

Het multipel myeloom in Nederland, 2014-2017

Landelijk rapport van het hemato-
oncologieregister van de Nederlandse
Kankerregistratie

VERTROUWELIJK

VERTROUWELIJK

Het multipel myeloom in Nederland, 2014-2017

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
Drs. M. Plaisier	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
Dr. N.W.C.J. van de Donk	Internist-hematoloog en secretaris HOVON-MM-werkgroep	Vrije Universiteit Medisch Centrum
Prof. dr. N.M.A. Blijlevens	Internist-hematoloog en voorzitter NVvH	Radboudumc
Prof. dr. J.J. Cornelissen	Internist-hematoloog en voorzitter HOVON	Erasmus MC Kanker Instituut
Dr. E.F.M. Posthuma	Internist-hematoloog	Reinier de Graaf Gasthuis
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
M. de Ruijter	Verpleegkundig specialist hematologie en voorzitter V&VN tumorwerkgroep hematologie	Amsterdam UMC, locatie VUmc
Dr. O. Visser	Directeur Registratie	Integraal Kankercentrum Nederland
Dr. A.G. Dinmohamed	Postdoctoraal onderzoeker en voorzitter team hemato-oncologie	Integraal Kankercentrum Nederland

Inhoudsopgave

1	Inleiding	6
1.1	Achtergrond	6
1.2	Doelstelling van het landelijk rapport	6
1.3	Diagnosejaren 2014-2017	7
1.4	Meer achtergrondinformatie	7
2	Methoden	9
2.1	De Nederlandse Kankerregistratie	9
2.1.1	Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie	9
2.2	Patiëntselectie	10
2.2.1	Definitie van multipel myeloom	10
2.3	Statistische methoden	10
2.3.1	Incidentie	10
2.3.2	Beschrijvende statistiek	11
2.3.3	Overleving	11
2.4	Disclaimer	11
3	Epidemiologie	13
3.1	Incidentie	13
3.2	Relatieve overleving	14
4	Diagnostiek	16
4.1	Verdeling van het type multipel myeloom	16
4.2	Beenmergonderzoek	16
4.3	Myeloom-gerelateerde orgaanschade (CRAB-criteria)	17
4.4	Cytogenetisch onderzoek	17
4.5	Stadiumverdeling volgens (R-)ISS	18
4.5.1	Overall overleving volgens (R-)ISS	19
4.6	Andere diagnostische bevindingen	20
4.6.1	WHO-performance-score	20
5	Primaire behandeling van symptomatisch multipel myeloom	21
5.1	Primaire behandeling	21
5.2	Type eerstelijnschemotherapie	21
5.3	Autologe stamceltransplantatie	24
5.4	Best behaalde respons	24
5.4.1	Autologe stamceltransplantatie	25
5.5	Studiedeelname	26
6	Nabeschouwing	28
6.1	Vervolg	30
7	Lijst met afkortingen	31
8	Referenties	32

1 Inleiding

Dit landelijk rapport geeft inzicht in de geleverde zorg aan patiënten met multipel myeloom (MM). Het draagt bij aan de verdere verbetering van de kwaliteit van de diagnostiek en behandeling van multipel myeloom in Nederland. De gegevens in dit rapport bieden inzicht in de incidentie en overleving (kankerepidemiologie); diagnostische strategieën; primaire behandeling en de resultaten ervan; en de coherentie van beleid en impact van behandeladviezen die door de HOVON Myeloom Werkgroep (HOVON-MWG) zijn geformuleerd.

De gegevens zijn relevant voor zowel professionals binnen de hemato-oncologie (medisch specialisten, verpleegkundigen, verpleegkundig-specialisten, kwaliteits- en beleidsmedewerkers, onderzoekers en bestuurders van ziekenhuizen) als vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties.

1.1 Achtergrond

Multipel myeloom, in de volksmond beter bekend als de ziekte van Kahler, is een kankersoort die uitgaat van plasmacellen.¹ Het is een relatief zeldzame kankersoort, die verantwoordelijk is voor ongeveer 1% van alle kwaadaardige aandoeningen en circa 13% van alle hematologische kankersoorten. In Nederland wordt de diagnose multipel myeloom momenteel jaarlijks bij 1.100 tot 1.200 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 ziektebeloop van multipel myeloom is zeer heterogeen en afhankelijk van verschillende factoren zoals leeftijd, comorbiditeit en uitgebreidheid van de ziekte. Ondanks sterke verbeteringen op het gebied van diagnostiek en behandeling van multipel myeloom, is de ziekte niet te genezen. Patiënten werden tot het jaar 2000 voornamelijk behandeld met melfalan en prednison, al dan niet ondersteund met een autologe stamceltransplantatie.²⁻⁴ De komst van de middelen thalidomide⁵, bortezomib^{6,7} en lenalidomide^{8,9} heeft in het afgelopen decennium voor een paradigmaverschuiving gezorgd in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met multipel myeloom. De introductie van deze middelen bracht echter ook hogere kosten voor de behandeling met zich mee.¹⁰ Daarnaast ging de introductie gepaard met korte termijn bijwerkingen zoals polyneuropathie¹¹ en langere termijn effecten zoals het ontwikkelen van nieuwe primaire tumoren.¹² Daarnaast zijn nieuwe middelen geïntroduceerd zoals het derde generatie immuunmodulerend middel pomalidomide, de tweede generatie proteasoomremmers carfilzomib en ixazomib, de histonen deacetylase remmer panobinostat en de monoklonale antistoffen elotuzumab en daratumumab bij de behandeling van multipel myeloom patiënten met een recidief.^{13,14}

1.2 Doelstelling van het landelijk rapport

Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) kan als instrument worden gebruikt om richtlijnen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van multipel myeloom te toetsen ten aanzien van de dagelijkse praktijk en trends over tijd te kunnen weergegeven. 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.

Het doel van dit landelijk rapport is 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 en overleving (kankerepidemiologie).
- diagnostische strategieën.
- primaire behandeling en de resultaten ervan.
- coherentie van beleid en impact van behandeladviezen die door de HOVON-MWG zijn geformuleerd.

1.3 Diagnosejaren 2014-2017

In 2012 is een richtlijn voor de behandeling van multipel myeloom gepubliceerd namens de HOVON-MWG.¹⁵ In 2015¹⁶ en 2018¹⁷ is deze richtlijn herzien vanwege snelle ontwikkelingen op het gebied van behandelingen. Tevens zijn de diagnostische criteria voor multipel myeloom in 2014 geactualiseerd door de 'International Myeloma Working Group' (IMWG).¹⁸

Dit rapport is een update van het in juli 2019 verschenen rapport.¹⁹ In de huidige versie van het rapport is informatie over diagnosejaar 2017 toegevoegd en vergeleken met informatie van de diagnosejaren 2014-2016. In de diagnoseperiode 2014-2017 waren opvolgend de twee versies van de landelijke behandelrichtlijn MM geldend, de richtlijnversie uit 2012 en de richtlijnversie uit 2015. Beide versies zijn meegenomen in het huidige rapport. Tevens wordt terugkerend gerefereerd aan de laatst verschenen versie van het landelijk rapport over MM.

Aandachtspunten

In het rapport van 2019 over de diagnosejaren 2014 t/m 2016 kwam een aantal aandachtspunten naar voren. In deze rapportage wordt specifiek aandacht geschonken aan de hieronder genoemde aspecten. Hierbij is gekeken naar ontwikkelingen in diagnosejaar 2017 ten opzichte van de voorgaande jaren vanaf diagnosejaar 2014:

- inzet van cytogenetisch onderzoek bij diagnose voor adequatere prognosticatie, vooral bij patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar.
- stadiering bij diagnose volgens het 'International Staging System' (ISS) voor de diagnosejaren 2014 en 2015, in het bijzonder het bepalen van het serum- β 2-microglobulinegehalte.
- stadiering bij diagnose volgens het 'Revised ISS' (R-ISS) voor de diagnosejaren 2016 en 2017, in het bijzonder het bepalen van het lactaatdehydrogenasegehalte en het uitvoeren van cytogenetisch onderzoek.
- registratie van de WHO-performance-score bij diagnose.
- verschuiving van VCD naar VTD vanaf diagnosejaar 2016.
- overweging om een autologe stamceltransplantatie na inductietherapie in de eerstelijns aan te bieden aan patiënten in de leeftijdscategorie 66-70 jaar.
- deelname aan eerstelijns klinische studies.

1.4 Meer achtergrondinformatie

Meer informatie over multipel myeloom is te vinden op de websites van Hematon (www.hematon.nl) en Kanker.nl (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 (HOVON; www.hovon.nl) en de website van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH; www.hematologienederland.nl/hematline). HOVON houdt zich sinds 1985 bezig met het verbeteren en bevorderen van behandelingen voor volwassen patiënten met kwaadaardige aandoeningen van bloed en lymfeklierweefsel. NVvH functioneert als een coördinerende

en overkoepelende organisatie voor verenigingen werkzaam op de deelgebieden van de hematologie. De coördinerende functie bevordert de landelijke positie van de hematologie wat betreft patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek en voorkomt versnippering van de Nederlandse hematologie.

VERTROUWELIJK

2 Methoden

2.1 De Nederlandse Kankerregistratie

Sinds 1989 beschikt Nederland over een landelijk dekkende kankerregistratie, de NKR, 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 hiermee een belangrijke bron voor de NKR, mede omdat beenmergaspiraats bloedonderzoek niet zijn opgenomen in PALGA. Op basis van deze signaleringsbronnen wordt de volledigheid van de NKR geschat op ten minste 95%.^{20,21}

Gegevens met betrekking tot de geboortedatum, geslacht, datum van diagnose, stadium, morfologie, topografie 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 (World Health Organisation; 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 Basisregistratie Persoonsgegevens.

2.1.1 Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie

Omdat vanaf diagnosejaar 1989 alle nieuw gediagnosticeerde hematologische maligniteiten werden vastgelegd—en tot aan diagnosejaar 2014 nog geen uitgebreide, gedetailleerde informatie over de toegepaste diagnostische en therapeutische strategieën, uitkomsten van diagnostiek (waaronder het risicoprofiel) en uitkomsten van behandeling (zoals respons) werd verzameld—wordt de verzamelde informatie vanaf diagnosejaar 1989 met name gebruikt voor het kunnen weergeven van trends in (gestandaardiseerde) incidentie en overleving over tijd.

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 een aantal 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 NKR²¹. 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 IKNL-tumorteam hematologie: <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 hematologische kankersoort.

