

# Multipel myeloom in Nederland, 2014 en 2015

Landelijk rapport van het Hemato-oncologieregister van de  
Nederlandse Kankerregistratie

april 2018



# Multipel myeloom in Nederland, 2014 en 2015

## Landelijk rapport van het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie

### Auteurs

Naam	Functie(s)	Affiliatie
Dr. M. Brink	Postdoctoraal onderzoeker	Integraal Kankercentrum Nederland
C.H. Korf - van Vliet	Senior adviseur oncologische zorg en secretaris team hemato-oncologie	Integraal Kankercentrum Nederland
Dr. M.C. Cardous - Ubbink	Adviseur registratie en onderzoek	Integraal Kankercentrum Nederland
Prof. dr. P. Sonneveld	Internist-hematoloog en voorzitter HOVON MM werkgroep	Erasmus MC Kanker Instituut
Prof. dr. S. Zweegman	Internist-hematoloog en vicevoorzitter HOVON MM werkgroep	Vrije Universiteit Medisch Centrum
Prof. dr. N.M.A. Blijlevens	Internist-hematoloog en voorzitter NVvH	Radboudumc
Dr. N.W.C.J. van de Donk	Internist-hematoloog en secretaris HOVON MM werkgroep	Vrije Universiteit Medisch Centrum
Prof. dr. J.J. Cornelissen	Internist-hematoloog en voorzitter HOVON	Erasmus MC Kanker Instituut
Prof. dr. C.A. Uyl - de Groot	Wetenschappelijk onderzoeker	Erasmus School of Health, Policy & Management, Erasmus Universiteit Rotterdam
Dr. H.M. Blommestein	Wetenschappelijk onderzoeker	Erasmus School of Health, Policy & Management, Erasmus Universiteit Rotterdam
H. Loman	Voorzitter Hematon	Hematon
Drs. J. de Jong	Belangenbehartiger	Hematon
E. Out	Belangenbehartiger	Hematon
Dr.ir. J.A. Mol	Belangenbehartiger	Hematon
M. de Ruijter	Verpleegkundig specialist hematologie en voorzitter SIG hematologie	Spaarne Gasthuis Hoofddorp
Dr. O. Visser	Directeur Registratie	Integraal Kankercentrum Nederland
Dr. A.G. Dinmohamed	Postdoctoraal onderzoeker en voorzitter team hemato-oncologie	Integraal Kankercentrum Nederland



# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>6</b>
1.1	Achtergrond	6
1.1.1	Additionele achtergrondinformatie	6
1.2	Doelstelling van het landelijk rapport	6
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>8</b>
2.1	De Nederlandse Kankerregistratie	8
2.1.1	Het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie	8
2.2	Patiëntselectie	9
2.2.1	Definitie van multipel myeloom	9
2.3	Statistische methoden	9
2.3.1	Incidentie	9
2.3.2	Relatieve overleving	10
2.3.3	Beschrijvende statistiek	10
2.4	Disclaimer	10
<b>3</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>11</b>
3.1	Incidentie en overleving	11
<b>4</b>	<b>Diagnostiek</b>	<b>13</b>
4.1	Verdeling van het type multipel myeloom	13
4.2	Beenmergonderzoek	13
4.3	Myeloom-gerelateerde orgaanschade (CRAB-criteria)	13
4.4	Stadiumverdeling volgens ISS	14
4.5	Cytogenetisch onderzoek	14
4.6	Andere diagnostische bevindingen	15
4.6.1	WHO-score	15
<b>5</b>	<b>Primaire behandeling van symptomatisch multipel myeloom</b>	<b>17</b>
5.1	Primaire behandeling	17
5.2	Type eerstelijnschemotherapie	17
5.2.1	Tijd van diagnose tot chemotherapie	18
5.3	Autologe stamceltransplantatie	18
5.4	Best behaalde respons	19
5.4.1	Autologe stamceltransplantatie	20
5.5	Studiedeelname	21
<b>6</b>	<b>Nabeschouwing</b>	<b>22</b>
6.1	Vervolg	23
<b>7</b>	<b>Lijst met afkortingen</b>	<b>25</b>
<b>8</b>	<b>Referenties</b>	<b>26</b>
	<b>Bijlagen</b>	<b>28</b>
B1	Best behaalde respons	29

# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

Multipel myeloom, in de volksmond beter bekend als de ziekte van Kahler, is een kanker die uitgaat van plasmacellen<sup>1</sup>. Het is een relatief zeldzame vorm van kanker die verantwoordelijk is voor ongeveer 1% van alle kwaadaardige aandoeningen en circa 13% van alle hematologische maligniteiten. In Nederland wordt de diagnose multipel myeloom momenteel jaarlijks bij ongeveer 1.100 patiënten gesteld. Dit komt overeen met zes tot zeven nieuwe gevallen per 100.000 inwoners per jaar. Multipel myeloom is een ziekte die vooral mannen en oudere volwassenen treft. De mediane leeftijd bij diagnose is ongeveer 70 jaar.

Het ziektebehoop van multipel myeloom is zeer heterogeen en afhankelijk van verschillende factoren, zoals leeftijd, comorbiditeit en uitgebreidheid van de ziekte. Patiënten werden tot het jaar 2000 voornamelijk behandeld met melfalan en prednison (MP), al dan niet ondersteund met een autologe stamceltransplantatie<sup>2-4</sup>. De komst van de middelen thalidomide<sup>5</sup>, bortezomib<sup>6,7</sup> en lenalidomide<sup>8,9</sup> heeft in het afgelopen decennium voor een paradigmaverschuiving gezorgd in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met multipel myeloom. De introductie van deze middelen ging echter ook gepaard met hogere kosten voor de behandeling van multipel myeloom<sup>10</sup>. Daarnaast zijn nieuwe middelen geïntroduceerd zoals de derde generatie IMiDs (pomalidomide), de tweede generatie proteasoomremmers (carfilzomib en ixazomib) en de monoclonale antistoffen (elotuzumab en daratumumab) bij de behandeling van multipel myeloom patiënten met een recidief<sup>11,12</sup>. Tevens werd een histonen deacetylase remmer (HDAC), panobinostat, geïntroduceerd. Ondanks sterke verbeteringen op het gebied van behandeling van multipel myeloom, is de ziekte niet te genezen.

### 1.1.1 Additionele achtergrondinformatie

Meer informatie over het ziektebeeld is te vinden op de websites van Hematon ([www.hematon.nl](http://www.hematon.nl)) en Kanker.nl ([www.kanker.nl](http://www.kanker.nl)). Hematon is de patiëntenorganisatie voor mensen met bloed- of lymfklierkanker en mensen die een stamceltransplantatie (hebben) ondergaan. Daarnaast is Hematon een aanspreekpunt voor naasten van patiënten en stamceldonoren.

Kanker.nl is een initiatief van KWF Kankerbestrijding, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten (NFK). De website biedt betrouwbare, medische en gezondheidsinformatie voor (ex-)patiënten met kanker en hun naasten en is tevens een platform waar zij ervaringen met lotgenoten kunnen uitwisselen.

Specifieke informatie over de diagnostiek en behandeling van multipel myeloom volgens de vigerende, nationale richtlijn en over experimentele behandelingen (trials) is te vinden op de website van stichting Hemato-Oncologie Voor Volwassenen Nederland ([www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)). HOVON houdt zich sinds 1985 bezig met het verbeteren en bevorderen van behandelingen voor volwassen patiënten met kwaadaardige aandoeningen van bloed en lymfeklierweefsel.

## 1.2 Doelstelling van het landelijk rapport

Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling worden ontwikkeld op basis van resultaten die voortkomen uit gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies ('evidence-based'), opinies van experts ('consensus-based') en observationeel onderzoek. In de richtlijnen wordt vastgelegd wat het belang is van adequate diagnostiek en behandeling die afgestemd is op het individueel risicoprofiel van patiënten. In 2012 is een richtlijn voor de behandeling van multipel myeloom gepubliceerd namens de HOVON Myeloom Werkgroep (MWG)<sup>13</sup>. In 2015 (en opnieuw in 2017) is deze richtlijn herzien vanwege snelle ontwikkelingen op het gebied van behandelingen<sup>14</sup>. Voorts zijn de diagnostische criteria voor multipel myeloom in 2014 geactualiseerd door de 'International Myeloma Working Group' (IMWG)<sup>15</sup>.

Het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) kan als instrument worden gebruikt om te toetsen of richtlijnen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van multipel myeloom in de dagelijkse praktijk worden gevolgd en trends over tijd kunnen worden weergegeven. Het doel van dit landelijk rapport is om inzicht te geven in de geleverde zorg aan patiënten met multipel myeloom. Dit ter bevordering van de kwaliteit van de diagnostiek en behandeling van multipel myeloom in Nederland. De gegevens in dit rapport bieden inzicht in:

- incidentie, overleving en spreiding over Nederland (kankerepidemiologie).
- diagnostische strategieën.
- primaire behandeling en de resultaten ervan.
- coherentie van beleid en impact van behandeladviezen die door de HOVON-MWG zijn geformuleerd.

Dit rapport is een update van het in januari 2017 verschenen rapport<sup>16</sup>. In dit rapport wordt het diagnosejaar 2015 vergeleken met diagnosejaar 2014. De gehanteerde definities voor bijvoorbeeld 'nierinsufficiëntie' zijn gebaseerd op de richtlijnversie die in die periode geldend was. Naar aanleiding van de aandachtspunten die in de eerste rapportage aan de orde kwamen, wordt in deze rapportage specifiek aandacht geschonken aan de hieronder genoemde aspecten. Hierbij is specifiek gekeken naar ontwikkelingen in diagnosejaar 2015 ten opzichte van diagnosejaar 2014:

- stadiering bij diagnose volgens het 'International Staging System' (ISS), in het bijzonder het bepalen van het serum- $\beta$ 2-microglobulinegehalte.
- stadiering bij uitslag tumorcytogenetisch onderzoek volgens het 'Revised ISS' (R-ISS).\*
- inzet van cytogenetisch onderzoek bij diagnose voor adequatere prognosticatie, vooral bij patiënten in de leeftijdscategorie <66 jaar.
- toepassing van PAD (bortezomib, adriamycine, dexamethason) als inductiechemotherapie in de eerstelijns.
- overweging om een autologe stamceltransplantatie na inductietherapie aan te bieden aan patiënten in de leeftijdscategorie 66-70.
- registratie van de WHO-score bij diagnose.
- deelname aan klinische studies.

