

De ziekte van Waldenström: nieuwe behandelingsmogelijkheden



**Marie José Kersten
AMC, Amsterdam
www.lymmcare.nl**



De ziekte van Waldenström

- **Inleiding:**
 - klachten
 - ziekteverschijnselen
 - complicaties
- **Standaardbehandeling**
- **Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling**



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

- 1944: 1e beschrijving
- 60% man
- Mediane leeftijd 63 jaar
- <1% is bij diagnose <40 jaar
- **Nederland: 80-120 nieuwe patiënten per jaar** (USA 1500)
- Geen bekende risicoverhogende of verlagende factoren
- Soms familiair (tot 20%!) (MW of andere B cel tumor, geen reden tot screening)



De ziekte van Waldenström: definitie

- **WHO: lymfoplasmocytoid lymfoom met M-proteïne (=paraproteïne)**
- **Engels: Waldenstrom's macroglobulinemia**
- ***Maar* IgM M-proteïne ook bij MGUS, multipel myeloom, andere non-Hodgkin lymfomen**

Dus alleen MW als:

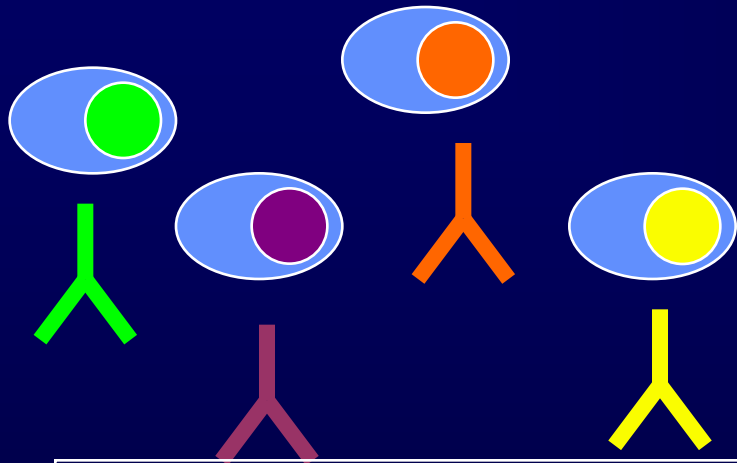
- 1. Beenmerg: lymfoplasmocytoïde cellen**
 - 2. Bloed: M-proteïne IgM**
- Symptomatisch: als ook klinische verschijnselen**
 - Asymptomatisch of sluimerend**

IgM MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance) vs MW

1-4% volwassenen heeft een M-proteïne

- **Daarvan is 20% van het IgM type**
- **IgM MGUS:**
 - **IgM lager dan 30 g/l**
 - **Geen bloedarmoede, grote lever/milt/lymfeklieren**
 - **<10% infiltratie beenmerg**
- **Na 15 jaar heeft 9% van deze patienten MW en 7% M.Kahler/CLL/ander NHL**

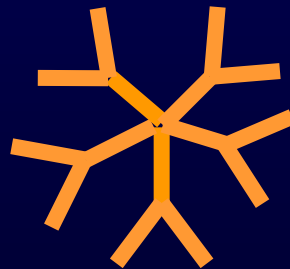
Immuunglobulines/M-proteine



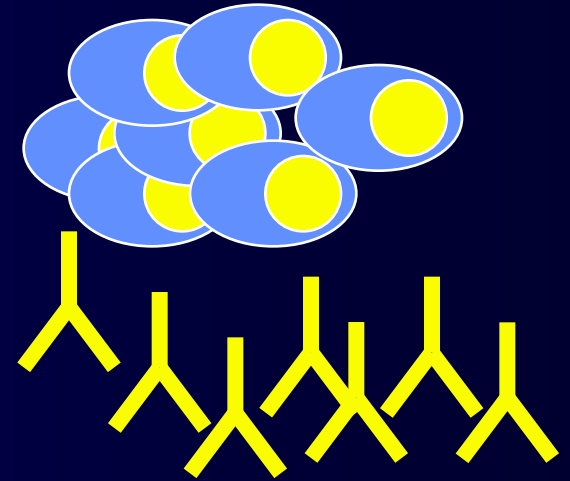
immuunglobulines



IgA, IgG



**IgM,
*macroglobuline***



M-proteine

Ziekte van Waldenström: Lymfoom of ziekte van Kahler?

- **Overeenkomsten met NHL**
- **Type B cel**
- **Type M-proteïne**
- **Vergrote lymfklieren**
- **vergroete lever/milt**

- **Overeenkomsten/verschillen met ziekte van Kahler**
- **Beiden M-proteïne, hyperviscositeit**
- **Echter geen bothaarden**
- **MM meestal IgG/A, vaak nierproblemen**

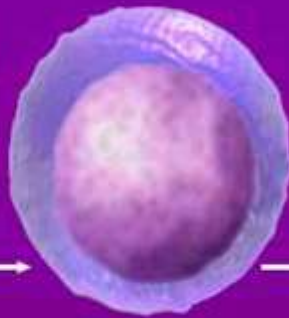
NB w.b. behandeling profiteert MW van ontwikkelingen zowel op gebied van NHL als op gebied van MM!

CD20 Expressie tijdens B-cel ontwikkeling

← Beenmerg → ← Bloed, lymfklieren →



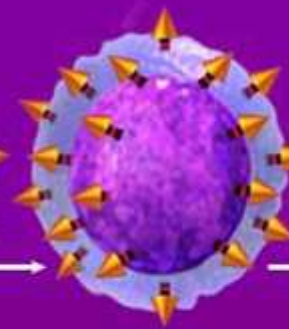
Pluripotente
stamcel



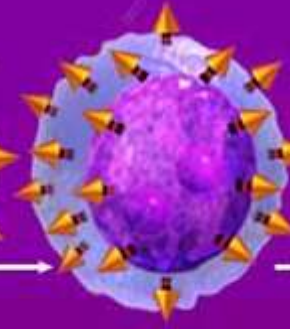
Lympha-
tische
stamcel



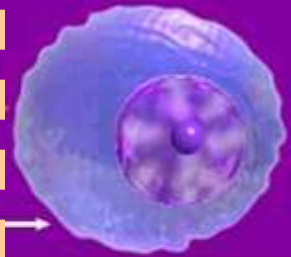
Pre-B cel



B cel



Geactiv.
B cel



Plasmacel

CD 20

De ziekte van Waldenström: ziekteverschijnselen

- Vaak diagnose bij **toeval**
- Zeer sluimerend begin
- Symptomen t.g.v. **tumoractiviteit**:
 - Moeheid
 - Nachtzweeten, koorts
 - afvallen
 - Vergrote lymfklieren (15-30%)
 - Vergrote lever/milt (15-30%)



Vermoeidheid

- **Kan meerdere oorzaken hebben**
- **Bloedarmoede**
- **Pijn**
- **T.g.v. de behandeling**
- **Slaapstoornis**
- **Angst of stress**
- **Ondervoeding, gewichtsverlies**
- **Medicijnen**
- **Behandeling:**
 - **Oorzaak bestrijden (bv bloedarmoede)**
 - **Trainen**
 - **Leren omgaan met vermoeidheid**

De ziekte van Waldenström: ziekteverschijnselen

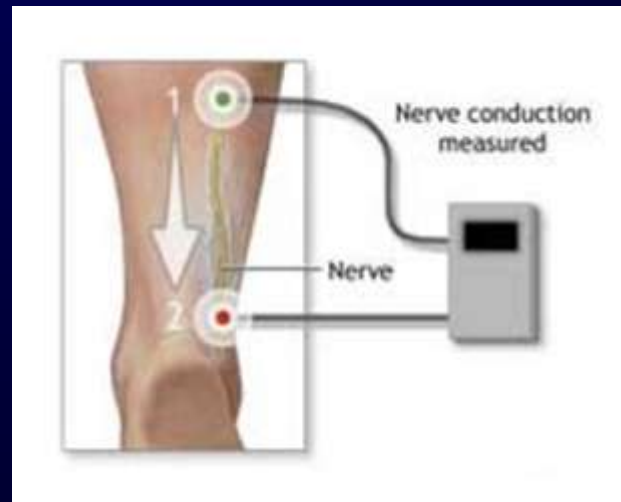
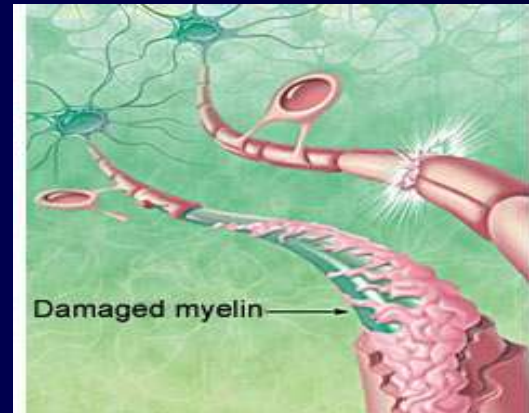
- **T.g.v. het IgM M-proteïne:**
 - Hyperviscositeit (hoofdpijn, duizelig, wazig zien, sufheid, kortademigheid)
 - Bloedingsneiging
 - Bloedafbraak t.g.v. koude agglutinenen
 - Cryoglobuline (Raynaud, huidzweren)
- **Complicaties:**
 - Infecties (vaak luchtwegen)
 - Neuropathie
 - Amyloidose (hart, nier, andere organen)
 - Huidafwijkingen