2.2 Patiëntselectie

In dit rapport zijn alle patiënten met een multipel myeloom (zowel asymptomatisch als symptomatisch) opgenomen die tussen 2014-2017 werden gediagnosticeerd in Nederland en die ten tijde van diagnose 18 jaar of ouder waren. In hoofdstuk 3 van het huidige rapport worden epidemiologische uitkomsten gepresenteerd waarbij trends over tijd zijn gebaseerd op de diagnoseperiode 1989-2017. In hoofdstukken 4 en 5 worden uitkomsten met betrekking tot diagnose en primaire behandeling gepresenteerd, gebaseerd op de diagnosejaren 2014 t/m 2017.

Patiënten met een solitair of extramedullair plasmacytoom werden uitgesloten. Bij deze patiënten wordt doorgaans een afwijkende behandelstrategie gevolgd. Patiënten met uitsluitend een monoklonale gammopathie met onduidelijke betekenis (MGUS) of primaire AL-amyloïdose maken geen onderdeel uit van de NKR. Deze ziektebeelden worden volgens de WHO-classificatie niet tot maligniteiten gerekend. Bij obductie ontdekte toevallsbevindingen in de diagnoseperiode 2014-2017 zijn uitgesloten (n = 2). Patiënten woonachtig in het buitenland ten tijde van de diagnose zijn niet 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.¹⁸ In dit rapport is gebruik gemaakt van geactualiseerde diagnostische IMWG-2014-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 μ 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 ≥ 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 ≥ 30 g/l, M-proteïne in het urine ≥ 500 mg/24 uur en/of klonale plasmacellen tussen 10-60% in het beenmerg en afwezigheid van CRAB-criteria, amyloïdose, serum vrije lichte keten ratio ≥ 100 of meer dan één focale laesie op MRI.

2.3 Statistische methoden

2.3.1 Incidentie

De jaarlijkse gestandaardiseerde incidentiecijfers zijn berekend met behulp van de bevolkingsgegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek als het aantal nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar. Deze cijfers zijn vervolgens gestandaardiseerd naar leeftijdsopbouw op basis van de Europese

standaardbevolking. Dit om een zuivere vergelijking te maken in verband met eventuele verschillende leeftijdsopbouw tussen Nederland en overige Europese landen.

In dit rapport staan tevens gestandaardiseerde incidentiecijfers vanaf 1989 gepresenteerd om incidentie over tijd inzichtelijk te maken. Hiervoor is gebruik gemaakt van '[Cijfers over Kanker](#)', een website die publiekelijk te raadplegen is voor cijfers over incidentie, prevalentie, sterfte en overleving naar type kanker, periode van en leeftijd bij diagnose, geslacht en stadium. De cijfers op deze website worden eenmaal per jaar geüpdatet. Zorgprofessionals die aanvullende informatie nodig hebben, kunnen cijfers op maat aanvragen bij IKNL conform de procedure 'gegevensaanvragen'. Kijk voor meer informatie op de [website van IKNL](#). Voor deze versie van de jaarrapportage is de website geraadpleegd in september 2019.

2.3.2 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 dan 0,05.

2.3.3 Overleving

In deze rapportage wordt naast overall survival (OS) ook 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.²² De relatieve overlevingscijfers zijn weergegeven vanaf 1989, het startjaar van de NKR. De relatieve overleving met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) is berekend voor de perioden 1989-2000, 2001-2007 en 2008-2017. Voor de indeling van deze drie perioden is gekozen vanwege de introductie van autologe stamceltransplantatie en nieuwe middelen voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom in Nederland. De relatieve overleving voor deze drie perioden zijn berekend voor vier leeftijdscategorieën 18-65, 66-70, 71-80 en ouder dan 80 jaar. De OS-cijfers zijn weergegeven vanaf 2014, het startjaar van het hemato-oncologieregister van de NKR en zijn berekend voor de perioden 2014-2015 en 2016-2017. Voor deze indeling is gekozen, omdat vanaf diagnosejaar 2016 het R-ISS stadium kon worden berekend.

De overlevingsduur is gedefinieerd als de tijd tussen de datum van diagnose van multipel myeloom en de datum van overlijden, de emigratiedatum of het einde van de studie (1 januari 2019), afhankelijk van wat het eerst optrad.

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:

- Brink M et al. Multipel myeloom in Nederland, 2014-2017. Landelijk rapport van het hematocologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2019.

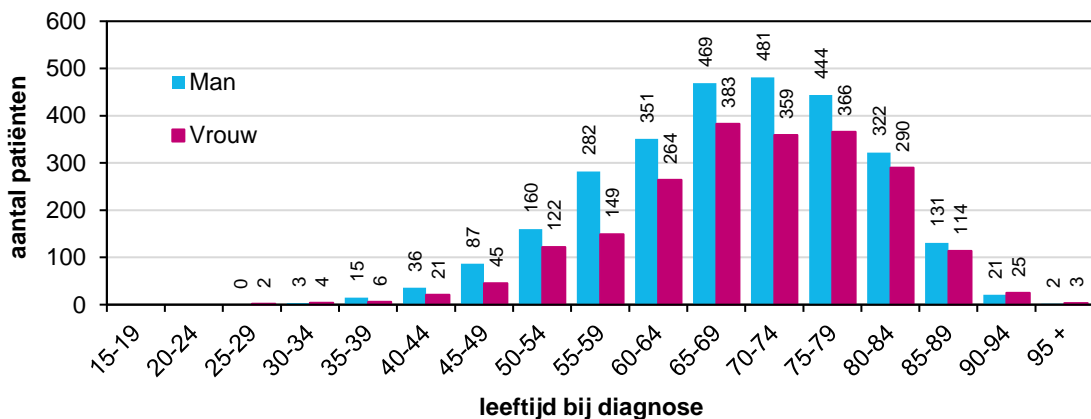
VERTROUWELIJK

3 Epidemiologie

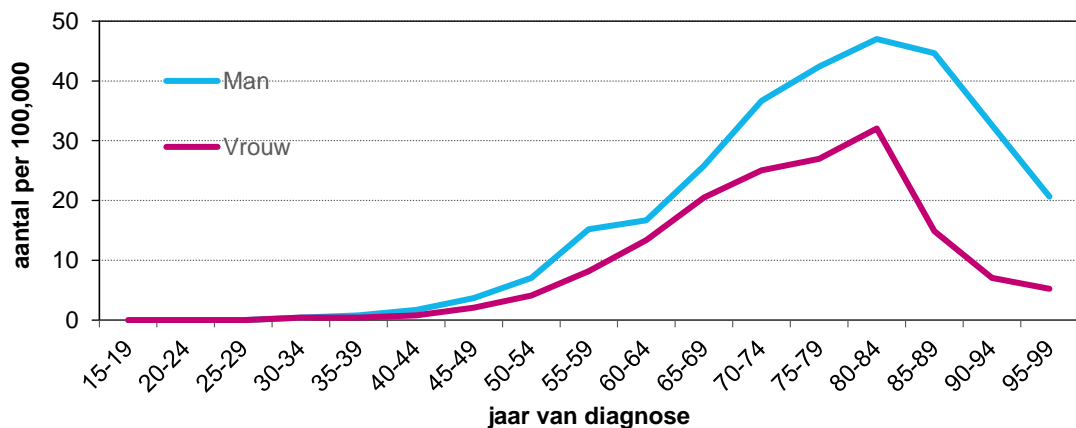
3.1 Incidentie

In de periode 2014-2017 kregen 4.957 mensen in Nederland de diagnose multipel myeloom. De mediane leeftijd bij diagnose was 70 jaar (spreiding, 27-96 jaar); 69 jaar voor mannen en 71 jaar voor vrouwen. De diagnose multipel myeloom werd vaker gesteld bij mannen (n = 2.803; 56,6%) dan bij vrouwen (n = 2.153; 43,4%). Dit is toe te schrijven aan de hogere incidentie bij mannen in vergelijking met vrouwen boven de 55 jaar (Figuur 3.1). Circa twee derde van de patiënten (n = 3.259; 65,7%) was bij diagnose 65 jaar of ouder, 1.557 patiënten (31,4%) was 76 jaar of ouder en 757 patiënten (15,3%) 81 jaar of ouder. De leeftijdsspecifieke incidentie in 2017 bij mannen en vrouwen is het hoogst in de leeftijdsgroep 80-84 jaar namelijk 47,0 en 32,0 per 100.000 personen, respectievelijk (Figuur 3.2). Het naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfer van multipel myeloom was 5,1 per 100.000 personen in 2017. Het incidentiecijfer is sinds 1989 gestaag gestegen voor zowel mannen als vrouwen (Figuur 3.3). Bij mannen steeg de incidentie van 5,1 in 1989 naar 6,1 per 100.000 personen in 2017 en bij vrouwen van 3,2 in 1989 naar 4,0 per 100.000 personen in 2017.

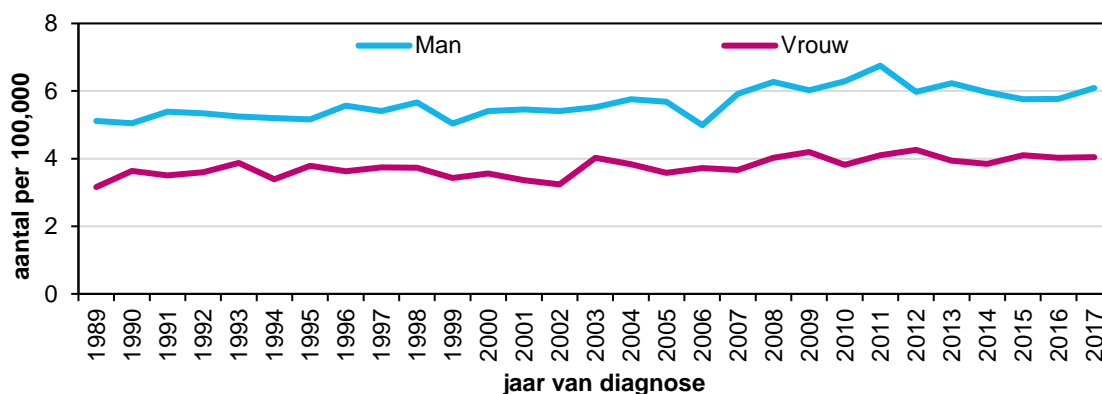
Figuur 3.1 Aantal nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom in Nederland naar geslacht en 5-jaars-leeftijdsgroepen, 2014-2017.



