedoseerd, in plaats van tweemaal per week, voor een totaal van 4 weken (zie pagina 89). Dit gemitigeerde schema leidt tot een significante vermindering van de bortezomib-geïnduceerde (perifere) neuropathie.^{15,16} In *Figuur 3 en 4* zijn respectievelijk de schema's van MPT en MPV weergegeven.

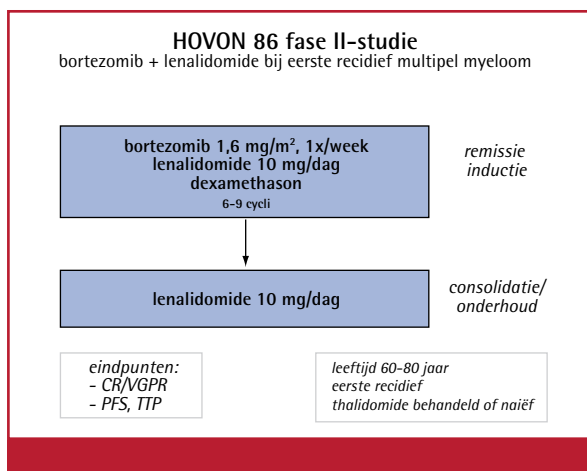
1.3 Onderhoudstherapie met thalidomide

De waarde van onderhoudstherapie met thalidomide staat ter discussie. In een Franse IFM-studie met laagrisicopatiënten verlengde thalidomide-onderhoud na HDM de progressievrije en algehele overleving, voornamelijk bij die patiënten die geen VGPR of CR hadden na HDM. Een Australische studie laat hetzelfde zien in ongeselecteerde patiënten. In het 'Total Therapy II'-programma werd uitsluitend een voordeel gezien na 6 jaar in patiënten met cytogenetische afwijkingen.^{17,18} Enkele andere studies (H50, GIMEMA, MMUK9) laten geen verbetering van overleving zien in ou-

dere en jongere patiënten, vooral vanwege het optreden van fulminante therapie-refractaire recidieven in de thalidomide-arm en door de slechte resultaten bij patiënten met de 17p-deletie.^{12,19-21} Op basis van de gepubliceerde resultaten meent de MWG dat thalidomide-onderhoud zowel bij jongere als bij oudere patiënten, die niet minimaal een VGPR bereiken, overwogen kan worden gedurende maximaal 12 maanden in een dagelijkse dosering van 50 mg.

1.4 Allogene stamceltransplantatie

De resultaten van niet-myeloablatieve allogene SCT in de eerstelijnsbehandeling (tandem auto-allo) zijn controversieel. Een recente vergelijking van tandem auto-allo vs. autologe SCT in eerste lijn toonde een significant hoger CR-percentage en langere ziektevrije en algehele overleving. Ook de recente update van een EBMT-studie toonde een beter CR-percentage en overlevingsvoordeel.²² De HOVON 54 en 76 hebben nog onvoldoende follow-up voor conclusies. Andere studies laten geen gunstiger overleving zien met allogene SCT.^{23,24} De MWG adviseert om jongere patiënten (≤65 jaar), met een humaan leukocytenantigeen (HLA)-identieke familiedonor, in de eerste lijn alleen in studieverband allogene SCT aan te bieden. Ook voor recidiefpatiënten met een HLA-identieke familie of onverwante donor wordt geadviseerd de niet-myeloablatieve allogene SCT alleen in studieverband uit te voeren. De HOVON 108, evenals een grote Europese studie, zal vanaf 2010 het effect van bortezomib- en lenalidomide-onderhoud bij allogene SCT in recidief-MM-patiënten gaan onderzoeken.



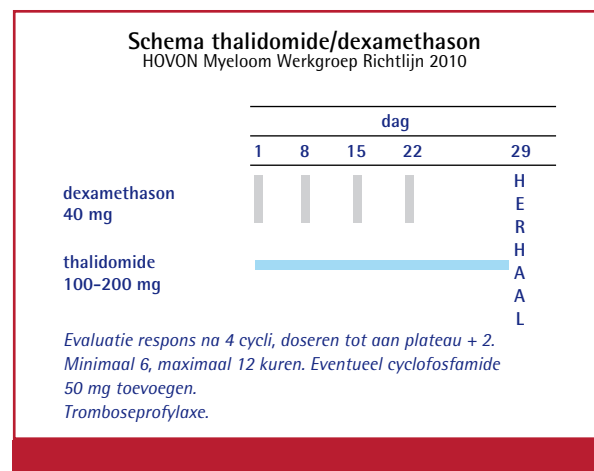
Figuur 5. Schema HOVON 86-studie. CR=*complete remissie*, VGPR=*very good partial remission*, PFS=*progression free survival*, TTP=*time to progression*.

