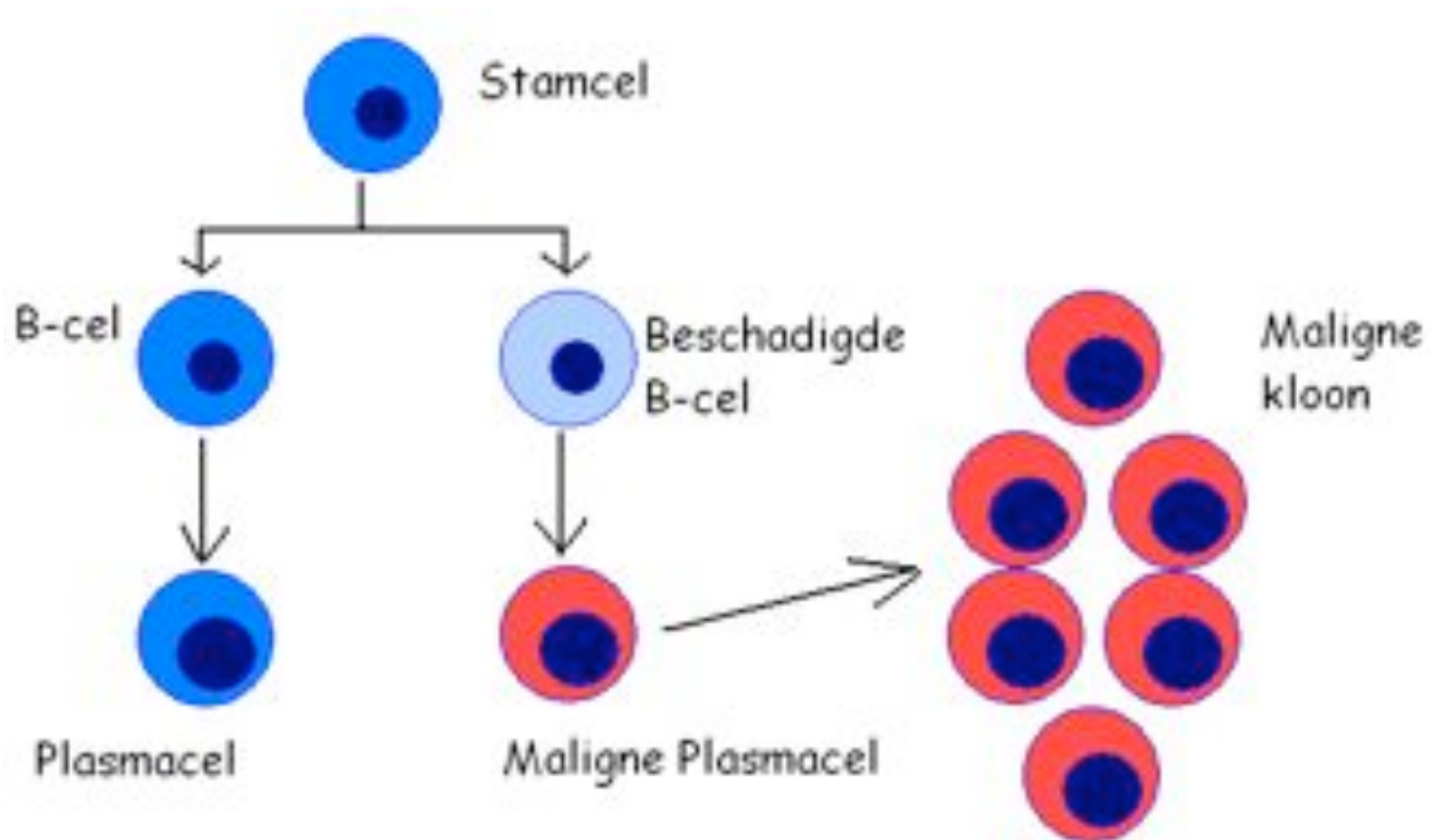


# **Immunotherapie in de behandeling van Multipel Myeloom en M Waldenstrom**

**Reinier Raymakers**

# Multipel Myeloom en M Waldenstrom

## Waar gaat het mis?



# Wat is een kwaadaardige cel?

- Het DNA, waarin de *informatie voor het gedrag* van de cel is veranderd, er is een fout gemaakt tijdens de celdeling
- Deze verandering is *specifiek*, de cel krijgt een ander (abnormaal) gedrag, blijft in leven, kan zich gaan vermeerderen