Complications



Neuropathie

- **Verschillende oorzaken**
- **Verschijselen:**
 - Pijn
 - Tintelingen
 - Doof gevoel
 - Krachtsverlies
 - Moeilijk lopen
 - Duizeligheid, problemen met de blaas, sexuele problemen
- **Behandeling:**
 - MW behandelen
 - symptomatisch

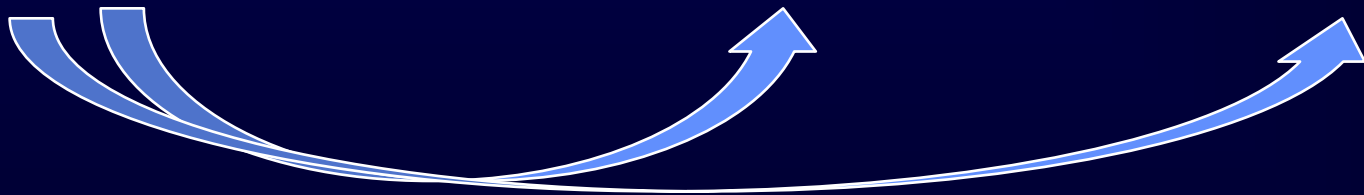
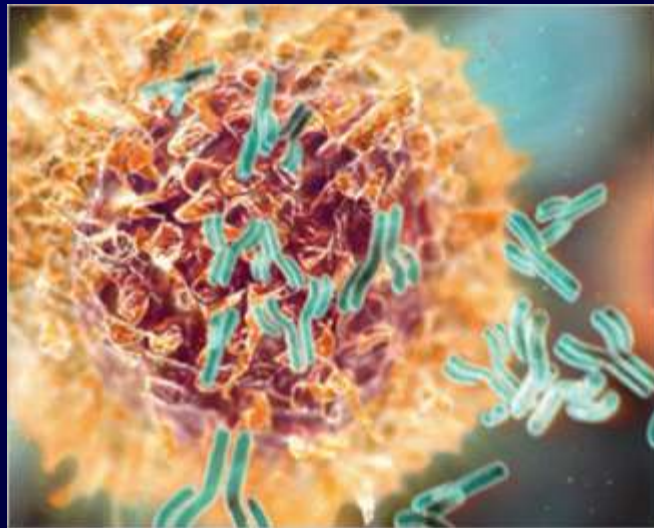


Complicaties ziekte/behandeling

- overslaan polyneuropathie naar andere organen?
- Effect op ogen en oren?
- transfusie lymfocyten mogelijk (nu nanogam infusen)?



Behandeling MW



Richtlijn voor diagnostiek en behandeling van de ziekte van Waldenström

Guidelines for diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia

J.M.I. Vos, M.C. Minnema, P.W. Wijermans, S. Croockewit, M.E.D. Chamuleau, S.T. Pals, S.K. Klein, M. Delforge, G.W. van Imhoff en M.J. Kersten, namens de HOVON Multipel Myeloomwerkgroep en de HOVON Lymfoomwerkgroep

Netherlands
The Journal of Medicine

SPECIAL ARTICLE

A survey on diagnostic methods and treatment strategies used in patients with Waldenström's macroglobulinaemia in the Netherlands

S. Klodzinska¹, J.M.I. Vos², M.J. Kersten³, P. Wijermans⁴, M.C. Minnema^{1*}

Behandeling ziekte van Waldenstrom anno 2014

- **Geen klachten/verschijnselen:** wait and see
- **Als behandeling geïndiceerd: afhankelijk van**
 - Leef tijd
 - Fitheid (andere aandoeningen)
 - Beenmergfunctie (lage trombo's/leuko's)
 - Hoogte IgM gehalte (flare!)
 - Snelle controle nodig?
 - Stamcelsparend?
 - Bijwerkingen (neuropathie, transformatie, MDS)

Wait and See beleid bij indolent NHL/MW

- **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!!
- Wordt afgeschaft als er curatieve mogelijkheden zijn en/of betere voorspelling van ziektebeloop

Redenen om behandeling te starten (internationale criteria)

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

Behandeling anno 2014 ziekte van Waldenstrom



- **1^e lijn:** Immunochemotherapie: R-CP, DRC
- Beperkte tumorlast en/of niet fit, hoge leeftijd: chlorambucil of rituximab monotherapie
- Hyperviscositeit: plasmaferese (en immunochemo)
- **2^e lijn en verder:** afhankelijk van 1^e lijn en respons
- Veel nieuwe en veelbelovende middelen!
- Geen enkel middel geregistreerd voor MW
- Meer studies nodig, m.n. gerandomiseerd!

Behandelingsmogelijkheden



- **Gemiddelde duur van de respons → tot volgende behandeling?**
- **Hoeveel behandelingen mogelijk?**

Belangrijke organisaties patientenzorg en onderzoek MW

- **CMWP/Hematon**
- **EWMnetwork** (www.waldenstrom.info)
- **HOVON:** (Nederland/België)
- **LLPC:** Lunenburg Lymphoma Phase I/II consortium
- **IWMF:** International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (www.iwmf.com)
- International **Workshops** on WM
- **ECWM:** European Consortium for MW (**nieuw!**)
- **WMCTG:** WM clinical trials group (USA)

Belangrijke organisaties patienten: EWM Network

Netherlands - Find your country | WALDENSTRÖM.INFO

www.waldenstrom.info/country/netherlands

Apple Yahoo! YouTube Wikipedia Nieuws Populair 2012-2013 penElement 546750_409...2182_n.jpg

European WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA network

Netherlands - Find your country | WALDENSTRÖM.INFO

Umbrella Organization of European Waldenström patient supportgroups and patients

Waldenström organization in your country?
Choose your country.



WALDENSTRÖM.info

Waldenstrom.info

Home Contact Country EWMnetwork.eu

Netherlands - Nederland

Welkom,

Deze pagina wordt u aangeboden door EWMnetwork.
Het doel van deze website pagina is bevordering van contact tussen WM patiënten.

Nederland heeft een goed georganiseerd netwerk van WM patiënten contact, zowel op landelijk als op regionaal niveau. De organisatie hiervan ligt bij de CMWP (Contactgroep voor Myeloom en Waldenström Patiënten). Per 1 januari 2014 maakt de CMWP deel uit van Hematon, een samenwerkingsverband tussen 4 patiënten organisaties op het terrein van Myeloom en Waldenström, Leukemie, Lymfeklierkanker, Stamceltransplantatie.



Netherlands

Voor online contact met WM patiënten via de WM Community RareConnect in 5 talen (Deutsch, English, Español, Français, Italiano) klik www.rareconnect.org.

Meer informatie over WM van internationale organisaties kunt u vinden op:
www.ewmnetwork.eu
www.waldenstrom.eu
www.iwmlf.com

Belangrijke organisaties onderzoek MW



European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia

CLINICAL INTERGROUP

PATHOLOGY PANEL

RESEARCH

CLINICAL TRIALS

MEMBERS

Waldenstrom's macroglobulinemia

Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) is very distinct from other indolent lymphoma subtypes: by definition it is accompanied by a monoclonal IgM gammopathy, it presents always with bone marrow infiltration and often with clinical symptoms such as neuropathy or hyperviscosity. These disease characteristics and the frequently advanced age of the WM patient pose a major challenge to the treating clinician even today.

[read more »](#)

CONTACT

DATES

NEWS/PUBLICATIONS

Doel workshops MW

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





Bing Center for WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA



Research • Treatment • Care

Welcome to the Bing Center



start stop

<< >>

About the Bing Center

- » About the Bing Center
- » Bing Center Staff
- » Media Gallery
- » Bing Center Clinic
- » Directions / Find Us

Bing Center Hosts Dutch Delegation

October 21, 2013, Boston, MA: The Bing Center is proud to host a delegation of visiting professors from the University of Amsterdam, The Netherlands. As part of their visit, they were treated to a tour of the facilities, as well as participating in the Bing Center lab meeting. They also accompanied the Bing Center clinical staff on rounds and in the clinic.

On Wednesday, a lecture was given by Dr. Steven Pals on "Targeting adhesion and migration in lymphoma" as part of the Dana-Farber "Lunch & Learn" series of lectures. One of the goals of these researchers is to set up a collaborative Waldenström's center in the Netherlands. Utilizing a consistent set of methods and shared data between our research centers would serve to accelerate the pace of discovery, resulting in more timely drug development and treatment options for this disease. Currently, the Bing Center is the only lab in the world dedicated exclusively to the research & treatment of Waldenström's macroglobulinemia. We welcome the opportunity to work with our dedicated colleagues in the Netherlands:



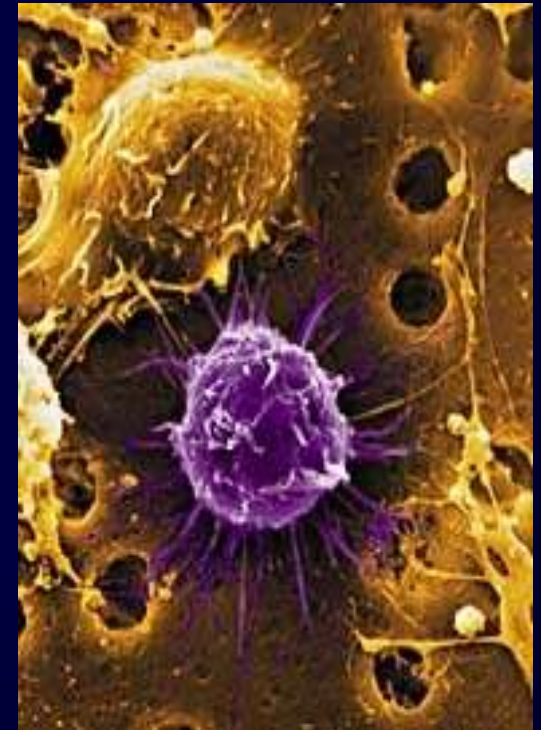


**Mede mogelijk
gemaakt door de
CMWP en Fonds
Stimulans!**



Nieuwe behandelingsmogelijkheden: achtergrond

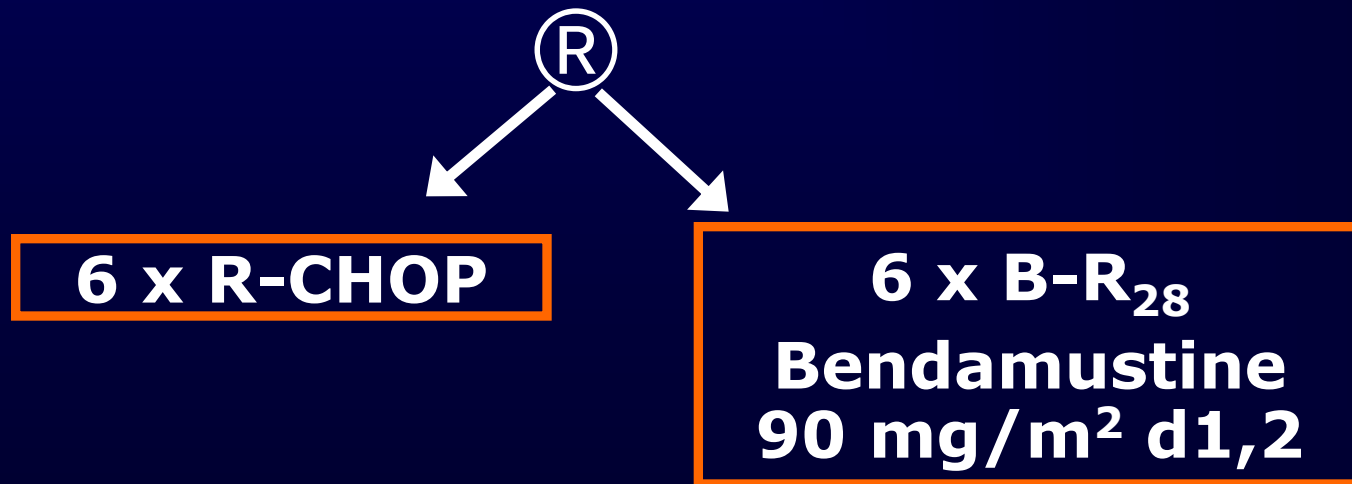
- **Nieuwe chemotherapie**
- **Nieuwe antistoffen**
 - ä gericht tegen andere eiwitten op de WM cel
 - ä gekoppeld aan radioisotoop of chemotherapeuticum
- **Interactie met de omgeving (mestcellen)**
- **Beter begrip van wat er in de lymfoomcel mis gaat (signalering)**



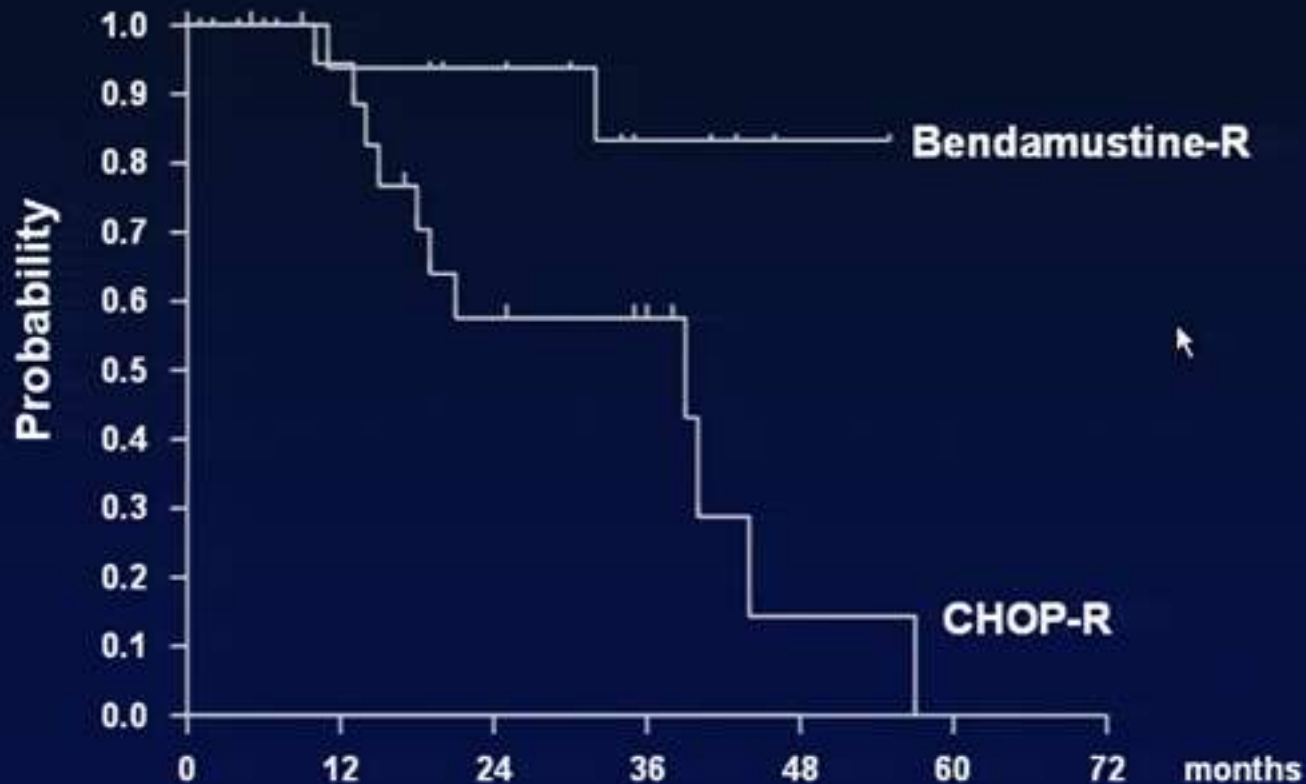
R-bendamustine vs R-CHOP in indolent NHL (Rummel)



- Fase III, FL (55%), MCL (18%), WM, MZL, SLL
- **WM: 8%, 41 patienten**
- Primaire eindpunt: ***niet slechter dan R-CHOP***
- 513 (van 549) evalueerbare pts, lft 64 jr



PFS: Benda-R vs CHOP-R in Frontline WM



Bendamustine minder bijwerkingen (mn niet kaal, minder neuropathie, minder infecties)

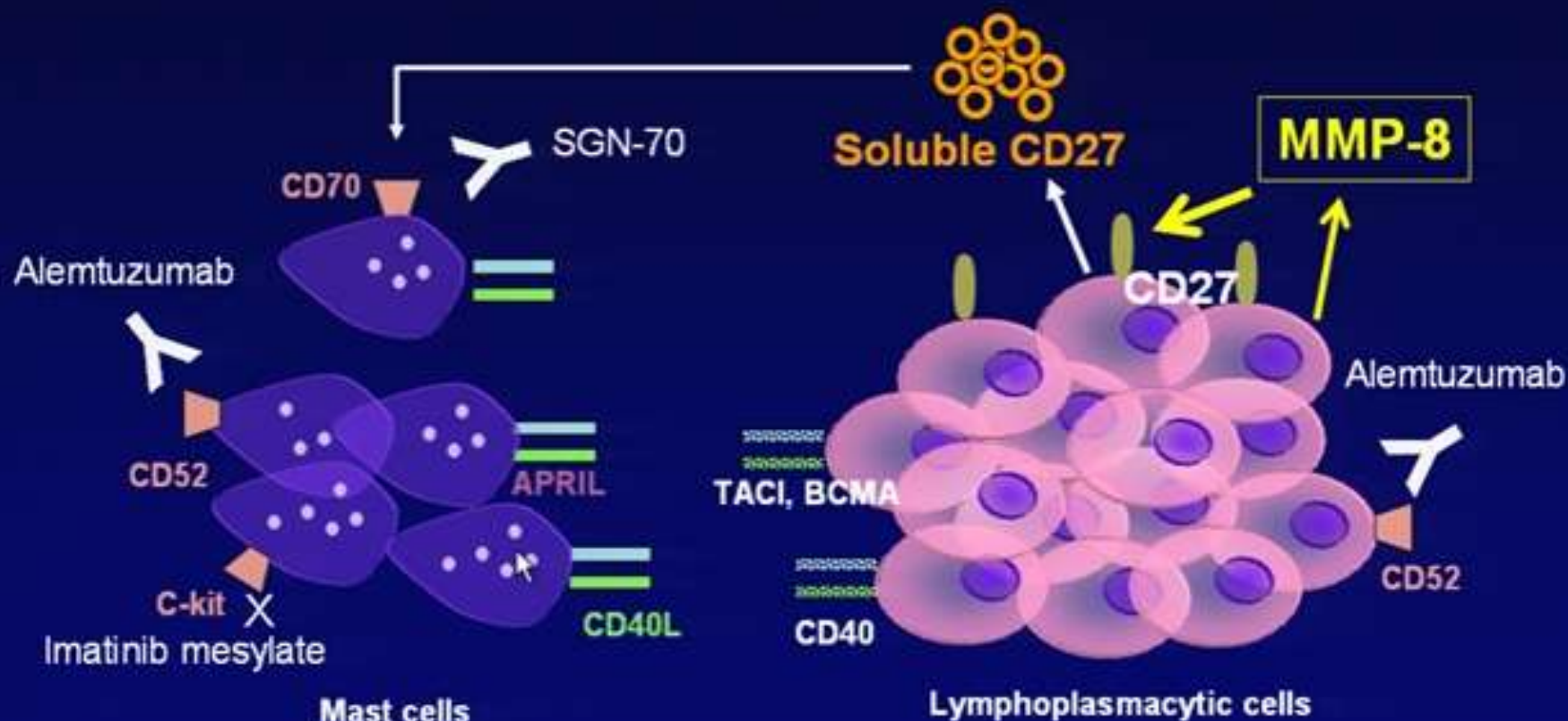
Werkingmechanismen van antistoffen

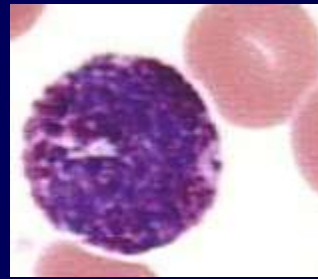


Nieuwe antistoffen:

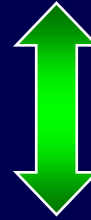
- "opvolgers" van rituximab (Mabthera)
- Andere doelwitten
- Radioimmunotherapie
- Antistof-cytostaticum conjugaat (ADC)

sCD27 in WM-Mast Cell Interactions





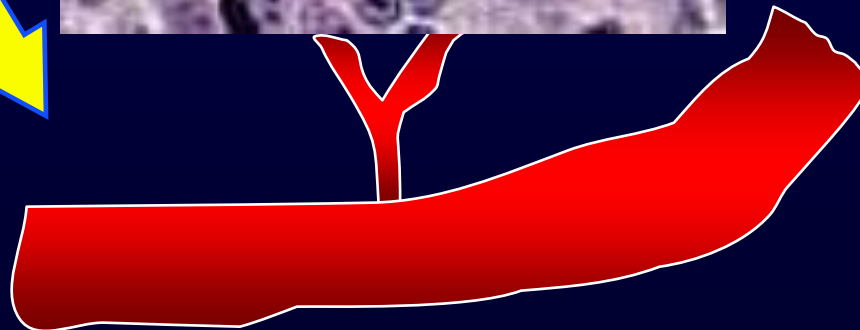
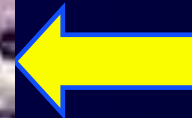
**Bortezomib
Thalidomide
lenalidomide**



**Thalidomide
lenalidomide**



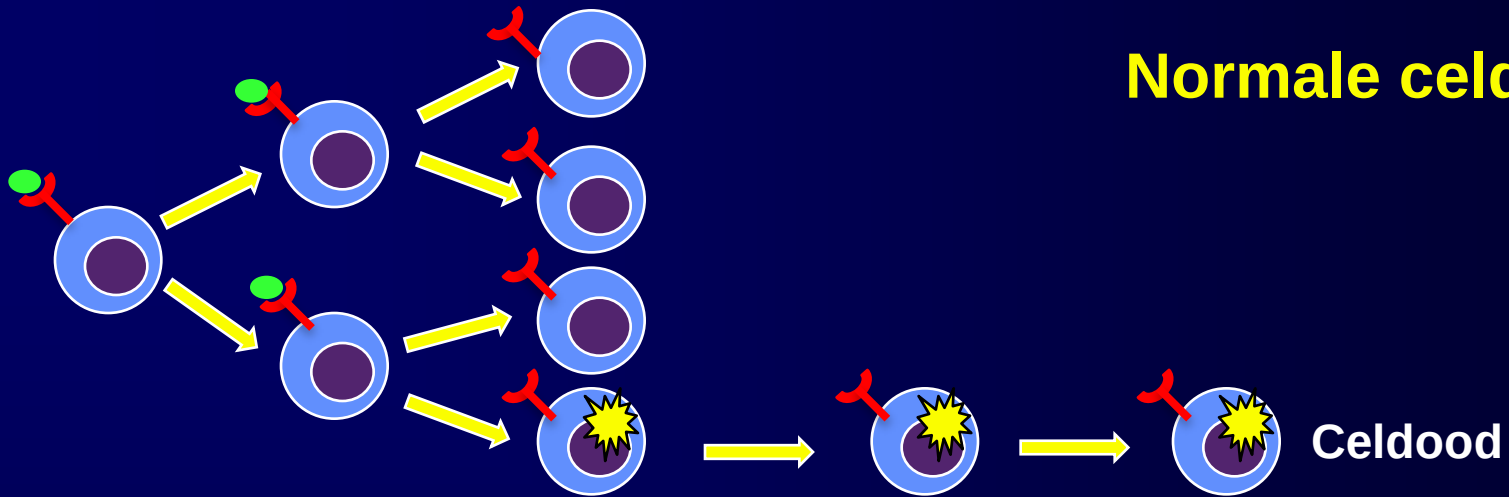
**Chemotherapie
Bortezomib
Steroiden
inids**



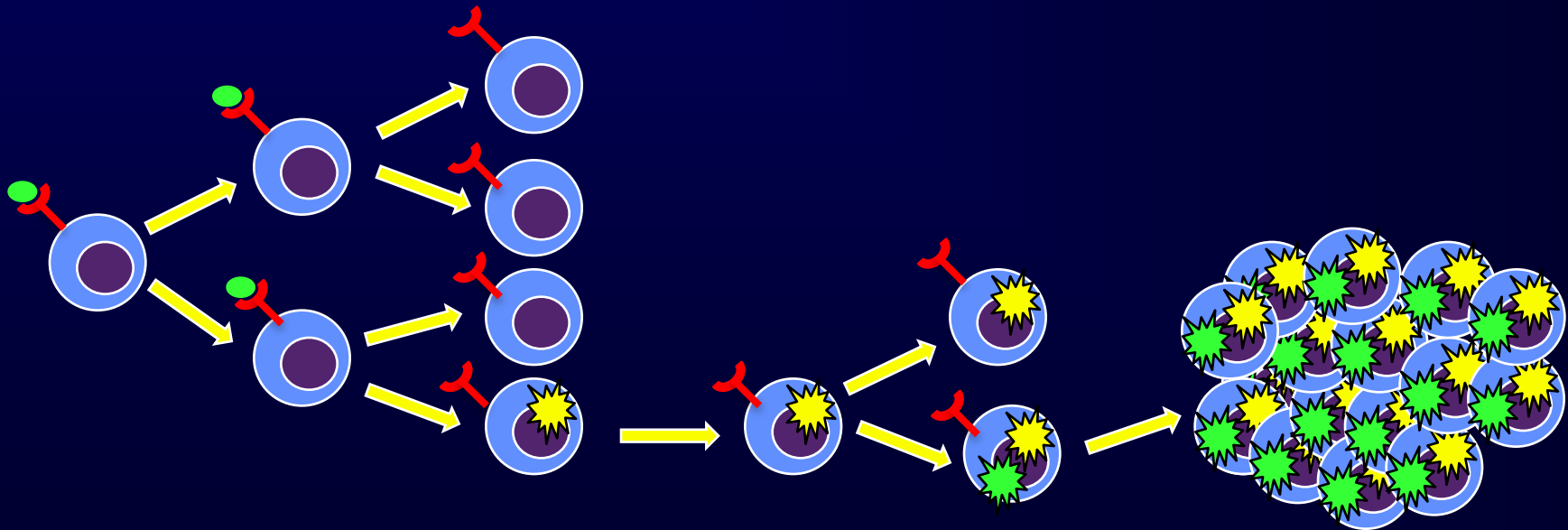
Thalidomide en lenalidomide

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

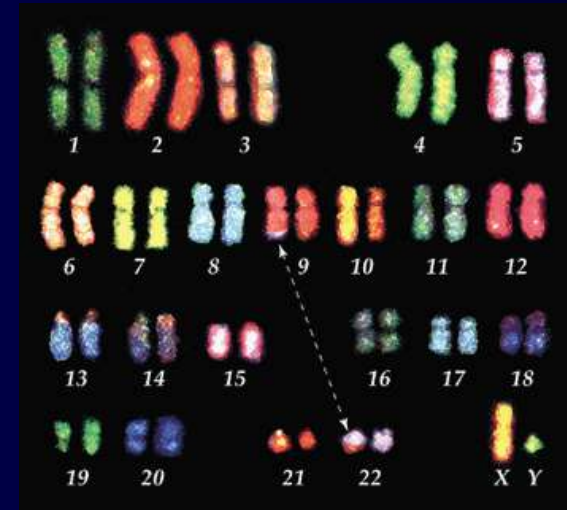
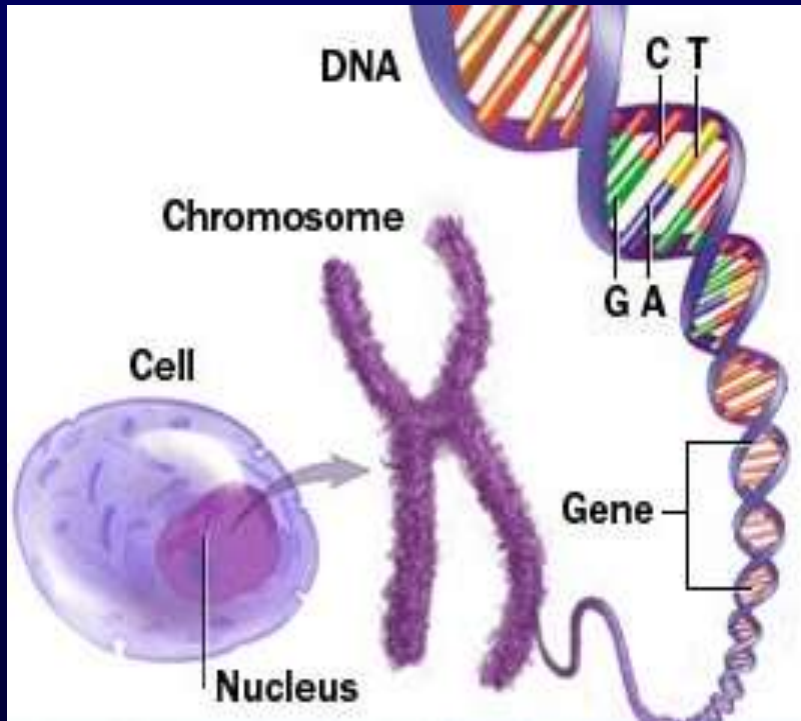
Normale celdeling



