

## MULTEPEL MYELOOM



**Ilse Meyers**

verpleegkundige hemodialyse, ZOL, Genk

*Multipel myeloom is een ziektebeeld waar in België jaarlijks een 600-tal mensen mee geconfronteerd worden. De aandoening komt voor bij 1 % van alle nieuwe patiënten met kanker. De incidentie van multiple myeloom bij alle nieuwe hematologische maligniteiten is 10 %. De ziekte is verantwoordelijk voor bijna 2% van alle sterfgevallen door kanker. Multipel myeloom is een behandelbare ziekte maar helaas ongeneeslijk. Er zijn wel langdurige remissies mogelijk met kans op hervallen.*

### 1. Wat is multipel myeloom (MM)?

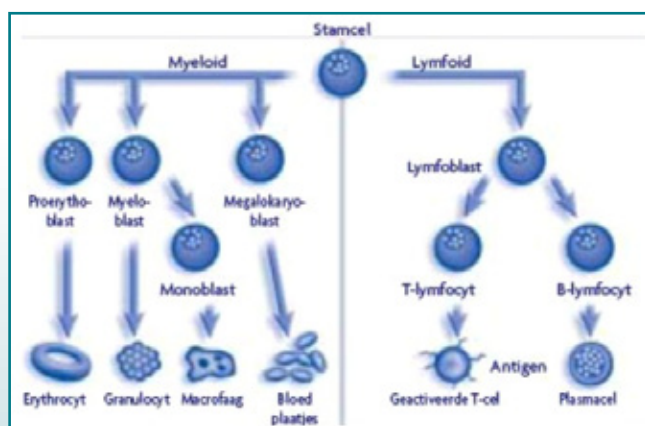
Multipel myeloom is een ongecontroleerde groei van plasmacellen in het beenmerg. Een andere benaming is Morbus Kahler of ziekte van Kahler, genoemd naar Otto Kahler, een Oostenrijkse arts die als eerste het ziektebeeld beschreef in 1889. Het is een kwaadaardige vorm van bloedkanker, verwant aan leukemie.

In zeldzame gevallen bevinden de kwaadaardige cellen zich ook buiten het bot. Dit noemt men dan een plasmocytom (gezwel van plasmacellen). Wanneer de diagnose multipel myeloom wordt gesteld heeft de ziekte zich meestal al verspreid door het skelet. In het beenmerg van verscheidene botten komen dan haarden van woekerende plasmacellen voor.

Een verwante en benigne vorm van plasmacellenwoekering wordt Monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) genoemd. In 30 % van de gevallen zal deze benigne woekering binnen de 15 jaar evolueren naar het maligne multipel myeloom.

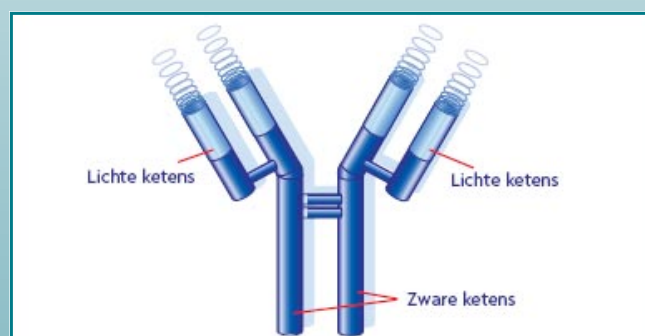
Plasmacellen behoren tot de groep van de witte bloedcellen (leukocyten).

De verschillende leukocyten samen zorgen voor de afweer en verdediging tegen infecties in ons lichaam. In het afweersysteem zijn de plasmacellen verantwoordelijk voor de aanmaak van immunoglobulines. Afhankelijk van de soort infectie gaan verschillende soorten plasmacellen deze immunoglobulines of antistoffen produceren om de infectie te bestrijden.



**Figuur 1:**

Plasmacellen ontwikkelen zich vanuit stamcellen in het beenmerg. Stamcellen kunnen zich ontwikkelen tot B-cellen (B-lymfocyten), die zich via de lymfeknopen verplaatsen, rijpen, en dan in het hele lichaam circuleren. Wanneer vreemde stoffen (antigenen) in het lichaam dringen, ontwikkelen B-cellen zich tot plasmacellen die vanuit het beenmerg immunoglobulinen (antilichamen) produceren om te helpen bij het bestrijden van de infectie en de ziekte.



