

# De ziekte van Waldenström: nieuwe behandelingsmogelijkheden

CKP Maarn 2009  
Marie José Kersten  
Internist-hematoloog  
AMC, 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 (USA 1500)
- 60% man
- Mediane leeftijd 63 jaar
- <1% is bij diagnose <40 jaar
- Soms familiair
- Geen bekende risicofactoren (expositie, viraal, stress)



# De ziekte van Waldenström: definitie

---

- WHO: **lymphoplasmocytoid lymfoom**
- immunocytoom
- Engels: Waldenstrom's macroglobulinemia
- IgM PP ook bij MGUS, MM, CLL, MCL

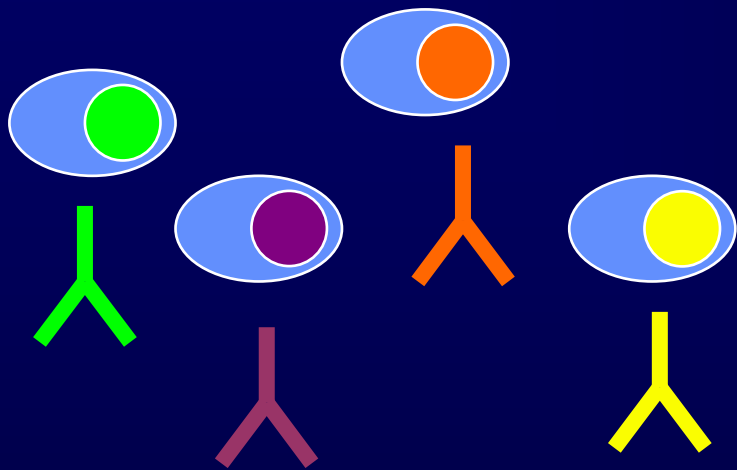
## Dus alleen MW als:

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

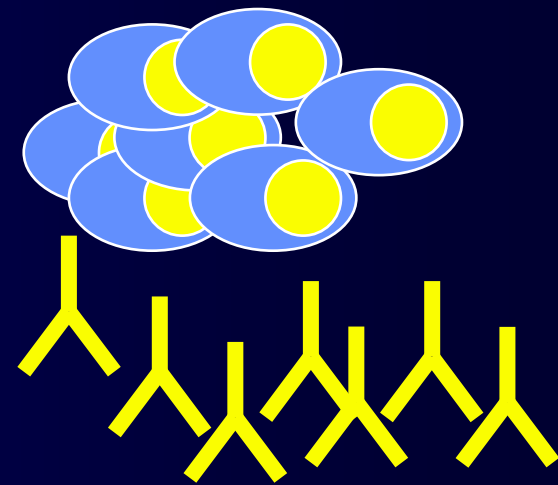
# IgM MGUS: monoclonal gammopathy of unknown significance

- 1-4% volwassenen heeft **paraproteïne**
- Daarvan is 20% van het IgM type
- **IgM MGUS:**
  - IgM laag (< 30 g/l)
  - Geen anemie, grote lever/milt/lymfeklieren
  - <10% infiltratie beenmerg
- Na 15 jaar heeft 9% van deze patiënten MW en 7% M.Kahler/CLL/ander NHL
- "sluimerende" M. Waldenström