\* *Het LDH-gehalte volgens R-ISS wordt vanaf 1 januari 2016 in de NKR vastgelegd.*

De beoogde doelgroepen van dit landelijke rapport zijn divers. De beschreven uitkomsten zijn relevant voor zowel professionals binnen de hemato-oncologie (medisch specialisten, verpleegkundigen, verpleegkundig-specialisten, kwaliteits- en beleidsmedewerkers en bestuurders van ziekenhuizen) als vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties.

## 2 Methoden

### 2.1 De Nederlandse Kankerregistratie

Sinds 1989 beschikt Nederland over een landelijk dekkende kankerregistratie met betrouwbare, objectieve gegevens over incidentie, prevalentie, primaire behandeling, overleving en sterfte van alle kwaadaardige nieuwvormingen. Deze registratie wordt beheerd en uitgevoerd door IKNL. De belangrijkste signaleringsbronnen van de NKR zijn het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA), de Landelijke Medische Registratie (LMR) en de Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ). Met ingang van 1 januari 2014 is de LMR definitief vervangen door de LBZ. Deze basisregistratie is in het bijzonder relevant voor de signalering van ziektebeelden zoals chronische lymfatische leukemie, waarbij bloedonderzoek in de huidige praktijk de vaakst gebruikte vorm van diagnostiek is. Daardoor is pathologisch anatomisch onderzoek niet per se meer nodig. Ook draagt de LBZ bij aan de signalering van hematologische maligniteiten, waarbij diagnoses alleen worden vastgesteld op basis van een beenmergaspiraats. Gegevens van de LBZ vormen dus een belangrijke bron voor de NKR, mede omdat beenmergaspiraats en bloedonderzoek niet zijn opgenomen in PALGA. Inclusief de extra gegevens van de LBZ wordt de volledigheid van de NKR geschat op ten minste 95%.

Gegevens met betrekking tot de geboortedatum, geslacht, datum van diagnose, stadium, morfologie en primaire behandeling worden op gestandaardiseerde wijze verzameld uit de medische dossiers door gekwalificeerde datamanagers van IKNL. Zij werken volgens landelijke, uniforme regels die voortkomen uit richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de 'International Association of Cancer Registries' (IACR). Gegevens over de vitale status (leven, dood of emigratie) worden verkregen door jaarlijkse koppelingen met de Gemeentelijke Basisadministratie/Basisregistratie Persoonsgegevens.

#### 2.1.1 Het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie

IKNL registreerde tot het diagnosejaar 2014 geen uitgebreide, gedetailleerde informatie over de toegepaste diagnostische en therapeutische strategieën, uitkomsten van diagnostiek (waaronder het risicoprofiel) en uitkomsten van behandeling (zoals respons). Vanaf 2009 is ervaring opgedaan met een uitbreiding van de NKR voor hematologische maligniteiten, de zogeheten PHAROS-registratie (acroniem voor 'Population-based HAematological Registry for Observational Studies'). Voor deze registratie zijn in vier regio's (Noord- en Zuid-Holland, Zeeland en Noord-Brabant) naast de standaarddataset van de NKR additionele gegevens verzameld over diagnostiek en behandeling van de belangrijkste hematologische maligniteiten.

Het doel van de PHAROS-registratie was gericht op het beter in kaart brengen van de geleverde hemato-oncologische zorg ter bevordering van de kwaliteit en doelmatigheid van deze zorg. De PHAROS-registratie vormde hiermee de basis voor het landelijk dekkende Hemato-oncologieregister binnen de NKR<sup>17</sup>. Dit register is operationeel vanaf 1 oktober 2014 en omvat alle hematologische maligniteiten met een diagnosedatum vanaf 1 januari 2014. In samenwerking met diverse HOVON-werkgroepen is van verschillende hematologische maligniteiten een additioneel itemset vastgesteld waarbij (met volledig landelijke dekking) specifieke data op een uniforme wijze worden verzameld. Deze itemsets zijn te raadplegen via de website van het team Hemato-oncologie: <https://www.iknl.nl/oncologische-zorg/tumorteams/hematologie>.

Het Hemato-oncologieregister van de NKR is een instrument voor het continu meten en evalueren van incidentie, diagnostiek, inzet en uitvoering van behandeling(en), inclusief de uiteindelijke resultaten. Op deze manier kan het Hemato-oncologieregister van de NKR blijvend bijdragen aan verdere optimalisatie van de kwaliteit van zorg voor patiënten met een hemato-oncologische maligniteit.



## 2.2 Patiëntselectie

In dit rapport zijn alle patiënten opgenomen met een multipel myeloom, zowel asymptomatisch als symptomatisch, die ten tijde van diagnose 18 jaar of ouder waren en die in 2014 of 2015 werden gediagnosticeerd. Patiënten met een solitair of extramedullair plasmacytoom werden uitgesloten, omdat bij deze patiënten doorgaans een afwijkende behandelstrategie wordt gevolgd. Bij obductie ontdekte toevallsbevindingen werden eveneens uitgesloten. Patiënten met uitsluitend een monoklonale gammopathie met onduidelijke betekenis (MGUS) of AL (primaire) amyloïdose maken geen onderdeel uit van de NKR, omdat deze ziektebeelden conform de WHO-classificatie niet tot maligniteiten worden gerekend. Patiënten woonachtig in het buitenland ten tijde van de diagnose zijn evenmin opgenomen in de NKR.

### 2.2.1 Definitie van multipel myeloom

Voor de indeling van verschillende vormen van multipel myeloom zijn criteria opgesteld, die in 2014 zijn aangepast door de IMWG<sup>15</sup>. In dit rapport is gebruik gemaakt van geactualiseerde, diagnostische IMWG-criteria:

#### Symptomatisch multipel myeloom

Klonale beenmergplasmacelpopulatie  $\geq 10\%$  of pathologisch bewezen botplasmacytoom of extramedullair plasmacytoom, en

- myeloomgerelateerde orgaanschade (zogenaamde CRAB-criteria), waaronder ten minste:
  - hypercalciëmie: serumcalciumgehalte  $>0.25$  mmol/l ( $>1$  mg/dl) hoger dan de referentiewaarde of  $>2.75$  mmol/l ( $>11$  mg/dl).
  - nierfunctiestoornissen: creatinineklaring  $<40$  ml per min of serumcreatininegehalte  $>177$   $\mu\text{mol/l}$  ( $>2$  mg/dl).
  - anemie: hemoglobine  $<6.2$  mmol/l.
  - botlaesies: een of meer botlaesies op röntgenfoto's (X-skelet), computertomografie (CT)-scan, of positron emissie tomografie (PET)-CT-scan.
- of aanwezigheid van één of meer van de volgende biomarkers:
  - percentage klonale beenmerg plasmacelpopulatie  $\geq 60\%$ .
  - 'involved : uninvolved' serum vrije lichte keten ratio  $\geq 100$ .
  - meer dan één focale laesie bij beeldvormend onderzoek met magnetische resonantie (MRI-scan).

#### Asymptomatisch multipel myeloom

M-proteïne (IgG of IgA) in het serum  $\geq 30\text{g/l}$ , M-proteïne in het urine  $\geq 500$  mg/24 uur en/of klonale plasmacellen tussen 10% tot 60% in het beenmerg, en afwezigheid van CRAB-criteria, amyloïdose, serum vrije lichte keten ratio  $\geq 100$  of meer dan één focale laesie op MRI.

In onderhavige rapportage zijn percentages opgenomen van de verdeling van het tumorcytogenetisch risicoprofiel. Deze indeling is gebaseerd op de R-ISS indeling zoals gesteld door IMWG in 2014:

- hoog-risico: aanwezigheid van een translocatie t(4;14) of t(14;16) of een deletie 17p.
- standaard-risico: aanwezigheid van ieder andere chromosomale afwijking, of geen afwijking.

## 2.3 Statistische methoden

### 2.3.1 Incidentie

De jaarlijkse incidentiecijfers zijn berekend met behulp van de bevolkingsgegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) als het aantal nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar. Deze

cijfers zijn vervolgens gestandaardiseerd naar leeftijd op basis van de Europese standaardbevolking (ESR). De incidentiecijfers zijn tevens gestandaardiseerd voor leeftijdsopbouw om een eerlijke vergelijking te maken tussen regio's met een verschillende leeftijdsopbouw binnen de populatie. Niet-gestandaardiseerde incidentiecijfers zouden bijvoorbeeld hoger kunnen uitvallen als in een regio relatief veel oudere personen wonen (kanker komt vaker voor bij ouderen). Om die reden is het gebruikelijk om het incidentiecijfer te standaardiseren voor de leeftijdsopbouw.

Voor dit rapport is gebruik gemaakt van incidentiecijfers die publiek beschikbaar zijn op de website van de NKR ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)). De website werd geraadpleegd in september 2017. Op 'Cijfers over kanker' kunnen data worden bekeken en grafieken worden samengesteld over incidentie, prevalentie, sterfte en overleving naar lokalisatie, geslacht, leeftijd en stadium. Zorgprofessionals die aanvullende informatie nodig hebben, kunnen cijfers-op-maat aanvragen bij IKNL [conform de procedure 'gegevensaanvragen'](#).

### 2.3.2 Relatieve overleving

In deze jaarrapportage wordt gebruik gemaakt van relatieve overleving. Relatieve overleving fungeert als een schatting voor kankerspecifieke overleving en reflecteert de overleving van kankerpatiënten na correctie voor de overleving van de algemene populatie met dezelfde leeftijds- en geslachtsverdeling<sup>17</sup>. De 1-, 3-, 5- en 10-jaars relatieve overlevingcijfers zijn weergegeven vanaf 1989, het startjaar van de NKR.

