



Transplantatie: Melfalan

7460/7461/7462/7463

Afkortingen:

HDM: high-dose melphalan chemotherapy; ASCT: autologe stamceltransplantatie; SCT: stamceltransplantatie; AL: light-chain amyloïdose.

Datum literatuursearch: 20-08-2020

CONCLUSIE

Niet bewaken. Melfalan kan in theorie renale toxiciteit geven. Echter, een signaal is niet gewenst, omdat dit uitzonderlijke indicaties betreft zonder alternatief waarbij sprake is van multidisciplinaire behandeling. Een signaal voegt hierbij niets toe.

Uit de studies komt naar voren dat melfalan na een hart- of niertransplantatie goed verdragen wordt en meerwaarde kan hebben als behandeling. In een studie is naar voren gekomen dat melfalan met succes is ingezet bij de behandeling van de recidiverende ziekte na niertransplantatie [Herrmann 2011]. Over het algemeen hebben de doodsoorzaken in de studies geen verband met de therapie met melfalan, maar door complicaties van de transplantatie of progressie van de ziekte. Wel wordt er in een aantal studies acuut nierfalen ontwikkeld na stamceltransplantaties [Kirsten 2009, Lacy 2008]. Echter, het is niet bekend of het optreden van acuut nierfalen een verband heeft met de chemotherapie met melfalan. Leung en collega's constateerden dat na chemotherapie met melfalan de nierfunctie na niertransplantatie stabiel bleef [Leung 2005].

De studies die geïnccludeerd zijn hebben een lage *power*, doordat de groepsgroottes in deze studies klein waren. Er werden geen studies gevonden waarbij melfalan werd toegepast bij transplantatiepatiënten anders dan de indicatie AL.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Melfalan kan de nefrotoxiciteit van ciclosporine versterken en wordt daarom als nefrotoxisch geneesmiddel bij interacties bewaakt, zie ook hieronder.

Melfalan wordt onder andere toegepast bij multipel myeloom en wordt voornamelijk gebruikt voorafgaand aan een orgaantransplantatie. Hoewel het niet geregistreerd is voor de toepassing bij AL amyloïdose, wordt melfalan in de geselecteerde studies hierbij wel, in hoge doseringen, toegepast na een orgaantransplantatie als chemotherapie voorafgaand aan autologe stamceltransplantatie. Hooggedoseerde chemotherapie met melfalan is echter een agressieve therapie die schadelijk kan zijn voor patiënten, vooral wanneer zij door AL amyloïdose al orgaanfalen hebben. Om deze reden wordt bij patiënten met orgaanfalen geadviseerd voorafgaand aan de hoge dosis melfalan-therapie gevolgd door stamceltransplantatie, een orgaantransplantatie plaats te laten vinden om de kans op overleving te verhogen.

Onder transplantatiepatiënten worden weinig studies uitgevoerd m.b.t. contra-indicaties. Daardoor is de beschikbare wetenschappelijke literatuur schaars voor de onderbouwing van een contra-indicatie. Er zal daarom bij de contra-indicatie transplantatie bij onvoldoende onderbouwing door literatuur een advies worden opgesteld m.b.v. het expertpanel en de werkgroep Contra-indicaties SHB/KNMP. Dit advies zal voornamelijk gebaseerd zijn op praktijkervaring en expert opinion.

PICO

P(atient)	Patiënt met transplantatie
I(ntervention)	Melfalan
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op getransplanteerd orgaan, overleving of nierfunctie

PUBMED

Zoekterm: melphalan AND organ transplantation

("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields]) AND ("organ transplantation"[MeSH Terms] OR "organ"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "organ transplantation"[All Fields])

