

Autologe stamceltransplantatie bij ouderen (65+) met multipel myeloom: veilig en effectief

Autologous stem cell transplantation in elderly with multiple myeloma: safety and feasibility

dr. J.P. van Kuijk¹, dr. J.S. Vermaat¹, A.M. Reitsma², drs. O. de Weerd³ en dr. H.R. Koene³

Samenvatting

De mediane leeftijd waarop de diagnose 'multipel myeloom' (MM) wordt gesteld is 70 jaar, en ruim tweederde van de patiënten is bij diagnose ouder dan 65 jaar. De huidige richtlijn van HOVON benoemt chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie als de eerste keuze van behandeling bij patiënten met MM met een bovengrens van 65 jaar. Bij oudere patiënten wordt deze behandeling als te toxisch beoordeeld. Bij vitale patiënten wordt autologe SCT (auto-SCT) soms ook na het 65^e levensjaar overwogen, hoewel 'evidence-based' richtlijnen ontbreken. Wij beschrijven 'single-center'-ervaringen met auto-SCT op hogere leeftijd en laten zien dat deze behandeling bij geselecteerde patiënten veilig en effectief is. De resultaten worden in dit artikel beschreven en gerelateerd aan de bevindingen in de huidige internationale literatuur.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:341-6)

Summary

The median patient age at diagnosis of multiple myeloma (MM) is 70 years, and more than two-thirds of the patients are older than 65 years at time of diagnosis. Current guidelines in the Netherlands by HOVON recommend chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (auto-SCT) as first choice in the treatment of younger MM patients, with an age-threshold of 65 years. Above this age, this strategy is regarded as being too toxic. In very fit patients, auto-SCT may be considered after the 65th year of life, although evidence-based guidelines are lacking. We describe single-center experience with auto-SCT in selected elderly patients and show that this treatment is safe and effective. The results are presented in the current article and are related to the present available international literature.

Inleiding

De huidige Nederlandse richtlijn 'Behandeling multipel myeloom' (MM) 2012 beveelt een autologe stamceltransplantatie (auto-SCT) na hoge dosis melfalan (HDM) aan als de standaardbehandeling van symptomatisch MM bij patiënten jonger dan 66 jaar.¹ De mediane leeftijd van patiënten ten tijde van de diagnose MM is 70 jaar, waarbij 37% <65 jaar is, 26% tussen 65-74 jaar en 37% ouder dan 75 jaar.² Met de toenemende levensverwach-

ting van de Nederlandse bevolking stijgt de vitaliteit van patiënten op hogere leeftijd. Een recente Japanse studie (2013) bij MM-patiënten ≥ 65 jaar laat zien dat, in lijn met voorgaande studies, behandeling door middel van auto-SCT na inductiechemotherapie bij ouderen even effectief is als bij jongeren, gemeten aan het bereiken van complete remissie (CR) dan wel zeer goede partiële respons (VGPR).³⁻⁵ Belangrijk argument om intensieve therapie te overwegen is daarbij dat de toxiciteit en het

¹aios interne geneeskunde, ²onderzoeksverpleegkundige hematologie, ³internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis. Correspondentie graag sturen aan dhr. dr. J.P. van Kuijk, aios interne geneeskunde, afdeling Interne geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein, tel.: 030 609 91 11, e-mailadres jvankuijk82@gmail.com

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: autologe stamceltransplantatie, effectiviteit, multipel myeloom, veiligheid

Keywords: autologous stem cell transplantation, feasibility, multiple myeloma, safety

Tabel 1. Basiskarakteristieken van de studiepopulatie (n=24).

Leeftijd (gemiddelde, range)	68 (65-72)
Geslacht (vrouw)	16 (67%)
ECOG-'performance status'	
0	11 (46%)
1	8 (33%)
2	5 (21%)
Ziektekenmerken	
Type immuunglobuline	
amyloïd	1 (4%)
'free light'	1 (4%)
IgA (kappa/lambda)	12 (50%)
IgG (kappa/lambda)	9 (38%)
'non-secreting'	1 (4%)
ISS-stadium	
I	10 (42%)
II	11 (46%)
III	3 (12%)
Laboratoriumgegevens pre-auto-SCT (gemiddelde ± SD)	
Bèta-2-microglobuline	3,05 ± 1,35
Albumine	37 ± 6,3
Creatinine	70 ± 16
eGFR	59 ± 3,0
LDH	223 ± 71
Hemoglobine	6,7 ± 0,8
Remissiestatus ten tijde van auto-SCT	
PR	12 (50%)
VGPR	6 (25%)
CR	5 (21%)
Stabiele ziekte	1 (4%)
Aantal geïnfundeerde CD34 ⁺ -cellen	3,70 ± 1,75 (x 10 ⁶ /kg)
ISS='internal staging system', auto-SCT=autologe stamceltransplantatie, SD=standaarddeviatie, PR=partiële respons, VGPR='very good partial response', CR=complete remissie.	

