

UMC Utrecht

# **Nieuwste ontwikkelingen en behandelingen bij de ziekte van Waldenström**

Monique Minnema  
Internist-hematoloog

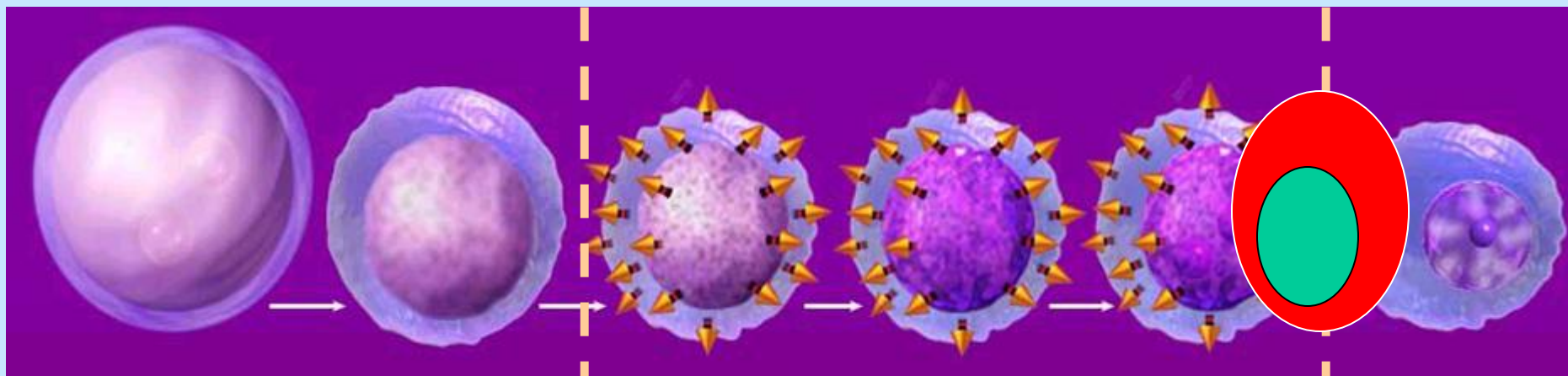
# Indeling

- Inleiding
- Klinisch onderzoek: waarom doen we wat we doen
- Behandelingen

# Ziekte van Waldenström

- De ziekte van Waldenström is een subtype van het lymfoplasmacytoïd **lymfoom**
- $\pm 70\%$  van de LPL is Waldenström
- Kanker van bepaald type afweercellen *nl*
- Lymfocyten die al afweerstoffen kunnen maken (zoals plasmacellen)
- Type afweerstof/immuunglobuline = Ig**M**

