Multipel Myeloom

Adaptatie van een Duodecim-richtlijn naar de Belgische zorgcontext

Daan Hoppenbrouwers, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Birgitte Schoenmakers, KU Leuven

Co-promotor: Mevr. Martine Goossens, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Multipel myeloom: Adaptatie van een Duodecim-richtlijn naar de Belgische zorgcontext

HAIO: Daan Hoppenbrouwers, Katholieke Universiteit Leuven, daanhoppenbrouwers@hotmail.com
Promotor: Prof. Dr. Birgitte Schoenmakers, Katholieke Universiteit Leuven
Co-promotor: Martine Goossens, Katholieke Universiteit Leuven
Praktijkopleider: Dr. Els Bartholomeeusen, WGC De Ridderbuurt Leuven

Context

Dit onderzoek werd uitgevoerd in het kader van een project van *EBMPracticeNet*. Het heeft als doelstelling om richtlijnen, opgesteld door de Finse artsenorganisatie *Duodecim*, aan te passen aan de Belgische zorgcontext. Deze masterproef geeft het adaptatieproces weer van de Engelstalige richtlijn *'Multiple myeloma'.*

Onderzoeksvragen

1. Welke supportieve aanpak is van toepassing bij patiënten met multipel myeloom (MM)? / 2. Wat is de plaats van de Belgische huisarts in dit supportief beleid? / 3. Voor welke urgente complicaties dient de huisarts aandachtig te zijn en hoe kunnen deze worden herkend?

Methode

De adaptatie van de geselecteerde richtlijn gebeurde aan de hand van de ADAPTE-procedure. In een eerste screeningsfase werden klinische vragen geformuleerd op basis van de onderzoeksvragen. Deze klinische vragen vormden het beginpunt van een uitgebreid literatuuronderzoek in de relevante (inter)nationale medische databanken. Gevonden richtlijnen werden aan een uitgebreide screening en waarderingsprocedure onderworpen met behulp van het AGREE-II instrument. De geselecteerde richtlijnen vormden de basis van de verdere bewerking. In de adaptatiefase werd vervolgens een eerste versie van de richtlijn opgesteld, gebaseerd op de gevonden evidentie. Hier werd telkens een waardering aan de hand van GRADE toegekend. De aanbevelingen werden in de implementatiefase tenslotte voorgelegd aan twee *peer* groepen, waar in totaal 8 HAIO's en 7 huisartsen aan deelnamen. Er werd tevens een praktijkrichtlijn opgesteld om de aanbevelingen te toetsen in de dagelijkse praktijkvoering van de huisarts.

Resultaten

Tijdens de screeningsfase leverde het uitgebreid literatuuronderzoek in totaal 574 hits op in de verschillende databanken. Na de selectie en waardering van de gevonden richtlijnen werden er 4 weerhouden voor gebruik in het adaptatieproces: 1. *MM diagnosis and management* (NICE 2016) / 2. *Guidelines for diagnosis and management of MM* (BCSH 2014) / 3. *Guidelines for MGUS* (UKMF 2009) / 4. *Multiple Myeloma* (Cancer Control Alberta 2015). De NICE-richtlijn kreeg op alle vlakken een betere waardering en werd als voornaamste bron gebruikt. Extra informatie werd eveneens uit secundaire evidentie (*reviews, RCT's)* gehaald na een gestructureerd literatuuronderzoek in de Cochrane database en op MEDLINE.
In de implementatiefase werden de geformuleerde aanbevelingen in grote lijnen positief beoordeeld in beide *peer* groepen. Enkele tekstuele wijzigingen werden op basis hiervan doorgevoerd. Na het opstellen van een praktijkrichtlijn werd een praktijkconcensus geformuleerd die niet afweek van de geadapteerde aanbeveling.

Conclusies

De meeste aanbevelingen werden verduidelijkt of aangepast ten opzichte van de originele Duodecim-richtlijn. Er werden eveneens richtlijnen gesuggereerd om de plaats van de huisarts in de opvolging van patiënten met MM te bepalen. Deze werden niet gebaseerd op evidentie van toepassing op de eerste lijn en dienen in de toekomst gevalideerd te worden op basis van verder onderzoek. Uiteindelijk is de mate van betrokkenheid van de eerste lijn de keuze van de huisarts zelf, maar deze masterproef suggereert zeker een mogelijke rol in het ziekteproces van patiënten met MM.

Sleuteltermen: multipel myeloom (ICPC: B74.01), eerstelijnszorg, supportieve therapie

Dankwoord

De totstandkoming van deze masterproef is niet verlopen zonder slag of stoot. Een aantal mensen wil ik dan ook nadrukkelijk bedanken voor hun aandeel in het afleveren ervan.

Vooreerst bedankt aan mijn promotor prof. dr. Birgitte Schoenmakers voor het aanhoudend geloof in een goede afloop en de steeds razendsnelle feedback.
Ook mijn praktijkopleider dr. Els Bartholomeeusen verdient een eervolle vermelding voor het vinden van het perfecte evenwicht tussen betrokkenheid en 'ik zal er maar niet te veel over vragen'.
Mijn collega-HAIO Katrien Duquet verzorgde, naast een professionele catering, voor veel broodnodige afleiding door haar niet-aflatend enthousiasme. Merci Dukter!
Bij uitbreiding wil ik het hele team van het wijkgezondheidscentrum De Ridderbuurt bedanken om mijn werkdagen zo boeiend te maken dat werken nooit als een opgave aanvoelde, in tegenstelling tot mijn masterproef bij momenten.

Uiteraard ook veel dank aan Eva voor het maandenlange geduld en begrip, waarbij de weekends bestonden uit thesissen en voetbal.
Tot slot wil ik mijn familie bedanken voor de culinaire verwennerijen en het solidair werken aan een eigen masterproef. Bedankt mama en Margot. Een speciale vermelding voor papa, die door mee na te denken en na te lezen, maar vooral door zijn inspirerende aanwezigheid, een cruciale rol speelde bij het afwerken van deze masterproef.

Inhoudstafel

Abstract 2
Dankwoord 3
Inhoudstafel 4
1 Inleiding 6
2 Doelstellingen 7
3 Methode 8
3.1 Screeningsfase 8
3.1.1 Bestaande Duodecim-richtlijn 8
3.1.2 Formuleren van klinische vragen 8
3.1.3 Systematische zoektocht naar medische literatuur 10
3.1.4 Screening van gevonden richtlijnen 12
3.1.5 Waardering van geselecteerde richtlijnen 12
3.1.5.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II 12
3.1.5.2 Inventarisatie van de inhoud van aanbevelingen 12
3.1.5.3 Waardering van de aanbeveling op courantheid 13
3.1.5.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang 13
3.1.5.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid 13
3.1.6 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 13
3.2 Adaptatiefase 14
3.2.1 Eerste versie 14
3.3 Implementatiefase 14
3.3.1 Peer review 14
3.3.2 Formuleren van een praktijkconcensus 14
4 Resultaten 16
4.1 Screeningsfase 16
4.1.1 Overzicht literatuurstudie 16
4.1.2 Waardering geselecteerde richtlijnen 19
4.1.2.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II 19
4.1.2.2 Inventarisatie van de inhoud van aanbevelingen 19
4.1.2.3 Waardering van de aanbeveling op courantheid 20
4.1.2.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang 22
4.1.2.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid 22
4.1.3 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 23
4.2 Adaptatiefase 24

4.2.1 Eerste versie 24
4.3 Implementatiefase 29
4.3.1 Peer reviews 29
4.3.2 Praktijkconcensus 30
5 Discussie 33
6 Conclusie 36
7 Referenties 37
8 Bijlagen 38

1 Inleiding

Multipel myeloom (MM) is een maligniteit gekarakteriseerd door een ongecontroleerde proliferatie van abnormale plasmacellen in het beenmerg. Het is een van de meest voorkomende hematologische maligniteiten met een aandeel van ongeveer 10% [1,2]. De jaarlijkse incidentie per 100.000 inwoners in België is terug te vinden op de website van het 'Belgian Cancer Registry'[i]. Voor België variëren de incidentiecijfers van 2005 tot en met 2014 tussen 5,26 en 6,32 per 100.000 bij mannen en tussen 3,63 en 4,43 per 100.000 bij vrouwen[ii]. In het algemeen wordt over deze periode een licht stijgende trend in de incidentie van MM waargenomen in beide groepen. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 66 jaar, waarbij slechts 2% van de patiënten gediagnosticeerd worden voor hun 40ste levensjaar [3]. Deze cijfers komen overeen met bevindingen in de Europese [4] en Amerikaanse [5] literatuur.

Multipel myeloom is een aandoening die in het algemeen weinig aan bod komt in de huisartsgeneeskunde. Het merendeel van de diagnostiek, behandeling en opvolging gebeurt in gespecialiseerde zorgcentra. Echter met de toenemende incidentie en verlengde overleving stijgt de prevalentie de laatste jaren. Door innovatieve behandelingen en supportieve zorg wordt MM steeds meer een chronische ziekte. Gecombineerd met de progressieve toename van de levensverwachting van de Belgische bevolking zullen de huisartsen steeds vaker langdurig zorg moeten bieden aan patiënten met MM. Een goede richtlijn over dit onderwerp, gericht op de Belgische eerstelijnszorg, dringt zich dus op.

Het is in dit kader dat deze masterproef tot stand kwam, in een projectformat van EBM*Practice*Net. Dit is een initiatief van het RIZIV dat ontstond in 2010 als een samenwerking tussen verschillende Belgische organisaties die begaan zijn met evidence based medicine (EBM). Op een elektronisch platform is wetenschappelijk onderbouwde informatie toegankelijk gemaakt, vrij te raadplegen door professionelen van de Belgische eerstelijnszorg. In aanvulling hierop is er toegang voorzien tot de internationale databank 'EBM Guidelines', ontwikkeld door de Finse artsenvereniging *Duodecim*. Deze richtlijnen werden vertaald in het Nederlands, maar zijn tot op heden nog niet alle aangepast aan de Belgische zorgcontext.

Deze masterproef is een onderdeel van een tweeluik over de adaptatie van de oorspronkelijke richtlijn 'Multiple Myeloma (MM)' voor toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. Het onderdeel van de richtlijn dat diagnostiek en follow-up door de huisarts van patiënten met MGUS[iii], SMM[iv] en MM behandelt, komt aan bod in de masterproef van Sarah Dauwe.
In deze masterproef komen urgente complicaties, supportieve zorg en de rol van de huisarts hierin aan bod.

[i] http://www.kankerregister.org/ : De Stichting Kankerregister verzamelt gegevens over alle nieuwe kankerdiagnoses in België en de follow-up ervan. Op basis van die informatie brengt zij de aard en de omvang van kanker in België in kaart.
[ii] Cijfers op basis van European Standardized Rate (ESR): age standardised incidence rate, gebruik makend van de Europese Standaardpopulatie
[iii] MGUS: monoclonal gammopathy of undertermined significance
[iv] SMM: smouldering myeloma

2 Doelstellingen

Het algemene doel van dit project is om de huisarts als zorgverlener een plaats te geven in de diagnosestelling en het beleid van patiënten met MM.

Deze masterproef richt zich meer specifiek op drie aspecten van de zorg voor patiënten met gekend MM, geformuleerd in de volgende onderzoeksvragen:

1. Welke supportieve aanpak is van toepassing bij patiënten met MM?
2. Wat is de plaats van de Belgische huisarts in dit supportief beleid?
3. Voor welke urgente complicaties dient de huisarts aandachtig te zijn en hoe kunnen deze worden herkend?

3 Methode

Tijdens het adaptatieproces werd de handleiding 'Adaptatie Duodecim-richtlijnen, oktober 2015' systematisch gevolgd. Deze werd opgemaakt aan de hand van de 'Adapt Manual and Resource Kit' [6]. De handleiding beschrijft de verschillende stappen die van toepassing zijn voor de inhoudelijke en contextuele aanpassing van de richtlijn.
De methodologie van dit project bestaat uit 3 fasen:

- Een screeningsfase waarin na een systematische literatuurstudie een aantal bestaande richtlijnen weerhouden worden. Deze worden uitgebreid ontleed en krijgen een waardering. Waar nodig wordt de gevonden informatie verder aangevuld met gegevens uit meer recente studies. De relevante data wordt vervolgens vergeleken met de bestaande richtlijn en er wordt beslist of de originele aanbeveling dient te worden aangepast.

- Een adaptatiefase waarin een eerste versie wordt opgemaakt van de aangepaste richtlijn. Elk onderdeel van de aanbeveling krijgt een waardering volgens GRADE (zie verder).

- Een implementatiefase waarin de opgemaakte richtlijn wordt getest voor gebruik. In eerste instantie gebeurt dit op basis van een peer review. Finaal wordt er een praktijkconsensus geformuleerd die getoetst wordt in de praktijk.

3.1 Screeningsfase

3.1.1 Bestaande Duodecim-richtlijn

De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn 'Multiple Myeloma (MM)' [7] is het vertrekpunt van deze masterproef. Er werd gewerkt met de originele Engelse versie van 2013, met updates tot en met 04/09/2014.[i] De aanbeveling is terug te vinden via www.ebm-guidelines.com.

Deze richtlijn werd grondig doorgenomen en geanalyseerd op eventuele gebreken. In relatie met de onderzoeksvragen werden volgende thema's weerhouden voor adaptatie:

- Rol van de huisarts in de supportieve zorg van MM
- Herkennen van urgente complicaties door de huisarts

3.1.2 Formuleren van klinische vragen

De voornaamste tekorten in de bestaande richtlijn vanuit het standpunt van de huisarts werden omgezet tot klinische vragen die de basis vormden van ons onderzoek. Deze kwamen tot stand door PIPOH-elementen[ii] te definiëren, in overleg met de experten van CEBAM. De doelstelling was om te focussen op de onderdelen van de richtlijn waarin de huisarts effectief een rol kan spelen.