EMBASE

Zoekterm: ('organ transplantation'/mj) AND ('melphalan'/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van melfalantherapie na transplantatie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kristen AV, Sack FU, Schonland SO, et al. Staged heart transplantation and chemotherapy as a treatment option in patients with severe cardiac light-chain amyloidosis. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2009;11(10):1014-1020. Prospectieve onderzoek	Resultaten In dit onderzoek werd het effect van harttransplantatie gevolgd door adjuvante chemotherapie bij twaalf patiënten met symptomatische cardiale AL onderzocht. - Bij vijf van de twaalf patiënten werd HDM (292-410 mg) en ASCT toegepast binnen 181 (124-341) dagen na harttransplantatie. - Een patiënt met een slechte prestatiestatus die niet in volledige remissie was na een harttransplantatie, ontving twee cycli melfalan (200 mg/m²) + prednisolon met gedeeltelijke remissie van de AL amyloïdose. - De overige zes patiënten ondergingen geen chemotherapie na harttransplantatie. - Alle patiënten werden na transplantatie behandeld met: calcineurineremmer, mycofenolaatmofetil en corticosteroïden. - Bij de toepassing van HDM en ASCT werden complicaties waargenomen: koorts tijdens aplasie (n=4), mucositis (n=2), acuut nierfalen waarvoor dialyse nodig was (n=1), pneumonie (n=1), reactivering van het cytomegalovirus (n=1), milde cellulaire afstoting zonder hemodynamische compromis. - Van de vijf patiënten die HDM ondergingen is er één patiënt overleden na een follow-up duur van 1271 dagen. - Eén patiënt is volledig hersteld na de harttransplantatie en chemotherapie, terwijl de anderen gedeeltelijk hersteld zijn. Opmerkingen auteurs - Combinatie van transplantatie met chemotherapie is haalbaar en verlengt mogelijk de overleving bij geselecteerde patiënten met overwegend hartaandoeningen. Opmerkingen SHB - De doodsoorzaken hadden geen verband met de behandeling met melfalan.
Sack FU, Kristen A, Goldschmidt H, et al. Treatment options for severe cardiac amyloidosis: heart	Resultaten In dit prospectieve onderzoek werd onderzoek gedaan bij zeven patiënten met AL die een harttransplantatie ondergingen voor cardiale AL amyloïdose.

transplantation combined with chemotherapy and stem cell transplantation for patients with AL-amyloidosis and heart and liver transplantation for patients with ATTR-amyloidosis. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2008;33(2):257-262. Prospectieve onderzoek	• Vijf patiënten met AL amyloïdose werden na harttransplantatie behandeld met HDM (140—200 mg/m²), gevolgd door ASCT in één geval. Dit resulteerde in hematologische remissie en afwezigheid van cardiale symptomen bij vier patiënten. Eén patiënt overleed door een infectie. • Geen enkele patiënt had aanwijzingen voor een recidief van amyloïd op het transplantaat. Opmerkingen auteurs • Hooggedoseerde chemotherapie met melfalan is een agressieve therapie die schadelijk kan zijn voor patiënten met symptomen van hartfalen. Comenzo et al. liet een 1-jaars mortaliteit van 50% in de behandelde groep met cardiale aandoeningen zien. Daarom moet worden geconcludeerd dat patiënten met hartfalen een transplantatie moeten ondergaan voorafgaand aan specifieke chemotherapie en stamcelondersteuning voor de AL-amyloïdose. • De chemotherapieprotocollen die in deze studie werden gebruikt, waren niet gedetailleerd. Opmerkingen SHB • De doodsoorzaak had geen verband met de behandeling met melfalan.
Leung N, Griffin MD, Dispenzieri A, et al. Living donor kidney and autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis (AL) with predominant renal involvement. <i>Am J Transplant.</i> 2005;5(7):1660-1670. Prospectieve onderzoek	Resultaten In deze studie is onderzoek gedaan naar de behandeling bij acht AL-patiënten met terminale nierziekte door middel van niertransplantatie (levende donor) gevolgd door autologe SCT. • Immunotherapie na transplantatie bestond uit een calcineurineremmer of sirolimus i.c.m. mycofenolaatmofetil en prednison. • Vijf patiënten ondergingen SCT met melfalan therapie voorafgaand aan SCT. • Patiënten gingen over op SCT als de nierfunctie na 3 of meer maanden na de transplantatie stabiel was. Conditionering bestond uit melfalan 140 mg/m² of 200 mg/m² op basis van klinisch oordeel. De dosis werd verdeeld over twee opeenvolgende dagen. • In vier patiënten bleef de nierfunctie stabiel na de toepassing met melfalan en SCT. Bij één patiënt is de nierfunctie verminderd. Deze patiënt had infectieuze en bloedingscomplicaties. Biopsie van het transplantaat toonde in die periode veranderingen van acute tubulaire necrose aan. Twee patiënten overleden, waarvan de een voor SCT overleed. De andere werd ondanks stabiele nierfunctie in eerste instantie afgewezen voor SCT, als gevolg van meerdere medische problemen die zich ontwikkelden na niertransplantatie. Deze patiënt ontving SCT in een andere instelling, maar stierf 10 maanden na niertransplantatie aan complicaties. Opmerkingen auteurs • Deze ervaring ondersteunt de haalbaarheid van opeenvolgende levende donor niertransplantatie en de behandeling met melfalan voorafgaand aan autologe SCT voor zorgvuldig geselecteerde patiënten met ESRD als gevolg van AL. Opmerkingen SHB • De doodsoorzaken hadden geen verband met nierfalen of de behandeling met melfalan.
Herrmann SM, Gertz MA, Stegall MD, et al. Long-term outcomes of patients	Resultaten • Negentien patiënten met AL ondergingen niertransplantatie (n=18 levende donor, n=1 overleden donor). De gemiddelde leeftijd was