**Figuur 2:**

Een immunoglobuline.

De immunoglobulines (Ig) bestaan uit 2 zware ketens en 2 lichte ketens. De lichte ketens worden dan nog eens onderverdeeld in Kappa of Lamda.

Ze worden onderverdeeld in 5 groepen: immunoglobulines G, M, A, D, E

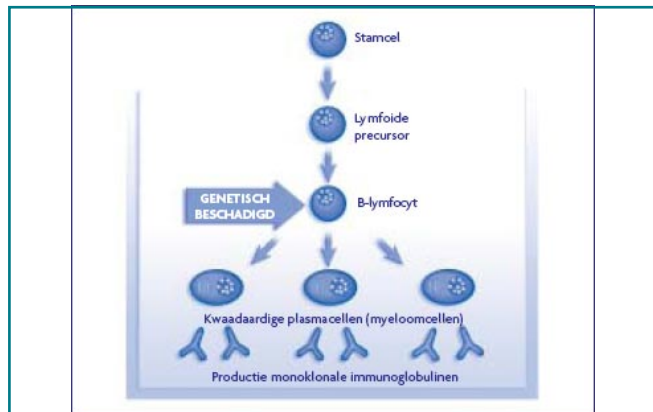
- IgG: 75 % van de totale Ig in het serum, het bevordert de neutralisatie van bacteriële toxinen en zorgt voor levenslange immuniteit.
- IgM: komt hoofdzakelijk intravasculair voor, maakt 10% uit van de totale Ig in het serum. Ze worden vooral gevormd bij contact met antigenen met een ingewikkelde structuur (bijv. bij bacteriën).
- IgA: 15 à 20 % van de totale hoeveelheid Ig in het serum en neutraliseert virussen en toxinen. Het komt veel voor in secreten en is vooral van belang voor de immunologische afweer op het oppervlak van de slijmvliezen.
- IgD: <1 % van de totale Ig, is waarschijnlijk betrokken bij de differentiatie van de B-lymfocyten (B-cellen).
- IgE: komt in zeer geringe hoeveelheden in het serum voor. Het zijn huidsensibiliserende antistoffen die na contact met antigenen kunnen leiden tot overgevoelighedsreacties van het snelle type. IgE speelt waarschijnlijk ook een rol bij de afweer van parasieten zoals ingewandswormen.

Bij multipel myeloom is er meestal sprake van een woekering van één bepaald type plasmacel wat leidt tot de overmatige productie van een abnormaal immunoglobuline. Men spreekt van monoclonale gammopathie, paraproteïne of M-proteïne, wanneer deze immunoglobulines in overmaat aangetroffen worden in het serum.

De eenzijdige overmatige productie van één soort immunoglobuline leidt tot verminderde aanmaak van de overige immunoglobulines waardoor de weerstand tegen ziekteverwekkers kan afnemen.

Er bestaan minder voorkomende varianten van multipel myeloom. Bij 15 à 20% van de patiënten wordt het immunoglobuline niet compleet aangemaakt en produceren de cellen alleen de lichte ketens. Dit zogenaamde Bence-Jones eiwit wordt in de urine aangetroffen. Deze vorm noemt Light Chain Multiple Myeloma.

Bij 1 tot 5 % van de Multiple Myeloom-patiënten zijn de monoclonale proteïnes niet detecteerbaar in het serum en spreekt men van een 'Nonsecretory Multiple Myeloma'.



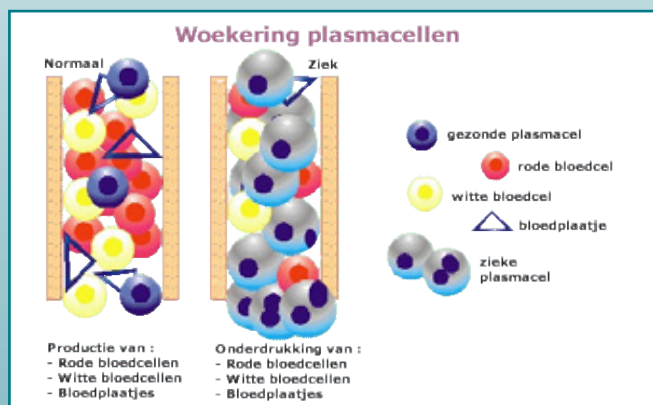
**Figuur 3:**

Bij multipel myeloom wordt een B-cel beschadigd waardoor er te veel plasmacellen ontstaan. Deze maligne cellen produceren een overvloed aan monoklonale immunoglobulinen die het lichaam niet nodig heeft.

