

# De klinische relevantie en aanpak van MGUS en MGUS-gerelateerde ziekten: aanbevelingen van het 'European Myeloma Network'

The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network

N.W.C.J. van de Donk<sup>1</sup>, A. Palumbo<sup>2</sup>, H.E. Johnsen<sup>3</sup>, M. Engelhardt<sup>4</sup>, F. Gay<sup>2</sup>, H. Gregersen<sup>3</sup>, R. Hajek<sup>5</sup>, M. Kleber<sup>4</sup>, H. Ludwig<sup>6</sup>, G. Morgan<sup>7</sup>, P. Musto<sup>8</sup>, T. Plesner<sup>9</sup>, O. Sezer<sup>10</sup>, E. Terpos<sup>11</sup>, A. Waage<sup>12</sup>, S. Zweegman<sup>1</sup>, H. Einsele<sup>13</sup>, P. Sonneveld<sup>14</sup> en H.M. Lokhorst<sup>1</sup>, namens het 'European Myeloma Network'

## Samenvatting

'Monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS) is een van de meest voorkomende premaligne afwijkingen. IgG- en IgA-MGUS zijn voorlopers van multipel myeloom, lichte-keten-MGUS van lichte-keten multipel myeloom en IgM-MGUS van de ziekte van Waldenström en andere lymfoproliferatieve ziekten. Het aantal klonale cellen en ook verschillende biologische karakteristieken zijn voorspellend voor maligne transformatie van MGUS. Verder dragen veranderingen in het beenmergmicro-

milieu bij aan een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombose, infecties, osteoporose en botbreuken. Verder kan de kleine kloon soms verantwoordelijk zijn voor ernstige orgaanaantasting door depositie van het M-proteïne in weefsels of door auto-antistofactiviteit. In dit artikel beschrijven we het klinisch belang van MGUS en geven we tevens aanbevelingen betreffende diagnostiek en follow-up van patiënten met MGUS. Deze aanbevelingen zijn eerder in *Haematologica* gepubliceerd.<sup>1</sup> (*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:302-17)

## Summary

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is one of the most common premalignant disorders. IgG and IgA MGUS are precursor conditions of multiple myeloma, light-chain MGUS of light-chain multiple myeloma, and IgM MGUS of Waldenström's macro-

globulinemia and other lymphoproliferative disorders. Clonal burden, as well as several biological characteristics, are helpful in predicting risk of progression of MGUS to symptomatic disease. Furthermore, alterations in the bone marrow microenvironment of MGUS patients

<sup>1</sup>afdeling Hematologie, VU medisch centrum, <sup>2</sup>Divisione di Ematologia dell'Università di Torino, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Turin, Italië, <sup>3</sup>Department of Hematology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denemarken, <sup>4</sup>Department of Hematology and Oncology, University of Freiburg Medical Center, Freiburg, Duitsland, <sup>5</sup>Department of Haemato-oncology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Tsjechië, <sup>6</sup>Department of Medicine I, Wilhelminenspital Wien, Wenen, Oostenrijk, <sup>7</sup>Institute of Cancer Research, Royal Marsden Hospital, Londen, Verenigd Koninkrijk, <sup>8</sup>Scientific Direction, Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Rionero in Vulture, Italië, <sup>9</sup>Department of hematology, Vejle Hospital, Vejle, Denemarken, <sup>10</sup>Department of Hematology, Memorial Hospital, Istanbul, Turkije, <sup>11</sup>Department of Clinical Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athene, Griekenland, <sup>12</sup>Department of Hematology, St. Olavs Hospital, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Noorwegen, <sup>13</sup>Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Duitsland, <sup>14</sup>afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. N.W.C.J. van de Donk, afdeling Hematologie, PK2 BRUG 018, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: n.vandedonk@vumc.nl

**Trefwoorden:** diagnostiek, follow-up, geassocieerde afwijkingen, MGUS, prognose, progressie

**Keywords:** associated disorders, diagnosis, follow up, MGUS, prognosis, progression

result in an increased risk of venous and arterial thrombosis, infections, osteoporosis, and bone fractures. In addition, the small clone may occasionally be responsible for severe organ damage through the production of a M-protein, which has autoantibody activity or deposits

in tissues. In this review, we provide an overview of the clinical relevance of MGUS. We also give general recommendations of how to diagnose and manage patients with MGUS. These recommendations were recently published in *Haematologica*.<sup>1</sup>

### Inleiding

‘Monoclonal gammopathy of undetermined significance’ (MGUS) is een van de meest voorkomende premaligne afwijkingen en treedt op bij ongeveer 3,5% van de mensen ouder dan 50 jaar.<sup>2-4</sup> IgG- en IgA-MGUS worden gedefinieerd door de aanwezigheid van een M-proteïne <30 g/l, plasmacelpercentage in beenmerg <10% en de afwezigheid van symptomen die zijn gerelateerd aan multipel myeloom (MM; hypercalciëmie, nierinsufficiëntie, anemie, of botlaesies) of andere lymfoproliferatieve afwijkingen zoals morbus Waldenström (MW), AL-amyloidose, chronische lymfatische leukemie (CLL) of B-cellymfoom.<sup>4,5</sup> Voor IgM-MGUS zijn er 2 definities die enigszins van elkaar verschillen. In de ‘Second International Workshop on Waldenström’s macroglobulinemia’ heeft een consensuspanel IgM-MGUS gedefinieerd als aanwezigheid van een IgM-M-proteïne (ongeacht de hoogte van de IgM-M-proteïne) zonder de aanwezigheid in het beenmerg van een lymfoplasmacytair lymfoom.<sup>6</sup> De ‘Mayo Clinic’-criteria voor IgM-MGUS vereisen <10% beenmergbetrokkenheid en een IgM-M-proteïne <30 g/l (zie *Tabel 1*).<sup>7</sup> Gemiddeld genomen zal 1% van de MGUS-patiënten per jaar progressie vertonen naar MM of een andere lymfoproliferatieve ziekte. Patiënten met een IgG- of IgA-MGUS transformeren over het algemeen naar MM en patiënten met IgM-MGUS naar MW of een andere lymfoproliferatieve ziekte (zie *Figuur 1*, pagina 305).<sup>8</sup> Lichte-keten-MGUS is de voorloper van lichte-keten-MM.<sup>2,9,10</sup> Het wordt gedefinieerd als een abnormale  $\kappa/\lambda$ -vrije lichte-ketenratio (‘free-light chain’; FLC), toename in de concentratie van de betrokken lichte keten en afwezigheid van zware ketens in serum door middel van immunofixatie.<sup>2</sup> Bij nierziekten en polyklonale B-cel-activatie kan er een toename zijn van  $\kappa$ - en  $\lambda$ -lichte-ketens, maar met behoud van een normale FLC-ratio. Lichte-keten-MGUS heeft een prevalentie van ~0,7-0,8% bij personen van 50 jaar of ouder.<sup>2,3</sup> ‘Smoldering’ MM (SMM) is een premaligne conditie met een hogere tumorload en grotere kans op progressie dan MGUS (zie *Tabel 1*). ‘Smoldering’ MW en idiopathische Bence-Jones-proteïnurie zijn de equivalenten van SMM in IgM en lichte-ketengammopathieën (zie *Tabel 1*).

Het belang van MGUS is niet alleen gelegen in het feit dat het kan transformeren naar een hematologische maligniteit, maar de kleine kloon kan ook verantwoordelijk zijn voor ernstige orgaanaantasting door de productie van een toxisch M-proteïne met auto-antistofactiviteit of met zodanige eigenschappen dat het neerslaat in weefsels. Verder laten recente studies zien dat de premaligne kloon via veranderingen in het beenmergmicromilieu ook een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombose, infecties en osteoporose geeft. In dit overzichtsartikel wordt het klinisch belang van MGUS besproken. Ook worden er aanbevelingen gedaan voor diagnostiek en follow-up. Dit artikel is een verkorte weergave van een eerder verschenen publicatie in *Haematologica*.<sup>1</sup>

### Klinisch belang van MGUS

#### 1. Regressie

Bij ongeveer 2-5% van de patiënten met MGUS verdwijnt het M-proteïne weer.<sup>5,8,11</sup> De meerderheid van deze patiënten heeft een lage concentratie M-proteïne.<sup>5</sup> Verdwijnen van het M-proteïne wordt vaak waargenomen na stoppen van immuunsuppressie of na de start van de behandeling van een onderliggende auto-immuunziekte of infectie.<sup>5,11,12</sup>