1.5 Behandeling bij eerste of later recidief

Thalidomide/dexamethason, bortezomib/dexamethason en lenalidomide/dexamethason kunnen bij het eerste recidief worden ingezet. Het vergoedingslabel voor gebruik van lenalidomide staat alleen toepassing toe nadat bortezomib is gegeven of indien dit niet mogelijk is. Genoemde combinaties zijn alle effectief bij eerste en bij latere recidieven.²⁵ Directe vergelijkende studies met deze combinaties zijn (nog) niet uitgevoerd. In grote gerandomiseerde fase III-studies heeft lenalidomide/dexamethason een hoger responspercentage (60% vs. 40%) en langere tijd tot progressie (10 vs. 6,3 maanden) dan bortezomib-monotherapie in vergelijkbare patiëntenpopulaties.^{6,26} De overleving in beide studies bleek echter met 30 maanden vergelijkbaar. Bovendien werd bortezomib als monotherapie gebruikt, terwijl lenalidomide in combinatie met dexamethason werd gegeven tot aan het recidief. Beide middelen bleken effectief in met thalidomide voorbehandelde patiënten.²⁷ Van de thalidomide/dexamethason-combinatie als recidiefbehandeling zijn alleen retrospectieve studies gepubliceerd.

De MWG adviseert om ook patiënten met een recidief multipel myeloom indien mogelijk in een studie te behandelen. De HOVON 86-fase II-studie onderzoekt de combinatie van bortezomib, lenalidomide en dexamethason bij patiënten met een eerste recidief (zie *Figuur 5*). In dit schema wordt bortezomib wekelijks gedoseerd en lenalidomide tevens als onderhoud tot aan progressie.

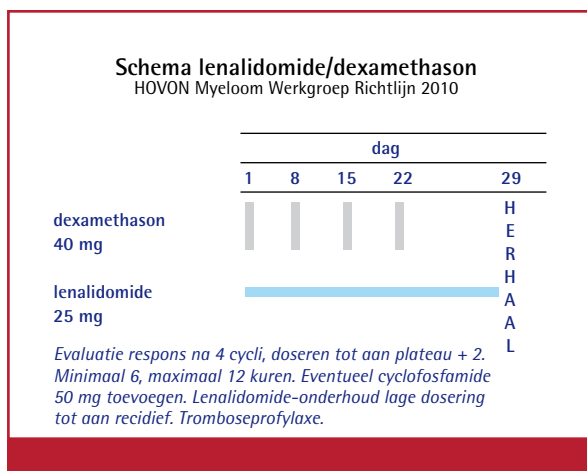
Op basis van de huidige gegevens meent de MWG dat de keuze van behandeling van het eerste recidief



Figuur 6. Schema van de combinatie thalidomide en dexamethason.

op individuele basis gemaakt moet worden, waarbij voorbehandeling en aanwezigheid van kenmerken zoals polyneuropathie (voorkeur lenalidomide), gestoorde nierfunctie en/of verhoogd tromboserisico (voorkeur bortezomib) bepalend kunnen zijn. Over de duur van de behandeling bestaan verschillende inzichten. In het algemeen geven bortezomib/dexamethason en lenalidomide/dexamethason een respons na 1-2 cycli, waarna een besluit kan worden genomen over voortzetting of verandering van de behandeling. Bij gebleken respons kan de behandeling worden voortgezet tot maximale respons, gevolgd door 2 consolidatie-cycli en minimaal 6 en maximaal 12 kuren. In geval van lenalidomide/dexamethason werd echter in de MM009- en MM010-studie gedoseerd tot aan progressie en mediaan gedurende 11 maanden. Overwogen kan worden om in lijn hiermee na de inductiefase door te gaan met lenalidomide-onderhoud in gereduceerde dosis zonder dexamethason.

Een belangrijke wijziging betreft de dosering van dexamethason in bovengenoemde combinaties. Hoge doseringen dexamethason zijn geassocieerd met infecties, trombose en steroid-geïnduceerde diabetes. Vanwege de geobserveerde vroege sterfte in diverse studies, die aan hoge dosis dexamethason wordt toegeschreven, is het huidige beleid om de blootstelling aan steroid bij recidiefbehandeling te verlagen. Het 'low dex'-schema is gebaseerd op een dexamethasondosering van maximaal 40 mg per week. In *Figuur 6*, *7* en *8* op pagina 88 en 89 zijn respectievelijk de schema's van thalidomide/dexamethason, lenalidomide/dexamethason en bortezomib/dexamethason weergegeven.