## 2. Symptomen

In de vroege stadia zijn er vaak geen symptomen. Klachten treden op wanneer de ziekte reeds gevorderd is. Door de maligne botaantasting ontstaat botpijn, vooral in de rug, ribben, hals of bekken. Soms ontstaan er spontane breuken, indeukingsfracturen van de wervel en skeletmisvormingen. Als gevolg van de verhoogde botafbraak komt er meer calcium in het bloed terecht en ontstaat er hypercalcemie. Dit geeft aanleiding tot klachten als dorst, frequent plassen, uitdroging, misselijkheid, braken en nierfunctiestoornissen. Soms komt hierdoor verwardheid en coma voor.

Doordat het normale beenmerg verdrongen wordt, neemt het aantal rode cellen, witte cellen en bloedplaatjes af. Hierdoor ontstaat bloedarmoede met vermoeidheid en een verhoogde gevoeligheid voor infecties als gevolg. Door het lagere aantal bloedplaatjes en soms ook door hun slechtere werking kunnen spontane bloedingen optreden.



**Figuur 4:**

Woekering van plasmacellen in het bloed.

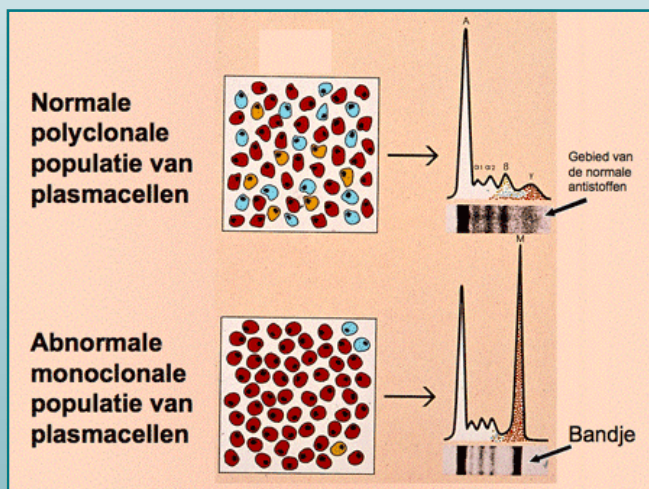
## Biochemische afwijkingen

- Hypercalcemie: verhoogd calciumgehalte in het bloed vooral veroorzaakt door verhoogde botafbraak.
- Hyperurikemie: verhoogd urinezuurgehalte (gedaalde excretie via de nieren).
- Hyperviscositeit van het bloed: door grote hoeveelheden paraproteïnen kan het bloed stroperig worden en minder goed circuleren in de kleine bloedvaatjes.
- Infectieneiging: door tekort aan witte bloedcellen en normale antistoffen.
- Bloedarmoede: door een tekort aan rode bloedcellen.
- Bloedingsneiging: tekort aan bloedplaatjes.
- Botaantasting met pijn, spontane breuken, wervelinzakkingen en skeletmisvormingen.
- Verminderde nierfunctie: wordt uitgebreid beschreven verder in deze tekst.

## 3. Diagnostische onderzoeken

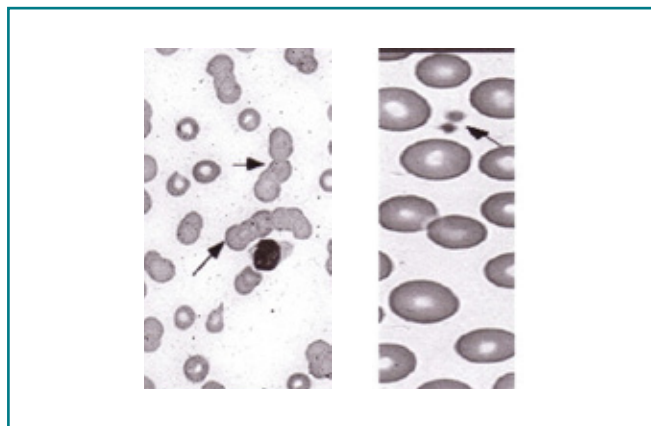
### 3.1 Bloedonderzoek

- Elektroforese is de hoeksteen voor de diagnose. Het doel is het opsporen van het type en hoeveelheid van het M proteïne eventueel aangevuld met immunofixatie-elektroforese.
- Perifeer Bloed Onderzoek ('Complet'): rode bloedcellen, witte bloedcellen, bloedplaatjes en hemoglobine: bij MM-patiënten treft men meestal tekorten aan (anemie, leukopenie, thrombopenie).
- Sedimentatiesnelheid: stijgt meestal door hyperviscositeit.
- Calciumbepaling: MM-patiënten hebben een verhoogd Ca-gehalte.