Er werd beslist om de vragen te specificeren op dat deel van het therapeutisch proces waar de huisarts mogelijks een rol kan opnemen, met name bij supportieve of ondersteunende zorg. Dit aspect wordt ook besproken in de sectie 'Follow-up and treatment' van de Duodecim-richtlijn onder de titel 'Supportive therapy'. De klinische vraag werd vervolgens opgedeeld in een preventief en

[i] In de laatste fase van de adaptatie is er vanuit Duodecim een hernieuwde versie van de richtlijn 'Multiple Myeloma (MM)' verschenen. Deze werd gepubliceerd op 06/02/2017. Er werd tijdens het adaptatieproces geen rekening meer gehouden met mogelijke wijzigingen ten opzichte van de editie van 2013.
[ii] PIPOH: een tool om op een overzichtelijke manier de scope van een onderzoek weer te geven.

therapeutisch luik. Tot slot zal er op basis van de verzamelde informatie een aanbeveling worden geformuleerd over de rol van de huisarts in deze supportieve therapie.

In antwoord op de onderzoeksvragen en in overleg met de CEBAM-experten werden volgende klinische vragen weerhouden en uitgewerkt. (Tabel 1)

Tabel 1: PIPOH-elementen en klinische vragen	
Klinische vraag 1: Welke supportieve aanpak wordt toegepast bij patiënten met MM?	
1a. Welke supportieve preventieve maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?	
Patient/Population	Patiënten met diagnose van MM
Interventions	Supportieve preventieve maatregelen
Professionals	Gezondheidswerkers in de eerste lijn
Outcomes	(Her)kennen van supportieve preventieve aanpak en noodzaak tot opstarten hiervan
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn
1b. Welke supportieve therapeutische maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?	
Patient/Population	Patiënten met diagnose van MM
Interventions	Supportieve therapeutische maatregelen
Professionals	Gezondheidswerkers in de eerste lijn
Outcomes	(Her)kennen van supportieve therapeutische aanpak en noodzaak tot opstarten hiervan
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn
Klinische vraag 2: Welke plaats kan de Belgische huisarts innemen bij supportieve maatregelen die van toepassing zijn bij patiënten met MM?	
Patient/Population	Patiënten met diagnose van MM
Interventions	Supportieve therapie
Professionals	Gezondheidswerkers in de eerste lijn
Outcomes	Adequaat gebruik van supportieve aanpak
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn
Klinische vraag 3: Met welke urgente complicaties inherent aan de pathologie presenteren patiënten met MM zich in de huisartsenpraktijk?	
Patient/Population	Patiënten met diagnose van MM
Interventions	Mogelijke complicaties van de ziekte
Professionals	Gezondheidswerkers in de eerste lijn
Outcomes	Urgente complicaties van pathologie (her)kennen
Healtcare Setting	Gezondheidszorg in de eerste lijn

3.1.3 Systematische zoektocht naar medische literatuur

Op basis van de geformuleerde klinische vragen werd een zoekstrategie bepaald. De MeSH[i] termen *Multiple Myeloma* en *MGUS* werden gehanteerd om relevante richtlijnen te zoeken in verschillende internationale databanken, met name Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Health Service (NHS) en Trip Database. Aanvullend werd er gezocht naar relevante Belgische bronnen, met name Federaal Kenniscentrum (KCE), Hoge Gezondheidsraad (HGR), Minerva, Farmaka, Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en Federale OverheidsDienst Volksgezondheid (FOD).
Hieronder volgt een gedetailleerde beschrijving van de zoekstrategie die hierbij in de betreffende databank werd gehanteerd.

GIN (http://www.g-i-n.net/)

MeSH termen: Multiple Myeloma, MGUS
In de zoekfunctie van GIN werd gespecificeerd om enkel *guidelines* weer te geven. Op deze manier werden er 10 hits bekomen, waarvan 9 betreffende MM en 1 specifiek over MGUS.
Er werden 6 richtlijnen niet weerhouden (niet voldoende algemeen, te specialistisch, niet Engelstalig). De Duodecim-richtlijn waarvan werd vertrokken voor deze masterproef was eveneens een hit. Uiteindelijk werden 3 richtlijnen weerhouden (2 *MM* en 1 *MGUS*)

- Richtlijn van de British Committee for Standards in Haematology, 2014 (BCSH 2014):
  Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, Yong K, et al. Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. Br J Haematol 2014; 154:32–75

- Richtlijn van de National Institute for Health and Care Excellence, 2016 (NICE 2016):
  National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 2016 [NG35].
  Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/ng35

- Richtlijn van de UK Myeloma Forum, 2009 (UKMF 2009):
  UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). British Committee for Standards in Haematology 2009.
  Beschikbaar via: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2009.07807.x/epdf

NGC (https://guideline.gov)

MeSH termen: Multiple Myeloma, MGUS
De zoektocht in de NGC databank leverde 37 hits op, waarvan er slechts 7 specifiek over MM handelden. De zoekterm MGUS bracht geen extra resultaten op. Uiteindelijk werden slechts 3 richtlijnen weerhouden: BCSH 2014 en NICE 2016 (zie boven)

[i] MeSH: Medical Subject Headings: een vocabularium van medische kernwoorden dat hiërarchisch gestructureerd is.

- Richtlijn van het Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2015 (Alberta 2015):
  Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Multiple Myeloma. Cancer Control Alberta 2015. Beschikbaar via http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf

NHS (https://www.evidence.nhs.uk)

MeSH termen: Multiple Myeloma, MGUS
In de zoekfunctie werd een extra filter '*Guidance*' toegevoegd om de zoekresultaten te beperken. Er werden 137 hits genoteerd, waarvan er slechts 16 specifiek over MM handelden. Er waren geen extra resultaten met MGUS als zoekterm.
Van de 16 relevante hits bleken er 11 een specifieke focus in het behandelproces van MM te hebben, waardoor deze werden geëxcludeerd. Er bleken 2 hits over dezelfde richtlijn te gaan. Uiteindelijk werden er 4 *guidelines* weerhouden: BCSH 2014, NICE 2016 (zie boven)

- Richtlijn van de European Society for Medical Oncology, 2013 (ESMO 2013):
  Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (suppl_6)

- Richtlijn van de British Committee for Standards in Haematology, 2011 (BCSH supp 2011):
  Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. Guidelines for supportive care in multiple myeloma. British Journal of Haematology 2011; 154: 76–103

Trip database (https://www.tripdatabase.com/)

MeSH termen: Multiple Myeloma, MGUS
Ook in deze databank werd gespecifieerd op *Guidelines*, waarop er 267 hits gevonden werden. Hiervan behandelden 26 resultaten een specialistisch domein van de behandeling van MM en 7 gaven een algemeen beeld over MM (6) en MGUS (1).
Uiteindelijk werden er 6 richtlijnen weerhouden, die echter allen reeds gevonden werden in de andere databanken (zie hoger)

Belgische bronnen

MeSH termen: Myeloma, MGUS, Multipel Myeloom
In de Belgische bronnen (zie hoger) waren wel enkele hits met de gebruikte MeSH-termen, maar geen bijkomende relevante richtlijnen werden weerhouden.
Het advies van de Hoge Gezondheidsraad over de pneumokokkenvaccinatie (2014) [8] werd in een latere fase wel gebruikt als bijkomende informatie.

Tot slot werd nog 1 extra richtlijn voorlopig geïncludeerd. Deze werd gevonden met de zoektermen 'Multiple Myeloma Guideline' via de populaire zoekmachine *Google.*

- Richtlijn van de Medical Scientific Advisory Group, 2015 (MSAG 2015):
  Quach H, Prince M on behalf of the Medical Scientific Advisory Group (MSAG). Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma. The Myeloma Foundation of Australia 2015. Beschikbaar via http://myeloma.wordpress-staging.3dc.com.au/wp-content/uploads/sites/2/2015/10/MSAG-Clinical-Practice-Guidelines-V.3-AUG-2015.pdf

3.1.4 Screening van gevonden richtlijnen

Een eerste selectie van de gevonden richtlijnen werd opgemaakt. Vooreerst werd nagekeken welke richtlijnen effectief een antwoord konden bieden op onze klinische vragen. Vervolgens werd er prioriteit toegekend aan de richtlijnen ontwikkeld door gekende kwalitatieve organisaties. Tot slot werd de ruwe selectie afgerond op basis van de drie volgende items van het AGREE II protocol:

- Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal;
- De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven;
- Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken.

3.1.5 Waardering van geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen werden in deze fase grondig doorgelicht om de kwaliteit van de informatie te garanderen.
Eerst werden de richtlijnen geëvalueerd met behulp van het AGREE II instrument en de inhoud werd per klinische vraag geïnventariseerd. Vervolgens werd de aanbeveling verder beoordeeld op courantheid, samenhang en toepasbaarheid.

3.1.5.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

Om de gevonden richtlijnen op een uniforme manier een graad van waardering toe te kennen werd gebruik gemaakt van het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) [9]. Dit instrument werd ontwikkeld om de kwaliteit van richtlijnen te bevorderen en laat toe de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen.
Elke richtlijn werd doorgelicht op basis van 23 items verdeeld over 6 domeinen (onderwerp en doel; betrokkenheid van belanghebbenden; methodologie; helderheid en presentatie; toepassing; onafhankelijkheid van de opstellers). Tenslotte zijn er 2 items met betrekking op een algemene beoordeling. Aan elk item wordt een score op basis van onderstaande zevenpuntenschaal toegekend.

1	2	3	4	5	6	7
Zeer Oneens						**Zeer Eens**

Voor elke richtlijn werd voorgaande procedure door beide HAIO's onafhankelijk uitgevoerd. De individuele beoordelingen werden met elkaar vergeleken en een consensus overeengekomen.

3.1.5.2 Inventarisatie van de inhoud van aanbevelingen

De relevante informatie en aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen werd gestructureerd geïnventariseerd in een matrix. Het sjabloon van deze matrix werd voorzien door de coördinatoren van het adaptatieproces. In deze matrix werd per klinische vraag een overzicht gemaakt van de betreffende informatie uit de weerhouden richtlijnen. De onderliggende evidentie en graad van aanbeveling, al dan niet volgens het GRADE[i] principe, werd hier ook telkens toegevoegd.

[i] GRADE: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Komt meer uitgebreid aan bod in de adaptatiefase (deel 3.2)

3.1.5.3 Waardering van de aanbeveling op courantheid

Er werd voor elke richtlijn steeds nagekeken tot welke datum de literatuur verwerkt was in het opstellen van de aanbevelingen. In geval van mogelijk gedateerde informatie, werd recentere literatuur gezocht. Initieel werd steeds nagekeken of er recentere updates beschikbaar waren van de gevonden richtlijnen. In tweede instantie werd op systematische wijze de medische literatuur gescreend op relevante aanvullingen. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de watervalprocedure[i]. In eerste instantie werd gezocht naar *systematic reviews* in de Cochrane database, later naar aanvullende artikels via MEDLINE (Pubmed).

3.1.5.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De aanbevelingen werden gewaardeerd op samenhang door een antwoord te formuleren op 3 vragen:

- Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?
- Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?
- Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?

De resultaten werden voor elke klinische vraag per richtlijn bijgehouden in de matrix.

3.1.5.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Een laatste onderscheid tussen de richtlijnen werd gemaakt op basis van toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. Om hier een waardering aan te geven werd gekeken naar de onderzochte patiëntenpopulatie, de mogelijkheden van toepasbaarheid in de Belgische praktijken (materiaal, expertise, financieel, samenwerking…) en mogelijke culturele verschillen die de implementatie in het gedrang zouden kunnen brengen.

3.1.6 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie

Met behulp van alle verzamelde informatie in de vorige stappen werd beslist welke aanbevelingen uit de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn geadapteerd moesten worden. Er werd ook bepaald welke evidentie gebruikt zou worden in het adaptatieproces.

[i] Watervalprocedure: het principe van systematisch doorzoeken van de literatuur waarbij in volgorde van belangrijkheid/waarde wordt gezocht naar informatie: guidelines>meta-analyse>systematic review>RCT>clinical trial…

3.2 Adaptatiefase

3.2.1 Eerste versie

De oorspronkelijke richtlijn van Duodecim diende als vertrekpunt om een eerste geadapteerde versie te ontwikkelen. De aanbevelingen en informatie geformuleerd door de Duodecim-werkgroep werden steeds vergeleken met de aanbevelingen uit te geselecteerde richtlijnen. Wanneer de inhoud hiervan sterk overeenkwam, dienden er geen aanpassingen te gebeuren. Bij afwijkende resultaten of onvolledigheid werd de oorspronkelijke versie herschreven.

Om de kwaliteit van de aanbevelingen en de sterkte van het achterliggende bewijs op een uniforme wijze weer te geven, werd gebruik gemaakt van GRADE. Hierbij wordt de graad van de aanbeveling weergegeven met een cijfer (1 of 2) en het niveau van bewijskracht met een letter (A, B of C).
De tabel uit de handleiding 'Adaptatie Duodecim-richtlijnen' in bijlage 2 geeft een overzicht van de gebruikte methode.

3.3 Implementatiefase

3.3.1 Peer review

In een eerste luik werd de initiële versie van de richtlijn onderworpen aan *peer reviews*.
Het opzet hiervan was om de aanbevelingen te toetsen op een aantal parameters door het beoogde doelpubliek van de richtlijn.
Er werden 2 *peer* groepen bevraagd: een seminariegroep (7 HAIO's en 1 stagecoördinator-huisarts) en het artsenteam van het wijkgezondheidscentrum 'De Ridderbuurt' in Leuven (1 HAIO en 6 huisartsen).
Een papieren versie van de richtlijn werd voorzien voor alle deelnemers. Op basis van enkele vooropgestelde vragen werden de aanbevelingen beoordeeld in een vraag-en-antwoord gesprek.

- Zijn de richtlijnen te gebruiken in de context van Belgische eerstelijnszorg?
- Zijn de richtlijnen duidelijk, gestructureerd en ondubbelzinnig?
- Zijn de richtlijnen eenvoudig toepasbaar?
- Welke beperkingen zijn er voor implementatie van de richtlijnen in de praktijk?
- Zijn de voorgestelde aanbevelingen over de rol van de huisarts in de opvolging bij patiënten met MM een nuttige aanvulling? Zijn hier opmerkingen over?

