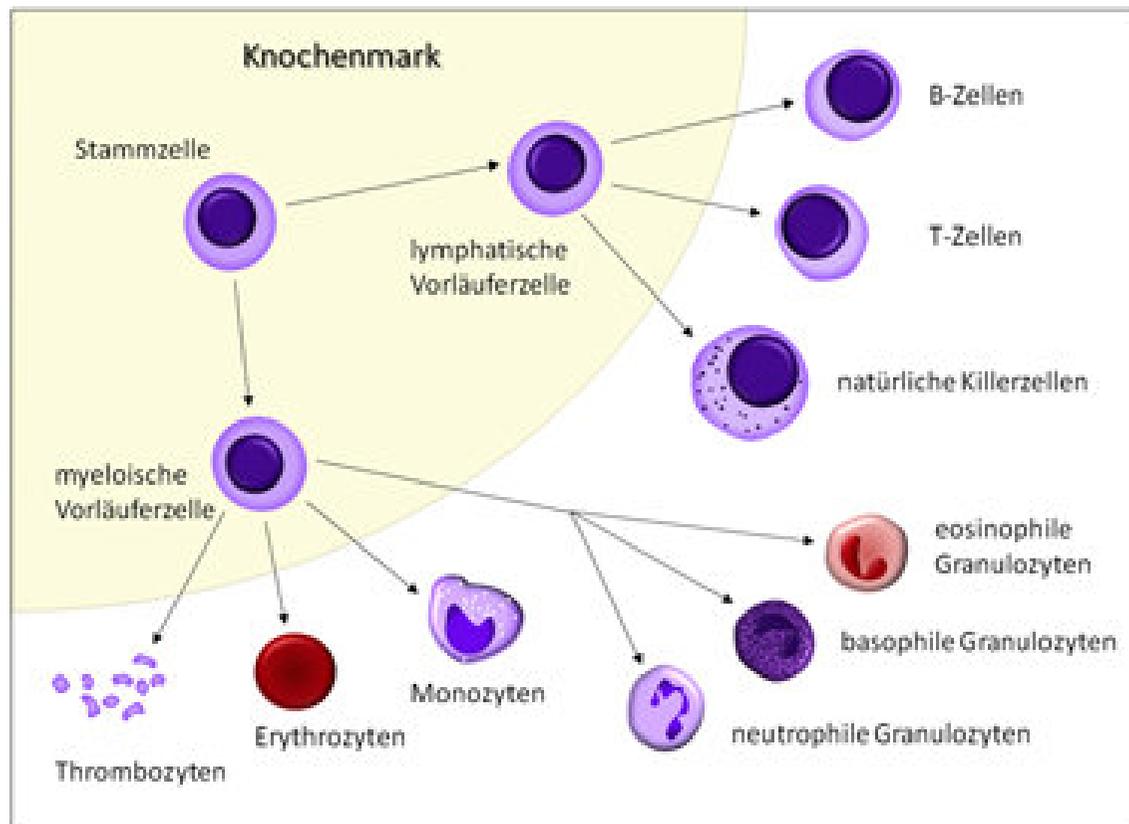


Workshop CLL und Morbus Waldenström

WLAD 2019

Dr. Heike Schwarb
Oberärztin Hämatologie
Universitätsspital Basel

Zellen des Bluts



Was ist eine CLL?

- Definition der WHO 2017: **reifzelliges, sogenanntes lymphozytisches indolentes B-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) mit einem leukämischem Verlauf.**
- Sie entsteht aus Antigen-exponierten, reifen B Zellen
- Zentrale Elemente der Krankheitsentstehung sind die Unterdrückung des programmierten Zelltods und die Dysregulation der Proliferation
- Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. Jährlich treten ungefähr 5.600 Neuerkrankungen in Deutschland auf. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen
- Mittleres Erkrankungsalter: 72 Jahre; etwas mehr Männer als Frauen erkranken

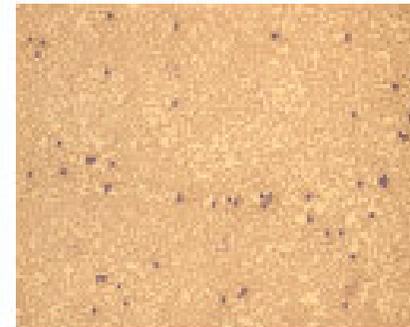
Chronisch lymphatische Leukämie

- Blutbild**

Leukozytose, absolute Lymphozytose, morphologisch kleine schmalzytoplasmatische Lymphozyten, Anämie, Thrombopenie

- Klinik**

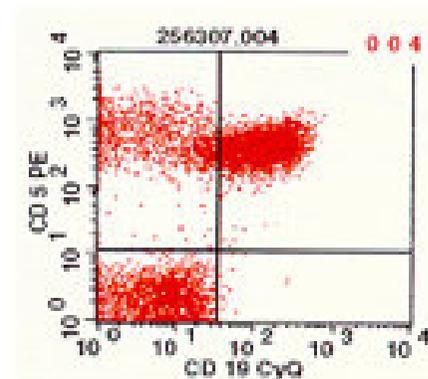
Zu Beginn oft asymptomatisch, Lymphkotschwellung, Milzvergrößerung, Infektanfälligkeit, Hautinfiltration



In 80% asymptomatischer Zufallsbefund!

Stadium	Organvergrößerung *	Hämoglobin g/l	Thrombozyten G/l
A (50-60%)	<3 Regionen befallen	≥100	≥100
B (30%)	≥3 Regionen befallen	≥100	≥100
C (<20%)	irrelevant	<100 oder <100	

*Lymphknoten >1.5 cm Hals, Axilla, inguinal oder Milz/Lebervergrößerung



Risiko, an einer CLL zu erkranken

In den meisten Fällen bleibt die Ursache der Erkrankung unklar.

erworben

- Organische Lösungsmittel, z.B. Benzol

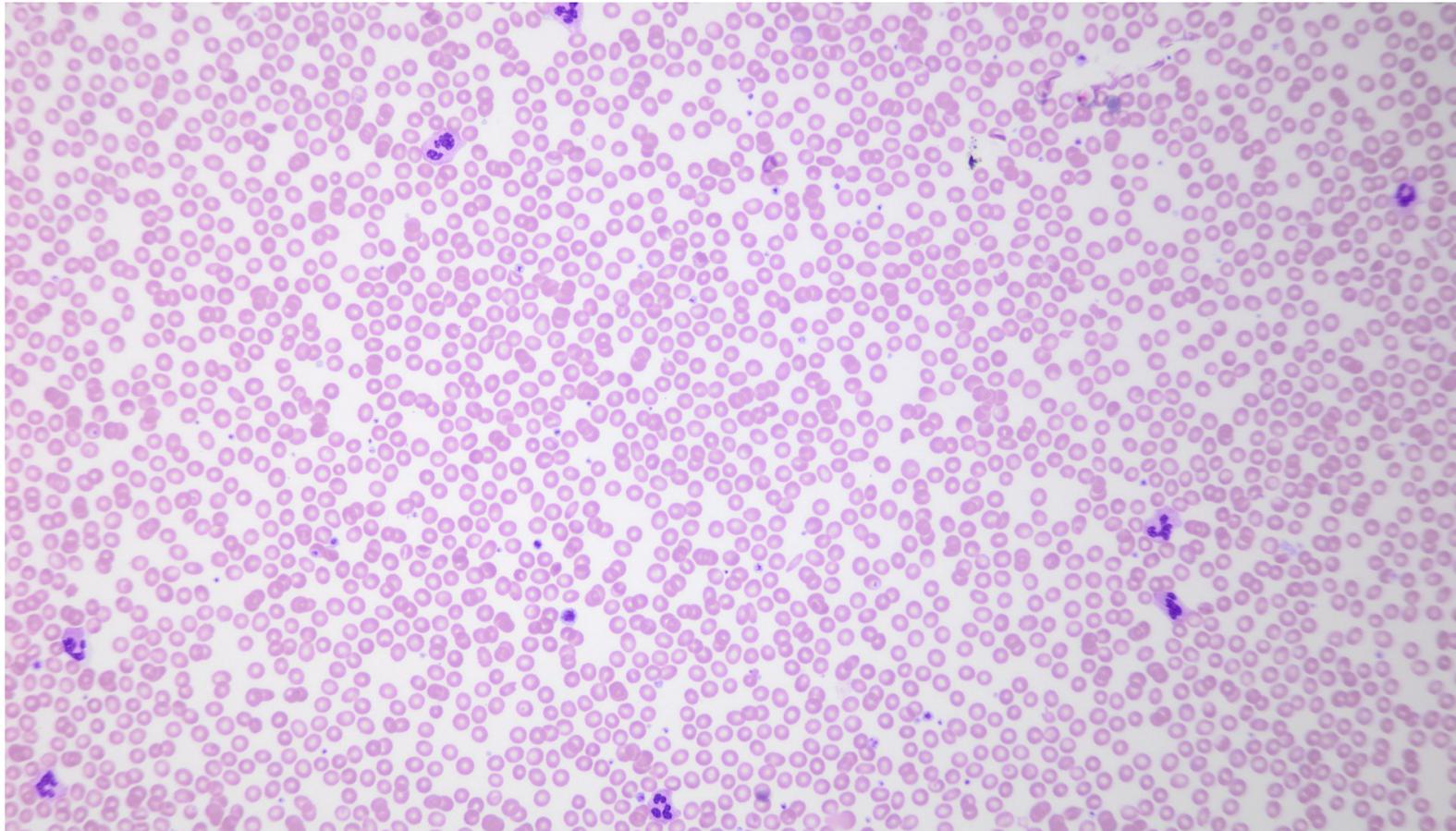
Angeboren

- 8,5fach erhöhtes Risiko für Verwandte ersten Grades von CLL Patienten

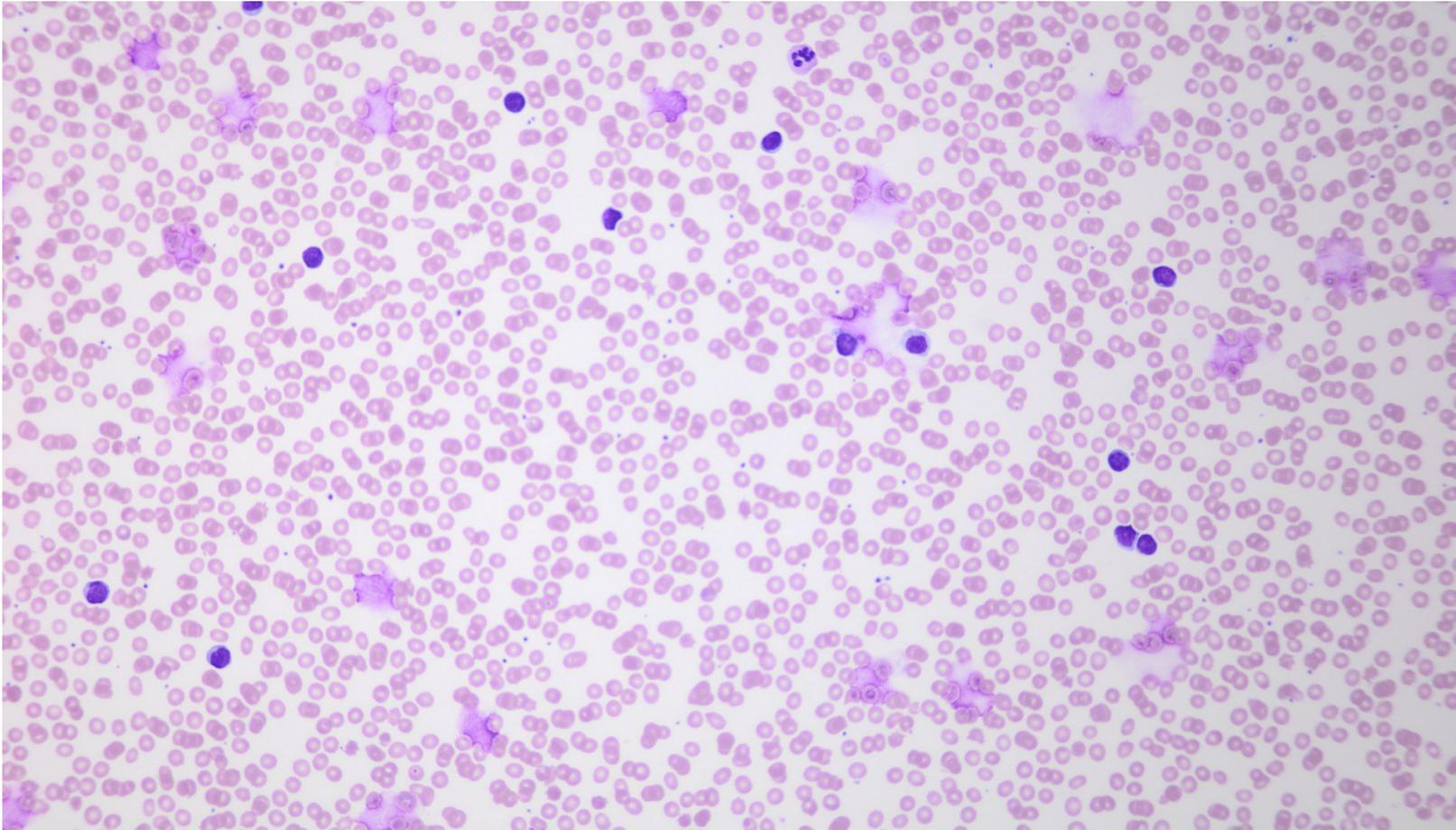
Monoklonale B Lymphozytose (MBL)