**Figuur 5:** Normale polyclonale populatie van plasmacellen versus abnormale monoclonale piek bij MM.

- Dosagebepaling van Ig G, M en A: om te zien of ze onderdrukt zijn.
- Free light chain test: nieuwe test die meer en meer gebruikt wordt, kan aanwezigheid van lichte ketens zeer vroeg opsporen. Dit is echter een zeer dure test.



**Figuur 6:** Visceus bloed versus normaal bloedbeeld.

### 3.2 Urineonderzoek

- 24 u urine: opsporing van het Bence-Jones eiwit.
- Elektroforese: opsporen van type en hoogte van het M proteïne.
- Free light chain test: (zie bloedonderzoek).
- Urinesediment: analyse van urine in verband met de aanwezigheid van bacteriën, RBC, WBC.

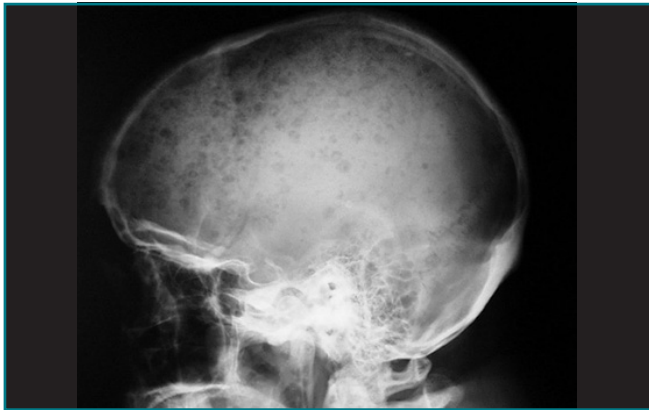
### 3.3 Beenmergonderzoek

- Aspiratie van vloeibaar beenmerg uit borstbeen of heupkam: bepaling van het percentage plasmacellen. Bij MM worden meestal meer dan 10% monoclonale cellen gevonden.
- Biopsie van vast botweefsel uit de heupkam: aanwezigheid aantonen van haarden van plasmacellen.

Voor beide tests worden stalen uit het heupbeen (crispunctie) of borstbeen (sternumpunctie) genomen.

### 3.4 Medische beeldvorming

- Röntgenonderzoek: osteoporose, lytische letsels, indeukingen van wervels of breuken opsporen.
- MRI & CT-scan: opsporen van wijzigingen in de botstructuur, aantal botletsels en accuraat meten van hun omvang.
- PET-scan: opmeten van de activiteit van tumoren.



**Figuur 7:**  
RX lateraal van de schedel met duidelijke osteolytische letsels, typisch beeld bij verspreide MM.

## 4. Diagnose

Om de diagnose multipel myeloom te stellen moet er aan een aantal voorwaarden zijn voldaan. Dit om andere aandoeningen uit te sluiten die ook afwijkingen geven in de plasmacellen en/of proteïnes.

De meest gebruikte criteria zijn de criteria van Salmon en Durie en van de International Myeloma Working Group.

Salmon en Durie	International Myeloma Working Group
<b>Major criteria</b>	<b>Criteria voor symptomatisch MM (allemaal aanwezig)</b>
I Plasmocytoom in het weefselbiopt	Aanwezigheid van M-proteïne en/of abnormale free light chain ratio in serum en/of urine
II Aantal plasmacellen in het beenmerg > 30%	Clonale plasmacellen in beenmerg of plasmocytoom
III Serumparaprot.gehalte > 35 g/l (IgG) of 20 g/l (IgA) Uitscheiding van kappa of Lambda > 1g/24 u zonder dat proteïnurie bij electroferese kan worden aangetoond	Min 1 myeloom-gerelateerde disfunctie: - calcium > 2,75 mmol/l - renale insufficiëntie: creatinine > 173 umol/l - anemie (Hb 6,2 mmol/l of 1,25 mmol/l onder de ondergrens van normaal) - botziekte (lytische letsels, osteoporose met compressiefractuur)
<b>Minor criteria</b>	- overige symptomatologie: hyperviscositeit, amyloïdose, recidiverende bacteriële infecties (>2 episoden in 12 maanden)
Aantal plasmacellen in het beenmergpunctaat tussen 10 en 30 %	
Paraproteïne aanwezig in serum of urine, maar lager dan major criteria III	
Lytische bothaarden op RX of typische MRI afwijkingen	
Verlaging van de normale immuunglobulinen: IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6g/l	