← Bone marrow → ← Blood, lymph →



Pluripotent stem cell

Lymphoid stem cell

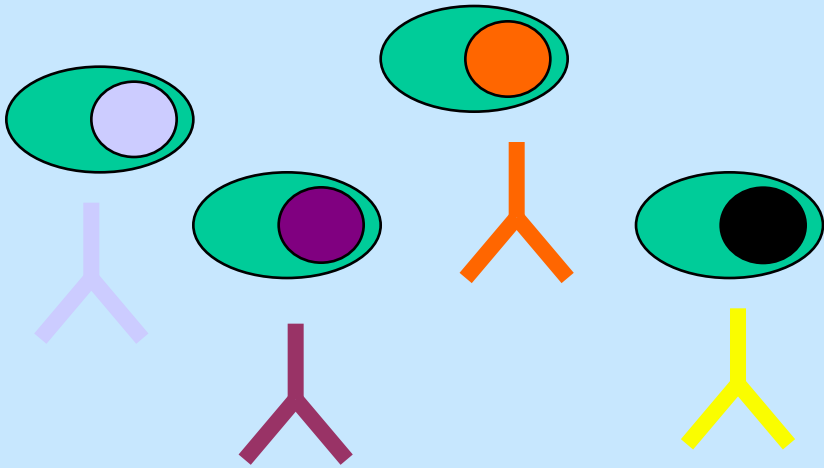
Pre-B cell

B cell

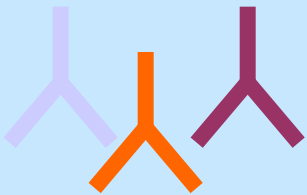
Activated B cell

CD 20

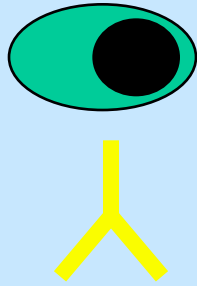
# Polyclonaal vs Monoclonaal



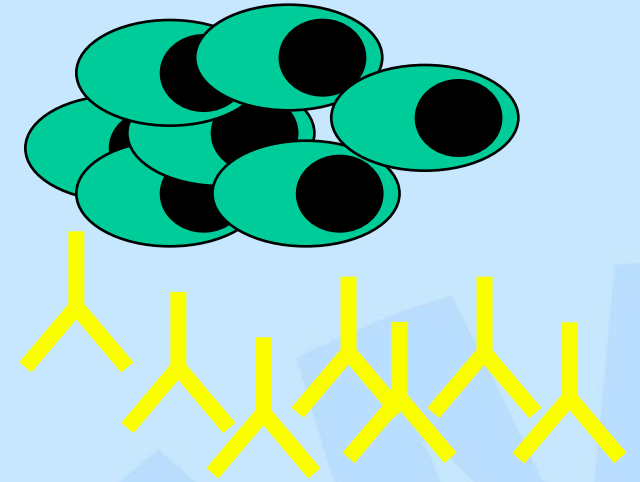
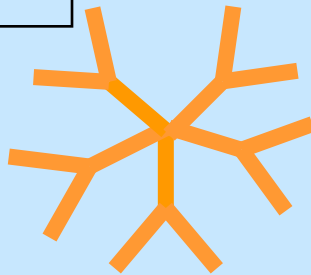
immuunglobulines



IgA, IgG



IgM, *macroglobuline*



Paraproteine  
M (onoclonaal)  
proteine

# Diagnose

- Vaak bij toeval (via bloedonderzoek)
- Sluimerend begin
- IgM MGUS:
  - IgM laag (< 30 g/l)
  - Geen anemie, grote lever/milt/lymfeklieren
  - <10% infiltratie beenmerg

**MGUS = Monoclonal Gammopathie of Unknown Significance**



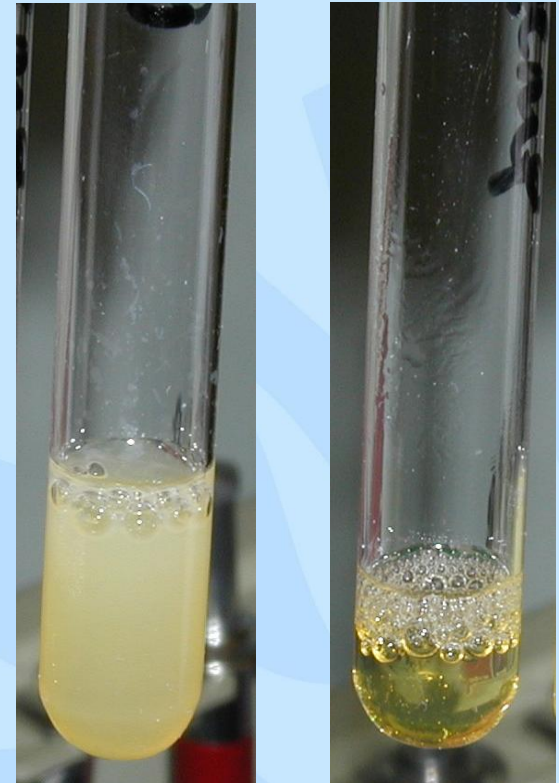
# Voorbij MGUS: klachten

- Symptomen t.g.v. tumoractiviteit:
  - Moeheid
  - Nachtzweeten, koorts
  - Afvallen
  - Vergrote lymfklieren
  - Vergrote lever/milt
  - Bloedarmoede, plaatjes tekort (verdringing)



