

7.12.7. **Monoclonale gammopathieën**

1. Differentiële diagnose van monoclonale gammopathieën

- MGUS (“monoclonal gammopathy of undetermined significance”)
- multipel myeloom: (secreterend; zeer zelden niet-secreterend)
 - “smouldering” of asymptomatisch
 - symptomatisch
- plasmocytoom (solitair, multipel, extramedullair)
- plasmacelleukemie
- primaire amyloïdose
- POEMS
- heavy-chain disease

2. Diagnostische onderzoeken

- grondige anamnese en klinisch onderzoek
- complet met formule
- volledige biochemie inclusief nierfunctie en calcium, CRP, LDH
- β 2-microglobuline
 - “opsporen paraproteïne” (op labo bon):
 - serum eiwitelectroforese
 - dosage IgG, IgA, IgM
- 24-uurs urine voor immuno-electroforese
- Op indicatie
 - IgD dosage
 - meting van “vrije lichte ketens serum” (FLC serum)
- beenmergaspiraats: voor cytologie en karyotype
- botboorbiopsie
- RX Kahler skelet
- NMR volledige wervelzuil (op indicatie) of “total body” (studie)
- bij vermoeden amyloïdose: zie hoofdstuk amyloïdose
- bij vermoeden van solitair myeloma: biopsie

3. Ziekte van Kahler/Multipel myeloom

3.1. Diagnose en stadiëring

3.1.1. Diagnose

Diagnose volgens de SWOG Criteria voor Multipel Myeloma	
Major criteria I. biptisch bewezen plasmocytoma II. beenmergplasmocytose > 30 % III. monoclonale piek : Serum :IgG > 35 g/l IgA > 20 g/l Urine : k/l > 1 g/24u in afwezigheid van andere urinaire eitwitten	Minor criteria a beenmergplasmocytose 10-30 % b. monoclonale piek minder dan vermeld onder III c. lytische bothaarden d. onderdrukking niet-klonale immuunglobulines
Diagnose wordt gesteld bij <i>symptomatische</i> patiënt in volgende Combinaties :	
1 major + 1 (niet-overlappend) minor criteria	(I of II) + (b of c of d) III + (a of c of d)
3 minor criteria	a + b + (c of d)

Diagnose volgens de International Myeloma Working Group Criteria (2003)			
	MGUS	smouldering myeloom	multipel myeloom
M-proteïne (g/l)	< 30	≥ 30	M-proteïne in serum en/of urine
BM plasmocytose	< 10%	≥ 10%	klonale plasmacellen
orgaanaantasting*	neen	neen	Ja
* orgaanaantasting: (CRAB: Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions) Calcium > 11 mg/dl en/of serum creatinine > 2 mg/dl en/of Hgb < 10g/dl, en/of osteolysen en/of osteoporose met compressiefracturen ofwel: symptomatische hyperviscositeit, amyloidose, >2 bacteriële infecties per jaar			

3.1.2. Stadiëring

Stadiëring volgens Salmon & Durie (1975)			
	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Hgb (g/dl)	> 10	niet in I of II	< 8.5
calcium (mg/dl)	< 10		> 12
paraproteïne	IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l lichte ketens < 4g/24u		IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l lichte ketens > 12g/24u
osteolysen	maximaal 1 letsel		multiële

A: creatinine < 2 mg/dl

B: creatinine ≥ 2 mg/dl

International Staging System (ISS) (2005)			
Parameter	Stadium I	Stadium II	Stadium III
albumine (g/l)	≥ 3.5	niet in I of II	elke waarde
β2 microglobuline (mg/l)	< 3.5		≥ 5.5
Mediane overleving (m)	62	44	29

3.2. Behandeling

De behandeling moet worden geïndividualiseerd in functie van leeftijd, performantiestatus en soms obv prognostische factoren. Symptomatisch myeloom en snel evolutief paraproteïne vormen een dringende indicatie voor behandeling.

3.2.1. Responscriteria (EBMT, 1998)

	complete respons	partiële respons	minimale respons	Progressie-ve ziekte
paraproteïne	afwezig ¹	≥ 50% reductie ²	25-49% reductie ³	> 25% toename ⁴
BM plasmocytose	< 5%	niet van toepassing	niet van toepassing	> 25% toename
Botletsels	stabiel	stabiel	stabiel	toename
weke delen plasmocytoom	afwezig	≥ 50% afname in afmeting	25-49% afname	toename

(1) immunofixatie en confirmatie na 6 weken, bij lichte ketenziekte

(2) ≥ 90% reductie of < 200 mg/24u

(3) 50-89% reductie en > 200 mg/24u

(4) minimale stijging is 5g/l in serum en 200mg/l in urine (+ confirmatie na 4 weken)

