

Mannheimer Onkologie Praxis

Dr. Phil nat. Jürgen Brust
Dr.med. Nicolai Härtel
Prof. Dr. Manfred Hensel
Dr. med. Christoph Plöger
PD. Dr. med. Roger Vogelmann



**Onkologische Tagesklinik
am Diakonissenkrankenhaus
OTD**

Makroglobulinämie Waldenström

Prof. Dr. Manfred Hensel

Sektion Onkologie am Diakonissenkrankenhaus Mannheim

www.mannheimer-onkologie-praxis.de

Vortragsdias über Leukämiehilfe RHEIN-MAIN erhältlich

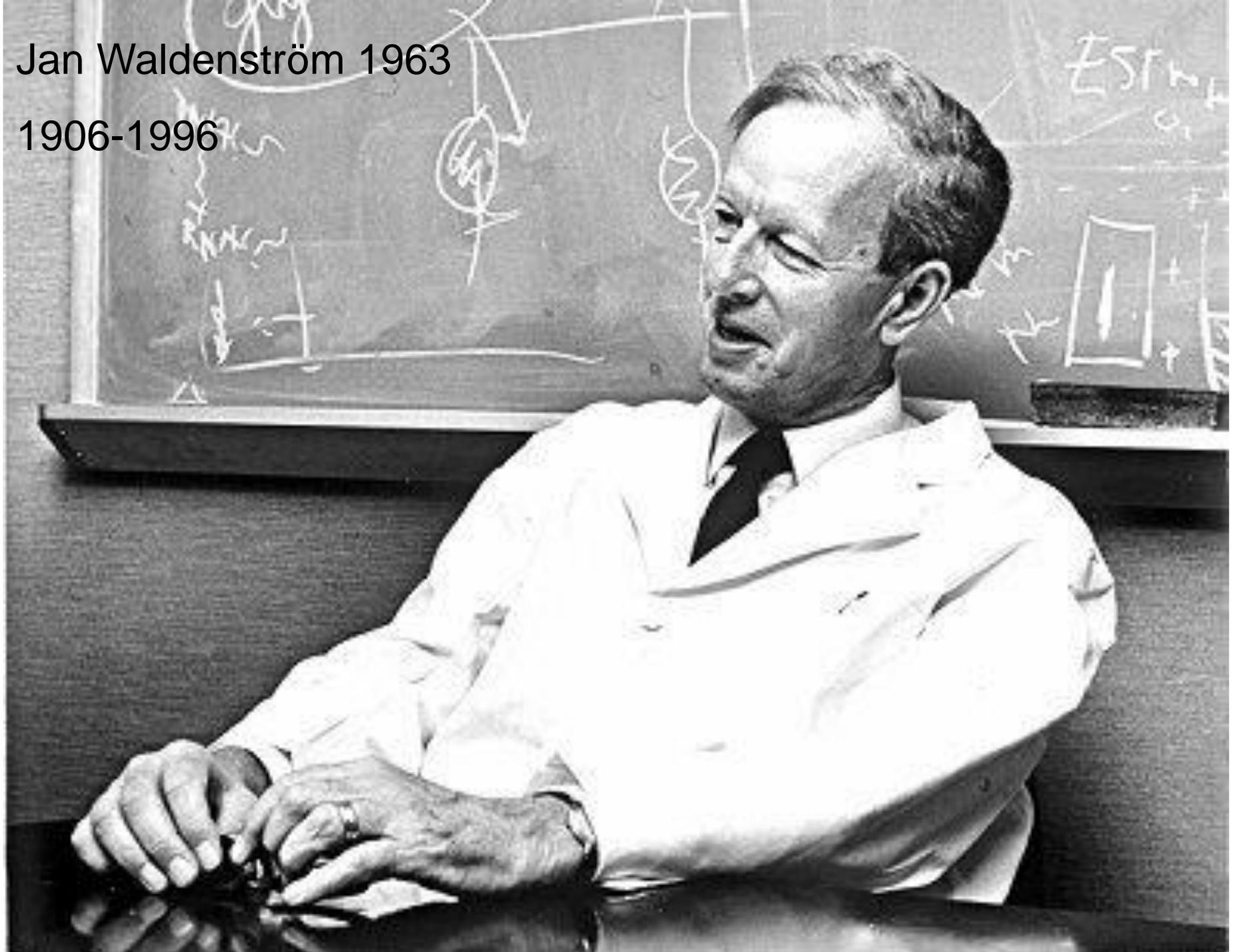
15.7.21

Agenda

- Herkunft des Namens der Erkrankung Waldenström
- Fallbeispiel 1
- Systematik: Was ist eine Makroglobulinämie Waldenström?
- Ursprungszelle, Einteilung der Lymphome, Diagnose, Häufigkeit, Ursachen, Genetik
- Wann und wie therapieren
- Studiendaten zu den wichtigsten Therapien
- meine persönliche Empfehlung
- Ausblick, neue Substanzen

Jan Waldenström 1963

1906-1996



Jan Gösta Waldenström

1906-1996



Jan Gösta Waldenström war der Sohn von Johann Henning Waldenström (1877-1972), Professor für Orthopädie in Stockholm, und Enkel von Johan Anton Waldenström (1839-1879), Professor für Innere Medizin in Uppsala.