optreden van complicaties niet leek toe te nemen. Aangezien gegevens omtrent de behandeling van MM met auto-SCT bij Nederlandse patiënten ≥ 65 jaar ontbreken, is de huidige studie opgezet. Het hoofddoel van de studie is een beschrijving te geven van de veiligheid en effectiviteit van een auto-SCT bij MM-patiënten ≥ 65 jaar op het moment van transplantatie, in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein.

Methoden

Patiëntselectie

In deze beschrijvende studie werden alle patiënten geïnccludeerd die tussen 2007 en 2012 een auto-SCT hebben ondergaan in het behandeltraject van een MM op de leeftijd van ≥ 65 jaar. De patiëntselectie voor de huidige studie bestond uit 2 fasen. Ten eerste werd bij patiënten met de leeftijd van ≥ 65 jaar op het moment van het stellen van een nieuwe diagnose of recidief MM door de behandelend hematoloog de afweging gemaakt of de conditie van de patiënt adequaat genoeg leek om hem of haar in aanmerking te laten komen voor intensieve therapie. Indien dat het geval was, werd de patiënt besproken in een gezamenlijk overleg tussen alle lokaal actieve hematologen, waarbij de mogelijkheden voor intensieve therapie kritisch werden beschouwd, zonder dat daarbij overigens strikte criteria werden gehanteerd. Het MM werd geclassificeerd volgens het 'International Staging System for Multiple Myeloma' (ISS-score).⁶ Na het afronden van de inductiebehandeling werd opnieuw op basis van intercollegiaal overleg besloten of de patiënt definitief in aanmerking kwam voor auto-SCT volgens de geldende criteria bij patiënten ≤ 65 jaar. Hierbij werden vooral de toxiciteit van de inductiebehandeling en (het behoud van) de conditie in ogenschouw genomen. Alvorens het intensieve behandelingstraject werd gestart, werd het behandelplan met de patiënt besproken, waarbij werd aangegeven dat intensieve behandeling van MM met auto-SCT niet in de huidige richtlijnen is opgenomen. Alvorens over te gaan tot stamcelafereuse en auto-SCT werd volgens JACIE-richtlijnen schriftelijk 'informed consent' verkregen.

Inductiechemotherapie en stamcelmobilisatie

De inductiebehandeling bestond in 2007 uit vincristine, doxorubicine en dexamethason (VAD). Vanaf 2008 werden als inductie de combinaties TAD (thalidomide, adriamycine, dexamethason) of PAD (bortezomib, adriamycine, dexamethason) toegepast. Bij alle patiënten werden hematopoëtische stamcellen geogst uit het perifere bloed na behandeling met CAD (cyclofosfamide, adriamycine, dexamethason) en 'granulocyte colony-stimulating factor' (G-CSF, 2 dd 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gedurende 5 dagen). De inductiebehandeling werd altijd gevolgd door hoge dosis melfalan 200 mg/m^2 (HDM). De dosering melfalan werd zo nodig aangepast aan de nierfunctie, zoals vermeldt in onder andere het HOVON-95-protocol, waarbij geldt dat hoewel de farmacokinetiek van melfalan niet negatief wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie, de toxiciteit van melfalan 200 mg/m^2 kan

toenemen bij patiënten met een creatinineklaring ≤ 40 ml/min. Bij patiënten met een creatinineklaring ≤ 40 ml/min werd de dosis melfalan verlaagd tot 100 mg/m², eenmalig op dag -3 van het behandelingschema.