Respons opvolgen na beëindigen van elke cyclus met "reëvaluatie paraproteïne"

3.2.2. Anti-myeloom therapie

Nieuwe diagnose

tot 65 – 70 jaar

- Inclusie voor HOVON 65 studie nagaan
Inductie: 3 x VAD vs 3 x AD + bortezomib (PAD)
PBPC collectie na CAD
Autologe PBPC TX na MEL 200 (2° autologe TX is opti oneel)
onderhoudstherapie met lage dosis thalidomide of met bortezomib
- Indien geen inclusie in HOVON 65 mogelijk
Inductie: 3 x TAD (alternatief: thalidomide en dexamethasone + enoxaparine 40 mg)
PBPC collectie na CAD
Autologe PBPC na MEL 200 (2° autoTX enkel indien geen complete respons (CR) of bijna complete respons (VGPR) na 1° autoTX)
Consolidatie met thalidomide tot CR of VGPR
- Wanneer allogene transplantatie?
overwogen bij alle patiënten tot 55 jaar met HLA compatibele sibling
bij patiënten tot 65j met ongunstige prognostische parameters en HLA compatibele sibling
voorkeur voor niet-myeloablatieve allogene transplantatie binnen de 3 maanden na 1° auto TX

> 65 - 70 jaar:

- Inclusie voor MM 015 studie nagaan:
Melfalan- prednisone +/- lenalidomide (Revlimid®)
Indien geen inclusie in MM 015 mogelijk
Melfalan-prednisone + thalidomide
Alkeran 0.25 mg/kg/d p.o. gedurende 4 d, te herhalen om de 4-8 w (dosisaanpassing ifv nadir WBC na 3 weken, en ifv van nierfunctie)
+ Prednisone: 100 mg/d gedurende 4 dagen
+Thalidomide: 100 mg/d tot maximale respons (cave: neuropathie) + profyalaxe van DVT met enoxaparine 40 mg

Recidief/progressieve ziekte:

Overweeg ALTIJD eerst inclusie in klinische studie

• **Bortezomib (Velcade)**

Bortezomib: 1.3 mg/m² op dag 1,4,8,11/21d met dosisaanpassingen volgens bijsluiter (cave: neuropathie). Bij < PR na 2 cyli: associeer dexamethasone 40 mg (20 mg >70j) op dag van Velcade en dag nadien (+ acyclovir 2 x 400mg/d).

Associatie met chemotherapie (bv PAD): op indicatie

• **Thalidomide**

Individuele aanvraag met inclusie in Risk Management Programma (PRMP) starten aan 50 mg/d ('s avonds in te nemen)

opdrijven met 50 mg om de 1-2 weken tot maximum van 200 mg/d

nevenwerkingen: constipatie, vermoeidheid, slaperigheid, neuropathie

Zo associatie met dexamethasone 40 mg (> 70j: 20 mg) in pulse (d1-4,9-12,17-20/28d; vanaf cyclus 4: enkel d1-4): DVT profylaxis met enoxaparine 40 mg of 80 mg ASA/d

• **Lenalidomide (Revlimid)**

Terugbetaling verwacht begin 2008. Tot terugbetaling: aanvraag via Medical Need Programma of via Bijzonder Solidariteitsfonds.

Dosis: 25 mg/d d1-21/28d + dexamethasone 40 mg (> 70j: 20 mg) in pulse (d1-4,9-12,17-20/28d; vanaf cyclus 4: enkel d1-4): DVT profylaxis met 80 mg ASA/d. Bij neutropenie levofloxacin 250 mg/d en G-CSF.

• **Chemotherapie (zie ook hoofdstuk cytostatische schema's)**

- Cyclofosfamide: 500mg IV per 1-2 weken
- DCEP-T (Dexamethasone, Cyclofosfamide, Etoposide, (cis-)Platinum +Thal. cave: thrombose profylaxe!!
- DT-PACE: (Dexamethasone, Thalidomide, (cis-)Platinum, Adriamycine, Cyclofosfamide, Etoposide, (cis-)Platinum +Thal. cave: thrombose profylaxe !!
- Combinaties met bortezomib, thalidomide, lenalidomide: bij voorkeur in studieverband, of op indicatie

• **Andere opties**

- dexamethasone in pulse: 40 mg (> 70j: 20mg) in pulse (d1-4,9-12,17-20/28d; vanaf cyclus 4: enkel d1-4)
- arseentrioxide: 10mg/d + Vit C 1g