# Voorbij MGUS: klachten

- T.g.v. het IgM M-proteïne:
  - Hyperviscositeit; Hartfalen
  - Hoofdpijn, duizelig, wazig zien, suf
  - Bloedingsneiging (oog)
- T.g.v. werking als auto-antistof
  - Bloedafbraak
  - Neuropathie
- T.g.v. Neerslag M-proteïne
  - Amyloidose
  - Cryoglobulinemie



4 C

# Wat nu?

- 1 van de **laaggradige/indolente** lymfomen
- Groeit traag, kan i.p. niet genezen, alleen behandelen bij klachten
- Behandeling afgeleid van andere NHL/MM behandeling en ervaringen uit de praktijk
- **Te weinig pt voor “evidence based medicine”**
- Internationale samenwerking nodig

# Geen bewijs: veel meningen!

“eminence based medicine”

Dr Wijermans



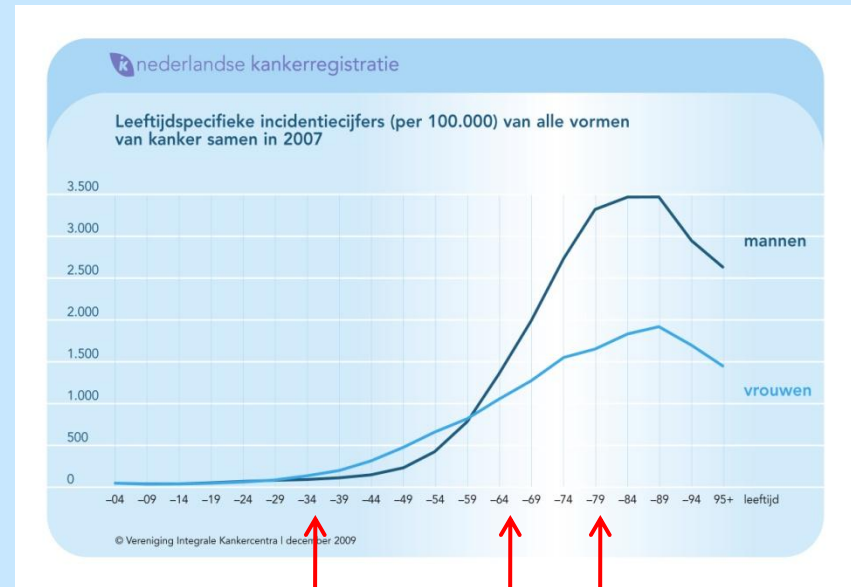
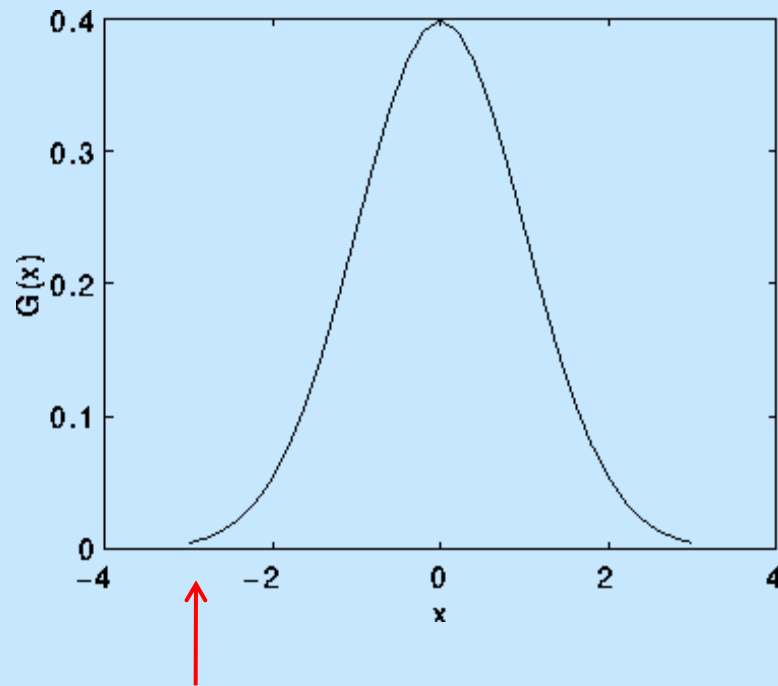
Dr Kersten