# Fouten in het DNA: het gevolg

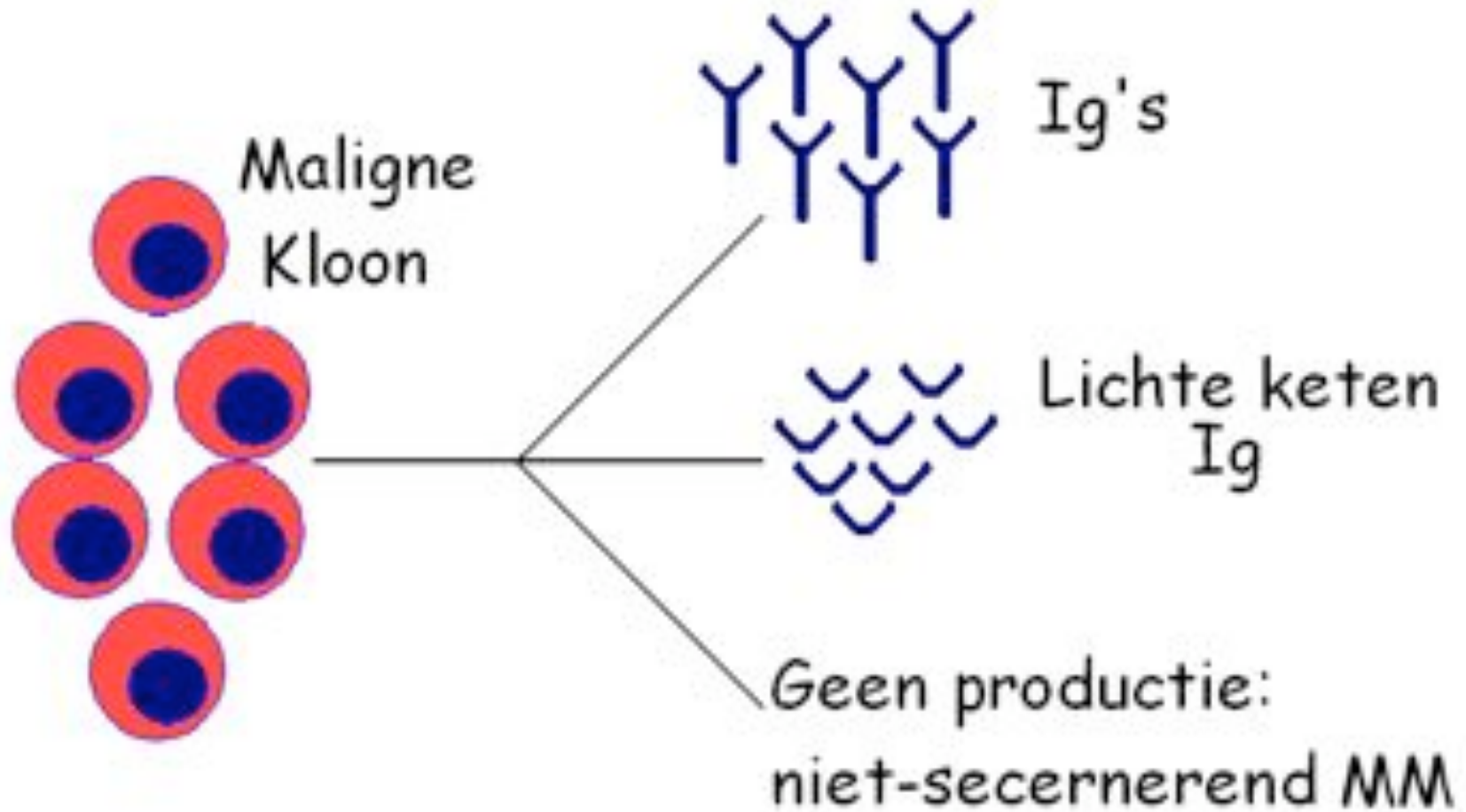
- Als het DNA niet gerepareerd kan worden moet de cel opgeruimd: “**geprogrammeerde celdood**” = programma dat in de cel aanwezig is
- Sommige specifieke veranderingen zorgen dat de cel *dankzij* de fout in het DNA blijft leven = **kwaadaardige cel**

# Kwaadaardige B- cel of plasmacel: de gevolgen voor de patient

- Er is een ophoping van deze cellen in het beenmerg: de normale beenmergfunctie raakt verstoord (bloedarmoede)
- Er kunnen haarden ontstaan door botafbraak gestimuleerd door de plasmacel (wervelinzakking, botbreuken)
- Indien meer afwijkend kunnen ook haarden ontstaan buiten het beenmerg of kwaadaardige cellen in het bloed worden gevonden