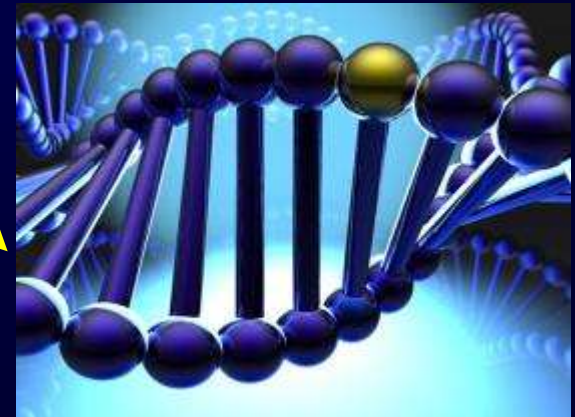
Tumorgroei



Korte inleiding moleculaire biologie....



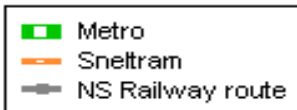
Chromosoomafwijking



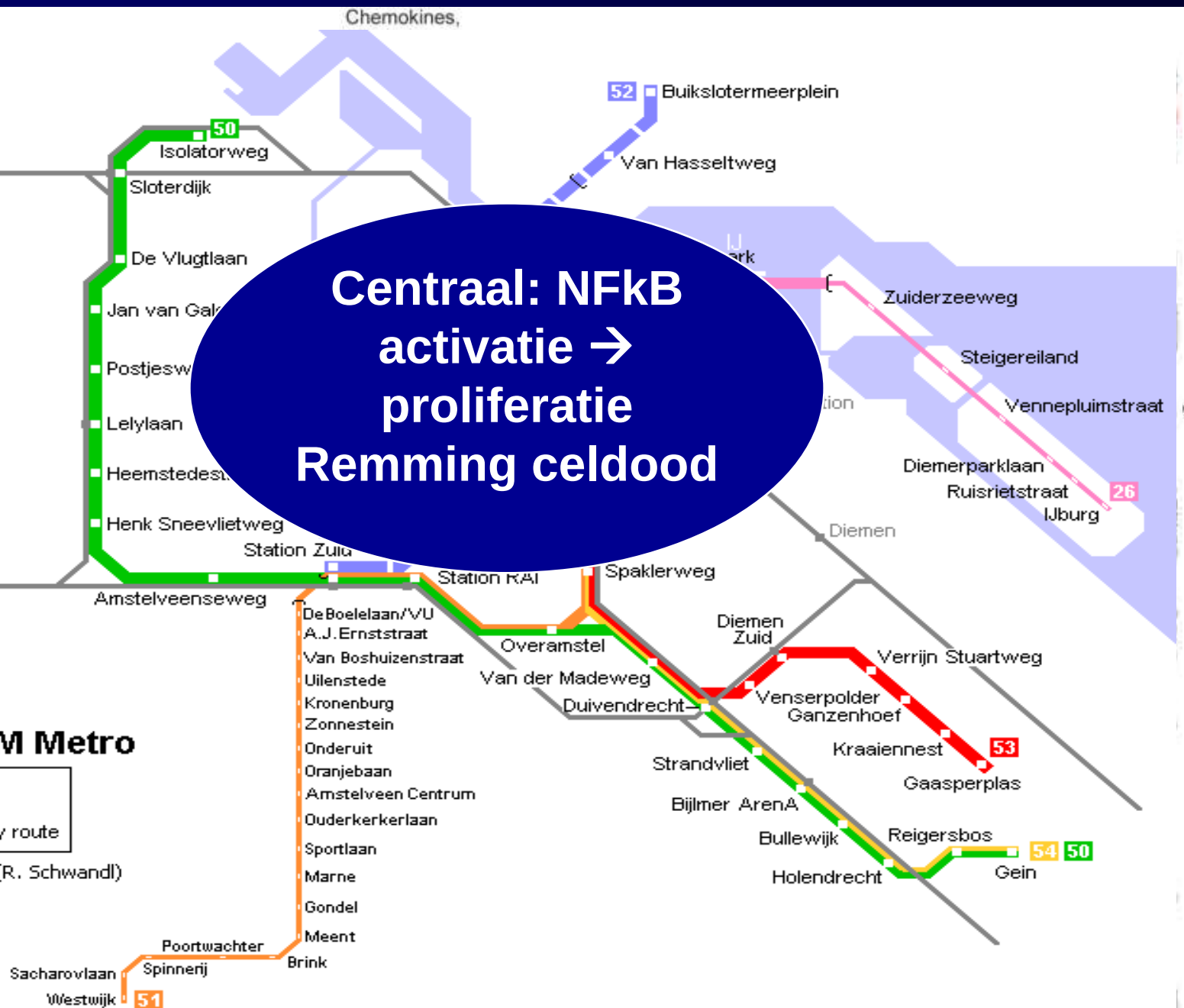
Moleculaire afwijking

Centraal: NFkB
activatie →
proliferatie
Remming celdood

AMSTERDAM Metro

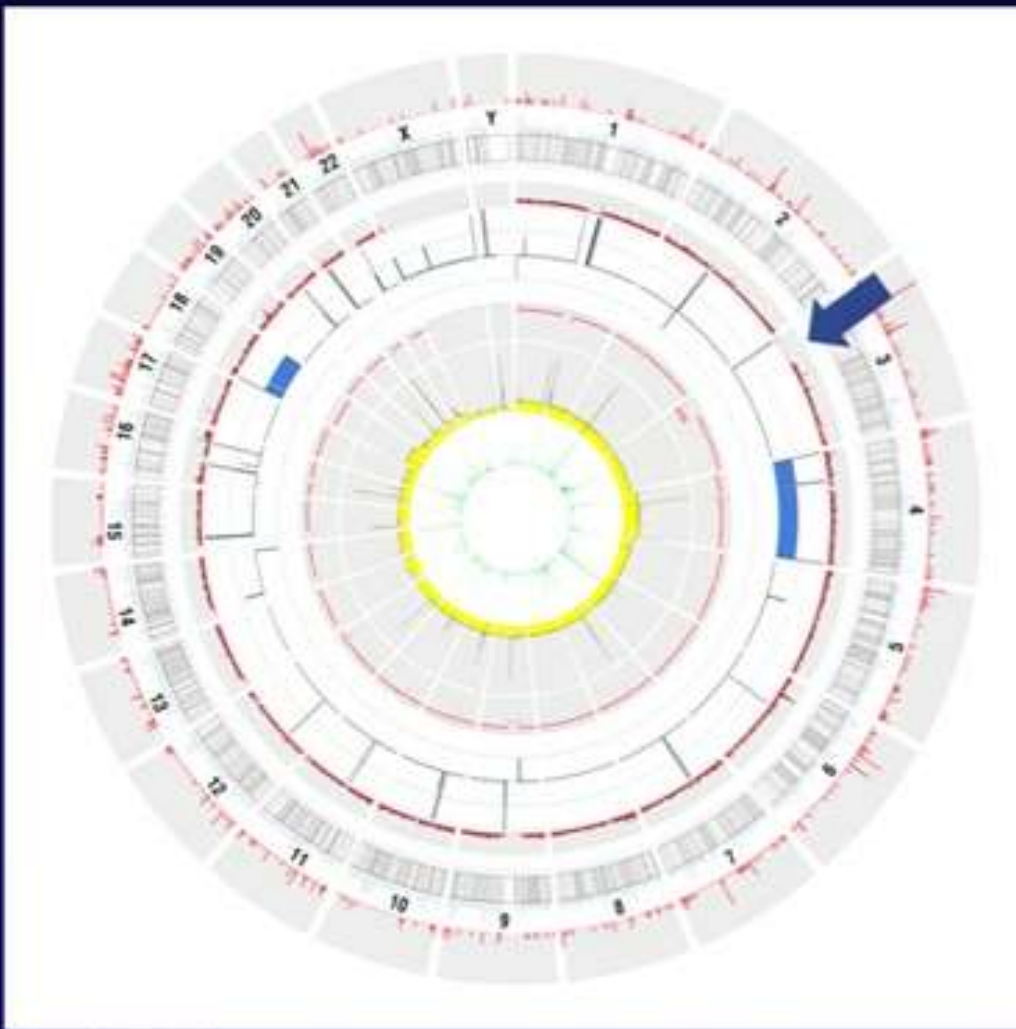


2007 © UrbanRail.Net (R. Schwandl)