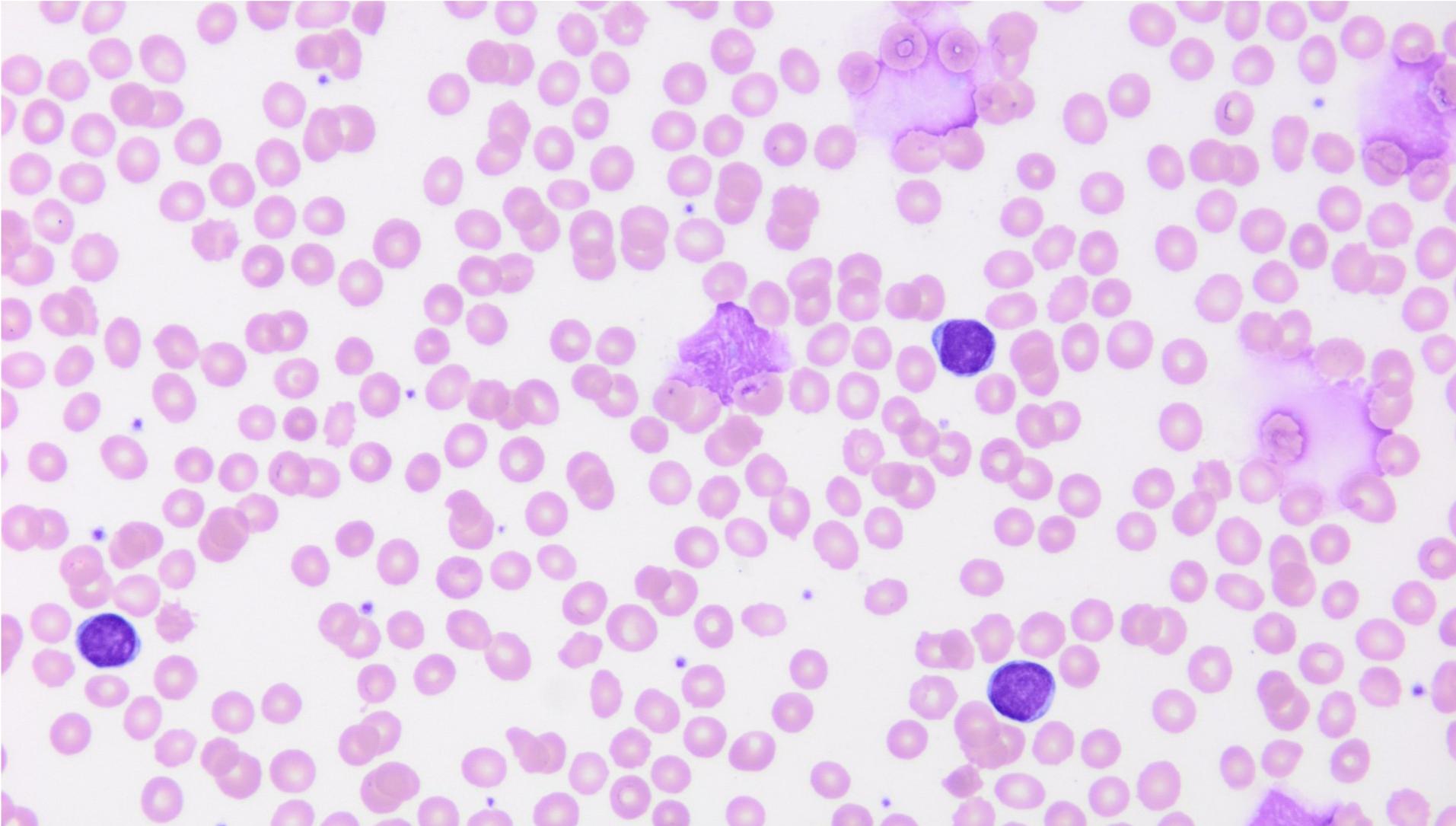
- Ein meist nicht diagnostiziertes, klinisch asymptomatisches Vorstadium mit Vermehrung monoklonaler B Zellen im peripheren Blut, die jedoch weniger als 5.000/ μ l (5,0 G/l) betragen.
- Bei >5 % der über 60-Jährigen ist eine MBL nachweisbar. In etwa 75% der Fälle weist die MBL einen CLL-Phänotyp (gemäß Immunphänotypisierung) auf
- Die WHO unterteilt die MBL in Anhängigkeit vom Progressionsrisiko in zwei Unterformen:
 - low-count MBL: monoklonale B-Zellen <500/ μ l bzw. <0,5 G/l
 - high-count MBL: monoklonale B-Zellen \geq 500 und <5.000/ μ l bzw. \geq 0,5 und <5,0 G/l. Das Risiko der Progression in eine behandlungsbedürftige CLL beträgt etwa 1-2 % / Jahr. Erhöhte Rate an soliden Tumoren, ähnlich der CLL.

Normaler Blutausstrich

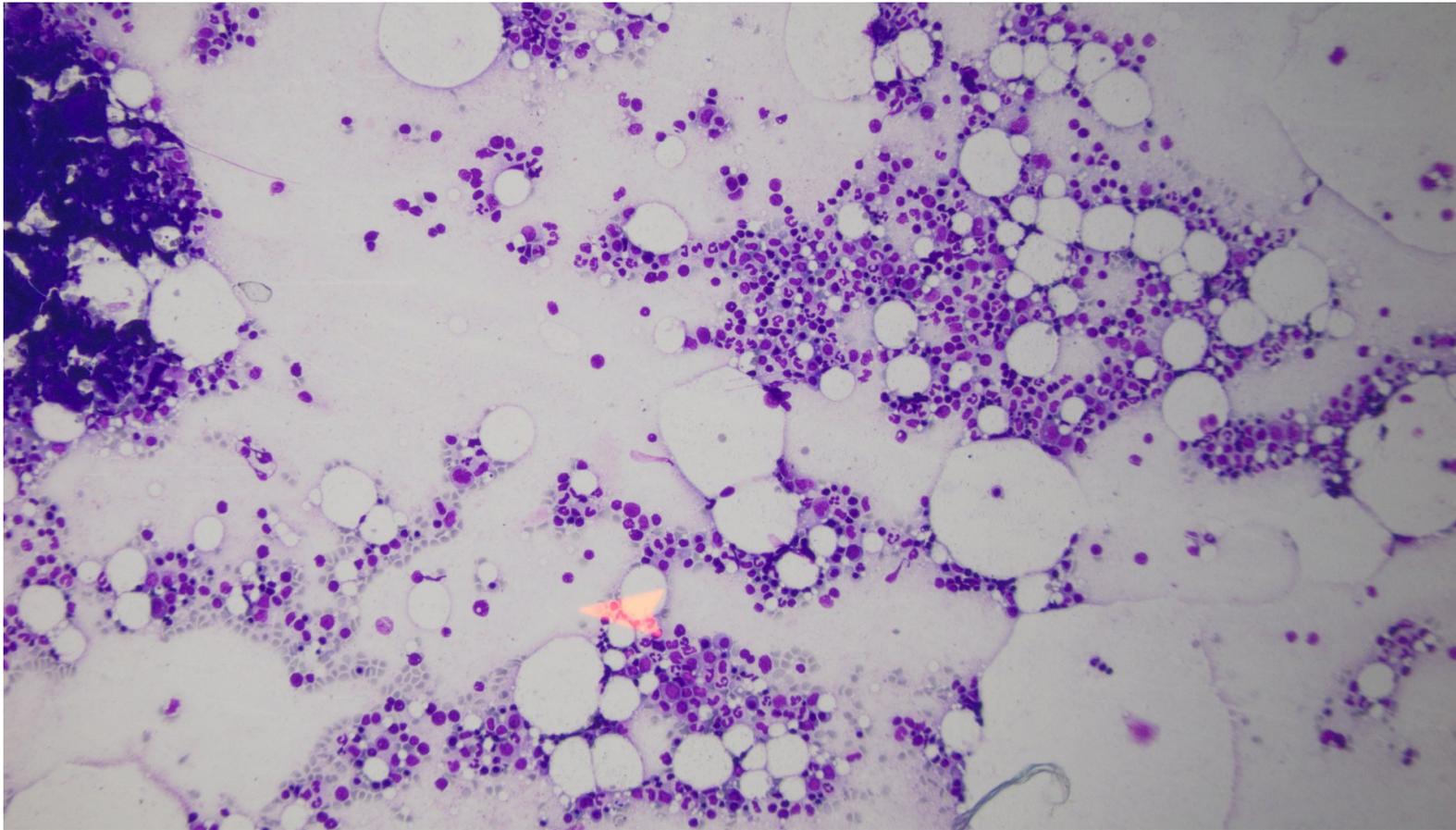


Klassischer Blutausstrich einer CLL

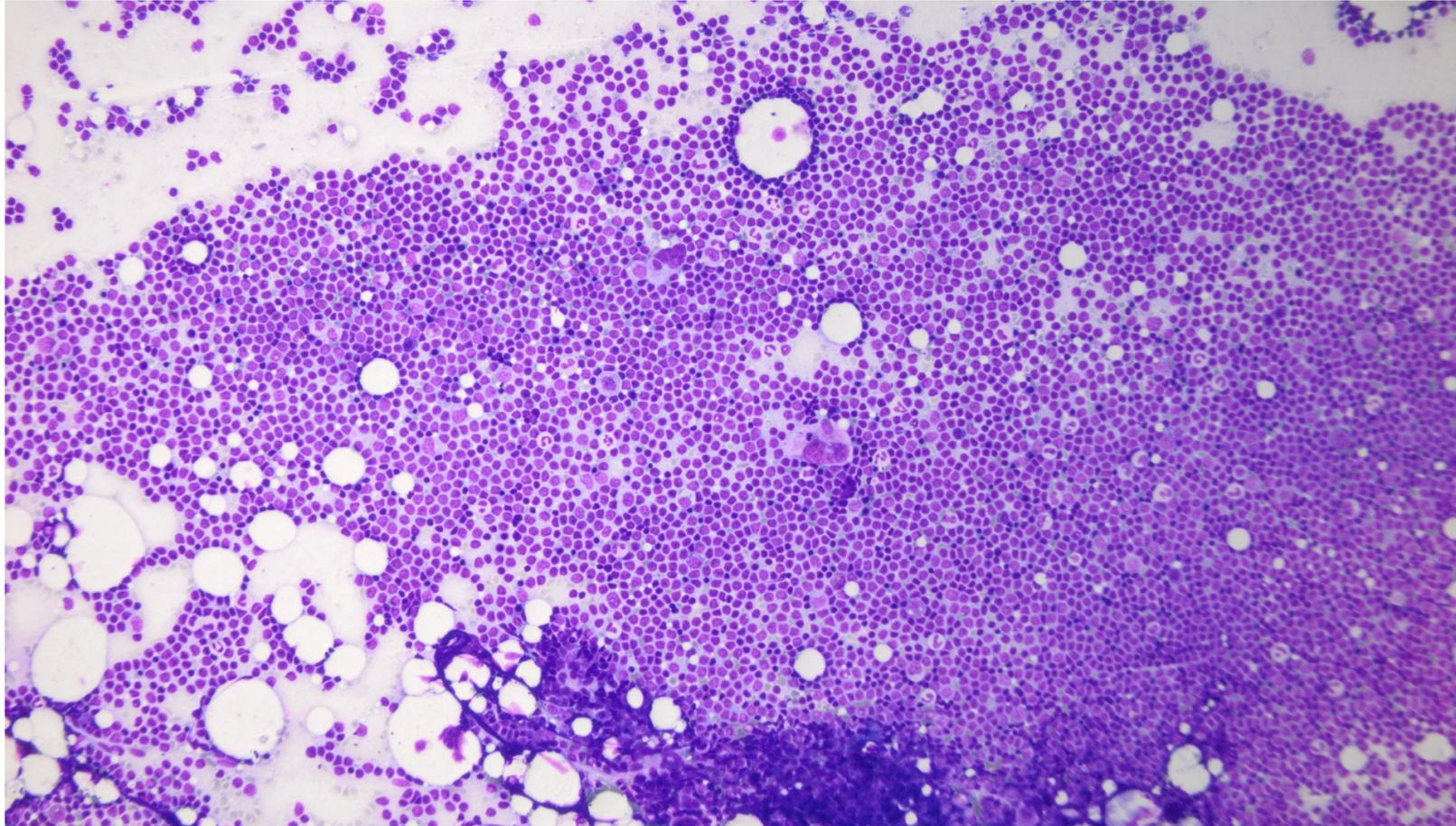


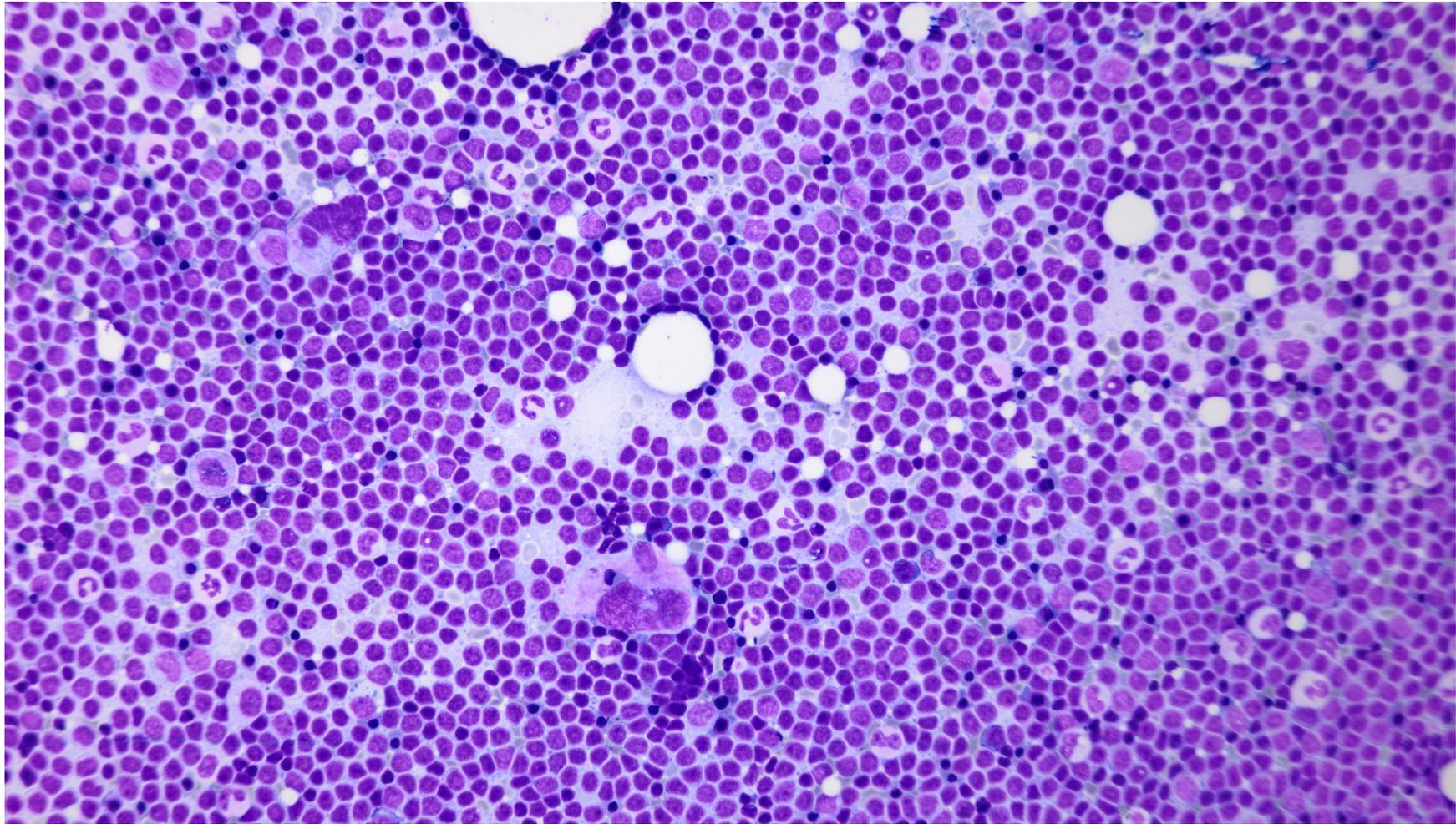


Normales Knochenmark



Knochenmark mit Infiltration durch eine CLL

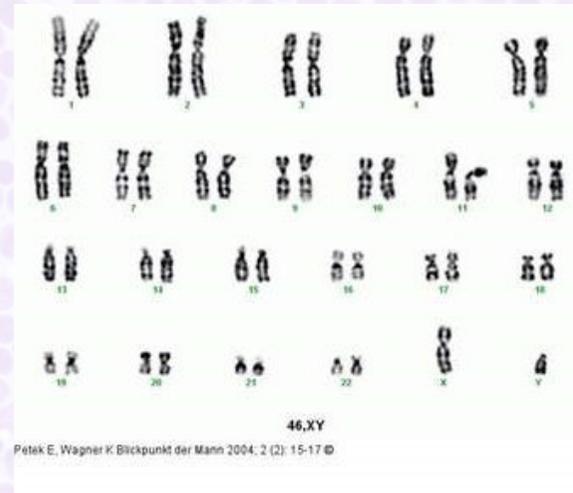




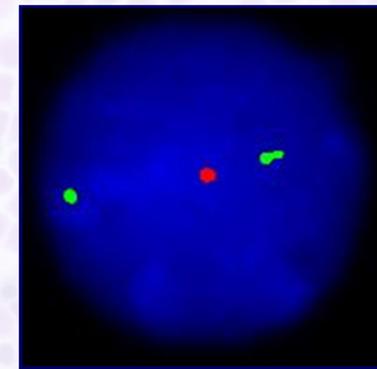
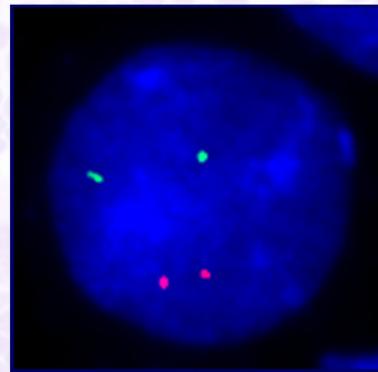
Notwendige Diagnostik:

- Anamnese, klinische Untersuchung
- Blutausstrich, mikroskopische Differenzierung
- Klinische Chemie, Hämolyseparameter
- Ausschluss relevanter Infekte
- Immunphänotypisierung (FACS)
- IgHV-Mutationsstatus
- (Knochenmarkspunktion)
- Rö-Thorax, Ultraschall vom Bauch
 - CT Hals/Thorax/Abdomen

- Konventionelle Zytogenetik



- FISH



Patient mit neudiagnostizierter, prognostisch günstiger, asymptomatischer CLL

- **Aufklärung über Diagnose und Prognose, welche sehr unterschiedlich sein kann.**
 - CLL-IPI
- **Warum keine Therapie bei Früherkennung? ***
- **Was kann man machen?**
 - „gesund leben“
 - Immunsystem kann im Verlauf schlechter werden
 - * Impfungen empfehlenswert
 - * Immunglobulin-Ersatz bei Hypogammaglobulinämie?
 - Erhöhtes Risiko für Zweitmalignome
 - * Vorsorgeuntersuchungen (Routine)
- **Klinische Kontrollen und Blutbildkontrollen:**
 - Spezialist / Hausarzt
 - * alle 3 - 6 Monate 6

Zweitmalignome

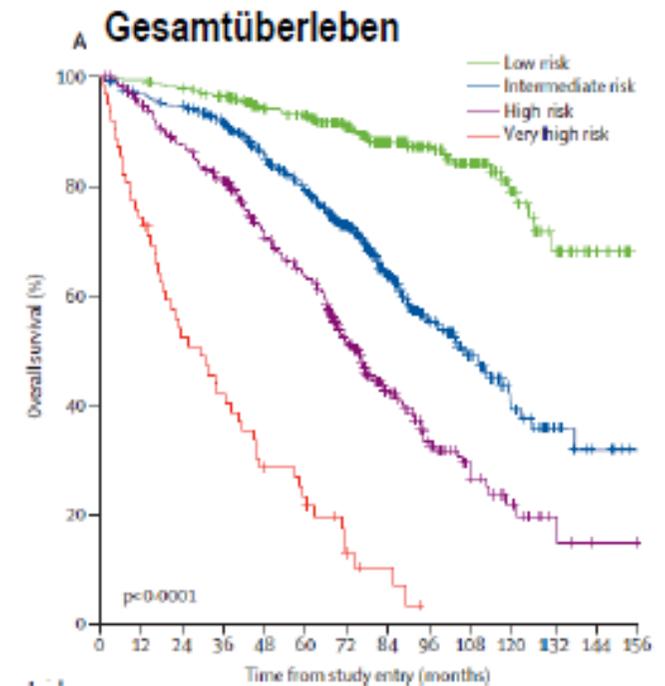
- ca 1,6 bis 2,2-fach erhöhtes Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken
- Grundsätzlich steigt das Risiko mit der Erkrankungsdauer: bei Diagnosestellung beträgt das relative Risiko 1,6 nach 10 oder mehr Jahren auf 1,8.
- Am häufigsten wurden bei CLL Patienten **Malignome der Haut** beobachtet (ca. 30%). Weitere häufige Malignome sind die der Prostata (6% - 13%), **Tumoren der Lunge (ca. 6% - 12%)**, der Brust (3% - 9%), **des Gastrointestinaltraktes (4% - 9%)**, **Melanome** (ca 8%), andere Lymphome (ca 8%), gefolgt von Tumoren des Urogenitaltraktes (ca. 4%), der Genitale (ca. 4%), sowie myeloide Tumore (ca. 3%), endokrine Tumore (3%), Hirntumore (1%) und Sarkome (1%)
- Das relative Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln ist bei CLL-Patienten auf das 1,8 bis 2,7-fache erhöht ist

à Nikotinstop, Wahrnehmen der angebotenen Vorsorgeuntersuchungen;
Selbstkontrolle der Haut und mindestens 1x jährlich zum Hautarzt

CLL-IPI

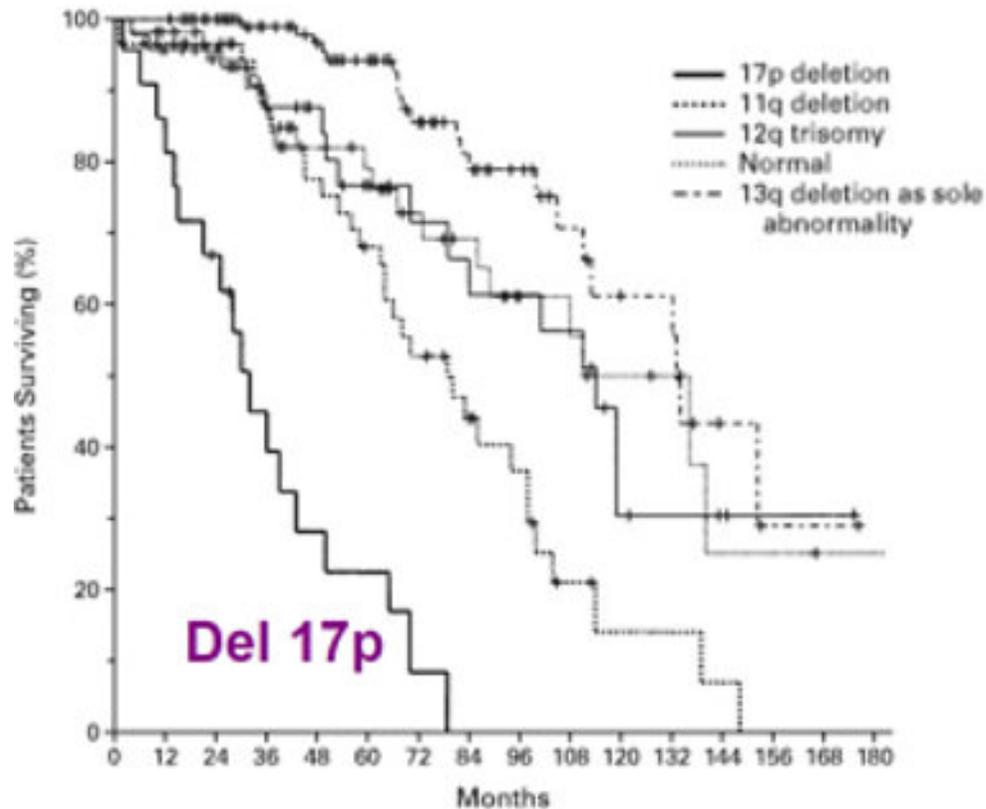
Anhand von 3472 Patienten aus verschiedenen klinischen Studien wurde mit aufwändigen statistischen Methoden die Bedeutung zahlreicher Prognosefaktoren untersucht.

Age	≤65 years 0	>65 years +1
Clinical stage	Binet A or Rai 0 0	Binet B-C or Rai I-IV +1
Serum β2 microglobulin, mg/L (or μg/mL)	≤3.5 0	>3.5 +2
IGHV mutational status	Mutated 0	Unmutated +2
TP53 status	No abnormalities 0	Deletion 17p (FISH) and/or TP53 mutation (sequencing) +4



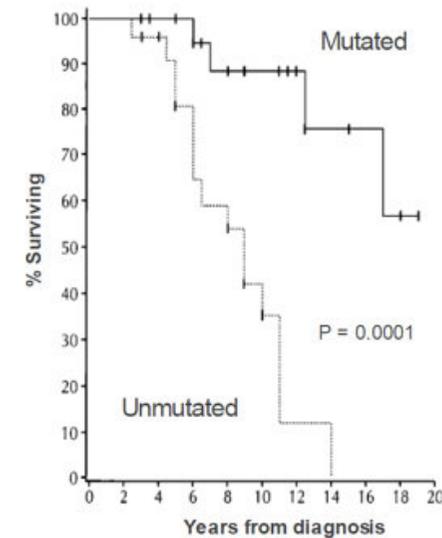
The International CLL-IPI working group. Lancet Oncol 2016; 17: 779–90

Wichtigster prognostischer Faktor Zytogenetik



Ebenfalls prognostisch und prädiktiv wichtig: IGVH- Mutations-Status

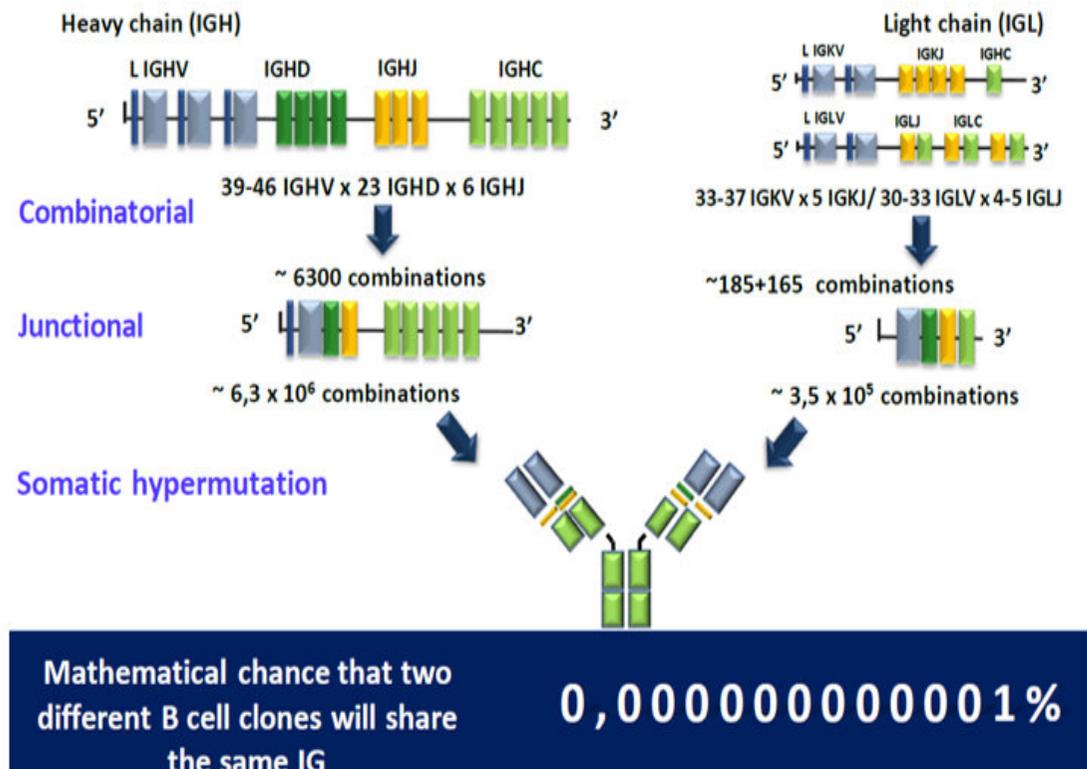
„Die IgHV-Hypermutation in B-Lymphozyten ist eine der wenigen physiologisch günstigen Mutationen“
(Prof. M. Hallek)



Was bedeutet somatische Hypermuation und IGHV- Mutation?

Somatische Hypermuation:

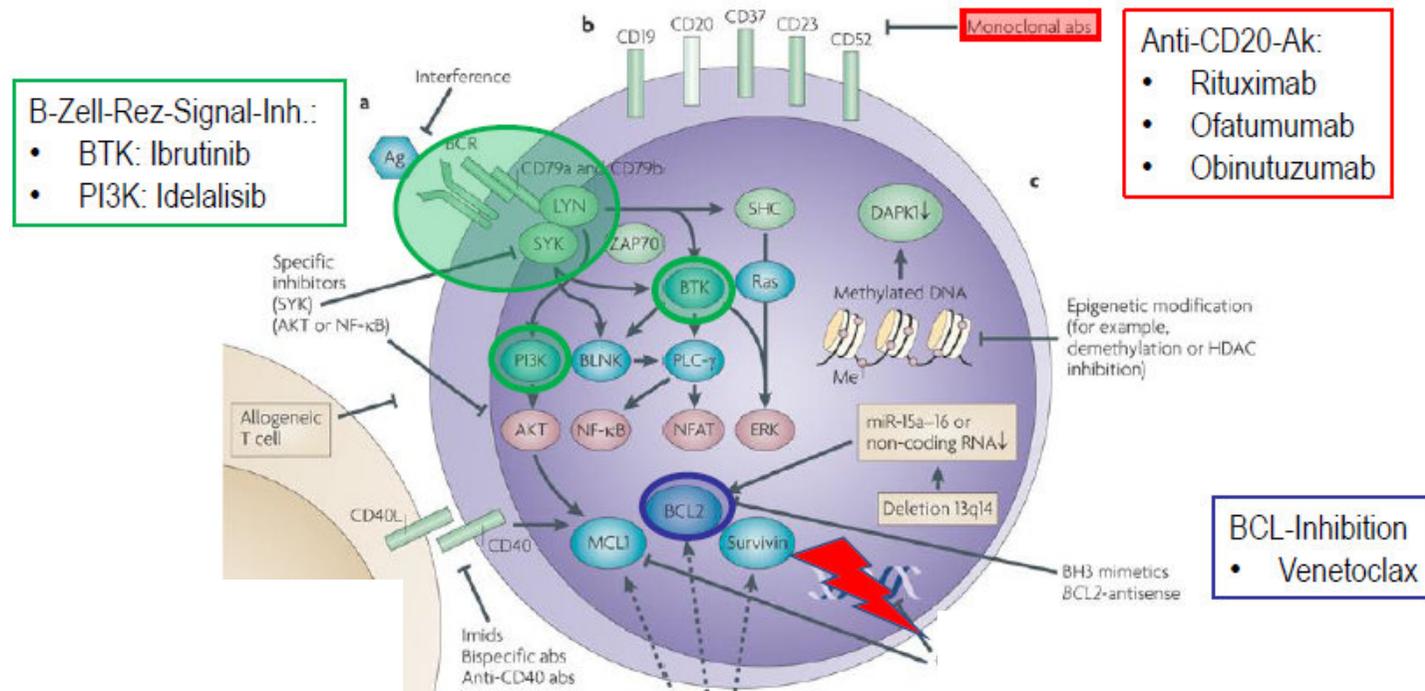
- Ist ein Mutations-generierender Prozess
- Findet nur in B-Lymphozyten statt
- Mutationsrate: 10^3 pro Zellgeneration (10.000 mal höher als die Rate in eukaryoten Zellen) → daher stammt der Begriff der Hypermuation