# Kwaadaardige B- cel of plasmacel

1. ontsnapt aan het celdood programma
2. Vertoont afwijkend gedrag, waardoor schade ontstaat
3. Tijdens het ziektebeloop kan het afwijkend gedrag toenemen (meer agressieve ziekte, minder gevoelig voor behandeling)



# Klassieke aanpak in Multipel Myeloom en Waldenstrom

- Lokale aanpak haard: radiotherapie
- Chemotherapie: rem op celdeling, maar vooral extra beschadiging, waardoor de cel alsnog wordt opgeruimd: geprogrammeerde celdood = “apoptose”
- Prednison of dexamethason: bevorderen van geprogrammeerde celdood

# Nieuwe geneesmiddelen in hematologie

- Geprogrammeerde celdood oproepen via andere routes in de cel
- Invloed op de interactie met omgevende cellen
  - Thalidomide of softenon
  - Velcade of bortezomib
  - Lenalidomide of revlimid

# Aanvullende behandelingen

- Immunotherapie = gebruikmakend van het afweersysteem:
  - Donor stamcel transplantatie: **afweercellen van de donor** herkennen eiwitten op kwaadaardige cel
  - Vaccinatie: sturen van **eigen afweersysteem** tegen eiwitten op de kwaadaardige plasmacel

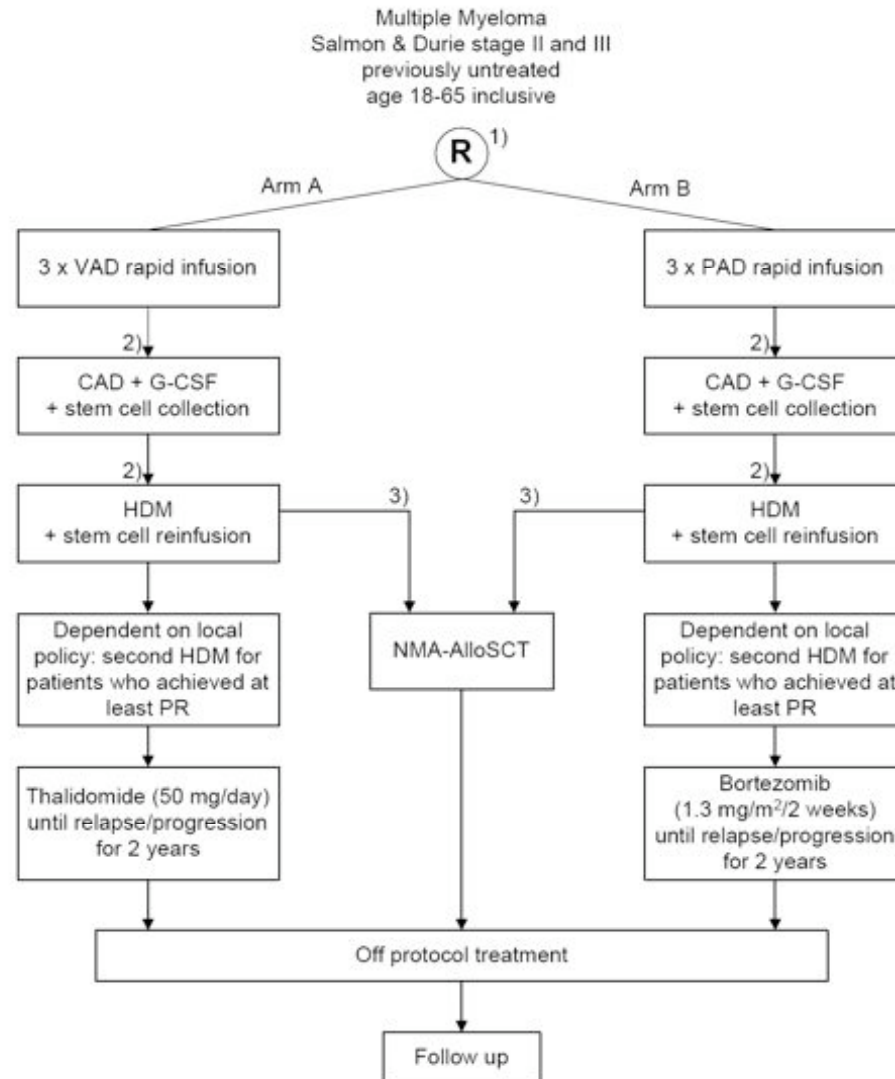
## Vormen van immunotherapie:

- Allogene (donor) stamceltransplantatie
  - Klassiek, intensieve conditionering
  - Reduced intensity conditionering  
minitransplantatie
- Vaccinatie
  - Peptides of eiwitten +/- cytokines
  - DC vaccinatie

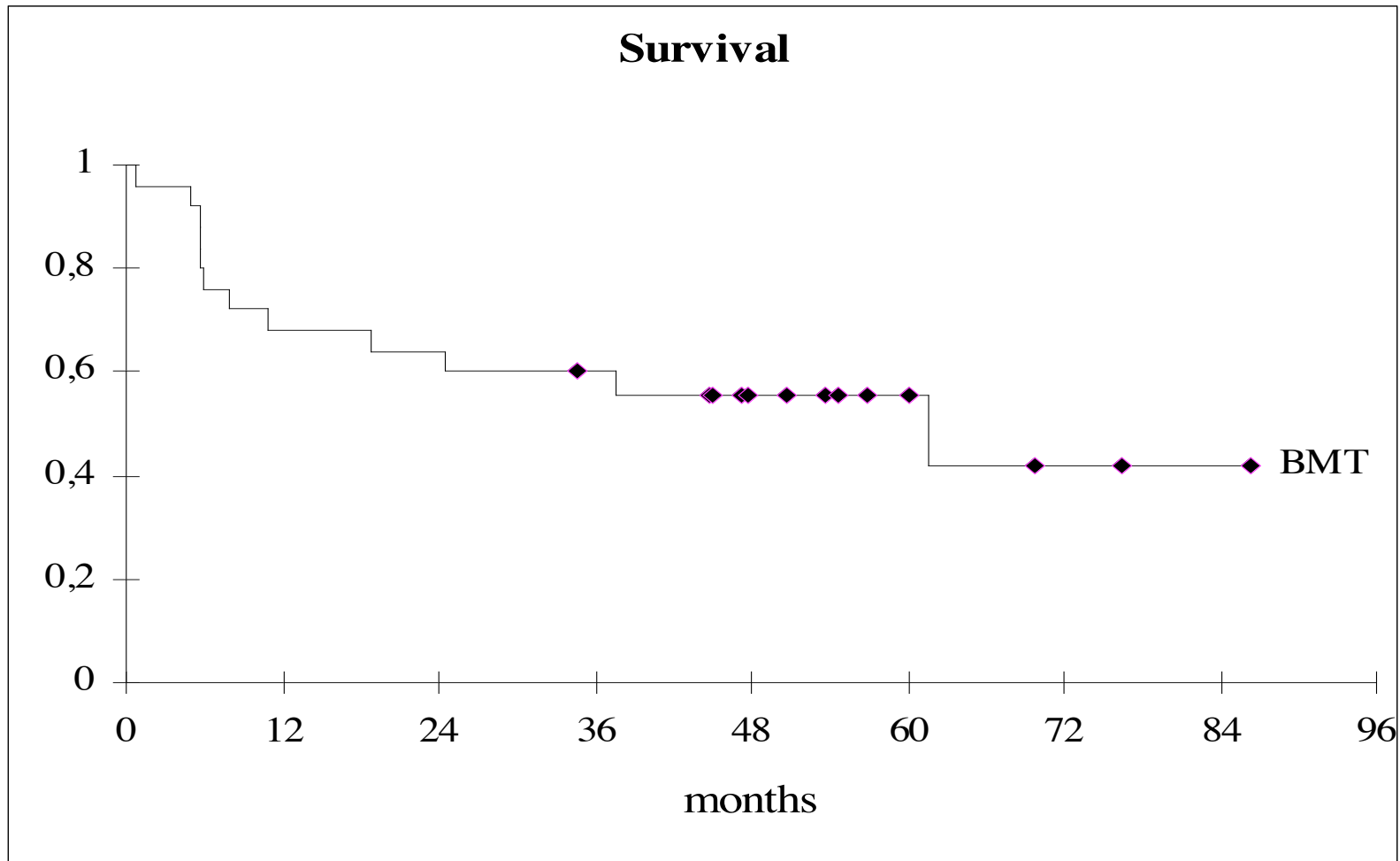
# Allogene of donor stamceltransplantatie

- Tot 2000 = hoge dosis chemotherapie met aansluitend donorstamcellen
- Na 2000 = 2 stappen:
  1. ziekte terugbrengen met hoge dosis chemotherapie en autologe stamcellen
  2. beperkte behandeling “mini-transplantatie” met donorstamcellen