### 2.3.3 Beschrijvende statistiek

Beschrijvende statistiek en frequenties zijn gebruikt om de resultaten voor dit rapport te analyseren. De volgende spreidingsmaten werden gebruikt om resultaten te presenteren: minimale, mediane en maximale waarde, en de interkwartielafstand. De interkwartielafstand is het verschil tussen het laagste kwartiel (laagste 25%) en het hoogste kwartiel (hoogste 25%) van een getallenreeks. Het laagste kwartiel wordt aangeduid met 25% en het hoogste kwartiel met 75%. De mediaan is het midden van de getallenreeks; minimaal en maximaal zijn respectievelijk het laagste en hoogste punt van een getallenreeks. Verschillen in categoriale variabelen werden getoetst met behulp van de Chi-kwadraattoets of de Fisher's exacttoets, en verschillen in de mediaan met behulp van de Kruskal-Wallis-test. Het gehanteerde significantieniveau is 0,05; dat wil zeggen dat statistisch significante verschillen worden bereikt wanneer het significantieniveau (*P*-waarde) kleiner is dan 0,05.

## 2.4 Disclaimer

Dit landelijk rapport is met zorg samengesteld op basis van gegevens uit Hemato-oncologieregister van de NKR. De gegevens zijn verzameld in Nederlandse ziekenhuizen via raadpleging van medische dossiers. Indien de verslaglegging in deze dossiers onvolledig was, dan zijn de beschikbare gegevens in de NKR eveneens onvolledig en ontoereikend. Het belangrijkste doel van dit landelijk rapport is om inzicht te geven in diagnostiek en eerstelijnsbehandeling van nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom in Nederland en waar nodig overleg en discussie te stimuleren. Vanwege de beschikbaarheid van een beperkte hoeveelheid data, konden in een aantal subgroep-analyses geen significante verschillen worden aangetoond.

De gegevens in dit rapport mogen worden gebruikt onder vermelding van:

“Bron: Hemato-oncologieregister van de NKR / Brink M. et al. Multipel myeloom in Nederland, 2014 en 2015”.

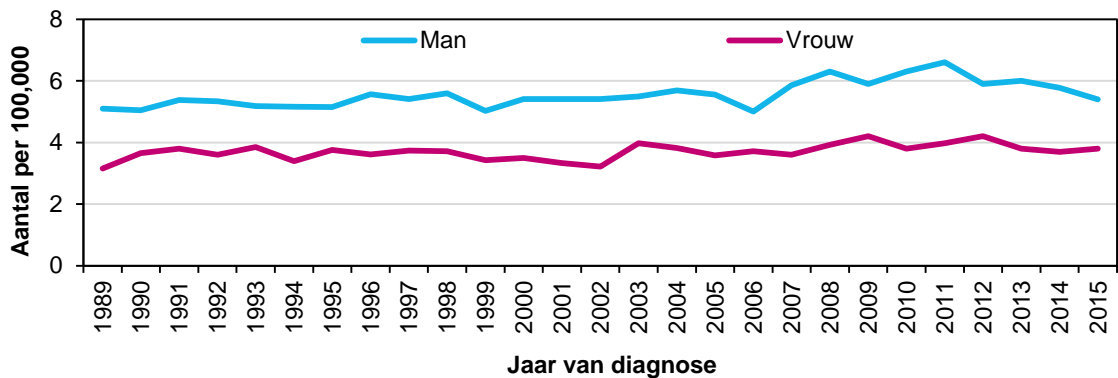
# 3 Epidemiologie

## 3.1 Incidentie en overleving

In 2014 werden 1.149 mensen gediagnosticeerd met multipel myeloom in Nederland en in 2015 1.147 mensen. De NKR is een dynamische registratie. In de eerste jaarrapportage die begin 2017 is verschenen, waren de Dutch Hospital Data (DHD-signalering) nog niet volledig verwerkt. Om deze reden is het aantal patiënten met multipel myeloom in 2014 in onderhavig rapport iets hoger (n = 1.149) dan in de jaarrapportage van begin 2017 (n = 1.128).

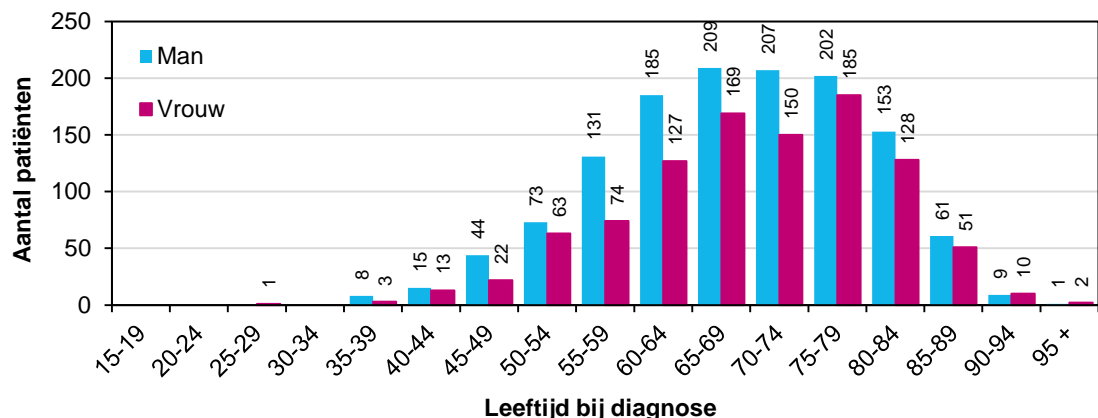
De mediane leeftijd bij diagnose was 70 jaar (spreiding, 27-96 jaar); 69 jaar voor mannen en 70 jaar voor vrouwen. De diagnose multipel myeloom werd vaker gesteld bij mannen (1,298; 57%) dan bij vrouwen (998; 43%). Bijna tweederde van de patiënten was bij diagnose 66 jaar of ouder (64%), 802 patiënten (35%) waren ouder dan 75 jaar en 415 patiënten (18%) ouder dan 80 jaar. Het naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van multipel myeloom was 4,7 per 100.000 personen in 2014 en 4,6 per 100.000 personen in 2015. Dit incidentiecijfer is sinds 1989 gestaag gestegen voor zowel mannen als vrouwen (zie *Figuur 3.1*).

Figuur 3.1 Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van multipel myeloom in Nederland naar geslacht en jaar van diagnose, per 100.000 inwoners, 1989-2015. Bron: [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)



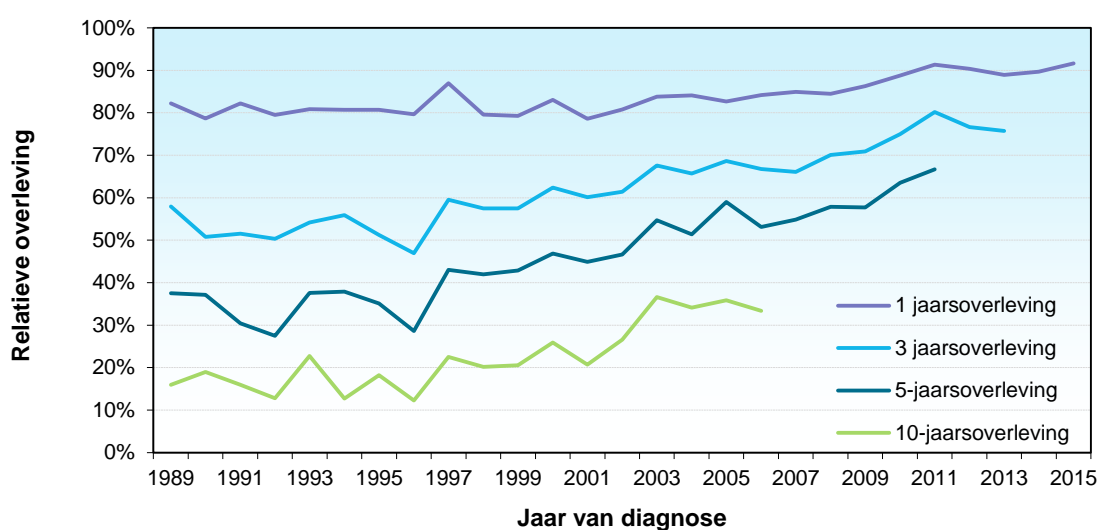
Bij mannen steeg de incidentie van 5,1 in 1989 naar 5,4 per 100.000 personen in 2015 en bij vrouwen van 3,2 in 1989 naar 3,8 per 100.000 personen in 2015. Deze toename is toe te schrijven aan de hogere incidentie bij mannen in de leeftijdscategorie 55 jaar of ouder, vergeleken met de groep vrouwen in diezelfde leeftijdscategorie (zie *Figuur 3.2*).

Figuur 3.2 Aantal nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom in Nederland naar geslacht en 5-jaars-leeftijdsgroepen, 2014 en 2015.