1941 Professor für theoretische Medizin in Uppsala

1944 Professor für theoretische Medizin der Universität Lund

Bis 72 Chefarzt und Direktor der Klinik für Innere Medizin in Malmö

Fallbeispiel 1

Herr G.B., aktuell 82 Jahre, bei ED 71 Jahre

Diagnose: Makroglobulinämie Waldenström, ED 11/10

Leitsymptome: keine, erhöhte Blutsenkung/CRP und leichte Anämie

Verlauf:

- 11/10 Hb 10,3 g/dl, IgM 561 mg/dl
Milz 11,2 cm, keine Lymphome
KMP: lymphoplasmozytisches Lymphom, 75% Infiltrationsgrad
- 5/11 Hb 8,9 g/dl, IgM 620 mg/dl, Nachtschweiß
- 5-10/11 **6 Zyklen Rituximab-Bendamustin** i.R. der NHL7-Studie der StiL
- 12/11 Normalisierung Hb, Normalisierung IgM, Nachtschweiß verschwunden, minimale Restinfiltration im Knochenmark
Randomisierung NHL7-Studie: 2-jähr. Erhaltungsther.mit Rituximab alle 2 Mo.
- 2/12- 12/13 1.-12. Gabe **Rituximab-Erhaltungstherapie**

Fallbeispiel 1

Herr G.B., aktuell 82 Jahre, bei ED 71 Jahre

12/13 Ende Rituximab-Erhaltungstherapie

1/14 keinerlei Krankheitszeichen mehr
Hb 14,2 g/dl, IgM 10 mg/dl, Immunelektrophorese normal

Knochenmark-Histologie: Keine Lymphominfiltration nachweisbar.
Vollständige CD20-Depletion;

Somit **komplette Remission**

7/21 Verlaufskontrolle, beschwerdefrei, Hb 14 g/dl, IgM 863 mg/dl, kein M-Gradient

Was ist eine Makroglobulinämie Waldenström?

- bösartige Erkrankung der Lymphozyten („**Lymphom**“)
- Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome
- Ursprungszelle: B-Lymphozyt

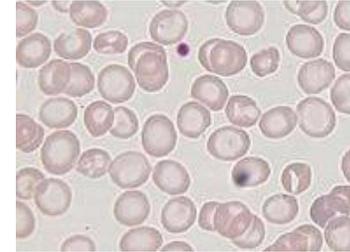
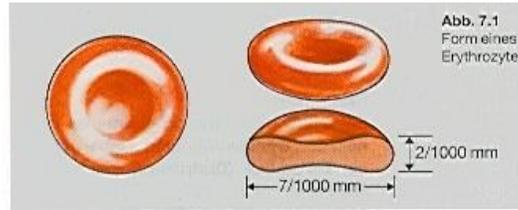
Blutkörperchen



rote Blutkörperchen

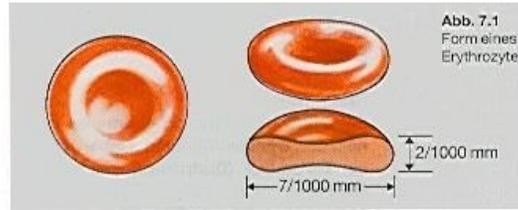
(Erythrozyten)