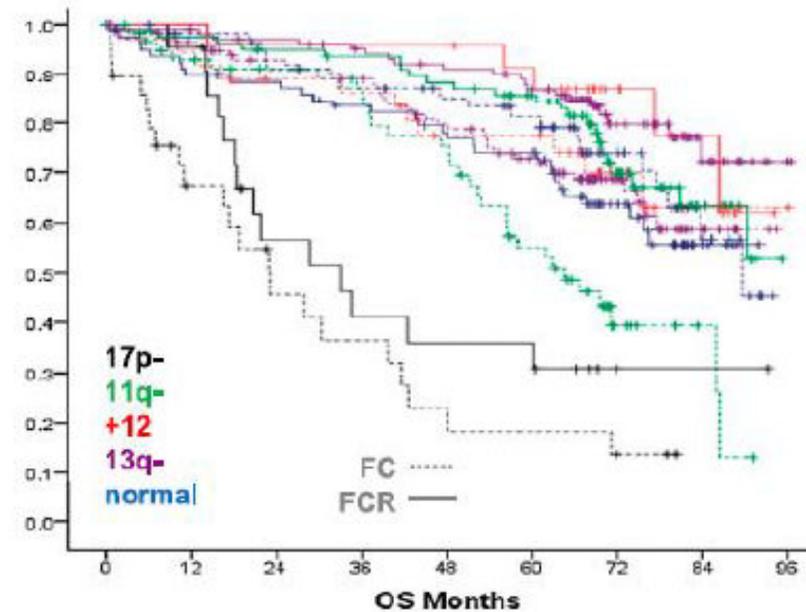
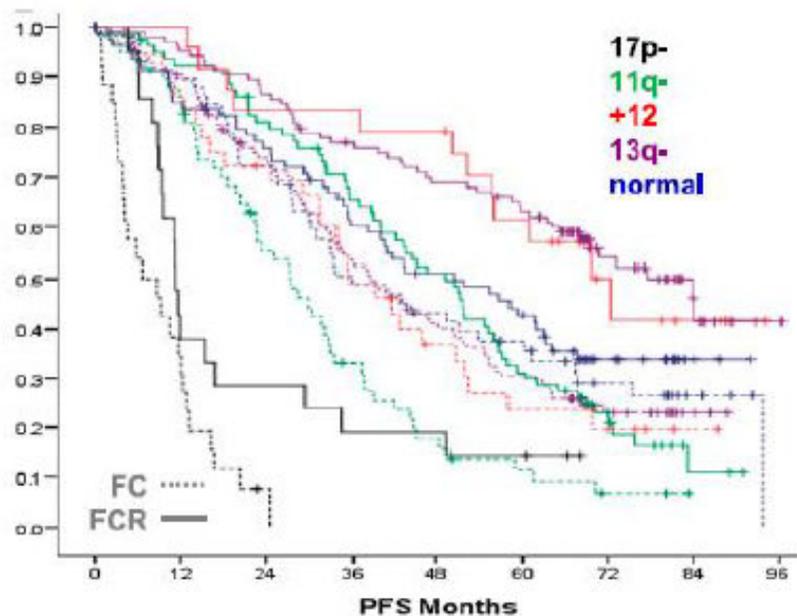
Therapie- wann nötig?

- Eine alleinige Lymphozytose ist keine Therapieindikation
- Therapie wenn:
 - Beschwerden durch grosse Lymphome, Milzvergrößerung
 - Anämie, Thrombopenie
 - B-Symptome (substantieller Gewichtsverlust, Nachtschweiss, Fieber), ausgeprägte Müdigkeit; Leistungsminderung
 - Rasche Verdoppelungszeit der Lymphozyten
 - Autoimmunphänome, die nicht auf Steroide ansprechen

Welche neuen Therapieansätze gibt es?



Chemo-/Immunotherapie versus Chemotherapie



- Alle Patientensubgruppen profitieren von Zugabe eines anti-CD20-Antikörpers (Rituximab) unabhängig von FISH.
- Schlechte Prognose bei Patienten mit del17p bleibt

Der B-Zell-Rezeptor-Signalweg

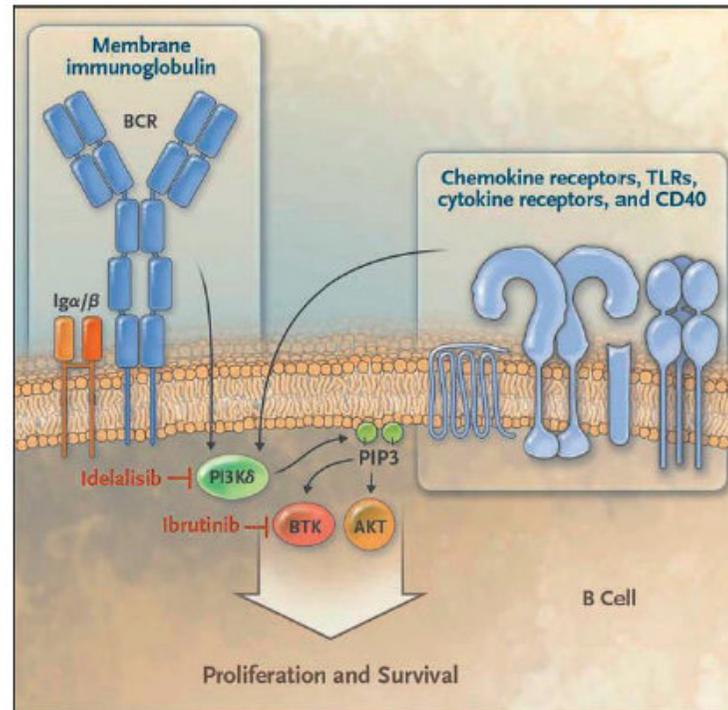


Abbildung aus
Fruman DA, Cantley LC.
N Engl J Med 370;11: 1061-62

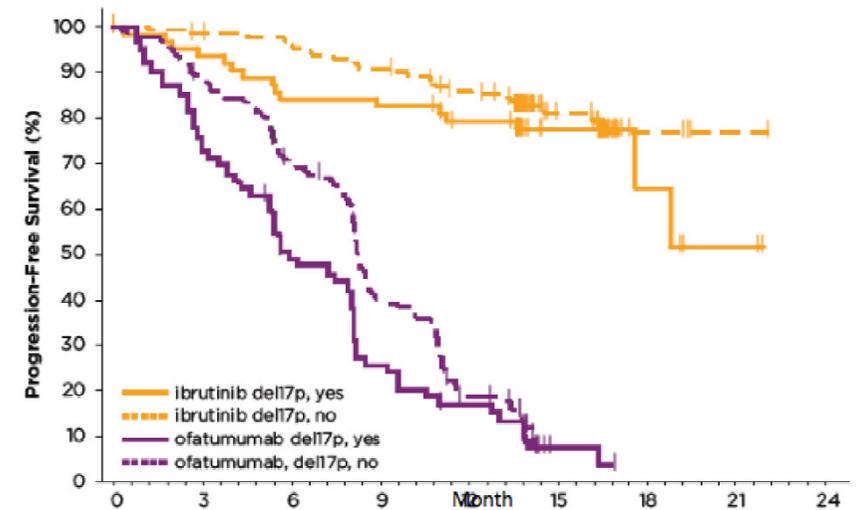
Über den B-Zell-Rezeptor (BCR) wird die Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) aktiviert. Diese aktiviert über einen «second messenger» (PIP3) die Bruton'sche Tyrosinkinase (BTK) und AKT.

Ibrutinib (Imbruvica®)

Orale Therapie, einmal täglich (3 Tbl),
Cave: **Langzeit- bis Dauertherapie!**

Potentielle Nebenwirkungen von Ibrutinib

- Zunahme der Lymphozytose (obligat)
- Allgemeinsymptome
- vorübergehende milde Diarrhoe
- Zytopenien, Infektionen
- Arterielle Hypertonie
- Blutungsneigung (meist mild bis 50%)
 - Störung der Thrombozytenfunktion
- Vorhofflimmern (5-16%)
 - notwendige Blutverdünnung



Idelalisib (Zydelig®)

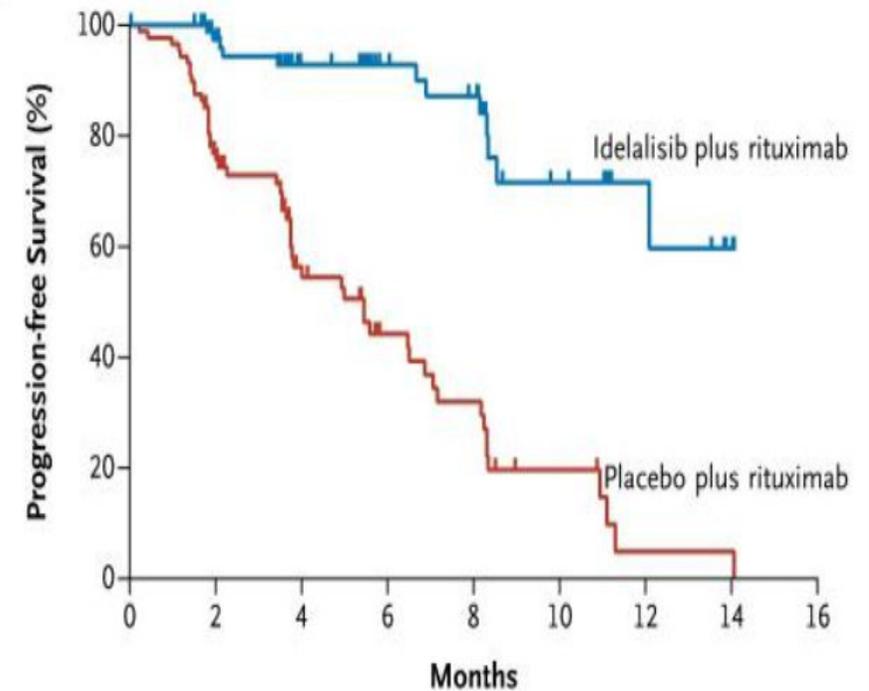
- Orale Therapie, 2 x pro Tag; bei der CLL kombiniert mit einem CD20-Antikörper

Potentielle Nebenwirkungen von Idelalisib

- Darmentzündung
- Durchfall, Übelkeit
- (Lungen)Infekte
- Leberwerterhöhung
- Erhöhung der Blutfette



A Progression-free Survival



Bcl-2 als therapeutisches Ziel

- Die Resistenz gegen Apoptose (=programmierter Zelltod) ist ein wichtiges Merkmal von Krebserkrankungen und trägt zur klonalen Zellentwicklung, zum Tumorwachstum und zur Resistenz gegen die Behandlung bei
- Überaktivierungen führen zur Proliferation des Gewebes und damit zu Tumoren
- Bcl-2 ist ein Protein und der Prototyp der gleichnamigen Proteinfamilie, welche bei der Regulation des programmierten Zelltods eine Rolle spielen. Es wurde erstmal in B- Zell-Lymphomen isoliert → daher der Name.
- Durch die Blockade von Bcl-2 wird die Signalkaskade wieder hergestellt, die Krebszellen dazu bringt, sich selbst zu zerstören.

Venetoclax (Venclyxto®)

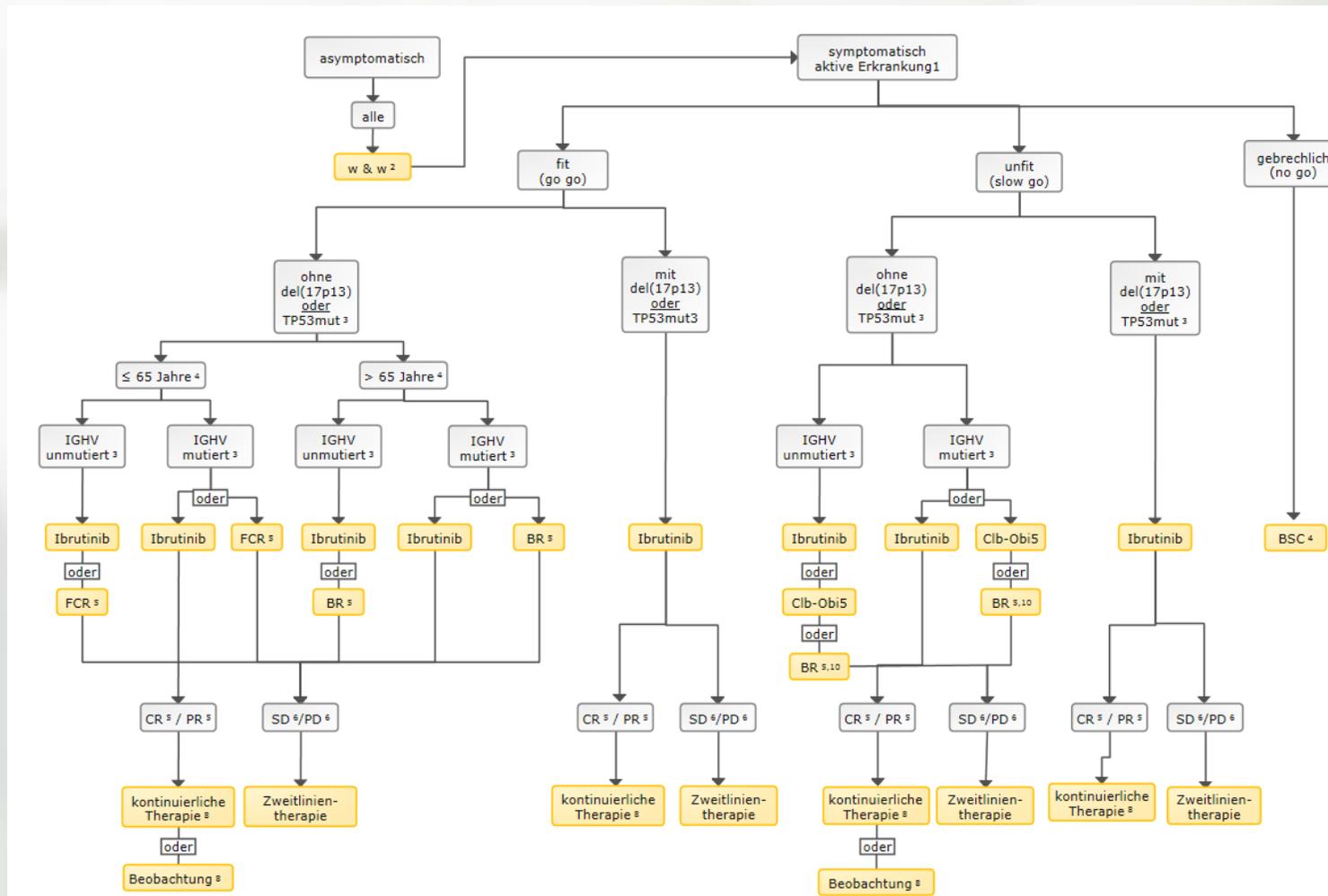
Venetoclax hemmt selektiv das Protein Bcl-2, das bei der CLL und anderen B-Zell-Lymphomen überexprimiert wird

Potentielle Nebenwirkungen von Venetoclax

- Tumorlysesyndrom (ca. 2%, «ramp up Schema»)
- Allgemeinsymptome
- Zytopenien, Infektionen
- Durchfall, Übelkeit
- Fatigue/ Müdigkeit