Figuur 7. Schema van de combinatie lenalidomide en dexamethason.

Frequente controle op bijwerkingen, met name polyneuropathie (bortezomib, thalidomide), gastro-intestinale verschijnselen (bortezomib), obstipatie (bortezomib, thalidomide), beenmergremming (lenalidomide), myopathie en infecties (dexamethason) en trombose (lenalidomide, thalidomide) is noodzakelijk.

Afhankelijk van de eerdere behandelingen die de patiënt heeft gehad en de resultaten daarvan, kan een keuze gemaakt voor de tweede of latere recidiefbehandeling. Indien het interval tot recidief langer dan 12 maanden was, kan dezelfde behandeling opnieuw overwogen worden. In andere situaties wordt bij voorkeur overgegaan naar een andere combinatie, eveneens te kiezen op basis van kenmerken zoals polyneuropathie (voorkeur lenalidomide), gestoorde nierfunctie en/of verhoogd trombose-erisico (voorkeur bortezomib). Indien na 2 maanden behandeling geen of onvoldoende respons is opgetreden, valt te overwegen om lage dosis cyclofosfamide 50 mg/dag aan de behandeling met thalidomide/dexamethason of bortezomib/dexamethason toe te voegen.²⁸

In *Figuur 9* is het algoritme van de richtlijn samengevat.

1.6 Enkele veelgebruikte therapieschema's

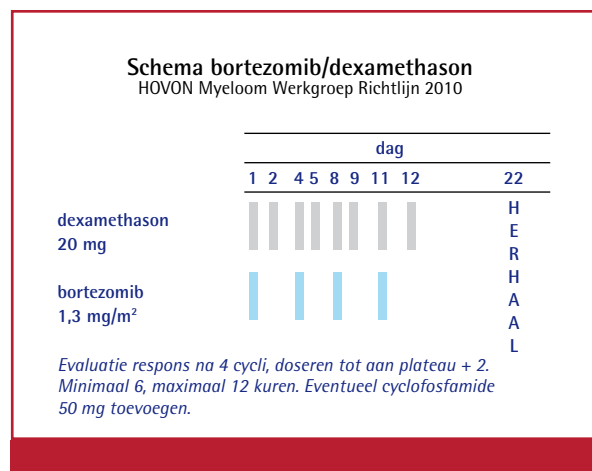
MPT (zie Figuur 3 op pagina 87)

Melfalan 0,18 mg/kg dag 1-4

Prednison 2 mg/kg dag 1-4

Thalidomide 200 mg tijdens inductie, daarna 50 mg/dag

- Frequentie: 1 x per 4 weken.
- Minimaal 3 kuren respons afwachten.
- Minimaal 9 en maximaal 12 kuren of tot aan



Figuur 8. Schema van de combinatie bortezomib en dexamethason.

plateau + 2.

- Bij respons minder dan VGPR: onderhoudstherapie met thalidomide 50 mg tot 12 maanden na start inductietherapie met thalidomide.
- Aanvullende maatregelen, waaronder tromboseprofylaxe (zie paragraaf *Aanvullende maatregelen* op pagina 91).

MPV (zie Figuur 4 op pagina 87)

Melfalan 9 mg/m² dag 1-4

Prednison 60 mg/m² dag 1-4

Bortezomib 1,3 mg/m², dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 in eerste 4 cycli; dag 1, 8, 22, 29 gedurende cyclus 5-9

- Frequentie: 1 x per 6 weken.
- Minimaal 2 kuren respons afwachten.
- Minimaal 6 tot maximaal 9 kuren.
- Aanvullende maatregelen, waaronder herpes zoster-profylaxe.