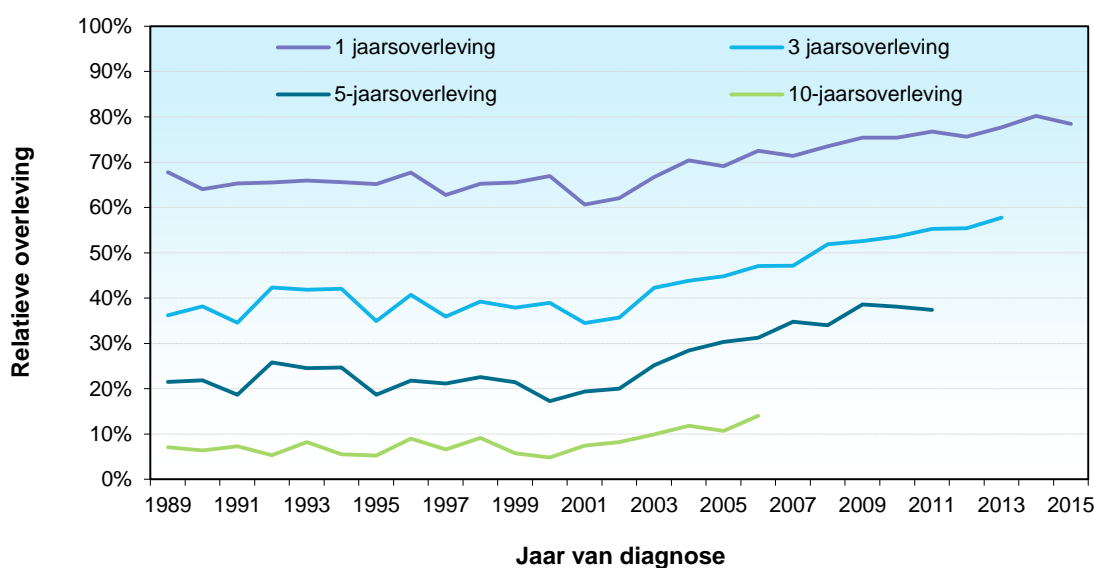


De relatieve overleving van jonge patiënten (18-65 jaar) met multipel myeloom steeg in de tijd (zie *Figuur 3.3*). Met name de 5-jaarsoverleving verbeterde aanzienlijk van 38% in 1989 naar 67% in 2011; een stijging van bijna 30%. De 10-jaarsoverleving steeg van 16% in 1989 naar 33% in 2006. De verwachting is dat deze trend zich in de nabije toekomst zal voortzetten. Introductie van nieuwe middelen zoals lenalidomide, thalidomide en bortezomib lijkt hier zijn effect te hebben. Ook bij oudere patiënten ( $\geq 66$  jaar) met multipel myeloom is de relatieve overleving sinds 2001 gestegen. In de periode daarvoor waren de overlevingscijfers lange tijd stabiel (zie *Figuur 3.4*). Hoewel in mindere mate dan bij de jongeren, lijkt ook hier de introductie van nieuwe geneesmiddelen effect te hebben.

Figuur 3.3 Relatieve overlevingspercentages voor patiënten met multipel myeloom 65 jaar en jonger, 1989-2015.



Figuur 3.4 Relatieve overlevingspercentages voor patiënten met multipel myeloom ouder dan 65 jaar, 1989-2015.

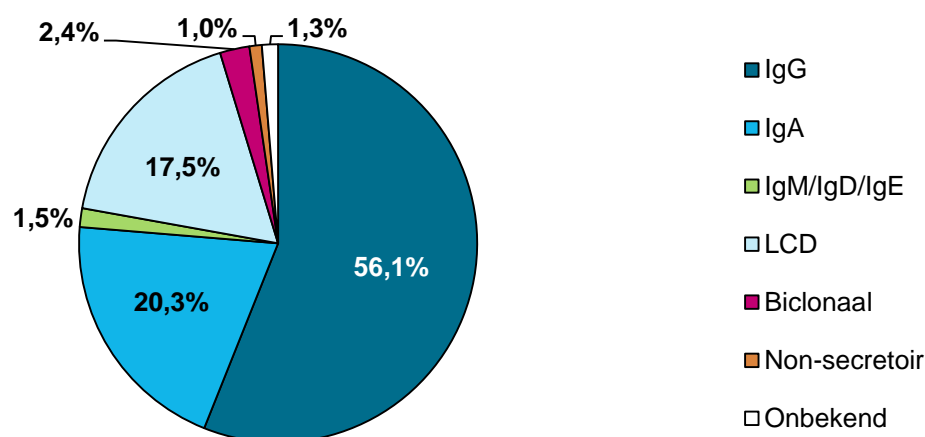


## 4 Diagnostiek

### 4.1 Verdeling van het type multipel myeloom

Dertien procent (n = 299) van 2.296 patiënten met multipel myeloom in 2014 en 2015 werd gediagnosticeerd in de asymptomatische fase. De overige 1.997 patiënten (87%) vernamen de diagnose in de symptomatische fase (zie *Figuur 4.1*). Er was geen statistisch significant verschil in de percentages tussen 2014 en 2015. De verdeling van het isotype van de M-proteïne voor asymptomatisch en symptomatisch multipel myeloom tezamen voor 2014-2015 is weergegeven in *Figuur 4.1*.

Figuur 4.1 Verdeling van het isotype van M-proteïne in Nederland voor asymptomatisch en symptomatisch multipel myeloom, 2014-2015.



### 4.2 Beenmergonderzoek

Het beenmergonderzoek ligt ten grondslag voor de diagnosestelling van multipel myeloom en is met name van belang om het percentage plasmacellen in het beenmergmonster te bepalen (zowel in het beenmergbiopsie als het beenmergaspiraats)<sup>15</sup>. Bij asymptomatische patiënten is het mediane percentage plasmacellen in het beenmerg 20%; bij symptomatische patiënten is dit 40%. Het percentage plasmacellen in het beenmerg was onbekend bij 174 (7,6%) van de 2.296 patiënten en dit percentage was lager in 2015 ten opzichte van 2014 (6,5% versus 8,7% respectievelijk;  $P = 0.045$ ). Bij patiënten voor wie het percentage plasmacellen bekend was, had 4,8% van de asymptomatische en 5,8% van de symptomatische patiënten een percentage van 10% of lager. Bij 60% van de patiënten met symptomatisch myeloom lag het percentage plasmacellen tussen 11% en 59% en bij 34,2% van de patiënten op 60% of hoger.

### 4.3 Myeloom-gerelateerde orgaanschade (CRAB-criteria)

In *Tabel 4.1* zijn de componenten van de CRAB-criteria weergegeven die relevant zijn om de door de plasmacellen veroorzaakte orgaanschade te kwantificeren. Het acroniem CRAB staat voor 'Calcium', 'Renal insufficiency', 'Anemia' en 'Bone disease'. De **C** staat voor hypercalcemie (verhoogd calcium ofwel kalkgehalte), de **R** voor nierinsufficiëntie, de **A** voor anemie en de **B** voor botziekte. Voor de diagnose van symptomatisch multipel myeloom is het essentieel dat er (naast  $\geq 10\%$  plasmacellen in het beenmerg, of met een pathologisch bewezen bot of extramedullair plasmacytoom) ook aan ten minste één CRAB-criterium moet worden voldaan<sup>15</sup>.

Tabel 4.1

Verdeling van de componenten van de CRAB-criteria bij patiënten met symptomatische multipel myeloom in Nederland, 2014-2015.

Parameters	Nee		Ja		Onbekend		Totaal
	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	
Hypercalciëmie*	1.610	80.6	330	16.5	57	2.9	1.997
Nierinsufficiëntie†	1.639	82.1	344	17.2	14	0.7	1.997
Anemie‡	1.311	65.7	683	34.2	3	0.2	1.997
≥1 botlaesies	458	22.9	1.467	73.5	72	3.6	1.997

\*, serum calcium &gt;2,75 mmol/L

†, serum creatinine &gt;177 µmol/L

‡, hemoglobine &lt;6,2 mmol/L

Het hemoglobine- en serumcreatininegehalte is bij minder dan 1% van de incidenties onbekend (zie Tabel 4.2), terwijl dat percentage voor het serumcalciumgehalte en informatie over het aantal botlaesies iets hoger lagen (respectievelijk 2,9% en 3,6%). De meeste patiënten met een symptomatisch multipel myeloom hadden één of meer botlaesies bij diagnose (73,5%), gevolgd door anemie (34,2%), nierinsufficiëntie (17,2%) en hypercalciëmie (16,2%). Het percentage 'onbekend' voor de afzonderlijke CRAB-criteria verschilde niet tussen de diagnosejaren 2014 en 2015.

#### 4.4 Stadiumverdeling volgens ISS

Het 'International Staging System' (ISS) voor multipel myeloom is wereldwijd het meest gebruikte model om het ziektebeloop van patiënten met symptomatische multipel myeloom te kunnen schatten<sup>18</sup>. Dit systeem gaat uit van twee parameters, namelijk het serum-β2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte. Aan de hand van deze parameters kan er onderscheid worden gemaakt in drie risicogroepen, namelijk ISS-stadium I tot en met III. Hoe hoger het stadium, des te ongunstiger het ziektebeloop. Als één van beide gehalten niet is bepaald, kan geen prognose worden gegeven.

De verdeling over de ISS-stadia was als volgt: 371 patiënten (18,6%) stadium I, 576 (28,8%) stadium II en 603 (30,2%) stadium III. Een ISS-stadium kon niet worden berekend voor 447 (22,4%) van de 1.997 patiënten met symptomatische multipel myeloom, omdat met name het serum-β2-microglobulinegehalte in 428 (21,4%) van de 1.997 patiënten niet was bepaald. Ook bij de overige 1% kon het ISS-stadium niet worden vastgesteld, vanwege een onbepaald serumalbuminegehalte. In totaal was het serumalbuminegehalte in 79 (4%) van de 1.997 patiënten met symptomatische multipel myeloom niet bepaald. Dit percentage was hetzelfde voor de afzonderlijke diagnosejaren 2014 en 2015.