Figuur 3.2 Leeftijdsspecifieke incidentie van multipel myeloom in Nederland naar geslacht en 5-jaarsleeftijdsgroepen in 2017, per 100.000 inwoners.



Figuur 3.3 Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van multipel myeloom in Nederland naar geslacht en jaar van diagnose, per 100.000 inwoners, 1989-2017. Bron: www.cijfersoverkanker.nl



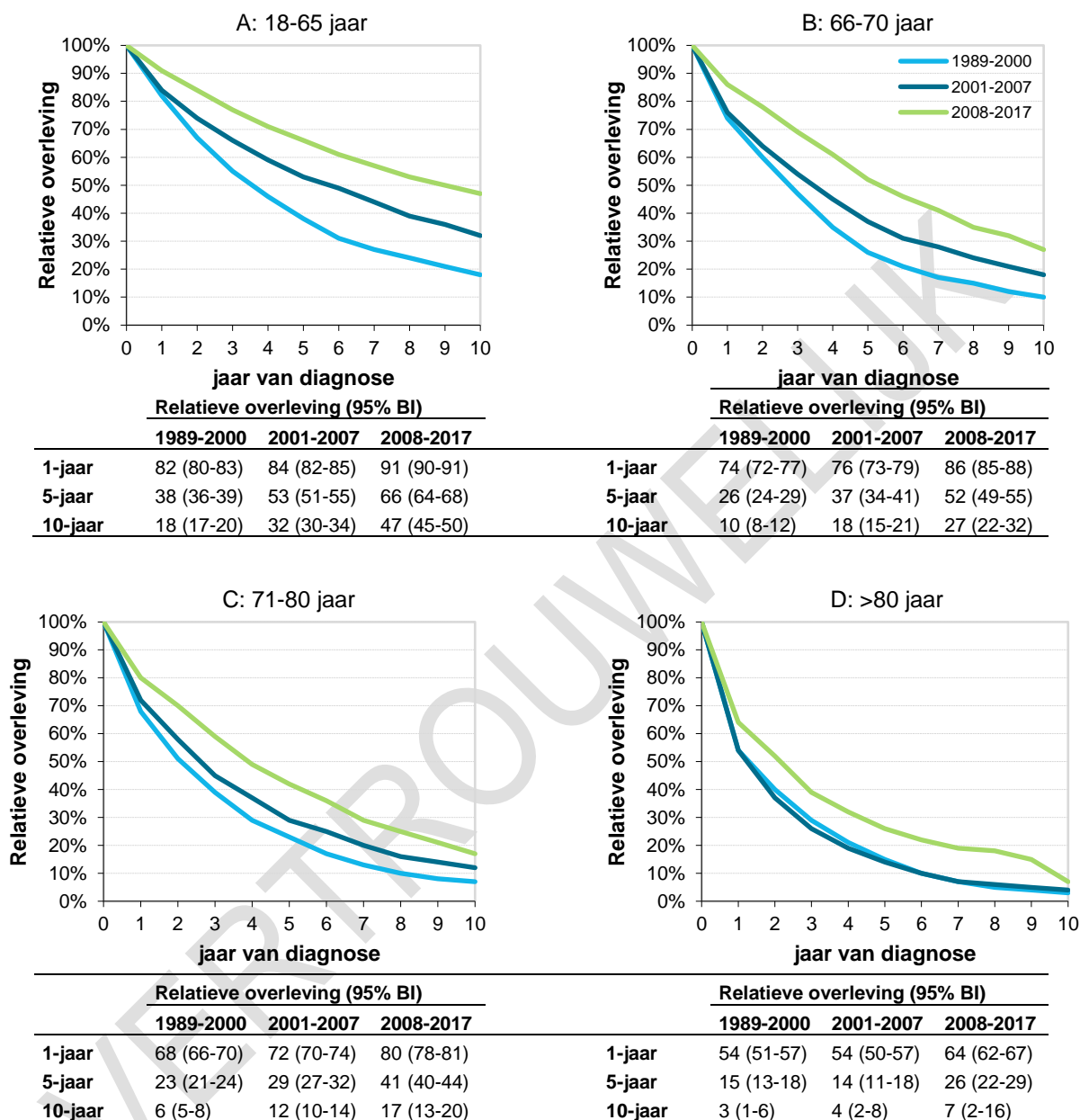
3.2 Relatieve overleving

De relatieve overleving van jonge patiënten (18-65 jaar) met multipel myeloom is over tijd gestegen (zie *Figuur 3.4A*). De 5-jaarsoverleving steeg in totaal met 28%, van 38% in 1989-2000 naar 66% in 2008-2017 en de 10-jaarsoverleving met 19%. Er is tevens een stijging bij de oudere patiënten (≥ 66 jaar) waarneembaar (zie *Figuur 3.4B-D*), hoewel in mindere mate dan bij de jongeren.

Verklaringen voor de toename van overleving bij patiënten met multipel myeloom over tijd zouden kunnen zijn de introductie van autologe stamceltransplantatie alsmede nieuwe middelen zoals lenalidomide, thalidomide en bortezomib in de primaire behandellijn bij patiënten met multipel myeloom in Nederland. Ook kan de introductie van autologe stamceltransplantatie bij patiënten tussen 66-70 jaar een toename in overleving geven, met name vanaf medio jaren '10. De verwachting is dat deze trend zich in de nabije toekomst zal voortzetten.

Figuur 3.4

Relatieve overlevingspercentages voor patiënten met multipel myeloom in de leeftijdscategorieën 18-65 jaar (A), 66-70 jaar (B), 71-80 jaar (C) en >80 jaar (D) in Nederland voor de perioden 1989-2000, 2001-2007 en 2008-2017.



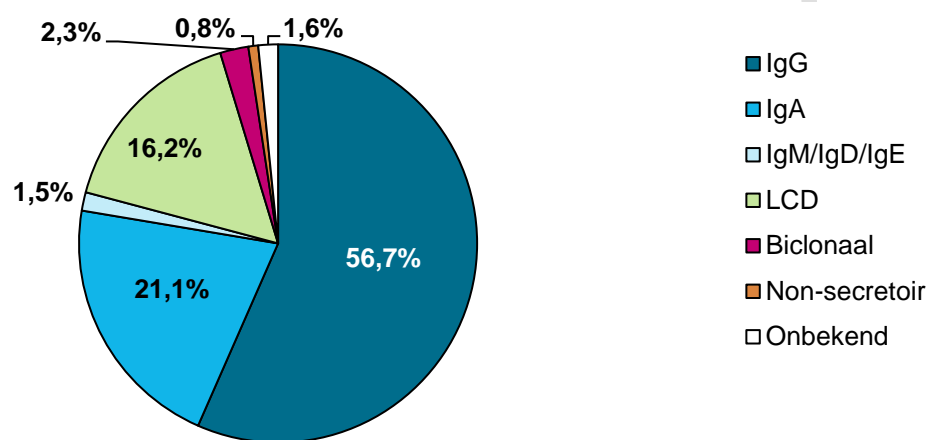
Afkorting: BI, betrouwbaarheidsinterval

4 Diagnostiek

4.1 Verdeling van het type multipel myeloom

In de periode 2014-2017 kreeg 14,7% (n = 730) van de 4.957 patiënten de diagnose asymptomatisch multipel myeloom. Bij de overige 4.227 patiënten (85,3%) werd de diagnose in de symptomatische fase gesteld. Het aandeel symptomatische patiënten met multipel myeloom bleef onveranderd tussen de vier diagnosejaren ($P=0,761$). De verdeling van het isotype van de M-proteïne voor asymptomatisch en symptomatisch multipel myeloom tezamen in 2014-2017 is weergegeven in *Figuur 4.1*.

Figuur 4.1 Verdeling van het isotype van M-proteïne in Nederland voor asymptomatisch en symptomatisch multipel myeloom, 2014-2017.



4.2 Beenmergonderzoek

Het beenmergonderzoek is de grondslag voor de diagnosestelling van multipel myeloom en met name van belang voor de bepaling van het percentage plasmacellen in het beenmergmonster (zowel in het beenmergbiopsie als het -aspiraats).¹⁸

In *Tabel 4.1* is het percentage plasmacellen in het beenmerg weergegeven bij patiënten met asymptomatische en symptomatische multipel myeloom. Het percentage plasmacellen in het beenmerg was onbekend bij 394 (7,9%) van de 4.957 patiënten. Er zat geen statistisch significant verschil in het aantal patiënten met een onbekend percentage plasmacellen tussen diagnosejaren 2014, 2015, 2016 en 2017 (9,3%, 6,9%, 7,4% en 8,2% respectievelijk; $P=0,416$). Van de symptomatische patiënten van wie het percentage plasmacellen bekend was, had 6,0% een percentage plasmacellen lager dan 10%; bij 61,0% van de patiënten lag het percentage tussen 11% en 59% en bij 33,0% op 60% of hoger. Van de asymptomatische patiënten had 4,0% een percentage plasmacellen lager dan 10% en 96,0% had een percentage tussen 11% en 59%.

Tabel 4.1 Percentage plasmacellen in het beenmerg bij patiënten met multipel myeloom in Nederland naar het type multipel myeloom, 2014-2017.

Type MM	% plasmacellen in het beenmerg											
	aantal bekend	aantal onbekend	totaal	% onbekend	min	25%	mediaan	75%	max	<10%	11-59%	60%
Symptomatisch	3.862	365	4.227	8,6	0	20	40	67	98	6,0	61,0	33,0
Asymptomatisch	701	29	730	4,0	0	13	20	30	58	4,0	96,0	0,0

Afkortingen: min, minimum; med, mediaan; max, maximum; MM, multipel myeloom.

4.3 Myeloom-gerelateerde orgaanschade (CRAB-criteria)

In Tabel 4.2 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 hypercalciëmie (verhoogd calcium ofwel kalkgehalte), de **R** voor nierinsufficiëntie, de **A** voor anemie en de **B** voor botziekte. Voor de diagnose van symptomatische multipel myeloom is het essentieel dat ook aan ten minste één CRAB-criterium moet worden voldaan.¹⁸

Tabel 4.2 Verdeling van de componenten van de CRAB-criteria bij patiënten met symptomatische multipel myeloom in Nederland, 2014-2017.