# Immuunglobulines/paraproteine



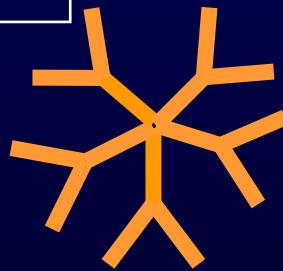
immuunglobulines



paraproteine



IgA, IgG



IgM,  
*macroglobuline*



IgM vs  
Mproteine

# Ziekte van Waldenström: Lymfoom of ziekte van Kahler?

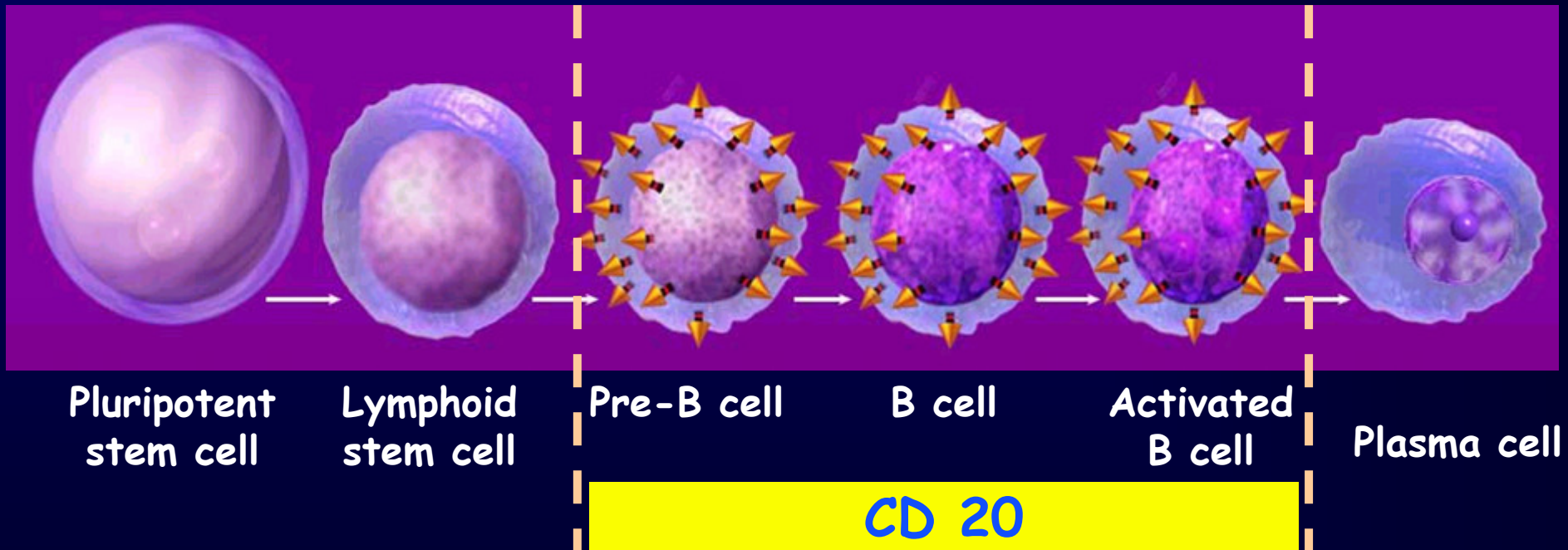


- **Overeenkomsten met NHL**
- Type B cel
- Vergrote lymfklieren
- vergrote lever/milt

- **Overeenkomsten met ziekte van Kahler**
- Ook paraproteïne, hyperviscositeit
- Echter geen bothaarden
- I.h.a. geen nierproblemen

# CD20 Expression in B-Cell Development

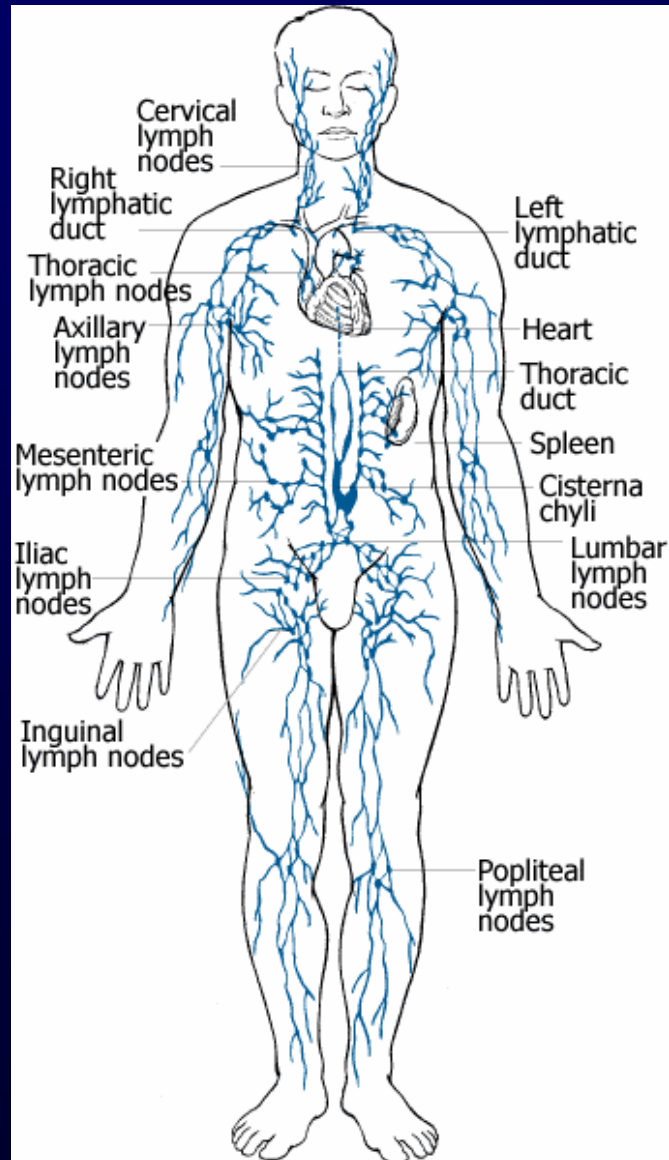
← Bone marrow → ← Blood, lymph →



# 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%)

# Vergrote lymfeklieren/milt



# De ziekte van Waldenström: ziekteverschijnselen

- **T.g.v. het IgM paraproteïne:**
  - Hyperviscositeit
  - hartfalen
  - Hoofdpijn, duizelig, wazig zien, suf
  - Bloedingsneiging
  - Bloedafbraak t.g.v. koude agglutinenen
  - Cryoglobuline (Raynaud, huidzweren)
- **Complicaties:**
  - O.a. infecties
  - Neuropathie
  - amyloidose