Aufgabe: Sauerstofftransport

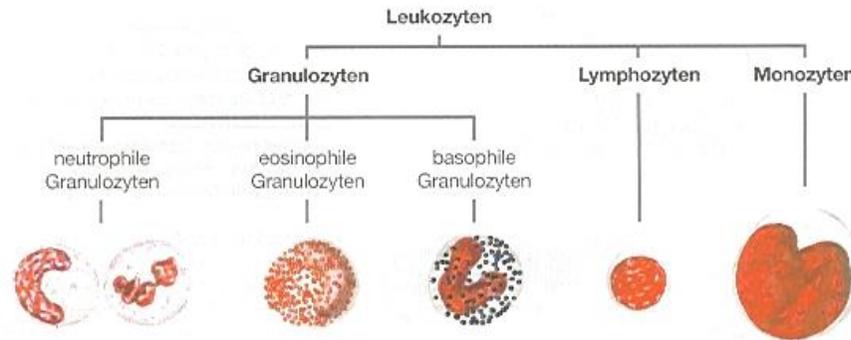


Blutkörperchen

rote Blutkörperchen (Erythrozyten) Aufgabe: Sauerstofftransport



weiße Blutkörperchen (Leukozyten) Aufgabe: Infektabwehr



Blutkörperchen



Mannheimer Onkologie Praxis

Dr. phil. nat. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

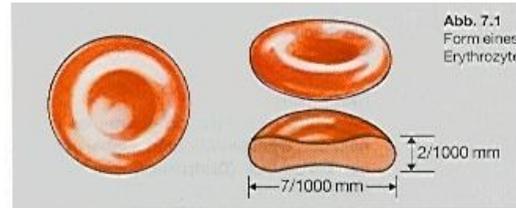
Dr. med. Christoph Plöger

Dr. med. Dieter Schuster

rote Blutkörperchen

(Erythrozyten)

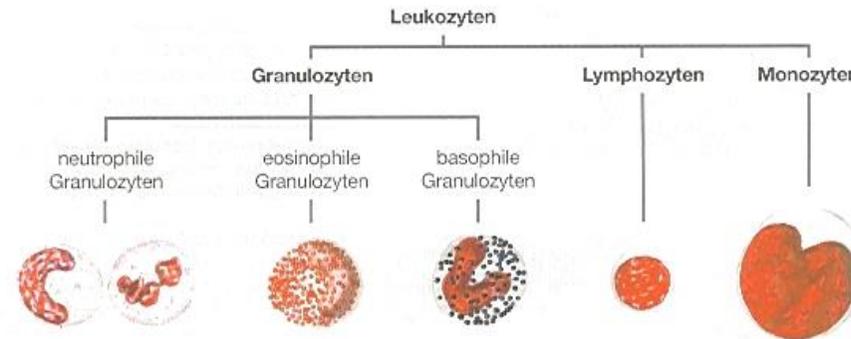
Aufgabe: Sauerstofftransport



weisse Blutkörperchen

(Leukozyten)

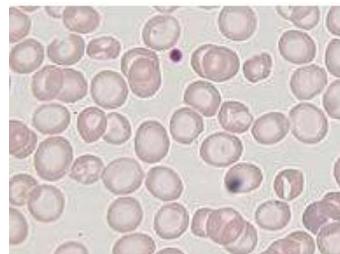
Aufgabe: Infektabwehr



Blutplättchen

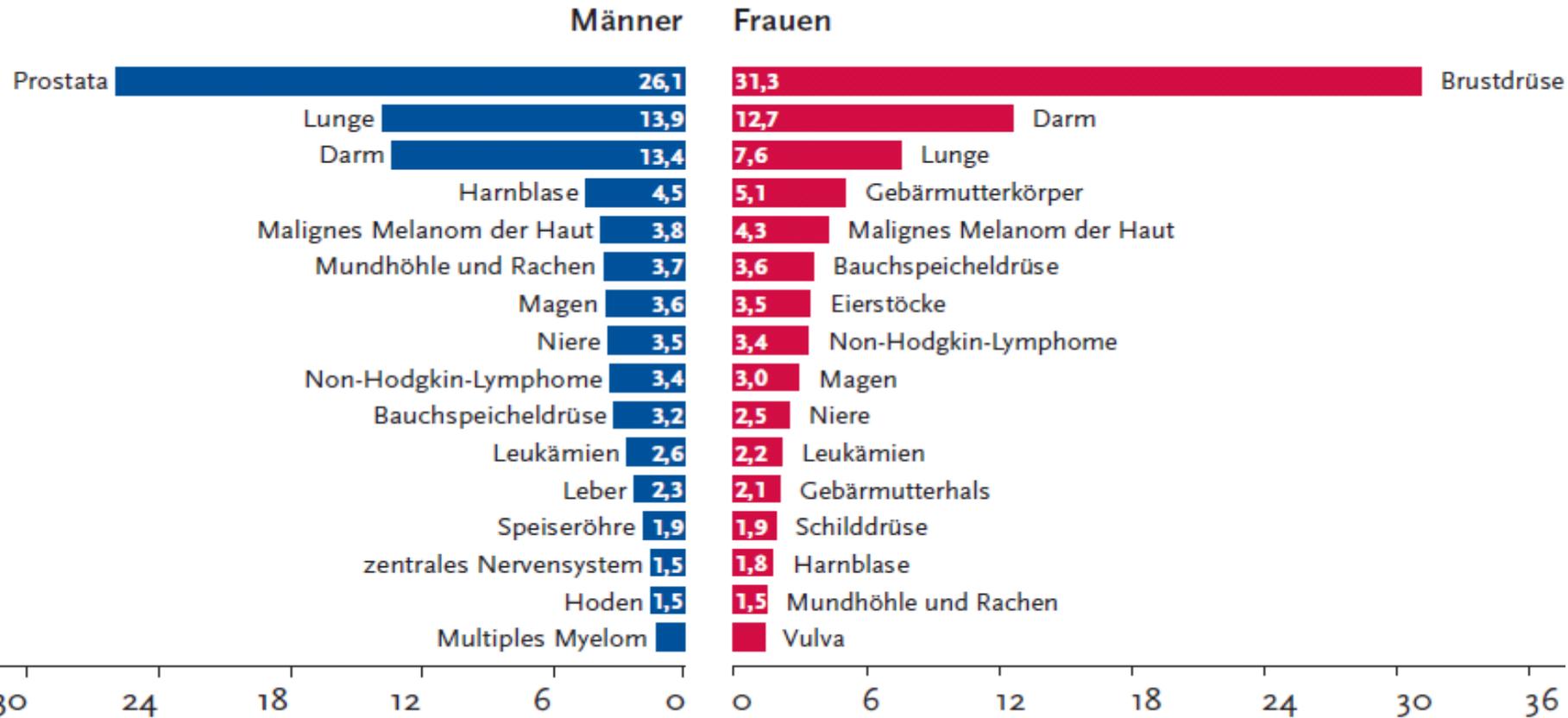
(Thrombozyten)