Studiepopulatie

De studiepopulatie bestond uit 22 nieuw-gediagnosticeerde MM-patiënten die in totaal 24 autologe stamceltransplantaties ondergingen. Twee patiënten kregen in verband met een recidief een tweede auto-SCT op de leeftijd ≥ 65 jaar (zie Tabel 1). De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 68 jaar (range 65-72), waarbij de meerderheid van de patiënten vrouw was (n=16; 67%). De ISS-score was I of II bij respectievelijk 42% en 46% van de auto-SCT-patiënten. Laboratoriumgegevens op het moment voor de auto-SCT staan vermeld in Tabel 1. De remissiestatus voorafgaand aan de auto-SCT werd bepaald bij alle patiënten, waarbij er sprake was van respectievelijk PR bij 12 (50%), VGPR bij 6 (25%) en CR bij 5 (21%) patiënten. Bij 1 (4%) patiënt was er sprake van stabiele ziekte. Alle 22 patiënten werden in fase 2 na intercollegiaal overleg goedgekeurd voor auto-SCT.

Uitkomstparameters

Van alle patiënten werd, alvorens de conditionering voor de auto-SCT werd gestart, de ECOG-‘performance score’ en de remissiestatus van het multipel myeloom bepaald. Laboratoriumgegevens werden bepaald de dag voor auto-SCT en omvatten albumine, creatinine, eGFR, lactaatdehydrogenase en hemoglobine. $\beta 2$ -microglobuline werd eveneens geregistreerd indien de bepalingen binnen 3 maanden voor de auto-SCT werden verricht. De remissiestatus voor auto-SCT werd bepaald volgens huidige criteria: 1) complete remissie (CR), verdwijnen van M-proteïne in serum en urine met negatieve immunofixatie en $\leq 5\%$ plasmacellen in het beenmerg en verdwijnen van plasmacytomen; 2) ‘very good’ partiële respons (VGPR), serum en urine-M-proteïne aanwezig bij immunofixatie maar afwezig bij elektroforese of $\geq 90\%$ daling in serum-M-proteïne plus urine-M-proteïnespiegel < 100 mg/24 uur; 3) partiële respons (PR), M-proteïnedaling met 50-90% en daling in 24-uursurine M-proteïne met $\geq 90\%$ of tot < 200 mg/24 uur.⁷

Hematologisch herstel tijdens opname werd bepaald op basis van herstel van trombocyten en granulocyten. Geregistreerd werd op welke dag de trombocyten voor het eerst spontaan de $50 \times 10^9/l$ en de $100 \times 10^9/l$ grens bereikten. Daarnaast werd geregistreerd na hoeveel dagen de neutrofiële granulocyten $> 0,5 \times 10^9/l$ waren. De duur van de opname, het optreden van niet-hema-

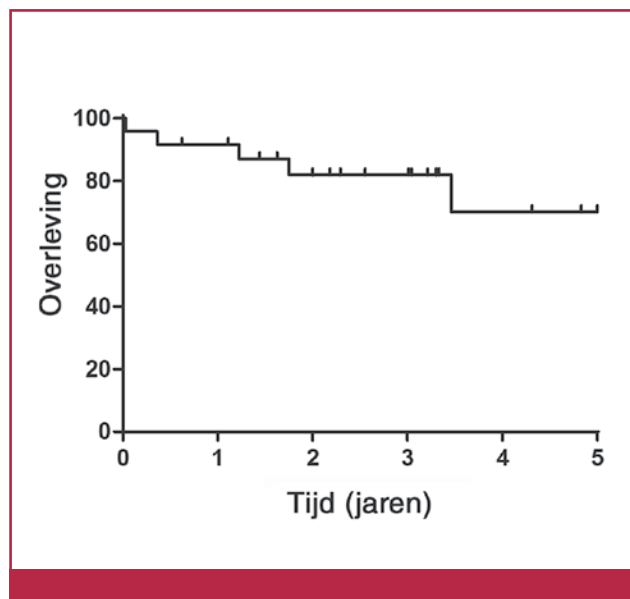
Tabel 2. Post auto-SCT-uitkomst (n=24).