# Prognose

- Mediane overleving *na stellen diagnose*: 5-10 jr (1-20 jr?)
- International Prognostic Scoring System for WM  
Gebaseerd op **symptomatische pt** die **behandeling** voor 2002 hebben gehad
- Elk Risico factor: 1 punt: Leeftijd > 65 jaar , Hb <7.1 mmol, Plaatjesgetal <100, Beta 2 microglob.>3 mg/l, M-protein > 70 g/l
- **Mediane overleving**

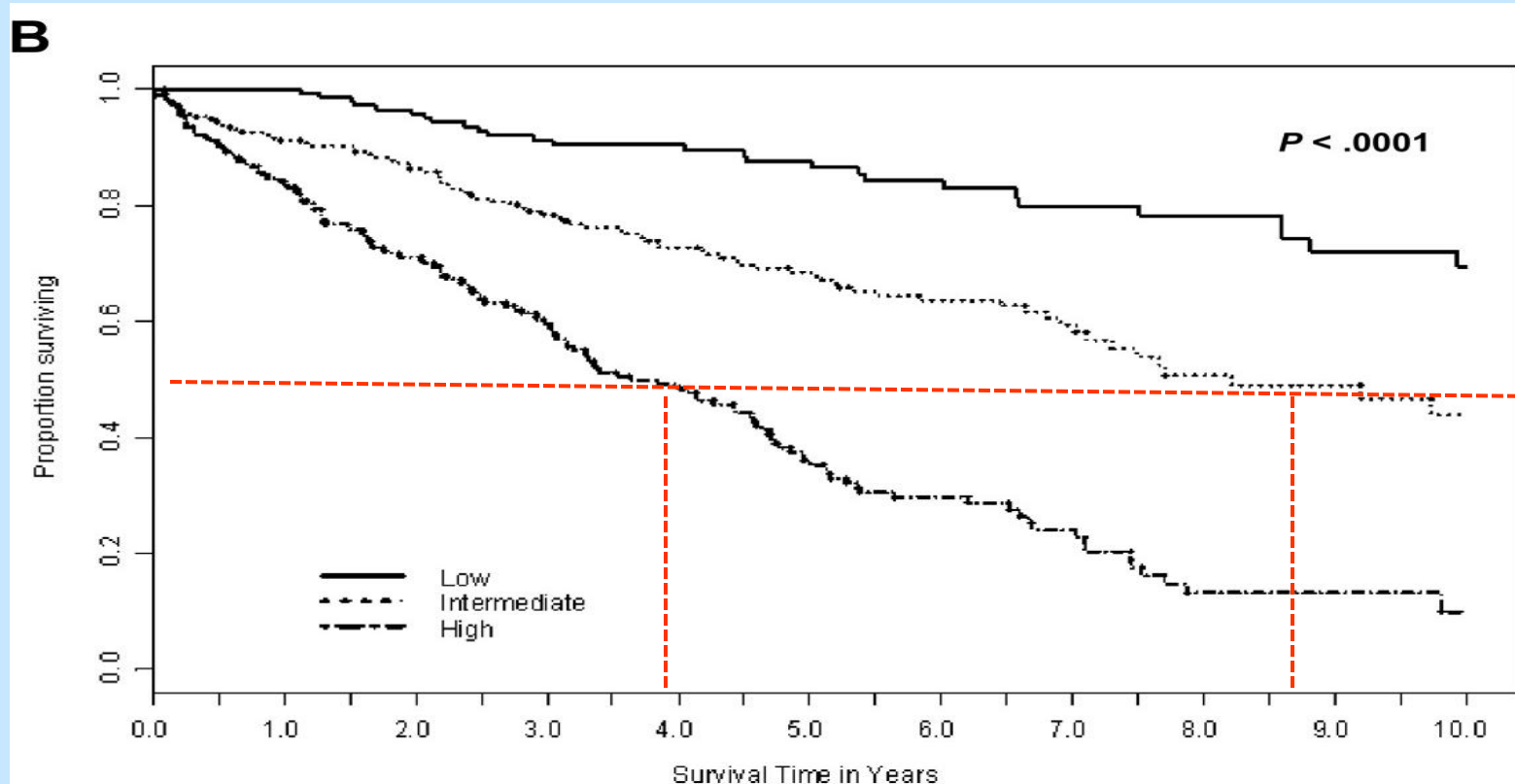
# Mediaan $\neq$ gemiddelde

Mediaan is het middelste getal, gemiddelde is de middelste waarde



mediaan      gemiddelde

# ISSWM



Laag 0-1 risicofactor, behalve leeftijd  
Intermediate 2 of leeftijd > 65 jaar  
Hoog 3 of meer risicofactoren

# Behandeling nr 1: Wait and See

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

## Behandeling nr 2; ?

- Geen geregistreerde geneesmiddelen!
- Chloorambucil/Leukeran: oraal, weinig bijwerkingen (oudere sympt. patient?)
- Combinaties met anti-CD20/Mabthera infuus
  - cyclofosfamide-vincristine-prednison **R-CVP** of oraal cyclo-dexametasone **DRC**
  - fludarabine-cyclofosfamide **R-FC** (langdurig AB nodig!)

# In en door de pijplijn....

- mTOR remmers: Everolimus
- Akt remmers: Perifosine
- Thalidomide
- Stamceltransplantatie; autoloog en allogeen
- Onderhoudstherapie?
- **Bortezomib**
- **Bendamustine**

# Bortezomib

- Geregistreerd voor MM
- Infuus, 2/week, 2 weken en 1 week rust
- Bijwerkingen: verlaagde trombocyten, leukocyten, moe, maag-darm klachten, perifere polyneuropathie
- Monotherapie bij WM:  $\pm 50\%$  response, combinaties beter
