Adaptatie Duodecim richtlijn "Multipel Myeloom"

Sarah Dauwe, UGent

Promotor: Prof. Dr. Schoenmakers Birgitte

Praktijkopleider: Dr. De Nys-Ketels Paul

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

ABSTRACT:

Huisarts-in-opleiding: Sarah Dauwe, Promotor: Birgitte Schoenmakers, Praktijkopleider: Paul De Nys-Ketels, Contactgegevens: dauwesarah@gmail.com

Inleiding: De doelstelling van deze masterproef is een inhoudelijke en contextuele herziening van (een deel van) de Duodecim EBM richtlijn 'Multipel Myeloom', waarbij de focus ligt op de screening / detectie en de follow-up van zowel de voorloper MGUS als Multipel Myeloom zelf. Deze masterproef kadert in een stapsgewijze herziening van de Duodecim richtlijnen, die negatief beoordeeld werden op basis van inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

Onderzoeksvragen: 1/Welke middelen worden het best gehanteerd in de eerste lijn ter detectie van MGUS / Smouldering Myeloom (SMM) en Multipel Myeloom (MM)? 2/ Bij welke patiënten is nadere diagnostiek naar MGUS/ SMM / MM verantwoord? 3/ Is er follow-up mogelijk in de eerste lijn bij MGUS / SMM / MM? Zo ja, hoe gebeurt dit (onderzoek door de HA, samenwerking met de hematoloog)?

Methodologie: De beoordeling en aanpassing van een deel van de Duodecim richtlijn 'Multipel Myeloom' is systematisch verlopen (volgens het handboek van het EBMPracticeNet). Drie fasen werden doorlopen: 1/ de screenings-, 2/ de adaptatie- en 3/ de implementatiefase. Om het zoekproces en de resultaten overzichtelijk weer te geven, werd een matrix gehanteerd. In de screeningsfase werden bijkomende richtlijnen gescreend en beoordeeld volgens AGREE II. In de adaptatiefase werden vervolgens de aanbevelingen in de Duodecim richtlijn aangepast aan de geselecteerde evidentie. Tot slot volgde de implementatiefase met een beoordeling door hematologen (op correctheid) en door huisartsen (op toepasbaarheid en gebruiksvriendelijkheid).

Resultaten: De screeningsfase leverde 4 richtlijnen op (NICE, BCSH richtlijn betreffende MM, BCSH richtlijn betreffende en Cancer Control Alberta). De richtlijn met de beste AGREE score was de NICE richtlijn. Gezien echter onvoldoende antwoord, werden de 3 andere richtlijnen tevens geraadpleegd. Gezien de Duodecim richtlijn niet praktisch is voor de eerste lijn en de methodologie niet besproken wordt, werden alle aanbevelingen betreffende detectie en follow-up van een M-proteïne herschreven. Deze adaptatie resulteerde in 7 aanbevelingen voor detectie en 5 aanbevelingen voor follow-up, gebaseerd op de 4 geselecteerde aanbevelingen alsook op recentere reviews. In de implementatiefase werden deze aanbevelingen positief beoordeeld door hematologen (aanbevelingen moesten dus niet herschreven worden). Aan de enquête namen 65 huisartsen deel, waarvan bijna de helft (49.23%) aangaf een onderzoek naar Multipel Myeloom zelden (<1x/maand) te doen, en een deel (15.38%) dit zelfs nooit doet. Bij detectie van een M-proteïne verwijst een grote meerderheid (94%) door naar een hematoloog. Terwijl een bijna zelfde meerderheid (89.79%) een richtlijn betreffende detectie / follow-up van Multipel Myeloom zinvol vindt.

Discussie: De keuze ligt bij de huisarts of hij al dan niet een detectie doet naar Multipel Myeloom en/of laag-risico MGUS opvolgt. Een gerichte detectie zorgt voor vroegdiagnostiek met een daling van de complicaties, maar men moet dit afwegen tegen de zeldzaamheid van Multipel Myeloom en de nodeloze angsten die dit kan veroorzaken bij de patiënt. Een follow-up van laag-risico MGUS zorgt ervoor dat veel (en vaak overbodige) doorverwijzingen vermeden worden. Een basiskennis betreffende Multipel Myeloom en zijn voorlopers is vereist, wat bij de meerderheid ontbreekt volgens de enquête. De opgemaakte aanbevelingen en flowchart kunnen hiervoor gehanteerd worden als leidraad.

INHOUDSTAFEL

1. INLEIDING 3
2. METHODOLOGIE 5
FASE 1: Screeningsfase 5
Stap 1: Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend / geadapteerd worden en specificatie van de PIPOH-elementen 5
Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen: 6
Stap 3: Screenen van de gevonden richtlijnen 7
Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 7
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 9
Stap 6: Nazicht door de leescommissie 9
FASE 2: Adaptatiefase 9
Stap 7: Eerste versie opmaken 9
FASE 3: Implementatiefase 10
Stap 8: Peer review 10
Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus 11
Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie 11
3. RESULTATEN 12
FASE 1: Screeningsfase 12
Stap 1 – 2 – 3. 12
Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 12
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 15
Stap 6: Nazicht door de leescommissie 16
FASE 2: Adaptatiefase 16
Stap 7: Eerste versie opmaken 16
FASE 3: Implementatiefase 28
Stap 8: Peer review 28
Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus 37
Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie 37
4. DISCUSSIE 38
5. CONCLUSIE 45
BIJLAGE 1: Aanvullende informatie betreffende Multipel Myeloom en zijn voorlopers 46
BIJLAGE 2: Flowchart 51
BIJLAGE 3: Afkortingen 55
BIBILIOGRAFIE 56

1. INLEIDING

De huisarts wordt regelmatig geconfronteerd met Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS), de voorloper van Multipel Myeloom. De prevalentie van MGUS bij 50-plussers bedraagt namelijk ongeveer 3.4% [1] en neemt toe met de leeftijd (5.3% bij 70-plussers en 7.5% bij 85-plussers (1)). (2) Multipel Myeloom komt in veel geringere mate voor, maar het betreft wel 1% van alle maligne aandoeningen en bijna 15% van alle hematologische maligniteiten. Ondanks het feit dat dit geen typische huisartsenpathologie betreft, komt MGUS in de praktijk dus regelmatig, zij het meestal incidenteel, voor.

Een (niet-noodzakelijk) tussenstadium daarbij is Smouldering Myeloom (SMM) (= smeulend of asymptomatisch myeloom) waarover slechts een korte bespreking hierna volgt. De prevalentie van SMM ligt immers, heel wat lager dan de prevalentie van MGUS. Sommige varianten blijven rustig en zijn dus vergelijkbaar met een MGUS; andere varianten daarentegen evolueren snel tot het symptomatische Multipel Myeloom. (3)

Intrinsieke risicofactoren voor deze opeenvolgende aandoeningen betreffen onder meer de leeftijd, het geslacht (M/V : 1,5/1), het ras (> Afrikanen, < Japanners en Mexicanen) en bij een klein (ongekend) percentage de genetische predispositie. (4) (5) Extrinsieke factoren, zoals immuun-suppressie of blootstelling aan straling of pesticiden, zouden tevens een negatieve invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van deze aandoeningen. (1) Toch is er literatuur die deze voormelde factoren niet als een echt risico beschouwen. (6)

De drie aandoeningen worden gekenmerkt door een overwoekering van plasmacellen in het beenmerg, die monoklonale eiwitten produceren (aanwezig in het serum en/of urine). Een onderscheid wordt gemaakt op basis van de hoeveelheid monoklonale eiwitten en de aan- of afwezigheid van orgaanschade. (1) (4) (5)

Enkel Multipel Myeloom gaat gepaard met (aspecifieke) kliniek. Voor de "klassieke" complicaties wordt het acroniem CRAB gehanteerd; wat staat voor hypercalcemie, renale achteruitgang, anemie en botlaesies. (1) (5) Kliniek kan dus een eventuele aanwijzing zijn voor verdere diagnostiek.

Gezien zowel MGUS, SMM als MM gekarakteriseerd worden door de aanwezigheid van een monoklonaal eiwit in het serum en/of urine, gebeurt de diagnostiek hierop in eerste instantie m.b.v. de standaard eiwitelektroforese en immunofixatie en aanvullend de (recentere) serum vrije lichte keten test. Mits een specifieke indicatie, kunnen deze testen in principe door de huisarts verricht worden. (2) (5)

Het algemene ontaardingsrisico van MGUS tot Multipel Myeloom of een gerelateerde maligniteit levenslang bedraagt 1% en behoeft dan ook een follow-up. Afhankelijk van het type MGUS kan dit al dan niet door de huisarts gebeuren. (6) (7) (8) Hier is dus een taak weggelegd voor de huisarts die zowel bij de detectie als de follow-up kan ingeschakeld worden.

---

[1] Aanvankelijk 3.2% m.b.v. serum elektroforese en immunofixatie, + 0.2% m.b.v. Free Light Chain (FLC) test = 3.4% MGUS; + 0.8% Light Chain-MGUS = 4.2% in totaal
Bron: "*Prevalence and risk: A newly defined entity. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyla RA et al. Lancet. 2010 May 15*; 375(9727): 1721-1728."

Tot op heden ontbreekt een goede leidraad voor de huisarts, en beschikken we enkel over een (afgekeurde) Duodecim richtlijn[2], een (gedateerde) internationale richtlijn betreffende MGUS[3] en (te) specialistische richtlijnen betreffende MM.

De doelstelling van deze masterproef is een inhoudelijke en contextuele herziening van een gedeelte van de Duodecim richtlijn 'Multipel Myeloom'.[4] De focus zal liggen op de screening / detectie en de follow-up van zowel de voorloper MGUS als Multipel Myeloom zelf.

In dit onderzoek wordt bekeken 1/ welke middelen we als huisarts kunnen gebruiken voor detectie van MGUS, SMM en MM, 2/ bij welke doelgroep nader onderzoek zinvol is, en 3/ of en hoe de follow-up van deze aandoeningen in de eerste lijn kan gebeuren.

[2] Multipel Myeloom (MM) – Duodecim Medical Publications – Finland – 2013

[3] 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 (BCSH) – UK – 2009.

[4] De beoordeling van de Duodecim richtlijn Multipel Myeloom gebeurde door het EBMPracticeNet. Dit is een initiatief tot stand gekomen in 2010 door het RIZIV, is een consortium van Belgische organisaties die begaan zijn met een goede kwaliteit van zorgverlening, gebaseerd op evidence based medicine (EBM). Door uitbouw van een gebruiksvriendelijk en op de Belgische zorgorganisatie afgestemd elektronisch platform in de vorm van een online kennisbank (www.ebmpracticentet.be) met praktijkrichtlijnen en algemene EBM-informatie, trachten zij de toegankelijkheid, coherentie en uniformiteit van EBM-informatie te bevorderen voor de Belgische zorgverlener en bijgevolg de kwaliteit van de Belgische zorg zoveel mogelijk te optimaliseren.
Ondanks een uitgebreid EBM-aanbod, dat zich richt tot een waaier van medische disciplines, ligt de focus voorlopig nog op een huisartsenpubliek. Vanuit het elektronisch medisch dossier (EMD) kan de huisarts via een koppeling met een systeem voor elektronische beslissingsondersteuning (EBMeDS) terecht in deze databank.
Deze kennisbank omvat zowel Belgische – gevalideerd door CEBAM, het Belgische Centrum voor Evidence-based Medicine - als buitenlandse, internationaal geaccrediteerde richtlijnen ("EBM guidelines") aangepast aan de Belgische zorgcontext. Er werden diverse aanbieders van uitgebreide richtlijnencollecties geëvalueerd.
Gebaseerd op onder meer de solide EBM methodologie, de focus op de eerste lijn, de link met een elektronisch decision support systeem en de formele accreditatie door de Britse NHS koos het EBMPracticeNet ervoor om samen te werken met de Finse huisartsenorganisatie Duodecim. De EBM guidelines van Duodecim omvatten de meest uitgebreide verzameling richtlijnen voor de eerstelijnszorg met een 1000-tal rubrieken.
Tot op heden zijn nog niet alle Duodecim richtlijnen aangepast aan de Belgische zorgcontext. Vandaar dat sinds 2012 een stapsgewijze herziening wordt uitgevoerd van Duodecim richtlijnen die door het EBMPracticeNet negatief beoordeeld werden op basis van inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. In dit adaptatieproces is een plaats voor de HAIO als masterproef, onder supervisie van een promotor en de EBMPracticeNet redactie. (www.ebmpracticenet.be)

2. METHODOLOGIE.

De inhoudelijke en contextuele beoordeling en aanpassing van een deel van de Duodecim richtlijn 'Multipel Myeloom' is systematisch verlopen volgens het handboek van het EBMPracticeNet. Drie fasen werden doorlopen: namelijk 1/ de screenings-, 2/ de adaptatie- en 3/ de implementatiefase; elkeen bestaande uit een aantal stappen.

Om het zoekproces en de bijhorende resultaten overzichtelijk weer te geven, werd een matrix als hulpmiddel gehanteerd. In wat volgt, worden de verschillende stappen kort besproken en eventuele moeilijkheden aangehaald.

FASE 1: Screeningsfase

Stap 1: Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend / geadapteerd worden en specificatie van de PIPOH-elementen

Na het doornemen van de Duodecim richtlijn 'Multipel Myeloom' en het hanteren van aanvullende literatuur, werden twee relevante (sub)thema's geselecteerd: diagnostiek en follow-up. Om gericht wetenschappelijk onderzoek mogelijk te maken werden deze vertaald in klinische vragen met ondersteunend een definiëring van de PIPOH-elementen. Dit acroniem staat voor:

- *P: de patiëntenpopulatie*
- *I: de gehanteerde interventie / diagnostische testen*
- *P: de doelgroep van professionelen*
- *O: de beoogde resultaten op niveau van de patiënt / de gezondheidszorg / het systeem*
- *H: de setting (in de gezondheidszorg)*

Deze PIPOH-elementen vormen de basis voor: 1/ een zo bondig mogelijke formulering van de klinische vragen en 2/ een definiëring van relevante zoektermen (Mesh termen).

Volgende klinische vragen, twee diagnostische en één betreffende de follow-up, met bijhorende PIPOH werden opgesteld:

- *Klinische vraag 1: Welke middelen worden het best gehanteerd in de eerste lijn ter detectie van MGUS / Smouldering Myeloom (SMM) / Multipel Myeloom (MM)?*

    - P: patiëntenpopulatie
    - I: labo, beeldvorming, andere testen
    - P: gezondheidswerkers in eerste lijn
    - O: diagnose MGUS / SMM / MM
    - H: gezondheidszorg in eerste lijn

- *Klinische vraag 2: Bij welke patiënten is nadere diagnostiek naar MGUS / SMM / MM verantwoord?*

    - P: patiënten met afwijkende kliniek, afwijkend labo, afwijkende beeldvorming
    - I: labo, beeldvorming, andere testen
    - P: gezondheidswerkers in eerste lijn
    - O: diagnose MGUS / SMM / MM
    - H: gezondheidszorg in eerste lijn

- *Klinische vraag 3: Is er follow-up mogelijk in de eerste lijn bij MGUS / SMM / MM? Zo ja, hoe gebeurt dit (onderzoek door de HA, samenwerking met de hematoloog)?*

    - P: patiënten met MGUS
    - I: beoordeling kliniek, labo, beeldvorming, andere testen; overleg met de hematoloog
    - P: gezondheidswerkers in eerste lijn
    - O: evolutie naar MM
    - H: gezondheidszorg in eerste lijn

    - P: patiënten met SMM
    - I: beoordeling kliniek, labo, beeldvorming, andere testen; overleg met de hematoloog
    - P: gezondheidswerkers in eerste lijn
    - O: evolutie naar MM
    - H: gezondheidszorg in eerste lijn

    - P: patiënten met MM
    - I: beoordeling kliniek, labo, beeldvorming, andere testen; overleg met de hematoloog
    - P: gezondheidswerkers in eerste lijn
    - O: complicaties MM / behandeling
    - H: gezondheidszorg in eerste lijn

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen:

De tweede stap was de zoektocht naar richtlijnen die voldeden aan volgende voorwaarden: namelijk recente richtlijnen (< 5 jaar), in het Nederlands / Engels / Frans, die bruikbaar waren voor de eerstelijns arts of niet-hematoloog en algemeen handelden (dus een mogelijk antwoord konden geven op de klinische vragen).

Op basis van de gedefinieerde klinische vragen en de PIPOH-elementen werden passende Mesh termen gezocht om een zoektocht naar relevante richtlijnen mogelijk te maken. Doch, gezien het aantal resultaten voor 'Multipel Myelo(o)m(a)' en 'MGUS' reeds beperkt was, was het niet nodig om bijkomende Mesh termen te hanteren.

Diverse internationale databanken werden doorzocht: namelijk de GIN (Guidelines International Network), de NGC (National Guideline Clearinghouse, Verenigde Staten), de NHS (National Health Service, Verenigd Koninkrijk) en de Trip database. Deze verschaften zo goed als alle informatie.

Een verdere zoektocht op relevante Belgische sites; zoals KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg), HGR (Hoge Gezondheidsraad), Minerva, Farmaka, RIZIV, BCFI en FOD Gezondheidszorg; gaf geen bijkomende resultaten.

Volgende zes richtlijnen werden na deze stap weerhouden:

- *Myeloma – National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – UK – 2016*
- *Multipel Myeloma – Alberta Provincial Hematology Tumour Team – CancerControl Alberta – Canada – 2015*
- *Guidelines for the diagnosis and managment of Multipel myeloma – British Committee for Standards in Haematology (BCSH) – UK – 2014*

- *Multipel myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up – European Society for Medical Oncology (ESMO) – Europese organisatie, hoofdzetel in Zwitserland – 2013*
- *Guidelines for supportive care in Multipel Myeloma – British Committe for Standards in Haematology (BCSH) – UK – 2011*
- *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 (BCSH) – UK – 2009*

.

Stap 3: Screenen van de gevonden richtlijnen

De volgende stap was een eerste screening van de bekomen richtlijnen. Hierbij werd vooral nagegaan of een antwoord gegeven werd op de klinische vragen en of het ontwikkelingsproces van de richtlijn beschreven werd. Op basis van deze selectiecriteria werden uiteindelijk vier richtlijnen weerhouden:

1. *Myeloma – National Institute for Health and Care Excellence (**NICE**) – UK – 2016*
2. *Guidelines for the diagnosis and managment of Multipel myeloma – British Committee for Standards in Haematology (**BCSH**) – UK – 2014*
3. *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 (**BCSH**) – UK – 2009*
4. *Multipel Myeloma – Alberta Provincial Hematology Tumour Team – **CancerControl Alberta** – Canada – 2015*

De richtlijn '*Guidelines for supportive care in Multipel Myeloma'* was te specialistisch en gaf geen antwoord op mijn klinische vragen. Bij de andere niet-geselecteerde richtlijnen waren geen methodologie alsook aanbevelingen met een duidelijke link naar de wetenschappelijke literatuur terug te vinden.

Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

4.1: Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

De waardering van de gevonden richtlijnen gebeurde met behulp van AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*). Dit is een instrument ter beoordeling van de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling. Het cijfer II staat voor een recentere versie, die meer bruikbaar is in de praktijk.

Het omvat 23 kritische vragen verdeeld over 6 domeinen ("Onderwerp en doel", "Betrokkenheid van de belanghebbenden", "Methodologie", "Helderheid en presentatie", "Toepassing", "Onafhankelijkheid van de opstellers"), gevolgd door een algemeen oordeel over de totale kwaliteit van de richtlijn en diens bruikbaarheid in de praktijk. Elke kritische vraag krijgt een score van 1 tot 7. Score 1 betekent dat dit niet of zeer slecht gerapporteerd is, score 7 betekent dat dit uitermate goed beschreven is en aan alle criteria wordt voldaan beschreven in de toelichting van het item.

De beoordeling van de geselecteerde richtlijnen gebeurde door mijn collega Daan Hoppenbrouwers en mezelf. Bij afwijkende resultaten werd naar een consensus gezocht tot de scores maximaal twee punten van elkaar verschilden.