Hematologisch herstel (gemiddeld aantal dagen \pm SD)	
Trombo > 50	12,6 \pm 2,9
Trombo > 100	18,8 \pm 7,1
ANC $> 0,5$	13,0 \pm 6,2
Niet-hematologische toxiciteit (graad)	
0	9 (38%)
2	2 (8%)
3	11 (46%)
4	1 (4%)
5	1 (4%)
Resultaat stamceltransplantatie	
PR	8 (34%)
VGPR	2 (8%)
CR	13 (54%)
Onbekend	1 (4%)
Recidief multipel myeloom	11 (46%)
Sterftecijfers na 5 jaar follow-up	
Ziekenhuissterfte	1 (4%) pneumosepsis op basis van aspiratie
Totale 100-dagen sterfte	2 (4%)
Langetermijnsterfte	4 (17%) multipel myeloom
Totale sterfte	6 (25%)
auto-SCT=autologe stamceltransplantatie, SD=standaarddeviatie, Trombo=trombocytenaantal, ANC=absoluut aantal granulocyten, PR=partiële respons, VGPR=‘very good partial response’, CR=complete remissie.	

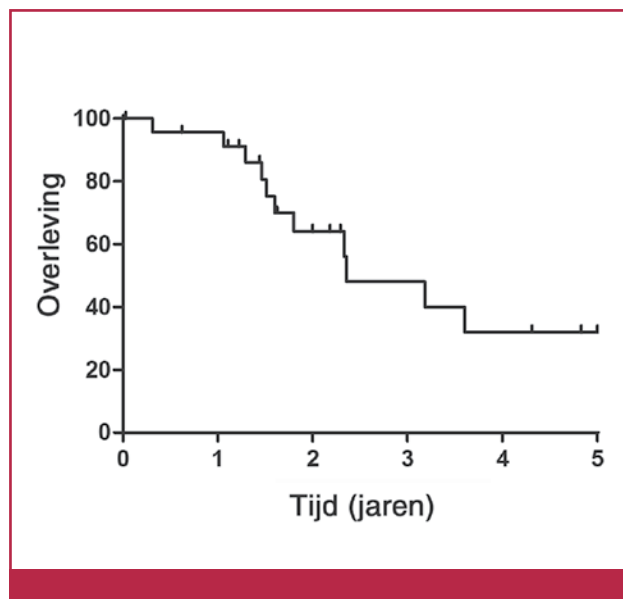
tologische toxiciteit en de mortaliteit tijdens opname werden geregistreerd. De ernst van niet-hematologische toxiciteit werd geclassificeerd conform de ‘Common Terminology Criteria for Adverse Events’, versie 4, 2009.⁸ Na ontslag werd de sterfte op dag 100 geëvalueerd en tevens werd de meest recente follow-updatum van het poliklinisch consult of de overlijdensdatum geregistreerd. In geval van overlijden werd de oorzaak van overlijden achterhaald.

Resultaten

Gemiddeld werden er $3,70 \times 10^6/kg$ ($\pm 1,75$) CD34⁺-cellen gereïnfundeerd. Hematologisch herstel met betrekking tot de trombocyten werd bereikt na gemiddeld



Figuur 1. Totale overleving.



Figuur 2. Progressievrije overleving.

12,6 dagen ($>50 \times 10^9/l$), en 18,8 dagen ($>100 \times 10^9/l$), terwijl de neutropene fase gemiddeld 13,0 dagen duurde (zie *Tabel 2*, pagina 343). Tijdens een gemiddelde opnameduur van $17 \pm 7,4$ dagen was er bij 15 (63%) patiënten sprake van niet-hematologische toxiciteit, waarbij in 50% van de gevallen sprake was van toxiciteit graad 3 of 4, grotendeels mucositis met al dan niet indicatie voor sondevoeding (zie *Tabel 2*). Eén (4%) patiënt kwam te overlijden tijdens opname ten gevolge van een ernstige pneumonie na aspiratie. Tijdens de eerste 100 dagen na de auto-SCT overleed een tweede patiënt aan een sepsis zonder duidelijke oorzaak.

Na 3 jaar was 83% van de patiënten ($n=20$) nog in leven. Na 5 jaar follow-up was de totale mediane overleving nog niet bereikt; 19 (79%) patiënten waren nog in leven (zie *Figuur 1*). Na de auto-SCT werd een PR bereikt bij 8 (33%), VGPR bij 2 (8%) en CR bij 13 (54%) patiënten. Gedurende de langetermijnfollow-up ontwikkelden 11 (46%) patiënten een recidief MM. De mediane progressievrije overleving was 2,3 jaar (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,0-3,7 jaren). Na een follow-up van 3 en 5 jaar hadden respectievelijk 63% en 54% van de patiënten ($n=15$ en $n=13$) nog geen progressie vertoond.