De feedback werd door de onderzoeker gestructureerd, samengevat en teruggekoppeld tijdens het *peer review* zelf.

3.3.2 Formuleren van een praktijkconcensus

In een tweede luik werden de aanbevelingen vertaald naar een praktijkrichtlijn (zie bijlage 3), toepasbaar voor gebruik in Wijkgezondheidscentrum De Ridderbuurt. In navolging van de onderzoeksvragen werd het onderwerp afgebakend: 'Supportieve zorgen van patiënten met MM door de huisarts'. Omwille van de onbeschikbaarheid van patiënten met MM die opgevolgd werden in deze praktijk, werd er vertrokken van een theoretische casus die werd voorgelegd aan de artsengroep. Met behulp van de praktijkrichtlijn diende een ondersteunend beleid en planning te worden opgemaakt met betrekking tot de besproken patiënt. De faciliterende en limiterende

factoren voor gebruik van de richtlijn werden gestructureerd weergegeven in een visgraatmodel[i]. Hierbij werd een onderscheid gemaakt tussen verschillende domeinen (arts, patiënt, materiaal, methode en externe factoren) die een effect konden hebben op de implementatie. Aan de hand van deze analyse werd een praktijkconsensus geformuleerd.

De volgende casus werd hiertoe gebruikt:
Vrouw 78j, recent gediagnosticeerd met diagnose van MM. Omwille van verhuis (bij de kinderen gaan wonen naar aanleiding van diagnose) is het de eerste keer dat je de patiënte ziet. Het dossier van de vorige huisarts is overgekomen.
Behandeling met thalidomide (immunotherapie) en corticosteroïden werd reeds opgestart. Er wordt overwogen te starten met IV bisfosfonaten omwille van tekens van botafbraak. Algemeen voelt de patiënte zich vermoeid, maar relatief goed.
Ze komt nu langs ter kennismaking en algemene controle.

[i] Visgraatmodel: diagram voor een probleemanalyse waarbij oorzaak en gevolg op een overzichtelijke wijze worden weergegeven. Tussen oorzaak en gevolg worden alle factoren weergegeven die mogelijk een invloed kunnen uitoefenen.

4 Resultaten

4.1 Screeningsfase

4.1.1 Overzicht literatuurstudie

Een overzicht van de gebruikte zoekstrategie in de eerste fase en de resultaten hiervan staan schematisch weergegeven in tabel 2. (resultaten van 3.1.3)

Onderstaande tabel 3 bundelt de resultaten van de screening van de gevonden richtlijnen (resultaten van 3.1.4)

Tabel 3: resultaten screening gevonden richtlijnen

	Publicatiedatum	1	2	3	4	5
NICE	2016	++	++	+	+	+
BCSH	2014	++	+	+/-	-	-
UKMF	2009	++	+	+/-	+/-	-
Alberta	2015	+	-	+/-	-	+
ESMO	2013	+/-	+	-	-	+
BCSH supp	2011	+	+	-	-	-
MSAG	2015	+/-	-	+/-	-	+

(1) De richtlijn biedt een antwoord op de gestelde klinische vragen
(2) De richtlijn werd ontwikkeld door een gekende kwalitatieve organisatie
(3) Er werden systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijs
(4) De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven
(5) Conflicterende belangen van leden van de werkgroep zijn vastgelegd en besproken

++ sterk van toepassing
+ van toepassing
+/- beperkt van toepassing
- niet van toepassing

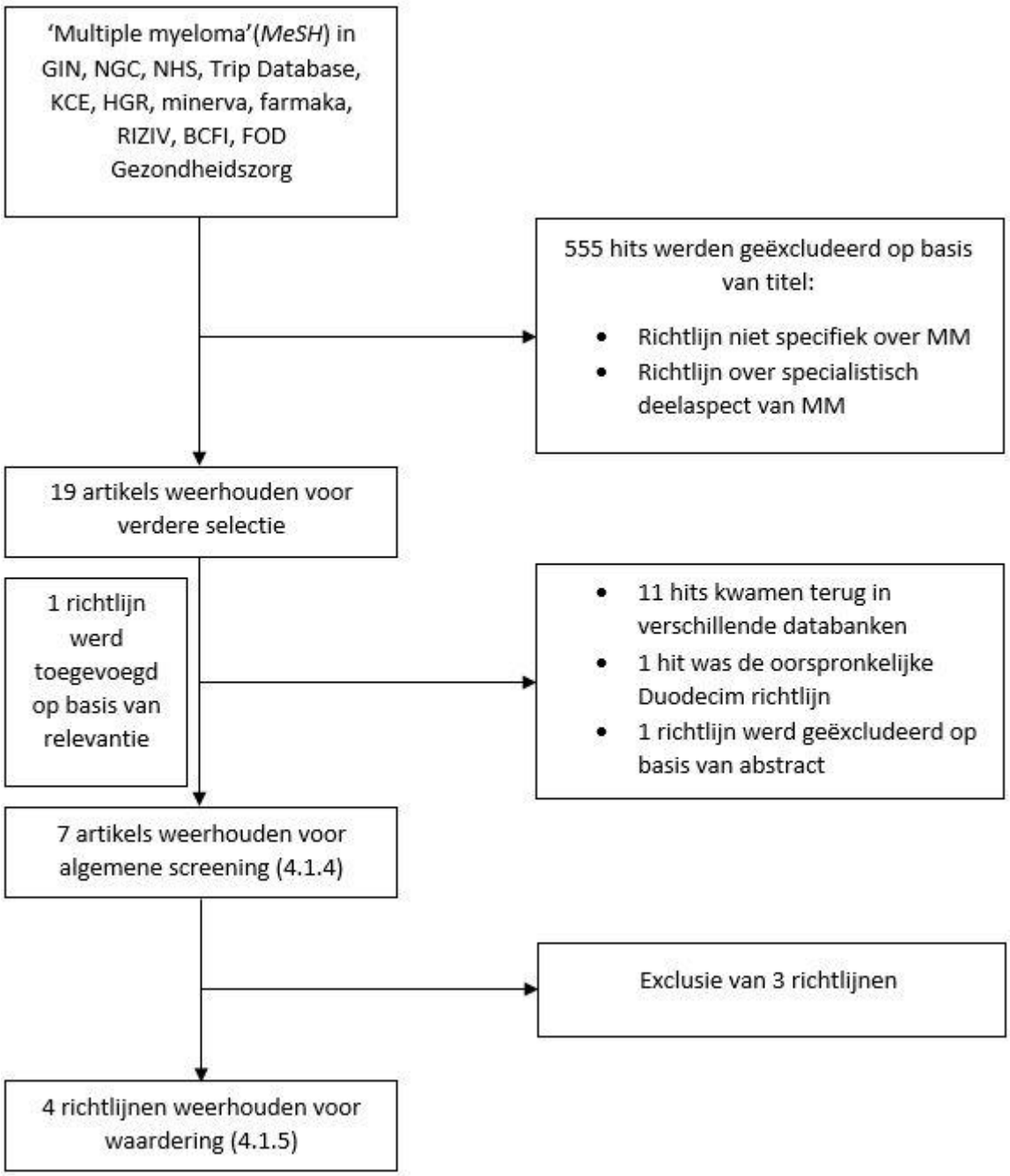
Op basis van deze resultaten werden 4 richtlijnen weerhouden na deze screeningsfase. Er werd voorrang gegeven aan recentere richtlijnen (< 5 jaar) met een overzichtelijke en beschikbare methodologie.

- **NICE 2016**: methodologisch zeer sterk: achterliggende bewijskracht uitgebreid beschreven in appendix G [10] van de guideline, recent (literatuur tot juni 2015), beste resultaat screeningsfase (resultaten in tabel 3)
- **BCSH 2014**: methodologie eerder beperkt (volledig overzicht van methodologie van het verzamel van *evidence* niet verkrijgbaar), recent (laatste update 2014), relevant als extra informatie voor beantwoorden van onderzoeksvragen
- **UKMF 2009**: methodologie beperkt, niet recent (> 5 jaar), echter voornaamste bron over MGUS
- **Alberta 2015**: methodologie amper beschreven, recent (2015), algemene en overzichtelijke beschrijving MM, vooral interessant als bijkomende informatie over MGUS en SMM.

De voornaamste reden om de overige 3 andere richtlijnen te excluderen was een zeer beperkte beschrijving van de methodologie van richtlijnontwikkeling. Bovendien waren deze richtlijnen kwalitatief minder goed en erg summier. Er werd geen duidelijk antwoord op de gestelde klinische vragen geformuleerd. De inclusie ervan bood geen meerwaarde.

Een samenvattend overzicht van het literatuuronderzoek met selectie en exclusie van de verschillende zoekresultaten is weergegeven in figuur 1.

Tabel 2: : Overzicht van resultaten van de zoekstrategie			
Databank	**Zoektermen**	**Hits**	**Toelichting bij selectie (inclusie- en exclusiecriteria)**
GIN	Multiple Myeloma, MGUS	10	9 hits betreffende MM; 1 hit betreffende MGUS; 3 werden geïncludeerd (handelden algemeen over MM/MGUS) 6 werden geëxcludeerd (specialistisch, specifieke behandelschema's) 1 hit betrof de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn
NGC	Multiple Myeloma, MGUS	37	7 hits specifiek over MM; andere algemeen (kanker, metastasering, osteoporose); 'MGUS' geeft geen extra relevante hits; 3 werden geïncludeerd (algemene richtlijnen MM), 4 geëxcludeerd (behandelschema's)
NHS	Multiple Myeloma, MGUS (guidance)	137	16 hits specifiek over MM; andere algemeen (kanker, pijn, breuken); 'MGUS' geeft geen extra relevante hits; 4 richtlijnen werden geïncludeerd (algemene richtlijnen MM) 11 richtlijnen werden geëxcludeerd (dubbele hits, specialistisch, behandelschema's)
Trip Database	Multiple Myeloma, MGUS (guidelines)	267	33 hits specifiek over MM; andere algemeen (kanker, osteoporose); 'MGUS' geeft geen extra relevante hits; 6 richtlijnen werden geïncludeerd (handelen over MM in het algemeen) 26 richtlijnen werden geëxcludeerd (specialistische behandelschema's) 1 hit werd geëxcludeerd (geen richtlijn, maar een artikel)
KCE	Multipel Myeloom, Myeloma, MGUS	1	Geen relevante hit (Belgische zelfvoorziening plasmaderivaten)
HGR	Multipel Myeloom, Myeloma, MGUS	6	Geen relevante richtlijnen Het advies HGR van 2014 over de pneumokokkenvaccinatie werd in een latere fase wel gebruikt als bijkomende informatie.
Minerva/Farmaka /RIZIV/BCFI	Multipel Myeloom, Myeloma, MGUS	0	Geen richtlijnen
FOD Gezondheidszorg	Multiple Myeloma Multipel Myeloom	19 61	Geen richtlijnen, alleen vermeldingen van 'Multipel Myeloom' in oplijsting van pathologieën



Figuur 1: overzicht literatuuronderzoek

4.1.2 Waardering geselecteerde richtlijnen

4.1.2.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

In deze fase werden de 4 geselecteerde richtlijnen geëvalueerd met behulp van de online applicatie van het AGREE II instrument.
Een samenvatting van de resultaten hiervan is terug te vinden in onderstaande tabel 4.

Tabel 4: samenvatting evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

	Sterktes Duidelijk beschreven	**Zwaktes Niet/beperkt beschreven**	**Algemene beoordeling**	**Reden van inclusie/exclusie**
NICE 2016	Scoort perfect op bijna alle domeinen	Geen bijzonderheden	Kwalitatief zeer goed richtlijn Score: 6.5/7	**INCLUSIE** Komt als beste richtlijn uit kwaliteitscontrole met AGREE II
BCSH 2014	Duidelijke weergave onderwerp en doel Heldere en ondubbelzinnige aanbevelingen	Geen volledige methodologie terug te vinden Toepasbaarheid en onafhankelijkheid van opstellers	Kwalitatief matige richtlijn Score: 4.75/7	**INCLUSIE** Aanbevelingen heel duidelijk en overzichtelijk Goede aanvulling op NICE 2016
ALBERTA 2015	Duidelijke weergave onderwerp en doel	Methodologie beperkt Geen informatie voor toepassing	Kwalitatief onzekere richtlijn Score: 4/7	**INCLUSIE** Interessant als vergelijking Weegt minder zwaar door
UKMF 2009	Duidelijke weergave onderwerp en doel Belanghebbenden betrokken Heldere aanbevelingen	Methodologie erg beperkt Beperkte informatie voor toepassing	Kwalitatief onzekere richtlijn Score: 3.75/7	**INCLUSIE** Enige richtlijn die MGUS behandeld Aan te vullen met recente informatie.

4.1.2.2 Inventarisatie van de inhoud van aanbevelingen

Per klinische vraag werd de inhoud, de onderliggende evidentie en de graad van aanbeveling nagekeken, indien beschikbaar. Bij de Duodecim-richtlijn was er geen graad van aanbeveling, nog evidentieniveau terug te vinden. De NICE (2016) guideline vermeldde in alle gevallen duidelijk het niveau van de evidentie, gebaseerd op GRADE, de aanbevelingsgraad werd niet expliciet vermeld. In BCSH 2014 zijn per aanbeveling duidelijk de evidentie en graad van aanbeveling beschreven (GRADE). Ook in UKMF 2009 was dit het geval (AHCPR[i]). In ALBERTA 2015 staan er evidentietabellen voor de lezer om zelf de graad van aanbeveling en onderliggende evidentie af te leiden.

[i] AHCPR: Agency for Health Care Policy and Research: alternatief classificatiesysteem

De richtlijnen van ALBERTA 2015 en UKMF 2009 leveren geen relevantie informatie op voor de klinische vragen behandeld in deze masterproef en worden niet verder besproken.

