

De ziekte van Waldenström: overzicht van het ziektebeeld en nieuwe ontwikkelingen

CKP Maarn 2007
Marie José Kersten
Internist-hematoloog
Academisch Medisch Centrum
Amsterdam



De ziekte van Waldenström

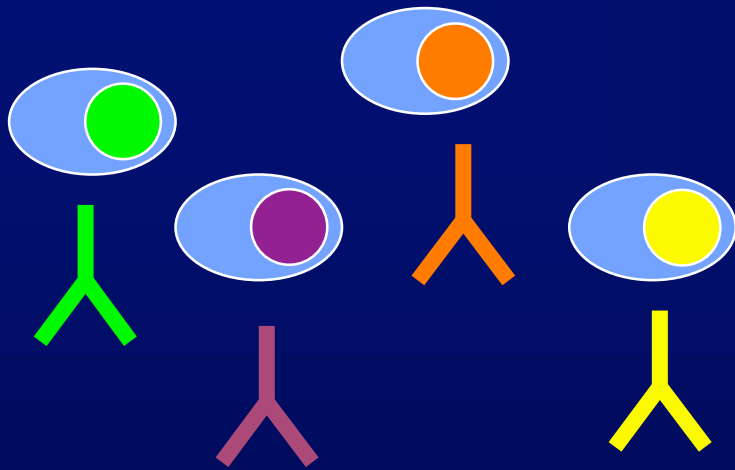
- Inleiding: kliniek, complicaties
- Standaardbehandeling
- **Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling**

De ziekte van Waldenström: hoe vaak komt het voor en bij wie?

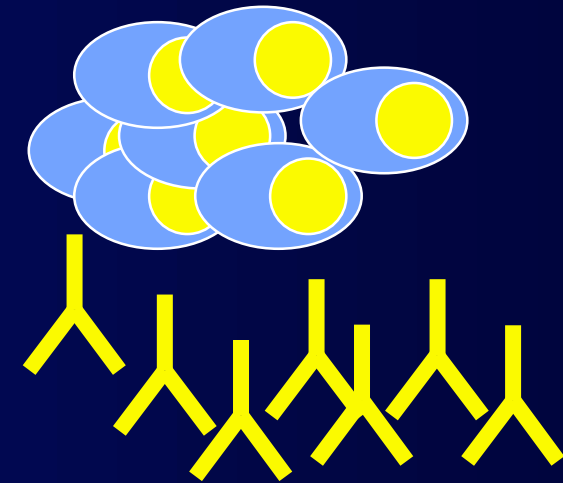
- 1944: 1e beschrijving
- In Nederland: 70-90 nieuwe patiënten per jaar
- 60% man
- Mediane leeftijd 63 jaar
- <1% is bij diagnose <40 jaar
- Soms familiair
- Geen bekende risicofactoren



Immuunglobulines/paraproteine



immuunglobulines



paraproteine



IgA, IgG



IgM,
macroglobuline

De ziekte van Waldenström: definitie

- WHO: **lymphoplasmocytoid lymfoom**
- immunocytoom
- Engels: Waldenstrom's macroglobulinemia
- IgM PP kan ook voorkomen bij andere aandoeningen (MGUS, Kahler, CLL, MCL)

Dus alleen MW als:

1. Beenmerg: lymfoplasmocytoïde cellen
2. Serum: paraproteïne IgM
3. Klinische verschijnselen

IgM MGUS: monoclonal gammopathy of unknown significance

- ❖ 1-4% volwassenen heeft **paraproteïne**
- Daarvan is 20% van het IgM type
- **IgM MGUS:**
 - ❖ IgM laag (< 20 g/l?)
 - ❖ Geen anemie, grote lever/milt/lymfeklieren
 - ❖ Weinig infiltratie beenmerg
- Na 15 jaar heeft 9% van deze patienten MW en 7% M.Kahler/CLL/ander NHL
- "sluimerende" M. Waldenstrom

Lymfoom of soort ziekte van Kahler?

- versus NHL

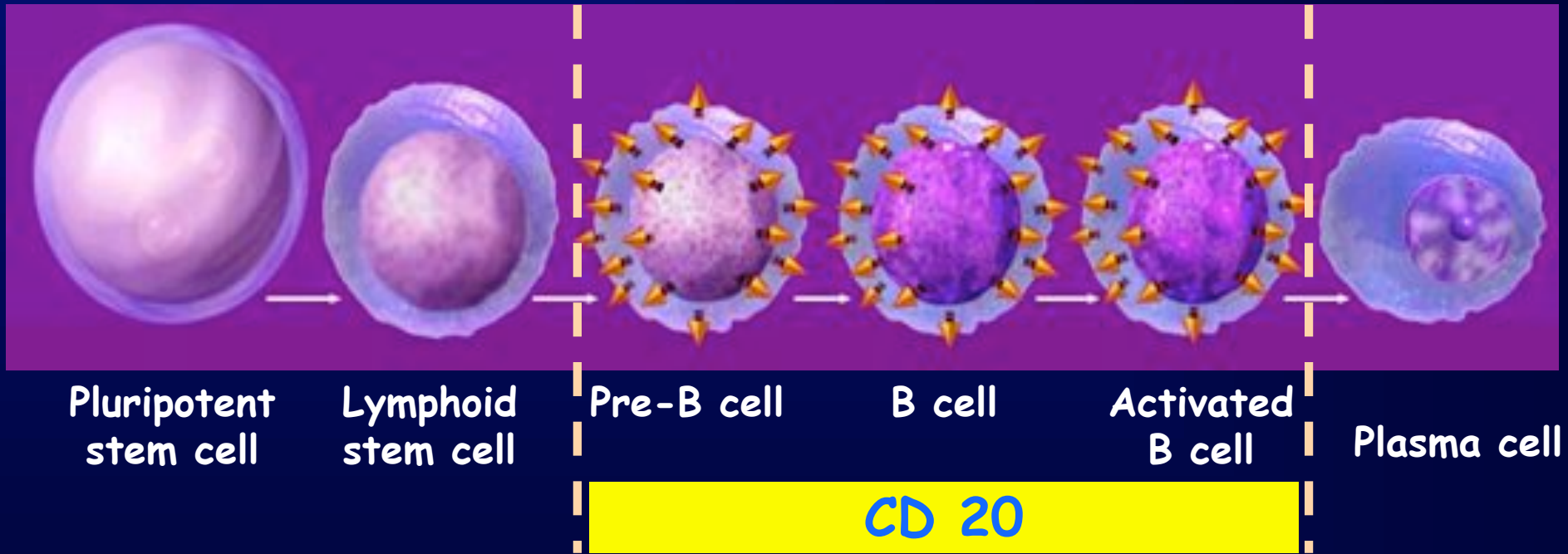
- Type B cel
- Vergrote lymfklieren
- vergrote lever/milt