Parameters	Nee		Ja		Onbekend		Totaal
	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	
Hypercalciëmie*	3.417	80,8	705	16,7	105	2,5	4.957
Nierinsufficiëntie†	3.434	81,2	766	18,1	27	0,6	4.957
Anemie‡	2.825	66,8	1.398	33,1	4	0,1	4.957
≥1 botlaesies	956	22,6	3.089	73,1	182	4,3	4.957

* , serum calcium >2,75 mmol/L

† , serum creatinine >177 µmol/L

‡ , hemoglobine <6,2 mmol/L

Het hemoglobinegehalte is bij 0,1% van de patiënten onbekend en het serumcreatininegehalte bij 0,6% van de patiënten (zie Tabel 4.2). Voor het serumcalciumgehalte en het aantal botlaesies lagen deze percentages iets hoger (respectievelijk 2,5% en 4,3%). De meeste patiënten met een symptomatisch multipel myeloom hadden één of meer botlaesies bij diagnose (73,1%), gevolgd door anemie (33,1%), nierinsufficiëntie (18,1%) en hypercalciëmie (16,7%). Het percentage 'onbekend' voor de afzonderlijke CRAB-criteria verschilde niet tussen de diagnosejaren 2014, 2015, 2016 en 2017.

4.4 Cytogenetisch onderzoek

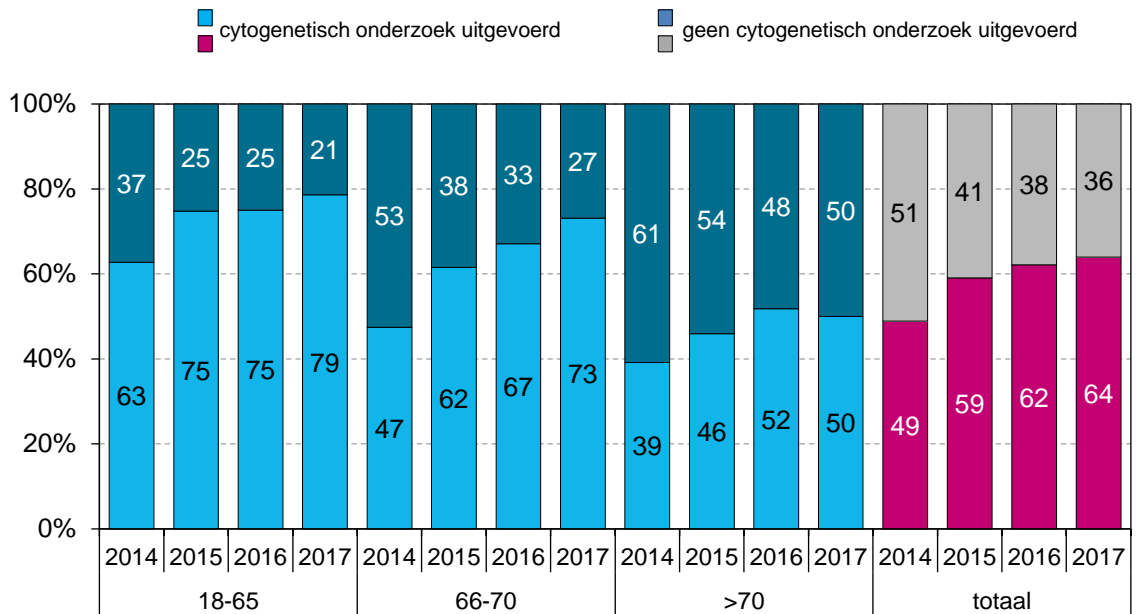
Bij multipel myeloom kunnen chromosoomafwijkingen aanwezig zijn in de plasmacellen. Onderzoek naar deze afwijkingen zijn van prognostisch belang voor patiënten met multipel myeloom.

Cytogenetisch onderzoek voorafgaand aan de start van de eerstelijnsbehandeling is in de periode 2014-2017 uitgevoerd bij 2.910 (58,7%) van de 4.957 patiënten met multipel myeloom. De toename in het aandeel verricht cytogenetisch onderzoek van 2014 naar 2017 was zichtbaar bij alle leeftijdsgroepen (Figuur 4.2), maar lijkt voor patiënten >70 jaar na 2016 te stagneren. In alle diagnosejaren werd een statistisch significante relatie met leeftijd gevonden: hoe ouder een patiënt, hoe minder vaak cytogenetisch onderzoek voorafgaand aan de start van de eerstelijnsbehandeling is gedaan ($P<0,001$). In de groep patiënten ouder dan 70 jaar werd bij patiënten tussen 75 en 79 jaar bij iets meer dan de helft (51,9%) cytogenetisch onderzoek uitgevoerd en bij patiënten van 80 jaar en ouder was dit 38,0%.

Bij patiënten met asymptomatisch multipel myeloom werd minder vaak cytogenetisch onderzoek uitgevoerd dan bij symptomatische multipel myeloom patiënten (53,2% versus 59,6%; $P=0,001$). Het aantal patiënten met asymptomatisch multipel myeloom bij wie cytogenetisch onderzoek werd uitgevoerd, steeg van 68 patiënten (40,7%) in 2014 naar 109 patiënten (56,5%) in 2017 ($P=0,004$). Een stijging was tevens te zien bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom; het aantal patiënten bij wie cytogenetisch onderzoek was uitgevoerd, steeg van 513 patiënten (50,2%) in 2014 naar 722 patiënten (65,3%) in 2017 ($P<0,001$).

Figuur 4.2

Toepassing van cytogenetisch onderzoek bij patiënten met multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose, 2014-2017.



4.5 Stadiumverdeling volgens (R-)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.²³ Dit systeem gaat uit van twee parameters, namelijk het serum- β 2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte. Aan de hand van deze parameters kan er onderscheid worden gemaakt in drie risicogroepen, namelijk ISS-stadium I t/m III. Hoe hoger het stadium, des te ongunstiger het ziektebeloop.

- ISS-stadium I omvat patiënten met een serum- β 2-microglobuline-gehalte van minder dan 3,5 mg/L en serumalbuminegehalte van 35 g/L
- ISS-stadium II omvat patiënten die niet te categoriseren zijn onder ISS-stadium I of III
- ISS-stadium III omvat patiënten met een serum- β 2-microglobulinegehalte van meer dan 5,5 mg/L, ongeacht de gehalte van serumalbumine.

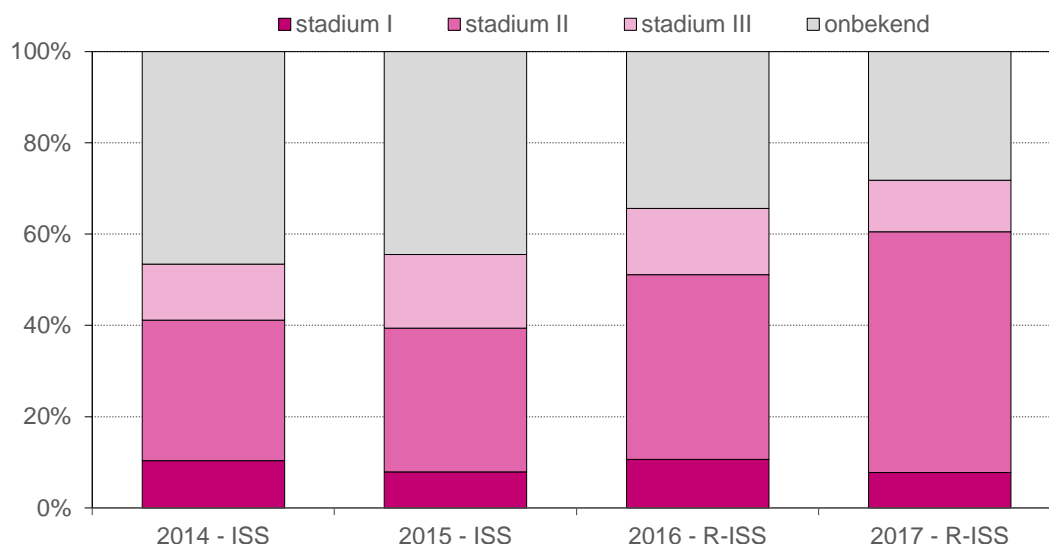
Sinds 2015 wordt de gereviseerde ISS (R-ISS, 'Revised ISS') in de dagelijkse multidisciplinaire zorg voor patiënten met MM in Nederland gebruikt en heeft de ISS vervangen. De R-ISS bevat naast het serum- β 2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte twee additionele parameters namelijk lactaat dehydrogenase (LDH) en drie hoog-risico chromosomale afwijkingen, te weten: del(17p), t(4;14) en t(14;16).²⁴ Het R-ISS heeft een beter voorspellend vermogen dan het initiële systeem en onderscheidt drie risicogroepen, namelijk R-ISS-stadium I tot en met III²⁵ en ook hier geldt dat hoe hoger het stadium is, hoe ongunstiger het ziektebeloop.

- R-ISS-stadium I: omvat patiënten met een ISS-stadium I, normaal LDH-gehalte en standaard-risico cytogenetische afwijkingen
- R-ISS-stadium II: omvat patiënten die niet te categoriseren zijn onder R-ISS-stadium I of II
- R-ISS-stadium III: omvat patiënten met ISS-stadium III, verhoogd LDH-gehalte en hoog-risico cytogenetische afwijkingen.

De R-ISS kan vanaf diagnosejaar 2016 worden berekend, omdat vanaf dat jaar de parameter LDH in het hemato-oncologieregister wordt vastgelegd.

Figuur 4.3

Verdeling van de (R-)ISS bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in Nederland over tijd, 2014-2017.