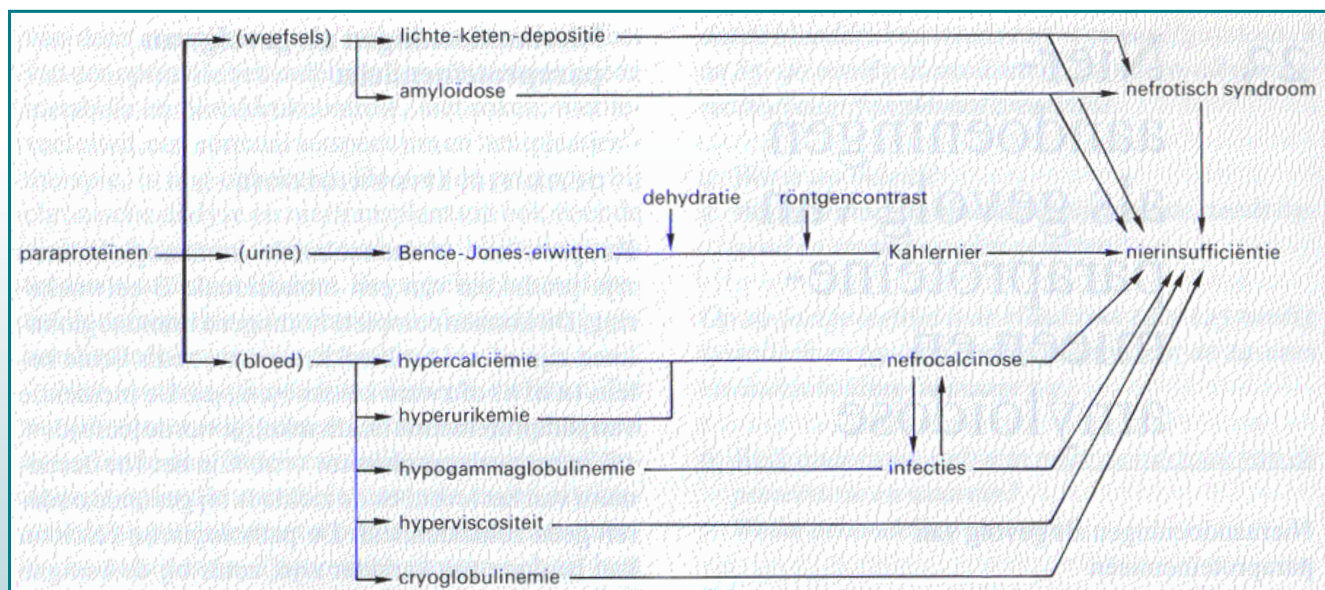
Salmon en Durie en het International Staging System maken een onderverdeling van de ziekte in 3 stadia:

Salmon en Durie	International Staging Group
<b>Stadium 1</b>	
Criteria dienen aanwezig te zijn:	Criteria dienen aanwezig te zijn:
Hb > 6,2 mmol/l	Serum $\beta$ 2-microglobuline < 3,5 mg/l
Serum calcium = normaal	Serum albumine $\geq$ 3,5 g/dl
Normale skeletstructuur of max 1 solitaire bothaard	
Paraproteïnegehalte < 50 g/l (IgG) of 30 g/l (IgA)	
Uitscheiding van korte ketens in de urine < 4g/24u	

Salmon en Durie	International Staging Group
<b>Stadium 2</b>	
Patiënten die niet voldoen aan de criteria van stadium 1 of stadium 3	
<b>Stadium 3</b>	
1 of meerdere van de criteria dienen aanwezig te zijn:	Serum $\beta$ 2-microglobuline $\geq$ 5,5 mg/l
Hb $<$ 5,3 mmol/l	
Serum calcium verhoogd ( $>$ 3,0 mmol/l)	
Meer dan 1 osteolytische haard	
Paraprot.gehalte in het serum $>$ 70 g/l (IgG) of $>$ 50 g/l (IgA)	
Uitscheiding van korte ketens in de urine $>$ 12g/24u	
Met: a) normale nierfunctie of b) kreatinine $>$ 170 mmol/l	

## 5. Nieraandoeningen bij multipel myeloom

Er zijn verschillende factoren waardoor paraproteïnes (= monoclonale Ig) kunnen leiden tot nierproblemen.