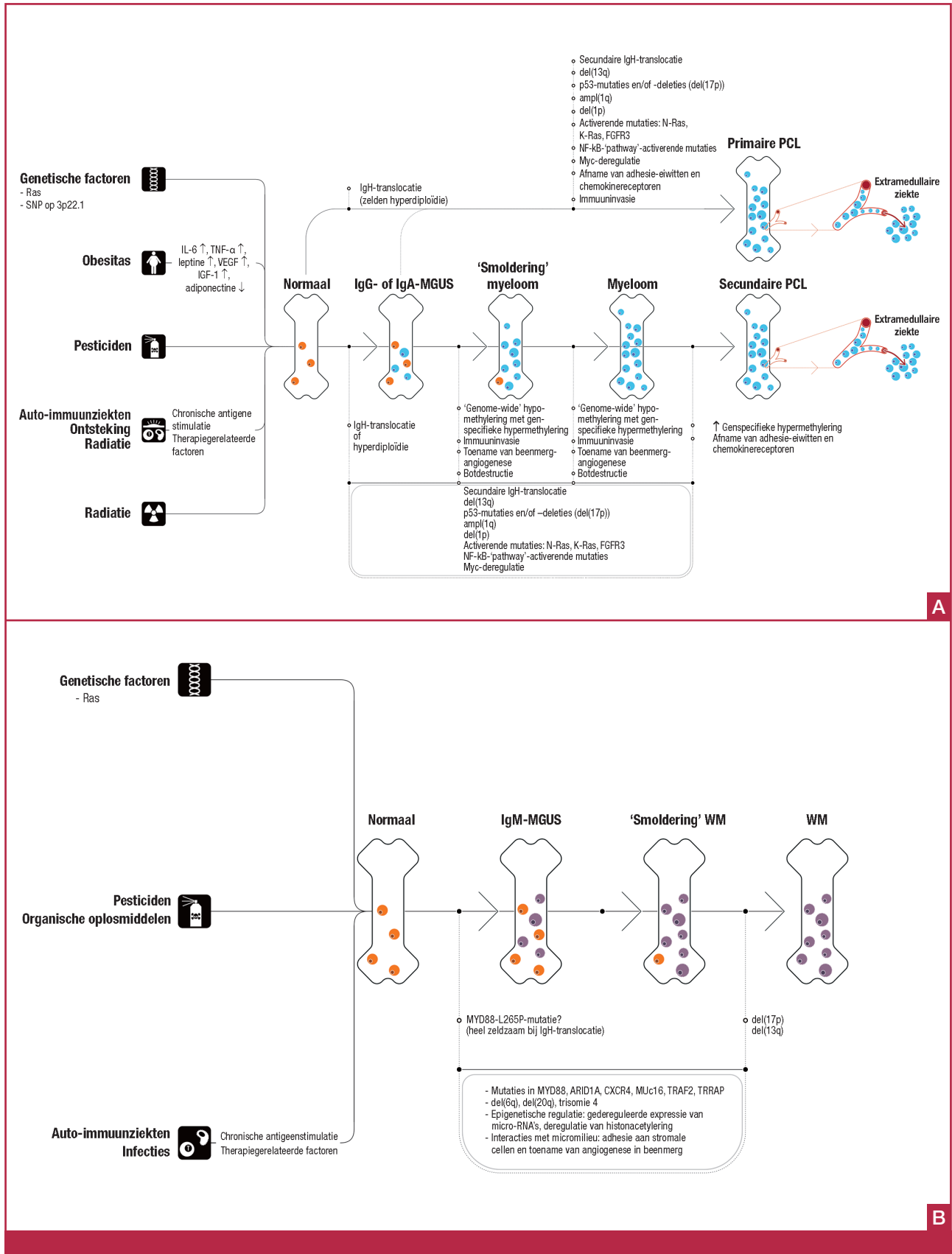
#### 2. Progressie

Analyse van serum dat is afgenomen voorafgaand aan de diagnose MM, laat zien dat MM bijna altijd wordt voorafgegaan door MGUS.<sup>9,10</sup> Het is tot op heden onbekend in hoeverre MW wordt voorafgegaan door IgM-MGUS. Progressie van MGUS naar MM of gerelateerde ziekten treedt op bij ongeveer 1% van de patiënten per jaar.<sup>5,11,13</sup> Dit risico op progressie neemt niet af, zelfs niet na 25 of 30 jaar follow-up. Wel is het natuurlijk zo dat veel MGUS-patiënten oud zijn en uiteindelijk zullen overlijden ten gevolge van ziekten die niet met MGUS samenhangen. Het risico op progressie van lichte-keten-MGUS-patiënten is lager dan het risico bij conventionele MGUS. Slechts 3 van de 133 lichte-keten-MGUS-patiënten toonden progressie naar MM gedurende 1.100 patiëntjaren follow-up (risico op progressie 0,27% per jaar). Deze 3 patiënten

**Tabel 1.** Diagnostische criteria.

	Consensus 'International Myeloma Working Group' (IMWG) voor diagnostische criteria <sup>82</sup> gecombineerd met de 'Mayo Clinic Criteria' <sup>17</sup>	Aanbevelingen van het 'Consensus Panel' van de 'Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia' <sup>6</sup>
<b>non-IgM-MGUS<sup>†</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum M-proteïne &lt;30 g/l en</li> <li>• Klonale beenmergplasmacellen &lt;10% en</li> <li>• Afwezigheid van eindorgaanschade<sup>1,2</sup></li> </ul>	-
<b>IgM-MGUS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum IgM-M-proteïne &lt;30 g/l en</li> <li>• Beenmerg lymfoplasmacytaire infiltratie &lt;10% en</li> <li>• Afwezigheid van eindorgaanschade<sup>2,3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezigheid van IgM-M-proteïne</li> <li>• Afwezigheid van beenmerginfiltratie met een lymfoplasmacytair lymfoom<sup>5</sup></li> <li>• Geen symptomen veroorzaakt door tumorinfiltratie<sup>2,6</sup></li> <li>• Geen symptomen veroorzaakt door IgM<sup>7</sup></li> </ul>
<b>IgM-gerelateerde ziekte</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezigheid van IgM-M-proteïne</li> <li>• Afwezigheid van beenmerginfiltratie met een lymfoplasmacytair lymfoom<sup>5</sup></li> <li>• Geen symptomen veroorzaakt door tumorinfiltratie<sup>2,6</sup></li> <li>• Aanwezigheid van symptomen veroorzaakt door IgM<sup>7</sup></li> </ul>
<b>Lichte-keten-MGUS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormale FLC-ratio (&lt;0,26 of &gt;1,65) en</li> <li>• Toename van de concentratie van de betrokken lichte keten en</li> <li>• Geen immuunglobuline zware-keten-expressie bij immuunfixatie en</li> <li>• Klonale beenmergplasmacellen &lt;10% en</li> <li>• Afwezigheid van eindorgaanschade<sup>1,2</sup></li> </ul>	-
<b>'Smoldering' MM (of asymptomatische MM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum M-proteïne ≥30 g/l en/of</li> <li>• Klonale beenmergplasmacellen ≥10% en</li> <li>• Afwezigheid van eindorgaanschade<sup>1,2</sup></li> </ul>	-
<b>'Smoldering' MW (of asymptomatische MW)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum IgM-M-proteïne ≥30 g/l en/of beenmerg lymfoplasmacytaire infiltratie ≥10% en</li> <li>• Afwezigheid van eindorgaanschade<sup>2,3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezigheid van IgM-M-proteïne</li> <li>• Aanwezigheid van beenmerginfiltratie met een lymfoplasmacytair lymfoom<sup>5</sup></li> <li>• Geen symptomen veroorzaakt door tumorinfiltratie<sup>2,6</sup></li> <li>• Geen symptomen veroorzaakt door IgM<sup>7</sup></li> </ul>
<b>Idiopathische Bence-Jones-proteïnurie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urine M-proteïne ≥500 mg/24 uur en/of klonale beenmergplasmacellen ≥10%</li> <li>• Geen immuunglobuline zware-keten-expressie bij immuunfixatie</li> <li>• Afwezigheid van eindorgaanschade<sup>1,2</sup></li> </ul>	-
<b>Symptomatische MM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezigheid van M-proteïne in serum en/of urine (behalve bij patiënten met non-secretormyeloom) en</li> <li>• Klonale beenmergplasmacellen ≥10% en</li> <li>• Aanwezigheid van eindorgaanschade<sup>1,2</sup></li> </ul>	-
<b>Symptomatische MW</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezigheid van IgM-M-proteïne (ongeacht de concentratie van het M-proteïne) en</li> <li>• Beenmerg lymfoplasmacytaire infiltratie ≥10%<sup>4</sup></li> <li>• Aanwezigheid van eindorgaanschade<sup>2,3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezigheid van IgM-M-proteïne</li> <li>• Aanwezigheid van beenmerginfiltratie met een lymfoplasmacytair lymfoom<sup>5</sup></li> <li>• Aanwezigheid van symptomen veroorzaakt door tumorinfiltratie<sup>2,6</sup></li> <li>• Aanwezigheid van symptomen veroorzaakt door IgM<sup>7</sup></li> </ul>

<sup>1</sup>Eindorgaanschade: hypercalciëmie, nierfunctiestoornis, anemie en lytische botlesies (CRAB) die worden veroorzaakt door de plasmacelkloon. <sup>2</sup>In het bijzonder bij oudere patiënten moeten andere oorzaken worden overwogen zoals vitamine-B12-tekort, foliumzuurtekort, ijzergreep in geval van anemie; primaire hyperparathyroïdie in geval van hypercalciëmie; diabetes en hypertensie in geval van nierfunctiestoornis; metastasen van een solide tumor in geval van lytische bothaarden.<sup>83</sup> <sup>3</sup>Eindorgaanschade: anemie, constitutionele symptomen, hyperviscositeit, lymfadenopathie of hepatosplenomegalie die worden veroorzaakt door de lymfoproliferatieve ziekte. <sup>4</sup>Beenmerg lymfoplasmacytaire infiltratie met kleine lymfocyten met plasmacytoïde of plasmacellulaire differentiatie en een typisch immuunfenotype ('surface' IgM<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD10<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD23<sup>-</sup>) waarbij andere lymfoproliferatieve ziekten, zoals chronische lymfatische leukemie en mantelcellenlymfoom, kunnen worden uitgesloten. <sup>5</sup>Patiënten met duidelijke beenmerginfiltratie met lymfoplasmacytair lymfoom hebben een MW, terwijl patiënten zonder infiltratie een MGUS hebben, maar soms is er mogelijk sprake van beenmerginfiltratie. Deze situatie kan op verschillende manieren ontstaan, waaronder het vaststellen van een klonale B-cel populatie met flowcytometrie of PCR in de afwezigheid van morfologisch bewijs van beenmerginfiltratie. Ook kunnen patiënten een mogelijke beenmerginfiltratie hebben zonder bevestiging met fenotypische onderzoeken. Deze patiënten moeten worden geclassificeerd als hebbende een MGUS totdat er meer gegevens beschikbaar zijn gekomen over deze groep. <sup>6</sup>Symptomen veroorzaakt door tumorinfiltratie: constitutionele symptomen, cytopenie(en) of organomegalie. <sup>7</sup>Symptomen veroorzaakt door het IgM-M-proteïne: symptomatische cryoglobulinemie, amyloïdose of auto-immuunfenomenen zoals perifere neuropathie. <sup>†</sup>Bijna alle patiënten hebben een IgG- of IgA-MGUS. IgD-isotype wordt gevonden in slechts ~0,04-0,1% van alle MGUS-patiënten. IgE-MGUS-patiënten zijn zeer zeldzaam.