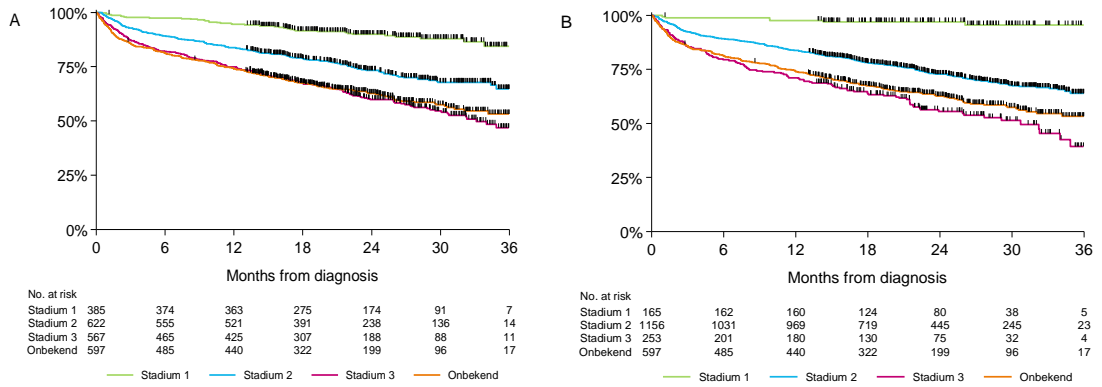
Van de 2.054 patiënten met symptomatisch multipel myeloom in 2014 en 2015 kon voor 488 (23,8%) geen ISS-stadium worden berekend (Figuur 4.3), omdat voor 444 patiënten (21,6%) het serum- β 2-microglobulinegehalte niet was bepaald en voor 80 patiënten (3,9%) het serumalbuminegehalte niet. Een klein deel van deze patiënten heeft zowel een niet bepaald serum- β 2-microglobulinegehalte als een niet bepaald serumalbuminegehalte. Voor de overige patiënten gediagnosticeerd in 2014-2015 was de verdeling voor ISS-stadium als volgt: 373 patiënten (18,2%) hadden ISS stadium 1, 578 (28,1%) stadium 2 en 615 (29,9%) stadium 3.

In de periode 2016-2017 hadden 165 patiënten (7,8%) van de 2.173 symptomatisch multipel myeloom patiënten een R-ISS stadium 1, 1.157 patiënten (53,3%) een stadium 2 en 253 (11,6%) een stadium 3. Voor de overige 597 patiënten (27,5%) kon geen R-ISS-stadium worden berekend, omdat serum- β 2-microglobulinegehalte voor 504 patiënten (23,2%) niet was bepaald, -albuminegehalte voor 69 patiënten (3,2%) niet was bepaald, het cytogenetisch onderzoek niet was gedaan bij 309 patiënten (14,2%) en het LDH-gehalte niet was bepaald bij 69 patiënten (3,2%). Net als bij ISS geldt ook hier dat geen prognose volgens het R-ISS kan worden afgegeven indien één van de parameters niet is bepaald.

4.5.1 Overall overleving volgens (R-)ISS

In *Figuur 4.4* staat de OS naar (R-)ISS voor patiënten met symptomatisch MM gepresenteerd. De 3-jaar OS van patiënten met ISS stadium 1 is 82%, van patiënten met een ISS stadium 2 63% en patiënten met een ISS stadium 3 48%. De 3-jaar OS van patiënten met R-ISS stadium 1 is 95%, van patiënten met R-ISS stadium 2 64% en van patiënten met R-ISS stadium 3 39%. De R-ISS stadium indeling lijkt een beter onderscheidend vermogen te hebben dan het initiële ISS systeem. Echter, omdat meer parameters moeten worden bepaald om een R-ISS te kunnen berekenen, dient zich hier wel de noodzaak alle parameters te bepalen zodat patiënten met een symptomatisch MM kunnen worden geïnformeerd over hun prognose.

Figuur 4.4 Overall survival voor patiënten met een symptomatisch myeloom naar ISS stadium (A) en naar R-ISS stadium (B) in Nederland voor de diagnoseperiode 2016-2017.



4.6 Andere diagnostische bevindingen

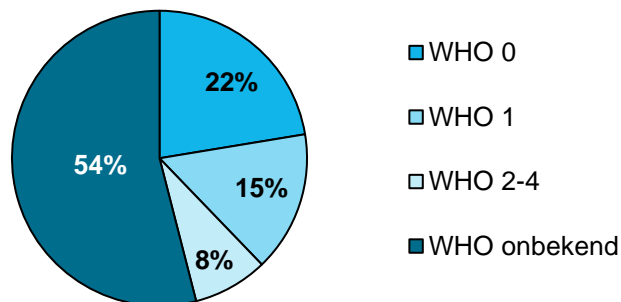
4.6.1 WHO-performance-score

De 'Eastern Cooperative Oncology Group' (ECOG)-score, ook wel WHO-performance-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 2.675 (54,07%) van de 4.957 patiënten met multipel myeloom was de WHO-performance-score ten tijde van de diagnose niet terug te vinden in het medisch dossier (Figuur 4.5). Het percentage patiënten met een onbekende WHO-performance-score in de periode 2014-2017 is 54% met het laagste percentage in 2016, namelijk 50%. 56%, daalde in 2016 naar 50% in 2017 54% .

Figuur 4.5 Verdeling van de WHO-score bij patiënten met multipel myeloom in Nederland, 2014-2017.



5 Primaire behandeling van symptomatisch multipel myeloom

5.1 Primaire behandeling

In de behandelrichtlijn uit 2012 adviseert de HOVON-MWG inductietherapie, gevolgd door een autologe stamceltransplantatie, als initiële behandeling van patiënten tussen 18 en 65 jaar met symptomatisch multipel myeloom. De inductietherapie bestaat uit een bortezomib-bevattend regime.¹⁵ De standaardinductie bestaat uit bortezomib / cyclofosfamide / dexamethason (VCD) of als alternatief bortezomib / doxorubicine / dexamethason (PAD). Bij patiënten van 66 jaar en ouder die vanwege hun leeftijd of co-morbiditeiten niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie, 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 als patiënten bij diagnose reeds graad 3 of 4 polyneuropathie hebben. In de herziene richtlijn van 2015 adviseert de HOVON-MWG als standaard inductietherapie bortezomib / thalidomide / dexamethason (VTD) en als alternatief VCD.¹⁶ PAD verdient volgens de herziene richtlijn niet langer de voorkeur.

Informatie over de primaire behandeling was beschikbaar voor alle patiënten. In dit rapport heeft primaire behandeling betrekking op 4.227 patiënten met symptomatisch multipel myeloom. Patiënten met symptomatisch myeloom zijn ingedeeld in de drie leeftijdscategorieën: 18-65 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 behandelrichtlijn uit 2015 aangeeft dat inductietherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie kan worden overwogen bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in deze leeftijdscategorie.¹⁶ Gegevens in dit rapport ten aanzien van de eerstelijnsbehandeling in de periode 2014-2015 dienen geïnterpreteerd te worden in de context van de behandelrichtlijn uit 2012. Resultaten ten aanzien van de eerstelijnsbehandeling in de periode 2016-2017 dienen te worden geïnterpreteerd in de context van de behandelrichtlijn uit december 2015.

Een overzicht van de toegepaste eerstelijnsbehandeling bij multipel myeloom naar leeftijd van diagnose en diagnosejaar 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

18-65 jaar

De meeste patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kregen VCD (46,8%), gevolgd door VTD (29,4%), BD (7,2%) en PAD (3,1%). De combinaties MPV (2,2%), CTD (1,2%), Rd (0,8%), TAD (0,1%), TD (0,1%), ITD (0,1%) en MPT (0,1%) werden nauwelijks toegepast (zie *Tabel 5.1*). Patiënten in deze leeftijdsgroep kregen in 2017 minder vaak VCD vergeleken met 2014-2016 (13,2% versus 70,6% in 2014, 71,3% in 2015 en 30,5% in 2016). Daarentegen kregen patiënten in deze leeftijdsgroep vaker VTD in 2017 vergeleken met 2014, 2015 en 2016 (69,7% versus 0,0%, 3,6% en 45,8, respectievelijk).

66-70 jaar

Patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar werden anders behandeld dan jongere patiënten met dezelfde diagnose (*Tabel 5.1*). Behandeling met MPV (32,7%) domineerde in deze groep, gevolgd door VCD (23,3%), VTD (14,5%) en BD (10,7%). Hier lijkt echter een kentering gaande, aangezien in 2016 en 2017 minder patiënten met MPV werden behandeld vergeleken met 2014 en 2015 (51,1% in 2014 naar 26,1% in 2017) en meer patiënten met VTD (0,0% in 2014 naar 33,9% in 2017).

Ouder dan 70 jaar

Ongeveer de helft van de patiënten ouder dan 70 jaar met symptomatisch multipel myeloom kreeg MPV. Echter, het jaarlijkse percentage patiënten met MPV neemt af (52,0% in 2014 naar 45,8% in 2017) en is een stijging te zien in het jaarlijkse percentage patiënten met Rd (2,1% in 2014 naar 11,9% in 2017). Voorts kregen patiënten in deze leeftijdscategorie vaker geen behandeling (25,7%) dan patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar (8,6%) en 66-70 jaar (7,7%; zie Tabel 5.1). De meest voorkomende redenen dat patiënten ouder dan 70 jaar niet werden behandeld, waren weigering door de patiënt zelf (n = 108), een slechte functionele status (n = 93), een korte levensverwachting (n = 25) en de aanwezigheid van één of meerdere co-morbiditeiten (n = 25). Over de vier diagnosejaren kreeg ruim 10% BD en werd intensieve therapie met VCD of VTD slechts aan 25 van de 1.977 patiënten met symptomatisch multipel myeloom gegeven.

Tabel 5.1

Aantal patiënten met symptomatisch multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose en type eerstelijnsbehandeling, 2014-2017.

Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
	18-65 jaar		66-70 jaar		>70 jaar		N	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
Geen								
2014	32	(8,8)	15	(8,2)	125	(26,3)	172	(16,9)
2015	35	(9,2)	12	(7,0)	127	(26,8)	174	(16,8)
2016	36	(9,8)	17	(9,2)	136	(26,4)	189	(17,7)
2017	25	(6,9)	26	(11,3)	120	(23,4)	171	(15,5)
Totaal	128	(8,6)	70	(7,7)	508	(25,7)	706	(16,7)
VCD								
2014	257	(70,6)	38	(20,9)	5	(1,1)	300	(29,4)
2015	276	(71,3)	60	(35,1)	6	(1,3)	342	(33,1)
2016	112	(30,5)	60	(32,4)	2	(0,4)	174	(16,3)
2017	48	(13,2)	21	(9,1)	3	(0,6)	72	(6,5)
Totaal	693	(46,8)	179	(23,3)	16	(0,8)	888	(21,0)
VTD								
2014	0	-	0	-	2	(0,4)	2	(0,2)
2015	14	(3,6)	3	(1,8)	0	-	17	(1,7)
2016	168	(45,8)	30	(16,2)	4	(0,8)	202	(18,9)
2017	253	(69,7)	78	(33,9)	3	(0,6)	334	(30,2)
Totaal	435	(29,4)	111	(14,5)	9	(0,5)	555	(13,1)
BD								
2014	30	(8,2)	24	(13,2)	51	(10,7)	105	(10,3)
2015	27	(7,0)	19	(11,1)	46	(9,7)	92	(8,9)
2016	25	(6,8)	14	(7,8)	60	(11,7)	99	(9,3)
2017	25	(6,9)	25	(10,9)	59	(11,5)	109	(9,9)
Totaal	107	(7,2)	82	(10,7)	216	(10,9)	405	(9,6)
MPV								
2014	11	(3,0)	92	(50,6)	247	(52,0)	350	(34,3)
2015	6	(1,6)	52	(30,4)	233	(49,2)	291	(28,2)
2016	10	(2,7)	47	(25,4)	246	(47,8)	303	(28,4)
2017	6	(1,7)	60	(26,1)	235	(45,8)	301	(27,2)
Totaal	33	(2,2)	251	(32,7)	961	(48,6)	1245	(29,5)
MPT								
2014	0	-	3	(1,7)	14	(3,0)	17	(1,7)
2015	1	(0,3)	2	(1,2)	8	(1,7)	11	(1,1)
2016	0	-	0	-	5	(1,0)	5	(0,5)
2017	0	-	2	(0,9)	4	(0,8)	6	(0,5)
Totaal	1	(0,1)	7	(0,9)	31	(1,6)	39	(0,9)
MPR								
2014	0	-	0	-	2	(0,4)	2	(0,2)
2015	0	-	0	-	2	(0,4)	2	(0,2)
2016	0	-	0	-	2	(0,4)	2	(0,2)
2017	0	-	0	-	1	(0,2)	1	(0,1)
Totaal	0	-	0	-	7	(0,4)	7	(0,2)
Rd								
2014	2	(0,6)	4	(2,2)	10	(2,1)	16	(1,6)
2015	2	(0,5)	6	(3,5)	17	(3,6)	25	(2,4)
2016	5	(1,4)	6	(3,2)	45	(8,7)	56	(5,3)
2017	3	(0,8)	14	(6,1)	61	(11,9)	78	(7,1)
Totaal	12	(0,8)	30	(3,9)	133	(6,7)	175	(4,1)
PAD								
2014	30	(8,2)	4	(2,2)	0	-	34	(3,3)

Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
	18-65 jaar		66-70 jaar		>70 jaar		N	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
2015	14	(3,6)	4	(2,3)	0	-	18	(1,7)
2016	2	(0,5)	0	-	0	-	2	(0,2)
2017	0	-	0	-	0	-	0	-
Totaal	46	(3,1)	8	(1,0)	0	-	54	(1,3)
TAD								
2014	2	(0,6)	0	-	0	-	2	(0,2)
2015	0	-	0	-	0	-	0	-
2016	0	-	0	-	0	-	0	-
2017	0	-	0	-	0	-	0	-
Totaal	2	(0,1)	0	-	0	-	2	(0,1)
ITD								
2014	0	-	0	-	1	(0,2)	1	(0,1)
2015	1	(0,3)	12	(7,0)	23	(4,9)	36	(3,5)
2016	0	-	7	(3,8)	7	(1,4)	14	(1,3)
2017	0	-	0	-	0	-	0	-
Totaal	1	(0,1)	19	(2,5)	31	(1,6)	51	(1,2)
CMP								
2014	0	-	2	(1,1)	1	(0,2)	3	(0,3)
2015	0	-	0	-	0	-	0	-
2016	0	-	0	-	0	-	0	-
2017	0	-	0	-	0	-	0	-
Totaal	0	-	2	(0,3)	1	(0,1)	3	(0,1)
TD/TP								
2014	0	-	0	-	1	(0,2)	1	(0,1)
2015	0	-	0	-	2	(0,4)	2	(0,2)
2016	1	(0,3)	0	-	0	-	1	(0,1)
2017	0	-	1	(0,4)	1	(0,2)	2	(0,2)
Totaal	1	(0,1)	1	(0,1)	4	(0,2)	6	(0,1)
CTD								
2014	0	-	0	-	0	-	0	-
2015	12	(3,1)	0	-	0	-	12	(1,2)
2016	6	(1,6)	0	-	0	-	6	(0,6)
2017	0	-	0	-	0	-	0	-
Totaal	18	(1,2)	0	-	0	-	18	(0,4)
VRD								
2014	0	-	0	-	0	-	0	-
2015	0	-	0	-	0	-	0	-
2016	1	(0,3)	0	-	0	-	1	(0,1)
2017	3	(0,8)	3	(1,3)	2	(0,4)	8	(0,7)
Totaal	4	(0,3)	3	(0,4)	2	(0,1)	9	(0,2)
CD/CP								
2014	0	-	0	-	0	-	0	-
2015	0	-	0	-	2	(0,4)	2	(0,2)
2016	0	-	0	-	1	(0,2)	1	(0,1)
2017	0	-	0	-	1	(0,2)	1	(0,1)
Totaal	0	-	0	-	4	(0,2)	4	(0,1)
Melfalan								
2014	0	-	0	-	15	(3,2)	15	(1,5)
2015	0	-	1	(0,6)	6	(1,3)	7	(0,7)
2016	1	(0,3)	0	-	5	(1,0)	6	(0,6)
2017	0	-	0	-	3	(0,6)	3	(0,3)
Totaal	1	(0,1)	1	(0,1)	29	(1,5)	31	(0,7)
Anders								
2014	0	-	0	-	1	(0,2)	1	(0,1)
2015	0	-	0	-	2	(0,4)	2	(0,2)
2016	0	-	4	(2,2)	2	(0,4)	6	(0,6)
2017	0	-	0	-	20	(3,9)	20	(1,8)
Totaal	0	-	4	(0,5)	25	(1,3)	29	(0,7)
Totaal								
2014	364	(100)	182	(100)	475	(100)	1.021	(100)
2015	388	(100)	171	(100)	474	(100)	1.033	(100)
2016	367	(100)	185	(100)	515	(100)	1.067	(100)
2017	363	(100)	230	(100)	513	(100)	1.106	(100)
Totaal	1.482	(100)	768	(100)	1.977	(100)	3.055	(100)

5.3 Autologe stamceltransplantatie

In totaal kregen 1.284 (36,8%) van de 3.493 patiënten met symptomatisch multipel myeloom een autologe stamceltransplantatie; van de patiënten ≤ 70 jaar kreeg 62,6% een autologe stamceltransplantatie. De mediane leeftijd bij diagnose van patiënten die een autologe stamceltransplantatie kregen, was 60 jaar met een interkwartielafstand van 54 tot 64 jaar. De jongste patiënt was 27 jaar en de oudste patiënt was 71 jaar.

Van de 1.354 patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kregen 1.066 patiënten (78,7%) een autologe stamceltransplantatie. Voor patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar was dit 216 (31,1%) van de 694 patiënten. Twee patiënten ouder dan 70 jaar kregen een autologe stamceltransplantatie.

Het percentage patiënten van 70 jaar of jonger dat autologe stamceltransplantatie kreeg, is in 2015 gestegen naar 65,0% ten opzichte van 57,5% in 2014 en is daarna ongeveer gelijk gebleven (2016; 65,6% en 2017; 62,2%). De stijging van 2014 naar 2015 van het aantal gegeven autologe stamceltransplantatie is met name toe te schrijven aan de patiëntengroep met de leeftijd 66-70 jaar; in 2014 kreeg 18,6% van de patiënten in deze leeftijdsgroep een autologe stamceltransplantatie en in 2015 30,8%. In 2016 steeg het percentage patiënten in deze leeftijdscategorie dat een autologe stamceltransplantatie kreeg verder naar 38,4% en bleef het nagenoeg gelijk in 2017 (35,8%). Het percentage patiënten in de leeftijdsgroep 18-65 jaar dat een autologe stamceltransplantatie kreeg, is ongeveer gelijk in 2014, 2015, 2016 en 2017 (respectievelijk 77,1%, 80,5%, 79,2% en 78,1%).

In totaal kregen 1.014 (95,1%) van de 1.066 patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar een autologe stamceltransplantatie na inductietherapie, gedefinieerd als een behandeling met VCD, VTD, PAD, TAD of CTD. De overige 52 patiënten (4,9%) kregen een autologe stamceltransplantatie na BD (n = 49), MPV (n = 1), Rd (n = 1) of TD (n = 1). In de leeftijdscategorie 66-70 jaar kregen 198 (91,7%) van de 216 patiënten een autologe stamceltransplantatie na inductietherapie. Achttien patiënten die een autologe stamceltransplantatie kregen, kregen dit na BD (n = 13), MPV (n = 2) of 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.²⁵ Deze zijn aangepast aan de responscriteria van de IMWG.²⁶ Dit zijn de responsuitkomsten:

- CR complete remissie (inclusief stringent 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.²⁵ In het hemato-oncologieregister van de NKR wordt niet vastgelegd of de responsbepaling is gebaseerd op beenmergonderzoek om een geobserveerde (s)CR te kunnen bevestigen.

In *Tabel 5.2* is het percentage best behaalde respons weergegeven naar leeftijd bij diagnose en het type chemotherapie. In deze figuur is het type behandeling verdeeld in drie groepen op basis van leeftijd-gestuurde behandeling: 1) inductietherapie, 2) BD en 3) MPV, MPT, MPR of Rd. De modaliteiten ITD, carfilzomib / melfalan / prednison (CMP), thalidomide / dexamethason (TD) en uitsluitend behandeling met melfalan zijn niet weergegeven vanwege de geringe aantallen.

In de leeftijdscategorieën 18-65 jaar en 66-70 jaar hadden respectievelijk 88,6% en 85,7% van de patiënten die inductietherapie kregen 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 65,4%, 57,3% en 44,4% 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 52,2% en 58,0% 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 = 46). Van deze patiënten had 52,2% een PR of hoger als best behaalde respons.

Tabel 5.2

Percentage best behaalde respons op primaire behandeling bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose en het type behandeling, 2014-2017.