4.2: Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Voor elke klinisch vraag werden de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen en hun bewijskracht en bijhorende graad van aanbeveling (indien gegeven) opgetekend in de matrix. Dit vormde de basis van een eventuele latere discussie betreffende de klinische relevantie van de verschillende richtlijnen.

De GRADE methode is de gouden standaard om deze waardering te verrichten, maar vaak wordt gebruik gemaakt van een eigen methode.

4.3: Waardering van de aanbevelingen op courantheid

De meest recente versie van de richtlijnen, die niet altijd was gepubliceerd in de verschillende databanken, werd doorgenomen.

Tevens werd er per richtlijn gekeken naar de publicatiedata van de referenties horende bij de aanbevelingen.

Aanvullend werd nagegaan of er geen recentere evidentie voorhanden was, die de aanbevelingen in de richtlijnen zou kunnen beïnvloeden.

4.4: Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De waardering van de samenhang omvatte drie stappen:

Ten eerste gebeurde een evaluatie van de gebruikte zoekstrategie vertrekkend vanuit een bepaalde klinische vraag. Hierbij werd rekening gehouden met het feit of er al dan niet een PICO was opgemaakt ter definiëring van de zoektermen, de gehanteerde databanken, de zoekperiode en de in- en exclusiecriteria (bv. studiekwaliteit).

Vervolgens werd nagegaan of de geselecteerde evidentie consistent was met de interpretatie van de auteurs.

Tot slot trokken we na of de opgemaakte aanbevelingen in overeenstemming waren met de interpretatie van de evidentie.

4.5: Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Om de toepasbaarheid in de Belgische huisartsenpraktijk te beoordelen werden volgende punten beoordeeld:

- Op niveau van de richtlijn: de doelgroep en de patiëntenpopulatie en de tegemoetkoming aan de verwachtingen en voorkeuren van de arts en patiënt.
- Op niveau van de Belgische huisartsenpraktijk: de vereiste expertise, de organisatie van de praktijk en de ondersteunende maatregelen vanuit de overheid.

4.6: Nazicht Belgische EBM informatie

Tot slot werd nagetrokken of er Belgische EBM informatie voorhanden was betreffende MGUS, SMM of MM.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Aan de hand van de verschillende evaluaties werd beslist of de Duodecim richtlijn al dan niet moest geadapteerd te worden. Indien dit het geval was, werd bepaald welke richtlijn(en) en/of aanbeveling(en) hiervoor zou(den) gehanteerd worden. Tevens diende afgewogen te worden of nieuwe evidentie een invloed zou hebben op de geselecteerde richtlijn(en) of aanbeveling(en).

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

De matrix met alle gegevens van stap 1 t.e.m. stap 5 werden voorgelegd aan de leescommissie van het EBMPracticeNet. Dit diende als tussentijdse evaluatie, alvorens de volgende fases aan te vatten.

FASE 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

In deze fase werden de aanbevelingen geformuleerd door Duodecim vergeleken met deze weerhouden in de matrix. Indien deze overeenkwamen, mocht de Duodecim aanbeveling behouden blijven; indien er duidelijke verschillen waren, moest de aanbeveling herschreven worden.

Om na te gaan of de geselecteerde aanbevelingen al dan niet konden gehanteerd worden, werden ze geanalyseerd met behulp van de GRADE methode. Met deze methode kan men a.d.h.v. een uniforme codering inzicht krijgen over de bewijskracht van de onderliggende evidentie en de graad van aanbeveling.

De bewijskracht wordt weergegeven a.d.h.v. een lettercode:

- Letter A = Hoge bewijskracht: verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen
- Letter B = Matige bewijskracht: verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen
- Letter C = Lage tot zeer lage bewijskracht: verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is eerder onzeker

De graad van aanbeveling wordt weergegeven a.d.h.v. een cijfer:

- Cijfer 1 = Sterke aanbeveling:
  - Gebaseerd op het beschikbare bewijs
  - Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen al dan niet waard zijn
    - ⇨ "we bevelen aan of we raden af"
- Cijfer 2 = Lage aanbeveling:
  - Gebaseerd op het beschikbare bewijs
  - Als artsen geloven dat: voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar; een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen
    - ⇨ "we suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen"

De bewijskracht van de aanbevelingen was afhankelijk van het feit of ze al dan niet op wetenschappelijke evidentie gebaseerd waren en de sterkte van deze evidentie. Per studie werden volgende criteria beoordeeld: de studiedesign (risico op bias), de consistentie van de resultaten, de directheid van het bewijs, de nauwkeurigheid van de resultaten, de aan- of afwezigheid van publicatiebias, de grootte van het gemeten effect en de dosis-respons gradiënt.

De graad van aanbeveling werd beoordeeld op grond van de bewijskracht, de voor- en nadelen bij toepassing van de aanbeveling, de waarden en voorkeuren van de doelgroep, de kosteneffectiviteit en de toepasbaarheid in de Belgische (huisarts)praktijk.

De verwoording van de aanbevelingen gebeurde naargelang de onderliggende bewijskracht en de graad van aanbeveling. Men "verricht" een GRADE 1A toegekend onderzoek en "overweegt" een GRADE 2C toegekende test.

FASE 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

De aanbevelingen werden voorgelegd aan de hematologen van het AZ Sint Jan te Brugge om deze te toetsen op hun correctheid. De aanbevelingen werden eerst doorgemaild om vervolgens een onderhoud te hebben met Dr. Van Droogenbroeck, gespecialiseerd in o.a. Multipel Myeloom.

Daarna werd een enquête met flowchart doorgestuurd naar de huisartsen van het HABO (Artsenorganisatie Noord-West-Vlaanderen), om te peilen naar de huidige aanpak in de eerste lijn bij de detectie van een M-proteïne en om de toepasbaarheid van mijn aanbevelingen te evalueren in de dagdagelijkse huisartsenpraktijk. Deze enquête werd opgesteld in Survey Monkey en omvatte de volgende tien meerkeuzevragen:

1. Hoe frequent vraagt u een (serum-)eiwitelektroforese aan?
2. In welke gevallen vraagt u een (serum-)eiwitelektroforese aan ter opsporing van een monoklonaal eiwit / M-proteïne? (= een overmatige productie van een bepaald type immunoglobuline door plasmacellen, indicatief voor onder meer MGUS, Smouldering Myeloom en Multipel Myeloom)
3. Zijn er bijkomende testen die u aanvraagt bij het vermoeden van / een niet uit te sluiten Multipel Myeloom?

4. Wat is uw volgende stap bij detectie van een monoklonaal eiwit / M-proteïne?
5. Indien u bijkomende testen aanvraagt bij detectie van een monoklonaal eiwit / M-proteïne, welke testen zijn dit?
6. Zijn er factoren die voor u bepalend zijn om al dan niet door te verwijzen naar de hematoloog bij detectie van een monoklonaal eiwit / M-proteïne?
7. Waarop baseert u uw huidige aanpak bij detectie van een monoklonaal eiwit / M-proteïne?
8. Vindt u zelf dat u over voldoende kennis beschikt om een patiënt met een monoklonaal eiwit / M-proteïne op te volgen?
9. Vindt u het zinvol dat er een richtlijn wordt opgesteld voor huisartsen om patiënten te begeleiden met een monoklonaal eiwit / M-proteïne?
10. Vindt u de flowchart een handig hulpmiddel bij de detectie en/of follow-up van een patiënt met een monoklonaal eiwit / M-proteïne?

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

Op basis van de reeds eerder aangehaalde aanbevelingen werd een flowchart opgesteld als praktische leidraad voor de huisarts. Deze werd vervolgens voorgelegd aan de artsen van het HABO. Net zoals bij de aanbevelingen, omvat de flowchart twee delen: 1/ detectie en 2/ follow-up van een M-proteïne. De huisartsen dienden de toepasbaarheid en gebruiksvriendelijkheid ervan in de eerste lijn te beoordelen. Op basis van hun opmerkingen, zal deze flowchart waar nodig worden aangepast of aangevuld om tot een consensus te komen.

Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie

Aan de hand van de bekomen resultaten, van enerzijds het gesprek met de hematoloog en anderzijds de gevoerde enquête, zullen de aanbevelingen waar nodig worden aangepast en een laatste maal voorgelegd worden aan de leescommissie van EBM*Practice*Net ter goedkeuring.

3. RESULTATEN

FASE 1: Screeningsfase

Stap 1 – 2 – 3.

De resultaten van stap 1, 2 en 3 zitten vervat in de methodologie en worden hier dus niet verder besproken. De vier geselecteerde richtlijnen en diens aanbevelingen zullen hierna verder uitgediept worden.

Een uitgebreide beschrijving van de resultaten van de screeningsfase is terug te vinden in de matrix..

Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

4.1: Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

De NICE richtlijn wordt over de volledige lijn het hoogst gescoord en krijgt als globale score 'strongly recommend'.

De andere richtlijnen krijgen als globale score 'strongly recommend (with provisos / alterations)'. De belangrijkste opmerkingen zijn bij alle drie een summiere beschrijving van: 1/ de methodologie (de zoekstrategie, de criteria voor selectie van wetenschappelijke literatuur, de gebruikte methodiek voor het opstellen van de aanbevelingen) en 2/ de strategie / elementen van belang voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk.

In de BCSH richtlijn betreffende MGUS en de Canadese richtlijn van het Alberta Provincial Tumour Team ontbreekt vaak een duidelijke afbakening van de onderliggende literatuur en de aanbevelingen.

Via mail hebben wij getracht om meer informatie te bekomen van de verschillende instanties betreffende onder meer de methodologie, hetgeen helaas geen extra resultaten opleverde.

4.2: Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Enkel de NICE richtlijn en de BCSH richtlijn betreffende Multipel Myeloom hanteren de GRADE classificatiemethode. In de Finse Duodecim en Canadese richtlijn is er zelfs geen quotering gebeurd van de onderliggende evidentie en de graad van aanbeveling. Volgens de laatste is het aan de lezer om dit te doen.

De oorspronkelijke Duodecim richtlijn is geen praktische leidraad voor de huisarts: zowel voor de detectie als follow-up is het niet echt duidelijk welke onderzoeken in de eerste en welke in de tweede lijn dienen te gebeuren en er is geen duidelijke opsplitsing gemaakt tussen MGUS, SMM en MM.

De NICE richtlijn is duidelijk betreffende de labodetectiemethode bij een vermoedelijk Multipel Myeloom, met een onderliggende hoge graad van evidentie. Er wordt vermeld (geen specifieke aanbeveling) dat beeldvorming in de tweede lijn gebeurt bij plasmacelafwijkingen op labo en het vermoeden van Multipel Myeloom. Bij welke patiënten detectie zinvol is, wordt wel niet beschreven. De follow-up wordt enkel besproken van SMM en MM, wat eerder een taak is van de hematoloog (wel niet vermeld).

De BCSH richtlijn betreffende Multipel Myeloom maakt een opsplitsing tussen screening- en diagnostische testen voor MM. Het is een opsomming die niet echt praktisch hanteerbaar is voor de huisarts (ondanks de hoge aanbevelingsgraad). Op de tweede klinische vraag betreffende detectie wordt tevens geen antwoord gegeven. De follow-up wordt eveneens enkel besproken van MM, wat gebeurt door de hematoloog (hier wel expliciet vermeld).

De BCSH richtlijn betreffende MGUS is de enige richtlijn die hierover specifiek handelt, en dan ook vermoedelijk het meest interessant is voor de huisarts. Op de drie klinische vragen wordt een duidelijk antwoord geformuleerd. Het minpunt is wel dat alles grotendeels gebaseerd is op expertenconsensus.

De Canadese richtlijn van Alberta Provincial Hematology Tumour Team geeft een opsomming van de testen die moeten verricht worden bij diagnose van MGUS, zonder verdere uitleg. Wel wordt een opvolging van laag-risico MGUS door de huisarts voorgesteld.

4.3: Waardering van de aanbevelingen op courantheid

De data van publicatie of laatste herziening bedragen respectievelijk 2016 (NICE), 2015 (Canadese), 2014 (BCSH, MM), 2013 (Duodecim) en 2012 (BCSH, MGUS).

Enkel in de NICE richtlijn worden duidelijke referenties aangegeven die dateren van 2001 t.e.m. 2014 (voor klinische vraag 1) en van 2005 t.e.m. 2013 (voor klinische vraag 3).

Via Pubmed werd gezocht naar reviews vanaf 01/01/2014 m.b.v. volgende Mesh termen: "multiple myeloma" OR "monoclonal gammopathy of undetermined significance" AND "review" AND "diagnosis" OR "management". Vervolgens werd in de Trip database gezocht via het invoeren van PICO's, wat slechts één extra resultaat opleverde. (verdere details: zie matrix) In totaal hebben we 18 reviews geselecteerd, die we kunnen hanteren bij verdere adaptatie.

4.4: Waardering van de aanbevelingen op samenhang

Zoekstrategie:

Enkel in de NICE richtlijn wordt de zoekstrategie duidelijk beschreven. De andere richtlijnen vermelden daarentegen enkel de gebruikte databanken en de zoekperiode. De Duodecim richtlijn bespreekt dit zelfs niet.

Consistentie interpretatie van de auteurs met de evidentie:

In de NICE richtlijn is per studie een evidentietabel opgemaakt waarin de PICO's (en de eventuele elementen die tot vertekening kunnen leiden) besproken worden. De BCSH richtlijn betreffende

Multipel Myeloom heeft tevens gebruik gemaakt van evidentietabellen (naast het opmaken van samenvattingen), die echter niet vrij beschikbaar zijn en zo de verdere interpretatie bemoeilijken. De BCSH richtlijn betreffende MGUS en de Canadese richtlijn van het Alberta Provincial Hematology Tumour Team geven geen gedetailleerde beschrijving van de geselecteerde evidentie met bijhorende interpretatie, vermoedelijk gezien zij zich grotendeels op expertenconsensus baseren. In de Duodecim richtlijn wordt dit niet besproken.

Consistentie aanbevelingen met interpretatie van de auteurs:

Dit kan in principe enkel goed uitgevoerd worden voor de NICE richtlijn. Men ziet dat de aanbevelingen de essentie omvatten van de gevonden evidentie.

4.5: Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Op niveau van de richtlijn:

De doelgroep van de vier geselecteerde richtlijnen is vrij breed, namelijk: 'physicians', 'healthcare professionals', … Een specifieke richtlijn voor de eerste lijn bestaat dus niet. Men houdt rekening met de patiëntenperspectieven in de NICE en BCSH richtlijnen, maar niet in de Canadese richtlijn.

Op niveau van de Belgische huisartsenpraktijk:

Voor detectie en follow-up zijn geen specifieke investeringen vereist. Voor specialistische onderzoeken zoals een beenmergpunctie, kan doorverwezen worden naar een hematoloog. Doch, men kan de vraag stellen betreffende de haalbaarheid / kosteneffectiviteit van de serum vrije lichte keten test in de huisartsenpraktijk. In België wordt de test alvast niet terugbetaald door het RIZIV (de kostprijs bedraagt +/- 60 euro).

Evenwel is een basiskennis vereist van Multipel Myeloom en zijn voorlopers.

4.6: Nazicht Belgische EBM informatie

Dit leverde weinig resultaat op: via CEBAM is er geen informatie gevonden, via Google hebben we één artikel voor huisartsen aangetroffen, betreffende de screening en follow-up van MM en gerelateerde aandoeningen. Dit artikel is gebaseerd op vier recente internationale reviews.

> *'Screening naar en follow-up van Multipel Myeloom en gerelateerde plasmaceldyscrasieën. Indevuyst C en Van Campen L. Wetenschappelijke Tijdingen. Medische Centrum voor Huisartsen. Nummer 321. September 2016.*

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

5.1. Eerste klinische vraag: Welke middelen worden het best gehanteerd in de eerste lijn ter detectie van MGUS / SMM / MM?

De Duodecim richtlijn geeft geen verhelderend antwoord op mijn eerste klinische vraag. Zo is het niet duidelijk welke testen initieel door de huisarts kunnen verricht worden en welke secundair door de hematoloog dienen te gebeuren. Bijgevolg dient deze aanbeveling te worden aangepast. Hiervoor zullen we ons, gezien het sterkste wetenschappelijk onderbouwde antwoord, vooral baseren op de NICE richtlijn. Deze beperkt zich tot de standaardtesten (serum eiwitelektroforese, serum immunofixatie, serum FLC test, (beeldvorming) en (beenmergonderzoek)). Ter aanvulling zal de bruikbaarheid van de bijkomende testen (zoals ureum, creatinine, calcium, …), beschreven in de BCSH richtlijn betreffende MM, nagetrokken worden. Dit laatste zal gebeuren met behulp van bijkomende literatuur. De twee andere richtlijnen zullen niet gebruikt worden, gezien deze geen extra informatie verschaffen. De aanbevelingen in de BCSH richtlijn betreffende MGUS (meer gedateerd: laatste herziening 2012), zijn tevens niet in overeenstemming met deze in de NICE richtlijn.

Het artikel van het Medisch centrum voor Huisartsen, gebaseerd op vier sterke internationale reviews, geeft hetzelfde antwoord op deze klinische vraag als de NICE richtlijn.

5.2. Tweede klinische vraag: Bij welke patiënten is nadere diagnostiek naar MGUS / SMM / MM verantwoord?

De Duodecim richtlijn biedt ons evenmin een oplossing voor de tweede klinische vraag. Ter volledigheid van de eerste klinische vraag is toch naar een antwoord gezocht in één van de geselecteerde richtlijnen. Enkel de BCSH richtlijn betreffende MGUS kan hier een antwoord op geven. Gezien deze aanbeveling in hoofdzaak op consensus gebaseerd is en recentere literatuur voorhanden is, zal ze wel nog getoetst moeten worden aan deze nieuwe evidentie.

5.3. Derde klinische vraag: Is er follow-up mogelijk in de eerste lijn bij MGUS / SMM / MM? Zo ja, hoe gebeurt dit (onderzoek door de huisarts, samenwerking met de hematoloog)?

Het antwoord op de derde klinische vraag is tevens niet afdoende in de Duodecim richtlijn. Er wordt geen duidelijke opsplitsing gemaakt tussen MGUS, SMM en MM. Wat, gezien hun verschillende follow-up, een must is. Wat door de huisarts kan opgevolgd worden en wanneer men moet doorverwijzen naar een hematoloog staat niet duidelijk beschreven.

De adaptatie zal in eerste instantie gebaseerd zijn op de BCSH richtlijn betreffende MGUS: de enige richtlijn waarin de monitoring van MGUS, wat door de huisarts kan, duidelijk beschreven wordt. Hoe de monitoring precies verloopt, staat echter enkel beschreven en is niet in een aanbeveling gegoten. Gezien deze gegevens voornamelijk gebaseerd zijn op expertenconsensus en er daarenboven recentere literatuur bestaat, zal deze richtlijn hieraan ook moeten getoetst worden.

In de Canadese richtlijn van het Alberta Provincial Hematology Tumour Team wordt ook vermeld welke testen moeten verricht worden bij de opvolging van laagrisico MGUS, maar zonder verdere uitleg. Vandaar de BCSH richtlijn de voorkeur verdient.

De NICE richtlijn en de BCSH richtlijn betreffende MM behandelen enkel de opvolging van SMM en MM, wat in de tweede lijn gebeurt.

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

De belangrijkste opmerkingen van de leescommissie van het EBMPracticeNet waren: 1/ een verduidelijking van de selectieprocedure van de richtlijnen, 2/ een verduidelijking van mijn zoekstrategie naar bijkomende literatuur en 3/ het ontbreken van Belgische EBM informatie. Aanvullend werden de nodige aanpassingen in de matrix verricht.

FASE 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

Gezien de Duodecim richtlijn geen praktische leidraad is voor de huisarts en een wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt, zullen alle aanbevelingen betreffende detectie en follow-up van Multipel Myeloom en diens voorlopers in de Duodecim richtlijn moeten geadapteerd worden.