MPV gereduceerde dosis

Melfalan 9 mg/m² dag 1-4

Prednison 60 mg/m² dag 1-4

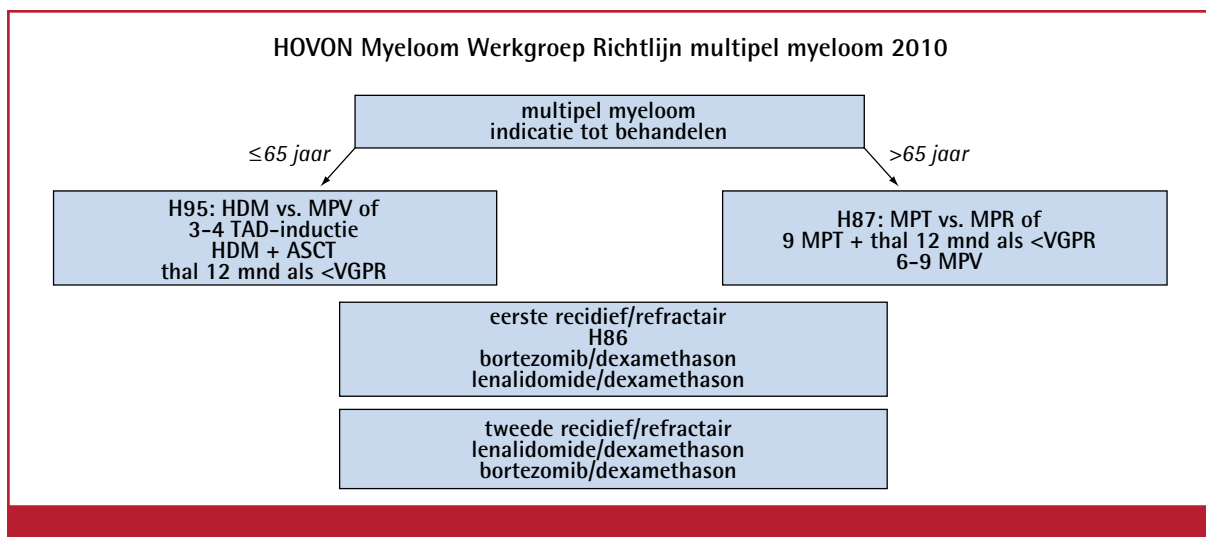
Bortezomib 1,3 mg/m², dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 42, 49 in eerste 4 cycli; dag 1, 8, 22, 29 gedurende cyclus 5-9

- Frequentie: 1 x per 8 weken.
- Minimaal 2 kuren respons afwachten.
- Minimaal 6 tot maximaal 9 kuren.
- Aanvullende maatregelen, waaronder herpes zoster-profylaxe.

TAD

Thalidomide 200 mg/dag

Doxorubicine 9 mg/m² intraveneus push, dag 1-4



Figuur 9. Richtlijn algoritme. H=HOVON, HDM=hoge dosis melfalan, MPV=melfalan, prednison, bortezomib (Velcade®), TAD=thalidomide, doxorubicine (adriamycine), dexamethason, ASCT=autologe stamceltransplantatie, thal=thalidomide, mnd=maanden, VGPR='very good partial response', MPT=melfalan, prednison, thalidomide, MPR=melfalan, prednison, lenalidomide (Revlimid®).

Dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12, 17-20

- Duur van de behandeling: 3-4 maanden (3-4 cycli).
- Dit schema zal vooral als inductie- of reïnductieschema gebruikt worden voor aanvullende (intensieve) therapie.
- Aanvullende maatregelen, waaronder tromboseprofylaxe en antibioticaprofylaxe.

Thalidomide/dexamethason (zie Figuur 6 op pagina 88)

Thalidomide 100-200 mg/dag

Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15, 22 (indien als reïnductieschema)

Dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12, 17-20 (indien als inductie voor HDM + ASCT)

Duur van de behandeling:

- Minimaal 2 maanden respons afwachten.
- Tot aan plateau plus 2 consolidatiekuren, minimaal 6 en maximaal 12 kuren.
- Bij respons minder dan VGPR: onderhoudstherapie met thalidomide 50 mg tot 12 maanden na start inductietherapie met thalidomide.
- Aanvullende maatregelen, waaronder dosis-aanpassingen en tromboseprofylaxe.

Cyclofosfamide/thalidomide/dexamethason

Cyclofosfamide 50-100 mg/dag

Thalidomide 100-200 mg/dag

Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15, 22

Duur van de behandeling:

- Minimaal 2 maanden respons afwachten.
- Tot aan plateau plus 2 consolidatiekuren, minimaal 6 en maximaal 12 kuren.
- Bij respons minder dan VGPR: onderhoudstherapie met thalidomide 50 mg tot 12 maanden na start inductietherapie met thalidomide.
- Tromboseprofylaxe, eventueel filgastrim.