- versus ziekte van Kahler

- Ook Paraproteine, hyperviscositeit
- Echter geen bothaarden
- Iha geen nierproblemen

CD20 Expression in B-Cell Development

← Bone marrow → ← Blood, lymph →



Pluripotent stem cell

Lymphoid stem cell

Pre-B cell

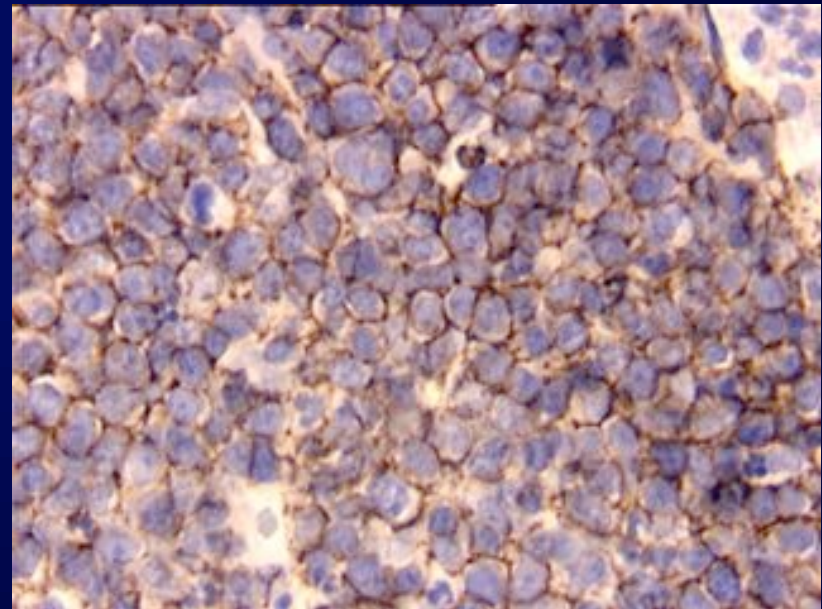
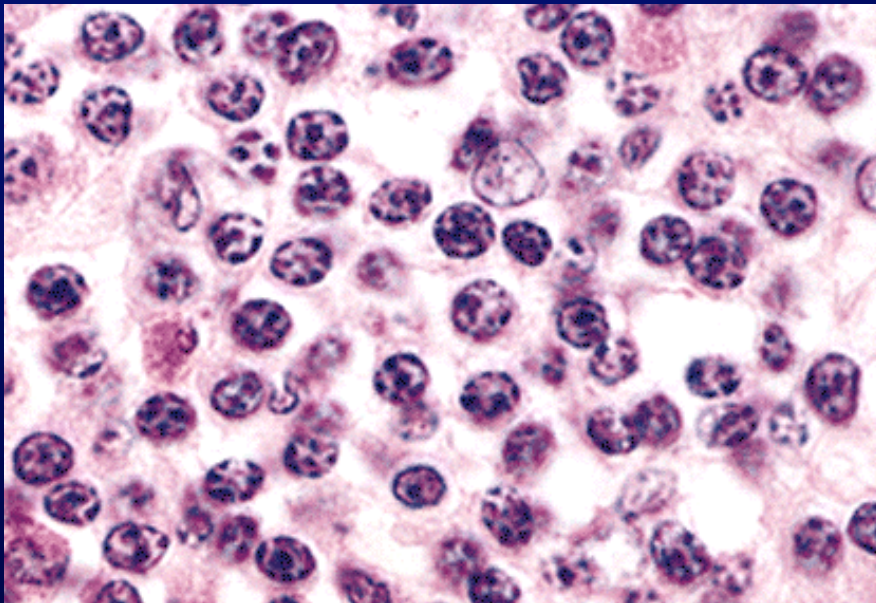
B cell

Activated B cell

Plasma cell

CD 20

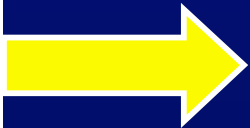
Lymfoplasmocytoid Non-Hodgkin Lymfoom



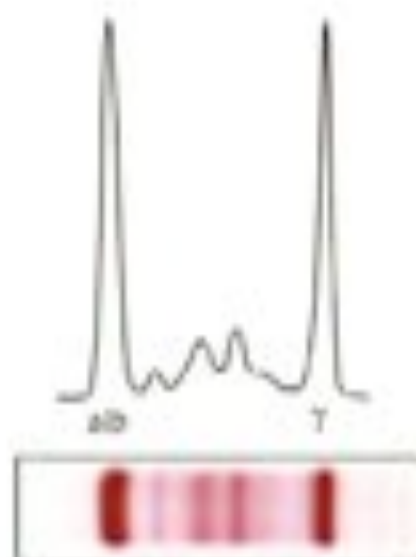
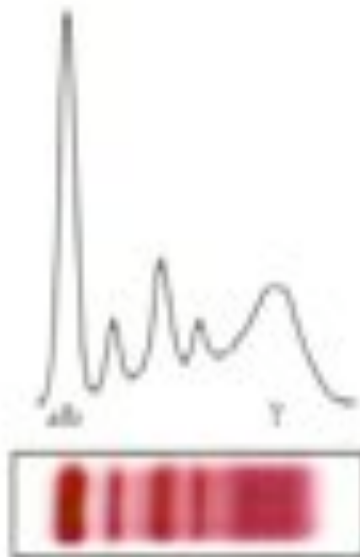
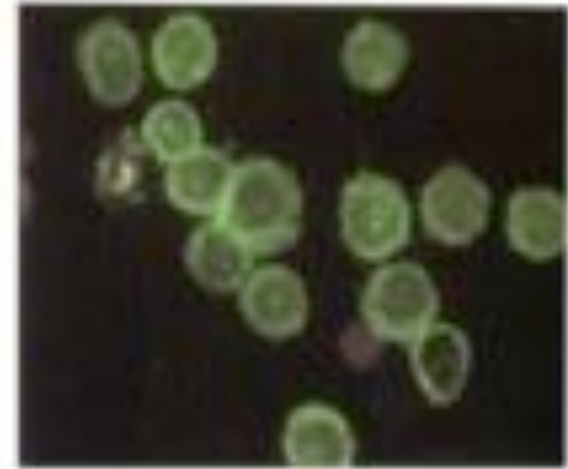
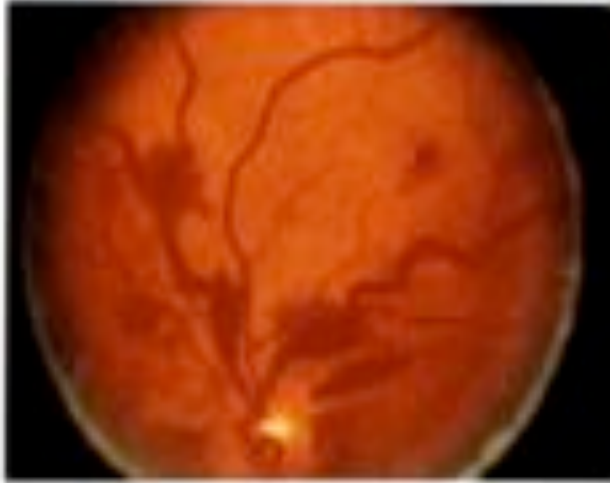
CD20 kleuring