3.2.3. Supportieve zorgen

• **Bisfosfonaten (BP): bij elke patënt met skeletaantasting**

- vooraf tandsanering: cave osteonecrose van de kaak (ONJ)
- Welk BP? Zometa® 4mg IV over 15 min. Pamidronaat 60mg indien Cl creatinine < 30 ml/min. Maandelijks toe te dienen
- Duur ? maximum 2 jaar. Bij bereiken van CR en bij afwezigheid van skeletlesies kan vroeger worden gestopt. Enkel bij ziekte-activiteit/ "skeletal events" of hypercalcemie herstarten
- Steeds calcium en Vit D bijgeven (bv. Cacit D3)
- ONJ:
- bij geplande tandheelkundige/stomatologische ingrepen: BP gedurende minstens 3 maanden te onderbreken
- bij optreden ONJ: steeds verwijzen naar stomatologie

- **Intraveneuze Gammaglobulines (IVIg)**
 - IV gammaglobulines bij ernstige hypogammaglobulinemie + infecties

- **Pijnstilling**
 - Paracetamol
 - Morfine type pijnstilling (tramadol, fentanyl pleisters, hydromorphone)

- **Beschermen van de nierfunctie**
 - Goede hydratatie
 - Vermijden van nefrotoxische agentia: contrast, NSAID's

- **Radiotherapie**
 - bij myelumcompressie (urgentie !!!). Associeren met dexamethasone
 - bij pathologische fractuur
 - antalgisch

- **Plasmaferese**
 - Bij hyperviscositeit
 - Bij acute nierinsufficiëntie door "cast nephropathy": bediscussieerbaar

4. MGUS

- **Criteria : zie hoger**

- **Opvolging:**
 - Hoog-risico MGUS
 - paraproteïne: niet IgG
 - M-piek ≥ 15 g/l
 - Vrije lichte keten ratio < 0.26 of > 1.65
 - Follow-up:
 - onderzoeken: dosage PP in serum en 24uurs urine: om de 6-12 m
 - Beenmerg, RX Kahler: enkel bij diagnose, nadien niet routinematig

5. Ziekte van Waldenström

5.1. Diagnose

- IgM monoklonale gammopathie
- beenmerg:
 - infiltratie door kleine lymfocyten met plasmacel of plasmocytoïde differentiatie
 - intertrabeculaire infiltratie op botbiopt
 - fenotype: IgM+, CD5±, CD10, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, FMC7+, CD138-

5.2. Therapie

5.2.1. Wanneer therapie instellen

- NIET uitsluitend op basis van IgM waarde
- wel bij:
 - B-symptomen
 - hyperviscositeitstekenen

- progressieve adenopathieën of splenomegalie
- Hgb < 10g/dl of plaatjes < 100.000/µl (en symptomatisch)

5.2.2. Therapeutische opties

- aanvalsbehandeling:
 - Leukeran: 2-6mg/d of 20mg/d gedurende 5d/4w
 - evtl. geassocieerd met **Medrol 64mg/d ged 5d/4w**
- bij ziekteprogressie of herval:
 - combinatiechemotherapie: CVP of CHOP
 - nucleoside analogen: fludarabine (comp.use)
 - Best in combinatie: bv FC, FMD, FMC-R,...)
 - Mabthera® (comp. use)
 - Thalidomide (op indicatie)
 - autologe of allogene transplantatie in zeldzame gevallen

6. PRIMAIRE (AL) AMYLOÏDOSE

6.1. Kliniek

- nefrotisch syndroom/proteïnurie
- restrictieve cardiomyopathie
- polyneuropathie
- hepatomegalie
- macroglossie, malabsorptie, huidpurpura, ...

6.2. Diagnostische onderzoeken

- opsporen paraproteïne (EE, IF) + detectie lichte ketens in serum
- histologisch bewijs leveren : biopsie (aangetaste orgaan, of: botboor, lip/SC vet, rectum) voor congoreed kleuring
- nagaan van graad van orgaanaantasting:
 - 24 uurs proteïnurie
 - cardiaal: NTproBNP, troponine, echocardiogram (voor: dikte IVS, diast. relaxatie, ejection fractie)
 - echo lever
 - EMG 4 ledematen
 - SAP-scan (Londen, Prof.Hawkins) enkel op indicatie

6.3. Behandeling (naar analogie met MM)

- indien < 65j – 70j: elegibiliteit voor hoge-dosis melfalan nagaan (140 mg of 200 mg/m²) op basis van algoritme
- in alle andere gevallen:
 - melfalan + dexamethasone
 - bij herval: dexamethasone, thalidomide (in combinatie met endoxan en steroïden)
- cave: gebruik van anti-arythmica en medicatie die Qt tijd kunnen verlengen