with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2011;26(6):2032-2036. Retrospectieve onderzoek	57 jaar. Er zijn dertien mannelijke en zes vrouwelijke patiënten behandeld. Immunosuppressivatherapie bestond uit prednisolon met tacrolimus, cyclosporine of mycofenolaat. Alle patiënten ondergingen voorafgaand aan de ASCT-conditionering met een hoge dosis melfalan (140-200 mg/m²). Uitkomstgegevens werden gestratificeerd volgens drie behandelingsmodaliteiten: - Niertransplantatie gevolgd door ASCT (groep 1, n = 8) - ASCT gevolgd door niertransplantatie (groep 2, n = 6) - Niertransplantatie na volledige remissie bereikt met niet-myeloablatieve therapie (groep 3, n = 5). • De mediane follow-up was 41,4 maanden. Op het moment van het onderzoek was 79% nog in leven. Er was geen verschil in overlevingskansen tussen de behandelingsgroepen. • De mediane overleving van het transplantaat verschilde niet van de mediane totale overleving. • Bij de laatste follow-up was de mediane geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 51,5 (10-75) ml/min/1,73 m². • Vijf patiënten hadden een cellulaire afstoting. Twee van de drie patiënten met een afstoting in groep 1 overleden aan een schimmelinfectie en virale infectie. • Recidief van de ziekte na de niertransplantatie was niet statistisch verschillend tussen de behandelgroepen. Recidiverende amyloïdose werd gediagnosticeerd door middel van biopsie bij één patiënt in groep 2 (voorafgaand aan ASCT) en bij een andere patiënt in groep 3. Opmerkingen auteurs • Recidief van de ziekte na niertransplantatie houdt verband met de hematologische respons: patiënten met een volledige hematologische respons hebben een lagere kans op terugval na niertransplantatie. • Beperkingen: De studie heeft onvoldoende power om vergelijkingen van de behandelingsstrategieën mogelijk te maken of om te concluderen of de levensverwachting is verbeterd door niertransplantatie. • De huidige studie toont wel de haalbaarheid van niertransplantatie aan bij een populatie van patiënten waarvan ooit werd gedacht dat ze ongeneeslijk waren en niet getransplanteerd konden worden. Opmerkingen SHB • De doodsoorzaken hadden geen verband met nierfalen of de behandeling met melfalan.
Mignot A, Varnous S, Redonnet M, et al. Heart transplantation in systemic (AL) amyloidosis: a retrospective study of eight French patients. <i>Arch Cardiovasc Dis</i>. 2008;101(9):523-532. Retrospectieve onderzoek	Resultaten Een retrospectieve studie bij acht patiënten om het resultaat van harttransplantatie gevolgd door stamceltherapie bij patiënten met cardiale AL-amyloïdose te beoordelen. • Na een mediane follow-up van 26 maanden na harttransplantatie waren zes patiënten in leven waarvan er vier aanhoudende hematologische remissie hadden. • Een patiënt (patiënt 5) werd niet behandeld voor de transplantatie, kreeg 11 maanden na de transplantatie 6 kuren melfalan + dexamethason. Deze behandeling resulteerde in volledige hematologische remissie. • Twee patiënten (patiënt 1 en 2), kregen voor transplantatie reeds melfalan+dexamethason, werden na transplantatie behandeld met HDM/ASCT. Bij beide patiënten werd melfalan+dexamethason-therapie opnieuw ingevoerd vanwege een gebrek aan respons op HDM/ASCT. Bij één patiënt (patiënt 1) werd vermindering van de