Lenalidomide/dexamethason (zie Figuur 7)

Lenalidomide 25 mg/dag dag 1-21, gevolgd door 1 week rust

Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15, 22

Duur van de behandeling:

- Minimaal 2 maanden respons afwachten.
- Tot aan plateau plus 2 consolidatiekuren, minimaal 6 en maximaal 12 kuren.
- Eventueel lenalidomide-monotherapie onderhoud tot aan recidief/progressie.
- Aanvullende maatregelen: dosis-aanpassingen bij neutropenie, tromboseprofylaxe.

Bortezomib/dexamethason (zie Figuur 8)

Bortezomib 1,3 mg/m² dag 1, 4, 8, 11

Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Duur van de behandeling:

- Minimaal 2 maanden respons afwachten.
- Tot aan plateau plus 2 consolidatiekuren, minimaal 6 en maximaal 12 kuren.

Lenalidomide (Revlimid®)/cyclofosfamide (Endoxan®)

prednison (REP)

Bij resistentie kan cyclofosfamide worden toegevoegd aan lenalidomide (REP).

Lenalidomide 10 mg/dag dag 1-21, gevolgd door 1 week rust.

Cyclofosfamide 50-100 mg/dag continu

Prednison 20 mg/dag, verminderen na 2 maanden naar 10 mg.

Aanvullende maatregelen: dosis (in eerste instantie lenalidomide) aanpassingen bij neutropenie, tromboseprofylaxe.²⁹

Aanvullende maatregelen

- Dexamethason dosisreductie in geval van (te verwachten) ernstige bijwerkingen, met name infecties, myopathie en diabetes. Met uitzondering van de TAD-inductiekuren voorafgaande aan HDM, wordt thans het laaggedoseerde dexamethasonschema gebruikt. Antibiotische en antischimmelprofylaxe tijdens dexamethason is vereist en kan volgens lokale afspraken worden gegeven (bijvoorbeeld co-trimoxazol 480 mg en fluconazol 200 mg).
- Tromboseprofylaxe: carbasalaatcalcium (Ascal[®]) 100 mg/dag tot 2 maanden na einde van lenalidomide/dexamethason, thalidomide/dexamethason, MPT- of TAD-behandeling; carbasalaatcalcium dient te worden vervangen door laagmoleculairgewicht-heparine (bijvoorbeeld nadroparine (Fraxiparine[®]) 0,3 ml) indien er additionele risicofactoren zijn voor diep veneuze trombose, zoals voorgaande trombose, combinatie met doxorubicine of bij een hoge dosis dexamethason van meer dan 460 mg/maand. Tijdens thalidomide-onderhoud is geen standaardprofylaxe nodig, tenzij in geval van additionele risicofactoren.³⁰
- Herpes zoster-profylaxe tijdens bortezomib-inductietherapie (valaciclovir tweemaal daags 500 mg) tot 3 weken na stop bortezomib.³¹

1.7 Aanbeveling voor ondersteunende therapie

- Alle patiënten dienen ondersteunende therapie met bisfosfonaten te ontvangen, bij voorkeur intraveneus pamidronaat of zoledronaat met een maximale duur van 2 jaar.³² Bij recidief myeloom wordt aanbevolen deze behandeling te hervatten in een frequentie van eenmaal per 3 maanden. Tijdens bisfosfonaat-therapie is extra voorzichtigheid gebo-

den in geval van nierinsufficiëntie en met tandheelkundige ingrepen in verband met verhoogde kans op osteonecrose van de kaak. Indien mogelijk wordt de bisfosfonaat-behandeling minimaal 3 maanden voor een invasieve tandheelkundige ingreep gestopt.

- Erytropoëtine kan overwogen worden bij persisterende symptomatische anemie tijdens chemotherapie.
- Antibiotische profylaxe in de eerste fase van de behandeling kan overwogen worden en is vereist als dexamethason wordt voorgeschreven.
- Intraveneus humaan immuunglobuline kan overwogen worden bij secundaire immuundeficiëntie en recidiverende infecties met gekapselde bacteriën, ondanks antibioticaprofylaxe.
- Bij heftige rugpijn op basis van wervelinzakking kan vertebroplastiek of ballon vertebroplastiek overwogen worden. Een alternatief is lokale bestraling.
- Een solitair plasmacytoom wordt behandeld met radiotherapie, 40-50 Gy. Ook kan radiotherapie op pijnlijke bothaarden worden overwogen als palliatie (8 Gy). Een dreigende dwarslesie in geval van myelumcompressie is een indicatie voor hoge dosis dexamethason en spoed radiotherapie, evenals soms extramedullaire haarden.
- Overweeg plasmaferese in geval van (verdenking op) hyperviscositeit.