4.1.2.3 Waardering van de aanbeveling op courantheid

De aanbevelingen werden gewaardeerd op courantheid door na te gaan tot welke datum er in de literatuur werd gezocht bij het verzamelen van de evidence. In de NICE 2016 staat specifiek vermeld dat 8 juni 2015 als startpunt moet worden beschouwd bij het zoeken van nieuwe informatie. MCSH 2014 is een update van de oorspronkelijke richtlijn van 2010 en is dus bijgewerkt met beschikbare informatie tot 2014.

In de Cochrane Database leverde de *MeSH* term 'Multiple Myeloma' slechts 10 Cochrane reviews op, waarvan 1 werd weerhouden.

COCHRANE REVIEW
Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AWS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. No.: CD008500.

Er werden eveneens 25 reviews gevonden die niet gepubliceerd waren door de *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Deze boden geen meerwaarde (ouder dan 5 jaar, specialistische scope, behandelingsschema's) en werden niet weerhouden.

Via MEDLINE werd er met verschillende *MeSH* termen verder gezocht in de medische literatuur van de laatste 5 jaar. De resultaten staan samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Resultaten zoekstrategie via MEDLINE

MeSH-termen	Specificaties	Hits	Exclusie (criteria: geen MM in titel, specifieke behandelschema's, specialistische scope, niet-Engelstalig)	Inclusie	Type
Multiple Myeloma, Prevention	Enkel reviews Laatste 5 jaar	105	101 hits werden geëxcludeerd op basis van titel of abstract 1 hit betrof het reeds geïncludeerde Cochrane review 1 review was niet beschikbaar	*Leebeek (2016) [11]* *Al-Ani et al. (2016) [12]*	
Multiple Myeloma, Vaccination	Laatste 5 jaar	50	47 hits werden geëxcludeerd op basis van titel of abstract 1 review was niet beschikbaar	*Alemu et al.* (2016) [13] *Terpos et al.* (2015) [14]	Review Practice Guideline
Multiple Myeloma, Supportive	Enkel reviews Laatste 5 jaar	50	46 hits werden geëxcludeerd op basis van titel of abstract 1 hit betrof *Andinet et al.* (2016)	*Cömert et al.* (2013) [15] *Colson et al.* (2015) [16] *Rajkumar et al.* (2016) [3]	
Multiple Myeloma, Thrombosis	Laatste 5 jaar	111	108 werden geëxcludeerd op basis van titel of abstract 1 review was niet beschikbaar 1 hit betrof *Leebeek* (2016)	*Chalayer et al.* (2016) [17]	Journal article
Multiple Myeloma, Infection	Laatste 5 jaar	402	400 werden geëxcludeerd op basis van titel of abstract 1 review was niet beschikbaar 1 hit betrof *Andinet et al.* (2016)		

4.1.2.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De geselecteerde richtlijnen werden in deze fase gewaardeerd op samenhang op basis van de vragen beschreven in punt 3.1.5.4. Enkel de NICE 2016 en BCSH 2014 waren van toepassing op de klinische vragen in deze masterproef.

NICE 2016 – richtlijn

De zoekstrategie is voor alle relevante klinische vragen consistent. Er werd telkens op een structurele manier gezocht in de literatuur, gebaseerd op een duidelijke PICO. De voornaamste databanken in de medische literatuur werden doorzocht, onder meer Cochrane, Medline, Embase en Web of Science. Een uitgebreid overzicht van de inclusie en exclusie van de gevonden literatuur is vrij te raadplegen in Appendix G [10] van de guideline.
Op basis van overzichtelijke evidentietabellen is er duidelijk consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de uiteindelijke formulering van de aanbeveling. Factoren die eventueel tot een vertekening kunnen leiden, zijn steeds besproken. In geval van onvoldoende overtuigende evidentie, staat weergegeven waar *expert opinion* een doorslag gaf in de opstelling van de aanbevelingen.

BCSH 2014 – richtlijn

De literatuurstudie staat slechts summier beschreven in de beschikbare informatie. Er werd gezocht tot eind 2013 in onder andere Cochrane, Medline, *internet searches* en *major conference reports*. Dit wordt echter niet verder gespecificeerd. Het is dus moeilijk om in deze richtlijn de consistentie van de zoekstrategie voor de klinische vragen te beoordelen.
Er werden wel evidentietabellen opgemaakt, echter deze zijn noch vrij beschikbaar op de website, noch op te vragen aan de betrokken partijen. Wel is in appendix van de richtlijn een samenvatting van de gebruikte *evidence* terug te vinden. Hier zijn geen inclusie- en exclusiecriteria bijgevoegd. Er is echter voldoende informatie beschikbaar om te stellen dat er voldoende consistentie is tussen de evidentie en de uiteindelijke formulering van de aanbevelingen.

4.1.2.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

In het algemeen is MM een aandoening die voornamelijk in een gespecialiseerde setting van toepassing is. Een aanzienlijk deel van de aanbevelingen zijn dus niet relevant in de eerstelijnszorg.

NICE 2016 – richtlijn

Het beoogde doelpubliek voor gebruik van de aanbevelingen zijn alle professionele zorgverleners die in contact komen met patiënten met MM. Specifiek wordt vermeld dat de richtlijn van belangrijk nut kan zijn voor de eerste lijn om samen met de gespecialiseerde setting een zorgnetwerk voor deze patiënten te voorzien.
Voor de herkenning en verwijzing van patiënten met complicaties (klinische vraag 3) zijn er geen barrières in de Belgische zorgcontext, behalve een potentieel gebrek aan expertise bij de huisarts. Er zijn immers voldoende hematologen en een fijnmazig net aan gespecialiseerde voorzieningen.
De supportieve zorg (klinische vragen 1 en 2) is niet beschreven vanuit het oogpunt van de huisarts. Er is echter zeker een toepasbaarheid voor de Belgische eerstelijnszorg. Met name voor het preventieve luik zijn geen barrières voor beschikbaarheid van materiaal of op financieel gebied op te merken. Uit de aanbevelingen komt echter duidelijk naar voren dat alle vormen van supportieve zorg steeds in overleg met de tweede - of derde lijn dienen te gebeuren.

BCSH 2014 – richtlijn

De beoogde gebruikers van deze aanbeveling zijn artsen in het algemeen. Verder wordt er niet gespecificeerd.
De aanbevelingen zijn duidelijk geschreven vanuit een specialistisch oogpunt. Er is echter geen reden om aan te nemen dat deze niet toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Er wordt verwezen naar de eerstelijnszorg als eerste opvang van patiënten met complicaties en de noodzaak tot verwijzing in geselecteerde gevallen. Ook hier is een mogelijk beperkte expertise van de Belgische huisarts de belangrijkste barrière. Financiële overwegingen, beschikbaarheid van materiaal en gespecialiseerde zorg zijn in België geen hindernissen.

4.1.3 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie

Klinische vraag 1: Welke supportieve aanpak wordt toegepast bij patiënten met MM?

De aanbevelingen in de richtlijn van Duodecim waar deze vraag op gebaseerd is staan onder de hoofding *Supportive therapy.* Er werd geen onderscheid gemaakt tussen preventieve en therapeutische maatregelen. Verder is slechts zeer summier weergegeven om welke summiere therapie het gaat. Bovendien ontbreken er een aantal belangrijke aspecten van de supportieve zorg, die wel terug te vinden zijn in de geselecteerde richtlijnen. Samenvattend is de oorspronkelijke aanbeveling is te beperkt/onvolledig. Adaptatie is dus noodzakelijk.
De NICE 2016 zal als basis dienen voor het adaptatieproces. Bij de waardering van de geselecteerde richtlijnen kwam deze er immers eenduidig als meest kwalitatieve uit.
Waar nodig zal vergeleken en aangevuld worden met BCSH 2014 en de weerhouden tertiaire bronnen.

Klinische vraag 2: Welke plaats kan de Belgische huisarts innemen bij supportieve maatregelen die van toepassing zijn bij patiënten met MM?

Er zijn geen aanbevelingen terug te vinden met betrekking tot deze klinische vraag, noch in de Duodecim-richtlijnen, noch in de geselecteerde evidence.
Op basis van de geformuleerde aanbevelingen naar aanleiding van klinische vraag 1, wordt een suggestie gedaan naar de mogelijke rol van huisarts. Deze wordt verder getoetst in een huisartsenpraktijk in een volgende fase.

Klinische vraag 3: Met welke urgente complicaties inherent aan de pathologie presenteren patiënten met MM zich in de huisartsenpraktijk?

De focus van de aanbevelingen in de Finse richtlijn met betrekking tot complicaties ligt op urgente ziektebeelden (rode vlaggen). Algemeen is deze lijst volledig en overzichtelijk en komt overeen met informatie uit de geselecteerde richtlijnen. In grote lijnen kunnen de aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn behouden blijven. Een adaptatie is dus niet van toepassing, echter dienen enkele aanvullingen worden toegevoegd ter verduidelijking.
Voor de symptoombeschrijving wordt voornamelijk gebruik gemaakt van BCSH 2014 en de bijkomende geselecteerde artikels.

4.2 Adaptatiefase

4.2.1 Eerste versie

Welke supportieve preventieve maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?

Oorspronkelijke Duodecim-richtlijn

Supportive therapy

- Maintenance of fluid and electrolyte balance (to prevent renal failure)
- Maintenance of mobility in order to prevent osteoporosis and pathological fractures
- Bisphosphonates to prevent and to decelerate the progression of bony changes
- Thromboprophylaxis (especially in treatment with thalidomide or lenalidomide)

Geadapteerde aanbevelingen (tabel 6) – de aanpassingen staan cursief weergegeven.

Tabel 6: Eerste versie van geadapteerde richtlijn (klinische vraag 1a)

Supportieve therapie: Ondersteunende preventieve maatregelen

- Onderhoud van vocht- en elektrolytenbalans (om nierfalen te voorkomen) (GRADE A1)
- Mobiliseren om osteoporose en pathologische fracturen te voorkomen (GRADE C2)
- Voor preventie en vertraging van progressie van botafbraak
    - *Start bisfosonaten IV (zoledronaat) (GRADE A1)*
    - *Verwijs voor tandcontrole, indien mogelijk voor opstarten van bisfosfonaten (GRADE C2)*
    - *Bij asymptomatische patiënten met myeloom (smouldering myeloom of MGUS) zijn bisfosfonaten niet geïndiceerd (GRADE A1)*
- Preventie van trombose (vooral bij behandeling met thalidomide of lenalidomide)
    - *Inschatten van individueel tromboserisico van de patiënt (GRADE A1)*
    - *ASA 100 mg bij laag-risico patiënten (0-1 risicofactoren) (GRADE B2)*
    - *LMWH in profylactische dosis of VKA bij hoger risico (≥ 2 risicofactoren) (GRADE B2)*
- *Preventie van infectie*
    - *Geef jaarlijks influenza vaccinatie aan de patiënt (GRADE A1)*
    - *Geef pneumokokkenvaccin volgens advies van de Hoge Gezondheidsraad (GRADE A1)*
    - *Overweeg screening naar HIV, Hep B en Hep C voor start van behandeling (GRADE C2)*
- *Preventie van perifere neuropathie*
    - *Doe een uitgebreide investigatie om neuropathie op te sporen voor en tijdens behandelproces (GRADE A1)*
    - *Geef duidelijke uitleg aan patiënten over symptoomherkenning om vroegdetectie en mogelijke therapiewijzingen mogelijk te maken (GRADE A1)*

MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance); ASA (acetylsalicylzuur);
LMWH (Low Molecular Weight Heparines; VKA (Vitamine K antagonisten)

Toelichting bij de adaptatie

1. Het onderscheid tussen een preventief en therapeutisch luik werd gemaakt om de aanbevelingen op een overzichtelijke en meer gestructureerde manier weer te geven.
2. Het starten van bisfosfonaten (zoledronaat IV bij voorkeur) ter preventie van botafbraak is terug te vinden in alle richtlijnen (GRADE A1). Dit werd ook al aangegeven in de Duodecim-richtlijn en werd in de adaptatie overgenomen en verder gespecificeerd.
   In de NICE 2016 werd de overweging gemaakt te verwijzen voor tandcontrole in het kader

van therapie met bisfosfonaten. Dit was gebaseerd op een *expert opinion*. De aanbeveling luidt dan ook *'Consider immediately reffering people with myeloma for dental assessment and treatment before starting…(GRADE C2)'.* Ondanks ontbrekend achterliggend bewijs werd deze aanbeveling overgenomen, omwille van de toepasbaarheid in eerstelijnszorg en de eenvoudige implementatie.
Bijkomend werd aangevuld met een aanbeveling uit de '2015 European Myeloma Network guidelines for the management of MM-related complications' [14]. Deze stelt dat er geen indicatie is voor behandeling met bisfosfonaten in patiënten met asymptomatisch myeloom (MGUS, SMM) (GRADE A1).