- Verhoogde kans op gordelroos

# **En toen...een nederlandse studie**

- **Phase II Study of Combination Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in previously untreated Patients with Waldenström's Macroglobulinemia: A multicenter Trial of the European Myeloma Network**

Erasmus MC, Dr Sonneveld

# Bendamustine

- Jena 1963: IMET 3393
- Niet buiten DDR gebruikt tot '89
- Sindsdien in Duitsland normale praktijk, goedgekeurde indicaties: CLL, NHL, MM, Mammaca
- USA: TREANDA
  - Laaggradig NHL, progressief tijdens of < 6 mnd na R bevattende therapie
  - behandeling CLL

# Bendamustine

- Benda *single agent*: 70-120 mg/m<sup>2</sup>, dg 1 en 2 per 21 dg
- Minder toxisch: geen haaruitval, minder maag-darm klachten, minder infecties
- Verkrijgbaar maar niet geregistreerd of vergoed

# Wat is belangrijk in de behandeling?

## Arts

Ervaring met het medicijn  
Verkrijgbaar  
*Effectief:*  
Response rate  
Progressie vrije overleving  
Overleving  
Time to next treatment  
Infuus of oraal  
Bijwerkingen  
Co-morbiditeit  
Vermindering klachten

## Patient

Kan ik genezen  
Wat kan ik zelf doen  
Worden mijn klachten (PNP!) minder  
Krijg ik pijn  
Wanneer ga ik dood  
Wordt ik kaal en misselijk  
Wat zou u doen  
Effectiviteit  
Bijwerking lange termijn

# Invloed pt op studies

- Overheid: registratie (EMA) en vergoeding
- Artsen: toevoegen extra onderzoeksvragen in studies zoals vragenlijsten, etc

**Nieuwste ontwikkeling**