# Multiple Myeloma: HOVON 65 studie



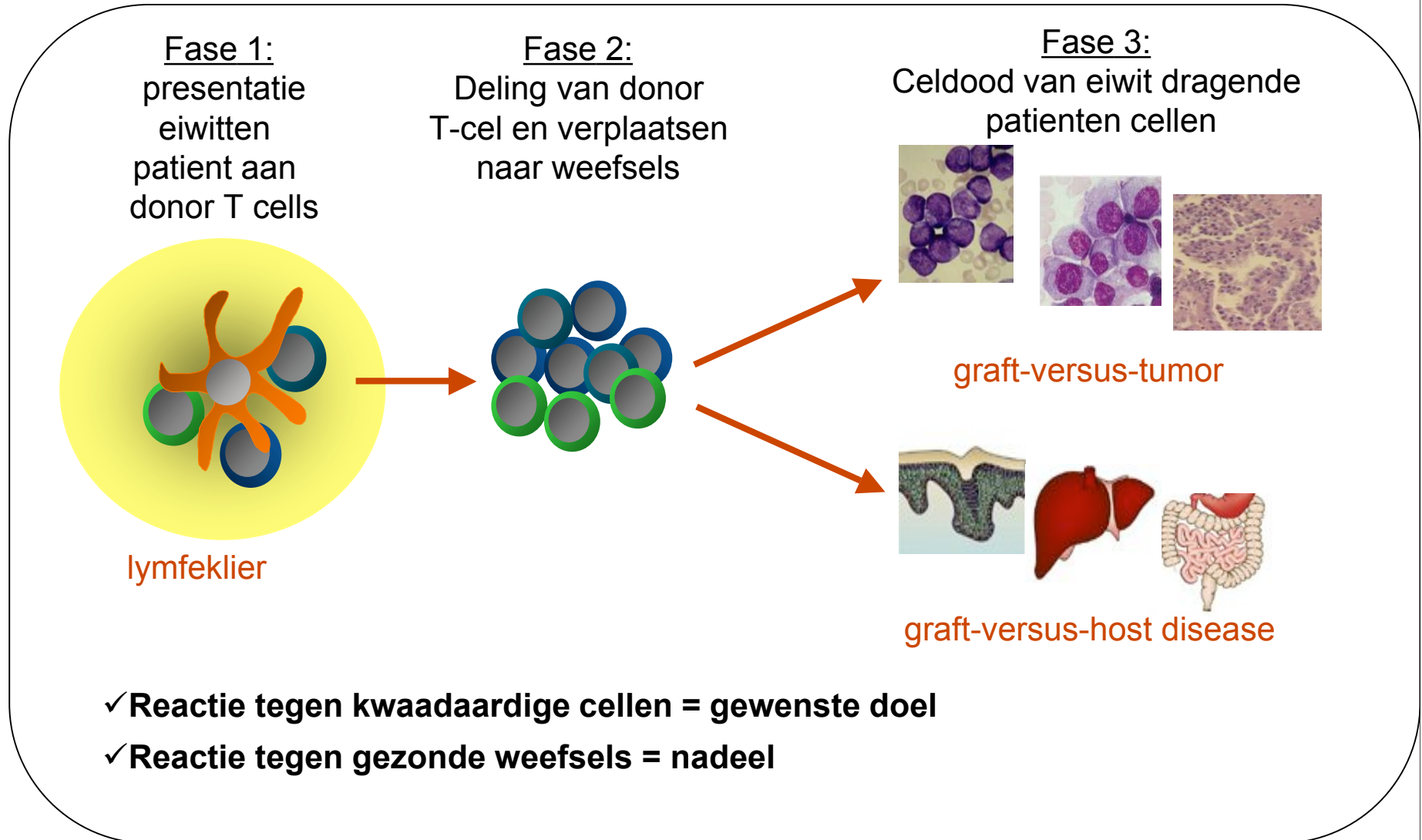
# Overleving na donor stamceltransplantatie in Multipel Myeloom



# Allogene donor stamceltransplantatie:

- Donor en patient hebben dezelfde weefselkenmerken “HLA systeem”
- Donor en patient verschillen in eiwitten op cellen van diverse organen, ook op bloed en beenmergcellen
- De donor cel (T-cel) reageert tegen cellen waarop vreemde eiwitten herkend worden

# Donor T-cel (afweercel) reageert tegen eiwitten patient



# Allogene donor stamceltransplantatie: het dilemma

- Voordeel: kan “genezing” van de ziekte geven in tegenstelling tot andere behandelingen
- Nadeel: kan omgekeerde afstotingsreactie geven, wat de kwaliteit van leven negatief beïnvloedt en indien ernstig risico op overlijden