Aufgabe: Blutgerinnung

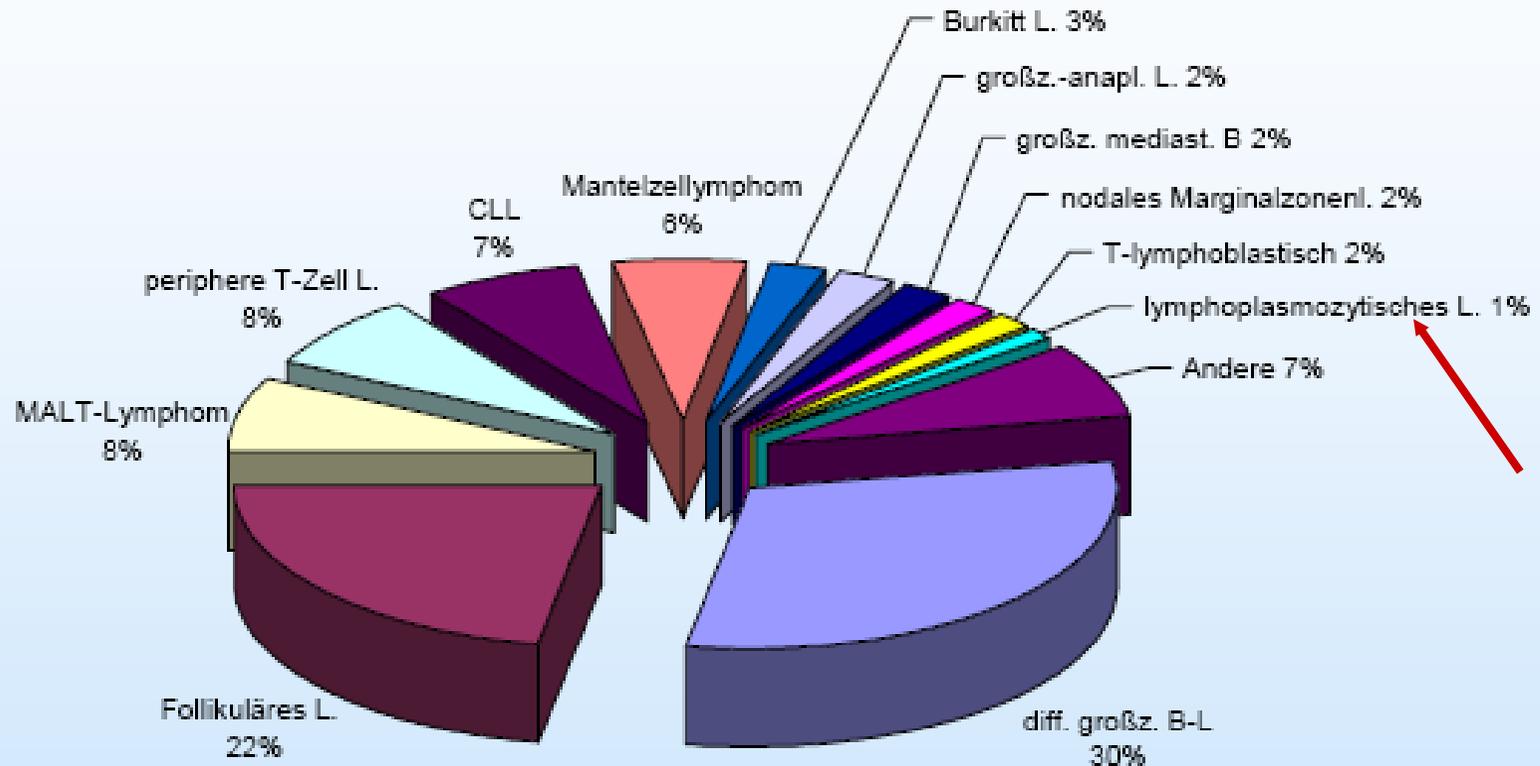


Ist Waldenström häufig?