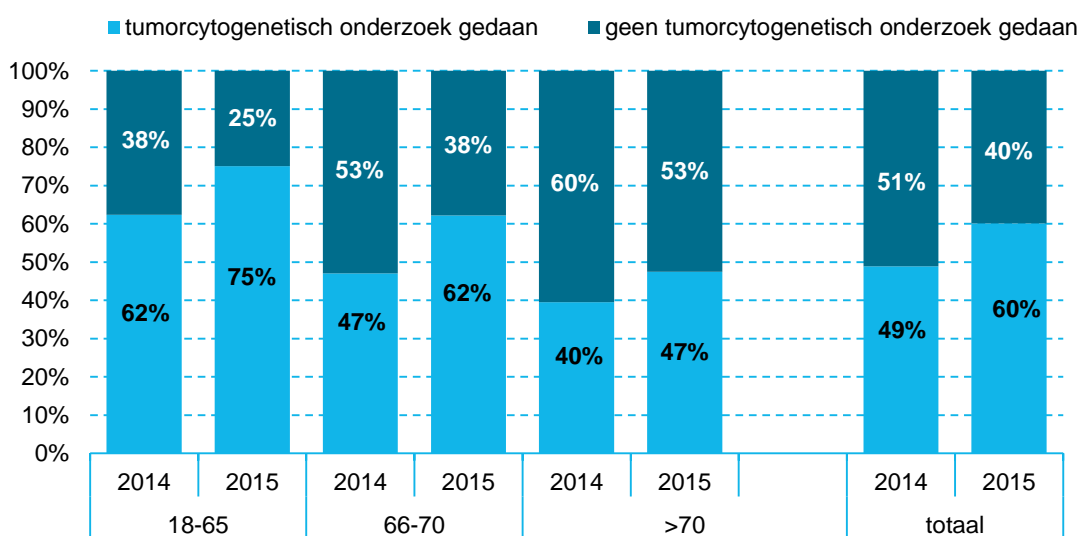
#### 4.5 Cytogenetisch onderzoek

Bij multipel myeloom kunnen chromosoomafwijkingen aanwezig zijn in de plasmacellen. Onderzoek naar deze afwijkingen zijn van prognostisch belang voor patiënten met multipel myeloom. Voor dit rapport is tumorcytogenetisch onderzoek verricht met standaard chromosomenonderzoek (karyotypering) alsmede fluorescentie in situ hybridisatie (FISH), een techniek waarbij specifieke chromosoom(delen) worden aangekleurd.

Cytogenetisch onderzoek is in 2014 en 2015 uitgevoerd bij 1.251 (54,5%) van de 2.296 patiënten met multipel myeloom op het moment van diagnose. Het aandeel verricht cytogenetisch onderzoek steeg van 49% in 2014 naar 60% in 2015 ( $P < 0,001$ ). Deze toename was zichtbaar bij alle leeftijdsgroepen (zie Figuur 4.2). In beide diagnosejaren werd een statistisch significante relatie met leeftijd gevonden: hoe ouder een patiënt, hoe minder vaak cytogenetisch onderzoek is gedaan ( $P < 0,001$ ). Bij patiënten jonger dan 75 jaar werd bij 62,1% cytogenetisch onderzoek gedaan, bij patiënten in de leeftijdsgroep 75-79 jaar iets minder dan de helft (49,7%) en bij patiënten van 80 jaar of ouder was dit 31,3%.

Bij patiënten met asymptomatisch multipel myeloom wordt minder vaak cytogenetisch onderzoek uitgevoerd dan bij symptomatische multipel myeloom patiënten (50% versus 45%). Dit verschil is echter niet significant ( $P = 0,08$ ). Vergeleken met diagnosejaar 2014 werd in 2015 vaker cytogenetisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met asymptomatisch multipel myeloom, namelijk bij 89 (59%) van de 153 patiënten versus 60 van de 146 patiënten (41%) in 2014 ( $P = 0.003$ ). Van de patiënten die een cytogenetisch onderzoek kregen, had 26,2% een cytogenetisch hoog-risico profiel [een translocatie (4;14) en/of (14;16), en/of een deletie 17p is aanwezig] en 73,8% een standaard-risico profiel.

Figuur 4.2 Toepassing van cytogenetisch onderzoek bij patiënten met multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose, 2014 en 2015.



## 4.6 Andere diagnostische bevindingen

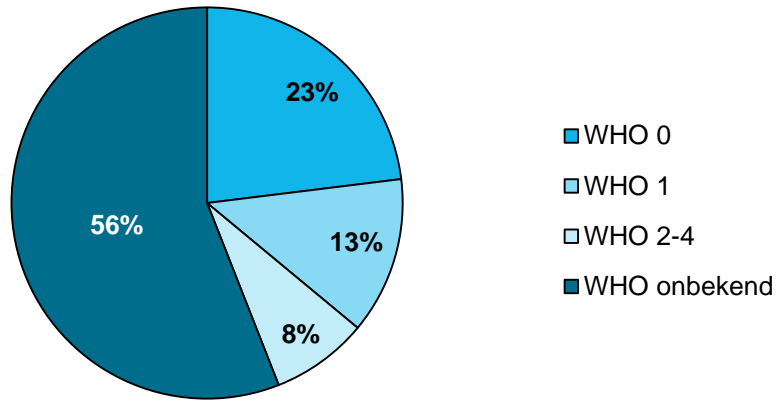
### 4.6.1 WHO-score

De 'Eastern Cooperative Oncology Group' (ECOG)-score, ook wel WHO-score genoemd, wordt gebruikt om op een schaal van 0 tot 4 aan te geven hoe het dagelijks functioneren is van een patiënt met kanker:

- WHO 0: normale activiteit, volop actief, min of meer zoals voor de ziekte.
- WHO 1: symptomatisch, maar ambulante; in staat lichte werkzaamheden uit te voeren.
- WHO 2: meer dan 50% van de tijd overdag ambulante, kan voor zichzelf zorgen. Niet in staat te werken.
- WHO 3: meer dan 50% van de tijd overdag in bed of stoel; kan beperkt voor zichzelf zorgen.
- WHO 4: volledig ziek. Kan niet voor zichzelf zorgen. Volledig bedlegerig of zit gehele dag in stoel.

Bij 1.276 (55,6%) van de 2.296 patiënten met multipel myeloom was de WHO-score ten tijde van de diagnose niet terug te vinden in het medisch dossier (zie *Figuur 4.3*). De percentages waren vergelijkbaar voor de diagnosejaren 2014 en 2015, namelijk 56% in 2014 en 55% in 2015.

Figuur 4.3 Verdeling van de WHO-score bij patiënten met multipel myeloom in Nederland, 2014 en 2015.





# 5 Primaire behandeling van symptomatisch multipel myeloom

## 5.1 Primaire behandeling

De HOVON-MWG adviseert in de behandelrichtlijn (2012) dat de initiële behandeling van patiënten <66 jaar met symptomatisch multipel myeloom dient te bestaan uit inductietherapie met een bortezomib-bevattend regime gevolgd door een autologe stamceltransplantatie<sup>13</sup>. De standaardinductie bestaat uit bortezomib / cyclofosfamide / dexamethason (VCD) of als alternatief bortezomib / doxorubicine / dexamethason (PAD). Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie, vanwege oudere leeftijd (66 jaar of ouder) of comorbiditeiten, heeft behandeling met melfalan / prednison / bortezomib (MPV) de voorkeur als eerstelijnsbehandeling. Als alternatief kan melfalan / prednison / thalidomide (MPT) of lenalidomide / dexamethason (RD) worden overwogen. MPT verdient de voorkeur als er een oraal schema is gewenst en RD indien patiënten bij diagnose reeds graad 3 of 4 polyneuropathie hebben.

In de herziene richtlijn van 2015 adviseert de HOVON-MWG als standaard inductiechemotherapie bortezomib / thalidomide / dexamethason (VTD) en als alternatief VCD<sup>14</sup>. PAD verdient volgens de herziene richtlijn niet langer de voorkeur.

In dit rapport heeft primaire behandeling betrekking op 1.994 van de 1.997 patiënten met symptomatisch multipel myeloom. De overige drie patiënten zijn niet geïnccludeerd, omdat er geen informatie over de therapie bekend was. Patiënten met symptomatisch myeloom zijn ingedeeld in de drie leeftijdscategorieën: <66 jaar, 66-70 jaar en >70 jaar. Er is specifiek gekozen voor vermelding van de leeftijdscategorie 66-70 jaar, omdat de HOVON-MWG in de meest recente behandelrichtlijn (2015) aangeeft dat inductietherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie kan worden overwogen bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in deze leeftijdscategorie<sup>14</sup>. Gegevens in dit rapport ten aanzien van de eerstelijnsbehandeling dienen geïnterpreteerd te worden in de context van de behandelrichtlijn uit 2012, omdat de meest recente behandelrichtlijn (2015) nog niet beschikbaar was voor patiënten met multipel myeloom gediagnosticeerd in 2014.

Een overzicht van de toegepaste eerstelijnsbehandeling bij multipel myeloom naar leeftijd van diagnose is weergegeven in *Tabel 5.1*. Dit overzicht is ongeacht of patiënten in het vervolg een autologe stamceltransplantatie hebben gekregen. In paragraaf 5.3 staat een beschrijving over autologe stamceltransplantatie.

## 5.2 Type eerstelijnschemotherapie

De meeste patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kregen VCD (71%), gevolgd door bortezomib / dexamethason (BD; 8%) en PAD (6%). De combinaties MPV (3%), RD (1%) en thalidomide / doxorubicine / dexamethason (TAD; 1%) werden nauwelijks toegepast (zie *Tabel 5.1*). Patiënten in de leeftijdsgroep 18-65 jaar kregen in 2015 minder vaak PAD vergeleken met 2014 (4% *versus* 8%). Verder kreeg 3% van de patiënten gediagnosticeerd in 2015 calfilzomib / thalidomide / dexamethason (CTD).

Patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar werden anders behandeld als jongere patiënten met dezelfde diagnose. Behandeling met MPV (41%) domineerde in deze groep, gevolgd door VCD (28%), BD (12%) en PAD (2%; zie *Tabel 5.1*). Echter, hier lijkt een kentering gaande aangezien in 2015 meer patiënten werden behandeld met VCD (35% *versus* 21%) en minder patiënten met MPV (32% *versus* 51%) vergeleken met 2014. In 2015 kreeg 7% van de patiënten ixazomib / thalidomide / dexamethason (ITD); in 2014 werd deze combinatie nauwelijks gegeven.

Tabel 5.1

Aantal patiënten met symptomatisch multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose en type eerstelijnsbehandeling, 2014-2015.

Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
	18-65 jaar		66-70 jaar		>70 jaar		N	(%)
VCD	526	(71)	97	(28)	11	(1)	634	(32)
VTD	14	(2)	3	(0)	1	(0)	18	(0)
CTD	11	(1)	-	-	-	-	11	(0)
BD	57	(8)	40	(12)	91	(10)	188	(9)
MPV	16	(2)	143	(41)	463	(51)	622	(31)
MPT	1	(0)	5	(1)	22	(2)	28	(1)
MPR	-	-	-	-	3	(0)	3	(0)
Rd	3	(0)	10	(3)	28	(3)	41	(2)
PAD	44	(6)	8	(2)	-	-	52	(3)
TAD	2	(0)	-	-	-	-	2	(0)
ITD	1	(0)	11	(3)	23	(2)	35	(2)
CMP	-	-	2	(0)	1	(0)	3	(0)
TD	-	-	-	-	4	(0)	4	(0)
Melfalan	-	-	1	(0)	19	(2)	20	(1)
Anders	-	-	-	-	6	(0)	6	(0)
Geen behandeling	62	(8)	25	(7)	240	(26)	327	(16)
<b>Totaal</b>	<b>737</b>	<b>(100)</b>	<b>345</b>	<b>(100)</b>	<b>912</b>	<b>(100)</b>	<b>1.994</b>	<b>(100)</b>

Ruim de helft van de patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie >70 jaar kreeg MPV als chemotherapie, zowel voor beide diagnosejaren tezamen als afzonderlijk. Patiënten in de leeftijdscategorie >70 jaar kregen vaker geen behandeling (26%) dan patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar (8%) en 66-70 jaar (7%) (zie Tabel 5.1). Tien procent van de patiënten kreeg BD. Intensieve chemotherapie werd slechts aan 12 van de 912 patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie >70 jaar gegeven en 23 patiënten kregen ITD.

### 5.2.1 Tijd van diagnose tot chemotherapie

De tijd vanaf de datum van diagnose tot aan de start van de eerstelijnsbehandeling is berekend op basis van incidentiedatum en startdatum van de eerstelijnsbehandeling. De doorlooptijd is berekend voor 1.661 patiënten met symptomatisch multipel myeloom die werden behandeld met chemotherapie. Patiënten die geen of andere behandeling kregen (n = 333), werden uitgesloten.

Het mediaan aantal dagen vanaf de diagnosedatum tot aan de startdatum van de eerstelijnsbehandeling was 17, 17 en 19 dagen voor respectievelijk de leeftijdscategorieën 18-65, 66-70 en >70 jaar. Het mediaan aantal dagen varieert significant tussen de leeftijdscategorieën (P = 0,018), maar niet tussen de diagnosejaren 2014 en 2015 (P = 0,40).

### 5.3 Autologe stamceltransplantatie

In totaal kregen 609 (31%) van de 1.994 patiënten met symptomatisch multipel myeloom een autologe stamceltransplantatie. De mediane leeftijd bij diagnose was 60 jaar, met een interkwartielafstand van 54 tot 64 jaar. Bij patiënten in de leeftijdscategorie >70 jaar werden geen autologe stamceltransplantaties gegeven. Een allogene stamceltransplantatie werd bij slechts drie patiënten toegepast.

Van de 737 patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kregen 530 patiënten (72%) een autologe stamceltransplantatie. Dit is aanzienlijk lager bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar, namelijk 79 (23%) van de 345 patiënten. Het percentage patiënten van 70 jaar en jonger dat autologe stamceltransplantatie kreeg, is in 2015 gestegen naar 60% ten opzichte van 53% in diagnosejaar 2014. Deze stijging is met name toe te schrijven aan de stijging van het aantal gegeven autologe stamceltransplantatie in de leeftijdsgroep 66-70 jaar; in 2014 kreeg 16% van de patiënten in deze leeftijdsgroep een autologe stamceltransplantatie en in

2015 29%. Het percentage patiënten in de leeftijdsgroep 18-65 jaar dat in 2014 of 2015 autologe stamceltransplantatie kreeg, verschilt niet (70% versus 73%).

In totaal kregen 501 (95%) van de 530 patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar een autologe stamceltransplantatie na inductiechemotherapie. De overige 29 patiënten (5%) kregen autologe stamceltransplantatie na BD (n = 28) of na een combinatie van MPV én VCD (n = 1). In de leeftijdscategorie 66-70 jaar kregen 79 patiënten een autologe stamceltransplantatie na inductiechemotherapie, en 38 patiënten alleen inductiechemotherapie bij wie autologe stamceltransplantatie uitbleef. Negen patiënten die een autologe stamceltransplantatie kregen, kregen dit na BD (n = 5), MPV én RD (n = 1) of alleen RD (n = 3).

#### 5.4 Best behaalde respons

Voor de responsbepaling worden de gemodificeerde responscriteria van de 'European Society for Blood and Marrow Transplantation' (EBMT) gehanteerd<sup>19</sup>. Deze zijn aangepast aan de responscriteria van de IMWG<sup>20</sup>. Dit zijn de responsuitkomsten:

- sCR stringente complete remissie
- CR complete remissie
- VGPR zeer goede partiële remissie
- PR partiële remissie
- SD stabiele ziekte
- PD progressieve ziekte

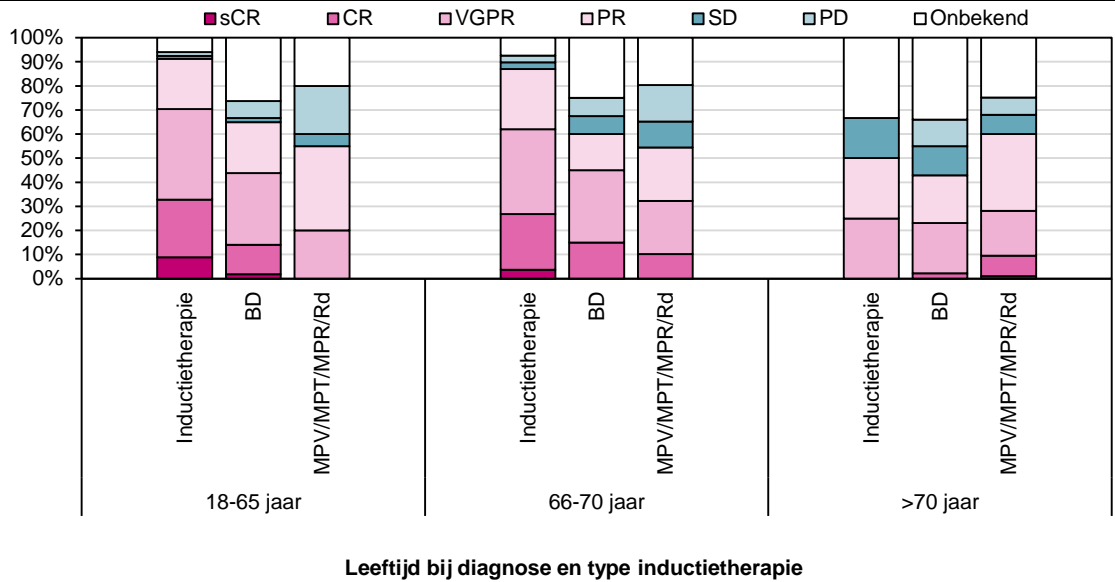
In het Hemato-oncologieregister van de NKR wordt de best behaalde respons van de eerstelijnsbehandeling vastgelegd (zoals vermeld door de arts in het medisch dossier). Voorts moet de responsbepaling uitgaan van de door de IMWG aangepaste EBMT-criteria<sup>20</sup>.

In *Figuur 5.1* is het percentage best behaalde respons weergegeven naar leeftijd bij diagnose en het type chemotherapie. In deze figuur is het type chemotherapie verdeeld in drie groepen op basis van leeftijd-gestuurde behandeling: 1) inductiechemotherapie, 2) BD en 3) MPV/MPT/MPR/RD. De absolute aantallen met bijbehorende percentages zijn weergegeven in *Tabel 8.1* (zie Bijlage B2). De modaliteiten ITD, carfilzomib / melfalan / prednison (CMP), thalidomide / dexamethason (TD) en uitsluitend behandeling met melfalan zijn niet weergegeven vanwege de geringe aantallen.

Ruim 80% van de patiënten die inductiechemotherapie kregen in de leeftijdscategorie 18-65 jaar (91% in deze leeftijdscategorie) en 66-70 jaar (86% in deze leeftijdscategorie) had een PR of hoger als best behaalde respons. Van de patiënten in de leeftijdscategorie 18-65, 66-70 en >70 jaar die een behandeling kregen met BD, hadden respectievelijk 65%, 66% en 43% een PR of hoger als best behaalde respons. Van de patiënten in de leeftijdscategorie 66-70 en >70 jaar die met MPV, MPT, MPR of Rd werden behandeld, hadden respectievelijk 54% en 60% een PR of hoger als best behaalde respons. Slechts een klein aantal patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kreeg MPV, MPT, MPR of Rd (n = 20). Van deze patiënten had 55% een PR of hoger als best behaalde respons.

Figuur 5.1

Percentage best behaalde respons op primaire behandeling bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose en het type chemotherapie, 2014 en 2015.