# Therapie non-Hodgkin's lymfoom

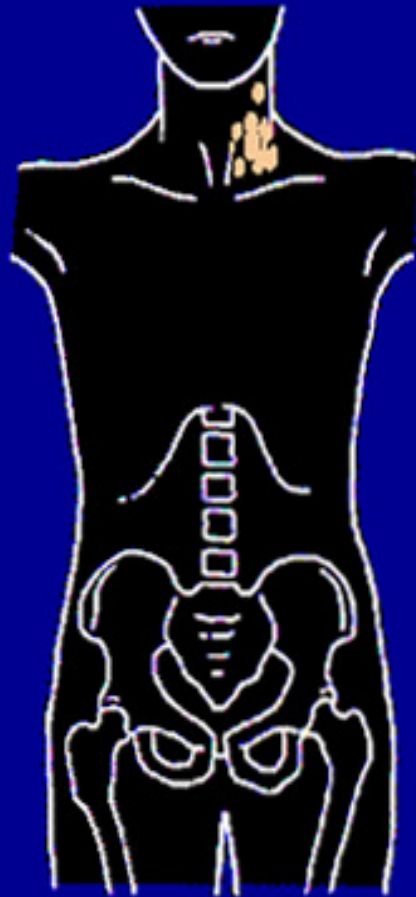
## Algemene principes

---

- Het is onmogelijk voor elk type NHL (30!) een specifieke therapie te selecteren.
- Daarom worden de verschillende typen gegroepeerd in:
  - **Indolente** (laaggradige) types NHL (waaronder MW)
  - **Agressieve** types NHL
  - **Zeer agressieve** types NHL

# stadium ziekte van Hodgkin/NHL

## Ann Arbor stadiëring



I

begin stadium



II



III



IV

gevorderd stadium

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

# Alternatieve stadiëring M. Waldenström: IPSSWM

## Gebaseerd op risicofactoren:

- Leeftijd ( $\geq 65$ )
- B2microglobuline  $\geq 3$  mg/l
- IgM gehalte  $\geq 70$  g/l
- Hemoglobine gehalte  $\leq 7$  mmol/l
- trombocyten ( $\leq 100$ )

**5 jaarsoverleving:** 0-1 87%, 2 68%, 3-5 36%

## Andere prognostische factoren:

- albumine ( $\leq 35$ ), vergrote lever/milt

# Therapie non-Hodgkin lymfoom

## Algemene principes

---

### Indolent (stadium 2-4)

- In principe geen curatieve opties
- "Wait and see"
- (milde) chemotherapie
- (lage dosis) radiotherapie
- Antistoftherapie
- stamceltransplantatie

# Wait and See policy bij laaggradig non-Hodgkin 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!!

# 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

## 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

## Belangrijke organisaties onderzoek MW

---

- **IWMF**: International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation ([www.iwmf.com](http://www.iwmf.com))
- **IWMF**: International **Workshops** on WM: sinds 2000, elke 2 jaar
- **EMN**: European Myeloma Network
- **WMCTG**: WM clinical trials group (USA)

# Doel workshops

---

- WM onderzoekers en behandelaren bij elkaar brengen
- Nieuwe studies opzetten
- Criteria voor start behandeling
- Richtlijnen standaardbehandeling (consensusbijeenkomsten)
- Richtlijnen responsmeting

# Int. workshop on WM: redenen om met behandeling te beginnen

- Alleen behandelen bij klachten/symptomen
- Niet o.b.v. IgM gehalte alleen!
- Bedreiging van belangrijke organen
- Ernstige onderdrukking beenmerg (bloedarmoede)
- Ernstige neuropathie
- Hyperviscositeitsverschijnselen (IgM >50)
- Snelle toename, overgang agressief lymfoom (transformatie)



## "Standaard"behandeling tot enkele jaren geleden

- NB: geen enkele therapie geregistreerd voor indicatie M. Waldenström!
- Bijna geen vergelijkende studies
- Milde chemotherapie: chlorambucil, CVP
- Fludarabine (oraal!), cladribine
- Alfa-interferon
- Agressieve chemotherapie: CHOP
- Plasmaferese
- **Ondersteunende therapie**

