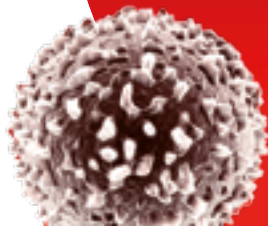


IN DE EERSTE LIJN
INFORMATIE VOOR DE HUISARTS

ZIEKTE VAN WALDENSTRÖM

Auteur

Prof. dr. M.J. Kersten



IN DE EERSTE LIJN
INFORMATIE VOOR DE HUISARTS

ZIEKTE VAN WALDENSTRÖM

© Hematon

Tweede druk

Utrecht, 2015

Omslagfoto: Dreamstime

IN DE EERSTE LIJN
INFORMATIE VOOR DE HUISARTS

ZIEKTE VAN WALDENSTRÖM

Prof. dr. M.J. Kersten

DE ZIEKTE VAN WALDENSTRÖM

Prof. dr. M.J. Kersten

Bij de ziekte van Waldenström is er sprake van een vooral in het beenmerg gelokaliseerd lymfoplasmacytoïd lymfoom waarbij de clonale B cellen een clonaal immuunglobuline produceren (M-proteïne). Meestal betreft het een IgM M-proteïne. Bij 90% van de patiënten met MW wordt een activerende mutatie aangetoond in het MYDD8 gen, die via NFκB activatie leidt tot proliferatie van deze cellen en bescherming tegen apoptose.

Klachten en verschijnselen bij een lymfoplasmocytoid lymfoom zijn vooral vermoeidheid, pancytopenie, hepatosplenomegalie en lymfadenopathie.

Polyneuropathie en hyperviscositeit zijn minder frequent voorkomende maar wel klinisch belangrijke symptomen bij het lymfoplasmocytoid lymfoom.

Behandelindicaties voor het lymfoplasmocytoid lymfoom zijn verschijnselen zoals beschreven onder tabel 1 en 2. Indien deze niet aanwezig zijn, kan een wait-and-seebeleid gevolgd worden.

Indien chemotherapie gecombineerd wordt met een monoklonale antistof tegen CD20 of als rituximab monotherapie wordt gegeven, kan initieel een stijging van het IgM optreden. Bij een initieel sterk verhoogd IgM-gehalte dienen maatregelen te worden genomen om een dergelijke IgM-flare te voorkomen.

Voorkomen

De ziekte van Waldenström is een zeldzame aandoening: per jaar worden er in Nederland ongeveer 100 nieuwe patiënten gediagnosticeerd. De incidentie neemt toe met de leeftijd (mediane leeftijd bij diagnose: 63 jaar). Minder dan 1% van de patiënten is bij het stellen van de diagnose jonger dan 40 jaar.

Enkele feiten

Oorzaken/erfelijke factoren

In 2012 werd middels *whole genome sequencing* vastgesteld dat bij 90% van de gevallen van MW een activerende mutatie aanwezig is in het MYD88

gen. MYD88 is een adapter eiwit dat normaal gesproken wordt geactiveerd na signalering via de *toll-like receptor* op leukocyten, bijvoorbeeld in geval van een infectie. Constitutieve activatie van MYD88 leidt tot NFκB activatie en daardoor tot proliferatie en bescherming tegen apoptose. Daarnaast worden in een lagere frequentie ook mutaties in andere genen gevonden, zoals in de chemokine receptor CXCR4. Het voorkomen van MYD88 mutaties bij 90% van de WM patiënten is inmiddels bevestigd in meerdere studies. MYD88 mutaties worden met gevoelige technieken ook gevonden bij ongeveer de helft van de patiënten met IgM MGUS, maar komen niet voor bij MM-patiënten.

De meest voorkomende cytogenetische afwijking bij MW is een 6q-deletie. Mogelijk is hier een tumorsuppressorgen gelokaliseerd. Naast genetische factoren in de tumorcel zelf, spelen ook cellulaire en oplosbare factoren in het micromilieau van het beenmerg (zoals mestcellen en cytokines) een rol in de pathogenese.

De belangrijkste risicofactor voor het krijgen van MW is het hebben van een IgM-MGUS: dit gaat gepaard met een relatief risico van 46 ten opzichte van de gehele populatie. Daarnaast is het ook bij deze aandoening zo dat MW in bepaalde families vaker voorkomt: tot 20% van de patiënten met MW heeft een familielid met een MW, MM of andere B-cel maligniteit. Ook zijn er raciale verschillen in incidentie.