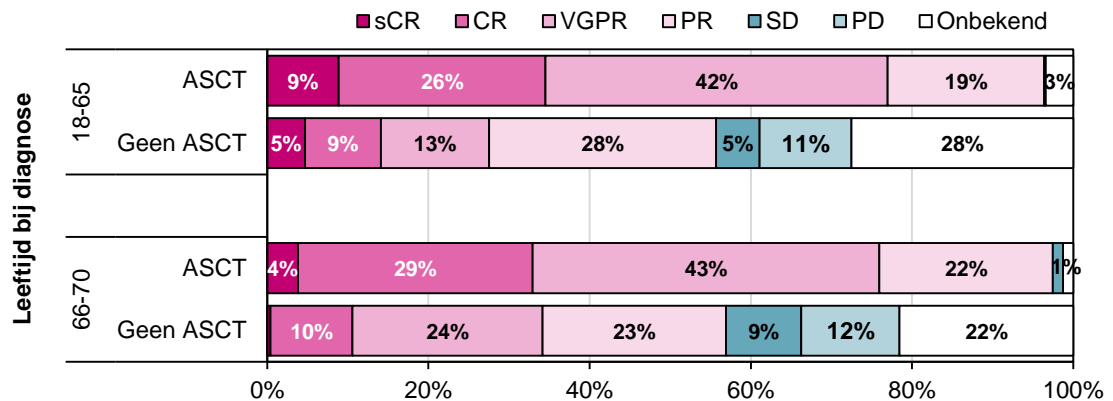
#### 5.4.1 Autologe stamceltransplantatie

In *Figuur 5.2* is een overzicht van de best behaalde respons weergegeven naar de toepassing van autologe stamceltransplantatie en leeftijd bij diagnose. Patiënten die een autologe stamceltransplantatie kregen, hadden bijna allemaal een PR of hoger als best behaalde respons (zie *Figuur 5.2*). Patiënten die geen autologe stamceltransplantatie kregen, hadden in iets meer dan de helft van de gevallen een PR of hoger als best behaalde respons (55% in de leeftijdscategorie 18-64 jaar en 57% in de leeftijdscategorie 66-70 jaar; zie *Figuur 5.2*).

Er waren geen verschillen wat betreft de responsuitkomsten tussen de twee leeftijdsgroepen, ongeacht of patiënten autologe stamceltransplantatie hadden ondergaan of niet.

Figuur 5.2

Percentage best bepaalde respons bij patiënten met symptomatische multipel myeloom in Nederland, naar de toepassing van autologe stamceltransplantatie en leeftijd bij diagnose, 2014 en 2015.



## 5.5 Studiedeelname

In het diagnosejaren 2014 en 2015 waren vier HOVON-studies beschikbaar voor patiënten met multipel myeloom, namelijk HOVON 95, 123, 126 en 131. Het zijn allemaal studies met betrekking tot eerstelijnsbehandeling bij multipel myeloom.

- HOVON 95 was beschikbaar voor deelname tot medio april 2014. De gehanteerde leeftijdsgrens was 18 tot en met 65 jaar.
- HOVON 123 stond open voor deelname vanaf medio januari 2014. De leeftijdsgrens voor deelname aan deze trial is 75 jaar of ouder.
- HOVON 126 stond open voor deelname vanaf november 2014 en is inmiddels gesloten. Deelname was mogelijk voor patiënten ouder dan 65 jaar of patiënten van 65 jaar of jonger die niet in aanmerking kwamen voor een autologe stamceltransplantatie.
- HOVON 131 stond open voor deelname vanaf oktober 2015 en is inmiddels gesloten. De gehanteerde leeftijdsgrens is 18 tot en met 65 jaar.

Voor het presenteren van uitkomsten over studiedeelname naar leeftijd is voor dit onderdeel gekozen voor een andere leeftijdsindeling als die die te vinden is in de rest van dit rapport. Het betreft hier een aanpassing in leeftijdsgrenzen voor de oudere groep (>65 jaar), namelijk 66-74 en  $\geq 75$  jaar (versus 66-70 en >70 jaar).

HOVON 95 stond van januari tot en met maart 2014 open voor patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar. In die periode werden 100 patiënten gediagnosticeerd in die leeftijdscategorie. De studiedeelname in deze specifieke periode was 37% (37 van de 100 patiënten).

De openstelling van HOVON 123 is in januari 2014 gestart en was gedurende 2014 en 2015 beschikbaar. In die periode werden 682 patiënten in de leeftijdscategorie  $\geq 75$  jaar gediagnosticeerd van wie 103 (15%) patiënten meededen aan HOVON 123.

Het aantal patiënten dat was gediagnosticeerd met multipel myeloom in de periode waarin HOVON 126 beschikbaar was en in aanmerking zou kunnen komen op basis van het leeftijdscriterium van deze studie, was 352. Van deze groep deden 33 patiënten mee aan HOVON 126 (9%).

De opvolger van HOVON 95 is de HOVON 131 die in een beperkt aantal centra is opengesteld. Deze studie is sinds oktober 2015 beschikbaar voor patiënten met multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar. Tussen oktober en december 2015 zijn 75 patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar met multipel myeloom gediagnosticeerd, van wie 4 patiënten in HOVON 131 zijn geïnccludeerd.

## 6 Nabeschoewing

Deze tweede landelijke rapportage over multipel myeloom betreft een update van de nulmeting die begin 2017 is gepresenteerd. In deze update is informatie over diagnostiek en eerstelijnsbehandeling uit diagnosejaar 2015 toegevoegd aan de informatie over diagnosejaar 2014.

De gestandaardiseerde incidentie van multipel myeloom is sinds 1989 gestaag gestegen in Nederland. Het is een ziekte die voornamelijk voorkomt bij mannen en ouderen. Onder de 50 jaar is de incidentie van multipel myeloom erg zeldzaam.

Stadiëring volgens ISS gaat uit van twee betrekkelijk simpele bepalingen, namelijk het serum- $\beta$ 2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte. Ondanks de perceptie dat het simpele bepalingen zijn, was stadiëring volgens ISS niet mogelijk bij 24% van de patiënten met multipel myeloom. Dit was in vrijwel alle gevallen toe te schrijven aan het niet bepalen van het serum- $\beta$ 2-microglobulinegehalte. Daarentegen werd het serumalbuminegehalte vaker bepaald dan het serum- $\beta$ 2-microglobulinegehalte. Uit eerder onderzoek op basis van de PHAROS-MM-registratie (2004-2011) bleek dat het serum- $\beta$ 2-microglobulinegehalte bij 37% van de patiënten met multipel myeloom niet werd bepaald<sup>10</sup>. Hoewel stadiëring volgens ISS geen richting geeft aan de therapiekeuze, is het wel belangrijk voor het schatten van de te verwachten prognose.

Het cytogenetisch onderzoek geeft evenmin richting aan de therapiekeuze, volgens de vigerende richtlijn in de periode waarop deze rapportage betrekking heeft. Wel is overduidelijk dat bepaalde cytogenetische afwijkingen - zoals t(4;14)(p16;q23), t(14;16)(q32;q23) en del(17p) - prognostisch van belang zijn. In Nederland werd cytogenetisch onderzoek bij slechts de helft van de patiënten met multipel myeloom uitgevoerd. Dat hangt samen met de leeftijd: hoe ouder een patiënt, hoe minder vaak cytogenetisch onderzoek plaatsvindt. Recentelijk is het ISS gereviseerd (R-ISS, 'Revised ISS'), en bevat naast het serum- $\beta$ 2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte twee additionele parameters, namelijk lactaat dehydrogenase en de drie bovengenoemde chromosomale afwijkingen<sup>21</sup>. Het R-ISS heeft een beter voorspellend vermogen dan het initiële systeem<sup>18</sup>. Vanaf diagnosejaar 2016 kunnen uitkomsten over R-ISS worden berekend, omdat de parameter LDH vanaf dat diagnosejaar in de NKR wordt vastgelegd. In de nabije toekomst zal cytogenetisch onderzoek een prominentere rol hebben in de risicoprofilering van multipel myeloom. Dit is al voorzichtig waarneembaar in de toename van het percentage uitgevoerde cytogenetische testen in diagnosejaar 2015 ten opzichte van diagnosejaar 2014 in het huidige rapport.

Ongeveer 80% van de patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kreeg inductietherapie als eerstelijnsbehandeling. Van deze groep kreeg ongeveer 20% geen autologe stamceltransplantatie, omdat zij waarschijnlijk 1) niet fit genoeg waren deze behandeling te volgen, 2) de consolidatie niet lukte óf 3) omdat de patiënten zelf afzagen van deze behandelingsoptie. Patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar werden minder intensief behandeld dan hun jongere tegenhangers, hoewel in 2015 een toename in het aantal patiënten die op deze wijze werd behandeld waarneembaar was. In deze groep kreeg ongeveer 25% inductietherapie.

Het is niet opmerkelijk dat patiënten in deze leeftijdscategorie minder intensief zijn behandeld ten opzichte van patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar. In de behandelrichtlijn van 2012 wordt namelijk geadviseerd dat MPV, MPT of RD de voorkeur heeft bij deze leeftijdscategorie. In de behandelrichtlijn van 2015 neemt de HOVON-MWG het standpunt in dat inductietherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie overwogen kan worden bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar<sup>14</sup>.

Behandeling met VCD was zowel in 2014 als in 2015 het meest toegepaste inductieschema bij patiënten met symptomatische multipel myeloom tot 70 jaar. Dit is conform de behandelrichtlijn van 2012<sup>13</sup>. Slechts

een klein aantal patiënten kreeg PAD als inductietherapie. PAD geeft meer therapiegerelateerde bijwerkingen<sup>22</sup> dan VCD of VTD, zo blijkt uit een gerandomiseerde studie. In de behandelrichtlijn van 2012 werd PAD aangeduid als een alternatief inductieschema<sup>13</sup>; in de richtlijn van 2015 (12) had PAD niet langer de voorkeur en in de zojuist verschenen update van de behandelrichtlijn (oktober 2017) geldt PAD zelfs niet meer als alternatief. De verwachting is dan ook dat het aantal patiënten dat PAD krijgt vanaf 2015 verder zal dalen.