**Figuur 8:**  
Schematische voorstelling gevolgen paraproteïnen bij MM.

Bij 25% van de MM-patiënten ontstaan er nierfunctieproblemen. Progressie tot nierinsufficiëntie is echter zeldzamer. Dit leidt in 2 tot 10 % van de gevallen op termijn tot dialyse.

De meest frequente oorzaak is de zogenaamde 'Kahlernier' waarbij er neerslag van immunoglobulines in de tubuli van de nieren aanwezig is. Een nierbiopsie geeft hier uitsluitsel over. Dit neerslaan van Immunoglobulines wordt bevorderd door deshydratatie, het toedienen van röntgencontrastmiddelen of hypercalcemie. Hierdoor

ontstaat er een acute of subacute nierinsufficiëntie (al dan niet reversibel = in een vroeg stadium is dit bij 50% omkeerbaar). Het is bij deze patiënten dat men soms een behandeling met plasmaferese start in combinatie met chemotherapie. Indien de nierfunctie verder achteruitgaat kan dit evolueren naar 'terminale' nierinsufficiëntie waarvoor dialysebehandeling nodig is.

Nierinsufficiëntie bij multiple myeloom kan zich ook uiten aan de hand van andere syndromen. Zo kunnen door het neerslaan van de defecte eiwitten in de

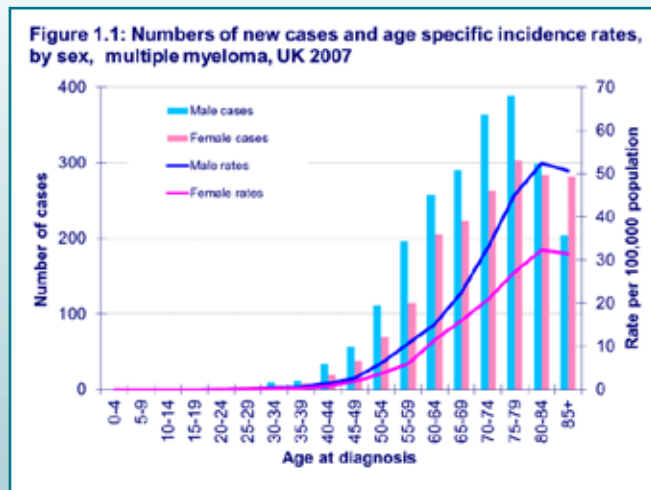
tubuli specifieke problemen ontstaan zoals het Fanconi syndroom. Neerslag van amyloid en light-chains kunnen tot nefrotisch syndroom leiden.

Toegenomen calcium en urinezuurspiegels kunnen nierstenen veroorzaken. Neerslag van urinezuur in de urinebuisjes kan ook leiden tot acute nierinsufficiëntie. Er worden ook meer infecties van de urinewegen gezien bij MM-patiënten door niersteenvorming en een verhoogde vatbaarheid voor infecties.

Om nierproblemen te voorkomen is enerzijds het remmen van de maligne celpopulatie nodig, maar daarnaast is voorkomen of snel behandelen van hypercalcemie, hyperurikemie, uitdroging en sepsis aangewezen.

## 6. Epidemiologie

- Komt vaker voor bij mannen dan vrouwen (incidentie bij mannen boven 50 jaar is 50 % hoger ten opzichte van vrouwen).
- Incidentie stijgt met de leeftijd: bijna 50% tussen 60-75 jaar.
- Jaarlijks gemiddeld 600 nieuwe gevallen in België.
- Bij negroïde mensen komt MM 2 keer zo vaak voor dan bij blanken, bij Aziatische mensen komt MM zelden voor.



**Figuur 9:**

Aantal nieuwe gevallen en leeftijdsspecifieke incidentie a.d.h.v. geslacht, UK 2007.