Algorithmus für die Erstlinientherapie



CLL 12- Studie - Erste Zwischenanalyse

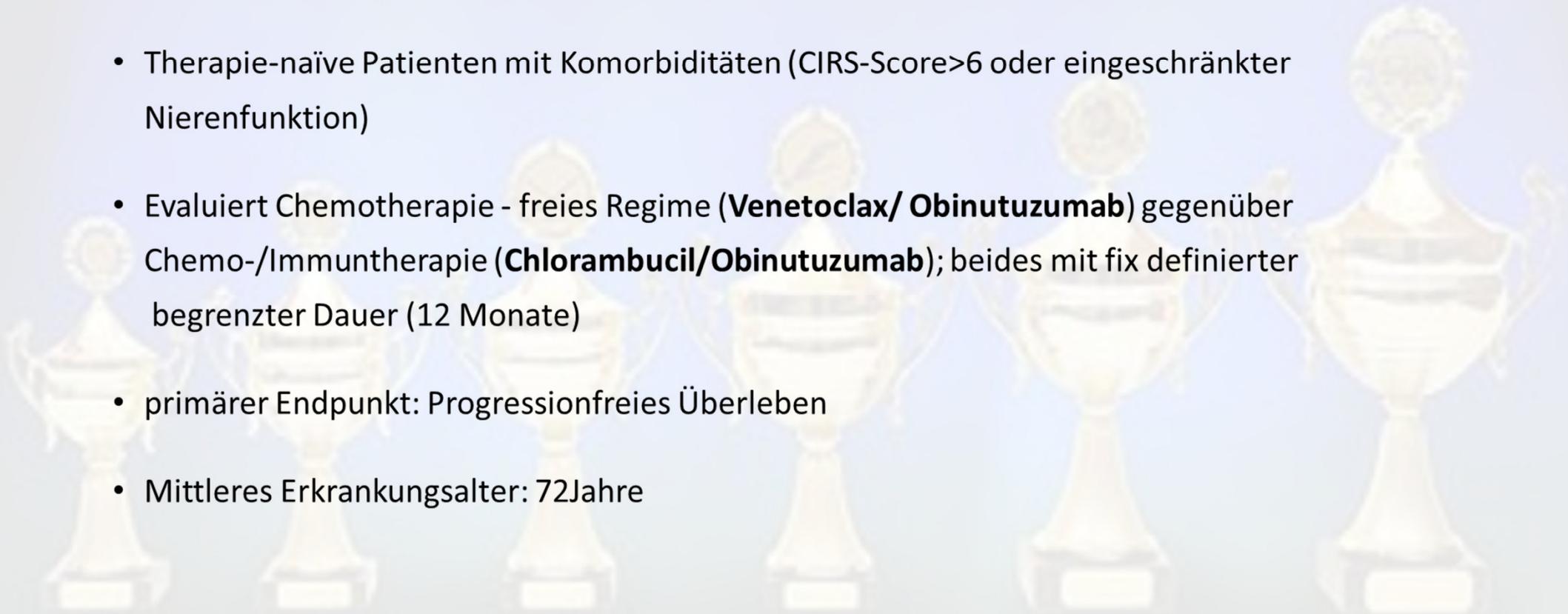
- 363 Patienten im Stadium Binet A mit unterschiedlichem genetischen Risikoprofil
 - Arm I: Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko: watch & wait
 - Arm II: Pat. mit mittlerem bis sehr hohem Progressionsrisiko: 420mg Placebo
 - Arm III: Pat. mit mittlerem bis sehr hohem Progressionsrisiko: 420mg Ibrutinib
 - Ereignisfreies Überleben und progressionsfreies Überleben deutlich verbessert
 - Keine relevanten Unterschiede in den NW, ausser Bluthochdruck (alle 9.7% vs 3.9 Grad 3 gleich), Vorhofflimmern (Grad 3: 6.5% vs 1.7%) und Blutungen (Grad 3: 3.1 vs 1.2%)
- dennoch: solange keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, bleibt w&w die Standardtherapie

Risk category	Score	Patients (%)	5-year survival
Low	0 to 2	25	95%
Intermediate	3 to 5	38	82%
High	6 to 10	34	68%
Very high	11 to 14	4	19%

Characteristic	Score
Del (17p)	6
Serum TK >10U/L	2
Serum B2m >3.5mg/L	2
1.7 to 3.5mg/L	1
Unmutated IgHV	1
ECOG >0	1
Del (11q)	1
Male	1
Age >60 years	1

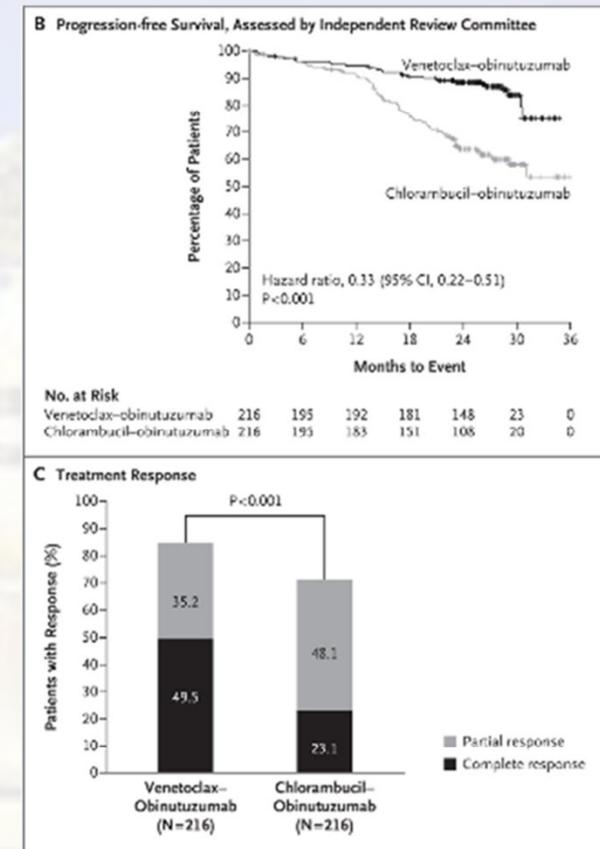
CLL 14 Studie

- Therapie-naïve Patienten mit Komorbiditäten (CIRS-Score>6 oder eingeschränkter Nierenfunktion)
- Evaluiert Chemotherapie - freies Regime (**Venetoclax/ Obinutuzumab**) gegenüber Chemo-/Immuntherapie (**Chlorambucil/Obinutuzumab**); beides mit fix definierter begrenzter Dauer (12 Monate)
- primärer Endpunkt: Progressionfreies Überleben
- Mittleres Erkrankungsalter: 72Jahre



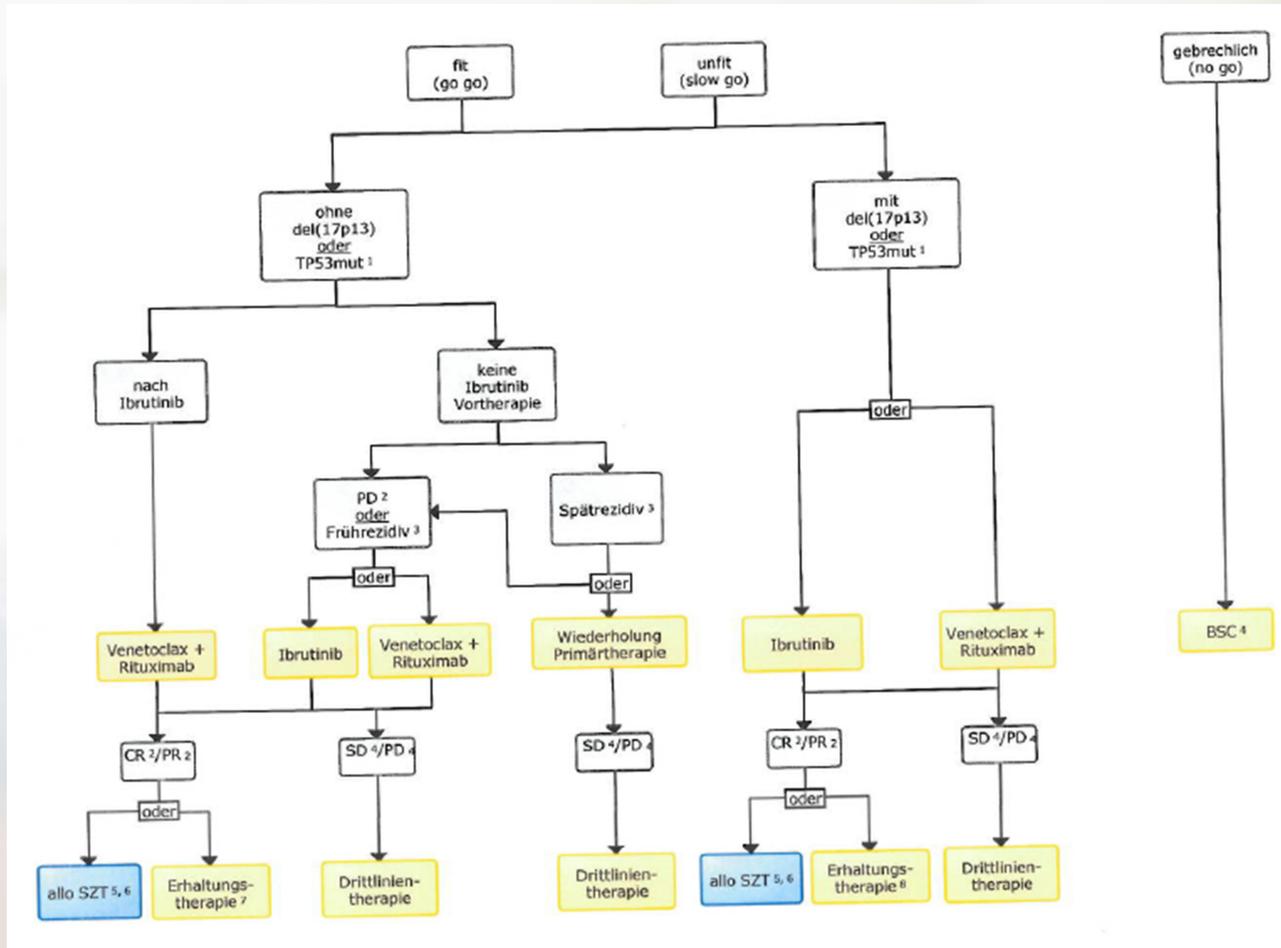
CLL 14 Studie- Resultate

- 1 Jahr nach Therapie-Ende war das progressionsfreie Überleben im V/O-Arm deutlich besser als im C/O-Arm (14 Pat. vs. 69 Pat. im C/O-Arm)
- Noch kein OS-Benefit zu erheben
- MRD V/O: 75.5% negativ im peripheren Blut, 56.9% im KM
- MRD C/O: 35.2% negativ im peripheren Blut, 17.1% im KM
- Venetoclax/ Obinutuzumab mit fixierter Therapiedauer vs. rein peroraler combination regimen kontinuierlicher Ibrutinib Monotherapie



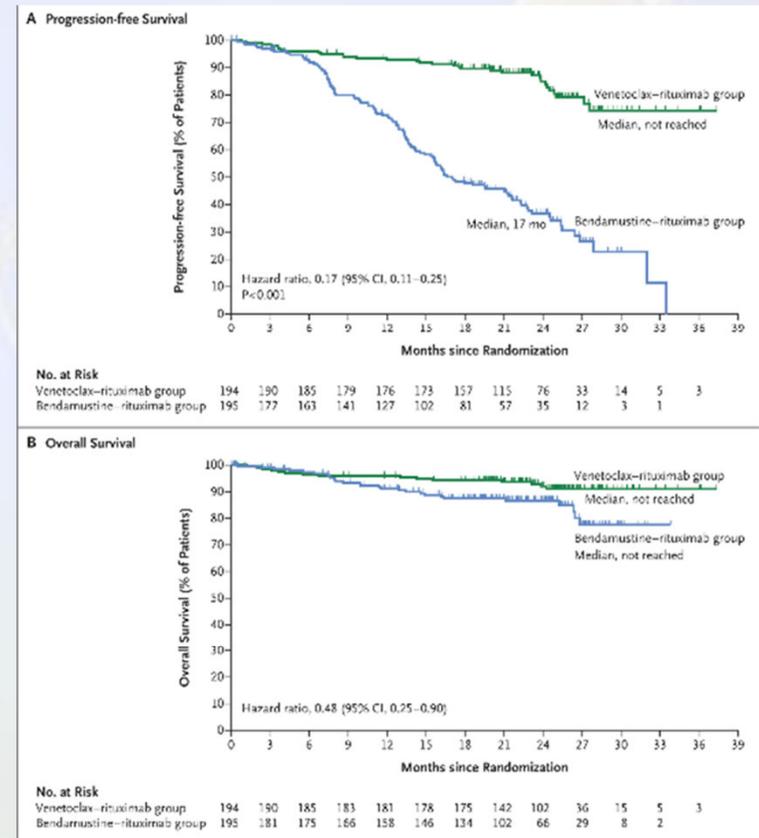
Progression-free Survival and Treatment Response.

Algorithmus für die Rezidivtherapie



MURANO- Studie

- Venetoclax/Rituximab vs. Bendamustin/Ritux in der r/r Situation
- Festgelegte Therapiedauer: 2 Jahre Venetoclax plus Ritux für 6 Monate; 6 Monate Ritux/Bendamustin
 - Verbessertes PFS und OS
 - Grad 3 oder 4 Tumorlysesyndrom unter V/R: 3.1% (6/194)
 - Etwas mehr Neutropenien unter V/R (58 vs 39%), mehr febrile Neutropenien unter B/R 3.6 vs 9.6%)
 - Fatale events in beiden Armen ca 5.5%
 - MRD-Negativität höher im V/R-Arm und konsistent über die Zeit (MRD-Negativität ($<10^{-4}$) unter V/R: 62% vs 13% in der Kontrollgruppe)



Welchen Stellenwert hat die Transplantation?

Autologe Stammzelltransplantation

- keine Erhöhung der Remissions- und der langfristigen Überlebensraten → kein Stellenwert

Allogene Transplantation

- Die allo-SZT ist derzeit die einzige Heilungsmöglichkeit für Patienten mit Hochrisiko-CLL. Das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben liegt nach 2 Jahren bei 70-75% bzw. 50-60% und nach 5 Jahren bei 50-60% bzw. 35-45%
- Eine allogene Stammzelltransplantation sollte bei Patienten mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden:
 1. Nicht-Ansprechen oder frühes Rezidiv (<24 Monate) nach Chemoimmuntherapie einer Therapie- bedürftigen CLL mit 17(p)-Deletion oder TP53-Mutation (Hochrisiko-CLL), die auf eine Therapie mit Signalinhibitoren anspricht.
 2. Patienten mit Therapieversagen unter Signalwegsinhibitoren (z.B. Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax etc.) in der Rezidivsituation.
 3. Patienten mit Richter-Transformation

Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

- Alter, Remissionsstatus bei Transplantation und Begleiterkrankungen des Patienten sowie die Spenderkompatibilität sind Faktoren, die das Risiko der allo-SZT allgemein beeinflussen.

Was ist eine Autoimmunkrankheit?

- Eine Besonderheit der CLL ist das Auftreten von Autoimmunphänomenen.
- Es werden Antikörper gegen körpereigene Zellen gebildet, zumeist gegen die roten Blutkörperchen (= Autoimmunhämolytische Anämie) und/oder die Blutplättchen (Immunthrombozytopenie) mit dem Ergebnis, dass diese vorzeitig zerstört werden → z.T. sehr rasch zunehmende Blutarmut oder Thrombozytopenie mit Gefahr einer Blutung.
- Sie können als erstes Symptom einer CLL auftreten oder jederzeit im Verlauf der Erkrankung; können auch das einzige Krankheitszeichen sein.
- gegebenenfalls ist eine Behandlung mit Kortikosteroiden ausreichend; eine ursächliche Behandlung der CLL ist nur bei Nichtansprechen notwendig

ERSTMAL

TIEF

DURCHATMEN...