Symptomen

De kliniek van MW is zeer uiteenlopend. Vaak zijn patiënten bij diagnose asymptomatisch en wordt de diagnose bij toeval gesteld, bijvoorbeeld omdat een hoge bezinking of een anemie wordt gevonden. De klachten en symptomen bij deze aandoening kunnen worden veroorzaakt door tumorinfiltratie, door het verhoogde IgM-gehalte, door weefseldepositie van IgM, of door autoantistofactiviteit van het IgM. De meest voorkomende klachten zijn vermoeidheid, meestal ten gevolge van anemie, infecties en neuropathie.

Tabel 1 Overzichtstabel van klachten, oorzaken en behandeling van MW

KLACHT OF SYMPTOOM	OORZAAK BIJ MW	THERAPIE
Anemie	<ul style="list-style-type: none"> • beenmergverdringing • auto-immuunhemolyse (zowel warmteautoantistoffen als koude agglutininen en cryoglobulines) • cytokines 	<ul style="list-style-type: none"> • anti-MW-therapie • bij auto-immuunhemolyse: prednison, rituximab

KLACHT OF SYMPTOOM	OORZAAK BIJ MW	THERAPIE
trombocytopenie	beenmergverdringing auto-immuuntrombocytopenie hypersplenisme	anti-MW-therapie bij auto-immuuntrombocytopenie: prednison, rituximab
hepatosplenomegalie en/ of lymfadenopathie	tumorinfiltratie	anti-MW-therapie
B-symptomen zoals gewichtsverlies, koorts en/of hevig transpireren	tumorinfiltratie	anti-MW-therapie
symmetrische, distale, polyneuropathie bij 10-30% van de patiënten	soms t.g.v. anti-MAG of anti-GM1-activiteit van het M-proteïne	anti-MW-therapie symptomatische pijnbestrijding
Hyperviscositeit (duizeligheid, hoofdpijn, visusstoornissen, sufheid, cardiale klachten, dyspneu)	fysicochemische eigenschappen van een hoog IgM	anti-MW-therapie plasmaferese

Daarnaast kan het M-proteïne soms neerslaan in de weefsels als amyloïd. Hierdoor kunnen afhankelijk van de lokalisatie allerlei klachten ontstaan als neuropathie, nefrotisch syndroom en cardiomyopathie.

Diagnostiek

Om het onderscheid te maken tussen IgM-MGUS, MW of IgM-M-proteïne in het kader van een andere B-celmaligniteit, is een aantal onderzoeken nodig:

- laboratoriumonderzoek: bloed: eiwitelektroforese en immunofixatie van serum en urine, kwantificering van IgG, IgA en IgM, Hb, leukocyten, trombocyten, LDH, leverenzymen, creatinine, bèta-2-microglobuline;
- op indicatie: serumviscositeit, cryoglobulines, coombstest, hemolyseparameters;
- beenmergaspiraats en -biopt;
- CT-scan hals/thorax/abdomen;
- indien er sprake is van botpijnen en dus het bestaan van MM met IgM-producerende plasmacelkloon wordt overwogen: skeletfoto's;
- bij verdenking amyloïdose: congoroodkleuring van het cristabiopt of biopt andere aangedane organen; echografisch onderzoek van het hart.

Diagnostische criteria

Niet bij alle lymfoplasmocyttaire lymfomen wordt een IgM-M-proteïne gevonden. Andersom kan een IgM-M-proteïne ook voorkomen in het kader van een

MGUS, en wordt dit ook wel gevonden bij andere indolente B-celmaligniteiten zoals een chronische lymfatische leukemie.

De diagnose MW kan alleen worden gesteld als er voldaan wordt aan beide criteria:

- 1 er zijn lymfoplasmocytoïde cellen in het beenmerg;
- 2 er is een IgM-M-proteïne aantoonbaar.

Hierbij wordt dan nog onderscheid gemaakt tussen een 'sluimerende' MW, waarbij wel wordt voldaan aan de criteria voor het stellen van de diagnose MW, maar er geen sprake is van klachten en een symptomatische MW.

Om de diagnose IgM-MGUS te kunnen stellen, moet worden voldaan aan alle volgende criteria:

- 1 IgM < 30 g/l;
- 2 < 10% infiltratie in het beenmerg;
- 3 geen anemie, lymfadenopathie of hepatosplenomegalie.