WHO CLASSIFICATION OF B CELL NEOPLASMS

- Precursor B cell lymphoblastic leukemia / lymphoma
- B CLL / small lymphocytic lymphoma
- B cell prolymphocytic leukemia (PLL)
- **Lymphoplasmacytic lymphoma** **6%**
- Splenic marginal zone B cell lymphoma
- Hairy cell leukemia (HCL)
- Plasma cell myeloma
- Nodal marginal zone lymphoma
- Follicular lymphoma
- Mantle cell lymphoma
- Diffuse large B cell lymphoma
- Extranodal marginal zone (MALT) lymphoma
- Mediastinal large B cell lymphoma
- Primary effusion lymphoma
- Burkitt's lymphoma



De Morbus Waldenström Compositie



G
M
K
L



De ziekte van Waldenström: ziekteverschijnselen

- Vaak diagnose bij **toeval**
- Zeer sluimerend begin
- Symptomen t.g.v. **tumoractiviteit**:
 - ❖ Moeheid
 - ❖ Nachtzweeten, koorts
 - ❖ afvallen
 - ❖ Vergrote lymfklieren (20-40%)
 - ❖ Vergrote lever/milt (20-40%)



De ziekte van Waldenström: ziekteverschijnselen

- T.g.v. het IgM paraproteïne:
 - ❖ Hyperviscositeit
 - ❖ Moeheid
 - ❖ hartfalen
 - ❖ Hoofdpijn, duizelig, wazig zien, suf
 - ❖ Bloedingsneiging
 - ❖ Bloedafbraak t.g.v. koude agglutinenen
 - ❖ Cryoglobuline (Raynaud, huidzweren)

Netvlies afwijkingen bij hyperviscositeit



De ziekte van Waldenström: complicaties

- Amyloidose (neerslag in weefsels)
- Nierproblemen
- *Infecties*
- Auto-immuunziektes (darm!)
- **Neuropathie:** demyeliniserende perifere polyneuropathie
 - ❖ Tintelingen, pijn, kramp, zwakte.
 - ❖ Voeten > handen
 - ❖ O.a. antiMAG, Anti GM1 ganglioside

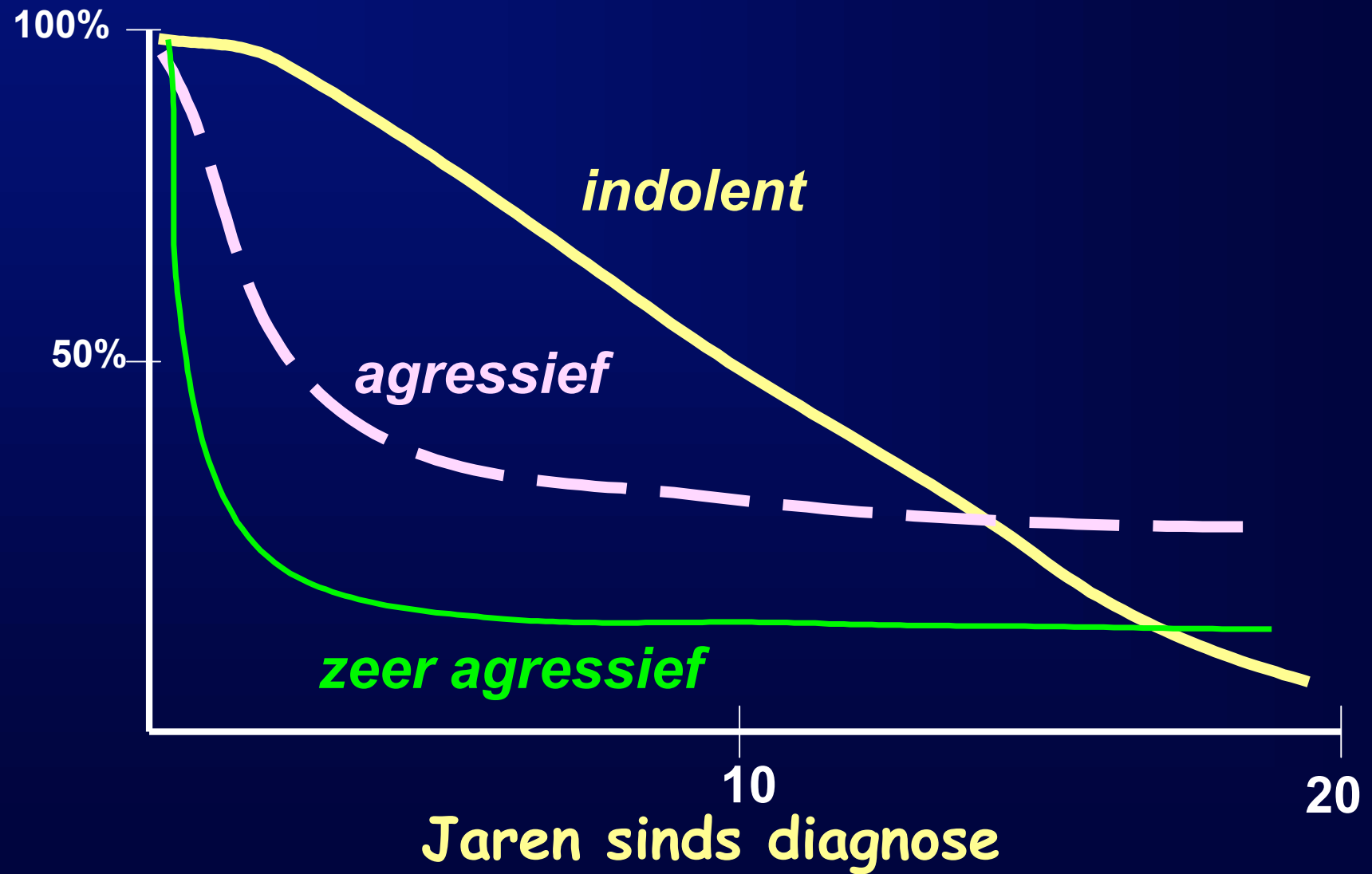
Therapie non-Hodgkin's lymfoom

Algemene principes

- Het is onmogelijk voor elk type NHL een specifieke therapie te selecteren.
- Daarom worden de verschillende typen gegroepeerd in:
 - **Indolente** types NHL
 - **Agressieve** types NHL
 - **Zeer agressieve** types NHL