# M. Waldenström: "standaard"therapie

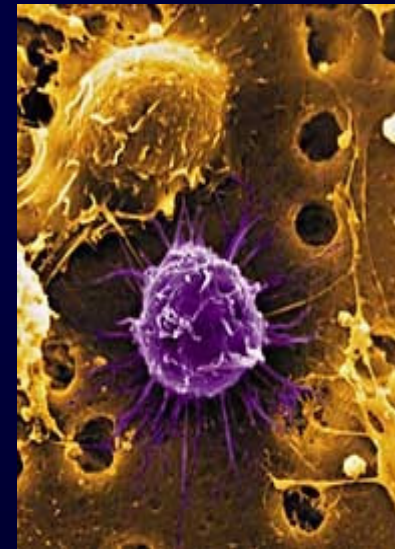
	Respons %	Respons duur ( mnd)
<b>Alkyleerders</b>	30-75	3-46
<b>Fludarabine</b>		
Eerste lijn	60-80	10-44
recidief	30-50	
<b>2-CDA</b>		
Eerste lijn	40-90	8-22
Recidief	30-60	

# Geneesmiddelenonderzoek

- **Fase I:** toxiciteit, 1<sup>e</sup> effectiviteit
  - Nieuwe middelen; "first in man"
  - Nieuwe combinaties
- **Fase II:**
  - Responspercentage
  - Responsduur
- **Fase III:**
  - Vergelijking met de standaardtherapie
  - Effectiever en/of minder toxisch
- **Fase IV:** post-marketing surveillance

# Nieuwe behandelingsmogelijkheden: achtergrond

- Beter begrip van wat er in de lymfoomcel mis gaat (signalering)
- Interactie met de omgeving (mestcellen)
- muizenmodellen