Zowel in 2014 als in 2015 werd iets meer dan de helft van de patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie boven 70 jaar behandeld met MPV. Ongeveer 25% van de patiënten kreeg geen chemotherapeutische behandeling, de reden hiervoor is onbekend. Mogelijke verklaringen zijn de persoonlijke keuze van de patiënt (of arts), aanwezigheid van comorbiditeit(en) of gebrek aan fitheid van de patiënt (volgens WHO performance score) ten tijde van de diagnose. De WHO performance score was voor 56% van de patiënten niet vastgelegd in het medische dossier en daardoor niet traceerbaar door de NKR-datamanagers. De vraag of een aangepast MPV-schema voor (fragiele) patiënten met comorbiditeit(en) haalbaar is, is onderzocht in de HOVON 123.

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT) vormen de basis innovaties te realiseren op het gebied van diagnostiek en behandeling. Bevindingen die voortkomen uit RCT's (met name gerandomiseerde, gecontroleerde fase-3-studies) worden gebruikt om richtlijnen voor de dagelijkse klinische praktijk te ontwikkelen. De deelname van patiënten met multipel myeloom aan HOVON-studies was laag. Van de patiënten tot 66 jaar werd ongeveer 23% in studieverband behandeld, in de leeftijdscategorie 66-74 jaar was dat 13% en in de leeftijdscategorie  $\geq 75$  jaar was de deelname 13%. In 2014 en 2015 deed 15% van de patiënten die in aanmerking kwam voor deelname aan één van de genoemde studies op basis van leeftijds criterium, ook daadwerkelijk mee aan een klinische trial. In dit percentage is echter geen rekening gehouden met bijvoorbeeld de fitheid van de patiënt.

Het Hemato-oncologie register van de NKR is in Nederland de enige mogelijkheid om inzicht te krijgen in de groep patiënten die buiten studieverband zijn behandeld. Dit register biedt inzicht in de patiëntkarakteristieken, dagelijkse zorgpraktijk en uitkomsten van behandeling bij deze groep patiënten.

## 6.1 Vervolg

Gegevens over multipel myeloom uit het Hemato-oncologieregister van de NKR worden momenteel op regionaal niveau, na toestemming van de betrokken ziekenhuizen, gerapporteerd binnen regionale hematologische samenwerkingsverbanden in de vorm van regiorapportages. De inhoud wordt vastgesteld door IKNL en een aantal afgevaardigden (internist-hematologen) uit een regionaal hematologisch samenwerkingsverband, zodat de inhoud goed aansluit op specifieke vragen van zorgverleners binnen een regio. Het doel van de regiorapportages is verschillen tussen ziekenhuizen zichtbaar en bespreekbaar te maken met betrekking tot diagnostiek en (uitkomsten van) behandeling, inclusief eventuele regionale verschillen ten opzichte van de resultaten op landelijke niveau. Vervolgens kunnen regionaal afspraken worden gemaakt om verbeteringstrajecten in te zetten. Een regiorapportage lijkt - in ieder geval op dit moment - de meest effectieve manier van omgaan met NKR-data op regionaal niveau, omdat op deze manier verbeteracties binnen een regio kunnen worden ingezet. Het op deze wijze delen van data heeft een direct effect op de kwaliteitsverbetering van de zorg en als een versterkend neveneffect verdere stimulering van de regionale binding.

Vanwege het nog prille bestaan van het Hemato-oncologieregister van de NKR is het momenteel niet mogelijk om eventuele praktijkvariatie tussen de diverse regio's op relevante wijze te beargumenteren.

---

Daarom is er in dit rapport bewust voor gekozen resultaten ten aanzien van diagnostiek en behandeling niet te stratificeren naar regionaal niveau, om uiteenlopende interpretaties te voorkomen.

De impact van onderhavig rapport op de zorg voor patiënten met multipel myeloom kan in principe worden bepaald voor patiënten gediagnosticeerd vanaf 27 januari 2017 (de publicatiedatum van het eerste rapport). Desalniettemin kunnen verbeteringen (ten opzichte van diagnosejaar 2014 en 2015) reeds in het diagnosejaar 2016 op gang zijn gekomen. Om die reden kan dit geactualiseerde rapport als een nulmeting worden beschouwd.

De gegevens in dit rapport mogen gebruikt worden onder vermelding van:

“Bron: Hemato-oncologieregister van de NKR / Brink M et al. Multipel myeloom in Nederland, 2014 en 2015”.



## 7 Lijst met afkortingen

ASCT	Autologe stamceltransplantatie
BD	Bortezomib en dexamethason
CMP	Carfilzomib, melfalan en prednison
CR	Complete remissie
CRAB	'Calcium', 'Renal insufficiency', 'Anemia' en 'Bone disease'.
IACR	'International Association of Cancer Registries'
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
ISS	'International Staging System'
ITD	Ixazomib, thalidomide en dexamethason
LDH	Lactaat dehydrogenase
MGUS	Monoklonale gammopathie met onduidelijke betekenis
MP	Melfalan en prednison
MPV	Melfalan, prednison en bortezomib
MPT	Melfalan, prednison en thalidomide
MPR	Melfalan, prednison en lenalidomide
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
PAD	Bortezomib, doxorubicine en dexamethason
PD	Progressieve ziekte
PR	Partiële remissie
R-ISS	'Revised International Staging System'
Rd	Lenalidomide en dexamethason
sCR	Stringente complete remissie
SD	Stabiele ziekte
TAD	Thalidomide, doxorubicine en dexamethason
TD	Thalidomide en dexamethason
VAD	Vincristine, doxorubicine en dexamethason
VCD	Bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason
VGPR	Zeer goede partiële remissie
VTD	Bortezomib, thalidomide en dexamethason
VRD	Bortezomib, lenalidomide en dexamethason
WHO	'World Health Organization'

## 8 Referenties

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2011; **364**(11): 1046-1060. doi: 10.1056/NEJMra1011442
2. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ *et al.* Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *Jama* 1969; **208**(9): 1680-1685.
3. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986; **67**(5): 1298-1301.
4. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, Zagars G, Spitzer G, Jagannath S *et al.* High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987; **70**(3): 869-872.
5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P *et al.* Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 1999; **341**(21): 1565-1571. doi: 10.1056/NEJM199911183412102
6. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England journal of medicine* 2003; **348**(26): 2609-2617. doi: 10.1056/NEJMoa030288
7. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T *et al.* Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2005; **352**(24): 2487-2498. doi: 10.1056/NEJMoa043445
8. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B *et al.* Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; **106**(13): 4050-4053. doi: 10.1182/blood-2005-07-2817
9. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M *et al.* A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; **108**(10): 3458-3464. doi: 10.1182/blood-2006-04-015909
10. Blommestein HM, Verelst SG, de Groot S, Huijgens PC, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. *European journal of haematology* 2016; **96**(2): 198-208. doi: 10.1111/ejh.12571
11. Pelligra CG, Parikh K, Guo S, Chandler C, Mouro J, Abouzaid S *et al.* Cost-effectiveness of Pomalidomide, Carfilzomib, and Daratumumab for the Treatment of Patients with Heavily Pretreated Relapsed-refractory Multiple Myeloma in the United States. *Clinical therapeutics* 2017; **39**(10): 1986-2005 e1985. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.08.010
12. Ailawadhi S, Mikhael JR, LaPlant BR, Laumann KM, Kumar S, Roy V *et al.* Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial. *Leukemia* 2018; **32**(3): 719-728. doi: 10.1038/leu.2017.258
13. Zweegman S, Lokhorst HM, Levin MD, De Waal E, Bos GMJ, Kersten MJ *et al.* Richtlijnen behandeling multipel myeloom 2012. *Ned Tijdschr Hematol* 2012; **9**(8): 300-320.
14. Zweegman S, Lokhorst HM, Levin MD, de Waal E, Bos GMJ, Kersten MJ *et al.* Richtlijn behandeling multipel myeloom 2015. *Ned Tijdschr Hematol* 2015; **12**(8): 279-302.

15. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology* 2014; **15**(12): e538-548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
16. Dinmohamed AG, Brink M, Cardous – Ubbink MC, *et al.* Hemato-oncologieregister van de NKR: Het multipel myeloom (MM) in Nederland. 2014.
17. Dinmohamed AG, Huijgens PC, Brink M, *et al.* Het Nederlands Hemato-Oncologie Register: verleden, heden en toekomst. NTVH. 2017; jaargang 14:55-63.
18. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J *et al.* International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; **23**(15): 3412-3420. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242
19. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G *et al.* Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *British journal of haematology* 1998; **102**(5): 1115-1123.
20. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R *et al.* Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; **117**(18): 4691-4695. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487
21. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; **33**(26): 2863-2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267
22. Mai EK, Bertsch U, Durig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW *et al.* Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015; **29**(8): 1721-1729. doi: 10.1038/leu.2015.80

---

## Bijlagen

# B1 Best behaalde respons

Tabel 8.1 Percentage best behaalde respons op primaire behandeling bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose en het type chemotherapie, 2014-2015.

Leeftijd	Type chemotherapie	Best bepaalde respons														Totaal
		sCR		CR		VGPR		PR		SD		PD		Onbekend		
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
18-65	Inductietherapie	53	(9)	143	(24)	224	(38)	125	(21)	7	(1)	9	(2)	36	(6)	597
	BD	1	(2)	7	(12)	17	(30)	12	(21)	1	(2)	4	(7)	15	(26)	57
	MPV/MPT/MPR/Rd	0	-	0	-	4	(20)	7	(35)	1	(5)	4	(20)	4	(20)	20
66-70	Inductietherapie	4	(4)	25	(23)	38	(35)	27	(25)	3	(3)	3	(3)	8	(7)	108
	BD	0	-	6	(15)	12	(30)	6	(15)	3	(8)	3	(8)	10	(25)	40
	MPV/MPT/MPR/Rd	0	-	16	(10)	35	(22)	35	(22)	17	(11)	24	(15)	31	(20)	158
>70	Inductietherapie	0	-	0	-	3	(25)	3	(25)	2	(17)	0	-	4	(33)	12
	BD	0	-	2	(2)	19	(21)	18	(20)	11	(12)	10	(11)	31	(34)	91
	MPV/MPT/MPR/Rd	5	(1)	44	(9)	96	(19)	165	(32)	41	(8)	37	(7)	128	(25)	516