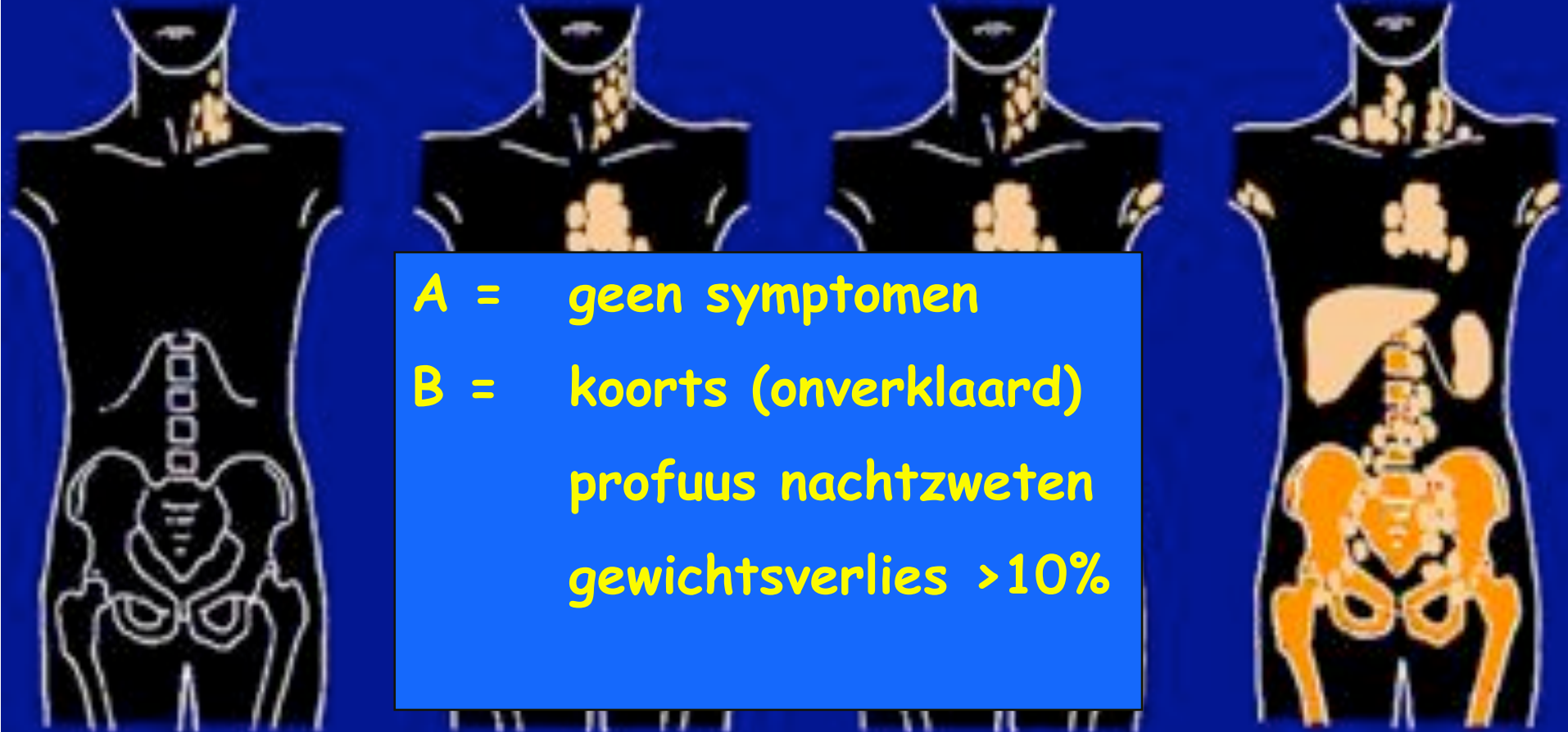
Overleving Non-Hodgkin's Lymfoom

Indeling groepering naar "maligniteitsgraad"



stadium ziekte van Hodgkin/NHL

Ann Arbor stadiëring



A = geen symptomen
B = koorts (onverklaard)
profuus nachtzweeten
gewichtsverlies >10%

I

II

III

IV

begin stadium

gevorderd stadium

Alternatieve stadiering M. Waldenstrom

Gebaseerd op risicofactoren:

- B2microglobuline
- IgM gehalte
- Hemoglobine gehalte

Andere prognostische factoren:

- Leeftijd, albumine

Therapie non-Hodgkin's lymfoom

Algemene principes

Indolent (stadium 2-4)

- "Wait and see"
- (milde) chemotherapie
- (lage dosis) radiotherapie
- Antistoftherapie
- stamceltransplantatie

Wait and See?

Andere benamingen:

Watch and Wait

Live and see

See and wait

Maar ook wel:

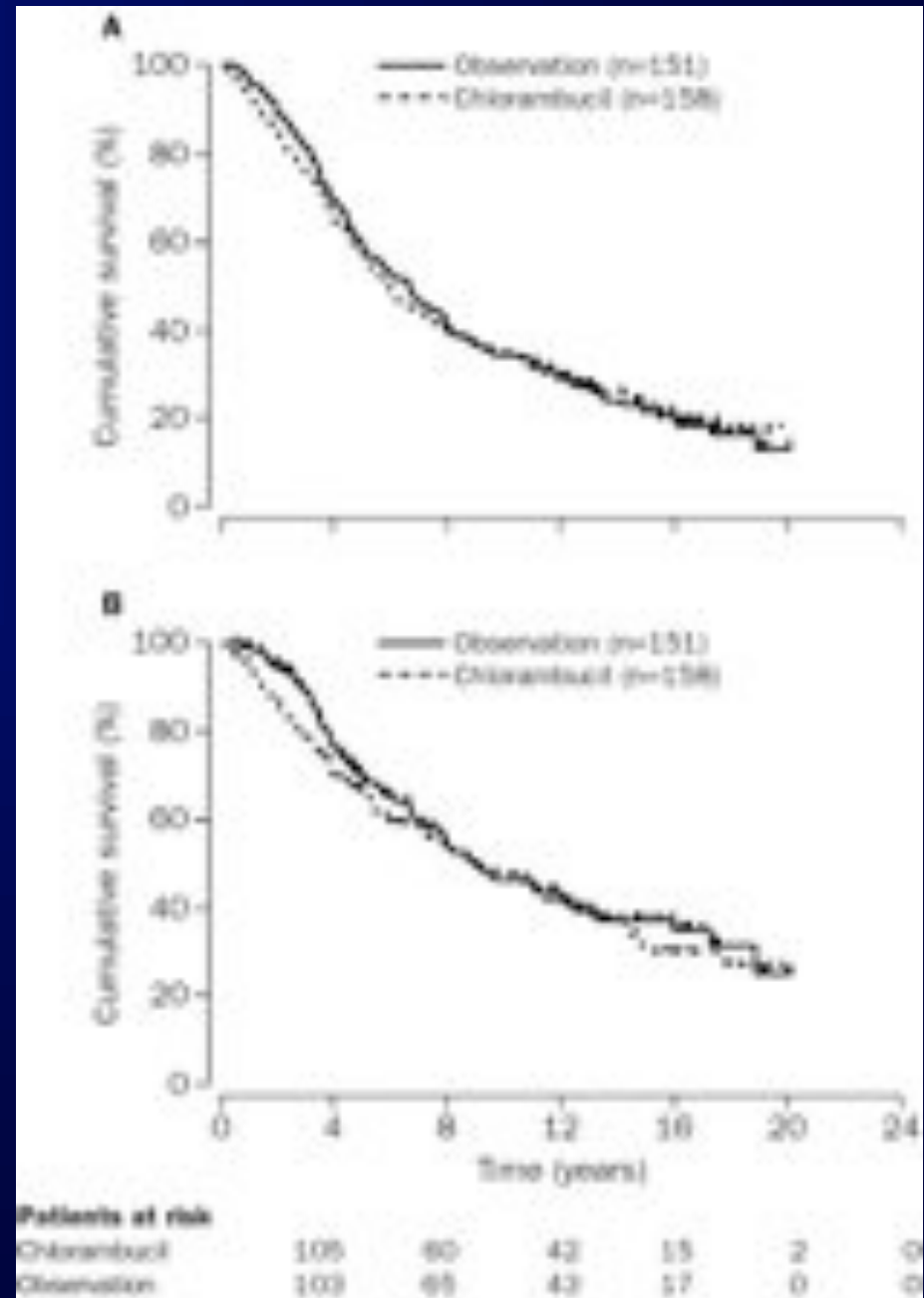
Wait and worry

Wait and See policy bij laaggradige non-Hodgkin's lymfoom

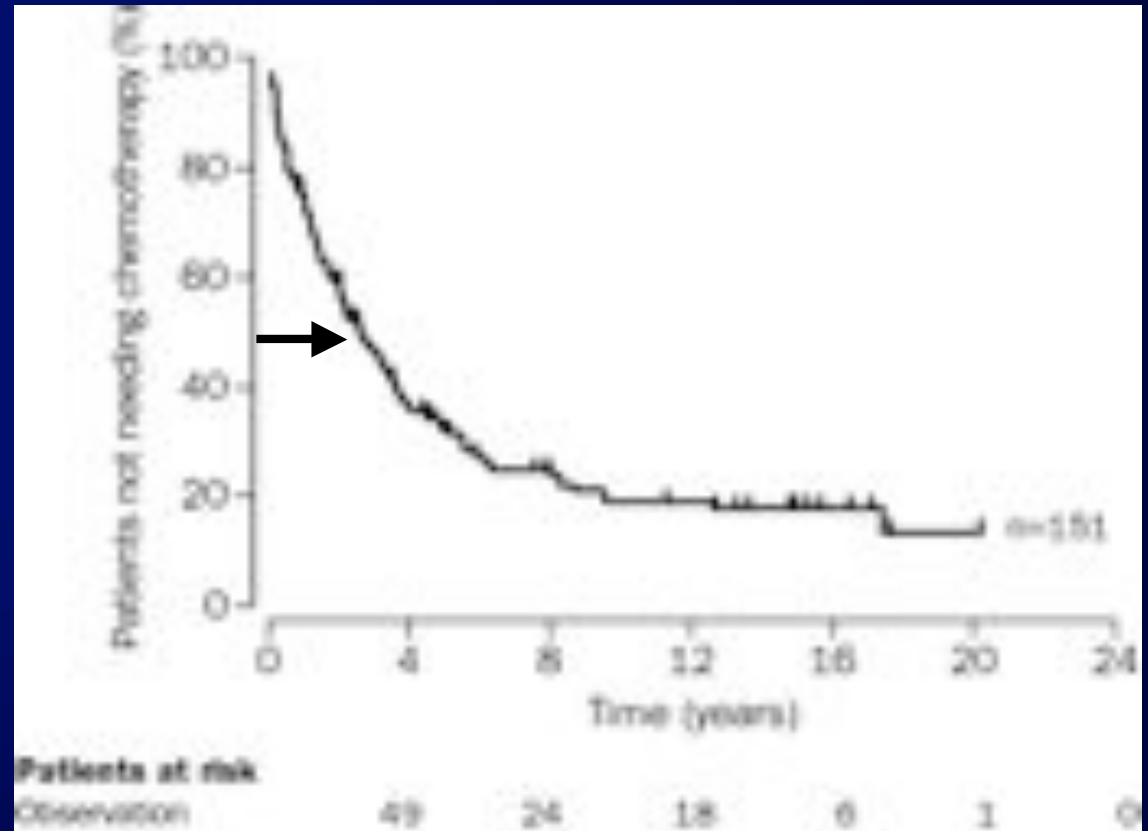
- **Gecontroleerd wachten** tot behandeling nodig is
- Want **eerder** met therapie beginnen geeft geen langere overleving
- Vroege en late **bijwerkingen behandeling** kunnen kwaliteit van leven verminderen
- Het betekent zeker **niet** dat er geen behandelingsmogelijkheden zijn!!

**Wait and See
vergeleken met
meteen therapie:
effect op
overleving**

**Ardesna et al,
Lancet 2003**



Wait and See
vergeleken met
meteen therapie:
kans dat
uiteindelijk
therapie nodig
was



Ardeshna et al, Lancet 2003

Wanneer is Wait and See een zinvolle benadering?

- **Nieuwe patiënten** met indolent/laaggradig lymfoom stadium III en IV zonder klachten of symptomen
- Patiënten met een **recidief** van hun laaggradig lymfoom, dat met weinig of geen symptomen gepaard gaat

Dwingende redenen om met behandeling te beginnen

- Patiënten met **ernstige symptomen**
- Bedreiging van belangrijke **organen**
- Ernstige onderdrukking **beenmerg (bloedarmoede)**
- Ernstige **neuropathie**
- **Hyperviscositeitsverschijnselen** (IgM >50)
- **Snelle toename**, suggestief voor overgang naar agressief lymfoom (transformatie)