De eerste klinische vraag berust op observationeel onderzoek met een laag risico op bias en consistente resultaten en krijgt bijgevolg een bewijskracht "B" toegekend. De andere aanbevelingen zijn grotendeels gebaseerd op expertenconsensus en/of beperkt (al dan niet indirect) observationeel onderzoek en krijgen vandaar een evidentiegraad "C" toegewezen.

De aanbevelingen betreffende detectie kregen een graad van aanbeveling "2" gezien de twijfelachtige balans tussen de voor- en nadelen[5]. De aanbevelingen betreffende monitoring kregen een graad van aanbeveling "1" gezien de balans eerder doorweegt ten gunste van de hierna aangehaalde voordelen.

Een meer gedetailleerde bespreking is terug te vinden in de matrix en de samenvatting daarvan hieronder.

7.1. Adaptatie 1ste klinische vraag: Welke middelen worden het best gehanteerd in de eerste lijn ter detectie van MGUS / SMM / MM?

De adaptatie van de eerste klinische vraag zal voornamelijk gebaseerd zijn op de NICE richtlijn. Deze geeft namelijk het duidelijkste en meest wetenschappelijk correcte antwoord: "Ter detectie

[5] Behalve de aanbeveling 'Men verricht geen algemene screening op de aanwezigheid van een M-proteïne'

van een M-proteïne/monoklonale piek (indicatief voor ondermeer MGUS, SMM of MM) verricht men een eiwitelektroforese en een vrije lichte keten test op serum. Bij een abnormale eiwitelektroforese, verricht men aanvullend immunofixatie op serum.".

De aanbeveling van de NICE richtlijn krijgt omwille van het matige evidentieniveau en de twijfelachtige aanbevelingsgraad een score "2B" toegekend.

De selectieve keuze van studies van goede kwaliteit met een laag risico op bias (vooral door de verschillende referentiestandaarden), de consistentie van de resultaten en de extrapoleerbaarheid, overtreffen het feit dat het om observationele studies gaat met een populatie van patiënten doorverwezen naar de tweede lijn. Vandaar een matig evidentieniveau "B" wordt toegekend.[6]

De twijfelachtige aanbevelingsgraad "2" is te verklaren door de onduidelijke balans tussen de voor- en nadelen. Argumenten die pleiten voor implementatie van deze aanbeveling zijn onder meer de voordelen gekoppeld aan vroegdiagnostiek (reductie van complicaties en kosten) en uniformiteit qua testen (hetgeen eventueel kan leiden tot terugbetaling); de aanvaardbaarheid door de patiënt (niet invasief) en de makkelijke toepasbaarheid ervan in de eerste lijn (enkel kennis vereist). De nadelen zijn vooral de kosten (SFLC test kost 60 euro en wordt niet terugbetaald) en het veroorzaken van onnodige angstgevoelens bij patiënten bij een vals positieve test (wat bij de uitvoering van de drie testen zeer gering is) en een laag-risico MGUS.

Daarnaast vindt men in de BCSH richtlijn aanvullend een opsomming van screenings- en diagnostische testen. Het is echter niet meteen duidelijk welke testen in de eerste lijn kunnen verricht worden. Gezien de opsomming van het aantal testen uitgebreider is, dan deze beschreven in de NICE richtlijn, is het zinvol de literatuur te raadplegen in verband met aanvullende testen (die eventueel in de eerste lijn kunnen verricht worden) na detectie van een M-proteïne.

7.2. Adaptatie 2de klinische vraag: Bij welke patiënten is nadere diagnostiek naar MGUS / SMM / MM verantwoord?

Zoals reeds aangegeven, wordt deze tweede klinische vraag niet beantwoord in de Duodecim richtlijn. Ze dient namelijk als aanvulling op de eerste klinische vraag.

De BCSH richtlijn betreffende MGUS is de enige richtlijn die een antwoord geeft op deze klinische vraag, maar de aldaar beschreven aanbevelingen steunen echter op expertenconsensus, weliswaar gebaseerd op de 'typische' kenmerken van een Multipel Myeloom. Gezien screening in de algemene populatie / huisartsenpraktijk weinig resultaat zal opleveren is het eerder zinvol een selecte groep patiënten te definiëren die meer baat hebben bij nadere diagnostiek. Een consensus hierover opgesteld door een richtlijnwerkgroep bestaande uit experts is beter dan een geïndividualiseerde beslissing hieromtrent.

[6] Ondanks het feit dat de studiepopulatie enkel patiënten betreft doorverwezen naar de tweede lijn omwille van een vermoedelijk myeloom (inclusief patiënten met MGUS), kunnen deze testen evenzeer makkelijk verricht worden in de eerste lijn bij patiënten met een vermoedelijk of niet uit te sluiten Multipel Myeloom. De Guideline Committee benadrukt dat de patiëntenpopulatie representatief is voor de ganse populatie.

Voor deze klinische vraag werden twee aanbevelingen opgemaakt. Gezien ze beiden op consensus gebaseerd zijn en bijkomende literatuur dient geraadpleegd te worden, krijgen ze beiden een bewijskracht "C".

De eerste aanbeveling: "Men verricht geen algemene screening op de aanwezigheid van een M-proteïne (indicatief voor onder meer MGUS, SMM, MM)", krijgt een hoge aanbevelingsgraad "1". Zoals reeds gezegd, is het screenen van de ganse patiëntenpopulatie op de aanwezigheid van een M-proteïne, gezien de lage prevalentie van MM, niet kosteneffectief; en daarenboven bezorgt het onnodige angsten bij de patiënten met een vals positief resultaat of een laag-risico MGUS. Komt daar nog bij dat MGUS en SMM tot op heden nog niet behandeld kunnen worden, zodat men ook de evolutie naar MM nog niet kan afremmen.

De tweede aanbeveling: "Men overweegt nadere diagnostiek naar een M-proteïne in volgende gevallen: een onverklaarbare persistente sedimentatie > 30mm/h, anemie, nierfalen, hypercalcemie of een abnormale hoge of lage hoeveelheid totale of individuele immunoglobulines" krijgt een twijfelachtige aanbevelingsgraad "2". Bij een selecte groep patiënten is screening eventueel wel zinvol. Doch hebben de verschillende parameters een lage aantonende kracht. Bv. bij een onverklaarde anemie is het weinig waarschijnlijk dat de oorzaak een MM is. Omgekeerd kan men zich ook de vraag stellen bij hoeveel patiënten met een M-proteïne en een anemie, het M-proteïne niet de oorzaak is van de klacht.

7.3. Adaptatie 3de klinische vraag: Is er follow-up mogelijk in de eerste lijn bij MGUS/ SMM / MM? Zo ja hoe gebeurt dit (onderzoek door de HA, samenwerking met de hematoloog)?

De oplossing voor de derde klinische vraag treft men grotendeels aan in de BCSH richtlijn betreffende MGUS (gezien de huisarts enkel bekwaam is om een MGUS op te volgen). De aanbevelingen zijn te lezen in de matrix.

Zoals de aanbevelingen van klinische vraag twee zijn ook deze vooral op consensus gebaseerd, door zich te steunen op risicofactoren voor (en patronen van) progressie tot Multipel Myeloom. Vandaar dat aan deze richtlijn bewijskracht "C" wordt toegekend.

Gezien deze aandoeningen geen alledaags huisartsenprobleem zijn en er vaak nodeloos of te snel doorverwezen wordt naar een hematoloog, lijkt een goede aanbeveling betreffende follow-up van MGUS a.d.h.v. niet-invasieve onderzoeken door de huisarts een pluspunt te zijn. Vandaar wordt een graad van aanbeveling "1" toegekend.

De andere richtlijnen bespreken eerder de follow-up van een asymptomatisch en/of symptomatisch myeloom. In de BCSH richtlijn betreffende Multipel Myeloom, krijgt de aanbeveling "patiënten met Smouldering Myeloom door een hematoloog te laten opvolgen" een score "1A" toegekend. Dit is gebaseerd op het feit dat er een hoog risico is op progressie naar Multipel Myeloom (ondersteund door observationele studies) en er daarom vaak reeds een proeftherapie wordt opgestart (in kader van een clinical trial). Logischerwijze worden patiënten in dit stadium liever opgevolgd door een hematoloog. Het reduceren van complicaties en eraan gerelateerde kosten primeren immers op de kosten ten gevolge van doorverwijs.

7.4. Aanvullende literatuur:

Gezien de geselecteerde richtlijnen een onvoldoende kwalitatief en/of kwantitatief antwoord konden bieden op mijn klinische vragen, werd in Pubmed en de Trip Database naar recente reviews gezocht (zie 4.3).

We hanteren vooral de aanbevelingen van het IMWG (International Myeloma Working Group)[7] en het EMN (European Myeloma Network)[8] zowel ter vergelijking met als ter aanvulling van de geselecteerde richtlijnen.

7.5. Aanbevelingen:

Doelgroep voor de richtlijn:

De huisarts.

Patiëntenpopulatie:

Patiënt in de eerste lijn met een vermoeden van Multipel Myeloom of bij wie reeds een M-proteïne gedetecteerd is.

Klinische vragen:

1/ Welke middelen worden het best gehanteerd in de eerste lijn ter detectie van MGUS / SMM / MM?

2/ Bij welke patiënten is nadere diagnostiek naar MGUS / SMM / MM verantwoord?

3/ Is er follow-up mogelijk in de eerste lijn bij MGUS / SMM / MM? Zo ja, hoe gebeurt dit (onderzoek door de huisarts, samenwerking met de hematoloog)?

Kernboodschappen – aanbevelingen:

M.b.t. detectie (klinische vraag 1 en 2)

1. Ter detectie van een M-proteïne / monoklonaal eiwit (indicatief voor onder meer MGUS, SMM en MM) verricht men een eiwitelektroforese en een vrije lichte keten test op serum. Bij een abnormale eiwitelektroforese, verricht men aanvullend immunofixatie op serum. (GRADE 2B)

2. Men verricht geen algemene screening op de aanwezigheid van een M-proteïne. (GRADE 1C)

---

[7] Het IMWG is een organisatie actief op wereldniveau, bestaande uit bijna 200 onderzoekers, die wetenschappelijk onderzoek verricht naar onder meer naar de diagnostiek en behandeling van MGUS / SMM / MM, met de bedoeling protocols op te stellen om een zo evidence based mogelijke benadering van patiënten met MGUS / SMM / MM trachten te realiseren

[8] Het EMN is vergelijkbaar, maar dan op Europees niveau

3. Men overweegt nadere diagnostiek naar een M-proteïne bij een vermoeden van / niet uit te sluiten onderliggende plasmacelafwijking.

Bij volgende symptomatologie:

- Onverklaarde ernstige vermoeidheid
- Recidiverende infecties
- Onverklaarde rugpijn / botpijn
- Spontaan optredende fracturen
- Osteoporose disproportioneel met de leeftijd
- Hyperviscositeitsklachten
- Onverklaarde perifere neuropathie

En/of bij volgende afwijkingen in het labo en/of op beeldvorming:

- Sedimentatie > 30mm/h zonder ontstekingsverschijnselen of aanwijzingen voor infectie
- Onbegrepen normocytaire normochrome anemie
- Onverklaarde hypercalcemie
- Gestegen totale eiwit in het serum zonder een gestegen albumine
- Onverklaarde proteïnurie
- Onverklaarde nierinsufficiëntie
- Osteolytische botlaesies

(GRADE 2C)

4. Bij detectie van een M-proteïne, verricht men aanvullend een gerichte anamnese, klinisch onderzoek en een labo-onderzoek met PBO + differentiatie, creatinine en calcium ter uitsluiting van Multipel Myeloom. (GRADE 1C)

5. Men overweegt door te verwijzen naar een hematoloog vanaf een intermediair risico MGUS (volgens het risicostratifcatie-model van de Mayo kliniek: een M-proteïne > 1.5g/dl, een niet-IgG subtype en/of een abnormale FLC-ratio (<0.26 of >1.65)) (GRADE 2C) en bij het vermoeden van Multipel Myeloom o.b.v. de kliniek en/of een aanvullend labo (GRADE 1C).

6. De hematoloog hoeft geen routinematige beeldvorming te verrichten bij patiënten zonder botpijn met een IgG M-proteïne ≤ 1.5 g/dl of een IgA M-proteïne ≤ 1 g/dl. (GRADE 2C)

7. De hematoloog hoeft geen routinematig beenmergonderzoek te verrichten bij asymptomatische patiënten zonder orgaanschade met een IgG M-proteïne ≤ 1.5 g/dl. (GRADE 2C)

M.b.t. follow-up (klinische vraag 3)

8. De follow-up van een patiënt met MGUS gebeurt geïndividualiseerd en is gebaseerd op het risicostratificatie-model van de Mayo kliniek (GRADE 1B) en de levensverwachting (GRADE 1C).

9. De follow-up van een laag-risico MGUS kan in de eerste lijn. Dit omvat een gerichte anamnese en klinisch onderzoek en een serum eiwitelektroforese. De serumeiwitelektroforese wordt herhaald na 6 maand en bij stabiele waarden nadien om de 2 à 3 jaar. Bij een stijging van het M-proteïne tot meer dan 1.5 g/dl of het vermoeden van Multipel Myeloom , overweegt men door te verwijzen naar de hematoloog. (GRADE 2C)

10. Het is aanbevolen de patiënt met MGUS te informeren betreffende de "typische" kliniek voor Multipel Myeloom. Bij het opmerken van verontrustende kenmerken is dringend een extra consult geïndiceerd. (GRADE 1C)

11. Vanaf een intermediair-risico MGUS gebeurt de follow-up door de hematoloog. (GRADE 2C)

12. Bij het vermoeden van een SMM of MM verwijst men door naar de hematoloog voor diagnosestelling en verdere follow-up. (GRADE 1A)

Toelichting tot de aanbevelingen:

Aanbeveling 1:

De combinatie van een eiwitelektroforese, immunofixatie en vrije lichte keten test op serum heeft een hoge sensitiviteit van ongeveer 97 à 98%.[9] Men verricht geen individuele testen, gezien hun sensitiviteit te laag is om een plasmacelafwijking uit te sluiten.[10] (NICE richtlijn) (9) (10) (11)

A.d.h.v. een eiwitelektroforese op serum kan men een M-piek detecteren; en a.d.h.v. een immunofixatie op serum kan men dit confirmeren en het type M-proteïne bepalen. (2) (5)

De aanbevolen methode voor detectie van vrije lichte ketens (zowel $\varkappa$ en λ vrije lichte ketens als de ratio $\varkappa/\lambda$) betreft een serum vrije lichte keten test (commercieel product: Freelite). De standaard serum eiwitelektroforese in combinatie met immunofixatie is echter onvoldoende sensitief voor detectie van beperkte hoeveelheden vrije lichte ketens. De jaren gebruikte urine eiwitelektroforese in combinatie met immunofixatie is gevoeliger dan de combinatie van een serum eiwitelektroforese en immunofixatie, maar wordt niet meer aangeraden als eerste keus detectiemiddel gezien: voldoende vrije lichte ketens in het serum aanwezig moeten zijn alvorens het reabsorptiemechanisme verzadigd is en de vrije lichte ketens in de urine terechtkomen, de omslachtigheid van de procedure (24u-urine vereist) en de interpretatiemoeilijkheden. (12) Het

[9] 2 à 3% van de patiënten hebben een "echt" niet-secreterend MM en kunnen niet op deze wijze opgespoord worden. (valt buiten het bestek van deze masterproef)

[10] De sensitiviteit van eiwitelektroforese op serum voor detectie van een monoklonaal eiwit bedraagt slechts 82 à 85%. Het toevoegen van immunofixatie verbetert dit tot 93% (en bepaalt het type paraproteïne). En het als derde test toevoegen van een vrije lichte keten analyse verbetert de sensitiviteit tot 97-98%.

toevoegen van een urineonderzoek aan een eiwitelektroforese, immunofixatie en vrije lichte keten test op serum heeft tevens geen invloed op de sensitiviteit. [11] [12] (11) (13)

De test kan evenwel geen volledige immunoglobulines detecteren, waardoor deze moet gecombineerd worden met de klassieke serum elektroforese en immunofixatie. (12)[13] (Belgische EBM bron)

Ondanks de literatuur deze combinatie van testen aanbeveelt, kunnen we ons de vraag stellen in welke mate dit (vooral de SFLC test) haalbaar is in de huisartsenpraktijk. Een verhoging van de sensitiviteit voor detectie van een M-proteïne met +/- 4 à 5% (NICE richtlijn) (9) (10) door toevoeging van een SFLC test aan een eiwitelektroforese en immunofixatie op serum, dient te worden afgewogen tegenover de lage prevalentie van het symptomatische MM in de huisartsenpraktijk en de hoge kost van de SFLC test (60 euro, zonder terugbetaling) (Belgische EBM bron). De huisarts kan dus niet verplicht worden om telkens deze test aan te vragen. Het is aan hem om, bij voorkeur in overleg met de patiënt, uit te maken of hij deze test al dan niet laat verrichten.

Aanbeveling 2:

Een algemene screening zou niet kosteneffectief zijn en zou een zinloze emotionele belasting zijn voor hen die slechts een heel laag risico hebben op progressie.

Dit wordt eveneens afgeraden bij ouderen. Dit berust op het feit dat de prevalentie van MGUS op oudere leeftijd hoog is, een klein percentage hiervan evolueert tot MM en er tot nu toe nog geen strategie bestaat om deze progressie te voorkomen. (1)

Aanbeveling 3:

In een studie van Kyle et al[14], waaraan 1027 patiënten met een nieuwe diagnose van Multipel Myeloom deelnamen, werden volgende klinische kenmerken genoteerd: botpijn (58%), familiale voorgeschiedenis van kanker (42%), moeheid (32%), gewichtsverlies (24%), gekende voorgeschiedenis van MGUS (20%), hepatomegalie (4%), splenomegalie (1%), lymfadenopathie (1%), anemie (73%), gestegen creatinine (48%), hypercalcemie (28%), leukopenie (20%), trombocytopenie (5%), lytische botlaesies (66%), pathologische fracturen (26%) en osteoporose (23%). (1) (11)

Bij volgende bevindingen dienen CRAB uitgesloten te worden:

- Onverklaarde (normocytaire) anemie: normaal vit B12, foliumzuur en Fe; geen bloedverlies; geen hemolyse, geen nierinsufficiëntie; geen gekende chronische ziekte.
- Onverklaarde hypercalcemie: PTH onderdrukt/normaal; normaal vitamine D; geen maligniteit; geen sarcoïdose; geen gebruik van thiazidediuretica.

[11] Eens de diagnose gesteld van een monoclonale plasmaproliferatieve aandoening, wordt wel aangeraden om nadien een 24u-urine te doen, ter uitsluiting van renale dysfunctie. (valt buiten het bestek van deze thesis) (13)
[12] Het is tevens de enige methode om een groot percentage van de niet-secretoire myeloma te detecteren, alsook vrije lichte keten multipel myeloma in een vroegtijdiger stadium op te sporen. (13)
[13] Naast diagnosestelling heeft de bepaling van vrije lichte ketens (a.d.h.v. FLC test) bijkomend een prognostische waarde en kan het gehanteerd worden in de follow-up bij behandeling (dit laatste wordt niet verder besproken). (12) (13)
[14] Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al. Mayo Clinical Proceedings. 2003; 78(1): 21-33

- Onverklaarde achteruitgang van de nierfunctie: geen pre-renale, renale of post-renale verklaring.
- Botpijn / fracturen: botletsels op beeldvorming; crushfractu(u)r(en) bij een jonge patiënt; pathologische fractu(u)r(en) op een ongewoonlijke plaats.

Hyperviscositeitsklachten: partiële dilatatie van de retinale venen, vlamvormige bloedingen in het oog, wazig zicht, gezichtsverlies, diplopie; oronasale bloedingen; hoofdpijn, vertigo, nystagmus, gehoorverlies; ataxie, paresthesieën; somnolentie, stupor of coma. (Dit is typisch voor Waldenström macroglobulinemie.) (11)

Aanbeveling 4:

Geen enkele richtlijn of review beschrijft wat een gerichte anamnese en klinisch onderzoek omvat. Men kan zich hiervoor wel baseren op de frequentst voorkomende kliniek bij een patiënt met een (nieuw gediagnosticeerd) Multipel Myeloom, beschreven in aanbeveling 3.