3. De aanbevelingen rond tromboseprofylaxe bij patiënten met MM zijn op dit moment nog niet eenduidig. Zowel NICE 2016, BCSH 2014 als bijkomende evidence [11,12,14] geven een duidelijk positief effect van tromboseprofylaxe weer bij patiënten onder immunotherapie. Dit effect werd teruggevonden zowel voor ASA, LMWH als VKA. Er zijn vele aanbevelingen over de keuze van medicatie, echter harde evidence ontbreekt voorlopig. Ook over de duur van de behandeling is er geen concensus.
   NICE 2016 stelt LMWH of VKA voor als eerste keuze bij MM patiënten die starten met immunotherapie. ASA wordt voorgesteld als alternatief bij laag-risicopatiënten die maximum respons hebben op de therapie. Er wordt eveneens melding gemaakt van een individuele risico-inschatting bij elke patiënt voor het opstarten van tromboseprofylaxe.
   BCSH 2014 vertrekt van een individuele risico inschatting van patiënten behandeld met thalidomide of lenalidomide[i].(GRADE A1) ASA wordt voorgesteld bij laag-risicopatiënten (0-1 risicofactoren). In geval van hoger risico (≥2 risicofactoren) stelt met LMWH in profylactische dosis of VKA voor. (GRADE B2)
   Bijkomende recente reviews (Leebeek 2016 [11], Al-Ani et al 2016 [12]) en Terpos et al 2015 [14] stellen ook een individuele risico-inschatting voor en uiteindelijke aanpak gelijklopend met BCSH 2014.
4. Jaarlijkse influenzavaccinatie bij patiënten met MM wordt in alle relevante literatuur (o.a. NICE 2016) aangeraden (GRADE A1).
   Pneumokokkenvaccinatie is reeds standaard aangeraden bij mensen ouder dan 65 jaar. NICE 2016 stelt een overweging voor om dit ook uit te breiden naar patiënten met MM onder deze leeftijdsgrens. Voor bruikbaarheid in de Belgische zorgcontext werd vergeleken met het advies van de Hoge Gezondheidsraad (2014) inzake pneumokokkenvaccinatie [8]: alle volwassenen tot 85 jaar met verhoogd risico op pneumokokkeninfectie (zoals MM) dienen te worden gevaccineerd. Zowel de aanbeveling als het vaccinatieschema van de HGR zijn gebruikt in de geadapteerde richtlijn.
   NICE 2016 voegde ook een aanbeveling op basis van *expert opinion* toe: *Consider testing for hepatitis B, Hepatitis C en HIV before starting myeloma treatment* (GRADE C2).
5. De aanbevelingen voor preventie van perifere neuropathie zijn gelijklopend zowel in NICE 2016 als BCSH 2014.
   BCSH 2014 wijst vooral op het belang van investigatie naar tekens van neuropathie voor en tijdens het behandelproces: *Peripheral neuropathy and autonomic neuropathy symptoms and signs should actively sought …* (GRADE A1)
   NICE 2016 benadrukt het belang van patiënteducatie over tekens en symptomen van neuropathie: *Explain the symptoms of neuropathy to people with myeloma …*(GRADE A1)

[i] Immunotherapeutica: worden gebruikt voor immuuntherapie

Welke supportieve therapeutische maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?

Oorspronkelijke Duodecim-richtlijn

- Treatment of hypercalcaemia
- Treatment of infections
- Treatment of anaemia and thrombocytopenia (red blood cell and platelet transfusions, erythropoietin)
- Alleviation of pain with analgesics
- Radiotherapy for local skeletal foci is quite common.

Geadapteerde aanbevelingen (tabel 7) – de aanpassingen staan cursief weergegeven.

Tabel 7: Eerste versie van geadapteerde richtlijn (klinische vraag 1b)
Supportieve therapie: Ondersteunende therapeutische maatregelen

- De behandeling van hypercalciëmie (GRADE A1)
- De behandeling van infecties
    - *Febriele patiënten snel behandelen met breedspectrum antibiotica (GRADE A1)*
    - *Vermijdt aminoglycosiden (nefrotoxiciteit) (GRADE B2)*
- Indien nodig, behandeling van anemie en trombocytopenie (rode bloedcellen en bloedplaatjestransfusies, erytropoëtine) (GRADE A1)
- Verlichting van pijn
    - *Analgetica volgens WHO-pijnladder (GRADE B1)*
    - *Vermijdt NSAID's indien mogelijk (nefrotoxiciteit) (GRADE C2)*
    - *Antimyeloomtherapie, bisfosfonaten, vertebroplastie/kyfoplastie en radiotherapie kunnen bijdragen aan pijnstilling (GRADE C2)*
- *Behandeling van perifere neuropathie*
    - *Slechte respons klassieke analgetica (GRADE A1)*
    - *Farmacotherapie voor neuropathische pijn (amitriptyline, gabapentine, pregabaline) en verwijs indien nodig (GRADE A2)*
    - *Verwijs voor dosisaanpassing of switch in antimyeloomtherapie (GRADE A1)*

Toelichting bij de adaptatie

1. De aanbevelingen van hypercalciëmie en anemie/trombocytopenie werden overgenomen uit de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. Deze kwamen immers terug in zowel NICE 2016 als MCSH 2014 en behoefden geen verdere verduidelijking (weinig relevantie voor de huisarts)
2. De aanbeveling van MCSH 2014 over behandeling van infectie werd overgenomen in het adaptatieproces: *Any febrile myeloma patient should be treated promptly with broad-spectrum antibiotics.* (GRADE A1).
   Ter verdere informatie werd de aanbeveling: *Aminoglycosides should be avoided, if possible* (GRADE B2) van MCSH 2014 overgenomen.
   NB: Terpos et al 2015 [14] beschrijft een plaats voor profylactische antibiotica (GRADE C2). Dit wordt echter niet beschreven in NICE 2016 en tegengesproken (onvoldoende bewijs) in MCSH 2014: *There is insufficient evidence to recommend the routine use of prophylactic antibiotics* (GRADE C2). Bijgevolg werd dit niet weerhouden als aanbeveling.
3. Zowel NICE 2016 als BCSH 2014 geven geen melding van pijnbehandeling bij patiënten met MM. De geadapteerde aanbevelingen werden overgenomen uit de European Myeloma

Network Guidelines 2015 [14], bevestigd door Cömert et al 2013 [15] en Buadi et al 2014 [18].
Het gebruik van de WHO-pijnladder[i] voor pijnstilling (ook bij kankerpatiënten) is algemeen aanvaard en wordt bevestigd in deze bronnen (GRADE B1).
NSAID's zijn hierop een uitzondering omwille van nefrotoxiciteit. De EMNG 2015 geeft hierover de volgende aanbeveling: *In general, non-steriodal anti-inflammatory drugs should be avoided in MM* (GRADE C2). Ook Buadi et al 2015 [18] raadt voorzichtigheid aan bij het gebruik van NSAID's.
Ter informatie voor de huisarts werden enkele andere opties (Terpos et al 2015 [14]) in de behandeling van pijn bij MM toegevoegd aan de geadapteerde aanbeveling, zonder hier verder in te specificeren.

4. De aanbevelingen voor de aanpak van perifere neuropathie komt zijn in grote mate overgenomen uit NICE 2016. Er wordt melding gemaakt van de slechte respons op klassieke analgetica. (GRADE A1) Voor de specifieke behandeling van neuropathische pijn wordt verwezen naar de NICE guideline on neuropathic pain in adults [19]. De meeste aanbevelingen over dit onderdeel behandelen stop, switch of dosisreductie van myeloombehandelingen (GRADE A1). In de geadapteerde aanbeveling werd dit niet verder gespecificeerd omwille van de beperkte relevantie voor de huisarts.
   De richtlijnen in MCSH 2014 stemmen overeen met de aanbevelingen uit de NICE 2016 guideline.
   De NICE guideline [19] en Buadi et al 2014 [18] stellen amitriptyline, gabapentine en pregabaline als eerste keuze voor in de aanpak van de neuropathische pijn (GRADE A2). Respectievelijk wordt dit aangehaald voor de behandeling van neuropathische pijn in het algemeen en in chemotherapie-geïnduceerde neuropathie specifiek.

Welke plaats kan de Belgische huisarts innemen bij supportieve maatregelen die van toepassing zijn bij patiënten met MM?

Voor deze klinische vraag leverde het literatuuronderzoek geen relevante klinische informatie op die gebruikt kon worden om aanbevelingen te formuleren. Omwille van de vooropgestelde onderzoeksvragen voor deze masterproef werden er toch enkele aanbevelingen geformuleerd. Deze werden opgesteld uit de gevonden evidence van klinische vraag 1. Er worden eerder suggesties gedaan over de mogelijke rol van de huisarts, dan echte aanbevelingen. Er kan bijgevolg geen GRADE-waardering aan worden toegekend.

[i] WHO-pijnladder: werd oorspronkelijk ontwikkeld door de World Health Organization voor behandeling van pijn bij kankerpatiënten. Tegenwoordig wordt het in het algemeen gebruik voor stapsgewijze behandeling van nociceptieve pijn. (zie ook bijlage 3)

Met welke urgente complicaties inherent aan de pathologie presenteren patiënten met MM zich in de huisartsenpraktijk?

Oorspronkelijke Duodecim-richtlijn

Complications requiring urgent attention (within 24 hours)

- Sepsis or pneumonia (intravenous broad-spectrum antimicrobial drug)
- Renal insufficiency (dialysis or haemofiltration)
- Hyperviscosity (plasmapheresis)
- Hypercalcaemia (fluid replacement, bisphosphonates, corticosteroids)
- Spinal cord compression (surgical decompression, radiotherapy)
- Pathological fractures (pain medication, stabilization)
- Vertebral compression (orthopaedic treatment)

Geadapteerde aanbevelingen (tabel 8) – de aanpassingen staan cursief weergegeven.

Tabel 8: Eerste versie van geadapteerde richtlijn (klinische vraag 3)
Complicaties die dringend aandacht vereisen (binnen 24u)

- Complicaties die aandacht binnen 24 uur vereisen (in het bijzonder bij nieuwe patiënten):
    - Sepsis of pneumonie (intraveneuze breedspectrumantibiotica)
    - Sierinsufficiëntie (*snelle IV hydratatie*, dialyse of hemofiltratie)
    - Hyperviscositeit – *denk hieraan bij visustoornissen, mucosale bloedingen, cardiorespiratoire symptomen* (plasmaferese)
    - Hypercalciëmie – *denk hieraan bij bewustzijnsvermindering, zwakte, constipatie, polydipsie en -urie, nausea (IV hydratatie*, bisfosfonaten, corticosteroïden)
    - Compressie van het ruggenmerg (chirurgische decompressie, radiotherapie)
    - Pathologische fracturen (pijnmedicatie, stabilisatie)
    - Vertebrale compressie (orthopedische behandeling)

Toelichting bij de adaptatie

1. De complicaties vermeld in de Duodecim-richtlijn zijn eveneens terug te vinden in de geselecteerde literatuur en werden als dusdanig behouden.
2. NICE 2016 vermeldt *acute renal disease, bone disease (non-spinal* en *spinal)* en *infection* als urgente complicaties. In deze richtlijn wordt echter voornamelijk ingegaan op specialistische aanpak van deze complicaties. Hiermee werd geen rekening gehouden bij adaptatie.
3. BCSH 2014 besprak enkele *common medical emergencies*: *hyperviscosity, hypercalcaemia, cord compression/ bone fractures, early infection* en *renal impairment.*
   In BCSH 2014 kwam duidelijk naar voor dat een snelle rehydratatie cruciaal is bij tekens van acute nierinsufficiëntie bij patiënten met MM. De aanbeveling *'vigorously rehydrate with at least 3 litres of normal saline daily (GRADE A1)'* werd vereenvoudigd en toegevoegd.
   Ook bij hypercalciëmie wordt er door BCSH 2014 in eerste instantie geforceerde hydratatie voorgesteld. Dit wordt ook bevestigd in een handboek 'Multiple Myeloma – diagnosis and treatment van Buadi et al 2014 [18]. Dit werd eveneens toegevoegd.
4. Het toevoegen van de symptomen van hyperviscositeit en hypercalciëmie is gebaseerd op informatie uit BCSH 2014, bevestigd in verschillende bronnen [18,20].

4.3 Implementatiefase

4.3.1 Peer reviews

Zijn de richtlijnen te gebruiken in de context van Belgische eerstelijnszorg?

Zowel in de seminariegroep als bij de artsen van het wijkgezondheidscentrum was er eenduidigheid dat deze aanbevelingen zeker hun toepassing hebben in de Belgische eerstelijnszorg. Vooral de richtlijnen rond herkenning van urgente complicaties en het preventieve luik van de ondersteunende zorg, werden als nuttig ervaren. Ook de aanbevelingen die minder relevant voor de huisarts zijn, werden als een informatieve meerwaarde gezien.

Zijn de richtlijnen duidelijk, gestructureerd en ondubbelzinnig?

Zowel in de seminariegroep als in het wijkgezondheidscentrum werd de formulering overwegend positief ervaren. De aanbevelingen werden beschreven als overzichtelijk en duidelijk. Er kwam ook meermaals terug dat het gemakkelijk was om specifieke topics terug te vinden.
Enkele onduidelijkheden over specifieke formuleringen en mogelijke verbeteringen op taalvlak werden opgemerkt. In beide groepen werd de dubbele titel *'complicaties die dringend aandacht vereisen'* en *'complicaties die aandacht binnen 24u vereisen'* als overbodig benoemd. In de seminariegroep werd gesuggereerd om hiervan te maken *'complicaties die urgente verwijzing naar het ziekenhuis vereisen'* aangezien alle interventies in een specialistische setting gebeuren.
Een verdere verduidelijking over enkele thema's werd ook gevraagd: hoe inschatten van het individueel tromboserisico? Hoe investigatie van neuropathie?

Zijn de richtlijnen eenvoudig toepasbaar?

Voor de meeste aanbevelingen werden geen problemen gerapporteerd in zake toepasbaarheid. De ondervraagde *peers* gaven aan geen problemen te ondervinden in overleg en verwijzing naar hematologen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er geen ervaring was met samenwerking over MM patiënten. Ook de aanbevelingen over thema's waar de huisarts zelf een verschil zou kunnen maken (vaccinatie, snelle behandeling infecties, pijnstilling,…) werden als laagdrempelig beschouwd door de seminariegroep en de huisartsen. Er werden hier geen grote belemmeringen gerapporteerd.

Welke beperkingen zijn er voor implementatie van de richtlijnen in de praktijk?

De voornaamste beperking die in beide groepen naar boven kwam is de lage prevalentie van MM-patiënten in de gemiddelde huisartsenpraktijk. In het wijkgezondheidscentrum zijn er geen patiënten met MM en ook in de seminariegroep volgde niemand een patiënt met deze pathologie op. Hierdoor zal deze richtlijn niet frequent geconsulteerd worden.
Bovendien werd er opgemerkt dat het grootste deel van de ondersteunende zorg in het ziekenhuis gebeurt (tromboseprofylaxe, bisfosfonaten, behandeling van complicaties). Dit maakt een deel van de aanbevelingen eerder informatief voor de huisarts in plaats van nodig voor praktische toepassing. Ook de rest van de opvolging wordt volgens de *peers* quasi volledig door de tweede lijn gestuurd in communicatie met de huisarts.