# Hoe meer T-cellen hoe meer reactie!

- Minitransplantatie in HOVON-54: **veel T-cellen**, langdurige immuunsuppressie (mofetil en cyclosporine tot 6 maanden) is noodzakelijk
- Na verminderen immuunsuppressie veel en vaak langdurige omgekeerde afstotingsreactie

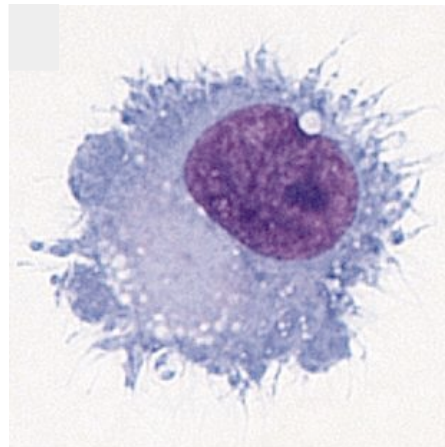
# Minitransplantatie met minder T-cellen

- T-cellen worden uit transplantaat gehaald voor toediening
- Snel afbouwen immuunsuppressie (cyclosporine)
- Indien geen reactie optreedt: toediening van donor T-cellen in opklimmende dosering

# Conclusies ten aanzien van allogene stamceltransplantatie

- Combinatie van intensieve conditionering en stamceltransplantatie = te risicovol!
- Minitransplantatie kan langere overleving dan wel genezing geven (30- 40 % patienten)
- Minitransplantatie toepasbaar tot 65 jaar
- Nadeel is langdurige omgekeerde afstotingsreactie
- Zoeken naar balans: beperking donor T-cellen in het transplantaat