**Figuur 1. Model voor de mechanismen die van belang zijn voor de ontwikkeling van MGUS en de progressie van MGUS naar MM of een andere lymfoproliferatieve ziekte. A) IgG- en IgA-MGUS: polyklonale plasmacellen zijn oranje en monoklonale plasmacellen zijn blauw. B) IgM-MGUS: normale B-cellen en plasmacellen zijn oranje en klonale B-cellen en plasmacellen zijn paars.**

**Tabel 2.** Prognostische factoren voor maligne transformatie in MGUS.

	Prognostische factoren voor progressie bij diagnose	Tijdsafhankelijke prognostische factoren voor progressie
Tumorload	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M-proteïneconcentratie<sup>5,11,13-16,18-24,32</sup></li> <li>• Beenmergplasmacelpercentage<sup>11,13-17</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressieve toename van het M-proteïne<sup>15,31</sup></li> </ul>
Verhouding klonale en niet-klonale plasmacellen (suppressie van polyklonale plasmacellen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥95% aberrante beenmergplasmacellen<sup>14,31</sup></li> <li>• Polyklonale serum immuunglobuline-verlaging<sup>11,14,22,24,32</sup></li> </ul>	-
Biologische karakteristieken van de plasmacelkloon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-IgG-isotype<sup>5,11,15,18,19,21,22,25,32</sup></li> <li>• Lichte-ketenproductie<sup>11,14,18,24,26</sup></li> <li>• Cytogenetische abnormaliteiten<sup>29</sup></li> <li>• DNA-aneuploidie<sup>14</sup></li> <li>• Toegenomen botresorptie in botbiopt<sup>28</sup></li> <li>• Risicoscore op basis van genexpressieprofiel<sup>30</sup></li> <li>• Aanwezigheid van klonale B-cellen in bloed<sup>27</sup></li> <li>• Aanwezigheid van circulerende plasmacellen<sup>21</sup></li> <li>• Klonale heterogeniteit<sup>29</sup></li> </ul>	-
Karakteristieken verkregen met beeldvorming	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezigheid van focale laesies op MRI<sup>23,30,33</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ontwikkeling van focale laesies op MRI of PET-CT<sup>33</sup></li> </ul>

ontwikkelde allemaal lichte-keten-MM.<sup>2</sup> In een Duitse studie had geen van de 34 lichte-keten-MGUS-patiënten progressie naar een maligniteit gedurende een mediane follow-up van 5 jaar.<sup>3</sup> Het is niet uitgesloten dat een klein deel van de lichte-keten-MGUS-patiënten geen klonale ziekte heeft, maar een verhoging van de lichte keten ten gevolge van een nierfunctiestoornis of polyklonale activatie.<sup>2</sup>

*Voorspellers van maligne transformatie in MGUS*

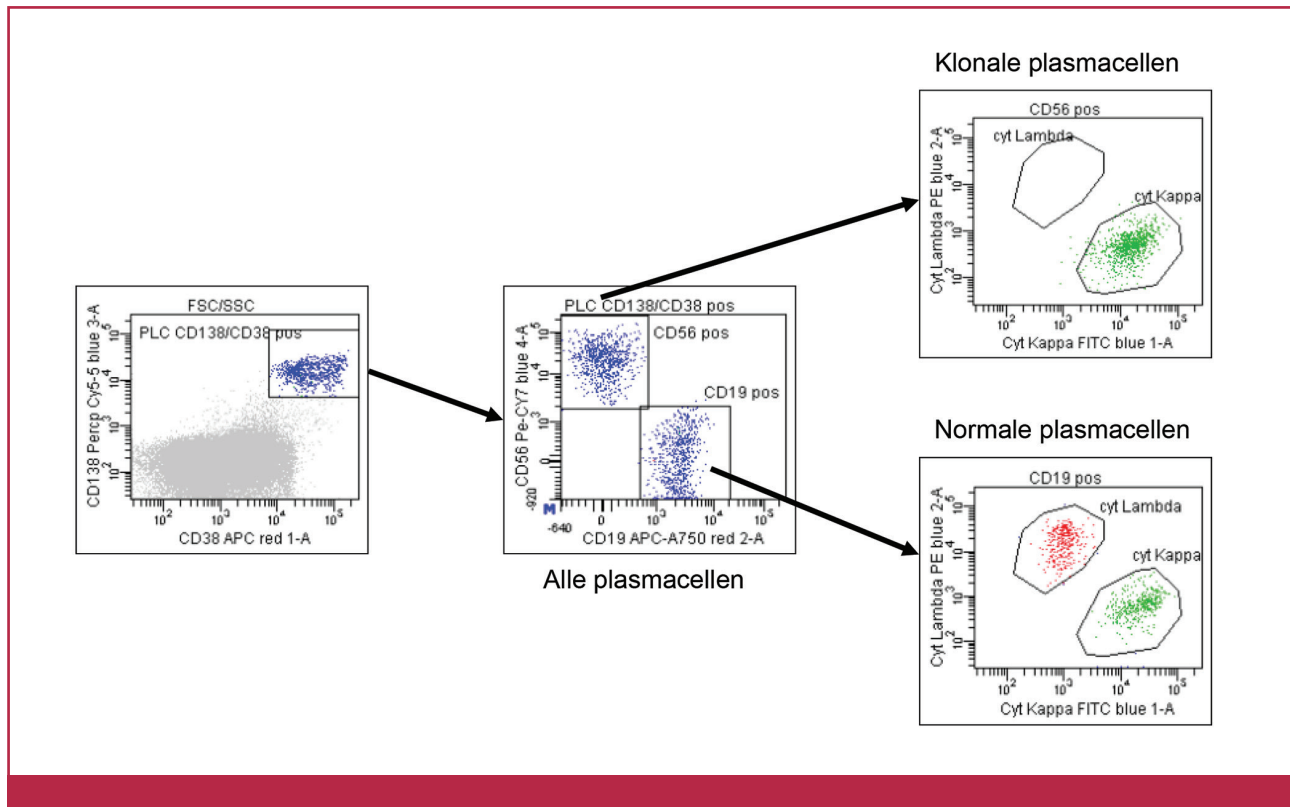
Bepaalde karakteristieken bij diagnose, maar ook factoren die de dynamiek van de kloon weerspiegelen, kunnen helpen bij het voorspellen van het risico op progressie van de individuele patiënt (zie *Tabel 2*) en daarmee ook bij het bepalen van de intensiteit van de follow-up. Beenmergplasmacelpercentage en hoogte van M-proteïne zijn beide een maat voor de grootte van de kloon en zijn beide belangrijke risicofactoren voor maligne transformatie van MGUS.<sup>5,11,13-24</sup> Verder lieten Rosinol et al. zien dat wanneer er een progressieve toename is van het M-proteïne ('evolving' MGUS), dit ook een groter risico op progressie met zich meebrengt.<sup>15</sup>

Biologische karakteristieken van de kloon hebben ook voorspellende waarde voor conventionele MGUS. Zo hebben patiënten met IgA- of IgM-zware-keten een groter risico dan IgG-MGUS.<sup>5,11,15,18,19,21,22,25</sup> Ook een abnormale FLC-ratio of aanwezigheid van Bence-Jones-proteïnurie

voorspelt voor maligne transformatie.<sup>11,14,18,24,26</sup> Andere biologische karakteristieken met voorspellende waarde zijn detectie van circulerende klonale B-cellen of plasmacellen, toegenomen botresorptie in het botbiopt, klonale heterogeniteit, DNA-aneuploidie gemeten met flowcytometrie en abnormale metafase cytogenetica.<sup>14,21,27-29</sup> Het genexpressieprofiel van gezuiverde plasmacellen heeft ook prognostische waarde.<sup>30</sup> Op dit moment is het onbekend of specifieke chromosomale afwijkingen maligne transformatie van MGUS kunnen voorspellen of niet. Verder hebben patiënten met een afname van polyklonale (normale) plasmacellen een hoger risico op progressie (kan worden gemeten met flowcytometrie) (zie *Figuur 2*, pagina 307).<sup>14,31</sup> Dit verklaart ook dat lage concentraties van polyklonale immuunglobulines predictieve waarde hebben.<sup>11,14,22,24,32</sup> Ook bepaalde beeldvormingsbevindingen hebben prognostische waarde. Aanwezigheid van focale laesies op MRI bij diagnose of ontwikkeling van focale laesies tijdens follow-up op MRI of PET-CT voorspelt voor een grotere kans op progressie naar symptomatisch MM.<sup>23,30,33</sup> Er is echter veel discussie over de vraag of patiënten met focale laesies op de MRI niet sowieso zouden moeten worden geclassificeerd als hebbende een symptomatisch myeloom (met behandelindicatie).