1.8 Hoogrisicosituaties*Nierinsufficiëntie en/of hypercalciëmie*

Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie behoren tot een hoogrisicogroep. Naast de gebruikelijke nefrologische interventie is snel starten van chemotherapie essentieel voor het bereiken van nierfunctieherstel. Patiënten worden bij voorkeur behandeld met bortezomib/dexamethason (eerste keus) of met VMP, beide zonder dosisreductie. Aan bortezomib/dexamethason kan doxorubicine worden toegevoegd voor een sneller effect. Nierfunctieverbetering kan optreden van 1 tot 6 maanden na start therapie.

Thalidomide/dexamethason is de tweede keus en dosisreductie is, omdat ook thalidomide grotendeels via de lever geklaard wordt, niet nodig. Het effect komt meestal echter trager tot stand. Lenalidomide wordt geëlimineerd via renale excretie en kan bij nierinsufficiëntie alleen worden gebruikt indien dosisreductie tot 5 mg wordt toegepast. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die een dialyse-indicatie hebben, moeten bovenstaande behandelingen zoveel mogelijk

aansluitend aan de dialyse toegediend worden. Hypercalciëmie wordt bestreden met ruime hydratatie, toediening van pamidronaat 30-60 mg intraveneus en/of eventueel calcitonine en snelle start van systemische therapie.

Dreigende dwarslesie

Een dreigende dwarslesie behoort tot de urgente situaties in de hematologie, vanwege het risico op permanente neurologische uitval. De oorzaak is vrijwel altijd een progressief plasmacytoom uitgaande van 1 of meerdere wervels. De behandeling bestaat uit onmiddellijk starten van dexamethason 40 mg per dag en aanvullend lokale radiotherapie binnen 24 uur.

Plasmacelleukemie

Plasmacelleukemie is een gevorderd stadium van myeloom, gekenmerkt door toenemende genetische instabiliteit en dedifferentiatie. De ziekte is veelal snel progressief met alle kenmerken van een acute leukemie. Het is een hematologische urgentie die een specifieke aanpak vereist in een hematologisch centrum. De voorkeursbehandeling bestaat uit snelle inductietherapie met bortezomib/doxorubicine/dexamethason gevolgd door HDM en ASCT. Plasmacelleukemie is een indicatie voor allogene stamceltransplantatie, of 'matched unrelated donor' (MUD) indien geen siblingdonor beschikbaar is. Secundaire plasmacelleukemiën hebben een zeer slechte prognose (mediaan 1-2 maanden) en blijken vaak therapieresistent te zijn.

1.9 Lopende en geplande HOVON multipel myeloom studies

HOVON 65, ≤65 jaar: fase III

Upfront vincristine, adriamycine, dexamethason (VAD)- vs. PAD-inductie/HDM gevolgd door thalidomide vs. bortezomib-onderhoud; inclusie gesloten.

HOVON 76, ≤65 jaar: fase II

Lenalidomide-onderhoud na niet-myeloablatieve allo-SCT.

HOVON 86, ≥60 jaar: fase I/II

Lenalidomide/bortezomib/dexamethason voor eerste recidief.

HOVON 87, ≥65 jaar of <65 jaar en niet in aanmerking komend voor SCT: fase III

Upfront MP-thalidomide vs. MP-lenalidomide

gevolgd door onderhoud.

HOVON 95, ≤65 jaar: fase III

Upfront MPV vs. HDM, gevolgd door lenalidomide/bortezomib/dexamethason (VRD)-consolidatie vs. geen consolidatie.

Gepland:

HOVON 104, <70 jaar; AL-amyloïdose: fase III

Upfront dexamethason vs. bortezomib met dexamethason gevolgd door HDM en ASCT.

HOVON 108, ≤65 jaar; eerste recidief myeloom: gerandomiseerd fase II

Vroege consolidatie lenalidomide vs. lenalidomide/bortezomib na 'reduced intensity conditioning' (RIC) allo-SCT met 'sibling'- en MUD-donoren.

1.10 'Monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS)

De diagnose 'MGUS' wordt frequent gesteld, met name vanwege de toegenomen gevoeligheid van de eiwit-electroferesetechnieken. Vrijwel alle MGUS-patiënten zijn asymptomatisch, met uitzondering van de patiënten met polyneuropathie. Gemiddeld genomen draagt het risico op progressie 1% per jaar. Een overgangsvorm van MGUS naar MM is 'smeulend multipel myeloom'. Hierbij is het gehalte van de serum M-component en het beenmerg plasmacelpercentage hoger, maar ontbreken klinische symptomen.