Gezien een MGUS eveneens kan evolueren tot andere hematologische aandoeningen / maligniteiten dan Multipel Myeloom (zoals Waldenström macroglobulinemie, AL amyloïdose, chronische lymfatische leukemie), dient hier in principe ook naar gepeild te worden. (valt buiten het bestek van deze masterproef)

In up-to-date worden volgende symptomen of klinische tekenen als rode vlaggen beschouwd: botpijn; moeheid/veralgemeende zwakte; 'B symptomen' (ongewild gewichtsverlies, koorts, nachtzweten); neurologische symptomen (neuropathie, hoofdpijn, duizeligheid, gehoorverlies, visusverlies); bloeding; symptomen suggestief voor amyloïdose (macroglossie, proteïnurie, restrictieve cardiomyopathie, niet-verklaarde gestegen NT-proBNP); lymfadenopathie, hepatomegalie of splenomegalie; abnormale labotesten (anemie, gestegen creatinine, hypercalcemie). (7)

De labotesten worden verricht ter uitsluiting van CRAB: namelijk hypercalcemie, nierinsufficiëntie en anemie.

Beeldvorming ter uitsluiting van botlaesies, osteoporose of fracturen (de B van CRAB) wordt niet standaard verricht (zie verder).

Aanbeveling 5:

Volgens het risicostratificatie-model van de Mayokliniek bedraagt het absolute risico op progressie van MGUS tot een maligniteit binnen de 20 jaar: 58% bij de aanwezigheid van de voormelde drie risicofactoren (hoogrisico MGUS), 37% bij twee risicofactoren (hoog-intermediair risico MGUS), 21% bij één risicofactor (laag-intermediair risico MGUS) en 5% indien geen enkele risicofactor (laagrisico MGUS). (1) (6) (7) (8) (14) (15)

Aanbeveling 6:

Bij laag-risico MGUS hoeft er dus geen beeldvorming verricht te worden.

Beeldvorming gebeurt in de tweede lijn. (NICE richtlijn)

Dit omvat een RX van het skelet bij de aanwezigheid van een niet-IgM M-proteïne en een CT thorax, abdomen en pelvis bij de aanwezigheid van een IgM M-proteïne. (6)

Alhoewel RX skelet nog steeds gezien wordt als de gouden standaard voor detectie van botaantasting, wordt door het IMWG een lage dosis CT-scan gesuggereerd als sensitiever en specifieker alternatief. Een whole-body MRI of PET-CT wordt nog niet aanbevolen, tenzij in een klinische setting. (6) (16)

Aanbeveling 7:

Bij laag-risico MGUS hoeft er dus geen beenmergonderzoek verricht te worden.

Addendum bij aanbeveling 6 en 7:

Het is eveneens te rechtvaardigen dat noch een beenmergonderzoek als beeldvorming verricht worden bij een beperkte levensverwachting door ofwel een hoge leeftijd ofwel co-morbiditeit. (6) (8)

Aanbeveling 8:

Gezien de verschillende subtypes MGUS met een verschillend(e) ontaarding(srisico), wordt geopteerd voor een geïndividualiseerde follow-up. Men raadt aan zich hiervoor te baseren op het risicostratificatie-model van de Mayo kliniek, omdat deze makkelijk kan toegepast worden (de drie prognostische factoren zijn makkelijk te bepalen), tevens door de huisarts. (6)

Patiënten met MGUS behoeven een levenslange follow-up. Verschillende studies[15] geven aan dat dit het aantal hospitalisaties en kosten reduceert en de levenskwaliteit bevordert t.g.v. onder andere een verlaagd risico op complicaties. (6) (8)

Doch raadt men aan om bij patiënten met een beperkte levensverwachting (<5 jaar), door de ouderdom (gezien de grotere kans op sterfte door een andere aandoening) of door co-morbiditeit, geen routinematige follow-up te verrichten. Tenzij er symptomen aanwezig zijn, suggestief voor progressie. (1) (6) (8)

Aanbeveling 9:

Een laag-risico MGUS betekent een serum M-proteïne < 1.5 g/dl, het IgG subtype en een normale vrije lichte keten ratio. Indien hieraan voldaan wordt, bedraagt het absolute risico op progressie tot een maligniteit binnen de 20 jaar 5%. (6) (7) (8) (15) (14)

Geen enkele richtlijn of review beschrijft wat een gerichte anamnese en klinisch onderzoek omvat. Men kan zich hiervoor wel baseren op de frequentst voorkomende kliniek bij een patiënt met een (nieuw gediagnosticeerd) Multipel Myeloom, beschreven in aanbeveling 3.

In up-to-date worden volgende symptomen of klinische tekenen als rode vlaggen beschouwd: botpijn; moeheid/veralgemeende zwakte; 'B symptomen' (ongewild gewichtsverlies, koorts, nachtzweten); neurologische symptomen (neuropathie, hoofdpijn, duizeligheid, gehoorverlies, visusverlies); bloeding; symptomen suggestief voor amyloïdose (macroglossie, proteïnurie, restrictieve cardiomyopathie, niet-verklaarde gestegen NT- proBNP); lymfadenopathie, hepatomegalie of splenomegalie; abnormale labotesten (anemie, gestegen creatinine, hypercalcemie). (8)

Een uniforme consensus voor wat betreft het labo-onderzoek (welke testen en aan welke frequentie?) bestaat er tot op heden nog niet. Volgens het IMWG is een serum eiwitelektroforese

[15] The role of diagnosis and clinical follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on survival in Multipel myeloma. Sigurdardottir EE et al. JAMA Oncology. 2015; 1: 168-74.x

voldoende. Een bloedonderzoek (met PBO, creatinine en calcium), beeldvorming en/of beenmergonderzoek gebeuren enkel bij kliniek suggestief voor MM of gerelateerde aandoeningen. (6) (14) (17)

Verder dient men niet uit het oog te verliezen dat er een verhoogd risico bestaat op botziekten, arteriële en veneuze trombosen, bacteriële (pneumonie, osteomyelitis, sepsis, pyelonefritis, cellulitis, endocarditis en meningitis) en virale (influenza en herpes zoster) infecties en secundaire maligniteiten. (6) (7) (14)

Wat betreft het verhoogde risico op osteoporose, raadt men aan om een botdensitometrie te verrichten bij patiënten met bijkomende risicofactoren. (6) (7) Wat betreft het verhoogde risico op secundaire maligniteiten, beveelt men aan om patiënten met MGUS te stimuleren om deel te nemen aan het georganiseerde bevolkingsonderzoek op kanker. (7)

Aanbeveling 10:

De evolutie naar Multipel Myeloom (of een andere plasmacelafwijking) kan snel zijn. Vandaar dat een extra consultatie niet mag uitgesteld worden.

Aanbeveling 11:

Een intermediair of hoog risico MGUS betekent een M-proteïne ≥ 1.5 g/dl, geen IgG subtype en/of een abnormale FLC ratio. Gezien het hogere risico op progressie tot een maligniteit (intermediair risico MGUS: 21-37% binnen de 20 jaar; hoog risico MGUS: 58% binnen de 20 jaar) vereist dit een frequentere (na 6 maand en nadien jaarlijks) follow-up. (6) (7) (8) (14) (15)

Dit gebeurt meestal door de hematoloog. Doch zou dit, volgens de review van Uddin Z et al (zie het algoritme "Work-up strategies for patients with a monoclonal band in the serum or urine", gebaseerd op IMWG consensus) (14), eveneens een taak van de huisarts kunnen zijn. Na een eerste evaluatie met onder meer beeldvorming en/of beenmergonderzoek door de hematoloog, zou een verdere opvolging door de huisarts kunnen gebeuren, zolang er geen sprake is van Smouldering of Multipel Myeloom.

Gezien de complexiteit van deze types MGUS, met name de mogelijke evolutie in andere hematologische aandoeningen / maligniteiten dan MM [16], lijkt de follow-up toch eerder een taak te zijn van de hematoloog, tenzij er strikte onderlinge afspraken gemaakt worden. (11)

Aanbeveling 12:

Voor de diagnosestelling van SMM dienen zowel beeldvorming als een beenmergonderzoek verricht te worden, wat in de tweede lijn gebeurt.

Gezien het verhoogde ontaardingsrisico van SMM, raadt het IMWG frequentere monitoring aan: Een eerste controle gebeurt bijvoorbeeld na 2 à 3 maand. Het tijdstip van de volgende controles is afhankelijk van het ontaardingsrisico en is gebaseerd op de Mayo kliniek prognostische score (bv. laagrisico SMM om de 6 à 12 maand, intermediair risico om de 3 à 6 maand en hoog risico om de 2 à 3 maand). (8) (14) (15) (17)

[16] Bijvoorbeeld: een IgM type MGUS ontaardt vooral in een Waldenström macroglobulinemie, een lichte keten typeMGUS evolueert even vaak tot AL-amyloïdose als tot een lichte keten type myeloom.

Basis voor de aanbevelingen:

Aanbeveling 1:

Zowel de NICE richtlijn als het IMWG bevestigen deze stelling. (11) (12) (13) Beiden hebben zich hiervoor gebaseerd op goed opgezette observationele studies met consistente resultaten. (NICE richtlijn: zie matrix, IMWG[17]) Het enige verschilpunt is dat het IMWG aanbeveelt om standaard de drie testen ineens te verrichten, terwijl de NICE richtlijn aanbeveelt om dit sequentieel te laten gebeuren (gebaseerd op de studie van Vermeersch et al 2008). Gezien dit laatste meer kosteneffectief is, verdient deze methode de voorkeur.

Aanbeveling 2:

Deze aanbeveling is op consensus gebaseerd. (BCSH richtlijn betreffende MGUS) (2)

De review van Guerard and Tuchman bevestigt dit, maar dan specifiek voor ouderen. (1)

Aanbeveling 3:

De indicaties voor nadere diagnostiek naar MGUS, SMM of MM zijn een samenvatting van deze gegeven in de BCSH richtlijn (2009), de CBO richtlijn (2002)[18], de review van Guerard and Tuchman (1) en de aanbevelingen betreffende MGUS van het EMN (6). Ze zijn op consensus gebaseerd, uitgaande van de meest frequent voorkomende symptomen / kliniek gepaard gaande met MM.

Aanbeveling 4:

De aanvullende labotesten worden weergegeven in het algoritme "Work-up strategies for patients with a monoclonal band in the serum or urine", specifiek opgesteld voor huisartsen door Uddin Z et al (14) en gebaseerd op IMWG consensus (17). Deze testen (+ albumine) worden tevens aanbevolen door het EMN. (5) Ook de BCSH richtlijn betreffende MGUS en de review van Guerard and Tuchman (1) raden deze testen aan bij detectie van een M-proteïne.[19]

Aanbeveling 5:

Deze aanbeveling volgt uit aanbevelingen 6 en 7.

Aanbeveling 6:

Dit is een GRADE 2C aanbeveling van het EMN. Deze is in hoofdzaak gebaseerd op een grootschalige Italiaanse observationele studie met 1217 patiënten[20], die aantoonde dat de kans op botaantasting op RX skelet bij patiënten zonder botpijn met een M-proteïne ≤ 1.5 of ≤ 1.0 g/dl laag is: namelijk 1.7% en 2% voor het IgG isotype en 6.4% en 0.0% voor het IgA isotype. (6) (18)

Het IMWG raadt eveneens aan geen beeldvorming te verrichten bij het vermoeden van laag-risico MGUS (op basis van de kliniek, het PBO, creatinine en calcium). (17)

---

[17] o.a. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Katzmann JA et al. Clinical Chemistry. 2009; 30: 105-11. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. Katzmann JA et al. Mayo Clinical Proceedings. 2006; 81: 1575-1578.

[18] Bron: CBO-richtlijn 'Monoklonale gammopathie (paraproteïnemie)' (2002) A.M.J.Buiting en P.W.Wijermans

[19] Eens de diagnose gesteld van een monoclonale plasmaproliferatieve aandoening, wordt door het IMWG bijkomend aangeraden om nadien een 24u-urine te doen ter uitsluiting van een renale aandoening. (13)

[20] Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. Mangiacavalli S et al. European Journal of Heamatology. 2013; 91(4): 356-360.

Tevens staat in de NICE richtlijn vermeld dat (de aanvraag voor) beeldvorming gebeurt in de tweede lijn.

Aanbeveling 7:

Dit is een GRADE 2C aanbeveling van het EMN. Deze is eveneens in hoofdzaak gebaseerd op de Italiaanse studie. Deze toonde in tweede instantie aan dat het risico op een plasmacelinfiltratie ≥ 10% bij patiënten zonder botpijn met een M-proteïne ≤ 1.5 of ≤ 1.0 g/dl afhankelijk is van het isotype: namelijk 4.7% en 3.5% voor het IgG isotype en 20.5% en 14.0% voor het IgA isotype. (6) (18)

Het IMWG raadt eveneens aan geen beenmergonderzoek te verrichten bij het vermoeden van laag-risico MGUS (op basis van de kliniek, het PBO, creatinine en calcium). (17)

Addendum bij aanbeveling 6 en 7:

Tot op heden zijn er nog geen onderliggende data beschikbaar voor een wetenschappelijk onderbouwde diagnostische uitwerking van een lichte keten type MGUS. Het EMN raadt geen routinematig beenmergonderzoek en beeldvorming aan bij asymptomatische patiënten, tenzij de FLC ratio >10 of <0.10 bedraagt. (6)

Aanbeveling 8:

Zowel het IMWG als het EMN raden aan de follow-up van MGUS te baseren op het risicostratificatie-model van de Mayo kliniek (GRADE 1B aanbeveling van het EMN), dat gebaseerd is op tal van observationele studies met consistente resultaten. (6) (11) (14) (17)

De aanbeveling in de BCSH richtlijn betreffende MGUS is wel gebaseerd op de prognostische factoren voor ontaarding van een MGUS, maar nog niet op dit risicostratificatie-model, en is vandaar onvolledig. De richtlijn is opgesteld in 2009 en toen was er nog te weinig bewijskracht betreffende de algemene toepasbaarheid van dit model.

Het EMN, de BCSH richtlijn en de review betreffende MGUS en MM bij ouderen raden eveneens aan om rekening te houden met de levensverwachting. (1) (6)

Aanbeveling 9:

Tot op heden bestaan er nog geen data betreffende de optimale frequentie van follow-up bij patiënten met MGUS.

Op basis van het risicostratificatie-model van de Mayo kliniek (laag-risico MGUS: 5% kans op progressie binnen de 20 jaar), is het IMWG tot bovenstaande consensus overeengekomen. (14) (17) Het EMN opteert voor follow-up om de één à twee jaar of enkel bij symptomen suggestief voor progressie. (6) Ook het BCSH raadt een regelmatige follow-up af bij patiënten met een lage concentratie aan M-proteïne (< 0.5 g/dl).

Daarenboven bestaat er nog geen uniforme consensus betreffende de uit te voeren testen. (zie boven)

Aanbeveling 10:

Deze consensus staat vermeld in de BCSH richtlijn betreffende MGUS en in up-to-date. (7)

Aanbeveling 11:

Dit is op consensus gebaseerd.

Aanbeveling 12:

In de BCSH richtlijn wordt aanbevolen patiënten met / vanaf een asymptomatisch myeloom door een hematoloog te laten opvolgen. Het is gebaseerd op het feit dat er een hoog risico op progressie is naar Multipel Myeloom (gebaseerd op observationele studies) en daarom vaak reeds een proeftherapie wordt opgestart (in het kader van een clinical trial). (GRADE 1A).

FASE 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

De evaluatie door de hematologen:

De beoordeling van de aanbevelingen betreffende detectie en follow-up van een M-proteïne werden positief beoordeeld door de hematologen van het AZ St-Jan te Brugge. Geen enkele aanbeveling diende herschreven te worden.

Volgende belangrijke bemerkingen werden gemaakt:

- Een laag-risico MGUS kan perfect in de eerste lijn opgevolgd worden, waardoor de overbodige en dure invasieve onderzoeken (welke vroeger op regelmatige basis werden uitgevoerd door de hematoloog) achterwege kunnen gelaten worden.
- Het risico op ontaarding van MGUS wordt het best geëvalueerd aan de hand van risicostratificatie-model van de Mayo kliniek. Bij het hanteren hiervan zouden enkel de patiënten met een verhoogd risico doorgestuurd worden. Wat een complementaire samenwerking tussen de huisarts en de hematoloog zou bevorderen.

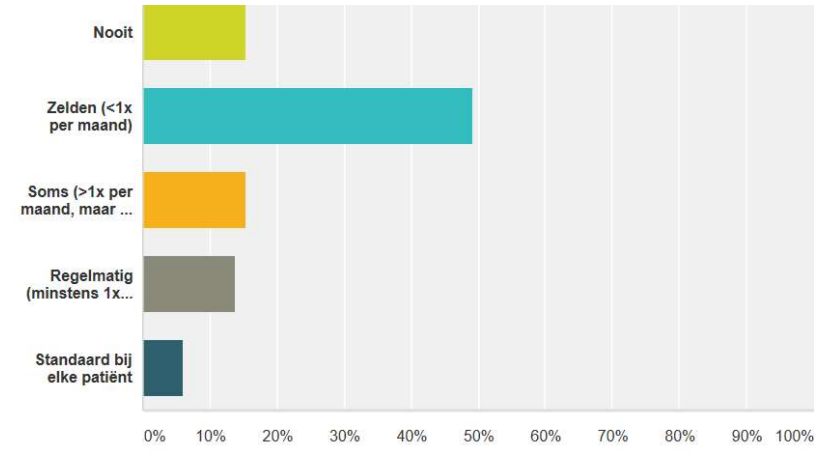
De bijkomende opmerkingen waren:

- Bij detectie van een MGUS, raden zij aan om best – ter bepaling van de prognose - een vrije lichte keten test op serum te verrichten.
- Bij onverklaarde inflammatoire pijn, raden zij aan om laagdrempelig een CT / MRI te verrichten.
- Voor jongere patiënten is het beter de SLiMCRAB (S: 60% klonale plasmacellen in het beenmerg, Li: FLC-ratio >100, M: MRI toont ≥ 1 focaal letsel) criteria te gebruiken voor de diagnose Multipel Myeloom.
- De follow-up van een laag-risico MGUS gebeurt bij hen a.d.h.v. een serum-eiwitelektroforese om het jaar, maar gezien de stabiele waarden zou dit evengoed om de twee à drie jaar kunnen gebeuren. Dit is afhankelijk van de consensus.

De resultaten van de enquête:

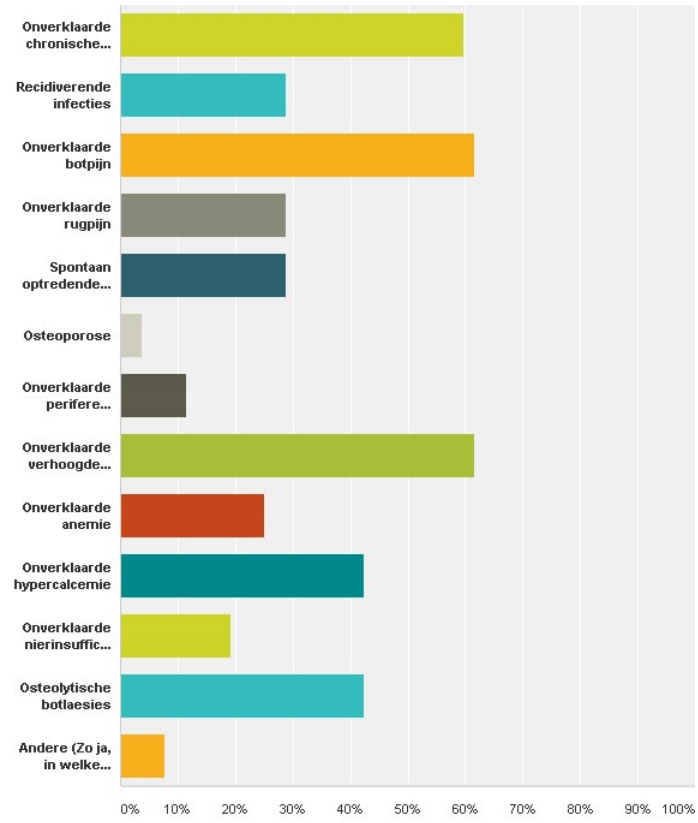
In totaal namen er 65 huisartsen deel aan de enquête.