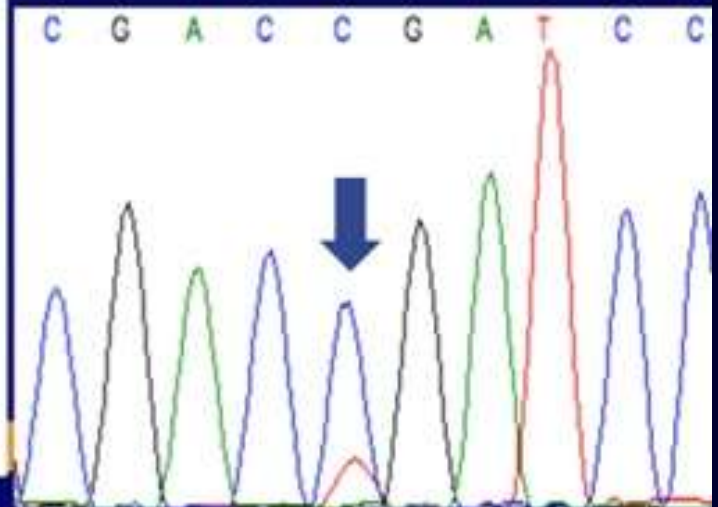


(e.g. FasL, Tnf)

Whole Genome Sequencing in 30 patients with WM

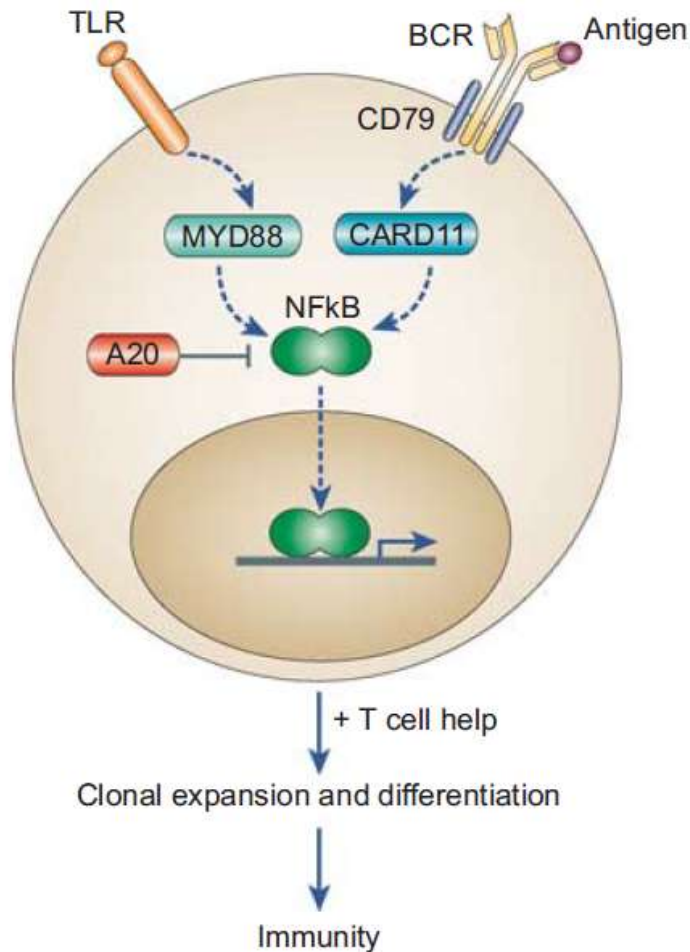


- 27 of 30 (90%) patients had a somatic mutation in MYD88 (L265P).
- Confirmed by Sanger sequencing.

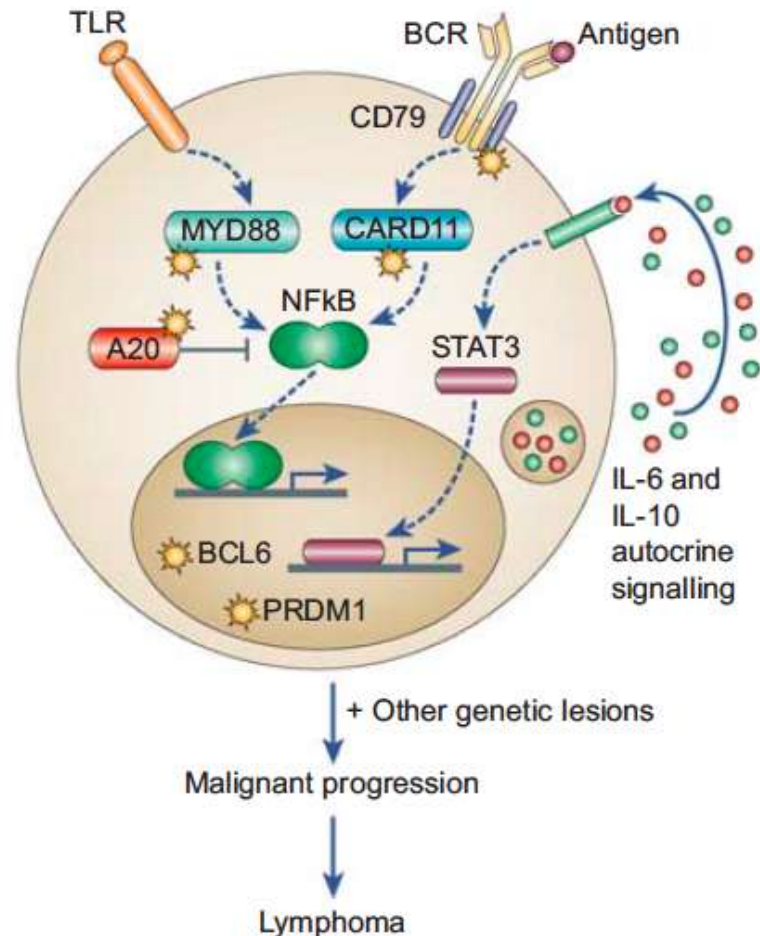


MW: 90% MYD88 mutatie (Treon ASH 2012)

Normal B cell clone



Malignant B cell clone



Bortezomib/Velcade

(remt o.a. NFkB activatie)

- **Ervaring bij M. Waldenstrom:**
 - Nog vrij beperkt
 - Lijkt effectief en werkt snel
 - meer studies nodig
- **Bijwerkingen**
 - Beenmergsuppressie, bloedplaatjes
 - **neuropathie**
 - Infecties, diarree
- meer effectief **i.c.m. Dexamethason**

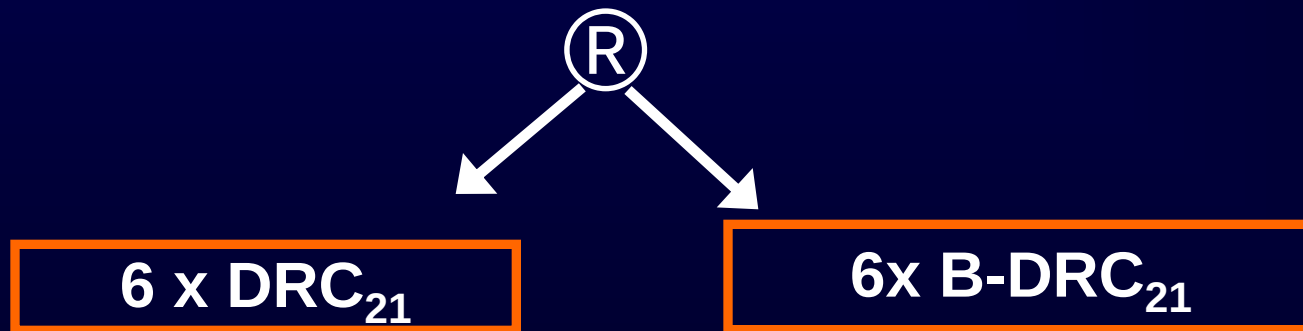
Velcade, dexamethason, rituximab

(Dimopoulos, Blood 2013)

- **Fase II studie, 59 patienten (1^e lijn)**
- **85% respons (68% tenminste PR)**
- **Mediane progressievrije overleving 42 mnd**
- **Na 3 jaar 81% overleving (12% overleden t.g.v. MW)**
- **46% neuropathie; 7% ernstig, meestal reversibel**
- **Opvolgers bortezomib: carfilzomib, ixazomib**

ECWM studievoorstel: DRC vs B-DRC

- Fase III, WM, 1e lijn
- Indicatie voor behandeling
- Geen ernstige andere aandoeningen
- Standaardarm: DRC (dexa, rituximab, cyclofosfamide)
- Experimentele arm: DRC + bortezomib
- Deelname o.a. Duitsland, Griekenland, Italië, Spanje, Frankrijk, UK, Scandinavië, NL **HOVON**



HOVON124 studie

- **Eerste HOVON studie MW!**
- **Voor patiënten met recidief MW**
- **Nieuwe proteasoomremmer ixazomib in combinatie met rituximab en dexamethason**
- **Gevolgd door 2 jaar rituximab onderhoud**
- **Mogelijke voordelen: oraal middel, minder neurotoxisch, minder bijwerkingen**
- **Samenwerking HOVON met België en Griekenland**
- **Start begin 2014**