Patiënten met MGUS van het type immuunglobuline (Ig)A of IgM dienen minimaal eenmaal per jaar vervolgd te worden. Patiënten met een IgG-MGUS en minder dan 15 g/l M-component, hebben een zeer laag risico op progressie. Indien er sprake is van klachten of van een structurele stijging van de M-component, dient aanvullend onderzoek plaats te vinden. Voor patiënten zonder symptomen bestaat geen indicatie tot behandeling. Wel kan in bepaalde gevallen MGUS gepaard gaan met specifieke symptomen zoals polyneuropathie, hetgeen te maken heeft met de depositie van de M-component in weefsels. Hiervoor is geen standaardbehandeling beschikbaar.

1.11 Amyloïd lichte keten (AL)-amyloïdose

Amyloïdose is een heterogeen ziektebeeld dat gekenmerkt wordt door extracellulaire eiwitneerslagen in een karakteristieke abnormale fibrillaire vorm. Bij de AL-amyloïdose bestaan de neerslagen uit monoklonale lichte ketens, meestal λ -ketens. De abnormale

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Voor inductiebehandeling wordt een schema met thalidomide (T) geadviseerd:
 - Bij de oudere patiënt (>65 jaar) in combinatie met melfalan/prednison (MPT).
 - Voor de jongere patiënt (≤65 jaar) in combinatie met dexamethason, TD (+/- doxorubicine (adriamycine); TAD).
2. De combinaties bortezomib/dexamethason, lenalidomide/dexamethason en thalidomide/dexamethason kunnen worden gebruikt als tweedelijns therapie.
3. De keuze van het therapieschema wordt op individuele basis gemaakt.
4. Bij onvoldoende respons kan lage dosis cyclofosfamide worden toegevoegd aan deze combinaties.
5. Deze combinaties kunnen ook worden toegepast voor behandeling van latere recidieven.
6. Sommige situaties zoals plasmacelleukemie en ernstig nierfunctieverlies vereisen een specifieke aanpak in een hematologisch centrum.

lichte ketens worden geproduceerd door een klonale B- of plasmacelpopulatie, die zeer gering kan zijn. In 30% van de gevallen van AL-amyloïdose is er sprake van MM, in de overige gevallen is er sprake van een MGUS. Ook kan AL-amyloïdose een complicatie zijn van andere B-celmaligniteiten, waaronder Morbus Waldenström. De klinische symptomen zijn variabel en afhankelijk van de organen die zijn geïnfiltrerd. Bekende symptomen zijn nefrotisch syndroom, hartfalen, perifere en autonome neuropathie, diarree, subileus, carpaaltunnelsyndroom of macroglossie. De mediane overleving bedraagt 20 maanden en is afhankelijk van de cardiale afwijkingen.

Bij jongere (≤65 jaar) patiënten is intensieve chemotherapie met HDM en ASCT de eerste keus. De 4-jaars overleving na intensieve therapie bedraagt 78%.³³ Patiënten met symptomatische cardiale amyloïdose, of met meer dan 2 aangedane viscerale organen, hebben ook met intensieve therapie een slechte prognose en overlijden in het algemeen binnen 12 maanden. Patiënten met een slechte algehele conditie, symptomatisch hartfalen, sterk verhoogd pro-'brain natriuretic peptide' of nierinsufficiëntie komen niet in aanmerking voor intensieve therapie. Bij deze patiënten en bij oudere patiënten kan een lage dosis oraal melfalan gecombineerd worden met dexamethason. Voor refractaire patiënten kan de combinatie bortezomib met dexamethason, thalidomide met dexamethason of lenalidomide met dexamethason overwogen worden en het toevoegen van lage dosis cyclofosfamide, echter grote voorzichtigheid is geboden gezien de toxiciteit bij amyloïdosepatiënten.