Als er sprake is van een kleine hoeveelheid M-proteïne die desondanks klachten veroorzaakt wordt wel gesproken van IgM-related disease (bv bij koude agglutinenen of neuropathie).

Tabel 2 Diagnostische criteria IgM-gerelateerde aandoeningen

	IGM MGUS	ASYMPTOMATISCHE MW	SYMPTOMATISCHE MW	IGM-GERELATEERDE ZIEKTE
IgM M-proteïne (serum)	Ja	Ja	Ja	Ja
Lymfoplasmocytair infiltraat (BM)	Nee (<10%)	Ja	Ja	Nee
MW-gerelateerde symptomatologie	Nee	Nee	Ja	Ja
Beleid	vervolgen	'wait and see'	Behandelen	Behandelen (afhankelijk van symptomatologie)
Kans op progressie naar MW	1.5% per jaar	50-60% na 5 jaar	n.v.t.	Onbekend

Behandel mogelijkheden

Wait-and-see

Een belangrijk deel van de patiënten met MW heeft op het moment dat de diagnose wordt gesteld geen klachten of verschijnselen van de ziekte. Omdat er geen curatieve opties bestaan, en van directe c.q. vroege behandeling geen overlevingsvoordeel is aangetoond, wordt bij deze asymptomatische patiënten een wait-and-seebeleid geadviseerd.

Starten met behandeling is geïndiceerd als er klachten of symptomen ontstaan zoals hierboven beschreven.

Een verhoogd IgM-gehalte alleen is in het algemeen geen reden tot behandeling; wel neemt het risico op hyperviscositeit bij een IgM-gehalte > 40-50 g/l sterk toe. Overigens kan, op basis van fysicochemische eigenschappen van de M-proteïne, het gehalte waarbij hyperviscositeitsverschijnselen optreden per patiënt verschillen.

Immunochemotherapie

Als er een indicatie is ontstaan voor behandeling, bestaat de eerstelijnsbehandeling uit immunochemotherapie. Werkzame middelen bij de behandeling van MW zijn onder andere alkylerende middelen (zoals chlorambucil of cyclofosfamide), purineanaloga (zoals fludarabine), steroïden (prednison of dexamethason) en monoclonale antilichamen gericht tegen het B-cel antigeen CD20.

Omdat er weinig gerandomiseerde studies zijn, is het niet goed aan te geven wat de standaardbehandeling in de eerste en volgende lijnen zou moeten zijn. De meest gebruikte schema's in de eerste lijn zijn R-CP (rituximab, cyclofosfamide en prednisolon, waarbij vanwege de hoge kans op neuropathie de vincristine uit het klassieke R-CVP schema is weggelaten) en DRC (dexamethason, rituximab en cyclofosfamide). Bij gebruik van rituximab wordt regelmatig initieel een stijging van het M-proteïne gezien (IgM-flare), waardoor patiënten symptomen van hyperviscositeit kunnen krijgen. Om die reden verdient het aanbeveling om bij een sterk verhoogd IgM-gehalte eerst plasmaferese toe te passen, of het gebruik van rituximab uit te stellen tot het IgM-gehalte enigszins is gedaald. Ook is een enkele keer verergering van de IgM-gerelateerde neuropathie beschreven na behandeling met rituximab.

De kans op respons met immunochemotherapie is 70-80 %; er zijn weinig complete responsen. Het is belangrijk om te weten dat de respons op (rituximab-bevattende) therapie soms lang op zich laat wachten. De mediane duur

van de progressievrije overleving bedraagt met R-CP en DRC rond de 2.5-3 jaar. Er zijn nog geen data beschikbaar van gerandomiseerde studies naar de meerwaarde van rituximab onderhoudsbehandeling.

Bij recidief van de ziekte kan bij een lange initiële respons de eerstelijns-behandeling worden herhaald; bij een korte respons verdient therapie met niet-kruisresistente middelen de voorkeur.

Stamceltransplantatie

Hoewel met autologe stamceltransplantatie soms langdurige remissies kunnen worden bereikt, is deze behandeling niet curatief. Ook de rol van allogene stamceltransplantatie is nog vrij beperkt, omdat de transplantatiegerelateerde mortaliteit hoog is. Bij jonge patiënten in goede algehele conditie met een recidief na meerdere lijnen van therapie kan deze optie echter worden overwogen.