Zijn de voorgestelde aanbevelingen over de rol van de huisarts in de opvolging bij patiënten met MM een nuttige aanvulling? Zijn hier opmerkingen over?

In onderstaande tabel 9 staan de voorgestelde aanbevelingen weergegeven

Tabel 9: Eerste versie van voorgestelde aanbevelingen (klinische vraag 2)
De rol van de Belgische huisarts in de supportieve zorg van patiënten met MM
• *Herkennen en snelle interventie van alarmsymptomen die kunnen wijzen op levensbedreigende complicaties* • *Vaccinatiestatus opvolgen (influenza en pneumokokken)* • *Snelle herkenning en behandeling van infecties* • *Screening en medicamenteuze behandeling van (neuropathische) pijn* • *Trombosepreventie op basis van individuele risicoprofiel* • *Informeren en ondersteunen van patiënt en familie/mantelzorg inzake aandoening en ziekteverloop* • *Psychologische evaluatie en verwijzing voor gespecialiseerde ondersteuning indien nodig*

In de beide *peer* groepen werd er unaniem aangegeven dat deze voorgestelde richtlijnen een meerwaarde boden. De aanbevelingen werden als overzichtelijk en duidelijk ervaren. Ze geven een goede samenvatting van de mogelijke rol van de huisarts bij supportieve zorg. Uit de bevraging kwam meermaals terug dat deze aanvulling ideaal was om een snel overzicht te krijgen als huisarts. Inhoudelijk werden geen opmerkingen aangegeven.

4.3.2 Praktijkconcensus

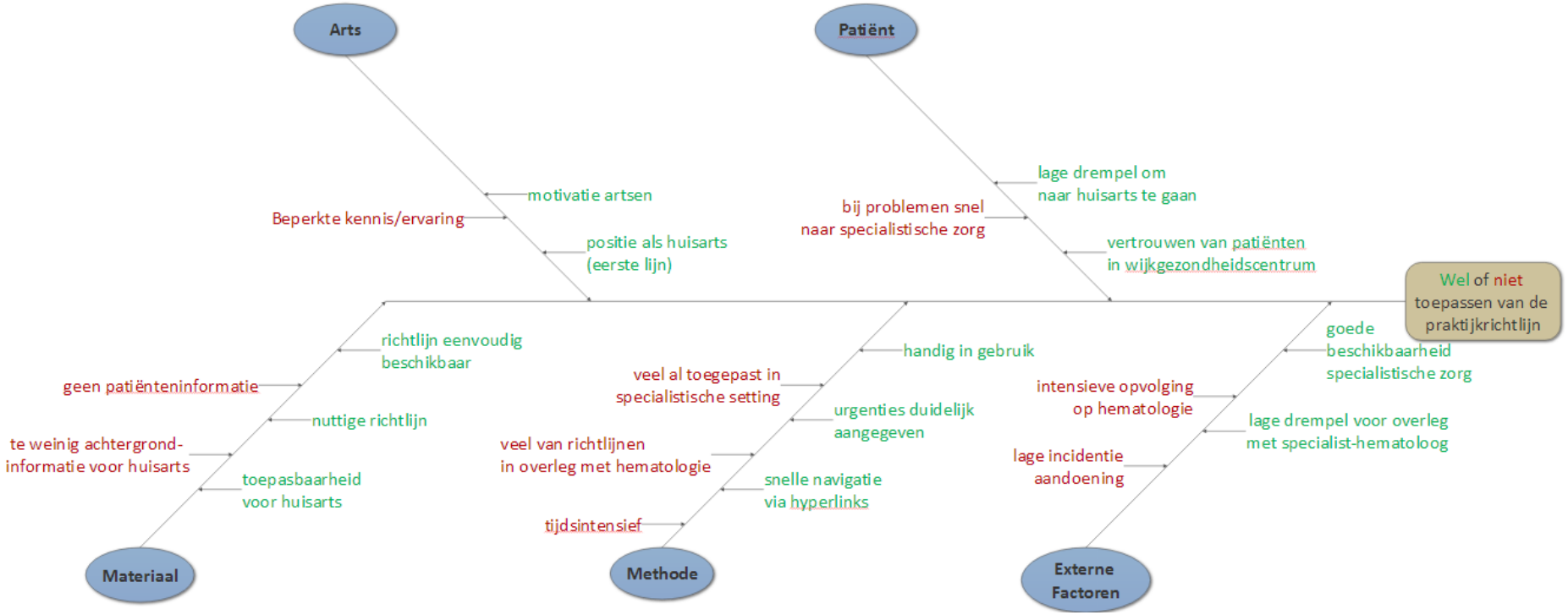
Aan de hand van de casus werd de praktijkrichtlijn getoetst voor implementatie in de huisartsenpraktijk. Op deze manier werden verschillende factoren benoemd, die het gebruik van de richtlijn mogelijk kunnen faciliteren of belemmeren. De resultaten van deze analyse staan schematisch weergeven in het visgraatmodel (figuur 2). Deze worden verder toegelicht in onderstaande paragrafen.

Er werden een aantal **faciliterende factoren** geïdentificeerd voor het gebruik van de praktijkrichtlijn. Vooreerst was er een duidelijke positieve motivatie van het artsenteam om de beschikbare richtlijn te gebruiken. Dit is zeker te kaderen in de beperkte kennis over de pathologie, waardoor beschikbare informatie sneller gebruikt wordt. Men haalde ook het nut van een mogelijke rol als huisarts in de opvolging van dergelijke patiënten aan. De eerstelijnszorg heeft een cruciale positie in de opvolging van chronische aandoeningen zoals MM. Het is laagdrempelig voor patiënten met problemen en specifiek voor het wijkgezondheidscentrum de Ridderbuurt werd het vertrouwen van de patiënten in het centrum als faciliterende factor aangehaald. Er werd tevens vermeld dat mogelijk overleg of beschikbaarheid van hematologen geen probleem zou vormen in Leuven.
Bovendien was de richtlijn eenvoudig beschikbaar (via de gedeelde map op de server van het centrum) en werden de aanbevelingen als erg toepasbaar ingeschat.
Tot slot werd de praktijkrichtlijn erg handig in gebruik ervaren door de ondervraagde artsen en de extra informatie via hyperlinks als een meerwaarde opgevat.

De voornaamste **belemmerende factoren** vinden hun oorsprong in het specialistisch karakter van een pathologie als MM. Hierdoor was vanuit het standpunt als huisarts sterk het gevoel aanwezig van beperkte kennis en ervaring bij de opvolging van dergelijke patiënten. Er werd aangegeven dat veel

van de opvolging plaatsvindt in de ziekenhuissetting, ook in dat deel van het beleid waar de huisarts een rol zou kunnen spelen. Bovendien heerste het gevoel dat deze patiënten reeds nauwlettend in de specialistische setting worden opgevolgd, en dat in het algemeen alles met hematologie dient besproken te worden. Men was in dit kader ook van mening dat de patiënten zelf geneigd zijn om zich bij problemen te wenden tot de tweede - of derde lijn.
Enkele andere belemmerende factoren werden nog geïdentificeerd. Zo werd de opmerking gemaakt dat er geen patiëntinformatie is voorzien en dat er algemeen op bepaalde vlakken wat verdere achtergrondinformatie ontbreekt. Het opvolgen van patiënten met MM werd ook als tijdsintensief ervaren, zeker omwille van de beperkte kennis. Tot slot is de lage incidentie van MM in de huisartsenpraktijk een laatste belemmerende factor voor toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk.

Op basis van deze analyse werd beslist om de richtlijn zeker te weerhouden voor gebruik in de praktijk. De beperkte kennis over het onderwerp versterkte het nut van de beschikbaarheid van een praktijkrichtlijn voor de ondervraagde artsen.
Er werd gesuggereerd om eventueel patiëntinformatie toe te voegen (‘alarmsymptomen’ of ‘in welke situatie dient de patiënt huisarts/hematologie/spoedgevallen te consulteren’) en de achtergrondinformatie verder uit te breiden. Inhoudelijk werden geen suggesties voor wijziging of aanpassing van de richtlijnen vermeld in de praktijkconcensus.



Figuur 2: Resultaten implementatie praktijkrichtlijn (visgraatanalyse)

5 Discussie

Na de screening, de adaptatie- en de implementatiefase werd een finale richtlijn opgesteld. Deze is terug te vinden in bijlage 1.

Screeningsfase

In de eerste fase van het adaptietraject werd de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn geanalyseerd op eventuele gebreken. Deze analyse gebeurde vanuit het perspectief van de huisarts. De diagnostiek en aanpak van patiënten met MM speelt zich immers in grote mate af in een specialistische setting. Richtlijnen die uitsluitend van toepassing zijn in het ziekenhuis kwamen dus niet aan bod voor adaptatie. Een aanzienlijk deel van de aanbevelingen werden dus niet verder getoetst op correctheid en toepasbaarheid.
De klinische vragen werden ook geformuleerd vanuit de doelstelling om als huisarts een plaats te krijgen in de zorg voor patiënten met MM. In eerste instantie stond klinische vraag 1 geformuleerd als '*Wat is de plaats van de huisarts in de behandeling van patiënten met MM?*'. Na screening en waardering van de gevonden richtlijnen werd duidelijk dat er geen literatuur beschikbaar is met aanbevelingen voor het behandelproces bedoeld voor de eerste lijn. Bijgevolg werd de vraag verder gespecificeerd, en toegespitst op de supportieve (of ondersteunende) zorg in het behandelproces, waarin de huisarts naar verwachting wel een rol kan spelen. Naar aanleiding van klinische vraag 1 werd de supportieve zorg bij patiënten met MM in het algemeen bestudeerd. Aan de hand van klinische vraag 2 werd gepoogd een voorstel tot aanbevelingen voor ondersteunende zorg te formuleren specifiek voor de huisarts. Belangrijk om te vermelden is dat er voor klinische vraag 2 geen relevante literatuur werd gevonden, waardoor aanbevelingen hieromtrent niet kunnen worden hard gemaakt.
Tijdens de screeningsfase werden in totaal 4 richtlijnen weerhouden voor gebruik in het adaptatieproces. UKMF 2009 en Alberta 2015 bleken niet relevant voor de onderzoeksvragen van deze masterproef en komen hier dus niet aan bod. De NICE 2016 is de meest recente en kwalitatief de sterkste (zie resultaten waardering) en werd dus als voornaamste bron gebruikt bij het adaptatieproces. Waar nodig werd aangevuld met aanbevelingen uit BCSH 2014 en de bijkomende relevante secundaire bronnen.

Adaptatie- en implementatiefase

Klinische vraag 1: Welke supportieve aanpak wordt toegepast bij patiënten met MM

Om de literatuurstudie en de aanbevelingen verder te verfijnen en structureren werd beslist om deze vraag onder te verdelen in 2 domeinen: een preventief en een therapeutisch luik. Er werd immers van uit gegaan dat boodschappen zo eenvoudiger teruggevonden konden worden, waardoor het gebruiksgemak van de richtlijn zou verhogen. Tijdens de implementatiefase kwam zowel in de *peer reviews* als bij het opstellen van een praktijkrichtlijn duidelijk naar voor dat deze onderverdeling een meerwaarde was voor de huisarts als gebruiker van de richtlijn.
In de paragraaf 'toelichting bij de adaptatie' staat uitgelegd hoe de eerste versie van de geadapteerde aanbevelingen tot stand kwam. Op basis van de *peer reviews* werden nog enkele verdere aanvullingen doorgevoerd. Er werd in beide groepen de vraag gesteld naar verdere informatie omtrent het inschatten van het individuele tromboserisico en de preventieve aanpak van neuropathie (symptoombeschrijving en investigatie). Om de richtlijn overzichtelijk te houden wordt deze informatie toegevoegd aan bijlage 3.
In de opgemaakte praktijkrichtlijn was dit reeds verwerkt met behulp van hyperlinks naar

bijkomende informatie. Dit werd unaniem als een verbetering beoordeeld en wordt dus ook voorgesteld als gebruiksmethode voor de CEBAM-experten.

Klinische vraag 2: Welke plaats kan de Belgische huisarts innemen bij supportieve maatregelen die van toepassing zijn bij patiënten met MM?

Zoals eerder vermeld was er geen literatuur terug te vinden die de rol van de huisarts in het behandelproces (en dus ook ondersteunende zorg) onderzocht. Omwille van de vooropgestelde onderzoeksvragen voor deze masterproef werden er toch enkele aanbevelingen geformuleerd. Deze werden voorgelegd in de *peer reviews* om ze te onderwerpen aan een evaluatie op kleine schaal. De resultaten hiervan waren positief over de hele lijn. De suggesties werden in beide *peer* groepen als een meerwaarde gezien voor de aanbeveling, ondanks het ontbreken van evidentie over implementatie in de eerste lijn. Er werden geen verdere aanvullingen voorgesteld die bij het overlopen van de andere klinische vragen niet aan bod waren gekomen. Uiteraard is er nood aan kwalitatief onderzoek om de mogelijke rol van de huisarts bij patiënten met MM vast te leggen en zo deze suggesties te kunnen toetsen aan wetenschappelijk onderbouwde *evidence*.

Klinische vraag 3: Met welke urgente complicaties inherent aan de pathologie presenteren patiënten met MM zich in de huisartsenpraktijk?