Tot op heden is er nog geen precieze oorzaak voor het ontstaan van multipel myeloom vastgesteld, wel zijn er vermoedens van verhoogd risico zoals kankerbevorderende leefwijze (bv: roken) en beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen en straling: benzeen, pesticiden en kleurstoffen.

## 7. Behandeling

Of en welke behandeling men gaat aanwenden is afhankelijk van een aantal factoren:

- Het stadium of de classificatie van de ziekte (meestal wacht men in stadium 1 totdat de ziekte verergert, maar indien het om een jonge patiënt gaat zal men toch een behandeling opstarten om remissie te bereiken).
- De leeftijd en algemene conditie van de patiënt.
- Het feit of er eerder therapie werd toegediend.

### 7.1 Medicamenteuze behandeling

- Cytostatica: melfalan (Alkeran®), vincristine (Oncovin®), doxorubicine (Adriamycine®), Adriblastina®, Caelyx®, Doxorubin®).
- Corticosteroiden: (Prednison®, Dexamethason®, (Solu)Medrol®).
- Bortezomib (Velcade®): het blokkeren van bepaalde enzymen zorgt voor de eiwitafbraak in de cel waardoor celdood wordt ingeleid (wordt nu onderzocht in combinatie met lenalidomide en Dexamethason®).
- Thalidomide (Softenon®): heeft een remmende invloed op bloedvatvorming.
- Lenalidomide (Revlimid®): heeft een chemische structuur die erg lijkt op thalidomide maar is krachtiger en geeft minder bijwerkingen.

Bovenstaande medicatie kan in verschillende combinaties (en dosissen) toegediend worden:

- Inductiebehandeling bij autologe transplantatie: thalidomide + Dexamethason®.
- Autologe transplantatie is niet mogelijk: melfalan, Prednison® + thalidomide.
- Behandeling bij recidief: Dexamethason® monotherapie of Velcade® + Dexamethason® of Revlimid® + Dexamethason®.

### 7.2 Stamceltransplantatie

Bij een jonge patiënt met goede conditie zijn verschillende vormen van stamceltransplantatie mogelijk:

- Autologe transplantatie: patiënt levert zelf stamcellen en na een hoge dosis chemotherapie (melfalan) terug toegediend.
- Allogene transplantatie: stamcellen van andere persoon (compatibele donor) worden na chemotherapie en totale lichaamsbestraling toegediend.

- Reduced intensity transplantatie: stamcellen van andere persoon (broer of zus) worden na toediening eenmalige korte bestraling eventueel in combinatie met een milde vorm van chemotherapie toegediend.

### 7.3 Ondersteunende behandeling

- Antibiotica bij infecties.
- Psychologische begeleiding.
- Bloed en bloedplaatjestransfusie bij ernstige bloedarmoede.
- Immunoglobulines toedienen bij veelvuldig optredende infecties.
- Toediening van bifosfonaten: verminderen van botcomplicaties (bv: Aredia®).
- Toediening van erythropoëtine om de aanmaak van rode bloedcellen te stimuleren.
- Plasmaferese: uitwisseling van plasma waarbij het plasma van de patiënt vervangen wordt door (gezond) donorplasma, dit verwijdert tijdelijk de lichte ketens waardoor nierschade afgeremd kan worden. Deze behandeling gebruikt men enkel in geval van acute nierbeschadiging door MM.

### 7.4 Radiotherapie

- Lokale controlerende bestraling van een door MM aangetaste plaats waarvan het belangrijk is dat de ziekte er niet opnieuw opduikt (bv: gevaar voor het ruggenmerg).
- Palliatieve pijnbestrijdende radiotherapie.
- Totale lichaamsbestraling wordt zelden gebruikt bij MM.
- Experimenteel: Total Marrow Irradiation met tomotherapie. Hierbij gebruikt men een even hoge stralingsdosis als bij de 'klassieke' bestraling maar zou het gezonde weefsel meer gespaard blijven. Een proefproject in het UZ Brussel.

### 8. Prognose

Multipel myeloom is een behandelbare ziekte maar helaas kan men tot op heden nog niet spreken over genezing, er zijn wel langdurige remissies mogelijk met kans op hervallen.

De beste kansen heeft een patiënt bij een allogene transplantatie (en in een zo diep mogelijke remissie zijn vlak voor de transplantatie).