Nieuwe middelen

Proteasoomremmers als bortezomib, vaak gegeven in combinatie met steroïden en/of rituximab, zijn effectief bij MW. Wel gaan ze gepaard met een aanzienlijke kans op neuropathie. Momenteel worden studies gedaan met tweede en derde generaties proteasoomremmers zoals carfilzomib en ixazomib, die als belangrijk voordeel hebben dat ze minder neurotoxisch zijn. Er zijn beperkte data van behandeling met thalidomide dat in combinatie met rituximab en dexamethason wel enige effectiviteit laat zien. Behandeling met lenalidomide daarentegen is bij MW, in tegenstelling tot bij MM, geassocieerd met het ontstaan van een zeer ernstige, therapierefractaire anemie waarvan de genese niet helemaal duidelijk is. Gebruik van lenalidomide wordt dus afgeraden. Het middel bendamustine (dat eigenschappen van alkylerende middelen en purineanaloga combineert en al veel langer in het voormalige Oost-Duitsland werd voorgeschreven), lijkt effectiever en minder toxisch dan CHOP. Veel wordt verwacht van meer gerichte behandeling met signaaltransductieremmers als bruton's tyrosine kinaseremmers (ibrutinib) en PI3-kinaseremmers (idelalisib). Een groot voordeel van deze laatste middelen is dat ze oraal kunnen worden toegediend. Daarnaast hebben ze weinig bijwerkingen.

Ondersteunende therapie

Bij verschijnselen van hyperviscositeit (vooral bij neurologische en/of cardiale verschijnselen) moet een snelle daling van het IgM-gehalte worden bewerksteld.

ligd. Dit gebeurt het meest effectief met behulp van plasmaferese. Dit dient altijd gepaard te gaan met antineoplastische behandeling, aangezien het effect van plasmaferese maar zeer tijdelijk is. Daarnaast is ondersteunende therapie in de vorm van transfusies, eventueel erytropoëetine, en adequate behandeling van infecties belangrijk.

De MW-geassocieerde polyneuropathie (PNP) is vaak moeilijk te behandelen. Er zijn aanwijzingen dat behandeling met rituximab effect kan hebben, maar soms treedt ook verergering van de PNP op. Als de polyneuropathie gepaard gaat met hevige pijnklachten, worden met wisselend succes tricyclische antidepressiva en middelen als pregabaline toegepast.

Prognose/beloop

Van alle personen met een IgM-MGUS heeft na vijftien jaar 9 % de diagnose MW gekregen en is bij 7% een andere B-celmaligniteit (zoals CLL, MM of een ander indolent lymfoom) vastgesteld. Voor patiënten met de sluimerende vorm van MW geldt dat na 10 jaar er bij 68 % sprake is van progressie naar een symptomatische vorm.

Voor MW bestaan momenteel geen curatieve mogelijkheden. Terwijl de mediane overleving decennia lang rond de vijf tot zeven jaar bedroeg, wordt in recente studies een ziektespecifieke mediane overleving van rond de tien jaar beschreven, mogelijk mede ten gevolge van de verbeterde behandelmogelijkheden en ondersteunende therapie. De meeste patiënten overlijden ten gevolge van infecties of ten gevolge van therapieresistente ziekte, al dan niet gepaard gaand met transformatie naar een agressief lymfoom.

Tabel 3 International Prognostic Scoring System (IPSS) voor patiënten met MW (n = 586). De gebruikte risicofactoren zijn: leeftijd > 65 jaar, Hb < 7,1 mmol/l, trombocyten < 100 × 10⁹/l, bèta-2-microglobuline > 3 mg/l, IgM > 70 g/l.

RISICO	AANTAL RISICOFACTOREN	N = (%)	VIJFJAARSOVERLEVING (%)
laag	0-1	158 (27)	87
intermediair	2	223 (38)	68
hoog	3-5	206 (35)	36

Recentelijk is een prognostische index voor patiënten met MW geïntroduceerd (tabel 3), waarmee drie risicogroepen met significant verschillende overleving

kunnen worden onderscheiden. Het ging hier om een cohort symptomatische patiënten (dus met een behandelindicatie). Naast de hierin gebruikte risicofactoren als leeftijd, hemoglobine, trombocyten, bèta-2-microglobuline en IgM-gehalte, lijkt ook de hoogte van het LDH voorspellende waarde te hebben. Hoewel deze index is ontwikkeld op basis van een cohort patiënten uit het pre-rituximab tijdperk, lijkt deze zijn waarde te hebben behouden voor rituximab-behandelde patiënten.