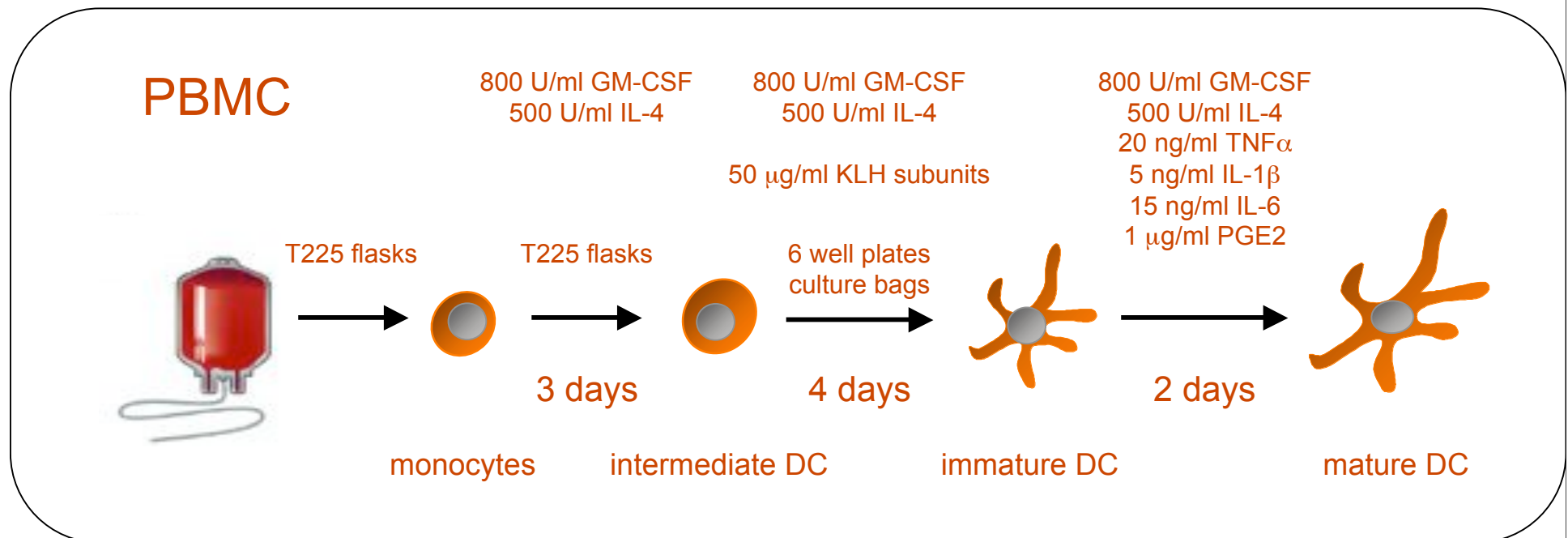
# Dendritische Cel (DC) vaccinatie



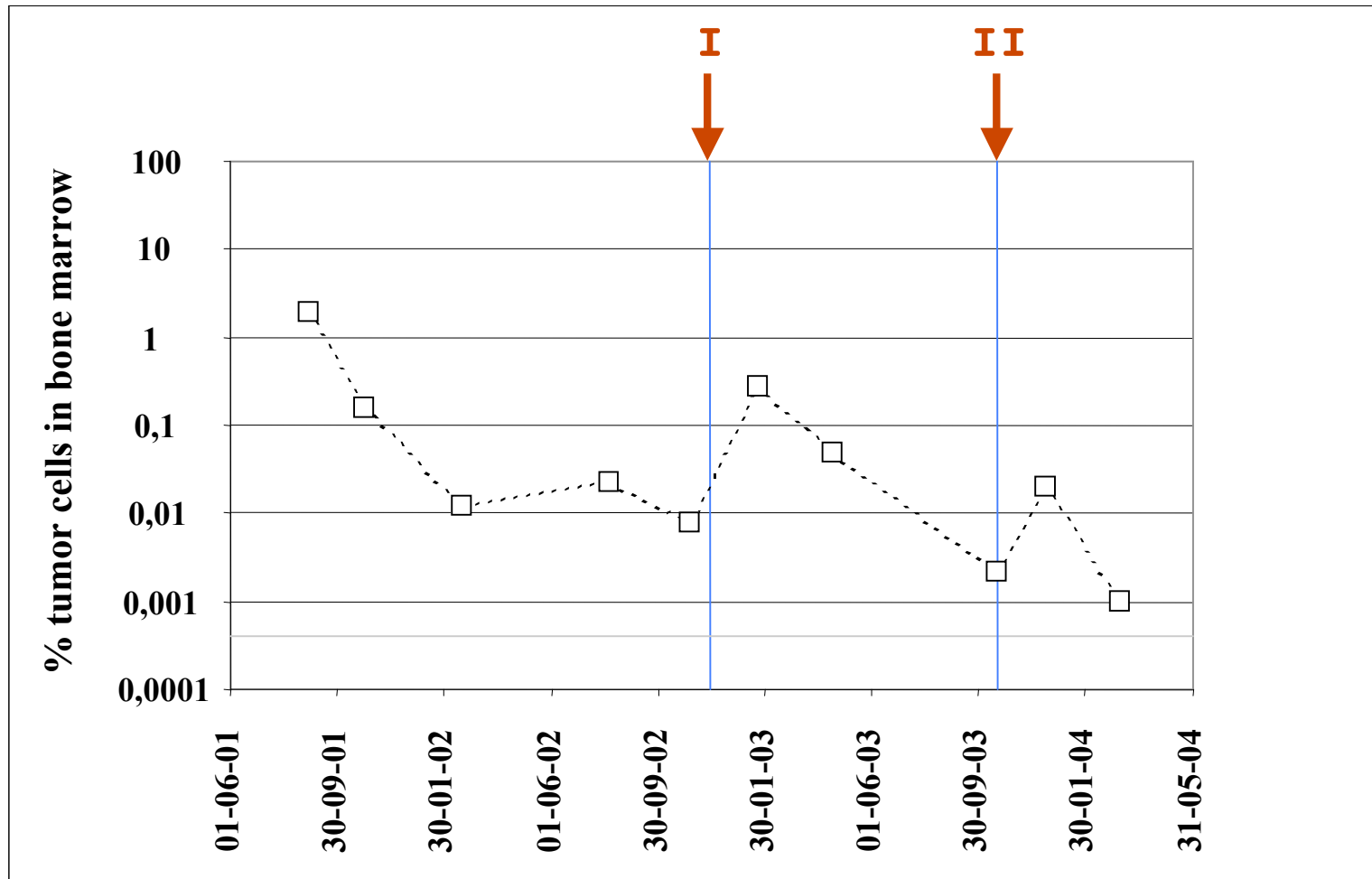
# Vaccinatie: immunotherapie zonder transplantatie

- Vaccinatie = effectief indien lichaamsvreemd eiwit, (bijvoorbeeld een viruseiwit, bij griepvaccinatie)
- Vaccinatie met lichaamseigen eiwitten = geen reactie tenzij op speciale wijze aangeboden:
  - Met toevoegen groeifactoren
  - Gebruikmakend van Dendritische Cellen