Bij sommige mensen ontwikkelt de ziekte zich in het begin langzaam en kan er soms enkele jaren (zonder behandeling) worden afgewacht. Bij anderen gedraagt de aandoening zich veel agressiever en is de overleving beperkt.

De gemiddelde levensverwachting na de diagnosestelling is dankzij de toegenomen medische kennis en verbeterde medicatie de laatste jaren toegenomen en bedraagt ongeveer 5 jaar.

Na infecties is nierinsufficiëntie de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten met multipel myeloom.

### Referenties

1. Bladé J, Rosinol L. Hematologic and Infectious Complications in Multiple Myeloma. Best practice & research. Clinical Haematology 2005; 18(4): 635-637
2. Cancer research UK: [info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/multiplemyeloma/incidence/](http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/multiplemyeloma/incidence/)
3. Clark WF, Stuart AK, Rock GA et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. Annals of International medicine 2005; 143(11): 777-84
4. Contactgroep multipel myeloom patiënten: [www.cmp-vlaanderen.be](http://www.cmp-vlaanderen.be)
5. de Jong PE, Koomans HA, Weening JJ. Klinische nefrologie. Maarssen, Elsevier Bunge: 1998; 333-35
6. Hendrickx L. Ziekte van Kahler. ZOL campus St-Jan, bijscholing 22/03/2005
7. <http://emedicine.medscape.com/article/391742-imaging>
8. <http://www.hematologiegroningen.nl/patienten/content/3MGUS.htm>
9. Jansen H, Rümke PH, Wijermans PW. Patiëntenboek De ziekte van Kahler. Contactgroep Kahlerpatiënten: 1997; 12
10. Jansen H, Wijermans PW. Patiëntenboek Multipel Myeloom en de ziekte van Waldenström. Contactgroep Kahler en Waldenström patiënten: 2009; 11-58
11. Jansen-Cilag [www.janssen-cilag.nl/disease/detail.jhtml?itemName=multiplemyeloma\\_about](http://www.janssen-cilag.nl/disease/detail.jhtml?itemName=multiplemyeloma_about)
12. Longe JL. The Gale Encyclopedia of cancer, A guide to cancer and its treatments. Second edition: 2005; 805-8
13. Medinfo: <http://www.medinfo.nl/%7Bc9d4f9e0-fba8-45fb-9728-28fd519e1895%7D>
14. Myeloomcentrum Brussel (MCB) [www.uzbrussel.be/u/view/nl/1995388-Multipel+Myeloom.html](http://www.uzbrussel.be/u/view/nl/1995388-Multipel+Myeloom.html) & [www.uzbrussel.be/u/view/nl/1995409-Richtlijnen.html](http://www.uzbrussel.be/u/view/nl/1995409-Richtlijnen.html)
15. Rajkumar SV. Clinical features, laboratory manifestations and diagnosis of multiple myeloma. UpToDate. mei 2010 <http://www.uptodate.com>
16. Rajkumar SV. Treatment of the complications of multiple myeloma. UpToDate. augustus 2010
17. Schots R, Delforge M, André M et al. The Belgian 2010 Consensus Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma. Acta Clinica Belgica 2010; 252
18. UZ Brussel: <http://www.univ-hospitals.be/cms/upload/3%20UZ%20Brussel%20-%20Tomotherapy%20nl.pdf>
19. UZ Brussel: Myeloomcentrum Brussel (MCB) [www.uzbrussel.be/u/view/nl/1995388-Multipel+Myeloom.html](http://www.uzbrussel.be/u/view/nl/1995388-Multipel+Myeloom.html)
20. UZ Brussel: Myeloomcentrum Brussel (MCB) [www.uzbrussel.be/u/view/nl/1995409-Richtlijnen.html#Behandeling.html](http://www.uzbrussel.be/u/view/nl/1995409-Richtlijnen.html#Behandeling.html)
21. Vlaamse Liga tegen Kanker: [www.tegenkanker.be/multipel\\_myeloom](http://www.tegenkanker.be/multipel_myeloom)
22. VU Medisch centrum, afdeling hematologie: [www.hematologie.nl/klapper/heon\\_multiple%20myel%20mgus.html](http://www.hematologie.nl/klapper/heon_multiple%20myel%20mgus.html)
23. Zelfhulpgroep voor leukemiepatiënten: [www.wildgroei-vwz.be](http://www.wildgroei-vwz.be)