Al met al is de prognose van patiënten met MW de laatste jaren verbeterd, onder andere door de beschikbaarheid van nieuwe middelen en betere ondersteunende therapie. Hopelijk leidt de toenemende kennis over de pathogenese van deze ziekte ook tot meer rationele therapeutische mogelijkheden. Het is wel belangrijk dat ook bij deze patiëntengroep meer gerandomiseerde studies worden verricht om de plaats van nieuwe middelen te kunnen bepalen.

Bijwerkingen van medicijnen

- Bendamustine - verlaagd aantal leukocyten, trombocyten en anemie, koorts en infecties, ook opportunistische infecties.
- Bortezomib- Verlaagd aantal bloedplaatjes, diarree en vooral polyneuropathie (aantasting van de zenuwuiteinden).
- Dexamethason - Alle bijwerkingen die ook prednison kan veroorzaken, maar dan in versterkte mate.
- Lenalidomide - Thromboseneiging, neutropenie, thrombopenie. Lenalidomide is ook teratogeen. Mogelijk is er een verhoogde kans op secundaire maligniteiten.
- Prednison - Onrust, slapeloosheid en maagklachten. Bij aanleg voor suikerziekte kan het bloedsuikergehalte ontregeld raken.
- Rituximab - vooral tijdens de eerste toediening kan een infusie-reactie optreden (o.a. met koorts, koude rillingen, dyspnoe).

Bronnen

Dit hoofdstuk werd met toestemming van de uitgever en van de auteurs overgenomen uit:

- Zweegman, S en Kersten, M.J. (2015) Multipel myeloom en lymfoplasmocytoid lymfoom. In: *Het Oncologie Formularium*. Houten, Bohn Stafleu van Loghum. ISBN 9789036806251
- Vos, J. e.a. (2012) Richtlijndiagnostiek en behandeling van de ziekte van

Waldenström. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* jrg. 9 (2012), 6 (september).

Belangrijke websites

- www.hovon.nl Overzicht van lopende HOVON-studies
- www.hematon.nl De website van de patiëntenorganisatie van o.a. Waldenström-patiënten, onderdeel van Stichting Hematon
- www.hematologienederland.nl

ADDENDUM

Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het be-
loop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige
specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met
hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen
zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met
hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals
longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen
daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij
(zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten
gevolge van diagnose en ziekte.

-
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
 - Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
 - Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- erlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* E.C. Eijssens (2006), *Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk*.

Over Hematon

Hematon is een vrijwilligersorganisatie voor patiënten met bloedkanker, lymfeklierkanker of patiënten die daarvoor een stamceltransplantatie ondergingen. Hematon verzorgt informatieve publicaties, lotgenotencontact en behartigt de belangen van patiënten in het veld van de zorg.

In de eerste lijn is een informatieve brochure, geschreven door hematologische specialisten, bedoeld voor de huisarts van de patiënt.

Hematon

Postbus 8152
3503 RD Utrecht
030 760 34 60
info@hematon.nl

In de eerste lijn - Ziekte van Waldenström

Bij de ziekte van Waldenström is er sprake van een vooral in het beenmerg gelokaliseerd lymfoplasmacytoïd lymfoom waarbij de clonale B cellen een clonaal immuunglobuline produceren (M-proteïne).

In deze brochure voor de huisarts worden symptomen, diagnose en behandeling beschreven. Daarnaast ook informatie over nieuwe middelen en ondersteunende therapieën.

In de bijlage is er aandacht voor de specifieke rol van de huisarts.



Prof. dr. M.J. Kersten is hoogleraar hematologie, AMC Amsterdam. Zij is lid van de Medische Adviesraad van kankerpatiëntenorganisatie Hematon.

www.hematon.nl

Stichting Hematon heeft de status van Algemeen Nut Beogende Instelling (ANBI). Dit houdt in dat donaties aan de stichting aftrekbaar zijn als giften aan het goede doel. Hematon maakt deel uit van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties en wordt gesubsidieerd door KWF Kankerbestrijding.

nfk

Nederlandse
Federatie van
Kankerpatiënten
organisaties