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010

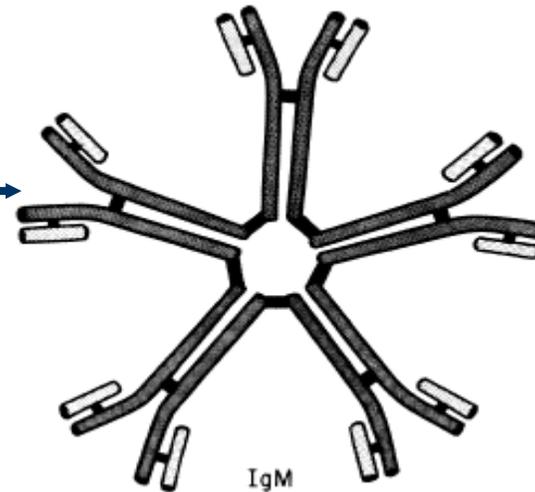
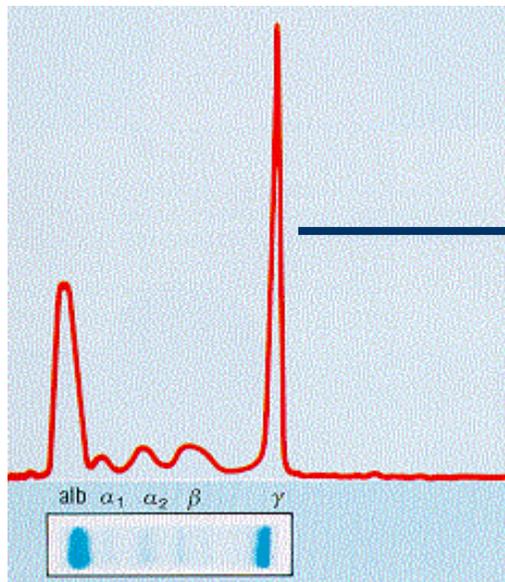


WHO-Klassifikation maligner Lymphome: häufige Entitäten (ohne Hodgkin-Lymphom und Myelom)



M. Waldenström: *Definition*

Knochenmarkinfiltration durch
lymphoplasmozytisches Lymphom
+
Monoklonales IgM



M. Waldenström: *Häufigkeit*

- 3,8/ 1 000 000 Einwohner/Jahr
- häufiger bei Männern und Weißen
- mittleres Alter bei Erstdiagnose 65 Jahre
- sehr selten < 40 Jahre
- familiäre Häufung beschrieben

Familiäre Häufung

-Untersuchung von 924 konsekutiven Waldenström-Patienten im Bing Center for WM, Boston

-5% hatten Verwandte mit M. Waldenström

-27,5% hatten Verwandte mit anderen Erkrankungen des lymphatischen Systems

Familiäre Häufung

Konsequenz?

- Erstgradige Angehörige sollten die üblichen Vorsorgeuntersuchungen gewissenhaft durchführen
- jährliche Check-up-Untersuchung beim Hausarzt incl. körperlicher Untersuchung und Labor (Routinelabor einschließlich BB, Eiweißelektrophorese)
- Frühzeitige Diagnose einer MW hat keinen Vorteil!

Vorphase mit MGUS?

-In manchen Fällen geht mehrjährige „Vorphase“ mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz vom Typ IgM voraus (MGUS-IgM)

-Risiko der Progression in Waldenström ca. 1,5%/Jahr (Kyle 2009)

M. Waldenström: *Ursache?*

- Unbekannt!
- Genetisches Risiko (s.o.)
- Erhöhtes Risiko bei Patienten mit Hepatitis B/C, HIV oder Autoimmunerkrankungen
- In familiären Fällen wurde gehäufte Exposition zu Bauernhöfen, Pestiziden, Holzstaub oder organischen Lösungsmitteln beobachtet (Royer, Blood 2010)
- Man vermutet, dass 60 % aller Krebserkrankungen durch zufällige, erworbene Genveränderungen entstehen

Symptome (1)

Durch Lymphom-Infiltration im KM:

Müdigkeit/Leistungsminderung 85%

Gewichtsverlust

Nachtschweiß

Zellarmut: Anämie 70%

Leukopenie 10%

Thrombopenie 33%

Milzvergrößerung 10-30%

Lymphknotenschwellung 40%

Symptome (2)

Durch monoklonales IgM:

Neurologische Komplikationen **20%**

Raynaud-Phänomen (Finger) **5%**

Störung der Erythrozytenfunktion

Störung der Thrombozytenfunktion

Ablagerung im Gewebe (Amyloidose) **2%**
(Niere, Darm, Haut, Nerven, Herz etc.)