De meerderheid van de huisartsen (49.23%) vraagt zelden (<1x per maand) een eiwitelektroforese aan; 15.38% doet dit nooit, 15.38% doet dit soms (>1x per maand, maar <1x per week), 13.85% doet minstens 1x per week en 6.15% standaard bij elke patiënt.



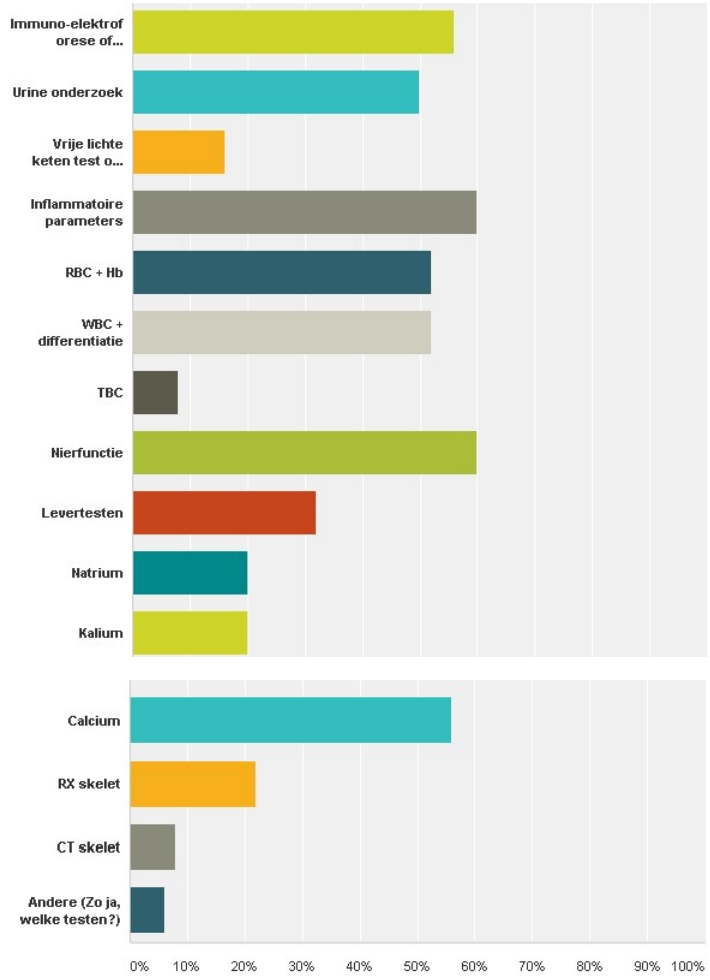
Antwoordkeuzen	Reacties	
Nooit	**15,38%**	10
Zelden (<1x per maand)	**49,23%**	32
Soms (>1x per maand, maar <1x per week)	**15,38%**	10
Regelmatig (minstens 1x per week)	**13,85%**	9
Standaard bij elke patiënt	**6,15%**	4
Totaal		65

De belangrijkste redenen om een eiwitelektroforese aan te vragen zijn: een onverklaarde botpijn (61.54%), onverklaarde verhoogde sedimentatie (61.54%), onverklaarde chronische vermoeidheid (59.62%), onverklaarde hypercalcemie (42.31%) en osteolytische botlaesies (42.31%). Andere minder frequente redenen zijn: recidiverende infecties (28.85%), onverklaarde rugpijn (28.85%), spontaan optredende fracturen (28.85%), onverklaarde anemie (25.00%), onverklaarde nierinsufficiëntie (19.23%), onverklaarde perifere neuropathie (11.54%) en osteoporose (3.85%). Bijkomende redenen, die vrij konden toegevoegd worden zijn o.a. familiale antecedenten en vermagering.



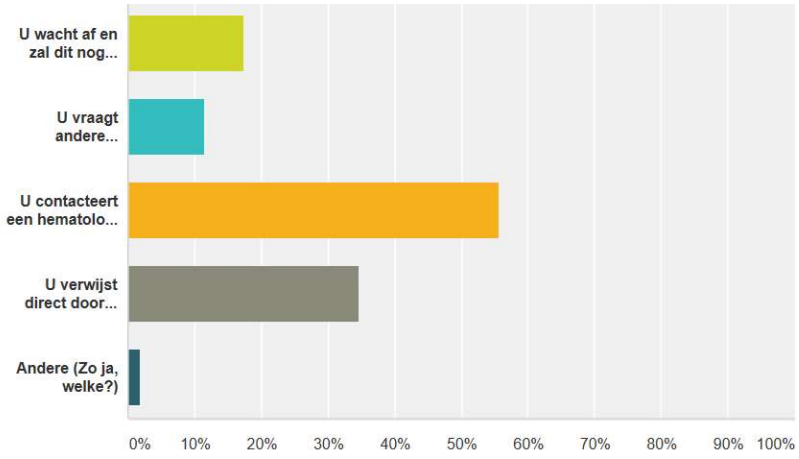
Antwoordkeuzen		Reacties	
Onverklaarde chronische vermoeidheid		59,62%	31
Recidiverende infecties		28,85%	15
Onverklaarde botpijn		61,54%	32
Onverklaarde rugpijn		28,85%	15
Spontaan optredende fracturen		28,85%	15
Osteoporose		3,85%	2
Onverklaarde perifere neuropathie		11,54%	6
Onverklaarde verhoogde sedimentatie		61,54%	32
Onverklaarde anemie		25,00%	13
Onverklaarde hypercalcemie		42,31%	22
Onverklaarde nierinsufficiëntie		19,23%	10
Osteolytische botlaesies		42,31%	22
Andere (Zo ja, in welke gevallen?)	Reacties	7,69%	4
Totale aantal respondenten: 52			

De meest aangevraagde bijkomende testen bij het vermoeden van / een niet uit te sluiten Multipel Myeloom zijn: inflammatoire parameters (60.00%), nierfunctie (60.00%), calcium (56.00%), immunofixatie (56.00%), RBC + Hb (52.00%), WBC + differentiatie (52.00%), urine-onderzoek (50.00%). Andere minder frequent aangevraagde bijkomende testen zijn: levertesten (32.00%), RX skelet (22.00%), Na (20.00%), K (20.00%), vrije lichte keten test op serum (16.00%), TBC (8.00%) en CT skelet (8.00%). Bijkomende testen, die vrij konden aangevuld worden, zijn MRI en scintigrafie.



Antwoordkeuzen		Reacties	
Immuno-elektroforese of immunofixatie		56,00%	28
Urine onderzoek		50,00%	25
Vrije lichte keten test op serum		16,00%	8
Inflammatoire parameters		60,00%	30
RBC + Hb		52,00%	26
WBC + differentiatie		52,00%	26
TBC		8,00%	4
Nierfunctie		60,00%	30
Levertesten		32,00%	16
Natrium		20,00%	10
Kalium		20,00%	10
Calcium		56,00%	28
RX skelet		22,00%	11
CT skelet		8,00%	4
Andere (Zo ja, welke testen?)	Reacties	6,00%	3
Totale aantal respondenten: 50			

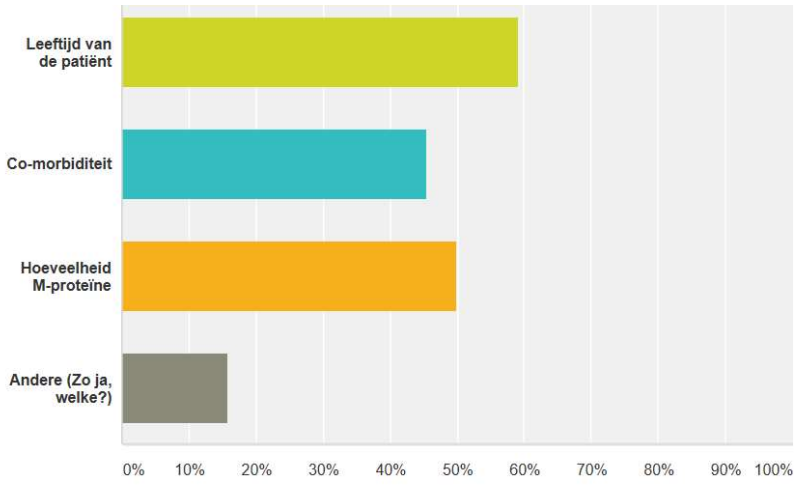
Bij detectie van een M-proteïne zal de meerderheid een hematoloog contacteren voor nadere uitleg (55.77%); 34.62% verwijst direct – zonder overleg – door naar een hematoloog, 17.31% wacht af en zal dit nog eens controleren bij een volgende bloedafname en 11.54% vraagt andere bijkomende testen aan.



Antwoordkeuzen		Reacties	
U wacht af en zal dit nog eens controleren bij een volgende bloedafname		17,31%	9
U vraagt andere bijkomende testen aan		11,54%	6
U contacteert een hematoloog voor nadere uitleg		55,77%	29
U verwijst direct door naar een hematoloog		34,62%	18
Andere (Zo ja, welke?)	Reacties	1,92%	1
Totale aantal respondenten: 52			

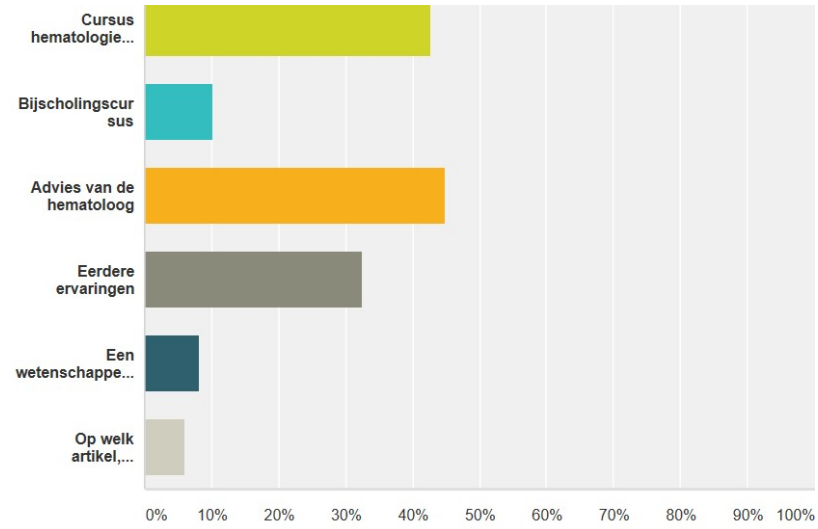
Bij aanvraag van bijkomende testen, zien we een gelijkaardig patroon als bij het antwoord op vraag drie. Een bijkomende test, die vrij kon ingevuld worden, is een RX schedel. Een aantal huisartsen geeft ook aan dat dit in overleg met de hematoloog gebeurt.

Zowel de leeftijd van de patiënt (59.09%), de hoeveelheid M-proteïne (50.00%) en aanwezige co-morbiditeit (45.45%) bepalen of men al dan niet doorverwijst naar een hematoloog. Andere bepalende factoren voor doorverwijs zijn een ongunstige kappa/lambda ratio en symptomen (zoals extreme vermoeidheid, inflammatie gewrichten, botpijn, …). Een aantal huisartsen geeft aan sowieso overleg te plegen met of door te verwijzen naar de hematoloog, ondanks deze factoren.



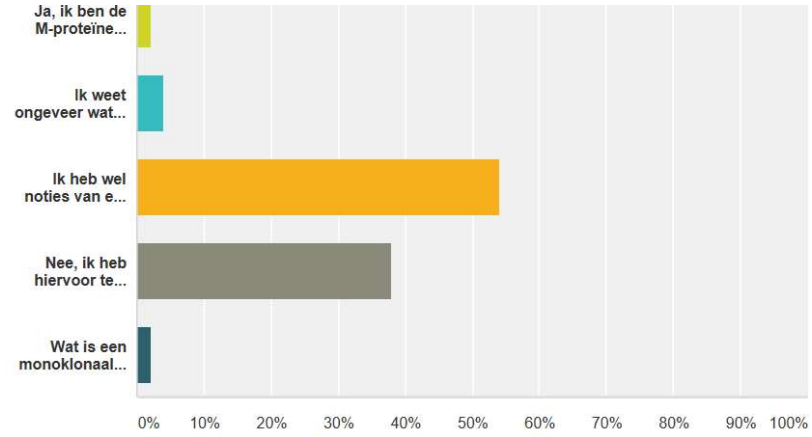
Antwoordkeuzen		Reacties	
Leeftijd van de patiënt		59,09%	26
Co-morbiditeit		45,45%	20
Hoeveelheid M-proteïne		50,00%	22
Andere (Zo ja, welke?)	Reacties	15,91%	7
Totale aantal respondenten: 44			

De meerderheid van de huisartsen baseert zijn huidige aanpak bij detectie van een M-proteïne op het advies van de hematoloog (44.90%) en de cursus hematologie tijdens de basisopleiding (42.86%); 32.65% baseert zich op eerdere ervaringen, 10.20% op een bijscholingscursus en 8.16% op wetenschappelijke literatuur (zoals EBM*Practice*Net, Tijdschrift voor geneeskunde 2016 "Monoclonale gammopathie").



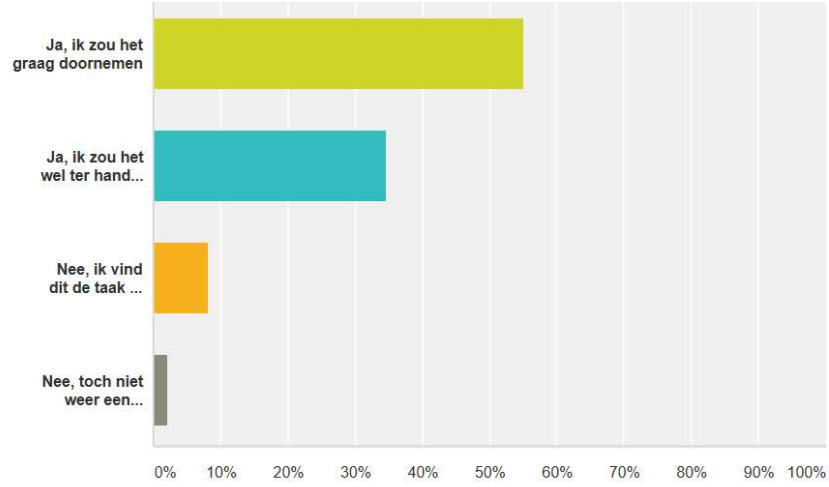
Antwoordkeuzen		Reacties	
Cursus hematologie tijdens basisopleiding		42,86%	21
Bijscholingscursus		10,20%	5
Advies van de hematoloog		44,90%	22
Eerdere ervaringen		32,65%	16
Een wetenschappelijk artikel		8,16%	4
Op welk artikel, lezing, ... beroept u zich?	Reacties	6,12%	3
Totale aantal respondenten: 49			

De meerderheid van de huisartsen heeft noties betreffende de follow-up van een M-proteïne, maar raadpleegt toch liefst een hematoloog om te overleggen vooraleer de patiënt verder te begeleiden (54.00%) of vindt van zichzelf dat hij hiervoor te weinig kennis heeft om beslissingen te nemen en verwijst door naar de hematoloog (40.00%). Slechts 6.00% verklaart voldoende kennis te hebben om dit zelf verder op te volgen, eventueel bijgestaan door vakliteratuur.



Antwoordkeuzen	Reacties	
Ja, ik ben de M-proteïne bijbel	2,00%	1
Ik weet ongeveer wat er moet gebeuren en vertrouw mezelf om dit verder op te volgen bijgestaan door vakliteratuur	4,00%	2
Ik heb wel noties van een monoklonaal eiwit / M-proteïne, maar raadpleeg toch liefst een hematoloog om te overleggen vooraleer de patiënt verder te begeleiden	54,00%	27
Nee, ik heb hiervoor te weinig kennis en durf geen beslissing te nemen en verwijs de patiënt door naar de hematoloog	38,00%	19
Wat is een monoklonaal eiwit / M-proteïne?	2,00%	1
Totaal		50

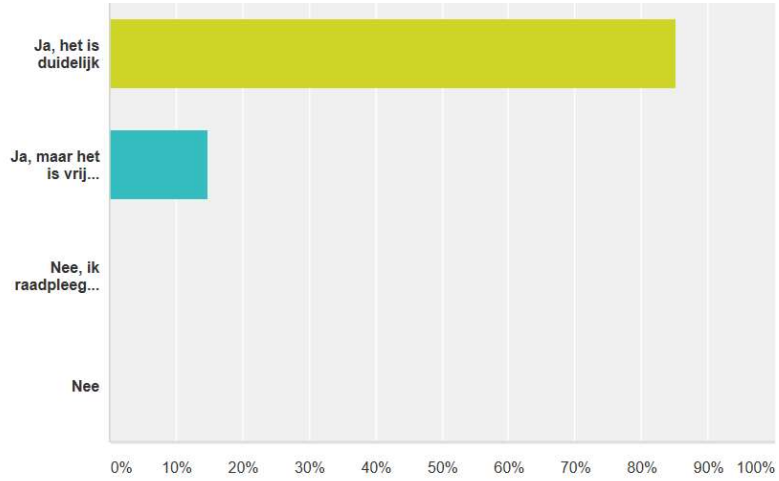
De meerderheid van de huisartsen (89.79%) vindt het zinvol om een richtlijn specifiek voor huisartsen ter beschikking te hebben, om patiënten met een M-proteïne te begeleiden. De rest (10.20%) vindt dit niet echt zinvol en beschouwt dit eerder als een taak van de specialistonder meer omwille van de complexiteit van deze materie en het feit een Multipel Myeloom te zeldzaam wordt gezien in de eerste lijn.



Antwoordkeuzen	Reacties	
Ja, ik zou het graag doornemen	55,10%	27
Ja, ik zou het wel ter hand nemen mocht ik hiermee geconfronteerd worden	34,69%	17
Nee, ik vind dit de taak van een specialist	8,16%	4
Nee, toch niet weer een zoveelste richtlijn	2,04%	1
Totaal		49

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

Alle huisartsen, die deelnamen aan mijn enquête, vinden de opgemaakte flowchart een handig hulpmiddel bij de detectie en/of follow-up van een patiënt met een M-proteïne. 85.11% vindt de flowchart duidelijk en slechts 14.89% vindt het vrij ingewikkeld.



Antwoordkeuzen	Reacties	
Ja, het is duidelijk	85,11%	40
Ja, maar het is vrij ingewikkeld opgesteld	14,89%	7
Nee, ik raadpleeg liever een andere bron	0,00%	0
Nee	0,00%	0
Totaal		47

Stap 10: Finaal nazicht door leescommissie

4. DISCUSSIE

Screenings- en adaptatiefase:

In de screeningsfase werden vier richtlijnen geselecteerd, die een mogelijk antwoord konden bieden op de klinische vragen betreffende detectie en/of follow-up van MGUS, SMM en/of MM in de eerste lijn. Slechts één daarvan handelde specifiek over MGUS, de meest relevante aandoening binnen de dagdagelijkse huisartsenpraktijk. Hoewel deze richtlijn niet voldoet aan het criterium 'recent', werd ze omwille van voormelde reden toch weerhouden.

Bij de AGREE-beoordeling (op methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling) heeft enkel de NICE richtlijn de globale score '*strongly recommend*' gekregen. De drie andere richtlijnen zijn, gezien een aantal methodologische tekortkomingen, van mindere kwaliteit en hebben dan ook de score '*strongly recommend (with proviso / alterations)*' gekregen. Dit bemoeilijkte vooral de waardering van de aanbevelingen op samenhang. Gezien de NICE richtlijn inhoudelijk onvoldoende is om op de drie klinische vragen een antwoord te geven, werd geopteerd om toch verder te werken met de vier richtlijnen samen.