Referenties

1. Lokhorst HM, Huijgens PC, Raymakers R, Bos GM, Vellenga E, Wijermans PW, et al. Modern treatment methods for multiple myeloma: guidelines from the Dutch Haemato-Oncology Association (HOVON). *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149:808-13.
2. Lokhorst HM, Zweegman S, Kersten M, Raymakers R, Vellenga E, Wittebol S, Sonneveld P. Richtlijnen behandeling multipel myeloom anno 2008. *Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:150-7.
3. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
4. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-24.
5. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide, lenalidomide or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114:9:1729-35.
6. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
7. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557-60.
8. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, Van der Holt B, Martin H, Barge R, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after

- high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:124-7.
9. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399-406.
 10. Goldschmidt H, Sonneveld P, Cremer FW, van der Holt B, Westveer P, Bretkreutz I, et al. Joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized trial on the effect of thalidomide as part of a high-dose therapy regimen and as maintenance treatment for newly diagnosed myeloma patients. *Ann Hematol* 2003;82:654-9.
 11. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-70.
 12. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.
 13. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, 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.
 14. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
 15. Palumbo A, Brighen S, Rossi D, Ria R, Berretta S, Offidani M, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed myeloma patients: a prospective, randomized, phase III study. *Haematologica* 2009 (EHA 2009); 94(s2):#0472.
 16. Mateos M-W, Oriol A, Martinez J, Cibeira MT, Gutierrez NC, Terol MJ, et al. A prospective, multicenter, randomized, trial of bortezomib/melphalan/prednisone (VMP) versus bortezomib/thalidomide/prednisone (VTP) as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib/thalidomide (VT) versus t 65 years. *Blood* 2009 (ASH 2009);114:22:#3.
 17. Barlogie B, Pineda-Roman M, Van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008;112:3115-21.
 18. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009;27:1788-93.
 19. Lokhorst HM, Van der Holt B, Zweegman S, Von Dem Borne PA, Bos GM, Croockewit S, et al. Final analysis of HOVON-50 randomized phase III study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone (AD) and high dose melphalan (HDM) in patients with multiple myeloma (MM). *Blood* 2008 (ASH 2008);112:11:#157.
 20. Wijermans P, Schaafsma M, Van Norden Y, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige HA, et al. Melphalan + prednisone versus melphalan + prednisone + thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: final analysis of the Dutch Cooperative Group HOVON 49 study. *Blood* 2008 (ASH 2008);112:11:#649.
 21. Morgan GJ, Jackson GH, Davies FE, Drayson MT, Owen, Gregory WM, et al. Maintenance thalidomide may improve progression free but not overall survival; results from the Myeloma IX Maintenance Randomisation. *Blood* 2008 (ASH 2008);112:11:#656.
 22. 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.
 23. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, De la Rubia J, De Arriba F, Lahuerta JJ, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:3591-3.
 24. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-80.
 25. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
 26. 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.
 27. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008;112:4445-51.
 28. Hovenga S, Daenen SM, De Wolf JT, Van Imhoff GW, Kluijn-Nelemans HC, Sluiter WJ, et al. Combined thalidomide and cyclophosphamide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma patients: a prospective phase II study. *Ann Hematol* 2005;84:311-6.
 29. Van de Donk NW, Wittebol S, Minnema MC, Lokhorst HM. Lenalidomide (Revlimid) combined with continuous oral cyclophosphamide (Endoxan) and prednisone (REP) is effective in lenalidomide/dexamethasone-refractory myeloma.

Br J Haematol 2010;148:335-7.

30. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.

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

32. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M,

San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;20:1303-17.

33. Lokhorst HM, Hazenberg BP, Croockewit A. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2008;358:92.

Ontvangen 21 maart 2010, geaccepteerd 29 maart 2010. Dit is een gereviseerde versie van het eerder verschenen artikel in *Ned Tijdschr Hematol* 2010;7:41-52

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog
Mw. dr. E. Meijer, internist-hematoloog

Erasmus Medisch Centrum, centrum locatie
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel.: 010 703 31 23
E-mailadres: p.sonneveld@erasmusmc.nl

Mw. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam

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

Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Hematologie
Postbus 30001
9700 RB Groningen

Belangenconflict: de eerste auteur maakt deel uit van de advisory board Celgene en Johnson & Johnson.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Mw. drs. S. Wittebol, internist-hematoloog

Meander Medisch Centrum, locatie St. Elisabeth
Postbus 1502
3800 BM Amersfoort

Dhr. dr. H.A.M. Sinnige, hemato-oncoloog

Jeroen Bosch Ziekenhuis, locatie Groot Ziekengasthuis
Afdeling Interne Geneeskunde/Hematologie
Postbus 90153
5200 ME 's Hertogenbosch

Mw. dr. M.C. Minnema, hematoloog
Dhr. prof. dr. H.M. Lokhorst, hematoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Hematologie
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.