Discussie

In dit artikel beschrijven wij de resultaten van auto-SCT bij patiënten met MM die op het moment van transplantatie 65 jaar of ouder waren. Ons onderzoek laat zien dat auto-SCT ook bij oudere patiënten veilig en effectief is. Deze resultaten komen overeen met eerder onderzoek, waaruit bleek dat het complicatierisico bij

ouderen niet hoger lijkt te zijn dan dat bij patiënten <65 jaar die eenzelfde behandeling ondergaan. Het maken van een adequate inschatting op basis van intercollegiaal overleg met inachtneming van de algehele conditie en comorbiditeit alvorens een behandelingschema te starten is van groot belang en lijkt in onze studie adequaat, hoewel strikte criteria niet werden gehanteerd. Het is voorstelbaar dat bij gebruik van valide criteria het aantal geschikte patiënten groter zou kunnen zijn. Opgemerkt dient te worden dat in de huidige studie alleen patiënten zijn geïncludeerd die aan auto-SCT toe kwamen, echter het aantal patiënten dat hier niet aan toe kwam is onbekend. Dit resulteert in een bias ten voordele van de patiënten die een auto-SCT ondergingen met betrekking tot de langetermijntoekomst.

De basiskarakteristieken van onze studiepopulatie en de resultaten met betrekking tot de uitkomsten in het St. Antonius Ziekenhuis zijn vergelijkbaar met die van een recente studie.³ In een retrospectieve analyse vergeleken Muta et al. 25 patiënten met MM die een auto-SCT hebben ondergaan op de leeftijd van 65-76 jaar, met 63 patiënten in de leeftijd van 51-64 jaar ten tijde van auto-SCT. Daarnaast geven de auteurs een samenvatting van alle tot nu toe gepubliceerde studies met betrekking tot auto-SCT bij MM-patiënten ≥ 65 jaar. De studiepopulaties zijn in grote lijnen vergelijkbaar met onze populatie, waarbij ongeveer 80% een ECOG-score van 0-1 heeft ten tijde van de auto-SCT. De meerderheid had een ISS-score van I-II.³ Op basis van de huidige beschikbare literatuur lijken met name cardiale status, verhoogd CRP, anemie, nierfunctiestoornissen, ECOG-score

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Ruim tweederde van de patiënten is ouder dan 65 jaar ten tijde van de diagnosestelling 'multipel myeloom'.
2. Op dit moment wordt, zowel in nationale als internationale richtlijnen, de mogelijkheid van autologe stamceltransplantatie (auto-SCT) ter behandeling van multipel myeloom bij patiënten ≥ 65 jaar niet benoemd.
3. De huidige studie laat in overeenstemming met de beschikbare literatuur op dit moment zien dat auto-SCT ter behandeling van multipel myeloom bij patiënten ≥ 65 jaar zowel effectief als veilig is.

en ISS-score prognostisch van belang, hoewel prospectieve studies nodig zijn om dit verder te evalueren.^{2,3}

Het optreden van niet-hematologische toxiciteit (NHT) na auto-SCT is één van de belangrijkste voorspellers van de prognose. In de huidige studie ontwikkelden 12 patiënten (50%) een graad 3-4-NHT, met name op basis van matig-ernstige mucositis. In de studie van Muta et al. is er bij maar liefst 84% van de patiënten sprake van een graad 3-4-NHT, waaronder met name mucositis.³ Het responspercentage van 62% in onze studie (CR/VGPR) is volledig in lijn met de studie van Muta et al. Belangrijk te vermelden is echter dat in de huidige studie CR werd bereikt bij 54%, terwijl dit in de studie van Muta et al. slechts 12% is. Onze gegevens met betrekking tot het responspercentage lijken ten minste vergelijkbaar met de bevindingen van eerdere studies verricht door Palumbo et al., Jantunen et al. en Kumar et al., welke alle een responspercentage (CR) tussen 42-46% beschrijven.⁹⁻¹¹ In de huidige studie ontwikkelden gedurende een mediane follow-up van 33 maanden 11 (46%) patiënten een recidief danwel progressie van het MM, zowel met als zonder behandelingsindicatie. Muta et al. beschrijven een recidiefpercentage van 8%, echter daarnaast hebben maar liefst 52% van de patiënten progressie van de ziekte.³ In de studie van Muta et al. en alle andere studies die werden geïncludeerd in de samenvattende analyse van Muta et al. vermeldden alle een mediane OS. Aangezien in deze studie een mediane OS niet werd bereikt, is een goede vergelijking met betrekking tot mediane OS niet goed mogelijk. Muta et al. vermeldden echter een totaal overlevingspercentage van 81% op 3 jaar follow-up, hetgeen in de huidige studie vergelijkbare resultaten opleverden met een totaal overlevingspercentage van 83% op 3 jaar follow-up.