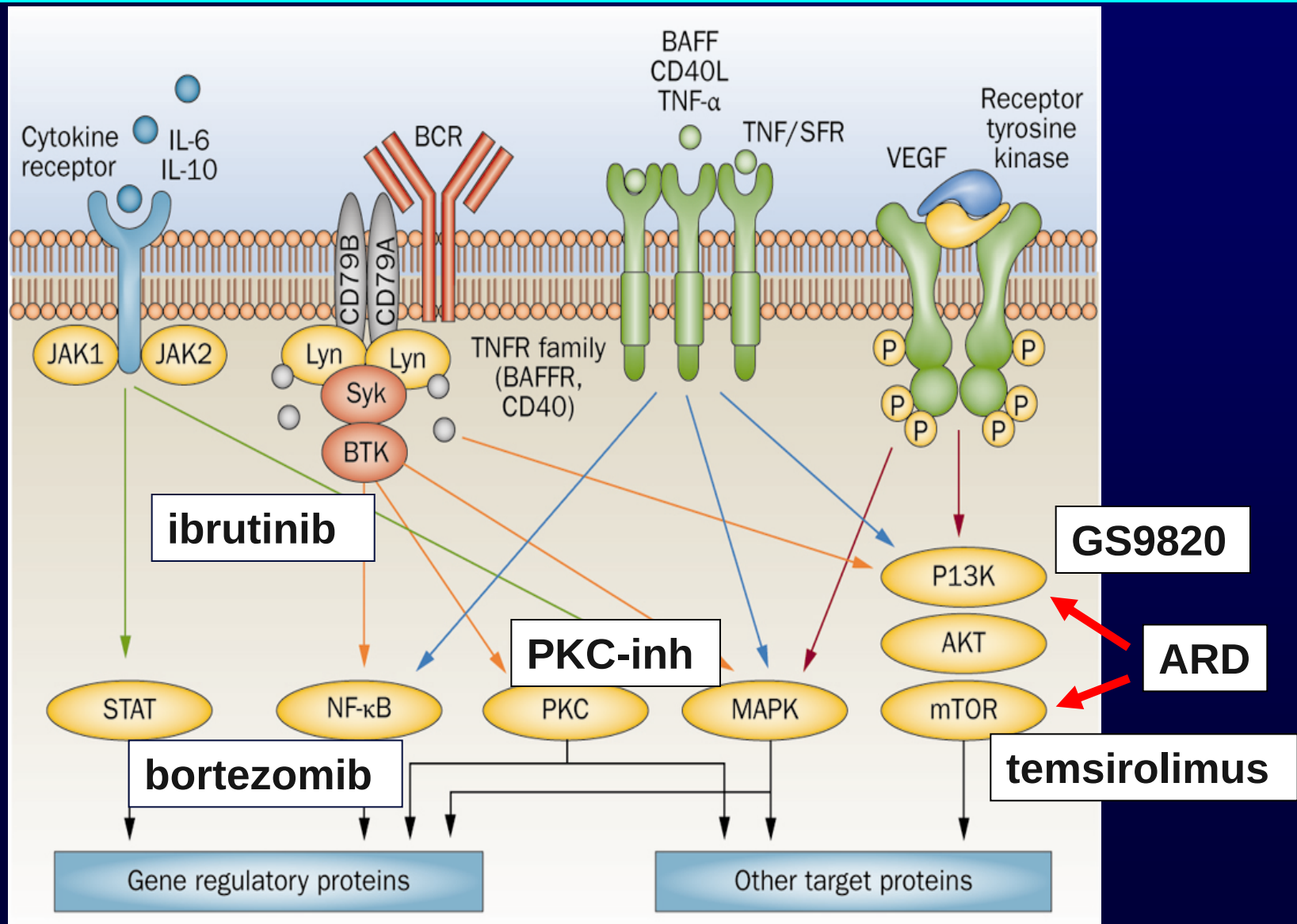


Nieuwe studies: ook geschikt voor ouderen?

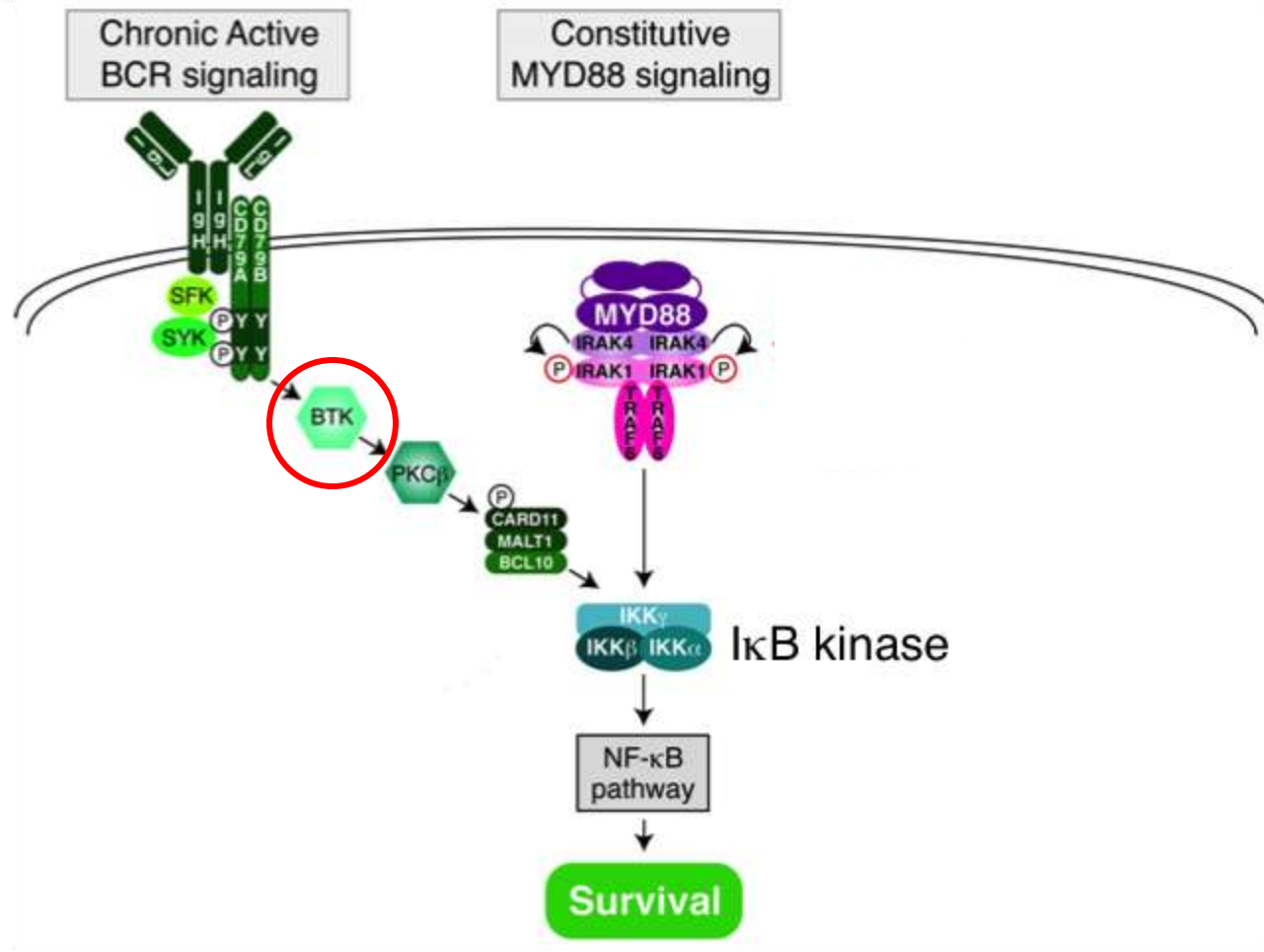


NHL: Targeted therapy: focus on pathways

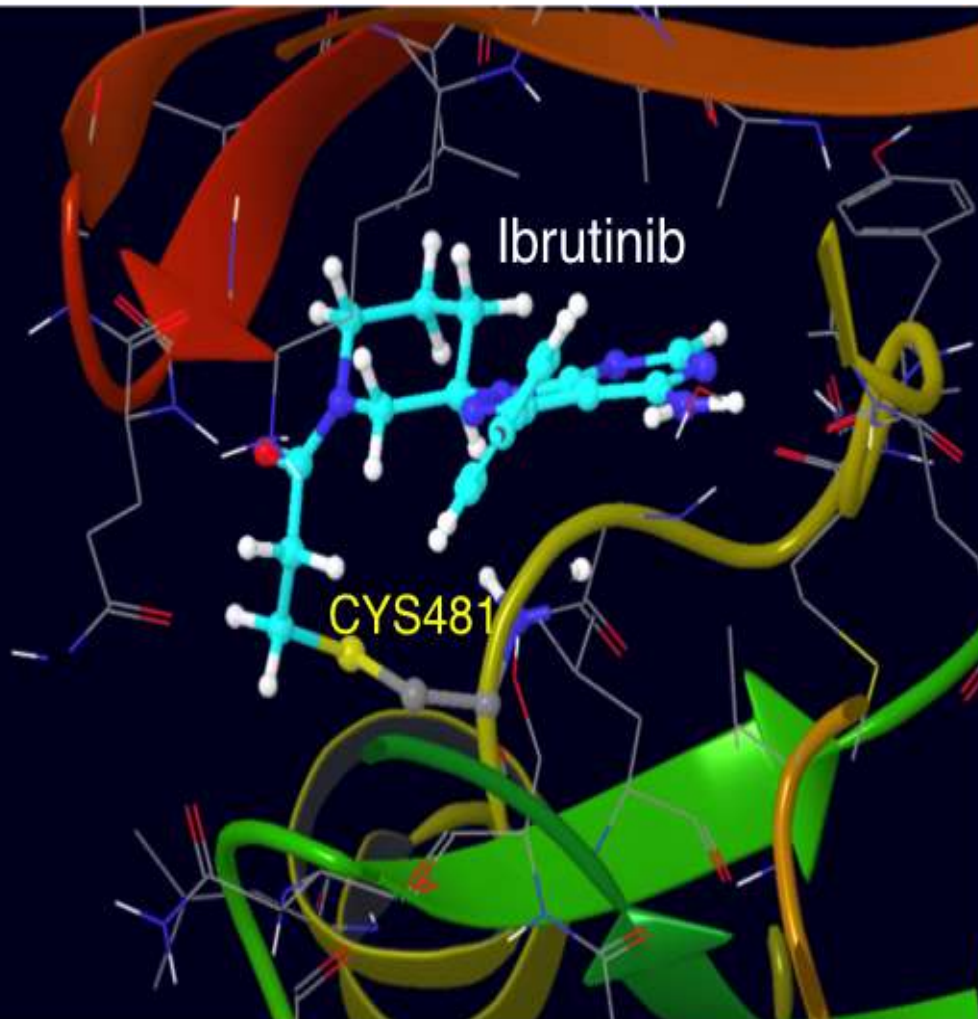
Younes Nat Rev Oncol 2012



Targeting B-Cell Receptor Signaling Through Inhibition of Bruton Tyrosine Kinase (BTK)