Er is momenteel geen bewijs dat extrinsieke factoren het risico op progressie moduleren. Zo lijkt er bijvoorbeeld





**Figuur 2. Immuunfenotypering van klonale plasmacellen in MGUS.** In het beenmerg van MGUS-patiënten zijn er zowel normale als klonale plasmacellen. Het mediane percentage van klonale plasmacellen is ~40-73% in MGUS, 97% in SMM en >99% in MM. Representatieve dot-plots van een MGUS-patiënt laten zien dat het totale percentage CD38<sup>+</sup> en CD138<sup>+</sup> beenmergplasmacellen 0,74% is. Van deze plasmacellen is 48% polykloonaal (CD56<sup>-</sup> en CD19<sup>+</sup>) en 52% is klonaal (CD56<sup>+</sup>, CD19<sup>-</sup> en cytoplasmatisch kapp<sup>+</sup>).

geen effect te zijn van immuunsuppressieve middelen op het risico van progressie.<sup>34</sup>

Wanneer IgM-MGUS als aparte entiteit wordt geanalyseerd, dan is het gemiddelde risico op progressie ongeveer 1,5% per jaar.<sup>8</sup> In een studie waren de hoogte van het M-proteïne en de albumineconcentratie onafhankelijke voorspellers voor progressie, terwijl in een andere studie M-proteïneconcentratie, hemoglobine en geslacht onafhankelijke voorspellers waren.<sup>8,35</sup> IgM-MGUS en IgM-gerelateerde ziekten (die worden gekarakteriseerd door de aanwezigheid van specifieke eigenschappen van het M-proteïne zonder aanwijzingen voor onderliggend lymfoom) hebben een vergelijkbaar risico op transformatie naar een lymfoïde maligniteit.<sup>36</sup>

Tot nu toe zijn er geen prognostische factoren gevonden voor lichte-keten-MGUS. Het is dus onbekend of een hogere concentratie van de aangedane lichte keten gepaard gaat met een grotere kans op progressie.

#### Voorspellende modellen

Rajkumar et al. hebben een model gemaakt dat het risico

op progressie voorspelt op basis van 3 factoren: M-proteïneconcentratie  $\geq 15$  g/l, type M-proteïne (non-IgG) en de aanwezigheid van een abnormale FLC-ratio.<sup>18</sup> Het absolute risico op progressie na 20 jaar was 5% voor patiënten zonder risicofactoren (laag risico), maar stijgt naar 21%, 37% en 58% voor patiënten met 1 (laag-intermediair risico), 2 (hoog-intermediair risico) of 3 risicofactoren (hoog risico) (zie Tabel 3). Een ander model is geconstrueerd door Perez-Persona et al., waarbij het risico wordt bepaald door het percentage abnormale (klonale) plasmacellen en DNA-aneuploidie, beide bepaald met flowcytometrie.<sup>14</sup> Ook een combinatie van het percentage abnormale plasmacellen met de aanwezigheid van een oplopend M-proteïne geeft een model waarin 3 verschillende risicogroepen worden gekarakteriseerd (zie Tabel 3).<sup>31</sup>

### 3. Secundaire MGUS

In het beloop van MM kunnen nieuwe monoklonale gammopathieën ontstaan met een isotype dat verschilt van het isotype van de oorspronkelijke ziekte. Een dergelijk nieuw M-proteïne wordt een secundaire MGUS

**Tabel 3.** Risico op progressie in MGUS.

Aantal risico-factoren	Rajkumar et al. (n=1.148) <sup>18</sup> - Serum M-proteïne ≥15 g/l - Non-IgG-subtype - Abnormale FLC-ratio		Perez-Persona et al. (n=276) <sup>14</sup> - ≥95% aberrante beenmerg-plasmacellen - DNA-aneuploidie		Perez-Persona et al. (n=311) <sup>31</sup> - ≥95% aberrante beenmerg-plasmacellen - 'Evolving' MGUS*	
	Risico op progressie na 20 jaar	% van totaal	Risico op progressie na 5 jaar	% van totaal	Risico op progressie na 7 jaar	% van totaal
0	5%	39%	2%	46%	2%	49%
1	21%	37%	10%	48%	16%	45%
2	37%	20%	46%	6%	72%	6%
3	58%	5%	-	-	-	-

\*'Evolving' MGUS wordt gedefinieerd als toename van het M-proteïne met minstens 10% binnen 3 jaar, in 2 metingen die minstens 1 maand qua datum van elkaar moeten verschillen.

genoemd en treedt op bij 10-73% van de MM-patiënten na autologe stamceltransplantatie en bij 1,6-33% van de patiënten die niet werd getransplanteerd.<sup>37-45</sup> Hematologen moeten zich bewust zijn dat secundaire MGUS geen recidief betekent van de originele ziekte of dat zich een tweede maligniteit aan het ontwikkelen is, om zo onnodige behandeling te voorkomen. Oligoklonale immuunrestitutie na myeloablatieve conditionering en een verstoorde T-celregulatie van de B-celproliferatie na autologe stamceltransplantatie zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor de ontwikkeling van secundaire MGUS.

MM-patiënten die een secundaire MGUS ontwikkelen hebben een betere kwaliteit van hun respons.<sup>40,42,44,45</sup> Dit kan verklaren dat de overleving van MM-patiënten die geen transplantatie ondergingen beter is indien ze een secundaire MGUS ontwikkelden.<sup>37</sup> Na autologe stamceltransplantatie werd dit overlevingsvoordeel gevonden in een aantal studies, maar in andere studies niet.<sup>37-44</sup>

Ook na allogene stamceltransplantatie is secundaire MGUS beschreven. Myeloablatieve conditionering, CMV-infecties en GVHD zijn geassocieerd met een hogere incidentie van monoklonale of oligoklonale banden.<sup>46</sup>

#### 4. MGUS-geassocieerde condities zonder directe relatie met het M-proteïne

MGUS wordt vaak gevonden in de diagnostische work-up van een bepaalde ziekte. Omdat MGUS een hoge prevalentie heeft en serum-elektroforese wordt gedaan bij patiënten met bepaalde symptomen, is het vaak erg lastig

om echte oorzakelijke associaties te onderscheiden van het toevallig samengaan van de afwijkingen.<sup>47</sup>

In deze sectie worden afwijkingen beschreven waarvan een causale relatie bestaat met MGUS, waarschijnlijk door veranderingen in het beenmergmicromilieu veroorzaakt door de plasmacelkloon, zoals afname van normale plasmacellen en activatie van osteoclasten. Maar het kan zeker niet worden uitgesloten dat een deel van het toegenomen risico voor deze afwijkingen wordt verklaard door de aanwezigheid van andere stoornissen die vaak voorkomen bij personen die worden getest voor de aanwezigheid van een monoklonale gammopathie.

#### Infecties

MGUS-patiënten hebben een ongeveer tweemaal toegenomen risico op bacteriële en virale infecties in vergelijking tot gezonde controles.<sup>48,49</sup> Dit kan worden verklaard door lage concentraties immuunglobulines bij ~25% van de MGUS-patiënten.<sup>4,5,11,14,19,22,50,51</sup> Ook hebben MGUS-patiënten minder CD4<sup>+</sup>- en CD8<sup>+</sup>-T-cellen vergeleken met gezonde controles.<sup>27</sup>

#### Osteoporose

MGUS-patiënten hebben een toegenomen risico op osteoporose en botbreuken (axiaal > distaal).<sup>47,52-56</sup> Omgekeerd komt MGUS vaak voor bij patiënten met osteoporose (3,6%), terwijl dit 2% is bij patiënten zonder osteoporose.<sup>57</sup> Het voorkomen van MGUS is nog hoger bij patiënten die zich presenteren met een acute osteoporotische

wervelfractuur (15%).<sup>58</sup> Het risico op maligne transformatie was niet verschillend tussen patiënten met en zonder een fractuur.<sup>55</sup> Het is belangrijk om bij patiënten met osteoporose of botbreuken een eventueel onderliggend MM uit te sluiten door laagdrempelig beeldvorming en beenmergonderzoek te verrichten (zie 'Diagnostiek').

MGUS-patiënten hebben reeds een veranderde botmicrostructuur in vergelijking met gezonde controles.<sup>53</sup> Ook laten studies zien dat markers voor botaanmaak bij MGUS verlaagd zijn, terwijl markers voor botresorptie verhoogd zijn.<sup>59-61</sup> Dit kan worden verklaard door verhoogde concentraties van de Wnt-signaleringsremmer DKK1, wat leidt tot minder botaanmaak, gecombineerd met toegenomen hoeveelheden van MIP-1 $\alpha$  en een verhoogde RANKL/OPG-ratio die resulteren in een verhoogde botresorptie.<sup>53,59</sup>

### Maligniteiten

MGUS-patiënten hebben een ~2-8 keer verhoogd risico op de ontwikkeling van een myeloïde maligniteit zoals een myelodysplastisch syndroom (MDS), acute myeloïde leukemie en polycythemia vera.<sup>62,63</sup> Risicofactoren zijn IgG/IgA-isotype en M-proteïne > 15 g/l.<sup>62,63</sup> Veranderingen in het beenmergmicromilieu kunnen een rol spelen bij de ontwikkeling van myeloïde maligniteiten.