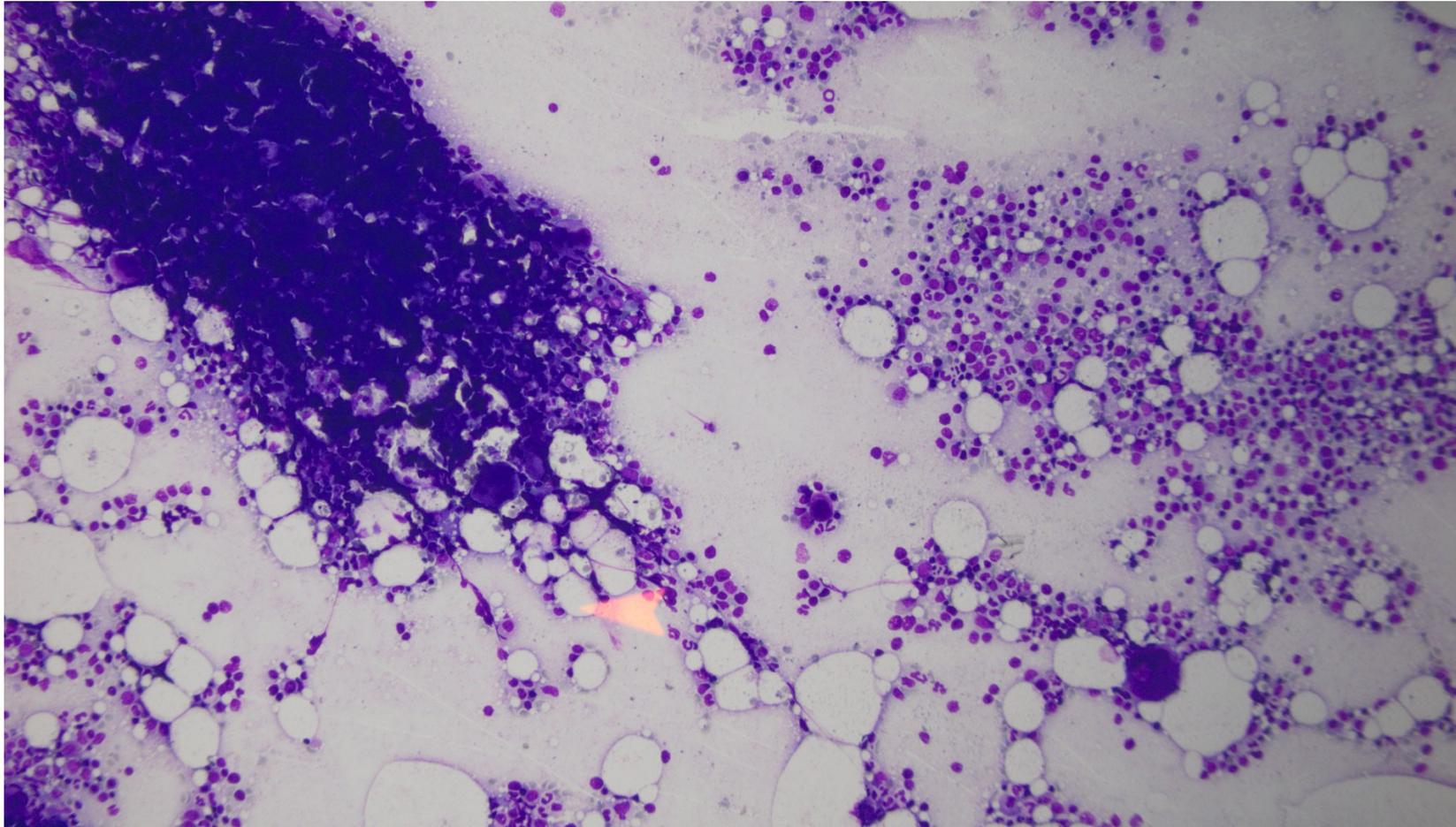
Was ist ein Morbus Waldenström?

- Die WHO klassifiziert den Morbus Waldenström als lymphoplasmozytisches Lymphom mit Infiltration des Knochenmarks und dem Nachweis von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) im Serum
- Beschrieben wurde das Krankheitsbild 1944 erstmals von dem schwedischen Internisten Jan Gösta Waldenström

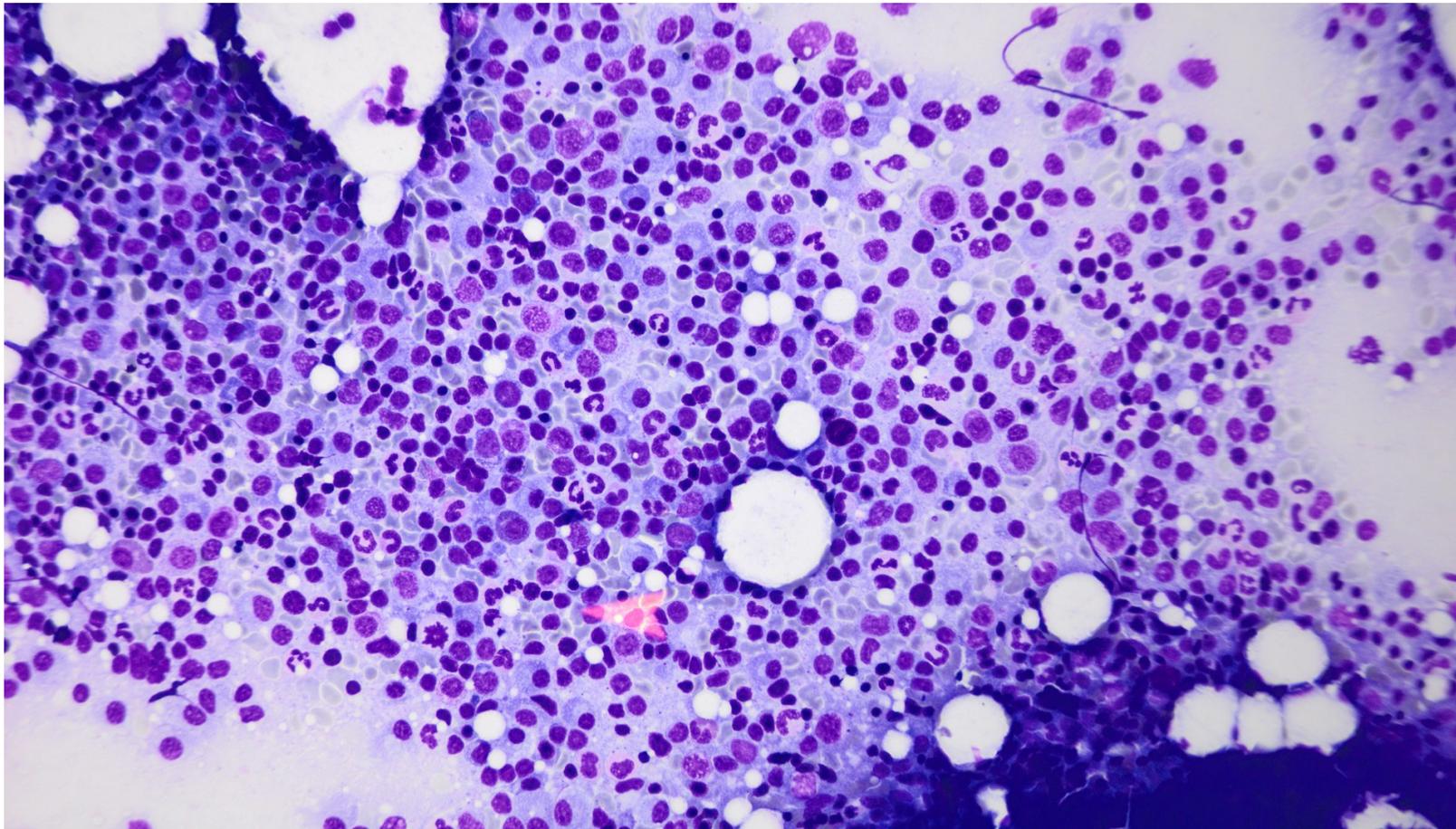
Epidemiologie

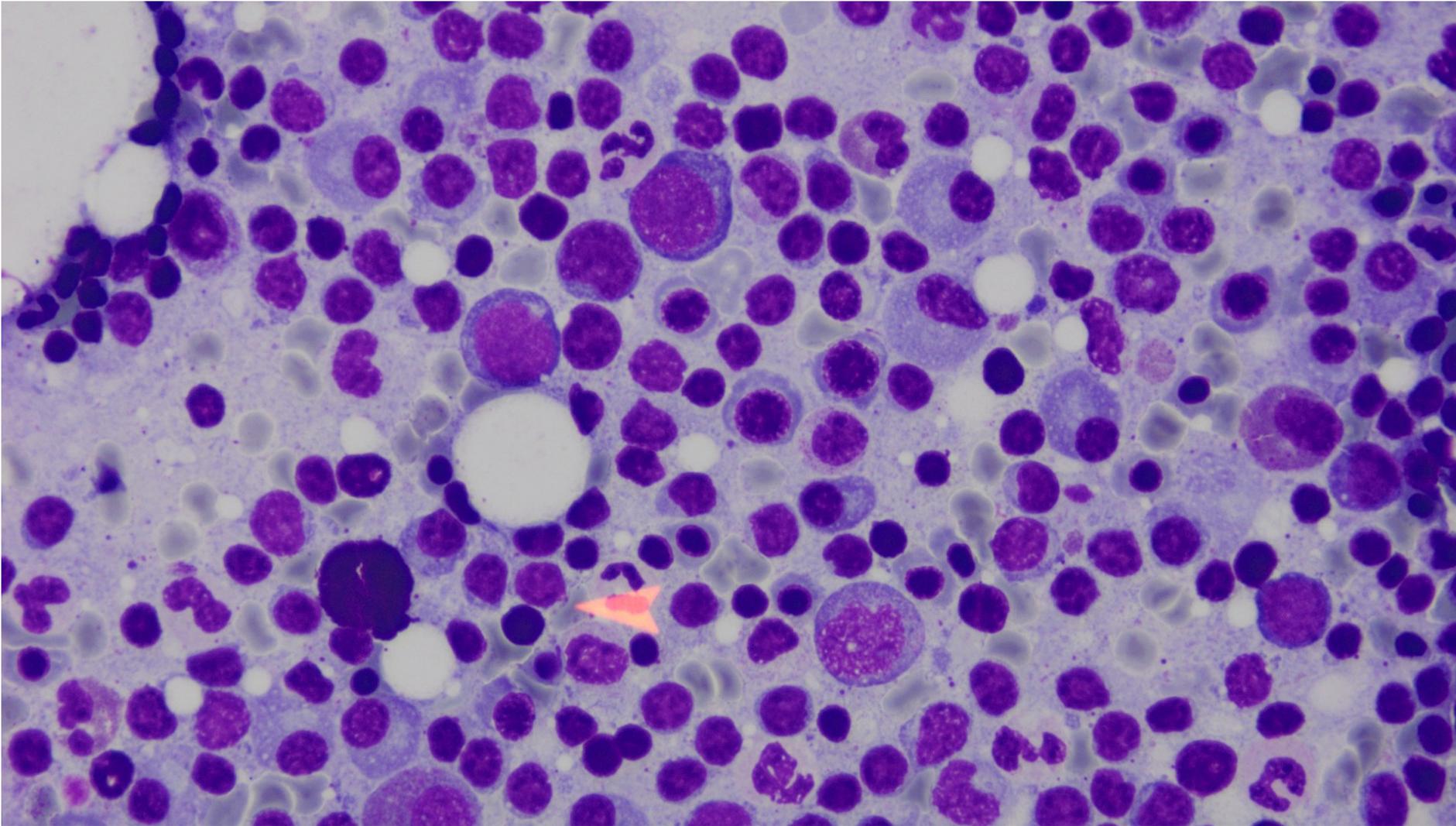
- seltene Erkrankung, ca 1-3% aller Non-Hodgkin Lymphome
- Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen
- Europa-standardisierte Inzidenzrate: 7,3/1.000.000 Einwohner für Männer und 4,2 für Frauen
- Das mediane Alter liegt bei 72 bis 75 Jahren
- Die Prognose von Patienten mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert
- die 5-Jahres-Überlebensrate lag zwischen 1980 und 2010 bei 73%, für den Zeitraum zwischen 2001 und 2010 bei 78%

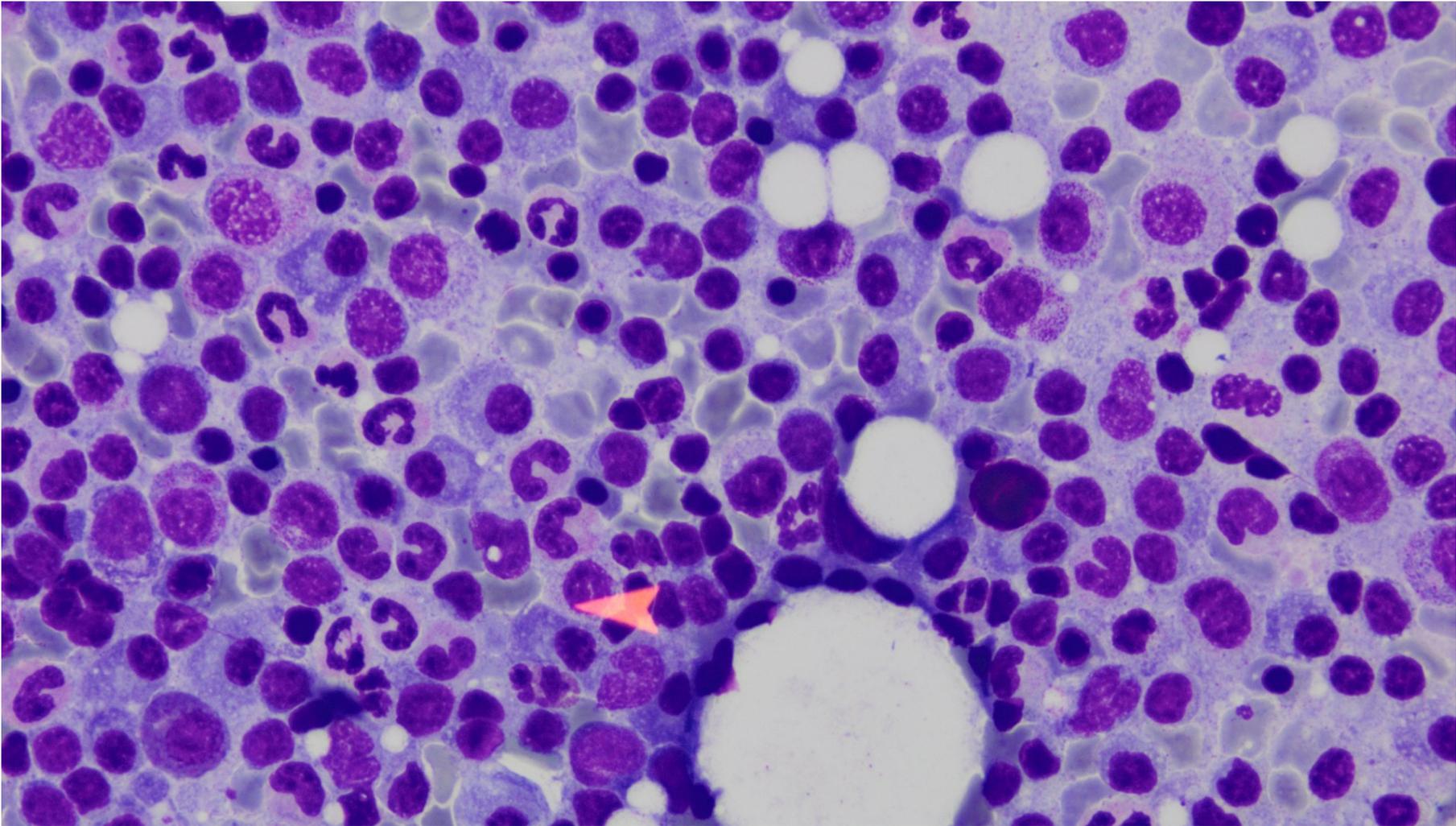
Nochmal zur Erinnerung: ein normales Knochenmark