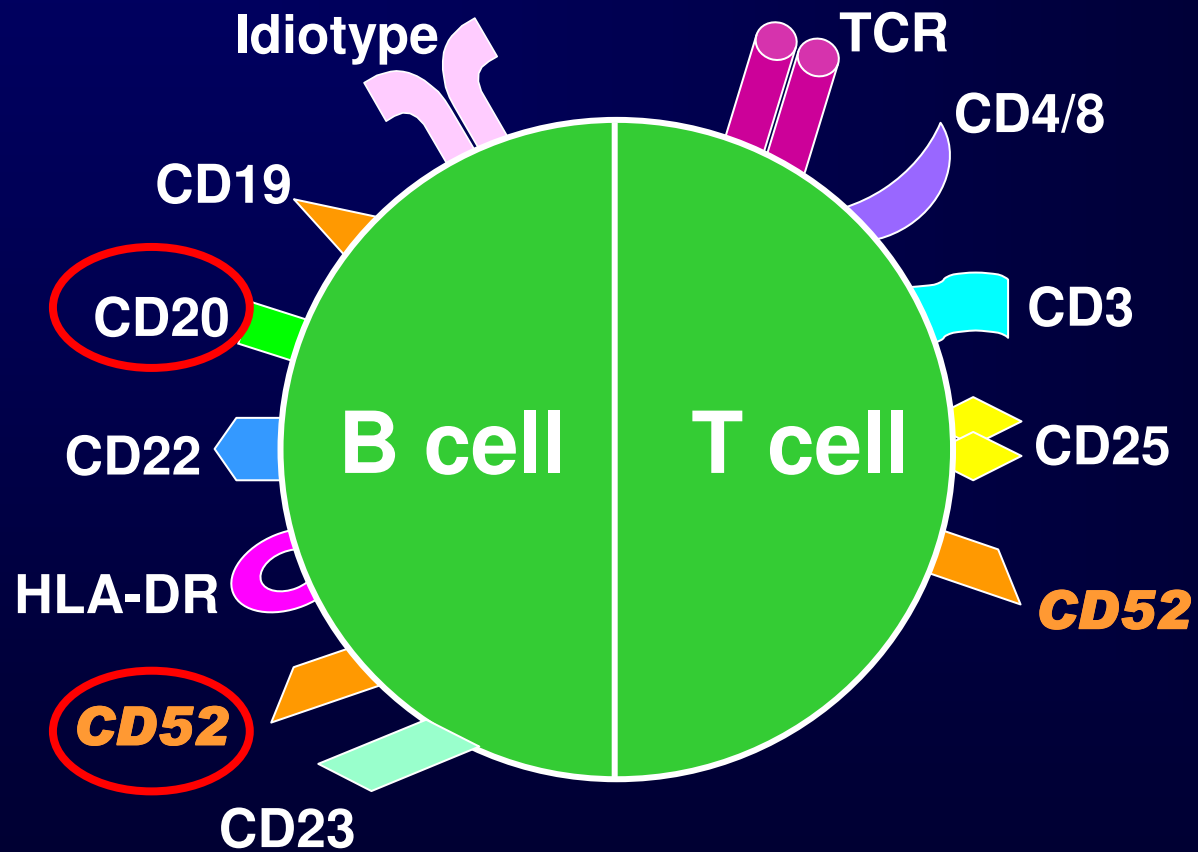


# Nieuwe behandelingsmogelijkheden

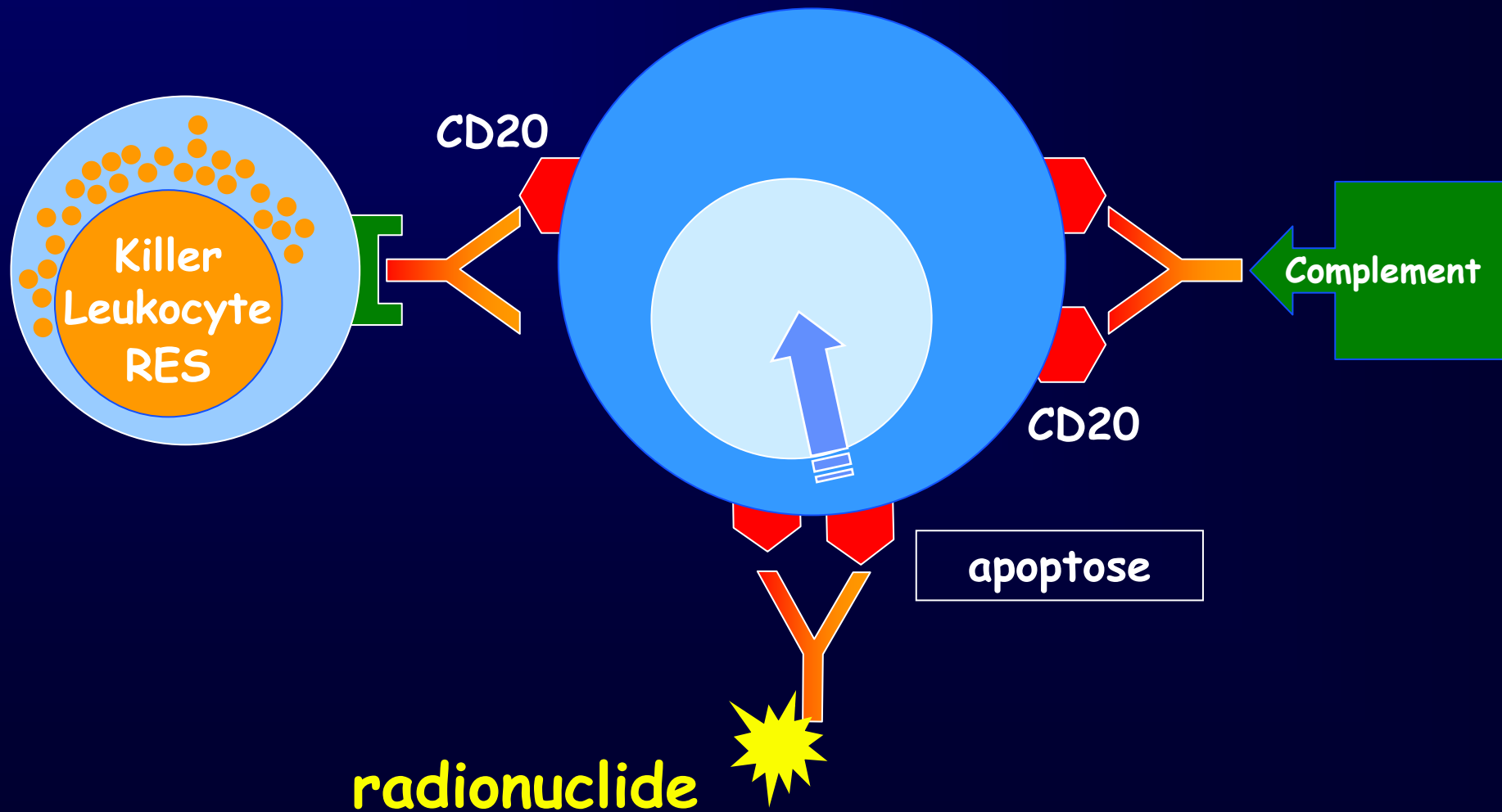
---

- Antistoffen tegen eiwitten op lymfoomcellen (zoals Mabthera)
- Radioimmunotherapie (Zevalin, Bexxar)
- Nieuwe geneesmiddelen
- Nieuwe combinaties van nieuwe of bestaande middelen
- Stamceltransplantatie (autoloog/allogeen)

# Doelwit voor monoclonale antistoffen



# Werkingsmechanismen van Mabthera



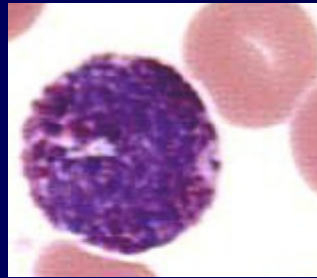
## Anti-CD20 (MabThera) ervaring bij MW

- **Respons**percentage 30-75%, geen CR
- Responsen treden vaak pas laat op!!!
- **Duur** respons 8-16 maanden
- Meer toedieningen? Onderhoud?
- **Combinatie** met fludarabine, CHOP, CVP
- 1 gerandomiseerde studie: R-CHOP > CHOP
- Bijwerkingen mild, mn tijdens 1<sup>e</sup> toediening
- IgM flare