De complicaties die in de oorspronkelijk Duodecim-richtlijn besproken worden, zijn ook terug te vinden in de geselecteerde richtlijnen, zoals weergegeven in de toelichting bij het opmaken van de eerste versie. Een adaptatie van de aanbevelingen was dus niet aan de orde. Hyperviscositeit en hypercalciëmie zijn echter vage begrippen, in elk geval voor mij persoonlijk als huisarts. Er werd dus beslist een verduidelijking van deze ziektebeelden door middel van een symptoombeschrijving toe te voegen. In de implementatiefase werd duidelijk aangegeven dat deze aanvullingen een meerwaarde boden voor de ondervraagde HAIO's en huisartsen.
Vermeld dient nog te worden dat de voorgestelde therapie-opties werden overgenomen van de Finse richtlijn zonder de correctheid hiervan na te gaan in de literatuur. Het gaat hier immers zonder uitzondering om handelingen in een specialistische setting en valt dus buiten het bestek van deze masterproef.

Enkele algemene beperkingen in dit adaptatieproces zijn eveneens te vermelden.
Zo was er in beide *peer* groepen geen klinische ervaring over opvolging van patiënten met MM. Tijdens de implementatiefase kon er dus alleen vanuit een theoretisch kader gekeken worden naar de geadapteerde aanbevelingen. Ook inhoudelijk is er hierdoor weinig feedback uit de implementatiefase naar boven gekomen.
Verder is er een beperkte doelgroep gebruikt in de *peer* groepen. Er werd enkel een bevraging gedaan onder huisartsen. Er werd geen specialistisch advies ingewonnen.

Afsluitend valt er nog te vermelden dat er in de laatste fase van het adaptatieproces een aangepaste versie van de Engelstalige Duodecim-richtlijn werd gepubliceerd. Deze vernieuwde richtlijn dateert van februari 2017 en kon dus niet meer gebruikt worden in de adaptatie van de versie van 2013, met updates tot 2014.
Een snelle vergelijking met de gebruikte editie en de geadapteerde richtlijnen in deze masterproef is echter wel interessant. Met betrekking tot klinische vraag 2 en 3 zijn er geen veranderingen te vermelden. In de hoofding '*Supportive Therapy'* zijn echter wel enkele wijzigingen doorgevoerd. De plaats van vaccinaties bij patiënten met MM werd opgenomen (*Pneumococcal and influenza vaccinations in patients with myeloma should be taken care of).* Ook de opties van profylactische

medicatie in preventie van trombose zijn gespecificeerd (*Thromboprophylaxis with either ASA or LMWH*). Deze beide aanbevelingen komen in grote mate overeen met de geadapteerde richtlijn uitgewerkt in deze masterproef. De rol van VKA is hier niet opgenomen, maar komt wel in de gevonden literatuur terug. Een laatste aanvulling in de nieuwe versie betreft de profylaxe van *Pneumocystis jirovecii* in geselecteerde gevallen. Hier wordt echter geen melding van gemaakt in de gebruikte literatuur en is dus niet opgenomen in de ontwikkelde aanbevelingen.

6 Conclusie

De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn werd op enkele domeinen aangepast aan de Belgische eerstelijnszorg. Hiertoe werd de handleiding voor deze adaptatie, ter beschikking gesteld door *EBMPracticeNet*, stap voor stap gevolgd. In antwoord op de geformuleerde onderzoeksvragen kunnen enkele conclusies worden getrokken.

Vooreerst werden de oorspronkelijke richtlijnen die de urgente complicaties beschreven in grote lijnen behouden. Een verduidelijking in de vorm van een symptoombeschrijving werd toegevoegd voor hypercalciëmie en hyperviscositeit.

Vervolgens werden de aanbevelingen rond supportieve zorg gewijzigd en verder uitgebreid. De preventie van infecties onder de vorm van vaccinaties en de preventie en behandeling van neuropathie werden toegevoegd als nieuwe aanvullingen. Bij de preventie van botafbraak en trombose werd verder gespecificeerd ter verduidelijking. Ook in de behandeling van infecties en pijn werden toevoegingen gedaan op basis van de literatuur.

Tot slot werden er aanbevelingen gesuggereerd over de plaats van de huisarts in deze ondersteunende zorg van MM patiënten. Deze werden geformuleerd als kernaanbevelingen voor de huisarts na een review door 2 *peer* groepen.

7 Referenties

[1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G5, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):538-548

[2] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2014; 89(10):999-1009.

[3] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic Proceedings 2016;91(1):101-119

[4] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myeloma: diagnosis and management. NICE Guidelines 2016 [NG35]. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/ng35

[5] Costa LJ, Brill IK, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. Blood Advances 2017;1(4):282-287

[6] The ADAPTE Collaboration, The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009

[7] Oivanen P, Sinisalo M.Multiple Myeloma (MM). Duodecim Medical Publications 2013. Beschikbaar via: http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/avaa?p_artikkeli=ebm00325&p_haku=myeloma

[8] Hoge Gezondheidsraad. Advies vaccinatie tegen pneumokokken 2014. Beschikbaar via: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/pneumokokken_volwassenen_2014.pdf

[9] AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. 2009.

[10] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appendix G: Evidence review. NICE guidelines 2016. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/appendix-g-evidence-review-pdf-2306487279

[11] Leebeek F. Update of thrombosis in multiple myeloma. Thrombosis Research 2016; 140:76-80

[12] Al-Ani F, Bastida Bermejo JM, Mateos MV, Louzada M. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide – A systematic review. Thrombosis Research 2016;141:84-90

[13] Alemu A, Richards JO, Oaks MK, Thompson MA. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2016;16(9):495-502

[14] Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. Haematologica 2015;100(10):1254-66.

[15] Cömert M, Güneş AE, Şahin F, Saydam G. Quality of Life and Supportive Care in Multiple Myeloma. Turkish Journal of Hematology 2013;30(3):234-246.

[16] Colson K. Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: A review. Support Care Cancer 2015;23:1431–1445

[17] Chalayer E, Bourmaud A, Tinquaut F, Chauvin F, Tardy B. Cost-effectiveness analysis of low-molecular-weight heparin versus aspirin thromboprophylaxis in patients newly diagnosed with multiple myeloma. Thrombosis Research 2016;145:119-125

[18] Buadi F, Khan AC. Management of Treatment Complications and Supportive Care. In: Gertz MA, Rajkumar SV, editors. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. New York: Springer, 2014:159-177

[19] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Clinical Guidelines 2017 [CG173]. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/cg173

[20] Bolaños E, Iñigo B, Benavente C, Martínez R. Management of multiple myeloma in older people. Reviews in Clinical Gerontology 2014;24(3):173-181.

8 Bijlagen

Bijlage 1: Finale richtlijn

Doelgroep van de richtlijn

De doelgroep van de richtlijn zijn de huisartsen in België. Aanvullend kunnen de aanbevelingen nuttig zijn voor alle zorgwerkers die te maken hebben met patiënten met MM. Ook de patiënten zelf en hun omgeving kunnen baat hebben bij het lezen van de richtlijn.

Patiëntenpopulatie

Patiënten in de eerste lijn met de diagnose van MM.

Klinische vragen

Klinische vraag 1: Welke supportieve aanpak wordt toegepast bij patiënten met MM?

1a. Welke supportieve preventieve maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?

1b. Welke supportieve therapeutische maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?

Klinische vraag 2: Welke plaats kan de Belgische huisarts innemen bij supportieve maatregelen die van toepassing zijn bij patiënten met MM?

Klinische vraag 3: Met welke urgente complicaties inherent aan de pathologie presenteren patiënten met MM zich in de huisartsenpraktijk?

Kernboodschappen

Welke supportieve preventieve maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?

- Onderhoud van vocht- en elektrolytenbalans (om nierfalen te voorkomen) (GRADE A1)
- Onderhoud van de mobiliteit om osteoporose en pathologische fracturen te voorkomen (GRADE C2)
- Voor preventie en vertraging van progressie van botafbraak
    - Start bisfosfonaten IV (zoledronaat) (GRADE A1)
    - Verwijs voor tandcontrole, indien mogelijk voor opstarten van bisfosfonaten (GRADE C2)
    - Bij asymptomatische patiënten met myeloom (smouldering myeloom of MGUS) zijn bisfosfonaten niet geïndiceerd (GRADE A1)
- Preventie van trombose (vooral bij behandeling met thalidomide of lenalidomide)
    - Inschatten van individueel tromboserisico van de patiënt (GRADE A1)
    - ASA 100 mg bij laag-risico patiënten (0-1 risicofactoren) (GRADE B2)
    - LMWH in profylactische dosis of VKA bij hoger risico (≥ 2 risicofactoren) (GRADE B2)
- Preventie van infectie
    - Geef jaarlijks influenza vaccinatie aan de patiënt (GRADE A1)
    - Geef pneumokokkenvaccin volgens aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad 2014 (GRADE A1)
    - Overweeg screening naar HIV, Hep B en Hep C voor start van behandeling (GRADE C2)

- Preventie van perifere neuropathie
    - Doe een uitgebreide investigatie om neuropathie op te sporen voor en tijdens behandelproces (GRADE A1)
    - Geef duidelijke uitleg aan patiënten over symptoomherkenning om vroegdetectie en mogelijke therapiewijzingen mogelijk te maken (GRADE A1)

Welke supportieve therapeutische maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?

- De behandeling van hypercalciëmie (GRADE A1)
- De behandeling van infecties
    - Febriele patiënten snel behandelen met breedspectrum antibiotica (GRADE A1)
    - Vermijdt aminoglycosiden (nefrotoxiciteit) (GRADE B2)
- Indien nodig, behandeling van anemie en trombocytopenie (rode bloedcellen en bloedplaatjestransfusies, erytropoëtine) (GRADE A1)
- Verlichting van pijn
    - Analgetica volgens WHO-pijnladder (GRADE B1)
    - Vermijdt NSAID's indien mogelijk (nefrotoxiciteit) (GRADE C2)
    - Antimyeloomtherapie, bisfosfonaten, vertebroplastie/kyfoplastie en radiotherapie kunnen bijdragen aan pijnstilling (GRADE C2)
- Behandeling van perifere neuropathie
    - Slechte respons klassieke analgetica (GRADE A1)
    - Farmacotherapie voor neuropathische pijn (amitriptyline, gabapentine, pregabaline) en verwijs indien nodig (GRADE A2)
    - Verwijs voor dosisaanpassing of switch in antimyeloomtherapie (GRADE A1)

Welke plaats kan de Belgische huisarts innemen bij supportieve maatregelen die van toepassing zijn bij patiënten met MM?

- Herkennen en snelle interventie van alarmsymptomen die kunnen wijzen op levensbedreigende complicaties
- Vaccinatiestatus opvolgen (influenza en pneumokokken)
- Snelle herkenning en behandeling van infecties
- Screening en medicamenteuze behandeling van (neuropathische) pijn
- Trombosepreventie op basis van individuele risicoprofiel
- Informeren en ondersteunen van patiënt en familie/mantelzorg inzake aandoening en ziekteverloop
- Psychologische evaluatie en verwijzing voor gespecialiseerde ondersteuning indien nodig

Met welke urgente complicaties inherent aan de pathologie presenteren patiënten met MM zich in de huisartsenpraktijk?

Complicaties die urgente verwijzing naar het ziekenhuis vereisen:

- Sepsis of pneumonie (intraveneuze breedspectrumantibiotica)
- Nierinsufficiëntie (snelle IV hydratatie (GRADE A1), dialyse of hemofiltratie)
- Hyperviscositeit – denk hieraan bij visusstoornissen, mucosale bloedingen, cardiorespiratoire symptomen (plasmaferese)
- Hypercalciëmie – denk hieraan bij bewustzijnsvermindering, zwakte, constipatie, polydipsie en -urie, nausea (IV hydratatie (GRADE A1), bisfosfonaten, corticosteroïden)

- Compressie van het ruggenmerg (chirurgische decompressie, radiotherapie)
- Pathologische fracturen (pijnmedicatie, stabilisatie)
- Vertebrale compressie (orthopedische behandeling)

Toelichting tot de aanbeveling

Welke supportieve preventieve maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?

Terug te vinden in basistekst, hoofding 4.2.1 '*eerste versie'* als 'toelichting bij de adaptatie' (p.24).

Welke supportieve therapeutische maatregelen zijn van toepassing bij patiënten met MM?

Terug te vinden in basistekst, hoofding 4.2.1 '*eerste versie'* als 'toelichting bij de adaptatie' (p.25).

Welke plaats kan de Belgische huisarts innemen bij supportieve maatregelen die van toepassing zijn bij patiënten met MM?

Deze aanbevelingen zijn niet gebaseerd op *evidence* in de eerstelijnscontext. Er kan dus geen GRADE-waardering aan worden toegekend. Het zijn suggesties gedaan op basis van de resultaten op klinische vraag 1, getoetst door *peer reviews*.

Met welke urgente complicaties inherent aan de pathologie presenteren patiënten met MM zich in de huisartsenpraktijk?

Terug te vinden in basistekst, hoofding 4.2.1 '*eerste versie'* als 'toelichting bij de adaptatie' (p.27).

Basis voor de aanbeveling

De basis van deze aanbeveling is de Duodecim-richtlijn '*Multiple Myeloma'* van 2013, met updates tot 2014. Deze richtlijn werd voornamelijk geadapteerd op basis van de *NICE Guideline 'Multiple Myeloma: Diagnosis and management'* van 2016. In mindere mate werd gebruik gemaakt van de richtlijn van *the British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum: 'Guidelines fort he diagnosis and management of Multiple Myeloma 2014'.* Enkele aanvullingen werden gedaan op basis van een literatuurstudie, *peer reviews* en de vertaling naar een praktijkrichtlijn. De resultaten hiervan zijn terug te vinden in de hoofdtekst bij *'4. Resultaten'.*

Peer review proces

Er werden 2 *peer* groepen bevraagd: een seminariegroep (7 HAIO's en 1 stagecoördinator-huisarts) en het artsenteam van het wijkgezondheidscentrum 'De Ridderbuurt' in Leuven (1 HAIO en 6 huisartsen). De resultaten van de bevraging zijn terug te vinden bij de resultaten in '*4.3.1 Peer reviews'* in de basistekst (p.27).
De titel '*complicaties die dringend aandacht vereisen'* werd op basis hiervan aangepast naar *'Complicaties die urgente verwijzing naar het ziekenhuis vereisen*'. Enkele formuleringen werden verduidelijkt en bijkomende informatieve aanvullingen werden toegevoegd bij het opstellen van de praktijkrichtlijn. (zie bijlage 3)

Planning voor update

Updates worden uitgevoerd door de experten van *EBMPracticeNet*. Deze gebeuren in principe om de 5 jaar.