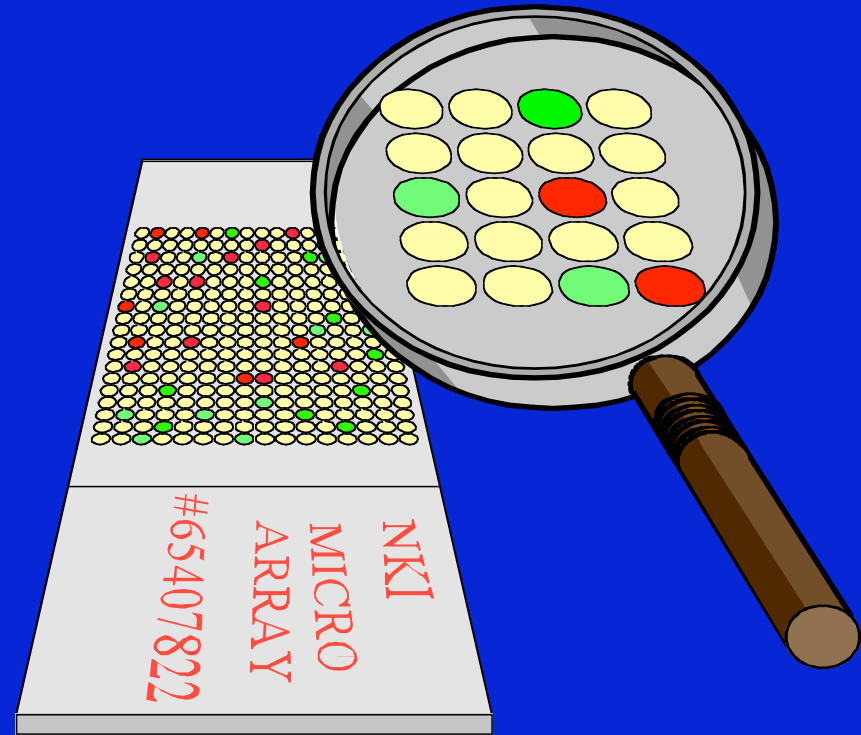
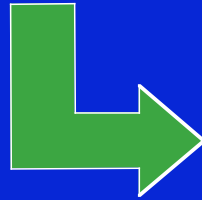
Wanneer wordt Wait and See afgeschaft?

- Als er een **betere voorspelling** mogelijk is van het gedrag van een lymfoom (prognostische factoren; nieuwe technieken)
- Als er nieuwe behandelingsmogelijkheden komen met **grote kans op genezing** en weinig ernstige bijwerkingen

lymfklier biopt



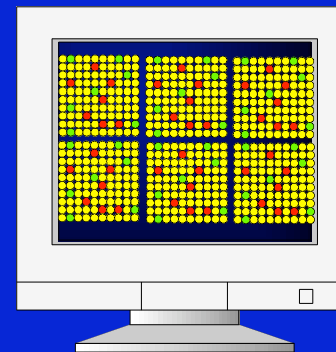
classificerende
diagnose



behandeling



gen expressie
profiel



"Standaard"behandeling (geen vergelijkende studies!)

- Plasmaferese
- Milde chemotherapie: chlorambucil, CVP
- Fludarabine (oraal!), cladribine
- Alfa-interferon
- Agressieve chemotherapie: CHOP
- **Ondersteunende therapie:**
 - ❖ Pijnstilling
 - ❖ Bloedtransfusies, epo/erythropoietine
 - ❖ radiotherapie

Plasmaferese



M. Waldenström: Therapie

	Respons %	Respons duur (mnd)
Alkyleerders	30-75	3-46
Fludarabine		
Eerste lijn	60-80	10-44
recidief	30-50	
2-CDA		
Eerste lijn	40-90	8-22
Recidief	30-60	
Rituximab	30-75	8-11

Behandeling neuropathie

- Behandel **onderliggende ziekte** (rituximab?)
- Gamma-globuline
- Plasmaferese
- steroiden
- **Pijnstilling**
 - ❖ Tricyclische antidepressiva (tryptizol)
 - ❖ Neurontin
 - ❖ Lyrica
- Hulpmiddelen

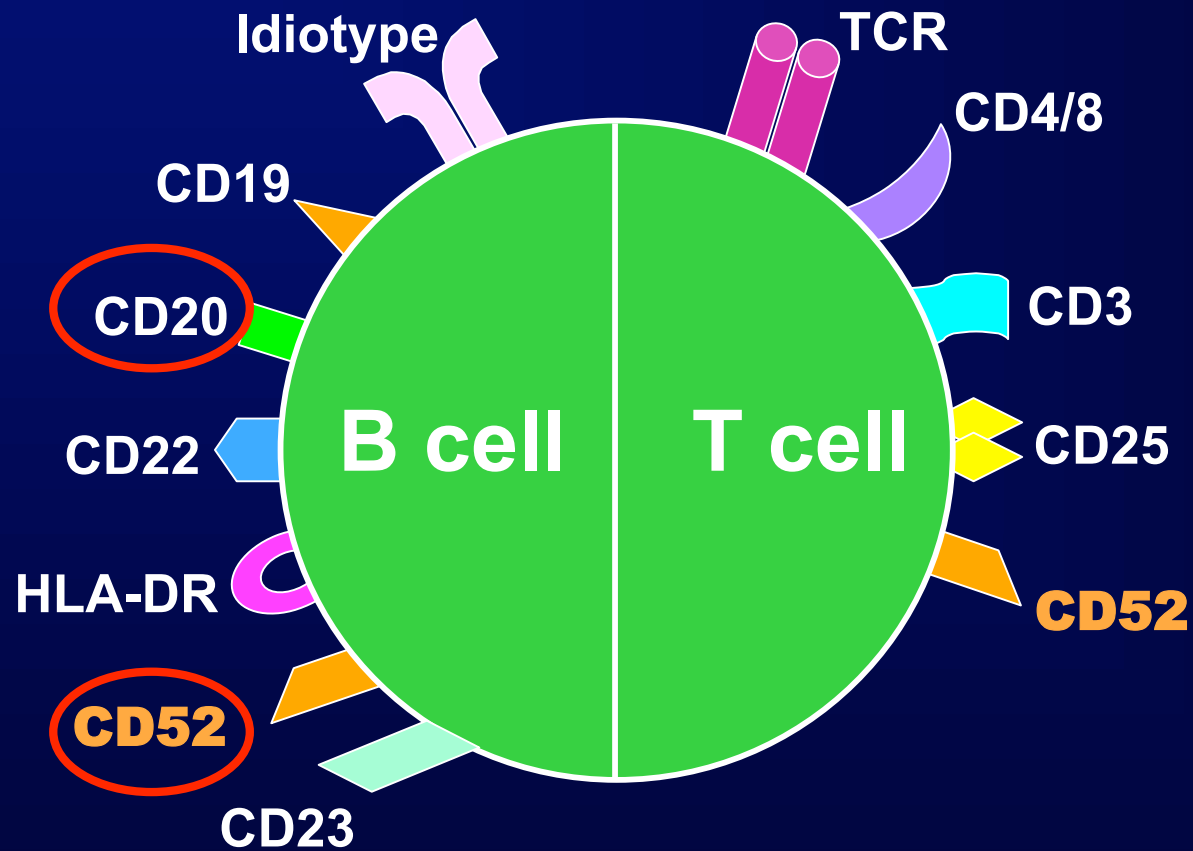
Nieuwe behandelingsmogelijkheden

- **Antistoffen tegen lymfoomcellen** (zoals Mabthera), al dan niet in combinatie met chemotherapie
- **Radioimmunotherapie** (Zevalin, Bexxar)
- **Stamceltransplantatie** (autoloog/allogeen)
- Nieuwe geneesmiddelen
- Nieuwe combinaties van nieuwe of bestaande middelen