Daarnaast bleek dat enkel de NICE richtlijn en de BCSH richtlijn betreffende MM het GRADE classificatiesysteem hanteerden. Aanbevelingen, die uit andere richtlijnen werden overgenomen, werden bijgevolg op eigen initiatief een GRADE score toegekend.

De belangrijkste opmerking bij het doornemen van de Duodecim richtlijn, tevens de reden voor adaptatie ervan, is het feit dat het geen praktische leidraad is voor de huisarts. Zowel voor de detectie als follow-up, is het immers niet echt duidelijk welke onderzoeken in de eerste dan wel in de tweede lijn dienen te gebeuren. Daarnaast is er ook geen duidelijke opsplitsing gemaakt tussen MGUS, SMM en MM. De vraag naar de wenselijkheid van een richtlijn binnen de huisartsenpraktijk betreffende Multipel Myeloom wordt verder behandeld onder de rubriek "implementatiefase".

Andere bijkomende redenen voor adaptatie van de Duodecim richtlijn zijn: het ontbreken van de methodologie, van een quotering van de bewijskracht en van de graad van aanbeveling.

Zoals eerder aangehaald is een richtlijn die op een wetenschappelijk onderbouwde manier een antwoord gaf op de drie voormelde klinische vragen niet voorhanden. Zelfs het naast elkaar leggen van alle informatie levert nog onvoldoende resultaat op. Belgische EBM informatie betreffende Multipel Myeloom en zijn voorlopers is tevens niet beschikbaar. Dit maakt de adaptatie van de richtlijn een uitdaging.

Voormelde beperktheid van de gehanteerde richtlijnen om een adaptatie door te voeren, leidde ertoe dat aanvullend in Pubmed en de Trip Database gezocht werd naar recente reviews. Vooral de aanbevelingen van het IMWG (International Myeloma Working Group) en het EMN (European Myeloma Network) werden – naast de geselecteerde richtlijnen - gehanteerd om zelf aanbevelingen op te stellen betreffende detectie en follow-up van een M-proteïne

1ste klinische vraag: Welke middelen worden het best gehanteerd in de eerste lijn ter detectie van MGUS / SMM / MM?

"Ter detectie van een M-proteïne / monoklonaal eiwit (indicatief voor onder meer MGUS, SMM en MM) verricht men een eiwitelektroforese en een vrije lichte keten test op serum. Bij een abnormale eiwitelektroforese, verricht men aanvullend immunofixatie op serum."

"Bij detectie van een M-proteïne, verricht men aanvullend een gerichte anamnese, klinisch onderzoek en een labo-onderzoek met PBO + differentiatie, creatinine en calcium ter uitsluiting van Multipel Myeloom."

Gezien de sterkste wetenschappelijke onderbouwing, werd de NICE richtlijn gehanteerd, aangevuld met de BCSH richtlijn betreffende Multipel Myeloom, teneinde een antwoord op de eerste klinische vraag te kunnen bekomen. De NICE richtlijn vormde hierbij de basis, gezien deze zich beperkte tot de standaardtesten (serum eiwitelektroforese voor detectie van een M-proteïne, serum immunofixatie voor confirmatie van het M-proteïne evenals de bepaling van het type, serum FLC test in de eerste lijn (vooral) ter bepaling van het risico; en tenslotte beeldvorming en beenmergonderzoek voor diagnosestelling van Multipel Myeloom, wat gebeurt in de tweede lijn). Aanvullend werd de meerwaarde van de uitgebreide tabel van testen (zoals sedimentatie, PBO, plasmaviscositeit, creatinine/ureum, albumine, kwantificatie van immunoglobulines, immunofixatie op urine…), opgesomd in de BCSH richtlijn, geraadpleegd via aanvullende literatuur.

Gezien de NICE richtlijn gebaseerd is op observationele studies met een laag risico op bias en consistente resultaten, kreeg de eerste aanbeveling een matig evidentieniveau "B" toegekend. De aanbevelingsgraad "2" is vooral te wijten aan de hoge kost van de SFLC test: namelijk 60 euro voor de patiënt, zonder terugbetaling.

Aanvullende literatuur gaf geen bijkomende informatie betreffende de standaardtesten. De combinatie van de drie (sequentieel uitgevoerde) testen (serumeiwitelektroforese, immunofixatie en SFLC test) had de hoogste sensitiviteit. Betreffende de SFLC test waren er wel bedenkingen: gezien de hoge kost en de lage prevalentie van symptomatisch Multipel Myeloom in de huisartsenpraktijk, is het de keuze van de huisarts om deze test al dan niet te laten uitvoeren, uiteraard bij voorkeur in overleg met de patiënt.

Aanvullende literatuur gaf wel aan welke bijkomende onderzoeken dienen verricht te worden bij detectie van een M-proteïne.. Dit omvat een bloedonderzoek: meer specifiek een EDTA test voor een perifeer bloedonderzoek met differentiatie en een serumtest ter bepaling van creatinine en calcium. De belangrijkste doelstelling van deze onderzoeken is het uitsluiten van CRAB, wijzend op een mogelijk Multipel Myeloom Andere onderzoeken dienen niet in eerste instantie uitgevoerd te worden door de huisarts. Bij een afwijkend resultaat moet er wel doorverwezen worden naar de hematoloog; Let wel: Beeldvorming ter uitsluiting van botlaesies (CRA"B") wordt wel niet standaard aanbevolen in de huisartsenpraktijk. Gezien deze tweede aanbeveling op consensus gebaseerd is, maar sterk aanbevolen wordt, kreeg ze een score "1C".

2de klinische vraag: Bij welke patiënten is nadere diagnostiek naar MGUS / SMM / MM verantwoord?

Deze klinische vraag wordt niet beantwoord in de Duodecim richtlijn en diende als aanvulling op de eerste klinische vraag.

De eerste aanbeveling is "geen screening te verrichten in de algemene patiëntenpopulatie", wegens de slechte kosten-batenverhouding. Het is niet zinvol om in de huisartsenpraktijk een "algemene" detectie naar een M-proteïne te verrichten. Dit kan wel overwogen worden bij een "specifieke" patiëntenpopulatie.

De tweede aanbeveling geeft een aantal "specifieke" indicaties (*zoals onverklaarde ernstige vermoeidheid, recidiverende infecties, onverklaarde rugpijn / botpijn, spontaan optredende fracturen, osteoporose disproportioneel met de leeftijd, hyperviscositeitsklachten, onverklaarde perifere neuropathie voor diagnostiek voor de huisarts, sedimentatie > 30mm/h zonder ontstekingsverschijnselen of aanwijzingen voor infectie, onbegrepen normocytaire normochrome anemie, onverklaarde hypercalcemie, gestegen totale eiwit in het serum zonder een gestegen albumine,onverklaarde proteïnurie, onverklaarde nierinsufficiëntie, osteolytische botlaesies*), voor nadere diagnostiek naar een M-proteïne.

Gezien de BCSH richtlijn betreffende MGUS, als enige richtlijn een antwoord geeft op de tweede klinische vraag, werd deze als basis gehanteerd. Aanvullende literatuur was wel onontbeerlijk, gezien: 1/ de (gedateerde) publicatie in 2009, 2/ de herziening zonder aanpassingen in 2012, en 3/het in hoofdzaak gebaseerd zijnde op expertenconsensus.

Op basis van de expertenconsensus in de BCSH richtlijn kregen beide aanbevelingen een bewijskracht "C". De eerste aanbeveling, kreeg een aanbevelingsgraad "1" toegekend gezien de duidelijke voordelen hiervan. De tweede kreeg een twijfelachtige aanbevelingsgraad "2", gezien de lage aantonende kracht van de verschillende indicaties.

Aan de hand van aanvullende literatuur kon de tweede aanbeveling uitgebreid worden met nog een aantal extra indicaties voor nadere diagnostiek naar een M-proteïne. Gezien al deze indicaties op consensus gebaseerd waren, weliswaar uitgaande van de meest frequent voorkomende symptomen / kliniek gepaard gaande met Multipel Myeloom, bleef de bewijskracht "C".

Aan de hand van de aanvullende literatuur werden nog drie extra aanbevelingen opgemaakt betreffende doorverwijzing en bijkomende onderzoeken die door de hematoloog dienen verricht te worden, namelijk:.

1/ "Men overweegt door te verwijzen naar een hematoloog vanaf een intermediair risico MGUS (volgens het risicostratifcatiemodel van de Mayo kliniek: een M-proteïne > 1.5g/dl, een niet-IgG subtype en/of een abnormale FLC-ratio (<0.26 of >1.65)) (GRADE 2C) en bij het vermoeden van Multipel Myeloom o.b.v. de kliniek en/of een aanvullend labo (GRADE 1C)."

2/ "De hematoloog hoeft geen routinematige beeldvorming te verrichten bij patiënten zonder botpijn met een IgG M-proteïne ≤ 1.5 g/dl of een IgA M-proteïne ≤ 1 g/dl." (GRADE 2C)

3/"De hematoloog hoeft geen routinematig beenmergonderzoek te verrichten bij asymptomatische patiënten zonder orgaanschade met een IgG M-proteïne ≤ 1.5 g/dl." (GRADE 2C)

3de klinische vraag: Is er follow-up mogelijk in de eerste lijn bij MGUS/ SMM / MM? Zo ja hoe gebeurt dit (onderzoek door de HA, samenwerking met de hematoloog)?

"De follow-up van een patiënt met MGUS gebeurt geïndividualiseerd en is gebaseerd op het risicostratificatie-model van de Mayo kliniek en de levensverwachting."

"Enkel de follow-up van een laag-risico MGUS kan in de eerste lijn gebeuren. Dit omvat een gerichte anamnese en klinisch onderzoek en een serum eiwitelektroforese. De serumeiwitelektroforese wordt herhaald na 6 maand en bij stabiele waarden nadien om de 2 à 3 jaar. Bij een stijging van het M-proteïne tot meer dan 1.5 g/dl of het vermoeden van Multipel Myeloom , overweegt men door te verwijzen naar de hematoloog."

"Het is aanbevolen de patiënt met MGUS te informeren betreffende de "typische" kliniek voor Multipel Myeloom. Bij het opmerken van verontrustende kenmerken is dringend een extra consult geïndiceerd."

De follow-up van MGUS werd beschreven in de BCSH richtlijn betreffende MGUS. Dezelfde bemerkingen zoals bij de tweede klinische vraag (dat verdere literatuur geraadpleegd dient te worden) gelden hier ook, gezien de gedateerdheid en het feit dat de aanbevelingen gebaseerd zijn op expertenconsensus.

Gezien expertenconsensus als basis werd genomen, kregen ook deze aanbevelingen een zwak evidentieniveau "C". Volgens recentere literatuur gebeurt de follow-up het best a.d.h.v. het risicostratificatie-model van de Mayo kliniek. Dit model wordt (nog) niet vermeld in de BCSH richtlijn betreffende MGUS, gezien er ten tijde van de publicatie (2009) nog te weinig bewijskracht was betreffende de algemene toepasbaarheid ervan. Gezien deze aangepaste aanbeveling gebaseerd is op tal van observationele studies met consistente resultaten, kreeg ze een bewijskracht "B" i.p.v. "C".

De follow-up van MGUS is tevens afhankelijk van de levensverwachting. Dit wordt zowel vermeld in de BCSH richtlijn als aanvullende literatuur. Men is tot de consensus gekomen (dus bewijskracht "C") dat er bij een beperkte levensverwachting (<5j) geen routinematige follow-up dient te gebeuren, tenzij er verdachte indicaties aanwezig zijn voor een Multipel Myeloom.

Een follow-up door de huisarts van laag risico-MGUS, alsook het informeren van de patiënt betreffende de typische kliniek voor MM, kan wel het aantal doorverwijzingen beperken en dure onderzoeken in de mate van het mogelijke vermijden, wat de aanbevelingsgraad "1" verklaart. Het precieze verloop van de follow-up krijgt evenwel slechts aanbevelingsgraad "2", daar er nog niet is vastgelegd wat de optimale frequentie is van de onderzoeken.

"Vanaf een intermediair-risico MGUS gebeurt de follow-up door de hematoloog." Deze aanbeveling kreeg bewijskracht "C" en aanbevelingskracht "2", gezien deze gebaseerd is op consensus blijkend uit aanvullende literatuur (IMWG en het EMN).

Als laatste aanbeveling, "verwijst men bij het vermoeden van een Smouldering of Multipel Myeloom eveneens door naar de hematoloog voor diagnosestelling en verdere follow-up". Hoe deze follow-up verloopt, staat vermeld in de drie andere richtlijnen (de NICE richtlijn, de Canadese richtlijn en de BCSH richtlijn betreffende Multipel Myeloom). In de BCSH richtlijn betreffende Multipel Myeloom krijgt de aanbeveling een Smouldering Myeloom te laten op volgen door de hematoloog een hoge evidentiegraad "A" en een hoge aanbevelingskracht "1", gezien het hoge risico op progressie naar Multipel Myeloom.

Implementatie fase:

Om de juistheid van deze hoger aangehaalde aanbevelingen en de toepasbaarheid ervan te toetsen in de huisartsenpraktijk, werden deze voorgelegd aan respectievelijk een team van hematologen te AZ Sint Jan te Brugge en aan de huisartsen van Noord-West-Vlaanderen. Deze laatste toetsing gebeurde onder de vorm van een enquête met bijgevoegde flowchart.

Gezien de hematologen slechts kleine bemerkingen hadden en positief stonden tegenover deze aanbevelingen, dienden deze niet meer aangepast te worden. Er was evenwel een opmerking waar ik wel mijn twijfels over heb, namelijk "het hanteren van de SLiMCRAB criteria (S: 60% klonale plasmacellen in het beenmerg, Li: FLC-ratio >100, M: MRI toont ≥ 1 focaal letsel) voor detectie van Multipel Myeloom bij jongere patiënten (in de huisartsenpraktijk)". De reden van deze twijfel is het feit dat om deze criteria te kunnen beoordelen een bijkomend hematologisch nazicht noodzakelijk is.

Via de enquête werden twee zaken onderzocht: hoe de huidige aanpak is betreffende detectie en/of follow-up van een M-proteïne in de huisartsenpraktijk en hoe de huisartsen staan tegenover een richtlijn / flowchart hieromtrent.

De meeste huisartsen vragen zelden (<1x per maand) een serumeiwitelektroforese aan en doen dit gericht, wat een correcte ingesteldheid is, gezien de hoger aangehaalde aanbeveling om niet het onderzoek te doen bij de algehele patiëntenbevolking maar enkel in specifieke gevallen. De belangrijkste indicaties zijn: een onverklaarde botpijn, onverklaarde verhoogde sedimentatie, onverklaarde chronische vermoeidheid, onverklaarde hypercalcemie en osteolytische botlaesies. Ondanks het feit dat patiënten met Multipel Myeloom een verhoogd risico hebben op osteoporose, is dit bij weinige huisartsen een indicatie om een serumeiwitelektroforese aan te vragen. Dit is een terechte houding, gezien er bij osteoporose meestal andere oorzaken aan de basis liggen. Wel zou men dit kunnen overwegen bij osteoporose die disproportioneel is ten opzichte van de leeftijd.

Als men een Multipel Myeloom vermoedt, vraagt meer dan de helft terecht een immunofixatie aan ter confirmatie en ter bepaling van het type M-proteïne; daarnaast calcium, creatinine en Hb ter uitsluiting van CRAB, wijzend op een mogelijk Multipel Myeloom. Wat evenwel opvalt is dat er nog heel wat bijkomende labotesten zoals inflammatoire parameters (door meer dan de helft van de huisartsen), levertesten, Na en K, …aangevraagd worden, die in principe niet noodzakelijk zijn om CRAB uit te sluiten. Elektrolyten kunnen wel aanvullend bepaald worden, bij een gestoorde nierfunctie. Urine-onderzoek ter opsporing van vrije lichte ketens wordt ook nog frequent (door bijna de helft van de huisartsen) aangevraagd. Daarentegen wordt de meer sensitieve en makkelijker uitvoerbare vrije lichte keten test op serum nog maar door een beperkt aantal huisartsen (16,00%) aangevraagd, vermoedelijk gezien er slechts een beperkt aantal huisartsen dit onderzoek kennen enerzijds en de kostprijs anderzijds. Tot slot wordt beeldvorming, wat niet aanbevolen wordt om als huisarts standaard te verrichten – tenzij er sprake is van botpijnen – door ongeveer 1 op 4 huisartsen aangevraagd.

Bij detectie van een M-proteïne verwijst de meerderheid van de huisartsen, al dan niet direct, door naar een hematoloog. Dit wordt mede bepaald door de leeftijd van de patiënt, de hoeveelheid M-proteïne en aanwezige co-morbiditeit. Eén van de ondervraagde huisartsen houdt zelfs rekening met de kappa/lambda ratio.

De reden van doorverwijs is vooral omdat men slechts enkele noties of te weinig kennis heeft om de patiënt verder zelf te begeleiden. De meerderheid geeft ook aan hun aanpak bij detectie van een M-proteïne te baseren op het advies van de hematoloog. Velen halen ook hun kennis uit de cursus

hematologie van tijdens de basisopleiding. Slechts een minderheid baseert zijn aanpak op recente wetenschappelijke literatuur. Er is dus wel een behoefte aan (EBM) literatuur betreffende detectie en follow-up van een M-proteïne in de huisartsenpraktijk. De meerderheid van de responderende huisartsen bevestigt dit en vindt het zinvol om over een richtlijn te beschikken teneinde patiënten met een M-proteïne te begeleiden.

Gezien de voorgestelde flowchart door de ondervraagde huisartsen als een handig hulpmiddel gezien wordt bij detectie en/of follow-up van een M-proteïne, werden er geen wijzigingen aangebracht.

Het eventuele gebruik van de flowchart (als aanvulling op de richtlijn) in de toekomst blijkt indirect uit vraag 9, waar 89.79% van de huisartsen een richtlijn betreffende detectie en follow-up van een M-proteïne nuttig vinden. De belangrijkste drempel voor gebruik is de complexiteit van de materie enerzijds en de angst om een verkeerde beslissing te nemen anderzijds, zodat doorverwijzen naar een hematoloog bij detectie van een M-proteïne een (te) gemakkelijke oplossing voor vele huisartsen is, wat blijkt uit vraag 4 (55.77% contacteert een hematoloog en 34.62% verwijst zelfs direct door). Het exacte gebruik van deze flowchart is echter moeilijk na te gaan, maar uit de positieve reacties die aanvullend via mail werden ontvangen, blijkt dat deze flowchart voor een aantal huisartsen een handig aangeboden hulpmiddel is. Veel huisartsen die doorverwezen naar een hematoloog bij het vermoeden van een Multipel Myeloom of het detecteren van een M-proteïne hebben via de flowchart een EHBO kit om een eerstelijnsbijstand te kunnen bieden.

In principe kunnen we zeggen dat het opsporen van Multipel Myeloom niet tot de kerntaken van de huisarts behoort, gezien de zeer lage prevalentie en het een moeilijke materie betreft. Maar bij bepaalde onverklaarde kliniek, mogelijks passend bij een Multipel Myeloom, kan dit mijns inziens toch wel aan zijn takenpakket toegevoegd worden. Het is aan de individuele huisarts om dit te bepalen. Immers, via een eenvoudige bloedafname (serum-eiwitelektroforese) kan detectie van een M-proteïne al reeds in de eerste lijn gebeuren.

Hoewel de richtlijnen tevens aanbevelen om naast een serum-eiwitelektroforese, nog bijkomend een immunofixatie en een SFLC-test uit te voeren, lijken deze laatste twee onderzoeken geen eerstelijnstesten. Dit geldt zeker voor de SFLC-test, gezien de hoge kostprijs hiervan (€60 zonder terugbetaling). Deze bijkomende testen kunnen evenwel besproken worden met de hematoloog.

Kleine randbemerking hierbij: Gezien de lage frequentie van voorkomen van Multipel Myeloom in de (huisartsen)populatie zal deze diagnose zeer zelden kunnen gesteld worden en kan bij de detectie van een M-proteïne misschien ook (nodeloze) angst veroorzaken bij de patiënt.