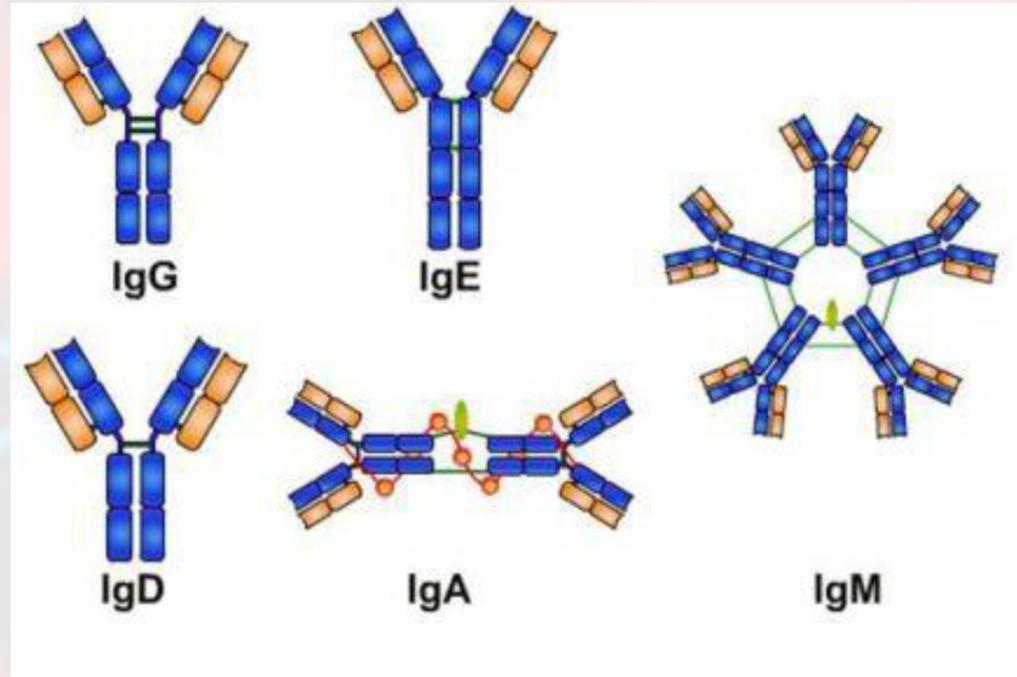
Knochenmarksinfiltration durch einen Morbus Waldenström







Immunglobulin M



- Pentamer- 5 Untereinheiten → sehr grosses Eiweiss mit vielen Bindungsstellen → neigt zu «Verklebungen»
- Frühestes im Verlauf der Immunantwort produziertes Immunglobulin

Klinische Präsentation:

- **Allgemeinsymptome**
 - B Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)
- **Knochenmarksbefall:**
 - Ausbreitung der Erkrankung im KM mit Blutarmut (Anämie); seltener schwere Leukozytopenie mit dominierender Neutropenie und Thrombozytopenie
- **Infiltration anderer Organe:**
 - Leber und/oder Milzvergrößerung, Lymphknotenvergrößerungen, ebenso Infiltration weiterer Organe wie Magen/Darmtrakt, Lunge oder andere

- **IgM vermittelte Beschwerden:**

- Hyperviskosität → Störungen der Blutgerinnung, neurologische Symptome, Augenprobleme, Herzprobleme etc
- Kryoglobulinämie: Charakteristisch ist vor allem das Raynaud Syndrom mit Durchblutungsstörungen in Kälte-exponierten Körperteilen, i.e. Akren (Finger, Zehen), Nase, Wangen, Ohren, Nierenschädigungen mit Nachweis von blutigem Urin
- AL-Amyloidose: bei <3% der Patienten (unter 3%) entwickelt sich eine Leichtketten-Amyloidose
- Autoimmunphänome: u. a. autoimmunhämolytische Anämie oder Nervenfunktionsstörungen (Zerstörung der Nervenscheiden z. B. durch anti-MAG-Antikörper)

Störungen der Blutgerinnung

- Eine klinisch relevante Blutungsdiathese ist bei WM häufig und tritt **auf dem Boden einer eventuellen Hyperviskosität**, sowie einer Störungen der **Gerinnungsfaktoren** und der **Thrombozytenfunktion**. Zumeist Schleimhautblutungen, aber auch relevante intraoperative Blutungen sind möglich.
- Die häufigste Auffälligkeit im Gerinnungslabor ist die Verlängerung der Thrombinzeit, was auf die Hemmung der Fibrinpolymerisation durch das IgM-Paraprotein zurückzuführen ist. Alterationen der Thrombozytenfunktion, wahrscheinlich aufgrund einer Wechselwirkung zwischen IgM-Paraprotein und Thrombozytenoberflächenmembran-Glykoproteinen, können zu einer Verlängerung der Blutungszeit, einer beeinträchtigten Gerinnselretraktion, einer fehlerhaften Thrombozytenaggregation und einer verminderten Thrombozytenadhäsion führen.
- Routinemässige Gerinnungsuntersuchungen sind bei Pat. mit WM **nicht erforderlich, wenn keine klinische Blutung vorliegt**.
- Die erworbene von Willebrand-Krankheit kann sich bei Patienten mit WM mit hohen IgM-Spiegeln entwickeln, bedingt durch
 - **Adsorption auf Zellen oder an Proteinen** → erhöhte Clearance
 - Eine **immunvermittelte Reduktion von VWF** (z. B. durch Autoantikörper gegen das VWF-Protein)

Risiko, an einem M. Waldenström zu erkranken

- **Angeboren:**

20-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung für Verwandte ersten Grades für die Entstehung eines Morbus Waldenström; ein 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung anderer Non-Hodgkin Lymphome oder eines MGUS.

- **Erworben**

Unklar sind die Rolle chronischer Immunstimulation durch Infektionen oder Autoimmunerkrankungen und des Mikroenvironment auf Entstehung und Ausprägung des Morbus Waldenström

- **IgM- MGUS**

In den ersten 10 Erkrankungsjahren gehen ca. 2% der Patienten mit einem **IgM- MGUS** pro Jahr in einen M.Waldenström oder eine Amyloidose über; danach 1%/Jahr

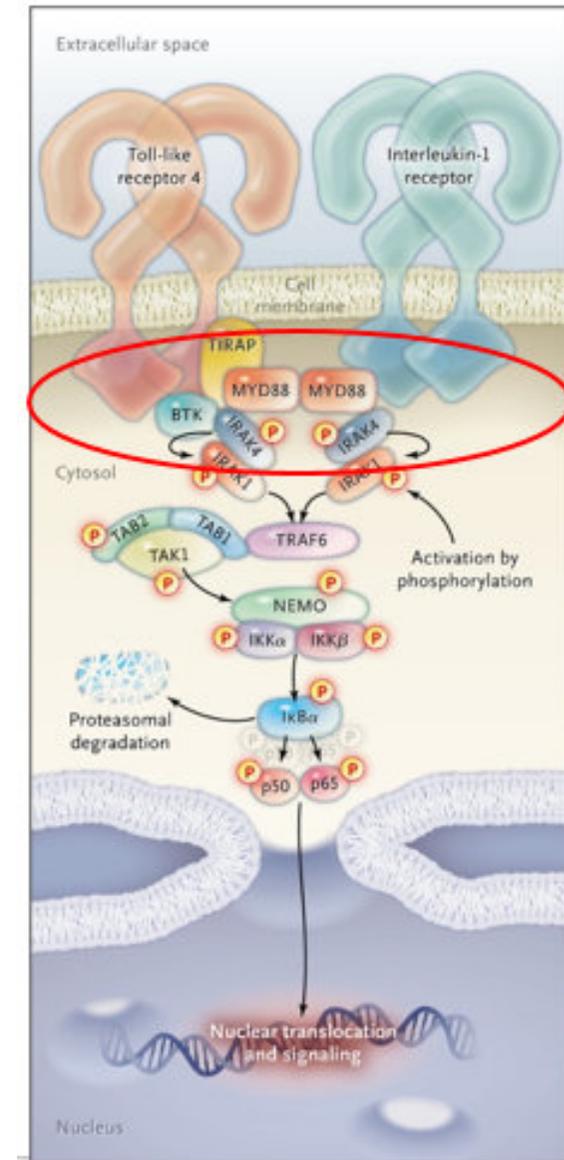
Notwendige Diagnostik:

- Anamnese, klinische Untersuchung insbes. hinsichtlich Hyperviskosität
- Blutausstrich, mikroskopische Differenzierung
- Klinische Chemie, Hämolysparameter
- Eiweisselektrophorese, freie Leichtketten, Immunglobuline
- Ausschluss relevanter Infekte
- Immunphänotypisierung (FACS)
- Knochenmarkspunktion obligat

- Röntgen-Thorax, Ultraschall vom Bauch
 - CT Hals/Thorax/Abdomen
- Molekulargenetik: MYD88, CRCL4
 - 91% der Pat. mit MW haben eine MYD88 Mutation
 - MW ohne MYD88: weibliche Prädominanz, Milzvergrößerung, CD27
- Herz-Ultraschall (Echokardiographie): bei entsprechenden Hinweisen; bei V.a. Amyloidose

MYD88 L 265P als neues Merkmal des M. Waldenström

- Im MYD88 Gen wird an der Position 265 Leucin durch Prolin ersetzt
- Die MYD88 L263P Mutation läßt sich bei > 90% der Patienten mit M. Waldenström nachweisen, hingegen nur bei < 10% der Patienten mit IgM MGUS oder MZL (Treon 2012; Braggio 2012)
- fungiert als Adapterprotein im Toll- like Rezeptor und IL-1 Rezeptor Weg



Ansprechen auf Ibrutinib in Abhängigkeit von der MYD88 und CXCR4- Mutation

Table 1. Rate of Response to Ibrutinib in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia, According to Mutation Status.*

Response Rate	Mutated MYD88 and Wild-Type CXCR4 (N = 36)	Mutated MYD88 and CXCR4 WHIM (N = 21) <i>percent</i>	Wild-Type MYD88 and CXCR4 (N = 5)	P Value†
Overall	100	85.7	60	0.005
Major	91.7	61.9	0	<0.001

* Responses were assessed in 62 previously treated patients with Waldenström's macroglobulinemia for whom both MYD88 and CXCR4 mutation status had been determined. MYD88 status was determined by means of Sanger sequencing of the entire gene. CXCR4 mutation status was determined by means of Sanger sequencing and allele-specific polymerase-chain-reaction assay for CXCR4 S338X C→G and C→A mutations in CD19-selected bone marrow cells.² A major response was defined as a partial or very good partial response. No complete responses were observed.² WHIM denotes warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis.

† P values are for the overall comparison among the three groups and were calculated with the use of Fisher's exact test.

Prognostische Parameter

Tabelle 3: International scoring system for Waldenström's macroglobulinemia (ISSWM) [10], Risikofaktoren

• Alter \geq 65 Jahre
• Hb1 \leq 11,5 g/dl
• Thrombozyten \leq 100.000 / μ l
• β 2M2 $>$ 3 mg / l
• IgM3 $>$ 70 g / l

Legende: 1 Hb - Hämoglobin; 2 β 2M - beta 2 Mikroglobulin; 3 IgM - monoklonale Proteinkonzentration

Jedem Risikofaktor, außer dem Alter, wird ein Punkt gegeben. Ein nachfolgender Score fasst dies zusammen.

Tabelle 4: International scoring system for Waldenström's macroglobulinemia (ISSWM) [10], Risikoscore

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in %
0 – 1 (außer Alter)	Niedrig	87
2 oder Alter \geq 65 Jahre	Intermediär	68
\geq 3	Hoch	36

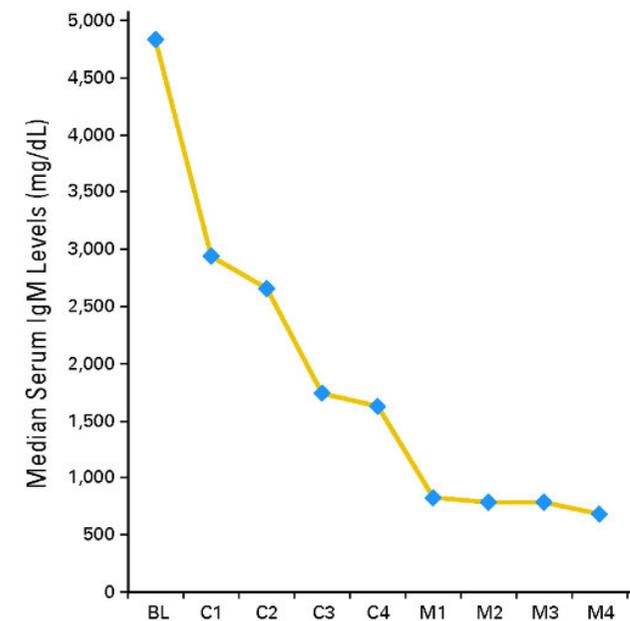
Derzeit sollte auf der Basis des ISSWM lediglich die Risikoeinschätzung, jedoch keine Therapieindikation gestellt werden.

Wann ist eine Therapie nötig?