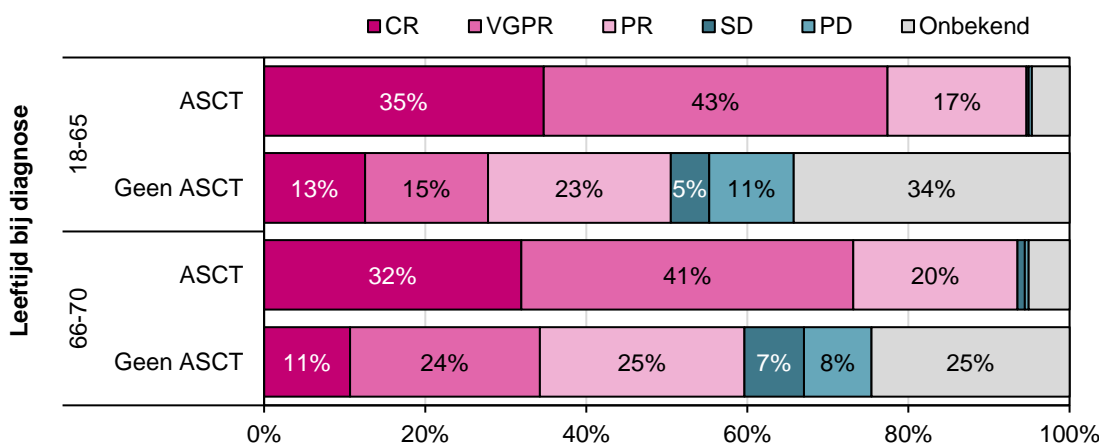
Leeftijd	Type behandeling	CR		VGPR		PR		SD		PD		Onbekend		
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
18-65	Inductietherapie	387	(32,3)	456	(38,1)	219	(18,3)	12	(1,0)	22	(1,8)	102	(8,5)	1.198
	BD	18	(16,8)	34	(31,8)	18	(16,8)	3	(2,8)	6	(5,6)	28	(26,2)	107
	MPV/MPT/MPR/Rd	1	(2,2)	10	(21,7)	13	(28,3)	2	(4,3)	7	(15,2)	13	(28,3)	46
66-70	Inductietherapie	78	(20,8)	109	(36,2)	71	(23,6)	6	(2,0)	4	(1,3)	33	(11,0)	301
	BD	11	(12,7)	22	(26,8)	14	(17,1)	6	(7,3)	4	(4,9)	25	(30,5)	82
	MPV/MPT/MPR/Rd	30	(10,8)	62	(21,5)	75	(26,0)	25	(8,7)	33	(11,5)	63	(21,9)	288
>70	Inductietherapie	1	(5,6)	10	(37,0)	5	(18,5)	3	(11,1)	0	-	8	(29,6)	27
	BD	12	(4,7)	42	(19,4)	44	(20,4)	22	(10,2)	17	(7,9)	79	(36,6)	216
	MPV/MPT/MPR/Rd	99	(8,6)	223	(19,7)	335	(29,6)	93	(8,2)	63	(5,6)	319	(28,2)	1.132

5.4.1 Autologe stamceltransplantatie

In *Figuur 5.1* 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 (94,5%, zie *Figuur 5.1*). Patiënten die geen autologe stamceltransplantatie kregen, hadden in 50,5% (leeftijdscategorie 18-65 jaar) en 59,6% (leeftijdscategorie 66-70 jaar) een PR of hoger als best behaalde respons (*Figuur 5.1*). Er waren geen verschillen wat betreft de responsuitkomsten tussen de twee leeftijdsgroepen, ongeacht of patiënten autologe stamceltransplantatie hadden ondergaan of niet.

Figuur 5.1

Percentage best bepaalde respons bij patiënten met symptomatische multipel myeloom in Nederland, naar de toepassing van autologe stamceltransplantatie en leeftijd bij diagnose, 2014-2017.



5.5 Studiedeelname

In de diagnosejaren 2014-2017 waren vijf HOVON-studies beschikbaar voor patiënten met multipel myeloom, namelijk HOVON 95, 123, 126, 131 en 143. Het zijn allemaal studies met betrekking tot eerstelijnsbehandeling bij multipel myeloom.

- HOVON 95 was beschikbaar voor deelname tot april 2014. De gehanteerde leeftijdsgrens was 18 tot en met 65 jaar.
- HOVON 123 was open voor deelname tussen medio januari 2015 en is half mei 2017 gesloten. De leeftijdsgrens voor deelname aan deze trial was 75 jaar of ouder.
- HOVON 126 stond open voor deelname vanaf november 2014 en is eind juni 2016 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 is open voor deelname vanaf oktober 2015. Alle trialparticipanten die tot aan 31 december 2017 deelnamen, werden geteld. De gehanteerde leeftijdsgrens is 18 tot en met 65 jaar.
- HOVON 143 is open voor deelname vanaf eind juli 2017. Alle trialparticipanten die tot aan 31 december 2017 deelnamen, werden geteld. De gehanteerde leeftijdsgrens voor deelname aan deze trial is 18 jaar en ouder.

Voor het presenteren van uitkomsten over studiedeelname naar leeftijd is voor dit onderdeel gekozen voor een andere leeftijdsindeling dan in de rest van dit rapport. Het betreft hier een aanpassing in leeftijdsgrenzen voor de groep boven de 65 jaar, namelijk 66-74 en ≥ 75 jaar (*versus* 66-70 en >70 jaar). Om een inschatting te kunnen maken over het percentage deelnemende patiënten per HOVON-studie, is het totaal aantal gediagnosticeerde patiënten in de periode waarin de studie open stond, berekend en als noemer genomen. Hierbij is alleen rekening gehouden met het leeftijdscriterium. Voor de overige criteria wordt geen informatie in de NKR verzameld.

Voor HOVON 95 zijn patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar en gediagnosticeerd tussen januari 2014 tot en met maart 2014 geteld. In die periode werden 118 patiënten gediagnosticeerd in die leeftijdscategorie. Van deze 117 patiënten hebben 33 (28%) deelgenomen aan HOVON 95.

De openstelling van HOVON 123 is in januari 2015 gestart en was tot half mei 2017 beschikbaar. In deze periode werden 1.215 patiënten in de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar gediagnosticeerd, van wie 176 (14%) patiënten meededen aan HOVON 123.

Het aantal patiënten ouder dan 65 jaar en gediagnosticeerd met multipel myeloom in de periode waarin HOVON 126 open was, was 1.211. Van deze groep deden 55 (5%) patiënten mee aan HOVON 126. Het aantal patiënten van 65 jaar of jonger dat niet in aanmerking kwam voor een autologe stamceltransplantatie, kan niet met de gegevens van de NKR worden berekend. Deze patiënten zijn niet meegenomen in de noemer (het totaal aantal patiënten die in aanmerking konden komen voor deelname aan HOVON 126 op basis van leeftijdscriterium, diagnosedatum en/of niet in aanmerking komend voor autologe stamceltransplantatie).

De opvolger van HOVON 95 is de HOVON 131 die in een beperkt aantal centra is opgesteld. Deze studie is in oktober 2015 gestart en was tot begin juli 2017 beschikbaar voor patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar. Er zijn 618 patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar met multipel myeloom gediagnosticeerd, van wie 125 (20%) patiënten in HOVON 131 zijn geïnccludeerd.

HOVON 143 is sinds eind juli 2017 opgesteld. Er zijn in die periode 18 patiënten geïnccludeerd in deze HOVON-studie. In het hemato-oncologieregister wordt geen informatie verzameld over de mate van fitheid van een patiënt, daarom wordt voor deze HOVON-studie geen noemer weergegeven.

6 Nabeschuwing

Deze vierde landelijke rapportage over multipel myeloom is een update van de nulmeting die begin 2017 is gepubliceerd en de vervolgrapportages die begin 2018 en medio 2019 zijn gepubliceerd. In dit vierde rapport is informatie over diagnostiek en eerstelijnsbehandeling uit diagnosejaar 2017 toegevoegd aan de informatie over diagnosejaren 2014, 2015 en 2016. Vanaf diagnosejaar 2016 kunnen uitkomsten over R-ISS worden berekend, omdat de parameter LDH vanaf dat diagnosejaar in het hemato-oncologieregister van de NKR wordt vastgelegd.

Epidemiologie

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 komt multipel myeloom weinig voor. Het aantal oudere patiënten met multipel myeloom in Nederland zal naar verwachting de komende jaren aanzienlijk blijven toenemen, gezien de sterke vergrijzing van de bevolking.

Cytogenetisch onderzoek bij diagnose

Het cytogenetisch onderzoek geeft geen 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), t(14;16) en del(17p) - prognostisch van belang zijn. Het aandeel patiënten waarbij cytogenetisch onderzoek werd uitgevoerd in Nederland hangt samen met de leeftijd: hoe ouder een patiënt, hoe minder vaak cytogenetisch onderzoek plaatsvindt. Desalniettemin steeg het aandeel patiënten waarbij cytogenetisch onderzoek werd uitgevoerd in alle leeftijdsgroepen. In 2014 werd cytogenetisch onderzoek bij 48,9% van alle patiënten uitgevoerd, terwijl dit percentage op 64,0% lag in 2017.

Prognosticatie volgens het ISS

Stadiëring volgens ISS gaat uit van twee betrekkelijk simpele bepalingen, namelijk het serum- β 2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte. Ondanks de perceptie dat het simpele bepalingen zijn, was stadiëring volgens ISS niet mogelijk bij 26,1% van de patiënten met multipel myeloom. Dit was in vrijwel alle gevallen toe te schrijven aan het niet bepalen van het serum- β 2-microglobulinegehalte. Daarentegen werd het serumalbuminegehalte vaker bepaald dan het serum- β 2-microglobulinegehalte. Uit eerder onderzoek op basis van de PHAROS-MM-registratie (2004-2011) bleek dat het serum- β 2-microglobulinegehalte bij 37% van de patiënten met multipel myeloom niet werd bepaald.¹⁰ Hoewel stadiëring volgens ISS geen richting geeft aan de therapiekeuze, is het wel belangrijk voor het schatten van de prognose.

Prognosticatie volgens het R-ISS

In 2015 is het ISS gereviseerd (R-ISS, 'Revised ISS'), en bevat naast het serum- β 2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte de additionele parameters LDH-gehalte en de drie eerdergenoemde chromosomale afwijkingen.²⁴ Het R-ISS heeft een beter voorspellend vermogen voor het schatten van de prognose dan het initiële systeem.²³ Om de patiënt te kunnen informeren over zijn prognose, is het van belang de afzonderlijke R-ISS parameters te bepalen als de fitheid van de patiënt dit toe laat. Vanaf diagnosejaar 2016 kunnen uitkomsten over R-ISS worden berekend, omdat de parameter LDH vanaf dat diagnosejaar in de NKR wordt vastgelegd. In 2017 heeft 31% van alle gediagnosticeerde symptomatische multipel myeloom patiënten geen cytogenetisch onderzoek voorafgaand aan de start van de eerstelijnsbehandeling gehad, en was voor 19% het serum- β 2-microglobulinegehalte en voor 7% de LDH-gehalte niet bepaald. Verklaringen voor het niet uitvoeren van een cytogenetisch onderzoek kunnen zijn de hoge leeftijd (>60% was >70 jaar) en/of de fitheid van een patiënt ten tijde van de diagnose of vroegtijdig overlijden. Ook zou kunnen dat voor een klein deel van de patiënten het materiaal dat was verzameld, een te slechte kwaliteit had om te kunnen beoordelen. Deze informatie is echter niet beschikbaar in de NKR.