Onze studie vermeldt een mediane PFS van 2,3 jaar, die vergelijkbaar is met de mediane PFS-range van 1,3-2,8 jaar zoals is beschreven in de samenvattende analyse van Muta et al.

Redenen voor deze mediane PFS-range zijn onder andere de verschillen in ziektestadia en comorbiditeit van de patiëntcohorten en de diversiteit in voorbehandeling met chemotherapie voorafgaand aan het traject met auto-SCT. In 2011 stelde het 'European Myeloma Network' voor dat aandacht wordt gegeven aan gepersonaliseerde behandeling van MM bij oudere patiënten, rekening houdend met leeftijd en kwetsbaarheid.² Hierin komt naar voren dat MM-patiënten van ≥ 65 jaar in het algemeen als ongeschikt voor auto-SCT worden gezien in verband met de intensiteit van de behandeling. Wel wordt benoemd dat uit studies is gebleken dat zelfs bij patiënten > 70 jaar een auto-SCT succesvol kan zijn, eventueel met aangepaste dosering melfalan. In de conclusie van het rapport wordt aangegeven dat in de behandeling van MM leeftijd niet mag gelden als enige criterium, maar dat moet worden gekeken naar de algehele fysieke conditie en de aanwezigheid van comorbiditeit om zo de behandelingsmogelijkheden te overwegen. Als suggestie voor aanvullend onderzoek wordt genoemd een bepaling van de cardiale conditie, long-, lever- en nierfunctie en de aanwezigheid van polyneuropathie. Er zijn geen gevalideerde criteria voorhanden waarmee de kwetsbaarheid van ouderen voorafgaand aan de behandeling betrouwbaar kan worden ingeschat.

De in 2012 gepubliceerde richtlijn 'Behandeling multipel myeloom' adviseert bij patiënten < 65 jaar een auto-SCT na HDM als standaardbehandelschema aan.¹ Daarnaast wordt voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een auto-SCT op de leeftijd van ≥ 65 jaar een aanbeveling voor behandeling gegeven. Dit betreft echter alleen chemotherapie. De mogelijkheid van een auto-SCT bij patiënten ouder dan 65 jaar wordt niet benoemd.

Conclusie

De resultaten van deze studie laten zien dat bij de behandeling van MM bij patiënten ≥ 65 jaar auto-SCT een veilige en effectieve behandeling is. Het maken van een

adequate inschatting van de algehele fysieke conditie en comorbiditeit voor het starten van een behandelingschema (op basis van intercollegiaal overleg) is van groot belang, hoewel een gevalideerde methode hiervoor ontbreekt. Onze goede resultaten suggereren dat de leeftijdsgrens voor auto-SCT bij de behandeling van MM-patiënten in toekomstige richtlijnen zou kunnen worden aangepast

Dankwoord

Prof. dr. H.M. Lokhorst bedanken wij voor zijn kritische commentaar op het manuscript.

Referenties

1. Zweegman S, Lokhorst HM, Levin MD, et al. Richtlijn behandeling multipel myeloom 2012. *Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:300-20.
2. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118(17):4519-29.
3. Muta T, Miyamoto T, Fujisaki T, et al. Evaluation of the feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Intern Med* 2013;52:63-70.
4. Palumbo A, Triolo S, Argentino C, et al. Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood* 1999;94:1249-53.
5. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematology* 2001;114:600-7.
6. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
7. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International myeloma working group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
8. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0, May 28, 2009.
9. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70 years: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004;104:3052-7.
10. Jantunen E, Kuitinen T, Penttilä K, et al. High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (>= or 65 years) myeloma patients; comparison with younger patients treated on the same protocol. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:917-22.
11. Kumar SK, Dingli D, Lacy MQ, et al. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: results from a matched pair analyses. *Am J Hematol* 2008;83:614-7.

Ontvangen 9 januari 2014, geaccepteerd 26 mei 2014.