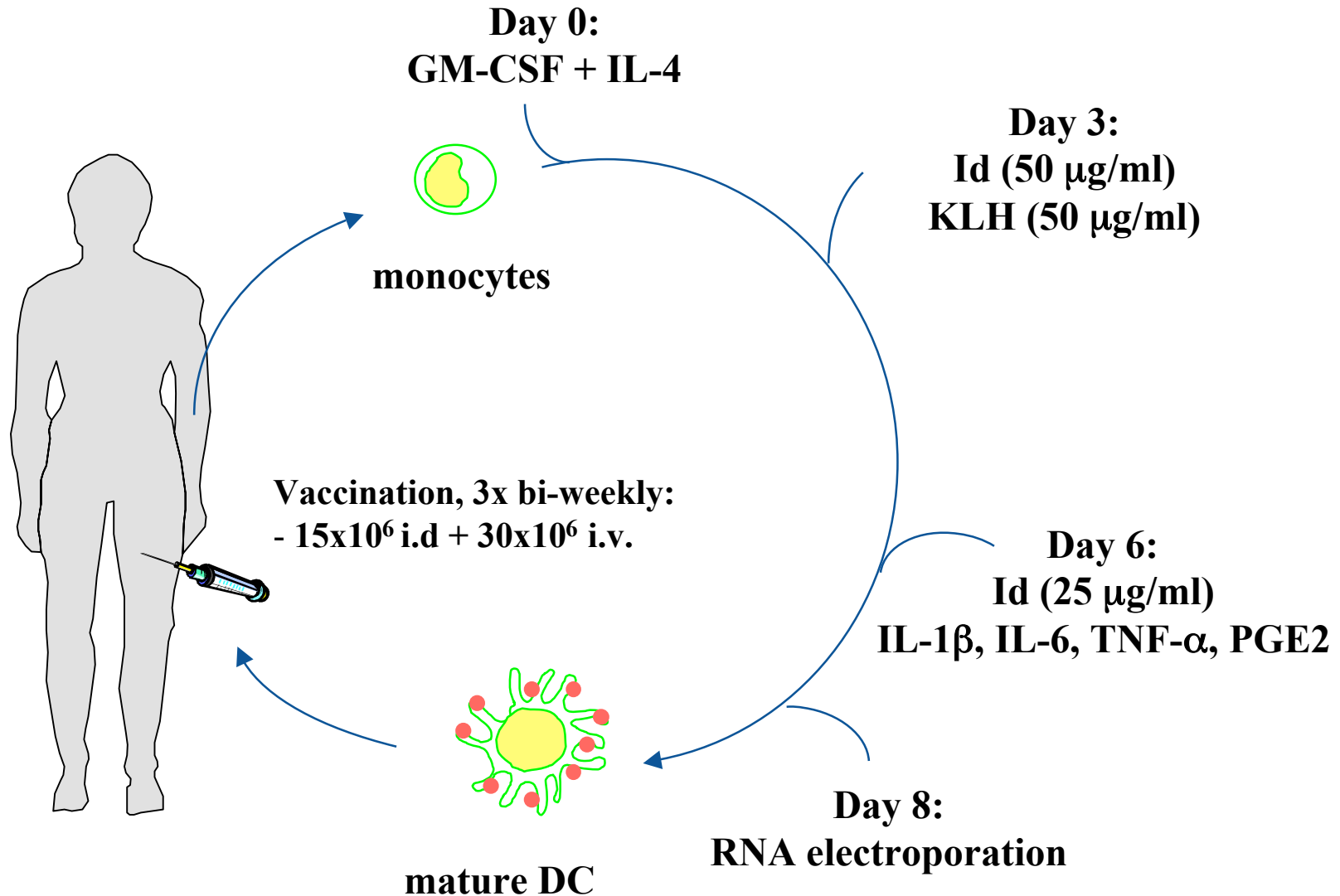
# Maken van Dendritische cellen uit bloed monocyten



# Effect van DC vaccinatie ?



# DC vaccinatie tegen meerdere eiwitten op kwaadaardige plasmacel



# Conclusies ten aanzien van DC vaccinatie

- Een nieuwe behandelingsvorm die nog niet bewezen effectief is **“in kinderschoenen”**
- Een niet erg belastende behandeling voor de patient, wel extra onderzoek bloed en beenmergpuncties om effect vaccinatie te evalueren!

## Conclusies ten aanzien van DC vaccinatie

- Moeilijke behandeling voor centrum: veel werk laboratorium en daardoor duur, geen sponsoring industrie (zoals bij nieuwe geneesmiddelen)
- Doel: in beperkt aantal patiënten waarde proberen aan te tonen (subsidie KWF en NOTK)
- Voordurend verbeteren vaccinatiebehandeling door onderzoek naar werkingsmechanisme