Patiënten met MGUS hebben ook een ongeveer 1,5 keer verhoogd risico op het krijgen van een niet-hematologische maligniteit.<sup>62,64</sup> Dit kan deels worden verklaard door een goede follow-up van MGUS-patiënten die resulteert in een vroegere detectie van kanker. Ook kan deze associatie worden verklaard door het hoge gebruik van serum-elektroforese bij patiënten die ervan worden verdacht een onderliggende maligniteit te hebben.<sup>62,64</sup> Ten slotte is het interessant om te vermelden dat eerstegraadsverwanten van MGUS- en MM-patiënten ook een licht verhoogd risico (~10%) hebben om solide tumoren te ontwikkelen.<sup>65,66</sup>

### Trombose

Verskillende studies laten bij MGUS-patiënten een ~2-3 keer verhoogd risico zien op ontwikkeling van veneuze trombose en longembolie.<sup>67-70</sup> Ook oppervlakkige veneuze trombose lijkt geassocieerd te zijn met MGUS.<sup>47</sup> Verder laat een studie zien dat MGUS-patiënten vaker arteriële trombose krijgen (zoals hartinfarct en herseninfarct).<sup>68</sup> Aan de andere kant laten 2 andere studies geen associatie zien tussen MGUS en veneuze/arteriële trombose.<sup>71,72</sup>

Protrombotische veranderingen, zoals toename van FVIII en Von-Willebrandfactor bij MGUS tot vergelijkbare concentraties als bij patiënten met nieuw-gediagnosticeerd MM, kunnen een verklaring zijn voor het verhoogde trombotische risico bij MGUS.<sup>73</sup>

### Overleving

MGUS-patiënten hebben een slechtere overleving dan de algemene populatie.<sup>5,19,48,51</sup> De mediane overleving van MGUS-patiënten in een groot cohort was 8,1 jaar, terwijl deze 11,8 jaar was voor personen die gematcht waren voor leeftijd en geslacht.<sup>5</sup> De hogere mortaliteit wordt niet alleen verklaard door de ontwikkeling van MM en andere lymfoproliferatieve ziekten, maar ook door een toegenomen risico om te overlijden aan een myeloïde maligniteit, niet-hematologische kankers, bacteriële infecties, hartziekten, leverziekten en nierproblemen.<sup>19,48,51</sup> Dit kan worden verklaard door een combinatie van factoren gerelateerd aan MGUS, maar ook door verhoogd voorkomen van niet-gerelateerde ziekten die hebben geleid tot de work-up die resulteerde in de MGUS-diagnose.<sup>48</sup> Dit betekent ook dat na uitsluiten van MM of een andere lymfoproliferatieve ziekte er aandacht moet zijn voor de aanwezigheid van comorbiditeit die kan bijdragen aan de hogere mortaliteit bij MGUS. Verder kan het niet worden uitgesloten dat het toegenomen risico om te overlijden aan infecties, nierziekten en hartproblemen een reflectie is van de aanwezigheid van een MM, MW, amyloidose of een andere lymfoproliferatieve ziekte in plaats van MGUS.<sup>48</sup>

## 5. M-proteïne-gerelateerde ziekten

Soms is de kleine kloon in MGUS verantwoordelijk voor ernstige orgaanaantasting door de productie van een M-proteïne dat auto-antistofactiviteit heeft (polyneuropathie, auto-immuun hemolytische anemie, ITP, verworven ziekte van Von Willebrand, Schitzler-syndroom en verworven C1-esterase-deficiëntie) of dat neerslaat in weefsels (AL-amyloidose, 'monoclonal immunoglobulin deposition disease' en cryoglobulinemie type 1).<sup>74</sup> De pathogenese van sommige beelden is niet volledig opgehelderd, zoals bij het POEMS-syndroom: zowel het M-proteïne als groeifactoren/cytokines geproduceerd door de kloon kunnen een rol spelen.

### Behandeling van M-proteïne-gerelateerde ziekten

De behandeling van M-proteïne-gerelateerde ziekten is afhankelijk van de ernst van het onderliggende ziektebeeld. In geval van geringe symptomen is 'supportive care' voldoende, maar over het algemeen is therapie gericht op de klonale cellen; de meest effectieve behandeling van een M-proteïne-gerelateerde ziekte. Omdat deze behandeling bijwerkingen met zich meebrengt, moet therapie gericht op de kloon alleen worden gestart indien sprake is van een agressieve ziekte of een ziekte die met ernstige klachten gepaard gaat. Verder is therapie gericht op de kloon alleen gerechtvaardigd indien er



**Tabel 4.** Diagnostische work-up MGUS.

**Anamnese en lichamelijk onderzoek**

Nadruk ligt hier op symptomen en bevindingen die zouden kunnen passen bij MM, MW, AL-amyloidose of een M-proteïne-gerelateerde ziekte

**Bloedonderzoek**

- Compleet bloedbeeld met differentiatie
- Ureum, kreatinine, totaaleiwit, CRP
- LDH, calcium, fosfaat
- Beta-2-microglobuline en albumine
- Serum eiwit-elektroforese, immuunfixatie, serum 'free light chain'-analyse
- Kwantitatieve bepaling van IgG, IgA en IgM

**Urine**

- 24-uursurinecollectie voor elektroforese en immuunfixatie
- 24-uursurine voor totaaleiwit

**Beenmerg<sup>#</sup>**

- Biopsie voor histologie
- Aspiraat voor:
  - Morfologie
  - Immunofenotypering
  - Cytogenetische analyse met FISH\* met bepaling van del(17p13), del(13q), del(1p21), ampl(1q21), t(11;14), t(4;14) en t(14;16) (alleen bij patiënten bij wie een maligne plasmacelziekte wordt vermoed)

**Beeldvorming<sup>#</sup>**

- IgA en IgG: X-skelet †
- IgM: CT-scans hals/thorax/abdomen; onderzoek naar organomegalie en lymfadenopathie
- DEXA: beoordeling van 'bone mineral density', met name indien er andere risicofactoren aanwezig zijn voor osteoporose

**Overige onderzoeken die nuttig kunnen zijn in specifieke situaties**

- Lumbaalpunctie (hoeveelheid cellen, chemie, cytologie, immuunfenotypering): verdenking van leptomeningeale betrokkenheid
- MRI: evaluatie van compressie ruggenmerg of een pijnlijke plek in skelet (verdenking plasmacytoom)
- CT, MRI of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT: verdenking op extramedullaire plasmacytomen
- Onderzoek naar AL-amyloidose
- Bloedingstijd, APTT, PT
- Cryoglobulines, Coombs-test
- Serologische onderzoeken naar HCV: type II cryoglobulinemie
- IgM-anti-MAG-auto-antistoffen: perifere neuropathie
- Serum viscositeit, fundoscopie: symptomen die passen bij hyperviscositeit

\*FISH moet worden verricht op gezuiverde tumorcellen of met gelijktijdige aankleuring van de cytoplasmatische immuunglobulines (clg-FISH).

<sup>#</sup>In geval van patiënten met een IgG-M-proteïne ≤15 g/l, kan worden overwogen om beenmergonderzoek en beeldvorming achterwege te laten indien 1) anamnese en lichamelijk onderzoek geen aanwijzingen voor de aanwezigheid van MM, AL-amyloidose of B-cellymfoom opleveren, en 2) laboratoriumonderzoek (calcium, kreatinine en bloedbeeld) normaal zijn. Verder kan worden overwogen om beeldvorming achterwege te laten in geval van asymptomatische patiënten met een serum IgA-M-proteïne ≤10 g/l. We adviseren ook geen standaard beenmergonderzoek en beeldvorming in geval van asymptomatische patiënten met waarschijnlijk een lichte-keten-MGUS. Beenmergevaluatie en beeldvorming moeten wel worden overwogen bij patiënten met hoge concentraties van de aangedane lichte keten (bijvoorbeeld FLC-ratio >10 of <0,10).

Verder kan beenmergonderzoek en beeldvorming achterwege worden gelaten indien de patiënt een beperkte levensverwachting heeft vanwege hoge leeftijd of aanwezigheid van comorbiditeit. In de overige gevallen adviseren we een beenmergonderzoek en beeldvorming.

† Als alternatief voor X-skelet, kan CT-'whole body' worden overwogen. FISH='fluorescence in situ hybridization', MRI='magnetic resonance imaging', CT='computed tomography', <sup>18</sup>F-FDG-PET='<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography'.

**Tabel 5.** Follow-up op basis van risico op transformatie en levensverwachting.

	Laag risico# MGUS en levensverwachting $\geq 5$ jaar	Niet-laag risico# MGUS en levensverwachting $\geq 5$ jaar	Lichte-keten-MGUS en levensverwachting $\geq 5$ jaar	MGUS en levensverwachting $< 5$ jaar
Follow-up	Na 6 maanden, en als stabiel dan iedere 1-2 jaar of geen verdere follow-up, maar aanvullend onderzoek alleen in geval van klachten die passen bij progressie	Na 6 maanden, en daarna ieder jaar	Na 6 maanden, en daarna ieder jaar	Geen verdere follow-up, maar aanvullend onderzoek alleen in geval van klachten die passen bij progressie

Deze criteria zijn deels gebaseerd op de 'International Myeloma Working Group' (IMWG)-criteria met een aantal aanpassingen.<sup>82</sup>

#Risico op progressie wordt voorspeld met behulp van de 'Mayo Clinic'-risicoscore.<sup>18</sup> Laag risico wordt gedefinieerd als IgG-isotype, M-proteïne  $< 15$  g/l en normale FLC-ratio. Het risico op transformatie na 20 jaar voor patiënten met laag risico, laag-intermediair risico (1 risicofactor aanwezig), hoog-intermediair risico (2 risicofactoren) en hoog risico (3 risicofactoren) is respectievelijk 5%, 21%, 37%, en 58%.<sup>18</sup>

Follow-up bestaat uit anamnese, lichamelijk onderzoek (nadruk op symptomen en afwijkingen die kunnen passen bij progressie van MGUS naar MM, MW, AL-amyloïdose of een M-proteïne-gerelateerde ziekte) en laboratoriumonderzoek (concentratie M-proteïne, bloedbeeld, kreatinine en calcium). In geval van een abnormale FLC-ratio met verhoging van de aangedane lichte keten, dient ook NT-pro-BNP en albumine in de urine te worden vervolgd gedurende de follow-up om door lichte ketens veroorzaakte orgaanschade op te sporen. In geval dat een patiënt met een 'evolving' MGUS een M-proteïne  $\geq 30$  g/l ontwikkelt, dan is er sprake van een SMM; de follow-up moet dan vaker plaatsvinden (iedere 3-4 maanden). Aanvullend onderzoek is geïndiceerd als gedurende de follow-up nieuwe symptomen of afwijkingen ontstaan die kunnen passen bij progressie naar MM, MW of AL-amyloïdose, of als de patiënt afwijkende laboratoriumwaarden heeft.