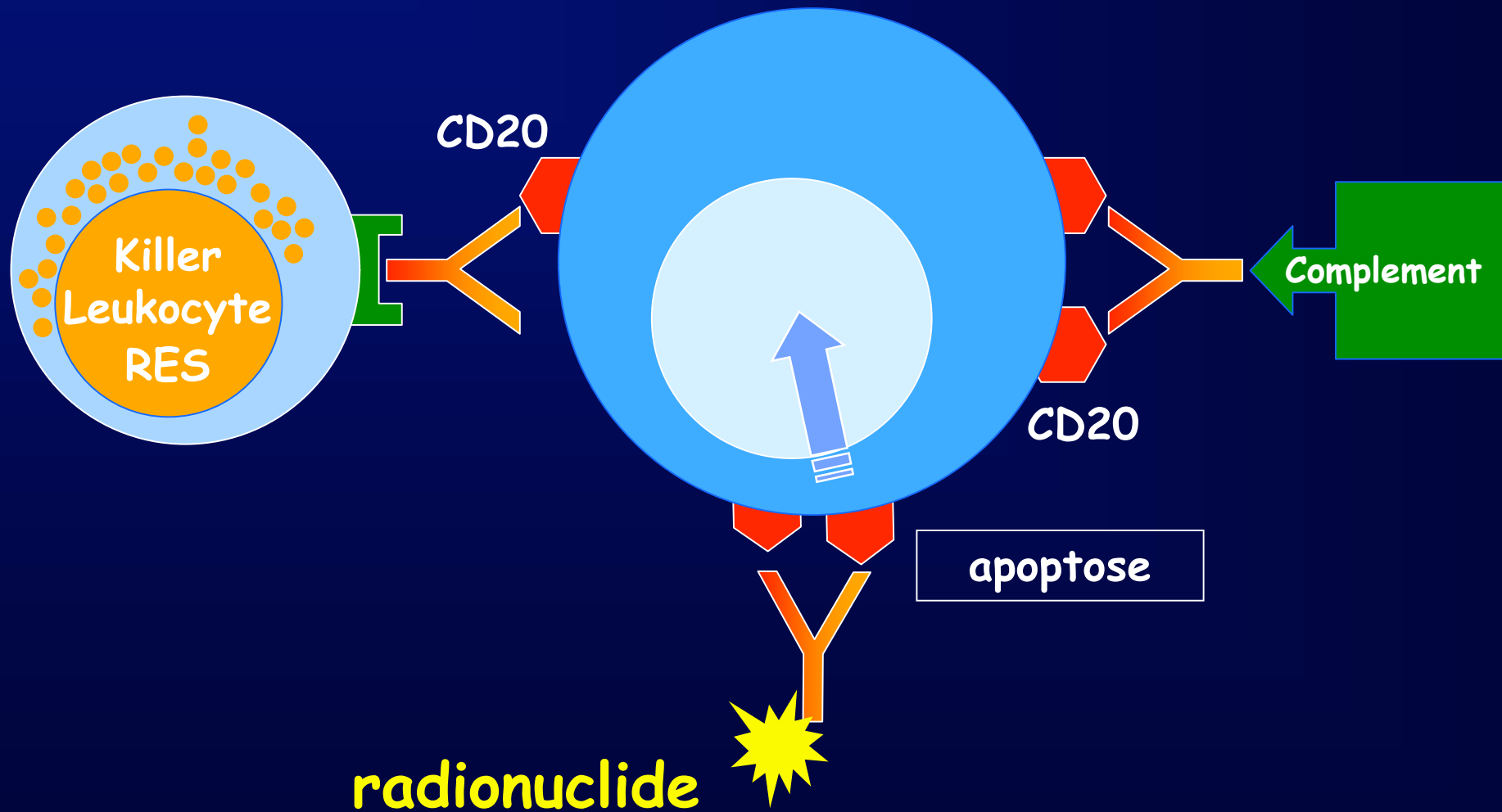
Waarom behandeling met antistoffen?

- **Huidige therapie:** geen genezing mogelijk
- Behandeling van **minimale lymfoomrest** na chemotherapie zou beloop kunnen verbeteren
- Antistoffen zijn **specifieker** dan cytostatica
- Antistoffen hebben wellicht minder **bijwerkingen**
- Antistoffen hebben een ander **werkingsmechanisme**

Doelwit voor monoclonale antistoffen



werkingsmechanismen van Mabthera



Anti-CD20 (MabThera) ervaring bij MW

- Aantal kleine studies
- Responspercentage 30-75%
- Geen complete responsen
- Duur van de respons 8-11 maanden
- Meer toedieningen? Onderhoud?
- Combinatie met fludarabine, CHOP, CVP

Anti-CD20 (MabThera) bijwerkingen

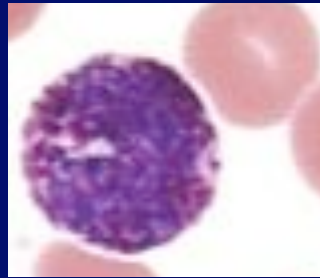
- **Gering**, m.n. tijdens eerste toediening
- Koorts, koude rillingen
- Bloeddruk daling, benauwdheid
- Bij MW: soms **IgM omhoog** (na 4 weken)!
- 97% van de patienten kan een reeks van 4 behandelingen afmaken
- **Voordeel**: korte behandeling (4 weken)
- **Nadeel**: hoge kosten (€8000)

Stamceltransplantatie

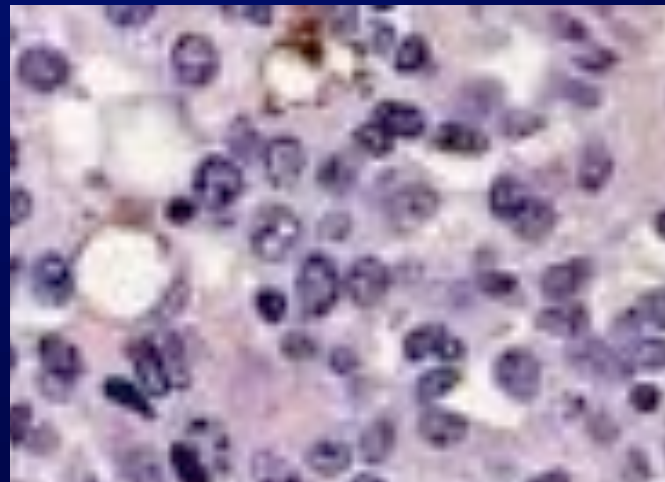


Nieuwe middelen

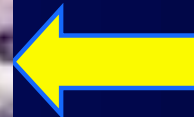
- Thalidomide (25% respons)
- Imid's (Revlimid)
- Velcade (bortezomib)
- Andere antistoffen (MabCampath)
- Experimenteel: perifosine, antisense, ...
- Combinaties van nieuwe en bestaande middelen