Polyneuropathie ↔ IgM ?

Polyneuropathie (PNP)

2-4% der Allgemeinbevölkerung (auch ohne Waldenström)

8% in höherem Alter (Martyn & Hughes 1997)

Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie (MGUS)

5 % Typ IgG

15 % Typ IgA

30-50 % Typ IgM

Polyneuropathie (PNP)

Studie aus Bing-Institut für Waldenström-Forschung, Dana Farber-Krebszentrum, Boston

199/900 Patienten mit MW hatten PNP (22,1%)

Wahrscheinlichkeit höher in sporadischen als in familiären Fällen (23,5% vs. 15,6%)

Pat. mit PNP hatten eher niedrigeres IgM und KM-Infiltration im Vgl. zu Pat. ohne PNP

Antikörper gg. MAG in 24,5%, gg. GM1 in 1,64%

Patienten mit PNP wurden z.T. hinsichtlich Amyloidose untersucht, in 21,3% positiv

Therapie: -bei 24/42 (69%) vorübergehende Besserung durch Plasmapherese

-Ansprechen auf Rituximab+Chemotherapie in 59%

-Ansprechen wahrscheinlicher bei gutem IgM-Rückgang, früher Therapie und Fehlen von Amyloidose

Diagnosestellung

stark erhöhte BKS

M-Gradient in Eiweißelektrophorese

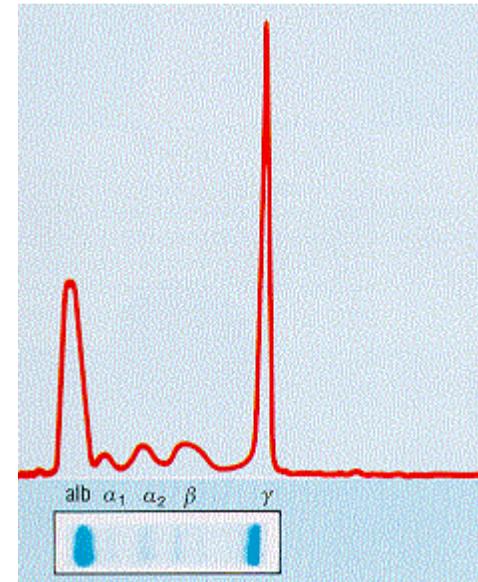
Nachweis von monoklonalem IgM

evtl. Hb-Erniedrigung

-Sonographie Bauch (Milz, LK)

-Röntgen Thorax oder CT

-KM-Punktion (mikrosk. Gewebeuntersuchung, Genetik)