	nierfunctie leidend tot eindstadium nierinsufficiëntie waargenomen. Deze patiënt kreeg 57 maanden na harttransplantatie een niertransplantatie. Bij deze patiënt zijn er geen gegevens bekend over de remissie, terwijl bij de andere patiënt complete remissie is bereikt. - Eén patiënt overleed wegens progressie van de ziekte na transplantatie en de andere patiënt overleed aan de gevolgen van een maagbloeding. Opmerkingen auteurs - Passende hematologische therapie, waaronder melfalan plus dexamethason, kan resulteren in een overlevingsvoordeel bij patiënten met AL-amyloïdose met gevorderd hartfalen die transplantatie nodig hebben. Opmerkingen SHB - De doodsoorzaken hebben voor zover bekend geen verband met de behandeling met melfalan of nierfalen. - Geen doseringen bekend van de toegepaste behandelingen. - Het is niet bekend of het opgetreden nierfalen bij één van de patiënten een causaal verband had met de chemotherapie of de aandoening zelf. - Het is niet bekend of en hoe de patiënten behandeld zijn met immunosuppressiva.
Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. <i>J Heart Lung Transplant</i>. 2008;27(8):823-829. Retrospectieve onderzoek	Resultaten Tussen 1994 en 2005 ondergingen 11 patiënten sequentiële orthotopie harttransplantatie gevolgd door ASCT voor de behandeling van AL amyloïdose. Immunosuppressieve therapie bestond uit ciclosporine of sirolimus met azathioprine of mycofenolaat mofetil met prednison. Patiënten werden voor deze benadering geaccepteerd als ze cardiale AL amyloïdose hadden met minimale/geen andere orgaanstoornissen en geen bewijs van multipel myeloom. De conditionerende chemotherapie bestond uit melfalan 200 mg/m² (n=6) of melfalan 140 mg/m² (n=5). - De mediane tijd van harttransplantatie tot SCT was 8 maanden - Zes patiënten kregen een conditioneringsschema bestaande uit melfalan 100 mg/m²/dag op de twee dagen voorafgaand aan SCT. Vijf patiënten kregen vanwege comorbiditeit een conditioneringsregime bestaande uit 70 mg/m²/dag melfalan, - Twee patiënten stierven aan complicaties. De doodsoorzaak was een Aspergillus-infectie bij de ene patiënt en nier- en leverfalen bij de andere patiënt. - Negen patiënten overleefden zowel de harttransplantatie als de SCT. - Drie patiënten stierven vervolgens aan progressieve amyloïdose op 66, 56,7 en 55 maanden na SCT. - De overleving vanaf het moment van harttransplantatie was 82% na 1 jaar en 65% na 5 jaar. De mediane overleving was 76 maanden vanaf harttransplantatie en 57 maanden vanaf SCT. - Twee patiënten die SCT ondergingen ontwikkelden acuut nierfalen waarvoor hemodialyse nodig was. Opmerkingen auteurs - Harttransplantatie gevolgd door SCT is haalbaar en biedt de mogelijkheid tot remissie voor zorgvuldig geselecteerde patiënten met cardiale amyloïdose.

	- Eén patiënt had eerdere systemische therapie bestaande uit melfalan en prednison. De overige patiënten hadden geen eerdere systemische chemotherapie gehad. Opmerkingen SHB - Het is niet bekend of acuut nierfalen werd veroorzaakt door melfalan. - De doodsoorzaken hadden voor zover bekend geen verband met de behandeling met melfalan.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Behandeling systemische AL-amyloïdose. HOVON. 09/09/2020.	Het conditioneringsschema is HDM 200 mg/m ² . Lagere dosis melfalan is geassocieerd met verminderde hematologische respons en PFS, maar kan toegepast worden om de toxiciteit bij patiënten te verminderen. De dosis wordt aangepast aan de nierfunctie van de patiënt. De aanbevolen minimale eGFR grens voor het ondergaan van een ASCT (tabel 1) is ≥ 30 ml/min. Toch kan een zeer selecte groep patiënten met een stabiele slechte nierfunctie of dialyse en geen tot minimale betrokkenheid van andere organen, soms wel een ASCT ondergaan in centra met veel ervaring en zorgvuldig multidisciplinair overleg vooraf.
Richtlijn behandeling multipel myeloom. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 25-6-2019	Er is geen relevante informatie opgenomen met betrekking tot contra-indicaties of interacties bij de therapie met melfalan.
<i>High dose melphalan.</i> NHS South West Clinical Network. August 2020.	<u>Significant drug interactions:</u> Nephrotoxic drugs: Increased risk of nephrotoxicity when melphalan given in combination with nephrotoxic drugs.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen			
SPC Alkeran® (melfalan) CBG Geneesmiddeleninformatie bank; 26//10/2018.	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Tijdelijke significante verhoging van de bloedureumspiegels wordt gezien in de vroege fase van melfalantherapie bij myelomapatiënten met nierfunctiestoornis. (...) Alvorens te beginnen met de behandeling met melfalan dienen andere risicofactoren, zoals kenmerken van de patiënt (bijv. Radiotherapie, <u>transplantatie</u>), evenals milieurisicofactoren (bijv. Tabaksgebruik) van de individuele patiënt zorgvuldig overwogen te zijn. <u>4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie</u> <i>Ciclosporine</i> Verslechtering van de nierfunctie is beschreven bij hematopoëtische stamcel rescue patiënten die geconditioneerd werden met een hoge dosis intraveneus melfalan en die vervolgens ciclosporine toegediend kregen om de graft-versus-host ziekte te voorkomen. <u>4.8 Bijwerkingen</u> <table><tr><td>Nier- en urinewegaandoeningen</td><td>Vaak</td><td>Bloed ureum verhoogd*</td></tr></table> *Een tijdelijke significante stijging van het ureumgehalte in het bloed is waargenomen in de vroege fasen van melfalantherapie bij myeloompatiënten met nierschade.	Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Bloed ureum verhoogd*
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Bloed ureum verhoogd*		

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-10-2021