Een huisarts die af en toe een serumeiwitelektroforese aanvraagt, zal bijgevolg regelmatig een M-proteïne detecteren. Dit wegens de vrij hoge prevalentie (3.4% van de 50-plussers, 5.3% van de 70-plussers en 7.5% van de 85-plussers heeft een M-proteïne). Wat betreft de follow-up van een M-proteïne is het dan eveneens de individuele keuze van de huisarts, of hij doorverwijst naar een hematoloog, dan wel dit zelf wenst op te volgen. Gelet op het klein risico op ontaarding van laag-risico MGUS enerzijds en de lage kost voor eenvoudige onderzoeken anderzijds, lijkt deze follow-up perfect haalbaar in de huisartsenpraktijk. Het zou bovendien kostenbesparend werken voor de maatschappij, gezien minder doorverwijzingen en minder dure onderzoeken zouden gebeuren door de hematoloog. Dit laatste wordt door de aangesproken hematologen bevestigd.

Zoals reeds aangegeven, gaf de meerderheid van de deelnemende huisartsen, blijk van interesse voor follow-up van een M-proteïne. Een aantal onder hen, had geen behoefte aan een richtlijn hieromtrent. De belangrijkste reden die zij hiervoor aangaven was de complexiteit van de materie

(onbekend is onbemind?). Een makkelijk hanteerbare flowchart hierover, gebaseerd op wetenschappelijk literatuur, zou nochtans een handig hulpmiddel kunnen zijn.

5. CONCLUSIE

Op de vraag of detectie en/of follow-up van MGUS, Smouldering en Multipel Myeloom een taak is van de huisarts bestaat er geen eenduidig antwoord. Het is aan de individuele huisarts om te bepalen of dit deel uitmaakt van zijn takenpakket. Dankzij een detectie reeds in de huisartsenpraktijk te laten plaatsvinden, kan men patiënten met Multipel Myeloom in een vroeger stadium opsporen zodat dit ook resulteert in betere behandelingsmogelijkheden. Wat betreft follow-up van een laag-risico MGUS door de huisarts overtreffen de voordelen wel degelijk de nadelen, gezien dit het aantal doorverwijzingen naar de hematoloog reduceert en dure en exhaustieve onderzoeken op deze manier zeker worden vermeden.

Indien een huisarts hieraan wenst deel te nemen, is een basiskennis betreffende Multipel Myeloom en zijn voorlopers een must (het is dus niet noodzakelijk over een gevorderde kennis te beschikken betreffende M-proteïnes en hun particulariteiten). Uit de enquête bleek echter dat deze basiskennis van de meeste huisartsen te beperkt is om zelf beslissingen te nemen voor de patiënt. Een goede richtlijn zou hier verandering in kunnen brengen en zo de middelen geven aan de huisarts om zijn patiënt een correcte diagnose en begeleiding van in den beginne te bieden.

Daarnaast is er een groeiend besef op onder de huisartsen, dat zij tevens een belangrijke schakel kunnen vormen in het opsporen en opvolgen van deze aandoening. Een flowchart is hierbij een handig werkinstrument voor de huisarts en werd goed onthaald.

Uiteraard blijft de follow-up van een risicovol MGUS, een Smouldering en Multipel Myeloom de taak van de hematoloog.

BIJLAGE 1: Aanvullende informatie betreffende Multipel Myeloom en zijn voorlopers

Definiëring

Multipel Myeloom wordt gekenmerkt door een overwoekering van maligne plasmacellen in het beenmerg[21], die allen eiwitten produceren en secreteren[22] met dezelfde kenmerken (= monoklonale eiwitten of M-proteïnes). Deze monoklonale eiwitten bestaan uit: ofwel de combinatie van een zware (IgG, IgA, IgM, IgD of IgE) en een lichte keten (κ (kappa) of λ (lambda)) (= intacte immunoglobulines), ofwel enkel lichte ketens (= free light chains) [23], ofwel enkel zware ketens (zelden). (4) (5) (9) (14)

Het onderscheid met MGUS en Smouldering Myeloom gebeurt op basis van: de hoeveelheid monoklonaal eiwit in het serum, het percentage klonale plasmacellen in het beenmerg en de aan- of afwezigheid van orgaanschade (CRAB) [24] en/of een biomarker(s) wijzende op eindorgaanschade[25].

Volgende tabel is gebaseerd op de definities van de International Myeloma Working Group (laatste update november 2014): (1) (4) (5)

	MGUS	**Smouldering Myeloom**	**Multipel Myeloom**
M-proteïne in het serum	< 3g/dl	≥ 3g/dl en/of	Zowel < 3g/dl als ≥ 3g/dl[26]
Klonale plasma-cellen in het been-merg	< 10%	10 à 60%	> 10 % (of plasma-cytoom[27])
CRAB en/of bio-marker(s) eind-orgaanschade	/	/	Minimum 1

Naargelang de productie en secretie van het type monoklonaal proteïne, bestaan er verschillende subtypes MGUS, Smouldering Myeloom en Multipel Myeloom.

Het meest frequent treft men een IgG (+/- 52%) of IgA (+/- 21%) type Multipel Myeloom, al dan niet in combinatie met vrije lichte ketens (90% abnormale FLC ratio). In 16% treft men enkel lichte ketens. Minder frequent ziet men IgD (+/- 2%) en IgM (+/- 0.5%). In 2 à 3% wordt er geen monoklonaal eiwit aangemaakt en is er sprake van een niet-secretoir myeloom. (5) (9)

---

[21] Extramedullaire vormen komen echter ook voor in volgende mate: 1 à 2% bij diagnosestelling, en nog eens 6% die zich ontwikkelt tijdens het verloop van de ziekte.

[22] In 97% secretoir; in 3% niet-secretoir.

[23] De zware en lichte ketens worden afzonderlijk aangemaakt in de plasmacel, en nadien pas geassembleerd. Om onbekende redenen wordt er echter een overmaat aan lichte ketens geproduceerd, die nadien als vrije lichte ketens in het bloed terechtkomen. Dit betekent dat zowel in normale als in abnormale omstandigheden (zoals bij een multipel myeloom) er sprake is van vrije lichte ketens. Bron: 'Nieuwe evoluties bij de diagnose van het multipel myeloma. Dr Hilde Demuynck. Hematologie H. Hart Ziekenhuis Roeselare.

[24] CRAB staat acroniem voor: hypercalcemie, nierinsufficiëntie, anemie en een osteolytisch letsel zichtbaar op beeldvorming.

[25] ≥ 60% klonale plasmacellen in het beenmerg, sterk verstoorde kappa/lambda verhouding (<0.01 of >100) of aanwezigheid van ≥ 1 focaal botletsel (> 1cm).

[26] Er is niet noodzakelijk een M-proteïne in het serum aanwezig: bij 40% van de gevallen bedraagt de hoeveelheid M-proteïne < 3 g/dl, en bij 3% is er zelfs geen M-proteïne aanwezig!

[27] Plasmacytoom = Eén enkel gezwel opgebouwd uit klonale plasmacellen.

Op basis van het ontaardingspatroon, heeft men een onderscheid gemaakt tussen drie "grote" subtypes MGUS en SMM: het niet-IgM, het IgM en het lichte keten type[28]. Vooral het niet-IgM type kan ontaarden in een Multipel Myeloom. Het lichte keten type kan eveneens, evenwel in geringere mate, zich ontwikkelen tot een Multipel Myeloom, maar eveneens tot amyloïdose. Het IgM type evolueert daarentegen eerder in een andere hematologische maligniteit. (7) (14)

In bovenstaande tabel werden het lichte keten type MGUS, SMM en MM niet opgenomen. Deze worden gekenmerkt door het ontbreken van zware ketens en een abnormale vrije lichte keten (FLC) ratio (< 0.26 of > 1.65) door toename van ofwel de kappa ofwel de lambda vrije lichte ketens. (5) Deze vrije lichte ketens treft men eveneens vaak aan in combinatie met een overproductie van een zware keten. Namelijk bij 33% van de MGUS, 90% van de SMM en 90-96% van de MM.[29]

Pathofysiologie/ pathogenese

Zoals reeds gezegd wordt Multipel Myeloom gekenmerkt door een abnormale proliferatie van plasmacellen die een monoklonaal eiwit produceren. Ten gevolge van de proliferatie van plasmacellen en hun secretie van cytokines die de osteoclasten activeren en de osteoblasten onderdrukken, wordt zowel het bot beschadigd (waardoor o.a. botpijn, osteoporose, lytische letsels) als de normale bloedcelaanmaak verhinderd (bv. aanmaak normale afweerstoffen, anemie). (4) (5) (14)

De exacte pathogenese van Multipel Myeloom is momenteel nog onduidelijk. Recentelijk werd geconcludeerd dat vrijwel alle gevallen vooraf worden gegaan door MGUS (= *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*), ook al heeft slechts 10% hier voorafgaandelijk kennis van. (1) (4) (7)

Kliniek

De kliniek van Multipel Myeloom wordt gekenmerkt door (aspecifieke) symptomen die gepaard gaan met de infiltratie van het bot/beenmerg of andere organen (zoals de nieren) en de hoeveelheid monoklonaal eiwit geproduceerd. Frequent presenteren patiënten zich met een anemie, botpijnen, een gestegen creatinine, frequente infecties, gewichtsverlies, moeheid en zwakte. Een minder vaak voorkomende, maar urgente, uiting van Multipel Myeloom kan een ruggemergcompressie of een ernstige hypercalcemie zijn. (1) (5)

Voor de klassieke complicaties (hypercalcemie, renale achteruitgang, anemie en botlaesies) wordt vaak het acronym CRAB gehanteerd.

- HyperCalcemie ziet men bij ongeveer 28% bij diagnosestelling. Zelden komt een ernstige vorm voor met typisch de volgende klachten: verwardheid, desoriëntatie, spierzwakte, constipatie, anorexie, polyurie en polydipsie en aritmieën.

[28] Het lichte keten type SMM wordt idiopathische Bence Jones proteïnurie genoemd.
[29] Bron: 'Nieuwe evoluties bij de diagnose van het multipel myeloma. Dr Hilde Demuynck. Hematologie H. Hart ziekenhuis Roeselare.'

- Renale achteruitgang of achteruitgang van de nierfunctie treft men bij ongeveer de helft bij diagnosestelling. Dit is vooral ten gevolge van depositie van vrije lichte ketens in de distale en collecterende tubuli of hypercalcemie. Meestal zijn er nog geen symptomen bij detectie.

- Anemie is frequent (+/- 73%) aanwezig bij initiële diagnose. Het betreft typisch een normochrome normocytaire anemie, maar een lichte macrocytose is ook mogelijk. Dit kan zijn ten gevolge van de onderdrukte erythropoïese, de gedaalde nierfunctie of een ijzertekort. De patiënt kan zich presenteren met moeheid, dyspnoe d'effort of angineuze klachten, maar dit hoeft niet persé.

- Botpijnen, toenemend bij beweging en 's nachts minder uitgesproken, vooral in de wervelzuil en het ribrooster, treft 58% van de nieuwe patiënten. Het percentage met lytische botletsels ligt zelfs hoger (resultaat afhankelijk van het type beeldvorming). In totaal zou zo'n 90% van de myelomapatiënten botletsels ontwikkelen. (10)

Patiënten met "een zuivere" MGUS of met Smouldering Myeloom hebben daarentegen niet dergelijke symptomen. Opgelet, dit kan bijvoorbeeld wel t.g.v. van geassocieerde pathologie (bv. hypercalcemie t.g.v. hyperparathyroïdie). Bijgevolg zijn vele patiënten hier dus niet van op de hoogte of wordt het bij toeval gedetecteerd bij de uitwerking van bijvoorbeeld een onverklaarde klacht. (2)

Kliniek kan dus louter een aanwijzing zijn voor verdere diagnostiek.

Diagnostiek

Gezien zowel MGUS, Smouldering als Multipel Myeloom gekarakteriseerd worden door de aanwezigheid van een monoklonaal eiwit in het serum of in de urine, gebeurt diagnostiek in eerste instantie hierop.

Aan de hand van eiwitelektroforese (op serum / urine) kan men een monoklonale piek detecteren; aan de hand van immunofixatie (op serum/urine) kan men dit confirmeren en het type M-proteïne bepalen. Ter opsporing van vrije lichte ketens kan ofwel geopteerd worden voor een serum vrije lichte keten test (sensitiever)[30] ofwel een urine eiwit elektroforese in combinatie met immunofixatie. (2) (5) .

Volgens de definities van MGUS, SMM en MM is het beenmergonderzoek ter bepaling van de hoeveelheid klonale plasmacellen in het beenmerg (alsook voor cytogenetisch onderzoek) tevens een (verplicht) onderdeel van de diagnosestelling. Ter confirmatie van SMM en MM kan men hier niet aan onderuit. Doch bij MGUS blijkt dit geen standaardprocedure te zijn.

Wat beeldvorming betreft, ter evaluatie van de uitbreiding van de botinvasie of ter detectie van extra-medullaire aantasting, geldt dezelfde opmerking. Het standaard beeldvormingsonderzoek is een RX van het skelet. Doch wordt steeds meer geopteerd voor sensitiever onderzoek zoals een whole body low-dose CT, een PET-CT of whole body MRI. Momenteel is het nog niet duidelijk welke van de 3 de voorkeur verdient. (16) (18)

[30] A.d.h.v. de vrije lichte keten test wordt ondermeer de κ/λ ratio berekend. Deze bedraagt normaliter tussen de 0.26 en 1.65. (5)

Prognose - follow-up:

Gezien elk type MGUS levenslang kan ontaarden tot een plasmacel (of andere lymfoproliferatieve) aandoening, behoeft dit follow-up. Dit gebeurt in eerste instantie ter preventie van ernstige complicaties. Het algemene risico op ontaarding tot een Multipel Myeloom of gerelateerde maligniteit bedraagt 1% per jaar.[31] Voor het lichte keten type MGUS bedraagt dit slechts 0.3% per jaar; maar 23% ontwikkelt wel een renale aandoening. In zijn totaliteit bekeken, gezien de reeds gemiddelde leeftijd bij diagnose (+/- 65j), heeft dit slechts een beperkt effect op de gemiddelde levensduur van patiënten met MGUS. (6) (7) (8))

Geen enkele factor kan echter bepalen of het MGUS stabiel zal blijven of ontaarden. Doch zijn er een aantal negatieve predictoren. Op basis van drie belangrijke en makkelijk te controleren prognostische factoren, werd door de Mayo Kliniek (Rajkumar et al.) een risicostratificatie model opgesteld ter bepaling van de kans op ontaarding van MGUS.

Deze 3 prognostische factoren zijn: een serum M-proteïne ≥ 1.5 g/dl, het niet-IgG subtype en een abnormale serum vrije lichte keten ratio[32]. Het absolute risico op progressie van MGUS (niet-IgM en IgM) tot een maligniteit binnen de 20 jaar bedraagt: 58% bij de aanwezigheid van de voormelde drie risicofactoren (hoogrisico MGUS), 37% bij twee risicofactoren (hoog-intermediair risico MGUS), 21% bij één risicofactor (laag-intermediair risico MGUS) en 5% indien geen enkele risicofactor (laagrisico MGUS). (6) (7) (8) (14) (15)

In tegenstelling tot het blijvend constante licht verhoogde risico op ontaarding bij MGUS, zal dit bij Smouldering Myeloom hoger zijn, maar wel afnemend naarmate de tijd vordert. Gedurende de eerste vijf jaar evolueert er namelijk 10% per jaar naar Multipel Myeloom, de volgende vijf jaar is dat 3% per jaar en daarna ongeveer 1% per jaar. Dit betekent dat na vijf jaar ongeveer de helft en na twintig jaar ongeveer 80% zal ontaard zijn in Multipel Myeloom. (3) (8) (9) (11)

De Mayo Kliniek heeft tevens een risicostratificatie model opgesteld voor Smouldering Myeloom.[33]

Buiten de mogelijke evolutie naar een hematologische maligniteit, moet men in het achterhoofd houden dat patiënten met MGUS / Smouldering Myeloom een verhoogd risico hebben op een aantal andere aandoeningen.[34] (8)

De prognose van Multipel Myeloom is variabel, vooral afhankelijk van het stadium en de leeftijd (hoe ouder, hoe slechter de prognose) (1). De gemiddelde overlevingsduur bedraagt, mits een effectieve behandeling, 2 à 3 jaar tot 8 à 10 jaar bij respectievelijk hoog risico en standaard risico

---

[31] Dit percentage zou net iets minder zijn voor het niet-IgM type dan het IgM type (1.5% per jaar).

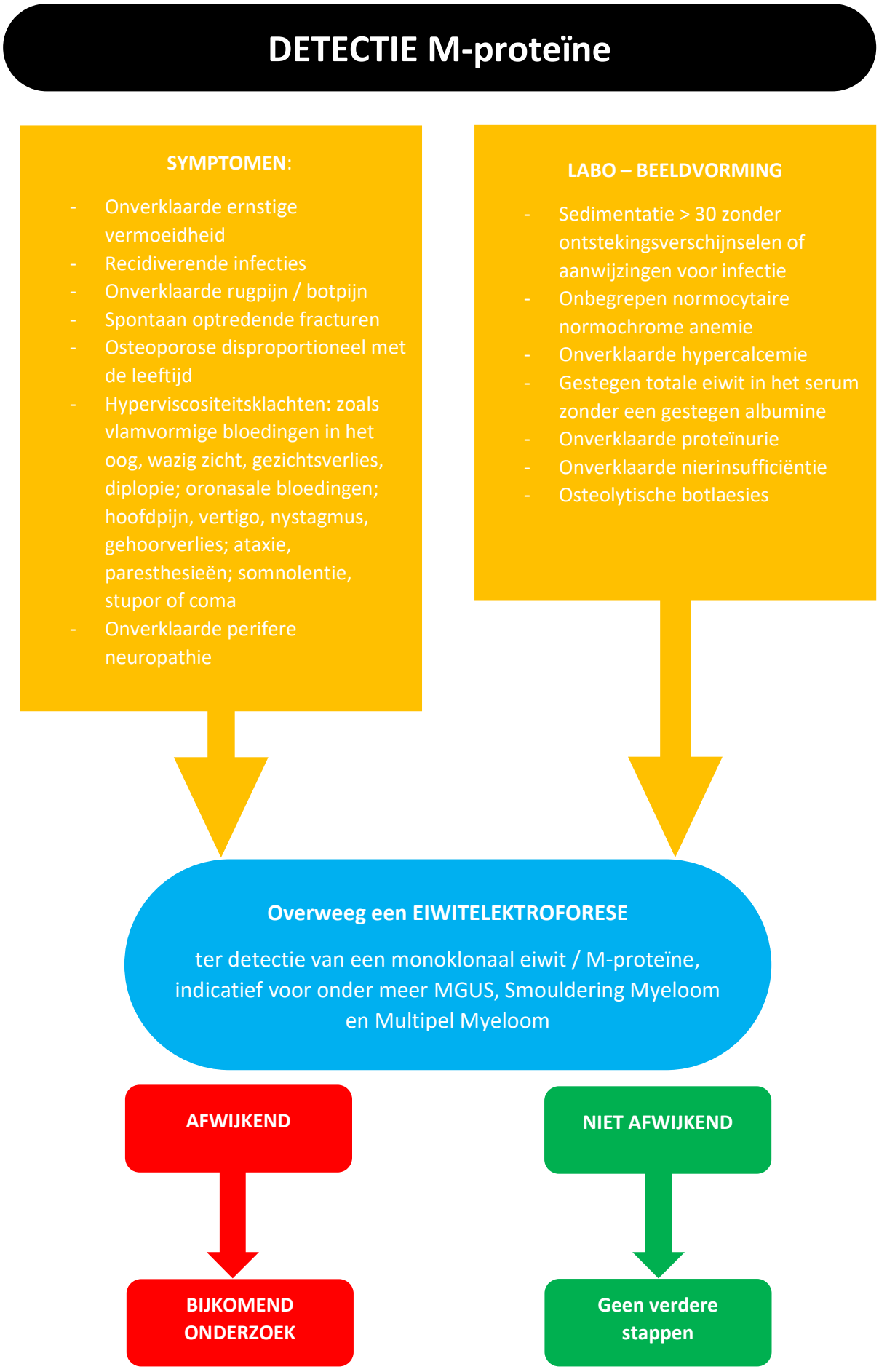
[32] <0.26 of >1.65, overeenstemmend met een stijging van respectievelijk $\varkappa$ of λ vrije lichte ketens