Ibrutinib: remt BTK (bruton's tyrosine kinase)



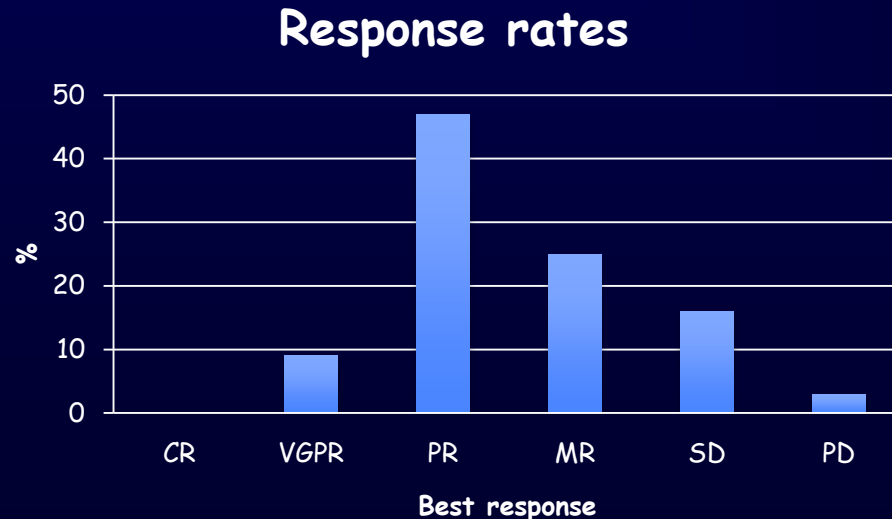
- BTK is geactiveerd in WM cellen

Ibrutinib

- **Oraal middel**
- **Moet continu worden gegeven (3-4 tabletten per dag), gedurende ? 2 jaar? Tot progressie?**
- **In studie bij WM, CLL, andere B cel lymfomen**
- **Over het algemeen goed verdragen**
- **Bijwerkingen: vooral diarree, misselijkheid, moeheid, huidafwijkingen, bloedingen**

Ibrutinib

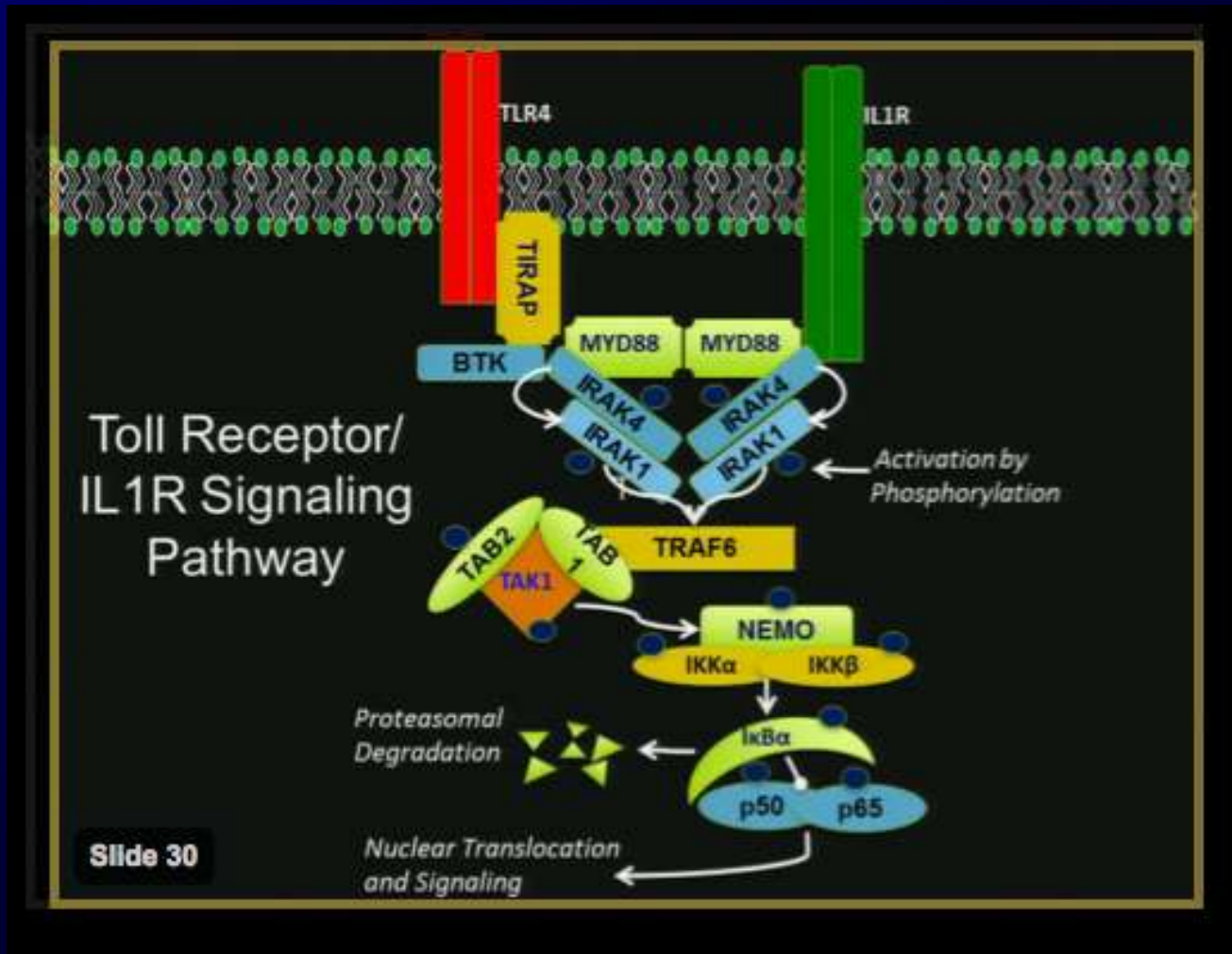
- **Fase II studie dr Treon (3 centra USA)**
- **63 patiënten**
- **420 mg ibrutinib gedurende 2 jaar**
- **Respons: 83% (geen complete responsen)**
- **IgM daalde gem. van 32 naar 12 g/l**
- **Hematocriet steeg van 31 naar 39.7%**
- **BM infiltratie daalde van 70 naar 40%**



Ibrutinib

- **Op dit moment geen studies open bij patienten met MW (ook niet in Boston)**
- **Diverse studies in ontwikkeling**
- **Nog niet verkrijgbaar buiten studieverband**
- **Registratie is aangevraagd bij de FDA ("breakthrough destination"); EMA volgt**
- **Wordt ontwikkeld door Pharmacyclics i.s.m. Janssen Cilag**

MYD88 signaling



LLPC

- **Doel: nieuwe middelen ook in NL sneller in studieverband in kunnen zetten voor patiënten met NHL**
- **Samenwerkingsverband AMC, VUMC, ErasmusMC, AVL, UMC Groningen, UMC Utrecht, Nieuwegein, LUMC**
- **www.hovon.nl/werkgroepen/LLPC**

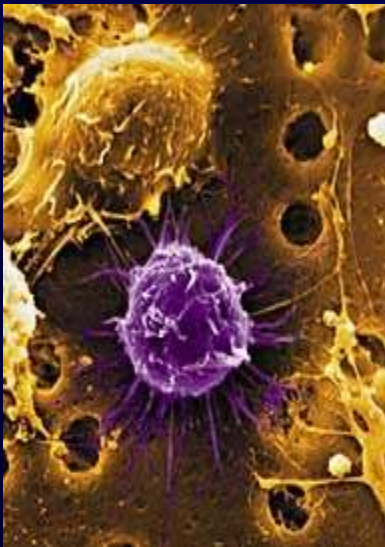
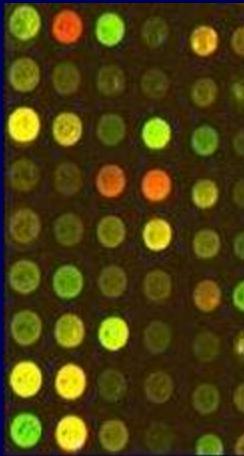


Conclusies

- **Veel nieuwe ontwikkelingen**
- **Meer kennis over ontstaan van de ziekte**
- **Nieuwe behandelingsmogelijkheden**
- **Mogelijkheden voor behandeling in studies ook in Nederland**
- **Kenniscentrum in Nederland: samen met Bing Center en met de**
- **patientenvereniging**



Toekomst...



"Targeted therapy"

**Behandeling aangepast
aan patiënt**