In de herziene richtlijn van 2018 wordt het uitvoeren van cytogenetisch onderzoek aanbevolen, aangezien patiënten met een hoog-risico profiel - gedefinieerd als de aanwezigheid van del(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) - andere behandelconsequenties hebben als patiënten met een standaard-risico profiel. In de herziene richtlijn van 2018 wordt een dubbele autologe stamceltransplantatie geadviseerd bij patiënten die bij diagnose een hoog-risico profiel hebben gezien het feit dat twee recente analyses van de gerandomiseerde HOVON-95-studie verbetering toont in zowel de progressie-vrije overleving als de algehele overleving met een dubbeltransplantatie *versus* een enkele transplantatie.^{27,28}

Vanaf diagnosejaar 2018 kan met behulp van de NKR worden gekeken of cytogenetisch onderzoek inderdaad nog meer wordt toegepast om del(17p), en/of t(4;14), en/of t(14;16) aan te tonen en of een dubbele autologe stamceltransplantatie onderdeel van dagelijkse zorg voor hoog-risico MM-patiënten is.

Eerstelijnsbehandeling van patiënten tot en met 70 jaar

Van de patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kreeg 80,1% inductietherapie als eerstelijnsbehandeling. Van deze groep kreeg ruim 15% 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 een toename in het aantal patiënten die op deze wijze werd behandeld waarneembaar is. In deze leeftijdsgroep kreeg ongeveer 28,5% inductietherapie in combinatie met een autologe stamceltransplantatie. Het is niet opmerkelijk dat patiënten in deze leeftijdscategorie minder intensief zijn behandeld ten opzichte van patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar. Immers, in de behandelrichtlijn van 2012 wordt geadviseerd dat MPV, MPT of Rd de voorkeur heeft bij deze leeftijdscategorie.¹⁵ 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.¹⁶

Verschuiving van type inductietherapie

Behandeling met VCD was in 2014 en 2015 het meest toegepaste inductieschema bij patiënten met symptomatische multipel myeloom tot 70 jaar. Dit is conform de behandelrichtlijn van 2012.¹⁵ Na 2015 werden minder patiënten in de leeftijdsgroep 18-65 jaar met VCD behandeld en meer patiënten met VTD, waardoor VTD meest toegepaste therapie in 2017 is. Deze verschuiving reflecteert een goede richtlijnaderentie aangezien de herziene richtlijn uit 2015 een voorkeur voor VTD ten opzichte van VCD beschrijft.¹⁶ In de herziene richtlijn van 2018¹⁷ wordt geadviseerd VTD als inductietherapie voorafgaand aan een stamceltransplantatie in te zetten in plaats van VCD, vanwege een gerandomiseerde studie en een retrospectieve case matched analyse.^{29,30} Beide studies tonen een hogere respons ten opzichte van VCD.

In de leeftijdscategorie 18-65 jaar had zowel 85,4% van de patiënten die VTD kreeg alsmede patiënten die VCD kreeg, een PR of hoger als best behaalde respons, ondanks dat het aantal patiënten met VCD in 2017 5x zo laag was als het aantal patiënten met VTD. Slechts een aantal patiënten kreeg PAD als inductietherapie en dit nam af over tijd naar 0 patiënten in 2017. PAD geeft meer therapie-gerelateerde bijwerkingen dan VCD, zo blijkt uit een gerandomiseerde studie.³¹ In de behandelrichtlijn van 2012 werd PAD aangeduid als een alternatief inductieschema¹⁵; in de richtlijn van 2015¹⁶ had PAD niet langer de voorkeur; en in de update van 2018¹⁷ geldt PAD zelfs niet meer als alternatief.

Eerstelijnsbehandeling van patiënten boven de 70 jaar

Ongeveer de helft van de patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie boven 70 jaar werd behandeld met MPV. Ongeveer 26% van de patiënten kreeg geen behandeling. De meest

voorkomende redenen waren een slechte functionele status, de persoonlijke keuze van de patiënt en de aanwezigheid van comorbiditeit(en). De WHO-performance-score was voor 54% van de patiënten niet vastgelegd in het medische dossier en daardoor niet traceerbaar door de datamanagers van de NKR. De vraag of een aangepast MPV-schema voor (fragiele) patiënten met comorbiditeit(en) haalbaar is, wordt onderzocht in de HOVON-123-studie.

Studiedeelname

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT) vormen de basis om 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 betrekkelijk laag, met name voor oudere patiënten. Van de patiënten tot 66 jaar werd circa 24% in studieverband behandeld (HOVON 95 en 131), in de leeftijdscategorie 66-74 jaar was dat 8% (HOVON 126 en 143) en in de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar was de deelname 7% (HOVON 123 en 126). Voor de berekening is geen rekening gehouden met bijvoorbeeld de fitheid en/of keuze van de patiënt of de keuze van de arts, aangezien deze informatie niet standaard wordt opgenomen in het hemato-oncologieregister van de NKR.

6.1 Vervolg

Om uiteenlopende interpretaties te voorkomen, is er voor gekozen de resultaten ten aanzien van diagnostiek en behandeling om eventuele praktijkvariatie te presenteren, niet te stratificeren naar regionaal niveau. 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.³² De inhoud wordt vastgesteld door IKNL en een aantal afgevaardigden (internist-hematologen) uit een regionaal hematologisch samenwerkingsverband, opdat de inhoud goed aansluit op specifieke vragen van zorgverleners binnen een regio. In één regio is afgelopen jaar ervaring opgedaan met deelname aan deze regionale bespreking van patiëntvertegenwoordiging (via Hematon). Op deze manier heeft ook de patiënt directe terugkoppeling van data op regionaal niveau en kan vragen stellen. De eerste ervaring is dat de dialoog goed is en de deelname van de patiënt zowel voor Hematon als voor de aanwezige hematologen meerwaarde heeft. 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 en gemonitord. Het op deze wijze delen van data heeft een direct effect op de kwaliteitsverbetering van de zorg en als een neveneffect verdere stimulering en versterking van de regionale binding.

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). Een update van het huidige rapport voor de diagnosejaren 2014-2018 wordt verwacht in het derde kwartaal van 2021.

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'
CTD	Carfilzomib, thalidomide, dexamethason
CD	Cyclofosfamide, dexamethason
CP	Cyclofosfamide, prednison
IACR	International Association of Cancer Registries
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
ITD	Ixazomib, thalidomide en dexamethason
LDH	Lactaat dehydrogenase
MGUS	Monoklonale gammopathie met onduidelijke betekenis
MPV	Melfalan, prednison en bortezomib
MPT	Melfalan, prednison en thalidomide
MPR	Melfalan, prednison en lenalidomide
MWG	Myeloom Werkgroep
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
OS	Overall survival
PAD	Bortezomib, doxorubicine en dexamethason
PD	Progressieve ziekte
PR	Partiële remissie
R-ISS	Revised International Staging System
Rd	Lenalidomide en dexamethason
RS	Relatieve survival
sCR	Stringente complete remissie
SD	Stabiele ziekte
TAD	Thalidomide, doxorubicine en dexamethason
TD	Thalidomide, dexamethason
TP	Thalidomide, prednison
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. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
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):1680-5.
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):1298-301.
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):869-72.
5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1565-71.
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. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2609-17.
7. 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(24):2487-98.
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):4050-3.
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):3458-64.
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. *Eur J Haematol*. 2016;96(2):198-208.
11. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orłowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014;28(3):525-42.
12. Jonsdottir G, Lund SH, Björkholm M, Turesson I, Hultcrantz M, Porwit A, et al. The impact of prior malignancies on second malignancies and survival in MM patients: a population-based study. *Blood Adv*. 2017;1(25):2392-8.
13. 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. *Clin Ther*. 2017;39(10):1986-2005 e5.
14. 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):719-28.
15. 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):300-20.
16. 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.
17. Zweegman S, van de Donk NWCJ, Levin MD, Bos GMJ, Ypma P, de Waal E, et al. Wijzigingen in de richtlijn 'Behandeling multipel myeloom 2018' *Ned Tijdschr Hematol*. 2018;15:108-14.
18. 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. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.
19. Brink M, Korf - van Vliet CH, Cardous - Ubbink MC, Sonneveld P, Zweegman S, Blijlevens NMA, et al. Hemato-oncologieregister van de NKR: het multipel myeloom (MM) in Nederland, 2014 en 2015. 2018:1-30.
20. Schouten LJ, Hoppener P, van den Brandt PA, Knotterus JA, Jager JJ. Completeness of cancer registration in Limburg, The Netherlands. *Int J Epidemiol*. 1993;22(3):369-76.
21. Dinmohamed AG, Huijgens PC, Brink M, Posthuma EF, Uyl - de Groot CA, Blijlevens NMA, et al. Het Nederlands hemato-oncologieregister: verleden, heden en toekomst. *Ned Tijdschr Hematol*. 2017;14:55-63.

22. Dinmohamed AG, Brink M, Korf - van Vliet CH, Cardous - Ubbink MC, Sonneveld P, Zweegman S, et al. Hemato-oncologieregister van de NKR: het multipel myeloom (MM) in Nederland, 2014. 2017:1-33.
23. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
24. 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. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
25. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand 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. *Br J Haematol.* 1998;102(5):1115-23.
26. 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):4691-5.
27. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(4):497-503.
28. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood.* 2017;130(24):2610-8.
29. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127(21):2569-74.
30. Cavo M. Superior Efficacy of VTD over VCD as induction therapy for autotransplantation-eligible, newly diagnosed, myeloma patients. *Blood* 2015.
31. 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):1721-9.
32. Korf - van Vliet CH, Brink M, Cornelissen JJ, Blijlevens NMA, Dinmohamed AG. Regiorapportages: wat, hoe en waarom? *Ned Tijdschr Hematol.* 2018;15:229-32.