Patiënten moeten ook worden geïnstrueerd hun arts te raadplegen indien er een verandering optreedt in hun klinische situatie.

een duidelijke causale relatie bestaat tussen de MGUS-kloon en de klachten van de patiënt.

Rituximab-monotherapie wordt aanbevolen in geval van een IgM-gerelateerde ziekte. Toevoegen van chemotherapie aan rituximab kan worden overwogen indien er ernstige symptomen bestaan en er een noodzaak is voor snelle tumorreductie.

Behandeling van non-IgM-MGUS-gerelateerde ziekten bestaat uit antimyloommiddelen. In geval van jongere patiënten ( $\leq 65$ -70 jaar) met ernstige/progressieve klachten kan hoge dosis melfalan gevolgd door autologe stamceltransplantatie worden overwogen met als doel om een langdurige remissie te induceren. Inductiebehandeling voorafgaand aan de autologe stamceltransplantatie is waarschijnlijk niet nodig in geval van een kleine kloon, maar kan wel geïndiceerd zijn voor patiënten met een slechte 'performance status' door de ziekte, en tevens in geval van een grotere plasmacelkloon. Een lenalidomide-bevattend schema is de eerste keuze bij patiënten met neuropathie en bortezomib is de eerste keuze in geval van een nierfunctiestoornis (snelle reductie

van tumorload en toxische M-proteïnes; klaring onafhankelijk van de nierfunctie).

### Diagnostiek

*Patiënten met symptomen of laboratoriumafwijkingen die kunnen worden veroorzaakt door de onderliggende kloon*

MGUS-patiënten worden vaak opgepikt als serum eiwit-elektroforese wordt aangevraagd in het kader van de diagnostische work-up van bepaalde klachten zoals vermoeidheid, recidiverende infecties en rugpijn of bepaalde laboratoriumafwijkingen zoals anemie, hypercalciëmie, verhoogd totaaleiwit en nierfunctiestoornis. In dit soort gevallen adviseren we om een eventueel onderliggende maligniteit (MM, MW, AL-amyloïdose of CLL) uit te sluiten door middel van laboratoriumonderzoek (bloedbeeld met differentiatie, calcium, albumine, kreatinine, serum en urine-eiwit-elektroforese met immunofixatie, en bepaling van de lichte ketens), beenmergbiopsie en aspiraat, en beeldvorming. Deze onderzoeken worden ook aanbevolen voor patiënten met een monoklonale gammopathie en osteoporose, zeker als deze combinatie aanwezig

is bij mannelijke patiënten en premenopauzale vrouwen.

#### *Asymptomatische patiënten*

Een Italiaanse studie met 1.217 patiënten toonde aan dat het risico op het vinden van een plasmacelinfiltratie  $\geq 10\%$  bij patiënten zonder botpijn en met een M-proteïne  $\leq 15$  of  $\leq 10$  g/l erg laag is (7,3% en 5,0%). Maar dit risico is afhankelijk van het type zware keten (4,7% en 3,5% voor IgG-isotype; 20,5% en 14,0% voor IgA).<sup>75</sup> Deze gegevens komen overeen met een Nederlandse studie die aantoonde dat een M-proteïne  $\geq 10$ -15 g/l een belangrijke parameter is om onderscheid te maken tussen MM- en non-MM-patiënten.<sup>76</sup> Er was geen aparte analyse voor IgG- en IgA-M-proteïnes. De Italiaanse studie toonde ook aan dat de kans op botlaesies erg laag is voor IgG- en IgA-M-proteïnes  $\leq 10$ -15 g/l (IgG 1,7% en 2%; IgA 6,4% en 0% voor M-proteïne  $\leq 15$  en  $\leq 10$  g/l).<sup>75</sup> Of de FLC-test bijdraagt aan het maken van onderscheid tussen MM/SMM en MGUS is onbekend.

De meerderheid van de leden van deze richtlijn verrichten geen routinematig beenmergonderzoek bij asymptomatische patiënten indien er een IgG-M-proteïne  $\leq 15$  g/l is en er tevens geen orgaanaantasting is gevonden (bij progressie naar symptomatische ziekte wordt daarna wel een beenmergonderzoek verricht). Beenmergonderzoek wordt aanbevolen in geval van een IgA- of IgM-M-proteïne ongeacht de hoogte. Beeldvorming wordt niet routinematig aanbevolen indien er een IgG-M-proteïne  $\leq 15$  g/l of IgA-M-proteïne  $\leq 10$  g/l bestaat en de patiënt geen botpijn heeft. Voor alle andere patiënten moet beeldvorming worden overwogen (X-skelet voor non-IgM-M-proteïne en CT-hals/thorax/abdomen voor IgM-M-proteïne). Indien de levensverwachting van de patiënt kort is vanwege hoge leeftijd of aanwezigheid van comorbiditeit, kan worden overwogen om beenmergonderzoek en beeldvorming achterwege te laten.

X-skelet is nog steeds de gouden standaard om botziekte bij MM te diagnosticeren, maar CT-‘whole body’ is sneller en ook prettiger voor de patiënt, en daarom een goed alternatief.<sup>77</sup> Beeldvorming met CT heeft een hogere sensitiviteit en toont meer laesies in vergelijking met conventionele röntgenfoto's en kan daardoor leiden tot een eerdere start van de behandeling. De waarde van eerdere start van therapie is op dit moment onbekend. Op dit moment adviseren we geen beeldvorming te verrichten met MRI of PET/CT, behalve in een klinische studie.

Er zijn momenteel geen gegevens voorhanden die behulpzaam zijn als het gaat om de diagnostische work-up van lichte-keten-MGUS. Routinematig beenmergonderzoek en beeldvorming bij asymptomatische patiënten met

waarschijnlijk een lichte-keten-MGUS wordt niet aanbevolen, maar beenmergevaluatie en beeldvorming moet worden overwogen in geval van patiënten met hogere concentraties lichte keten (bijvoorbeeld FLC-ratio  $> 10$  of  $< 0,10$ ).

Door deze aanbevelingen zal het aantal invasieve diagnostische procedures verminderen bij de work-up van asymptomatische patiënten met een laag-risico monoklonale gammopathie.

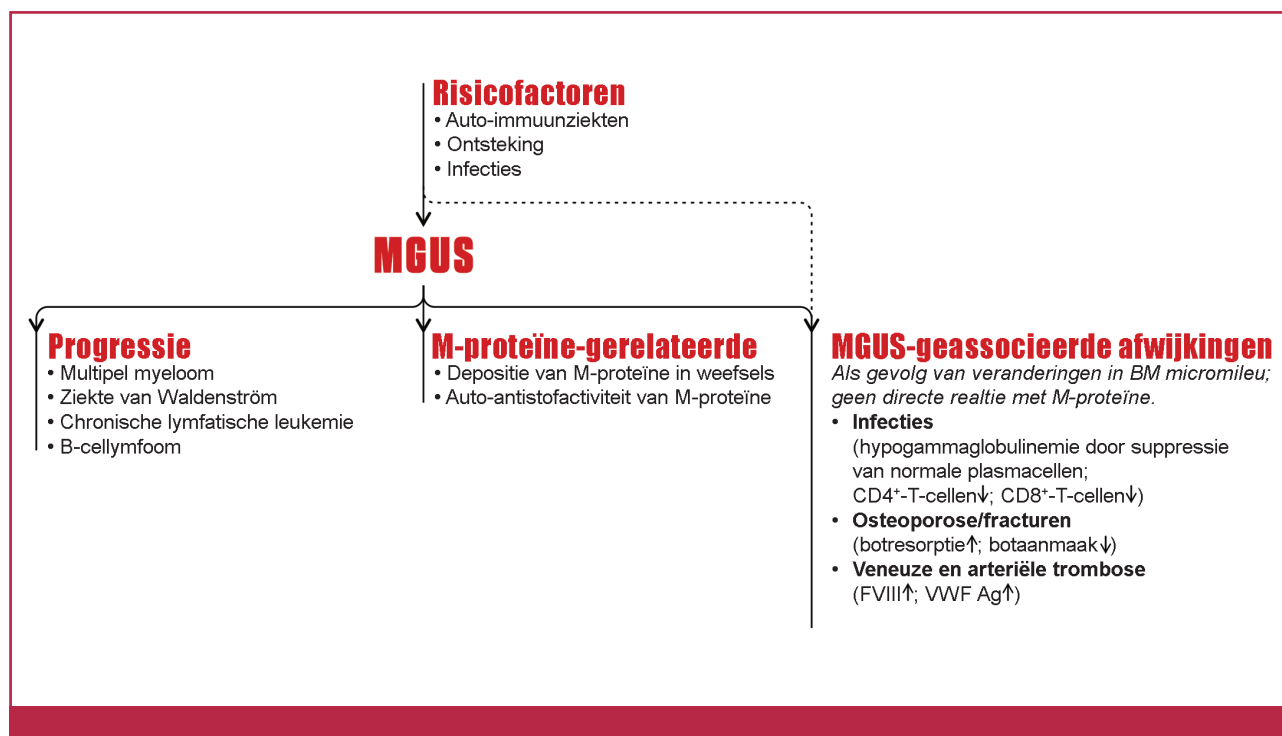
#### *Overige overwegingen*

Ten tijde van diagnose moet niet alleen de aanwezigheid van MM, MW of andere maligniteiten worden uitgesloten, maar ook MGUS-gerelateerde ziekten. Vet-, beenmerg- of rectumbiopsie met Congo-roodkleuring dient te worden verricht indien er een verdenking op AL-amyloïdose bestaat. In geval van proteïnurie of nierfunctiestoornis is een nierbiopt vaak geïndiceerd. Andere onderzoeken kunnen van belang zijn in geval van bepaalde afwijkingen (zie *Tabel 4*, pagina 310).