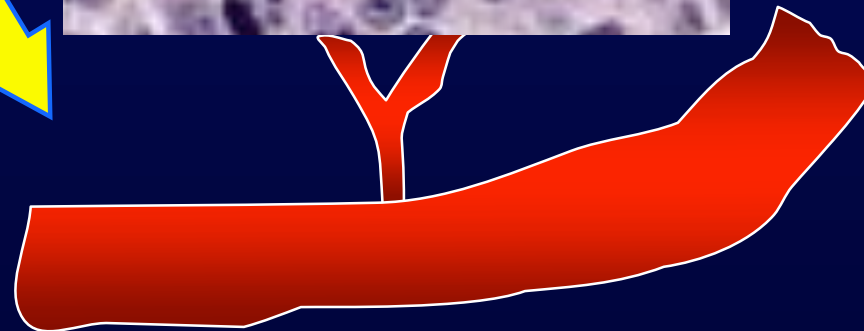
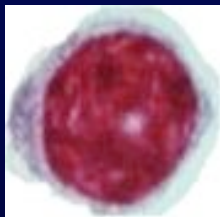
**Bortezomib
thalidomide**



**Chemotherapie
Bortezomib
steroiden**



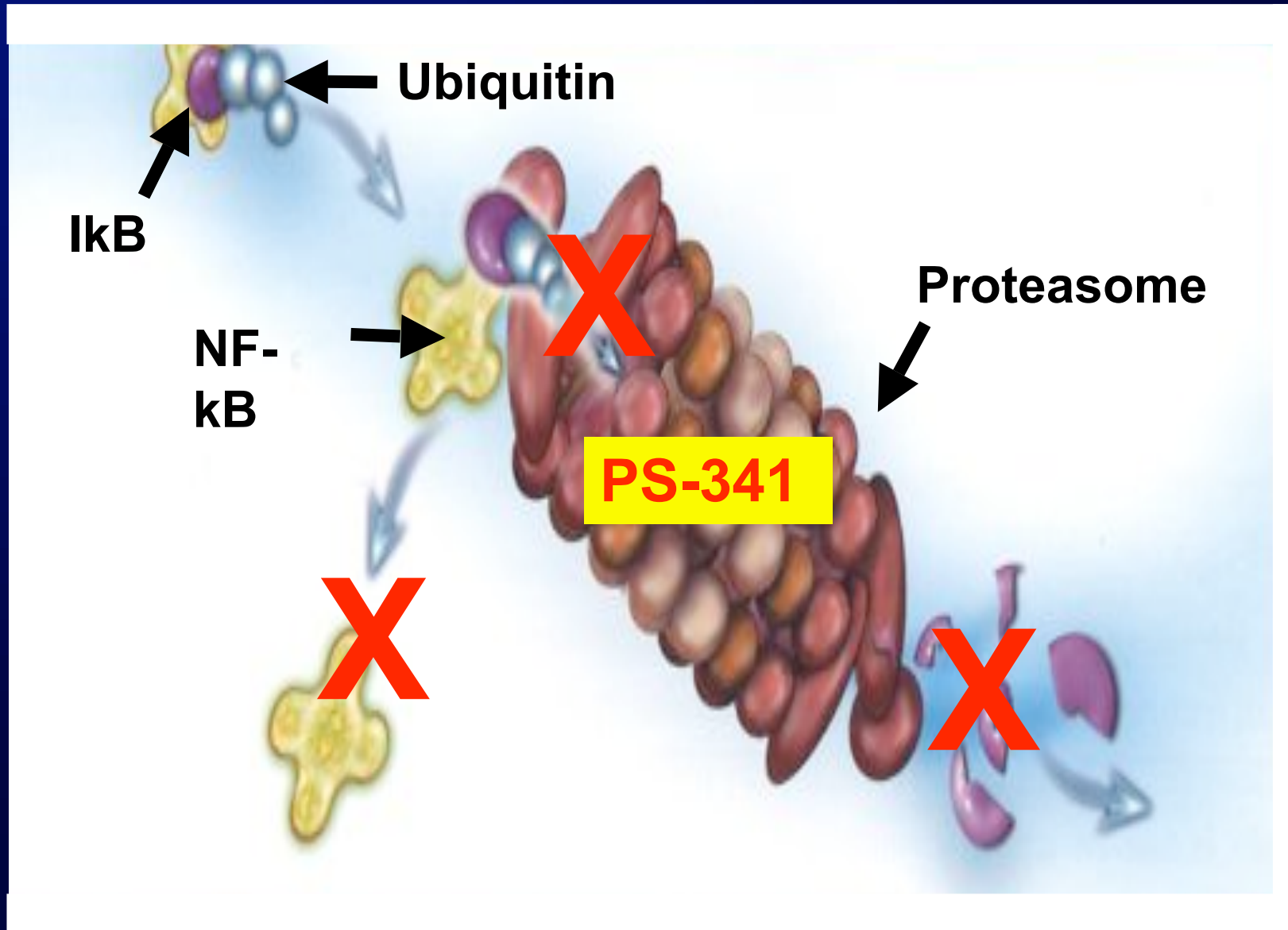
thalidomide



Thalidomide en Revlimid

- **Thalidomide (25% respons)**
 - ❖ M.n. neuropathie
 - ❖ Obstipatie
 - ❖ trombose
- **Revlimid (nog weinig studies bij MW)**
 - ❖ Veel krachtigere opvolger van thalidomide
 - ❖ M.n. beenmergsuppressie
 - ❖ Minder neuropathie
 - ❖ Wel trombose risico (Ascal)
- Beide middelen meer effect in combinatie met dexamethason

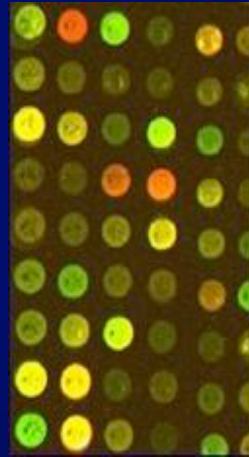
Bortezomib/Velcade



Bortezomib/Velcade

- **Ervaring bij M. Waldenstrom:**
 - ❖ Nog heel beperkt
 - ❖ Lijkt wel effectief; meer studies nodig
- **Bijwerkingen**
 - ❖ Beenmergsuppressie, bloedplaatjes
 - ❖ neuropathie
 - ❖ Infecties, diarree
- meer effect i.c.m. dexamethason

Toekomst...



“Targeted therapy”

Behandeling aangepast aan patiënt

XI^h International Myeloma Workshop

IV^h International Workshop on
Waldenstrom's Macroglobulinemia



- 25-30 juni 2007