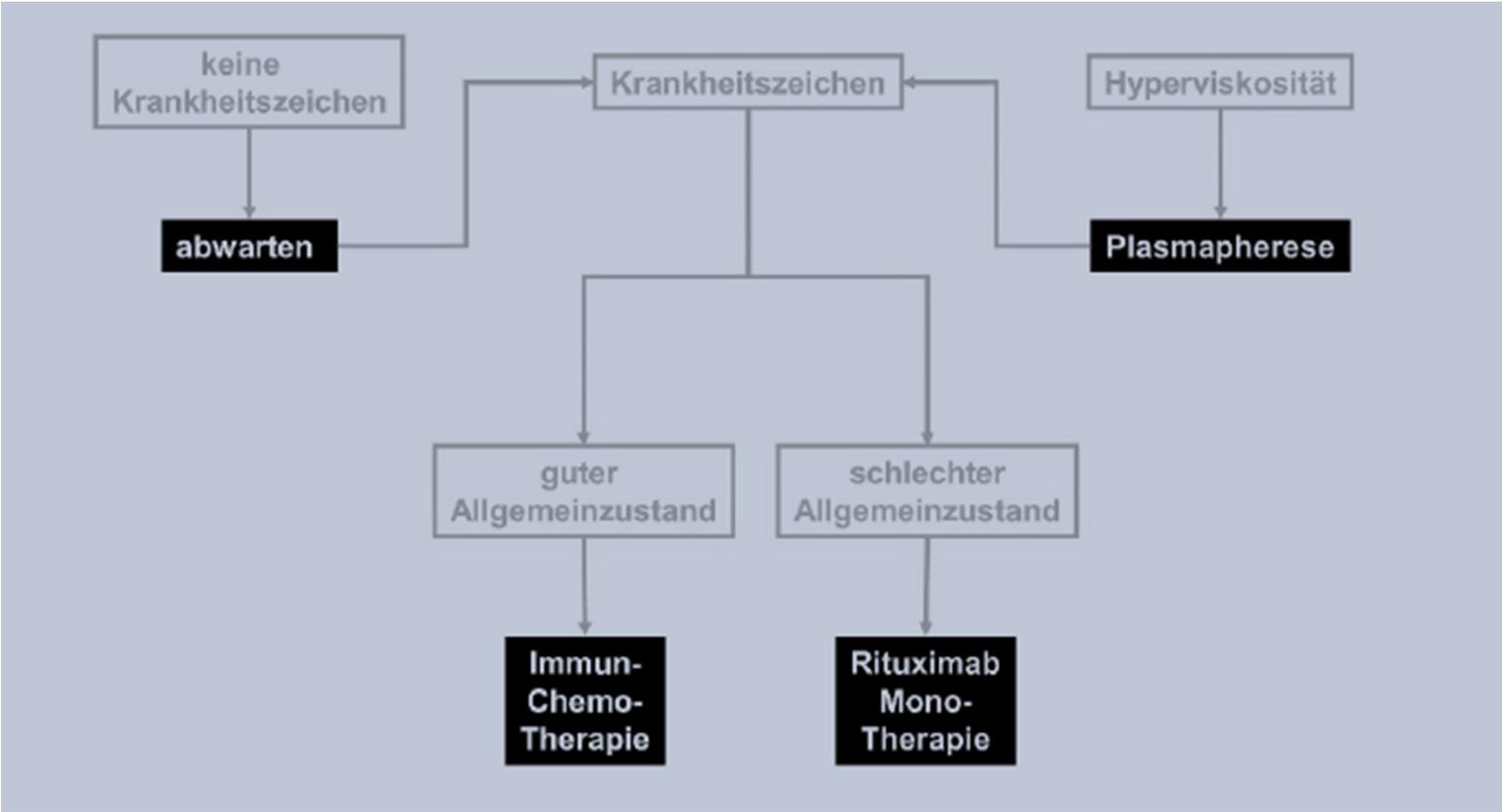
- Kein Vorteil einer frühzeitigen Therapie
- Beginn erst bei:
 - Zytopenien
 - Infekten
 - B-Symptomen
 - Hohem IgM-Wert/ Hyperviskosität sollte vermieden werden
 - Symptomatischer Milzvergrößerung
 - IgM vermittelten Symptomen

Bortezomib (Velcade®)

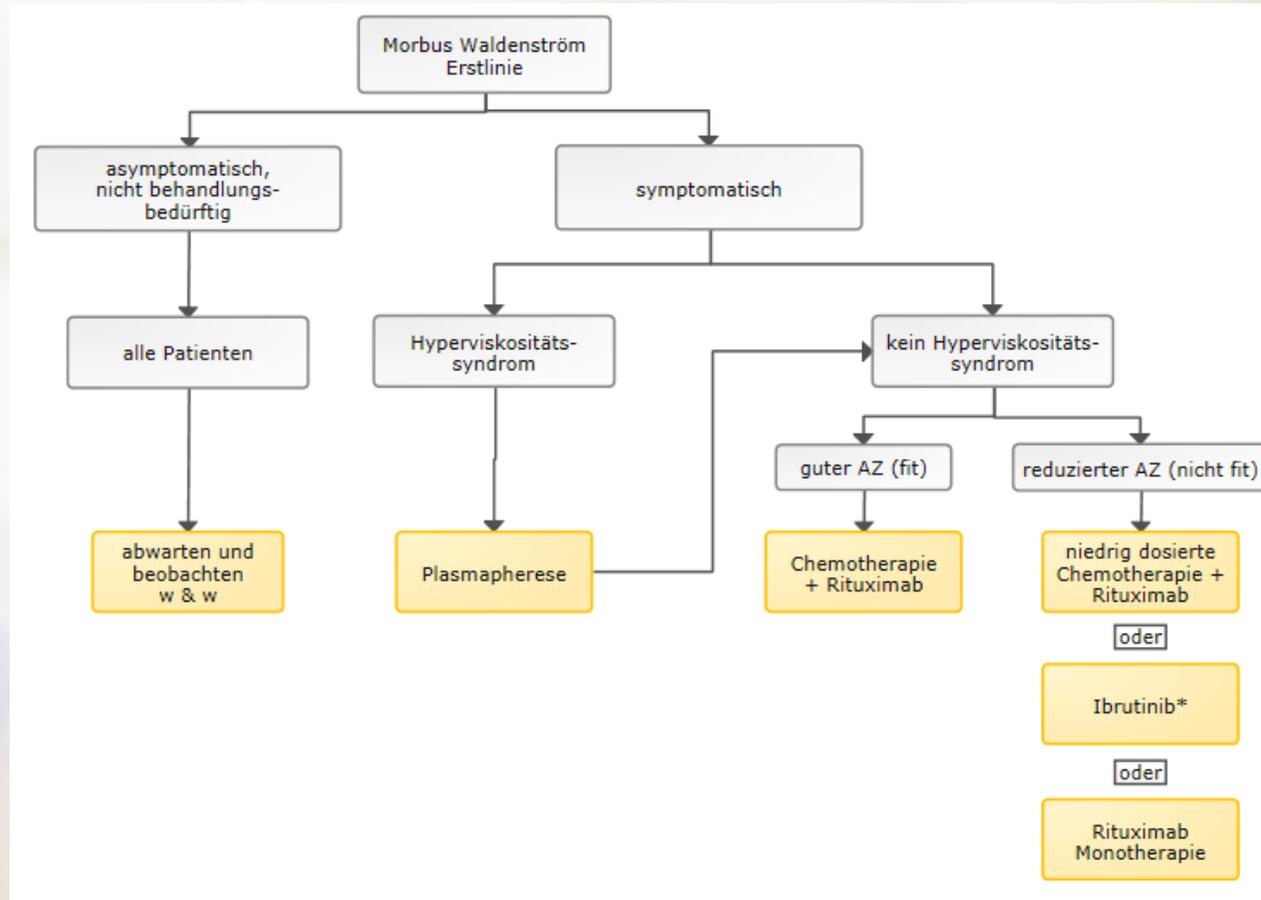
- subkutan und intravenös applizierbar;
- Zumeist in Kombination mit Rituximab +/- Dexamethason
- Potentielle Nebenwirkungen von Bortezomib
 - Neurotoxizität (periphere Polyneuropathie)
 - Thrombopenie
 - Herpes Zoster- Infekte → eine antivirale Prophylaxe ist empfohlen
- nur als ‚off label use‘ einsetzbar



Therapie

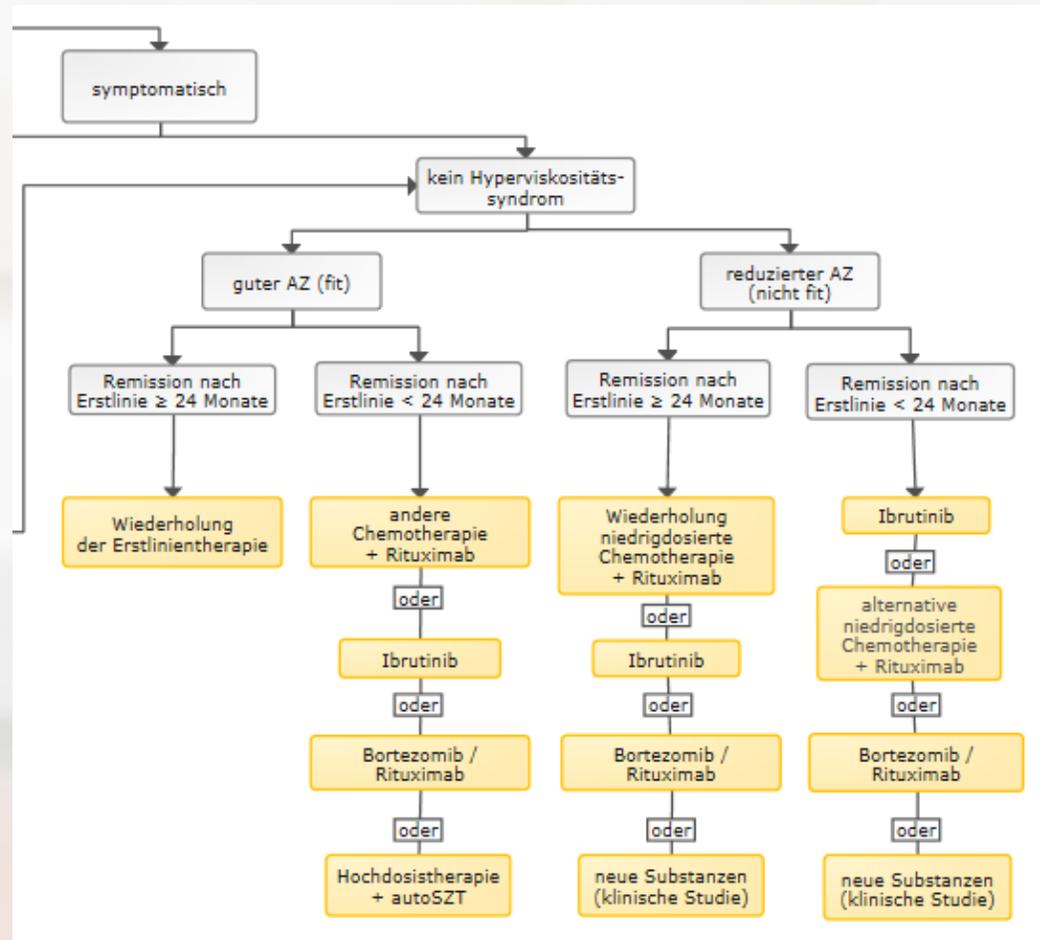


Algorithmus für die Erstlinientherapie



Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab wird ausserhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Algorithmus für die Rezidivtherapie



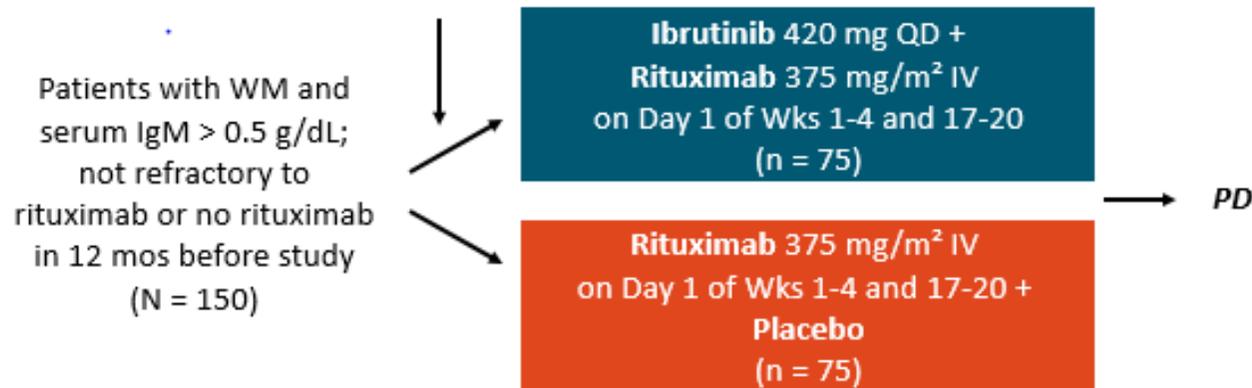
Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab wird ausserhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

iNNOVATE: Ibrutinib/Rituximab vs Rituximab mono beim M. Waldenström

- Randomized phase III study

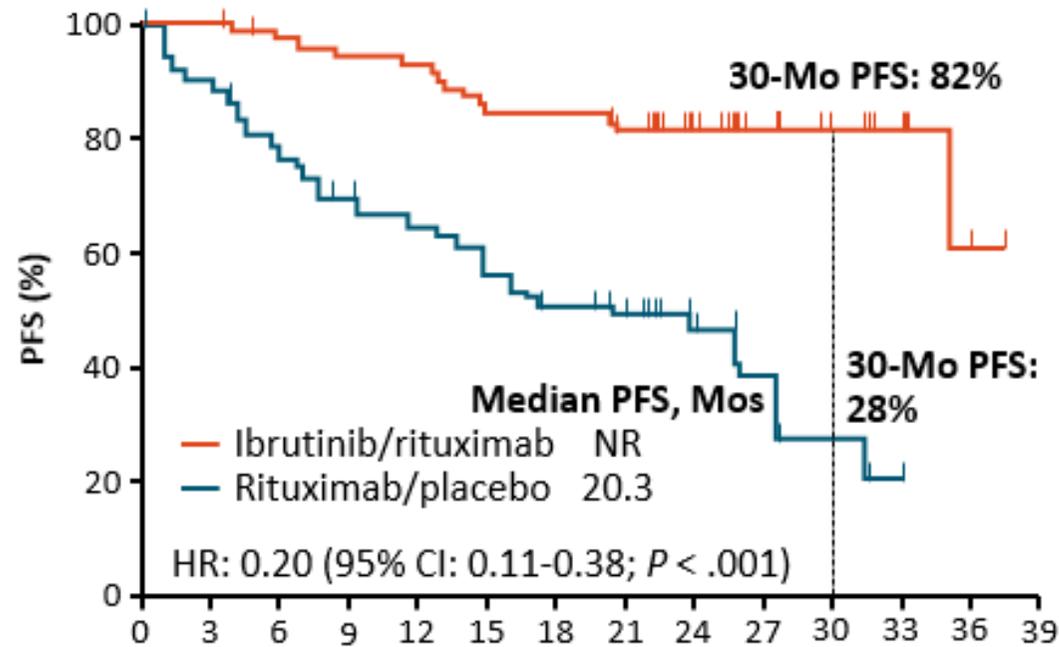
*Stratified by IPSSWM (low vs intermediate vs high),
number of earlier regimens (0 vs 1/2 vs ≥ 3),
ECOG PS (0/1 vs 2)*

Für therapie-naive und
vorbehandelte Patienten



- Primary endpoint: PFS as determined by independent review committee
- Secondary endpoints: ORR, OS, safety, TTNT, PROs, sustained hematologic improvement

Phase III iNNOVATE Studie: Ibrutinib ± Rituximab: PFS (progressionsfreies Überleben)



Mittlere Nachbeobachtungszeit: 26.5 Monate

Was ist in der Pipeline?

Mehrere Inhibitoren der Signalübertragungswege befinden sich für Non-Hodgkin B-Zellen-Lymphome und CLL derzeit in den Stadien der (prä)klinischen Entwicklung, einige werden ebenfalls spezifisch für MW getestet.

Dazu gehören u.a.

- Cirmtuzumab (Anti-ROR1- Antikörper), Umbralisib (PI3K-Inhibitor), Copanlisib (PI3K-Inhibitor), GS-4059 (BTK-Inhibitor), Fostamatinib (SYK-Inhibitor), Entospletinib (SYK-Inhibitor) und Cerdulatinib (SYK-, JAK1-, JAK3- und TYK2-Inhibitor).

Weiter fortgeschritten in der Testung sind

- Acalabrutinib
 - 2. Generation BTK-Inhibitor. Zielgerichteter als Ibrutinib; scheint etwas besser verträglich
 - Kürzlich besseres progressionsfreies Überleben in der r/r Situation versus R-Idelalisib oder R-Bendamustin gezeigt
- Duvelisib
 - 2. Generation Pi3K- Inhibitor
- CAR-T?

Noch offene Fragen?

- Chronische Erkrankung ?
- Weg von der Chemotherapie ?
 - aber lebenslange Behandlung?
 - Resistenzen (bereits beschrieben mit Ibrutinib)
 - Langzeit-Nebenwirkungen ?
 - Therapie-Sequenz
 - Preis ?

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