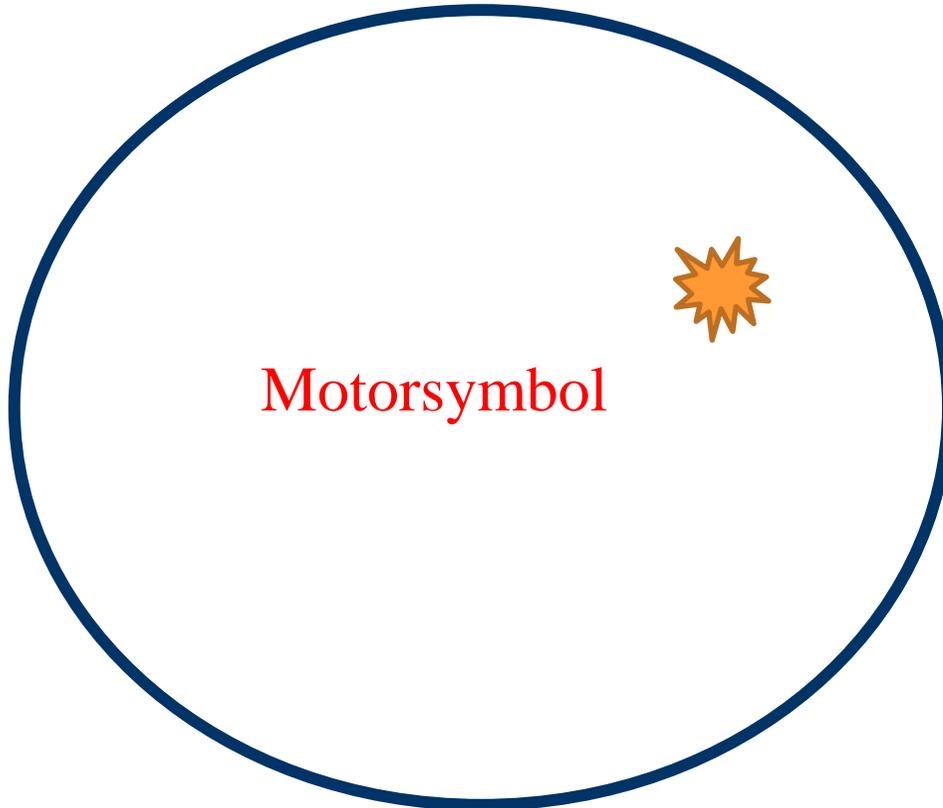


-90% der Patienten haben im KM MYD88 Mutation (L265P)

MYD88 Mutation ???

(Myeloid Differentiation Factor)

Lymphozyt im Knochenmark

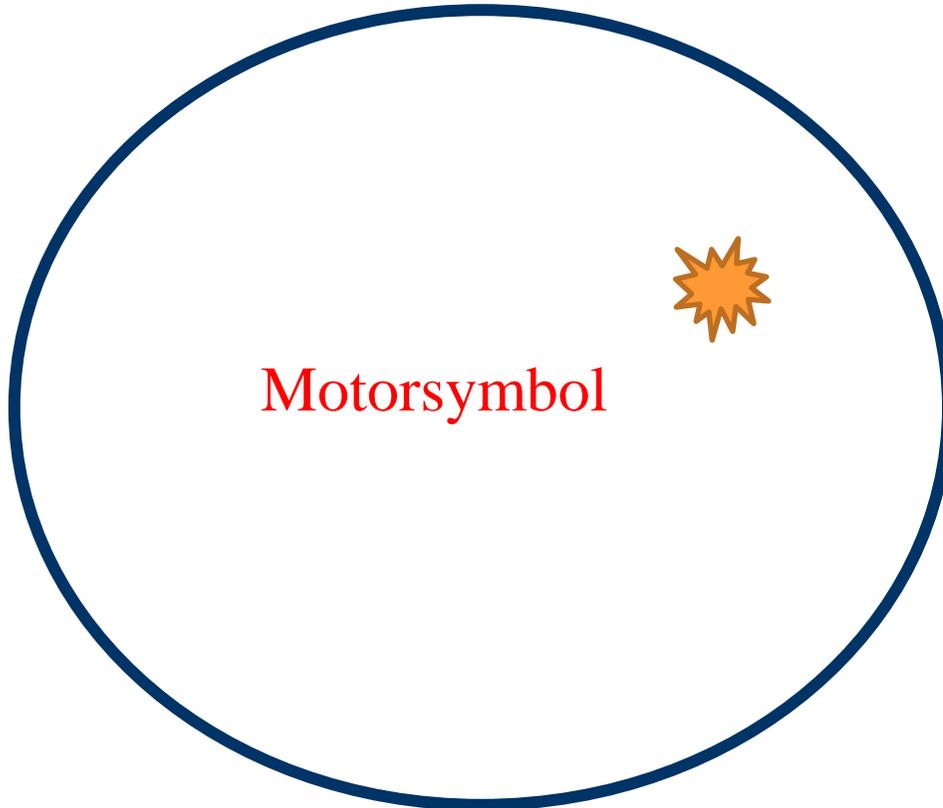


Mutiertes MYD88-Protein ist wie ein **Zahnrad** im Getriebe, welches plötzlich selbstständig **auf Hochtouren** läuft und den Motor ungewollt ständig hochdreht.

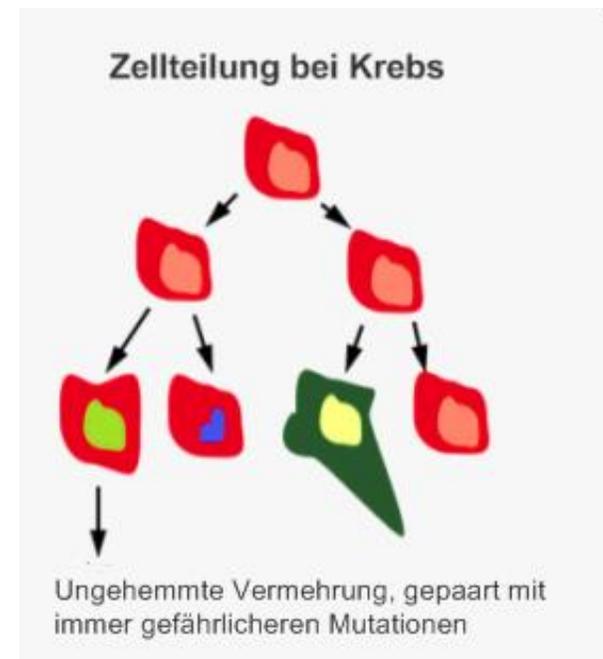
90% der Pat. haben MYD88 Mutation

(Myeloid Differentiation Factor)