Referenties

[1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G5, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):538-548

[2] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2014; 89(10):999-1009.

[3] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic Proceedings 2016;91(1):101-119

[4] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myeloma: diagnosis and management. NICE Guidelines 2016 [NG35]. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/ng35

[5] Costa LJ, Brill IK, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. Blood Advances 2017;1(4):282-287

[6] The ADAPTE Collaboration, The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009

[7] Oivanen P, Sinisalo M.Multiple Myeloma (MM). Duodecim Medical Publications 2013. Beschikbaar via: http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/avaa?p_artikkeli=ebm00325&p_haku=myeloma

[8] Hoge Gezondheidsraad. Advies vaccinatie tegen pneumokokken 2014. Beschikbaar via: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/pneumokokken_volwassenen_2014.pdf

[9] AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. 2009.

[10] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appendix G: Evidence review. NICE guidelines 2016. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/appendix-g-evidence-review-pdf-2306487279

[11] Leebeek F. Update of thrombosis in multiple myeloma. Thrombosis Research 2016; 140:76-80

[12] Al-Ani F, Bastida Bermejo JM, Mateos MV, Louzada M. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide – A systematic review. Thrombosis Research 2016;141:84-90

[13] Alemu A, Richards JO, Oaks MK, Thompson MA. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2016;16(9):495-502

[14] Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. Haematologica 2015;100(10):1254-66.

[15] Cömert M, Güneş AE, Şahin F, Saydam G. Quality of Life and Supportive Care in Multiple Myeloma. Turkish Journal of Hematology 2013;30(3):234-246.

[16] Colson K. Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: A review. Support Care Cancer 2015;23:1431–1445

[17] Chalayer E, Bourmaud A, Tinquaut F, Chauvin F, Tardy B. Cost-effectiveness analysis of low-molecular-weight heparin versus aspirin thromboprophylaxis in patients newly diagnosed with multiple myeloma. Thrombosis Research 2016;145:119-125

[18] Buadi F, Khan AC. Management of Treatment Complications and Supportive Care. In: Gertz MA, Rajkumar SV, editors. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. New York: Springer, 2014:159-177

[19] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Clinical Guidelines 2017 [CG173]. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/cg173

[20] Bolaños E, Iñigo B, Benavente C, Martínez R. Management of multiple myeloma in older people. Reviews in Clinical Gerontology 2014;24(3):173-181.

Lijst van auteurs en belangenvermengingen

Dr. Daan Hoppenbrouwers, huisarts in opleiding, Wijkgezondheidscentrum De Ridderbuurt Leuven

Dr. Sarah Dauwe, huisarts in opleiding, Huisartsenpraktijk De Nys-Ketels Blankenberge

Professor Dr. Birgitte Schoenmakers, huisarts en verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde

Mevrouw Martine Goossens, verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde

Er is op geen enkele manier een vorm van belangenvermenging te vermelden. Ook de gebruikte richtlijnen maken hier geen melding van.

Bijlage 2: GRADE-waardering

Graden van aanbeveling		**Voordelen vs nadelen en risico's**	**Methodologische kwaliteit van de studies**	**Implicaties**
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Bijlage 3: Praktijkrichtlijn

Ondersteunende therapie door huisarts bij patiënten met multipel myeloom

RODE VLAGGEN: dringende verwijzing in overleg met hematoloog	
sepsis of pneumonie	intraveneuze breedspectrumantibiotica
nierinsufficiëntie	IV hydratatie, dialyse of hemofiltratie
hyperviscositeit – denk hieraan bij visustoornissen, mucosale bloedingen, cardiorespiratoire symptomen	plasmaferese
hypercalciëmie – denk hieraan bij bewustzijnsvermindering, zwakte, constipatie, polydipsie en -urie, nausea	IV hydratatie, bisfosfonaten, corticosteroïden
compressie van het ruggenmerg	chirurgische decompressie, radiotherapie
pathologische fracturen	pijnmedicatie, stabilisatie
vertebrale compressie	orthopedische behandeling

Preventie:

- Infecties
  - Vaccinaties
    - Jaarlijkse griepvaccinatie van patiënten en directe omgeving
    - Pneumokokkenvaccinatie volgens aanbeveling HGR 2014
  - Duidelijke educatie patiënten en bespreking symptomatologie infecties (koorts,..)
- Perifere neuropathie (bij patiënten onder behandeling voor MM)
  - Regelmatige educatie patiënten voor symptoomherkenning
  - Regelmatige investigatie om neuropathie op te sporen
- Trombose
  - Inschatten individueel tromboserisico patiënten (dit is verhoogd door ziekte én behandeling)
  - Preventie in overleg met ZH (ASA, LMWH, VKA)
- Bisfosfonaten als behandeling
  - Tandcontrole voor of zo snel mogelijk na opstarten van de behandeling met bisfosfonaten

Behandeling:

- Infecties
  - Verhoogd risico op infecties in achterhoofd
  - Lage drempel voor opstarten breedspectrum AB
- Pijn
  - Analgetica volgens WHO-pijnladder
  - NSAID's vermijden (nefrotoxiciteit)
  - Lage drempel voor verwijzing bij onvoldoende pijncontrole (specialistische opties)
- Neuropathie
  - Farmacotherapie voor neuropatische pijn (amitriptyline, gabapentine, pregabaline)
  - Verwijzen voor nazicht switch/dosisreductie behandeling

Multipel myeloom (ziekte van Kahler)

Keer terug naar overzicht

Pathologie

MM is een klonale beenmergproliferatie van rijpe B-cellen (plasmacellen), gekenmerkt door een monoklonale immunoglobulinefractie (M-component, een paraproteïne) in het serum of soms alleen in de urine eiwitelektroforese.

"Goedaardige" ziektevormen (MGUS of monoklonale gammopathie met onbekende betekenis) komen ongeveer 100 keer vaker voor dan myeloom.

Epidemiologie

Ongeveer 4-5 nieuwe gevallen/100 000/jaar.

De diagnose wordt meestal gesteld op de leeftijd van 50-70 jaar; zelden voor de leeftijd van 40 jaar.

Symptomen

- Anemie
- Verhoogde infectieneiging
- Botafbraak
    - Botpijnen
    - Botbreuken
    - Indeukingsfracturen
- Nierproblemen
- Hypercalciëmie
- Hyperviscositeit

Diagnose

➔ Wordt onder andere gesteld op basis van aanwezigheid van M-proteïne: eiwitelectroforese op bloed of urine → verwijzing naar hematoloog
➔ Beenmergbiopsie
➔ CRAB: hyperCalciëmie, Renal insufficiency, Anemie, Botafbraak

Behandeling

= specialistisch (chemotherapie, immunotherapie, beenmergtransplantatie,…)

Prognose

Progressie en verloop van de ziekte is zeer individueel verschillend. Levensverwachting kan variëren van enkele weken tot 20 jaren.
De gemiddelde levensverwachting is ongeveer 7-8 jaar.

Bronnen:

NICE guideline ‘Multiple Myeloma’ 2016

Brochure UZ Leuven ‘Multipel Myeloom’ 2017

Pneumokokkenvaccinatie

Keer terug naar overzicht

Primo-vaccinatie:

- PCV13 (Prevenar 13®) gevolgd door PPV23 (Pneumovax 23®) na minstens 8 weken
- Revaccinatie: PPV23 (Pneumovax 23®) om de 5 jaren

Personen die in het verleden gevaccineerd werden met PPV23:

- Eenmalige vaccinatie met PCV13 (Prevenar 13®), minstens 1 jaar na laatste PPV23
- Revaccinatie: PPV23 (Pneumovax 23®) om de 5 jaren

Bron: Vaccinatie tegen pneumokokken: advies Hoge Gezondheidsraad 2014

Symptomen perifere neuropathie

Keer terug naar overzicht

In medicatie-geïnduceerde neuropathie zijn er in eerste instantie meestal symptomen aan de voeten, benen en handen.

Symptomen

- gevoelloosheid,
- paresthesieën, branderig gevoel, intolerantie voor warmte/koude
- pijn
- in ernstige gevallen spierzwakte
- achteruitgang proprioceptie en coördinatie
- huid-, haar- of nagelveranderingen
- veranderingen in de bloeddruk
- hyperesthesie/hyperalgie
- darm-, blaas- of spijsverteringsproblemen
- verlamming

Bronnen:

NICE guideline ‘Multiple Myeloma’ 2016

Colson K. Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: A review. Support Care Cancer. 2015;23:1431–1445

Inschatten individuele tromboserisico

Keer terug naar overzicht

Patiënt gerelateerde risicofactoren	**MM gerelateerde risicofactoren**
Hoge leeftijd, obesitas, immobiliteit	Hyperviscositeit
Voorgeschiedenis van VTE	Nieuw gediagnosticeerd MM
Genetisch risico op VTE	Nierfalen
Medicatie/comorbiditeit	Hoge dosissen corticosteroïden
Centraal veneuze katheter	Combinatiechemotherapie

Bronnen: Update of thrombosis in MM, Leebeek F, 2016

EMN Guidelines for the Management of MM-related complications, Terpos E et al. 2016

Tandcontrole

Keer terug naar overzicht

Behandeling met bisfosfonaten heeft als belangrijkste nevenwerking osteonecrose van de kaak. Tandextracties in de loop van deze behandeling zijn een extra risico op het ontwikkeling van kaaknecrose. Bijgevolg wordt aangeraden om indien mogelijk voor start van therapie met bisfosfonaten een tandcontrole – en behandeling te laten uitvoeren. In sommige situaties heeft het starten met bisfosfonaten echter prioriteit. In dit geval is aangewezen om zo snel mogelijk na start van de behandeling een tandcontrole te ondergaan.

Bron: NICE guideline 'Multiple Myeloma' 2016

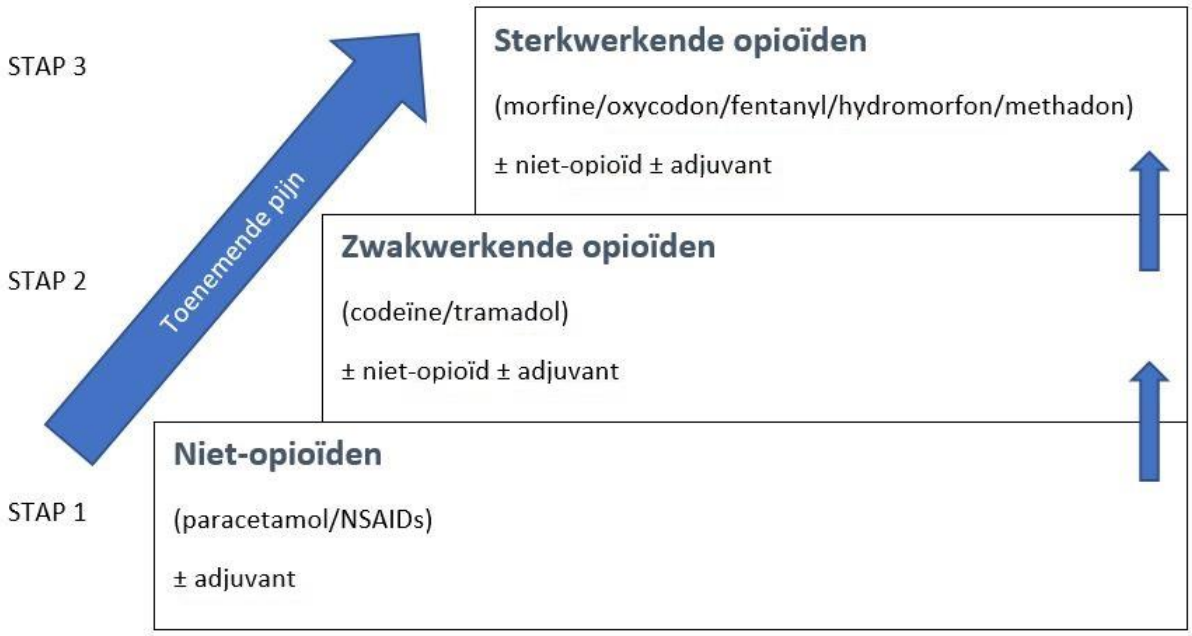
Bisfosfonaten

Ter preventie en vertraging van botafbraak worden bisfosfonaten (zoledronaat) opgestart bij patiënten met multipel myeloom. Deze worden voor deze indicatie steeds intraveneus toegediend.

Bron: NICE guideline 'Multiple Myeloma' 2016

WHO-pijnladder

Keer terug naar overzicht



Bron: World Health Organization: http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/

Specialistische opties pijncontrole

Keer terug naar overzicht

- Intraveneuze bisfosfonaten
- Starten therapie (chemotherapie/immunotherapie) multipel myeloom
- Radiotherapie
- Vertebroplastie/kyfoplastie: bij (indeukings)fracturen van wervels

Bron: European Myeloma Network Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications 2015

Behandeling neuropatische pijn

Keer terug naar overzicht

Eerste keuze behandeling (bij niet-trigeminus neuralgie):

- Amitriptyline (Redomex®) OF
- Duloxetine (Cymbalta®) OF
- Gabapentine (Neurontin®) OF
- Pregabaline (Lyrica®)

Als de initiële behandeling niet effectief of verdragen wordt, geef een van de andere 3 opties tot alle opties geprobeerd zijn.

Overweeg capsaïcine crème (Qutenza® pleisters) voor patiënten met gelokaliseerde neuropathische pijn die orale behandeling niet kunnen verdragen of willen vermijden.

Verwijs naar gespecialiseerde setting bij onvoldoende pijncontrole.

Bron: NICE Guideline Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings, 2013, last update: feb 2017