Vanwege het verhoogde risico op botbreuken en osteoporose bij MGUS kan het nodig zijn om patiënten met MGUS te evalueren door middel van een DEXA-scan, in het bijzonder als er extra risicofactoren voor osteoporose aanwezig zijn. Bisfosfonaten (alendroninezuur of zoletroninezuur) verbeteren de ‘bone mineral density’ (BMD) bij MGUS-patiënten met osteopenie/osteoporose of met osteoporotische fracturen.<sup>78,79</sup> Patiënten met afname van de BMD of botbreuken zouden een behandeling met bisfosfonaten moeten krijgen en tevens calcium- en vitamine-D-suppletie in geval van onvoldoende inname.<sup>54</sup> Het relatieve risico op veneuze trombose en longembolie is verhoogd bij MGUS, maar het absolute risico is laag. Daarom is er geen indicatie voor standaard tromboseprofylaxe bij MGUS-patiënten.

#### **Follow-up**

Omdat er geen afname in risico op transformatie optreedt, wordt er over het algemeen levenslange follow-up geadviseerd voor de meeste MGUS-patiënten met als doel maligne transformatie te diagnosticeren voordat er ernstige complicaties optreden, om ziekenhuisopnamen te voorkomen en kwaliteit van leven te behouden.<sup>80</sup> Follow-up kan worden geoptimaliseerd op basis van het risico op progressie van de individuele patiënt en zijn/haar levensverwachting. We adviseren de ‘Mayo Clinic’-risicoscore te gebruiken om risico op progressie te voorspellen, omdat de 3 prognostische factoren in dit model gemakkelijk kunnen worden bepaald bij alle MGUS-patiënten (zie *Tabel 2*, pagina 306).<sup>18</sup> Follow-up bestaat uit een



**Figuur 3. Associaties tussen MGUS en andere ziekten.** MGUS-patiënten hebben een levenslang risico op progressie naar MM of, maar in mindere mate, naar andere lymfoproliferatieve ziekten. Verder is MGUS geassocieerd met verschillende afwijkingen die deels kunnen worden verklaard door een veranderd beenmergmicromilieu door de plasmacel of lymfoplasmacytaire kloon. Het kan niet worden uitgesloten dat een deel van het toegenomen risico op deze afwijkingen bij MGUS wordt verklaard door andere onderliggende ziekten die vaker voorkomen bij personen die worden getest op de aanwezigheid van M-proteïne. Ook kunnen verschillende soorten ziekten aanwezig zijn of zich ontwikkelen bij MGUS-patiënten ten gevolge van depositie van M-proteïne in weefsels of vanwege auto-antistofactiviteit van het M-proteïne.

zorgvuldige anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek (M-proteïnekwantiteit, bloedbeeld, kreatinine en calcium). Therapie moet pas worden gestart indien er actieve ziekte ontstaat.

Er zijn momenteel geen gegevens van prospectieve studies beschikbaar die iets zeggen over de effectiviteit van follow-up en de beste frequentie van follow-up van MGUS-patiënten. Een retrospectieve SEER-analyse toonde echter aan dat ernstige complicaties, zoals fracturen, acuut nierfalen, myelumcompressie of hypercalciëmie, lager waren bij patiënten die follow-up kregen in verband met MGUS (n=1.037; 20,8% ernstige complicaties) en er na een MM/MW ontwikkelden, in vergelijking met MM/MW-patiënten zonder follow-up (n=16.392; 32,6% ernstige complicaties).<sup>81</sup> Een kleinere studie van 'Mayo Clinic' toonde echter aan dat 'optimale' follow-up (minstens iedere 3 jaar) niet resulteerde in minder ziekenhuisopnamen of vermindering van MM-gerelateerde complicaties in vergelijking met suboptimale follow-up.<sup>80</sup> Algehele overleving vanaf MM-diagnose was vergelijkbaar in beide groepen.<sup>80</sup> Progressie tussen de verschillende polikliniekafspraken

is waarschijnlijk de verklaring voor het gebrek aan effectiviteit van follow-up in deze studie.<sup>80</sup>

Patiënten met een intermediair-risico- (progressie na 20 jaar 21-37% volgens de 'Mayo Clinic'-risicoscore) of hoogrisico-MGUS (progressie na 20 jaar 58%) moeten een intensievere follow-up krijgen (na 6 maanden en daarna jaarlijks) dan patiënten met laagrisico-MGUS (progressie na 20 jaar 5%) voor wie een minder frequente follow-up gerechtvaardigd is (na 6 maanden en daarna iedere 1-2 jaar) (zie Tabel 4, pagina 310).<sup>18</sup> Veel patiënten kunnen hun follow-up krijgen via de huisarts. Met laagrisico-MGUS patiënten kan ook worden afgesproken om geen follow-up te geven, maar alleen laboratoriumonderzoeken of beenmergevaluatie als zich symptomen ontwikkelen die passen bij MM of een gerelateerde ziekte. Geen verdere follow-up kan ook worden overwogen in geval van patiënten op hoge leeftijd of met veel/ernstige comorbiditeit met beperkte levensverwachting.

Risico op progressie van lichte-keten-MGUS is laag (~0,3% per jaar), maar er is wel een aanzienlijk risico om nierfunctiestoornissen te ontwikkelen.<sup>2</sup> Daarom wordt aan-

bevolen om patiënten met lichte-keten-MGUS na 6 maanden opnieuw op de polikliniek te zien en erna ieder jaar.<sup>2</sup> Bij de follow-up van MGUS-patiënten met een verhoging van hun lichte ketens moet ook aandacht zijn voor eventuele ontwikkeling van amyloïdose of 'light-chain deposition disease' (LCDD) door onder meer NT-pro-BNP en uitscheiding van albumine in de urine te meten gedurende follow-up. Indien er afwijkingen zijn, dan kunnen extra onderzoeken worden gedaan zoals 24-uursurine op totaaleiwit, echo van het hart en een echo lever/milt. Deze aanbevelingen voor follow-up (zie *Tabel 5*, pagina 312) zijn deels gebaseerd op de IMWG-richtlijn uit 2010, maar in deze nieuwe Europese richtlijn is onder meer levensverwachting van de patiënt geïncorporeerd.<sup>82</sup>

### Preventie

Er zijn momenteel geen interventies beschikbaar die transformatie van MGUS voorkomen of uitstellen. Eventuele nieuwe middelen om transformatie tegen te gaan moeten in een klinische studie worden uitgetest. Dergelijke studies (ook met hoogrisico-MGUS) vereisen echter grote aantallen patiënten en lange follow-up om iets te kunnen zeggen over de effectiviteit van het middel, kwaliteit van leven en bijwerkingenprofiel.

### Populatiescreening

Screening van de bevolking op MGUS wordt buiten studieverband niet aanbevolen. Het is ook onbekend of vroege detectie van een monoklonale gammopathie bij verwanten van een patiënt met MGUS, MM of MW voordelen oplevert. Omdat er momenteel geen interventiestrategieën beschikbaar zijn en het lage risico om MGUS of MM bij verwanten te vinden, wordt screening alleen aanbevolen als onderdeel van een klinische studie.

### Conclusie en toekomstige ontwikkelingen

MGUS-patiënten hebben een gemiddeld risico op progressie naar MM of een andere lymfoproliferatieve ziekte van 1% per jaar. Ten tijde van de diagnose en gedurende follow-up moet echter ook aandacht zijn voor de aanwezigheid van ziekten die worden veroorzaakt door auto-antistofactiviteit van het M-proteïne of doordat het M-proteïne neerslaat in weefsels. Deze M-proteïne-gerelateerde ziekten zijn zeldzaam, maar kunnen ernstige problemen geven, wat therapie gericht op de onderliggende kloon rechtvaardigt. Verder is er toenemend inzicht dat de plasmacel of lymfoplasmacytaire kloon ook kan bijdragen aan de ontwikkeling van veel voorkomende afwijkingen zoals osteoporose en veneuze trombose door inductie van veranderingen in het beenmergmicromilieu

(zie *Figuur 3*). Dit alles toont aan dat de betekenis van MGUS voor hematologen, andere artsen en tevens voor de patiënt de afgelopen jaren aanzienlijk is toegenomen.

We hebben deze nieuwe inzichten geïncorporeerd in de aanbevelingen voor diagnostiek en follow-up. Deze aanbevelingen zijn geïndividualiseerd op basis van levensverwachting en risico op progressie. We verwachten dat in de nabije toekomst hoogrisico-MGUS-patiënten beter kunnen worden geïdentificeerd door toenemende kennis van de mechanismen die ten grondslag liggen aan de progressie van MGUS naar MM of MW. Dit leidt hopelijk tot een verbetering in de follow-up met start van de therapie voorafgaand aan het ontstaan van ernstige complicaties.

### Dankwoord

We willen Jeroen van Velzen en Andries C. Bloem (afdeling Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht) bedanken voor de hulp met de selectie van flowcytometrieafbeeldingen.

### Referenties

1. Van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 2014;99(6):984-96.
2. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010;375(9727):1721-8.
3. Eisele L, Durig J, Huttmann A, et al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol* 2012;91(2):243-8.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354(13):1362-9.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346(8):564-9.
6. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):110-5.
7. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(1):3-9.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003;102(10):3759-64.
9. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113(22):5412-7.
10. Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113(22):5418-22.



11. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1625-34.
12. Murray DL, Seningen JL, Dispenzieri A, et al. Laboratory persistence and clinical progression of small monoclonal abnormalities. *Am J Clin Pathol* 2012;138(4):609-13.
13. Montoto S, Blade J, Montserrat E. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346(26):2087-8.
14. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007;110(7):2586-92.
15. Rosinol L, Cibeira MT, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc* 2007;82(4):428-34.
16. Van de Donk N, De Weerd O, Eurelings M, et al. Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance: cumulative incidence and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2001;42(4):609-18.
17. Mian M, Franz I, Wasle I, et al. 'Idiopathic Bence-Jones proteinuria': a new characterization of an old entity. *Ann Hematol* 2013;92(9):1263-70.
18. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106(3):812-7.
19. Schaar CG, Le Cessie S, Snijder S, et al. Long-term follow-up of a population based cohort with monoclonal proteinemia. *Br J Haematol* 2009;144(2):176-84.
20. Kyle RA, Rajkumar SV, Therneau TM, et al. Prognostic factors and predictors of outcome of immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma* 2005;5(4):257-60.
21. Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5668-74.
22. Gregersen H, Mellemkjaer L, Ibsen JS, et al. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2001;86(11):1172-9.
23. Hillengass J, Weber MA, Kilk K, et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2014;28(1):174-8.
24. Rossi F, Petrucci MT, Guffanti A, et al. Proposal and validation of prognostic scoring systems for IgG and IgA monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4439-45.
25. Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1992;81(3):391-4.
26. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Presence of monoclonal free light chains in the serum predicts risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2004;127(3):308-10.
27. Isaksson E, Bjorkholm M, Holm G, et al. Blood clonal B-cell excess in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): association with malignant transformation. *Br J Haematol* 1996;92(1):71-6.
28. Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies. *Blood* 1996;87(11):4762-9.
29. Papanikolaou X, Waheed S, Dhodapkar MV, et al. DNA flow cytometry and metaphase cytogenetics can predict progression of asymptomatic monoclonal gammopathies (AMG) to symptomatic multiple myeloma (MM). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120(21):2915.
30. Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S, et al. Clinical, genomic, and imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *Blood* 2014;123(1):78-85.
31. Perez-Persona E, Mateo G, Garcia-Sanz R, et al. Risk of progression in smoldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol* 2010;148(1):110-4.
32. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* 2013;27(1):208-12.
33. Heuck C, Sexton R, Dhodapkar M, et al. SWOG S0120 observational trial for MGUS and asymptomatic multiple myeloma (AMM): imaging predictors of progression for patients treated at UAMS. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118(21):3955.
34. Jimenez-Zepeda VH, Heilman RL, Engel RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance does not affect outcomes in patients undergoing solid organ transplants. *Transplantation* 2011;92(5):570-4.
35. Baldini L, Goldaniga M, Guffanti A, et al. Immunoglobulin M monoclonal gammopathies of undetermined significance and indolent Waldenstrom's macroglobulinemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders: proposal for a common prognostic scoring system. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4662-8.
36. Morra E, Cesana C, Klersy C, et al. Clinical characteristics and factors predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and IgM-related disorders. *Leukemia* 2004;18(9):1512-7.
37. Wadhera RK, Kyle RA, Larson DR, et al. Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2011;118(11):2985-7.
38. Manson GV, Campagnaro E, Balog A, et al. Secondary MGUS after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in plasma cell myeloma: a matter of undetermined significance. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(9):1212-6.
39. Hovenga S, De Wolf JT, Guikema JE, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma after VAD and EDAP courses: a high incidence of oligoclonal serum Igs post transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(7):723-8.
40. Maisnar V, Tichy M, Smolej L, et al. Isotype class switching after transplantation in multiple myeloma. *Neoplasma* 2007;54(3):225-8.
41. Alejandro ME, Madalena LB, Pavlovsky MA, et al. Oligoclonal bands and immunoglobulin isotype switch during monitoring of patients with multiple myeloma and autologous hematopoietic cell transplantation: a 16-year experience. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(5):727-31.
42. Zent CS, Wilson CS, Tricot G, et al. Oligoclonal protein bands and Ig isotype switching in multiple myeloma treated with high-dose therapy and hematopoietic cell transplantation. *Blood* 1998;91(9):3518-23.

43. Sucak G, Suyani E, Ozkurt ZN, et al. Abnormal protein bands in patients with multiple myeloma after haematopoietic stem cell transplantation: does it have a prognostic significance? *Hematol Oncol* 2010;28(4):180-4.
44. Jimenez-Zepeda VH, Franke N, Winter A Sr, et al. Monoclonal and oligoclonal bands after single autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: impact on overall survival and progression-free survival. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120(21):595.
45. Mark T, Jayabalan D, Coleman M, et al. Atypical serum immunofixation patterns frequently emerge in immunomodulatory therapy and are associated with a high degree of response in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008;143(5):654-60.
46. Hebart H, Einsele H, Klein R, et al. CMV infection after allogeneic bone marrow transplantation is associated with the occurrence of various autoantibodies and monoclonal gammopathies. *Br J Haematol* 1996;95(1):138-44.
47. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc* 2009;84(8):685-93.
48. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Andersson TM, et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 2009;94(12):1714-20.
49. Gregersen H, Madsen KM, Sorensen HT, et al. The risk of bacteremia in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol* 1998;61(2):140-4.
50. Vuckovic J, Ilic A, Knezevic N, et al. Prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1997;97(3):649-51.
51. Gregersen H, Ibsen J, Mellemkjoer L, et al. Mortality and causes of death in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2001;112(2):353-7.
52. Melton LJ III, Rajkumar SV, Khosla S, et al. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004;19(1):25-30.
53. Ng AC, Khosla S, Charatcharoenwitthaya N, et al. Bone microstructural changes revealed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography imaging and elevated DKK1 and MIP-1alpha levels in patients with MGUS. *Blood* 2011;118(25):6529-34.
54. Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I, et al. Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006;134(5):485-90.
55. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010;116(15):2651-5.
56. Gregersen H, Jensen P, Gislum M, et al. Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006;135(1):62-7.
57. Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, et al. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ* 2005;330(7495):818.
58. Golombick T, Diamond T. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance/myeloma in patients with acute osteoporotic vertebral fractures. *Acta Haematol* 2008;120(2):87-90.
59. Politou M, Terpos E, Anagnostopoulos A, et al. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin and macrophage protein 1-alpha (MIP-1a) in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol* 2004;126(5):686-9.
60. Woitge HW, Horn E, Keck AV, et al. Biochemical markers of bone formation in patients with plasma cell dyscrasias and benign osteoporosis. *Clin Chem* 2001;47(4):686-93.
61. Pecherstorfer M, Seibel MJ, Woitge HW, et al. Bone resorption in multiple myeloma and in monoclonal gammopathy of undetermined significance: quantification by urinary pyridinium cross-links of collagen. *Blood* 1997;90(9):3743-50.
62. Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood* 2011;118(15):4086-92.
63. Roeker LE, Larson DR, Kyle RA, et al. Risk of acute leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): a population-based study of 17 315 patients. *Leukemia* 2013;27(6):1391-3.
64. Gregersen H, Mellemkjaer L, Salling IJ, et al. Cancer risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Hematol* 2000;63(1):1-6.
65. Kristinsson SY, Goldin LR, Bjorkholm M, et al. Risk of solid tumors and myeloid hematological malignancies among first-degree relatives of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2009;94(8):1179-81.
66. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR, et al. Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 patients with multiple myeloma in Sweden. *Int J Cancer* 2009;125(9):2147-50.
67. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008;112(9):3582-6.
68. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010;115(24):4991-8.
69. Skralovic G, Cameron MG, Rybicki L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 2004;101(3):558-66.
70. Gregersen H, Norgaard M, Severinsen MT, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of venous thromboembolism. *Eur J Haematol* 2011;86(2):129-34.
71. Cohen AL, Sarid R. The relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and venous thromboembolic disease. *Thromb Res* 2010;125(3):216-9.
72. Za T, De Stefano V, Rossi E, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol* 2013;160(5):673-9.
73. Auwerda JJ, Sonneveld P, De Maat MP, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with paraprotein-producing B-cell disorders. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7(7):462-6.
74. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108(8):2520-30.
75. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur J Haematol* 2013;91(4):356-60.
76. Ong F, Hermans J, Noordijk EM, et al. Development of a 'Myeloma Risk Score' using a population-based registry on paraproteinemia and myeloma. *Leuk Lymphoma* 1997;27(5-6):495-501.

77. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009;23(9):1545-56.

78. Pepe J, Petrucci MT, Mascia ML, et al. The effects of alendronate treatment in osteoporotic patients affected by monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Calcif Tissue Int* 2008;82(6):418-26.

79. Berenson JR, Yellin O, Boccia RV, et al. Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6289-95.

80. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, et al. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. *Blood* 2010;116(12):2019-25.

81. Gundrum JD, Neuner JM, Go RS. Cancer Complications At the time of multiple myeloma diagnosis and the impact of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) follow-up: a population-based study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120(21):3996.

82. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24(6):1121-7.

83. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:595-603.

*Ontvangen 1 mei 2014, geaccepteerd 4 augustus 2014.*

Nederlands tijdschrift voor

# Hematologie

Wilt u een artikel inzenden aan de hoofdredactie van het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie of heeft u mededelingen voor de agenda?

**Neemt u dan voor verdere informatie contact op met:**

### **Ariez Publishing**

Redactiesecretariaat NTvH  
Nieuweweg 108A  
1531 AH Wormer  
Tel: 075 642 94 20  
E-mail: ntvh@ariez.nl

Plaatsingen van ingezonden artikelen, mededelingen of brieven zijn onder voorbehoud van goedkeuring door de hoofdredactieraad en uitgever.

**Bijsluiter  
Zydelig**