# Nieuwe middelen

---

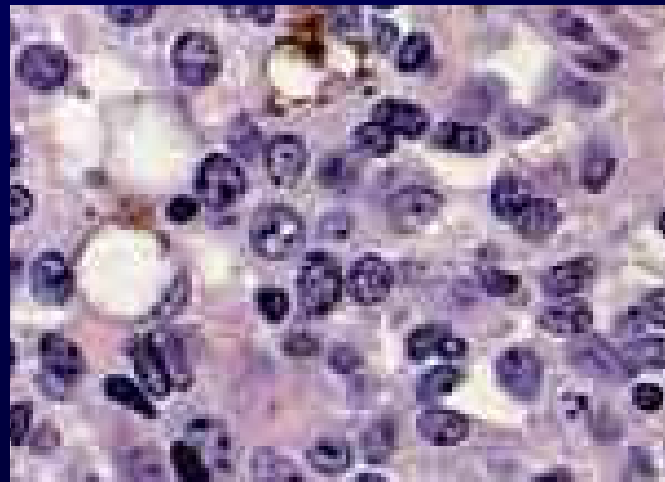
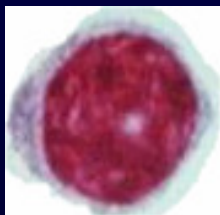
- Thalidomide
- Nieuwe Imid's (Revlimid)
- Velcade (bortezomib)
- Bendamustine
- Andere antistoffen (MabCampath)
- Combinaties van nieuwe en bestaande middelen



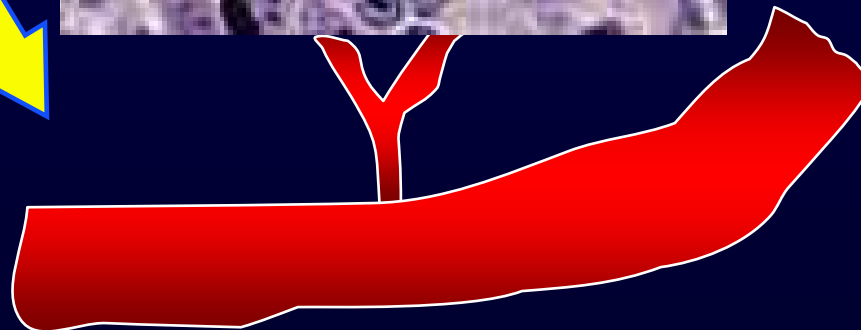
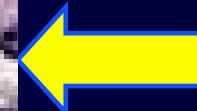
**Bortezomib  
Thalidomide  
lenalidomide**



**Thalidomide  
lenalidomide**



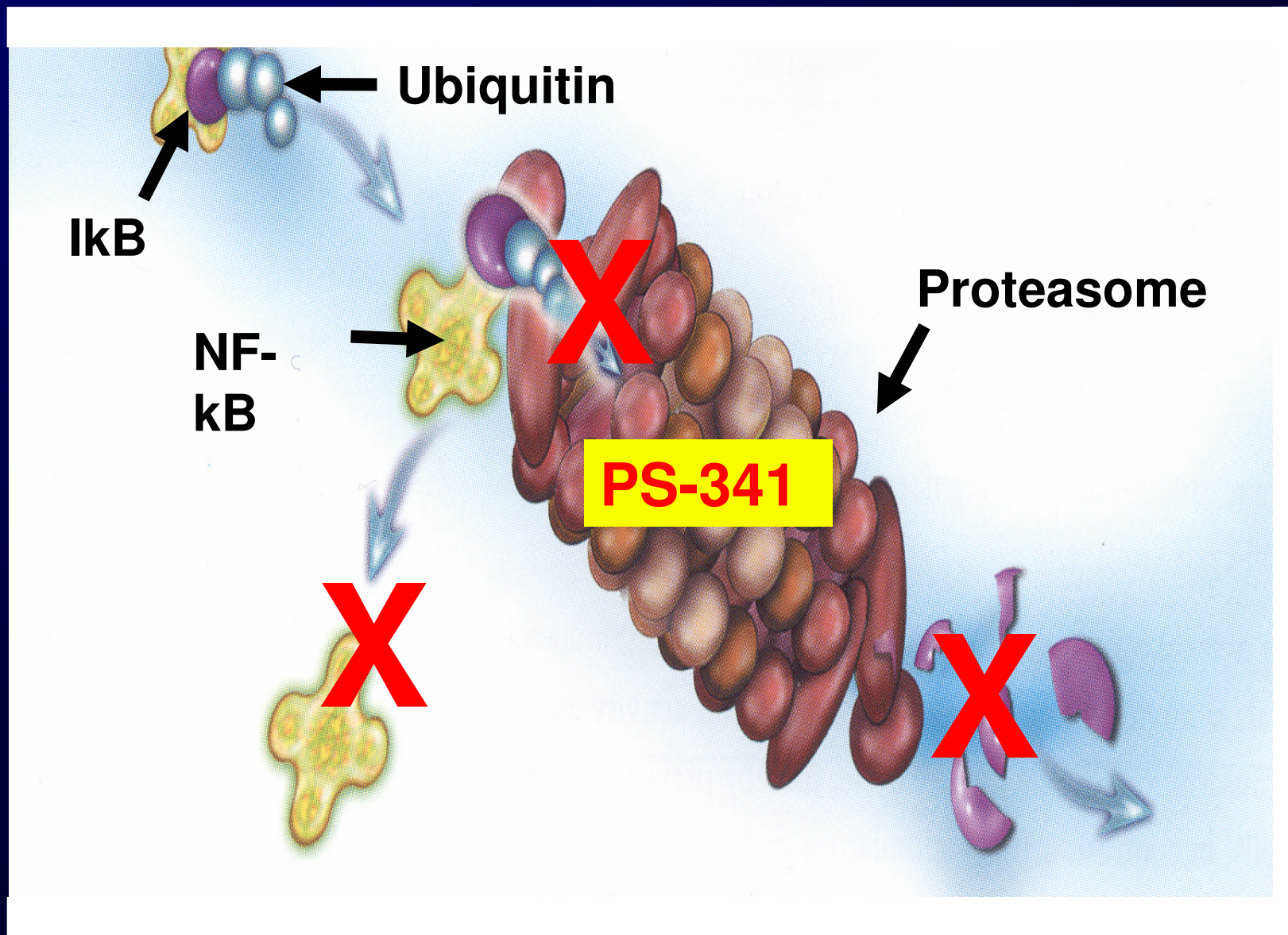
**Chemotherapie  
Bortezomib  
Steroiden  
imids**