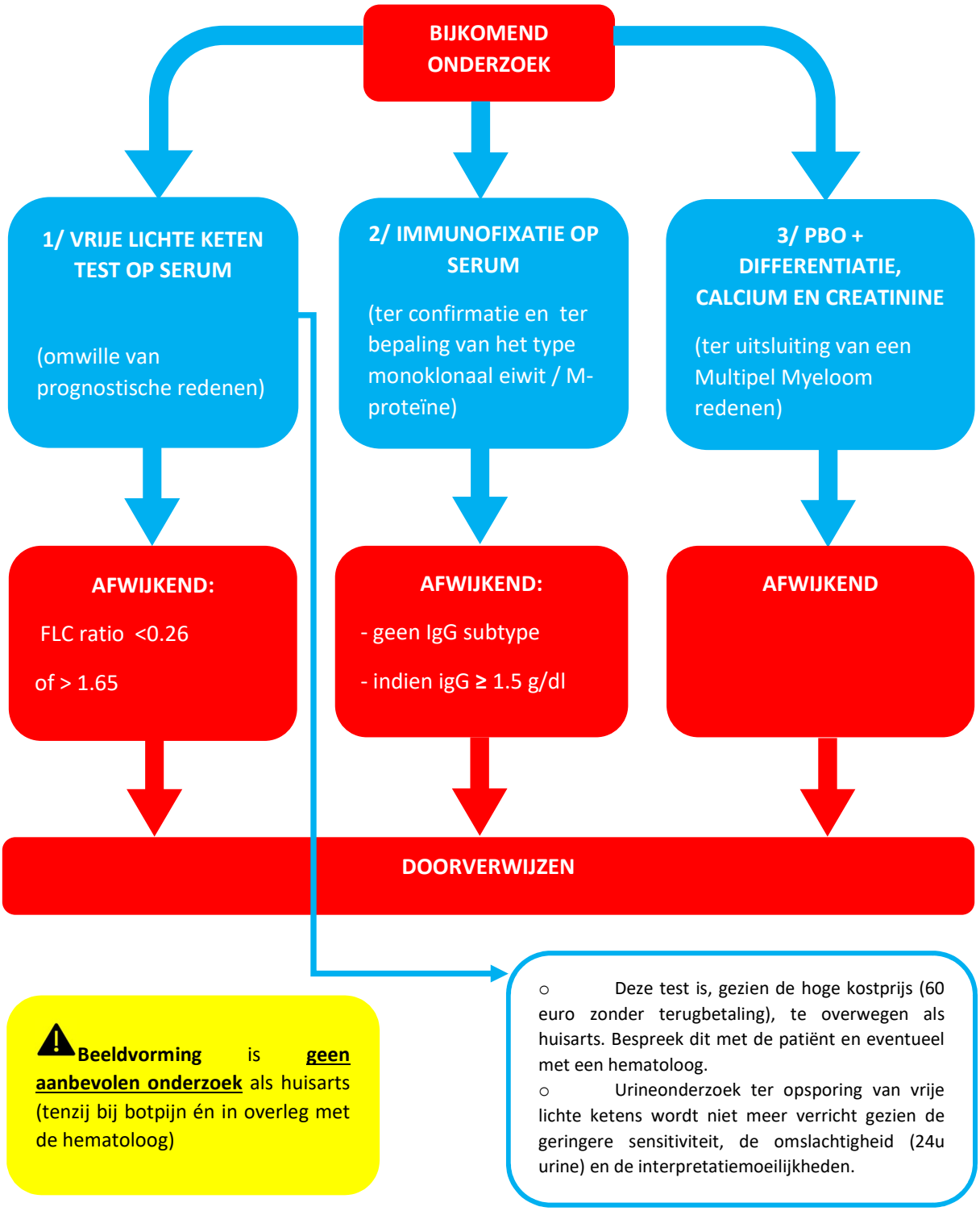
[33] Hiervoor worden volgende risicofactoren gehanteerd: beenmerg plasmocytose ≥ 10%[33] , serum M-proteïne ≥ 3 g/dl en serum FLC ratio ≤ 0.125 of ≥ 8. Het risico op progressie tot Multipel Myeloom binnen de tien jaar bedraagt 84% bij aanwezigheid van de 3 kenmerken, 65% bij 2 kenmerken en 50% bij 1 kenmerk. (3) (8) (14)

[34] Ten eerste heeft het M-proteïne een auto-immune activiteit en kan neergezet worden in de weke weefsels met ernstige orgaanschade als gevolg. Voorbeelden: zeldzame hematologische aandoeningen (bv. ITP), ernstige nierziekten (bv. monoclonale immunoglobuline depositie ziekte), huidziekten, neurologische aandoeningen (bv. perifere neuropathie vooral bij IgM MGUS), metabole stoornissen (bv. hyperlipidemie) en systemische aandoeningen (bv. AL amyloïdose).(16) Ten tweede is er door de kloon teweeggebrachte veranderingen in de micro-omgeving van het beenmerg (zoals suppressie van de normale plasmacellen, osteoclastische activiteit) een verhoogd risico op een veneuze (RR 2-3) en/of arteriële trombose, bacteriële en/of virale infecties (RR 2), osteoporose (RR 2) en secundaire maligniteiten (RR 2-8 op myeloïde maligniteit, RR 1.5 op niet-hematologische maligniteit). Al deze aandoeningen hebben logischerwijze ook een effect op de mortaliteit. (6) (7)

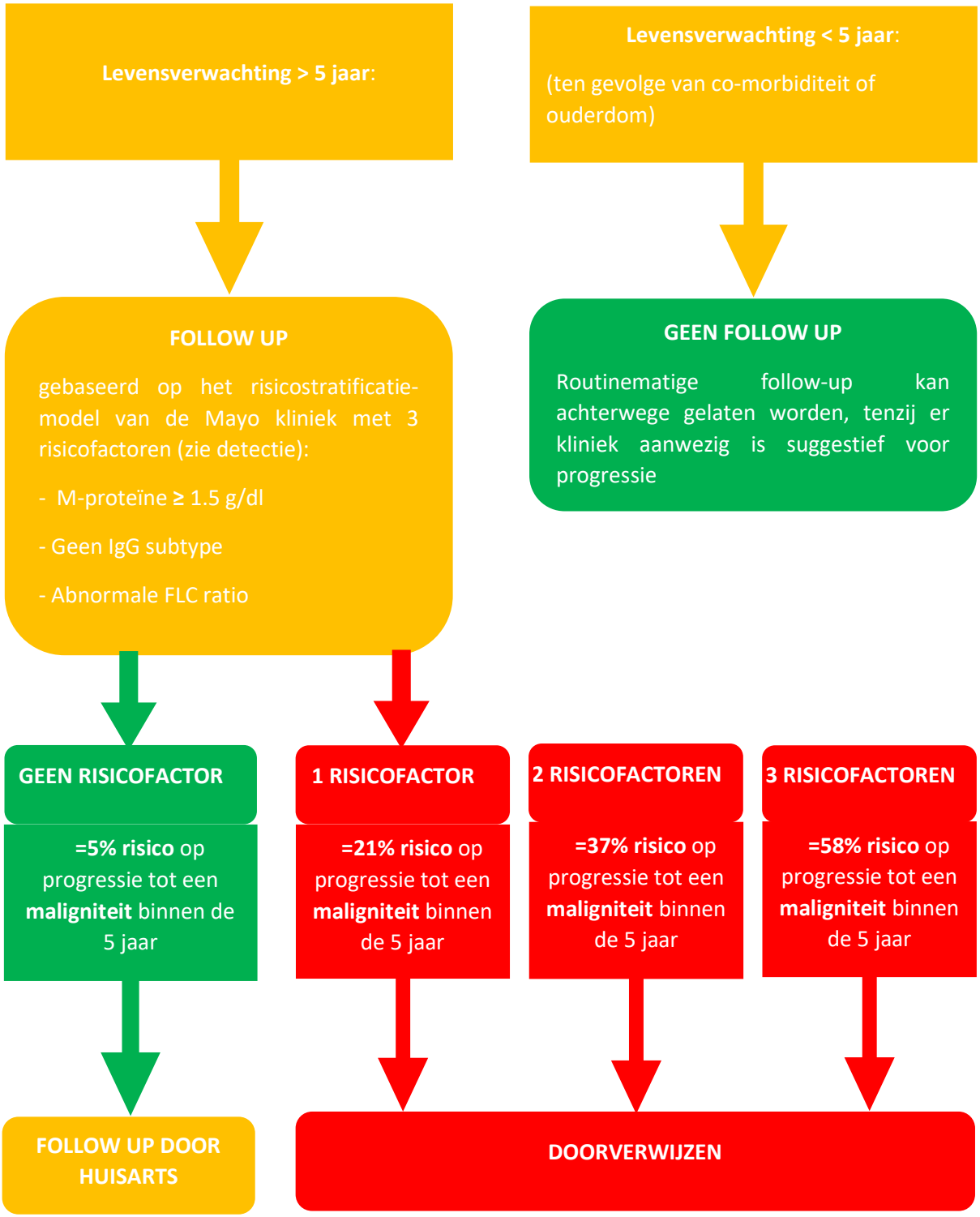
Multipel Myeloom. Zonder therapie is dit slechts een 6-tal maanden. In tegenstelling tot MGUS en Smouldering Myeloom, waarbij tot op heden nog niet werd aangetoond dat behandeling de prognose in de positieve zin zou beïnvloeden. (19)

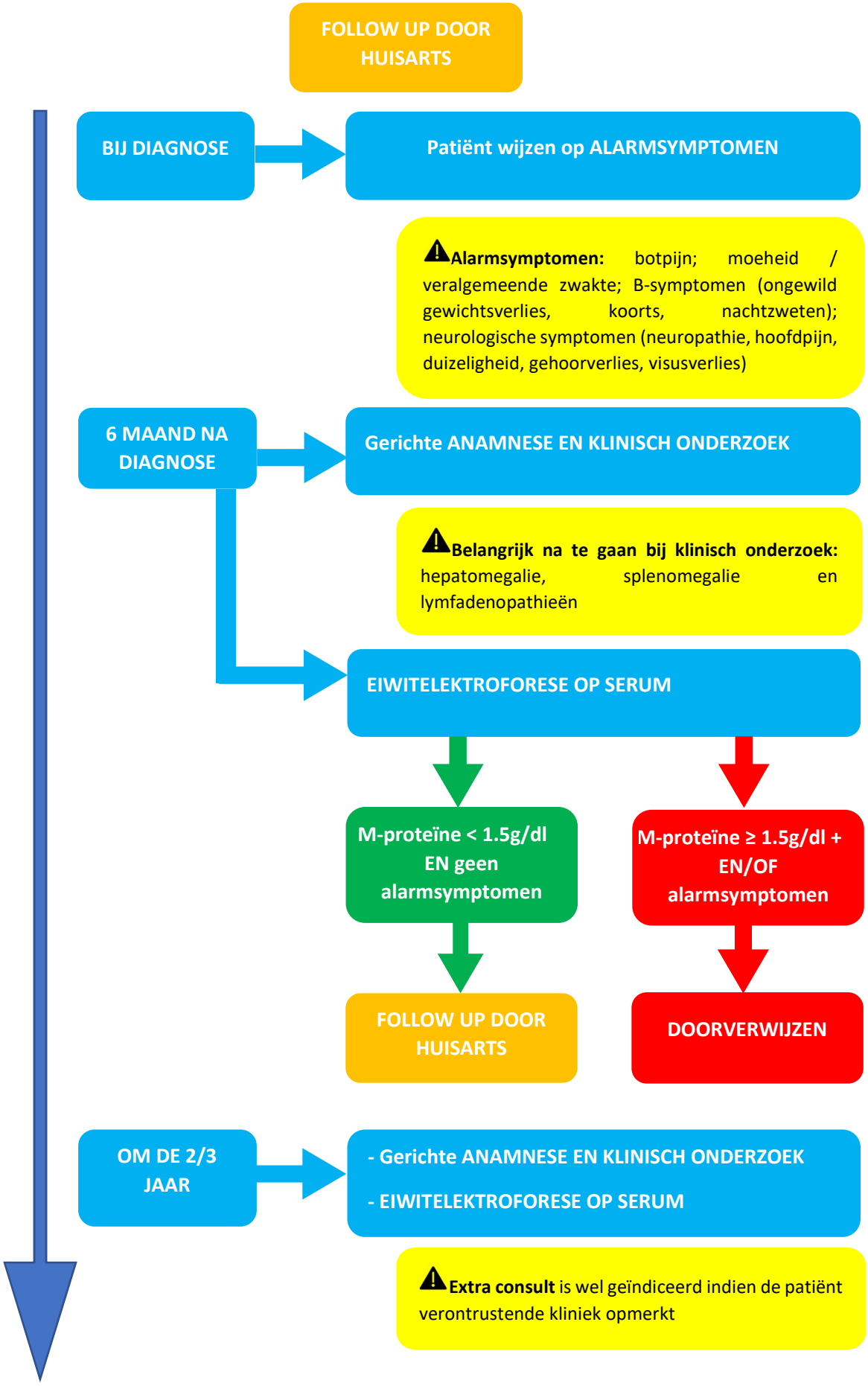
BIJLAGE 2: Flowchart




BIJKOMEND ONDERZOEK
1/ VRIJE LICHTE KETEN TEST OP SERUM
(omwille van prognostische redenen)
2/ IMMUNOFIXATIE OP SERUM
(ter confirmatie en ter bepaling van het type monoklonaal eiwit / M-proteïne)
3/ PBO + DIFFERENTIATIE, CALCIUM EN CREATININE
(ter uitsluiting van een Multipel Myeloom redenen)
AFWIJKEND:
FLC ratio <0.26
of > 1.65
AFWIJKEND:
- geen IgG subtype
- indien igG ≥ 1.5 g/dl
AFWIJKEND
DOORVERWIJZEN
Beeldvorming is geen aanbevolen onderzoek als huisarts (tenzij bij botpijn én in overleg met de hematoloog)
○ Deze test is, gezien de hoge kostprijs (60 euro zonder terugbetaling), te overwegen als huisarts. Bespreek dit met de patiënt en eventueel met een hematoloog.
○ Urineonderzoek ter opsporing van vrije lichte ketens wordt niet meer verricht gezien de geringere sensitiviteit, de omslachtigheid (24u urine) en de interpretatiemoeilijkheden.

FOLLOW UP M-proteïne




FOLLOW UP DOOR HUISARTS
BIJ DIAGNOSE
Patiënt wijzen op ALARMSYMPTOMEN
⚠Alarmsymptomen: botpijn; moeheid / veralgemeende zwakte; B-symptomen (ongewild gewichtsverlies, koorts, nachtzweten); neurologische symptomen (neuropathie, hoofdpijn, duizeligheid, gehoorverlies, visusverlies)
6 MAAND NA DIAGNOSE
Gerichte ANAMNESE EN KLINISCH ONDERZOEK
⚠Belangrijk na te gaan bij klinisch onderzoek: hepatomegalie, splenomegalie en lymfadenopathieën
EIWITELEKTROFORESE OP SERUM
M-proteïne < 1.5g/dl EN geen alarmsymptomen
M-proteïne ≥ 1.5g/dl + EN/OF alarmsymptomen
FOLLOW UP DOOR HUISARTS
DOORVERWIJZEN
OM DE 2/3 JAAR
- Gerichte ANAMNESE EN KLINISCH ONDERZOEK
- EIWITELEKTROFORESE OP SERUM
⚠Extra consult is wel geïndiceerd indien de patiënt verontrustende kliniek opmerkt

BIJLAGE 3: Afkortingen

AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation

EMN: European Myeloma Network

FLC-ratio: free light chain ratio

GIN database: Guidelines International Network

HABO: Artsenorganisatie Noord-West-Vlaanderen

IMWG: International Myeloma Working Group

MeSH-termen: Medical Subject Headings

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance

MM: Multiple Myeloma

NGC: National Guideline Clearinghouse, Verenigde Staten

NHS: National Health Service, Verenigd Koninkrijk

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NMSG: Nordic Myeloma Study Group

PIPOH-elementen. P: de patiëntenpopulatie, I: de gehanteerde interventie / diagnostische testen, P: de doelgroep van professionelen, O: de beoogde resultaten op niveau van de patiënt / de gezondheidszorg / het systeem, H: de setting (in de gezondheidszorg)

SFLC-test: serum free light chain test

SMM: Smouldering Myeloma

UKMF: UK Myeloma Forum

BIBILIOGRAFIE

A) Richtlijnen

I. Multipel Myeloom (MM) – Duodecim Medical Publications – Finland – 2013

II. Myeloma – National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – UK – 2016.

III. Guidelines for the diagnosis and managment of Multipel myeloma – British Committee for Standards in Haematology (BCSH) – UK – 2014.

IV. 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 (BCSH) – UK – 2009.

V. Multipel Myeloma – Alberta Provincial Hematology Tumour Team – CancerControl Alberta – Canada – 2015.

B) Reviews

1. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Multipel myeloma in older adults. Review. Guerard E and Tuchman S. Clinics in Geriatric Medicine. 2016 Feb; 32(1): 191-205.

2. Diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. Rajkumar S. UpToDate. Literature review: March 2015.

3. Smouldering Multipel myeloma. Review. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Blood. 2015 May 14; 125(20): 3069-3075.

4. Multipel myeloma; Bladé, M. Teresa Cibeira et al; Annals of Oncology 21 (Supplement 7): vii313-vii319,2010.

5. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of Multipel myeloma. Rajkumar S. UpToDate. Literature review: May 2016.

6. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: Recommendations from The European Myeloma Network. Van de Donk N., Palumbo A. et. Al. Journal of the European Hematology Association.

7. Clinical course and management of monoclonal gammopathy of undetermined singnificance. Rajkumar S. UpToDate. Literature review: May 2016.

8. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and Smouldering Multipel myeloma. Review. Van De Donk NWCJ et al. International Journal of Laboratory Hematology. 2016 April; 1-13.

9. Multipel myeloma: Diagnosis and treatment. Review. Rajkumar SV and Kumar S. Mayo Clinical Proceedings. 2016 Jan; 91(1): 101-19.

10. Multipel myeloma: from diagnosis to treatment. Review. Eslick R and Talaulikar D. Australian Family Physician. 2013 Oct; 42(10): 684-8.

11. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plama cell dyscrasias. Willrich MAV and Katzman JA. Clinical Chemical Laboratory Medicine. 2016; 54(6): 907-919.

12. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. Review. Jenner E. Clinica Chimica Acta. 2014 Jan 1; 427: 15-20.

13. Review: International Myeloma Working Group guidelines for serum free light chain analysis in Multipel myeloma and related disorders. Dispenzieri A. et al.

14. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: Using risk stratification to guide follow-up. Uddin Z., Maennie D. et al. The journal of family practice. July 2015. 64 (7): E5-E12.

15. Asymptomatic monoclonal gammopathies. Review. Bories C and Jagannath S. Clinical Lymphoma. Myeloma & Leukemia. 2014 Sep; 14 Suppl: S78-86.

16. Diagnostic advances in Multipel myeloma. Barley K and Chari A. Current Hematologic Malignancy Reports. 2016 Apr; 11(2): 111-7.

17. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and Smouldering (asymptomatic) Multipel myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Kyle RA et al. Leukemia. 2010; 24: 1121-1127.

18. Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. Review. Samaras P et al. Swiss Medical Weekly 2015 Feb; 76(2): 84-8.

19. Overview of the management of Multipel myeloma. Rajkumar S. UptoDate. Literature review: May 2016.

C) Online

www.ebmpracticenet.be