# Thalidomide en Revlimid

- **Thalidomide** (25% respons)
  - M.n. neuropathie, obstipatie
  - trombose
- **Revlimid (nog weinig studies bij MW)**
  - krachtigere opvolger van thalidomide
  - M.n. beenmergsuppressie; minder neuropathie
  - Wel trombose risico (Ascal)
  - **Bij MW ernstige bloedarmoede!!!**
- Meer effectief i.c.m. dexamethason
- Combinatie met rituximab

# Bortezomib/Velcade



# Bortezomib/Velcade

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

# Bortezomib studie EMN

---

- Fase II dr Treon: 23 patienten, 96% ORR, snelle responsen
- **European Myeloma Network:**
- Fase II studie, 1<sup>e</sup> lijn, 61 patienten
- Bortezomib, dexamethason en rituximab
- 1<sup>e</sup> cyclus: bortezomib 4 giften
- Cyclus 2 t/m 5: + dexa en rituximab

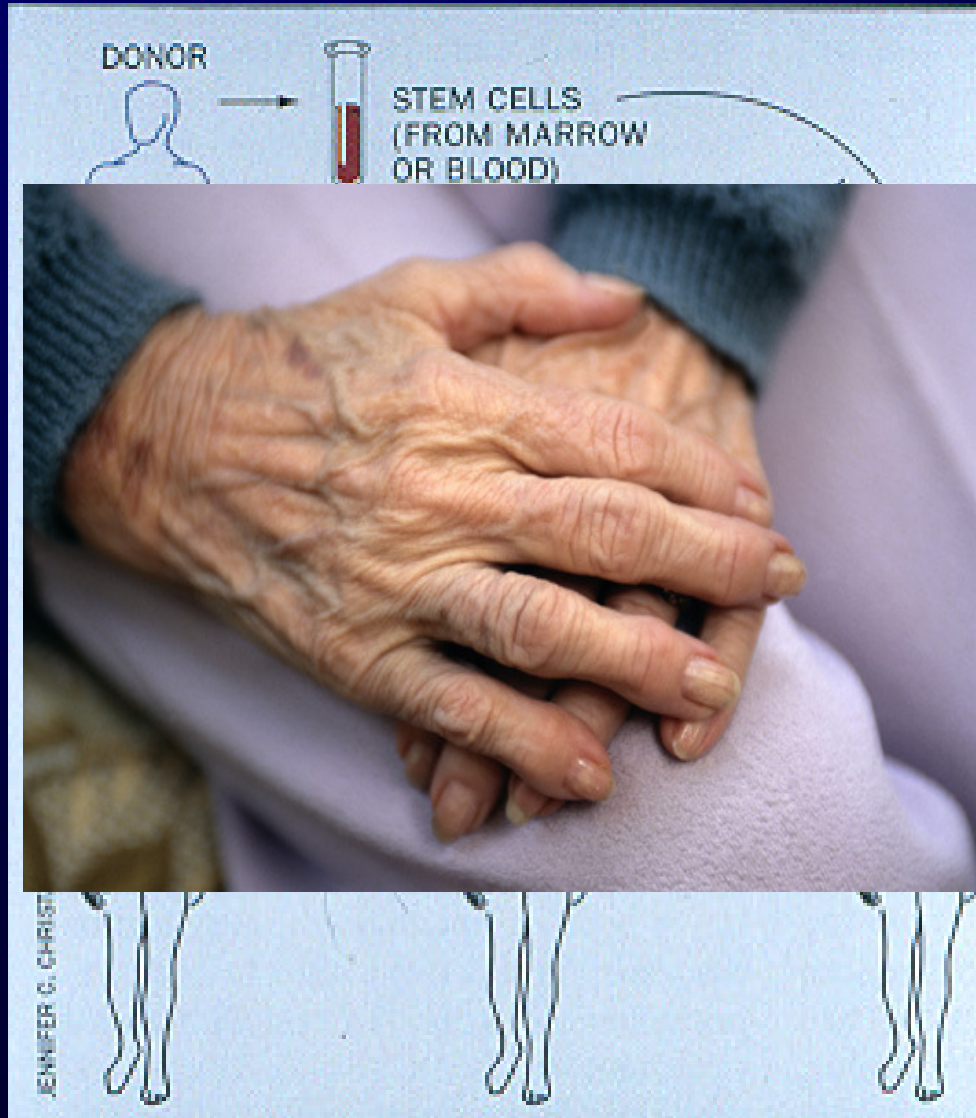
# M. Waldenström: nieuwe middelen

	Respons %	Duur (mnd)
Rituximab	30-75	8-16
FC	78%	27
FCR	70-90%	>14 (NR)
RCD (1 <sup>e</sup> lijn)	83%	>24 (NR)
R-CHOP	90%	63
bortezomib	58%	8
thalidomide	25%	3-6
Thal + Ritux	78%	35

# Nieuwe middelen (experimenteel)

- Perifosine (AKT remmer) fase II: 30% PR/MR
- Antisense
- Mabcampath (alemtuzumab): fase II: infecties!
- CD70 antistof (SGN70)
- CD40 antistof (SGN40, HCD122)
- Nieuwe proteasoomremmers (opvolgers Velcade)
- Enzastaurin (PKC $\beta$  remmer)
- Everolimus (mTOR remmer) fase II: 57% PR/MR
- Glivec fase II: 7% PR, 26% MR
- HDAC remmers: 5-Azacytidine

# Stamceltransplantatie



**Autoloog:**  
eigen stamcellen

**Allogeen:** stamcellen  
donor

EBMT: 106 pt  
leeftijd gem. 49 jr  
30% NRM  
56% in leven na 3  
jaar  
16% recidief

# Behandeling ziekte van Waldenstrom anno 2009

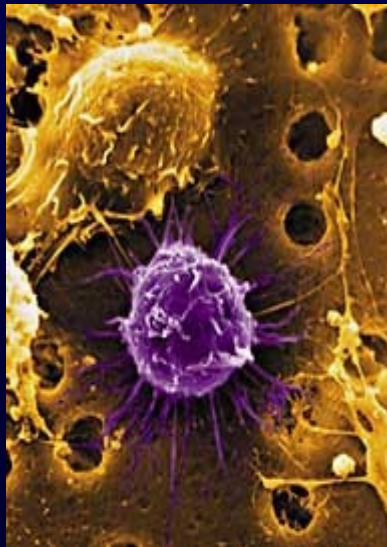
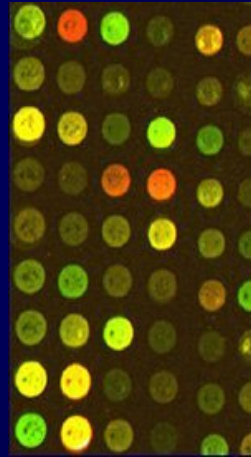
- **Geen klachten/verschijnselen:** wait and see
- **Als behandeling geïndiceerd:** afhankelijk van
  - Leeftijd
  - Comorbiditeit
  - Cytopenie (lage trombo's/leuko's)
  - Hoogte IgM (flare!)
  - Snelle controle nodig?
  - Stamcelsparend?
  - Bijwerkingen (neuropathie, transformatie, MDS)

# Behandeling anno 2009 ziekte van Waldenstrom



- Beperkte tumorlast en/of comorbiditeit, hoge leeftijd: chlorambucil of rituximab
- Snelle respons nodig: immunochemotherapie bv. R-C(H)VP, FCR, DRC
- 2<sup>e</sup> lijn en verder: afhankelijk van middelen gebruikt in 1<sup>e</sup> lijn en respons daarop
- Meer studies nodig, m.n. gerandomiseerde studies!!!

# Toekomst...



**“Targeted therapy”**



**Behandeling aangepast aan patiënt**