Lymphomzelle



Mutiertes MYD88-Protein ist wie ein **Zahnrad** im Getriebe, welches plötzlich selbstständig **auf Hochtouren** läuft und den Motor ungewollt ständig hochdreht.



Molekulare Veränderungen

- 90% der Patienten haben MYD88 Mutation in Lymphozyten
- CXCR4 somatische Mutation in ca. 30% der Patientenproben
- 2 von 3 Patienten ohne MYD88 Mutation hatten MLL2 Mut.
- 30-50% Deletion 6q (FISH-Untersuchung)
- 60% Deletionen in ARID1B-Gen auf Chromosom 6
- 17% Mutationen in ARID1A-Gen

Molekulare Veränderungen

3 Gruppen von Waldenström-Patienten:

-Gruppe 1: MYD88-Gen mutiert CXCR4-Gen unmutiert 50%

→ Krankheitsverlauf günstiger, bestes Ansprechen auf Ibrutinib

-Gruppe 2: MYD88-Gen mutiert CXCR4-Gen mutiert 27-40%

→ Krankheitsverlauf günstiger, mittleres Ansprechen auf Ibrutinib

-Gruppe 3: MYD88-Gen unmutiert CXCR4-Gen unmutiert 10%

→ nur mäßiges Ansprechen auf Ibrutinib

Wann Therapiebeginn?

-Kein Vorteil für frühzeitige Therapie

- Der Behandlungsbeginn sollte nicht vom Spiegel des monoklonalen IgM allein abhängig gemacht werden. Ein definierter Grenzwert ist umstritten, könnte bei 6000 mg/dl liegen. Asymptomatische Patienten sollten nur beobachtet werden

-Beginn erst bei:

- Auftreten von Symptomen, z.B. Nachtschweiß
- Abfall Hb-Wert < 10 g/dl, Thrombo < 100 /nl
- Schwere Neuropathie
- symptomatische Milzvergrößerung
- große Lymphome
- starker Gewichtsverlust
- symptomatische Hyperviskosität
- Amyloidose
- Kryoglobulinämie
- Kälteagglutininkrankheit

Wann Therapiebeginn?

-Behandlungsbeginn im Mittel nach

7 Jahren (USA, SWOG)

4,5 Jahre (Praxen in Mannheim/Heidelberg/Speyer/Karlsruhe)

-Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens von symptomloser in symptomatische, behandlungsbedürftige Erkrankung:

1 Jahr:	6%
3 Jahre:	39%
5 Jahre:	59%
10 Jahre:	68%

Ziel der Behandlung?

- Besserung der Symptome
- Normalisierung der Blutwerte
- Normalisierung von LK und Milz
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verlängerung der Lebenserwartung

Welche Therapieform?

- Chemoimmuntherapie:
 - Rituximab-Bendamustin
 - Rituximab-Bortezomib-Dexamethason
 - Dexamethason-Rituximab-Cyclophosphamid
- Kinaseinhibitoren
 - Ibrutinib
 - Zanubrutinib
 - Acalabrutinib
 - Venetoclax
- Stammzelltransplantation
 - autolog (mit eigenen Stammzellen)
 - allogen (mit fremden Stammzellen)

Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

COVID-19
bei Krebspatienten

ICD-10: C88.0

Stand: Dezember 2018
Dies ist die aktuell gültige Version des Dokuments

Erstellung der Leitlinie: [Regelwerk](#) [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Christian Buske, Dominik Heim, Michael Herold, Philipp Bernhard Staber, Martin Dreyling

Vorherige Autoren: Mathias J. Rummel

**Beteiligte
Fachgesellschaften:**



1 Zusammenfassung

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Die WHO klassifiziert sie als lymphoplasmozytisches Lymphom mit obligater Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM Gammopathie. Die klinische Symptomatik wird vor allem durch die Folgen der Infiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der normalen Hämatopoese und durch die Hypersekretion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) bestimmt.

Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. Der Verlauf ist langsam und chronisch. Die Therapie orientiert sich an der individuellen Symptomatik. Wirksam sind Zytostatika, monoklonale Anti-CD20-Antikörper und gezielte Medikamente. Bei Patienten mit Hyperviskositätssyndrom ist kurzfristig eine Plasmapherese indiziert.

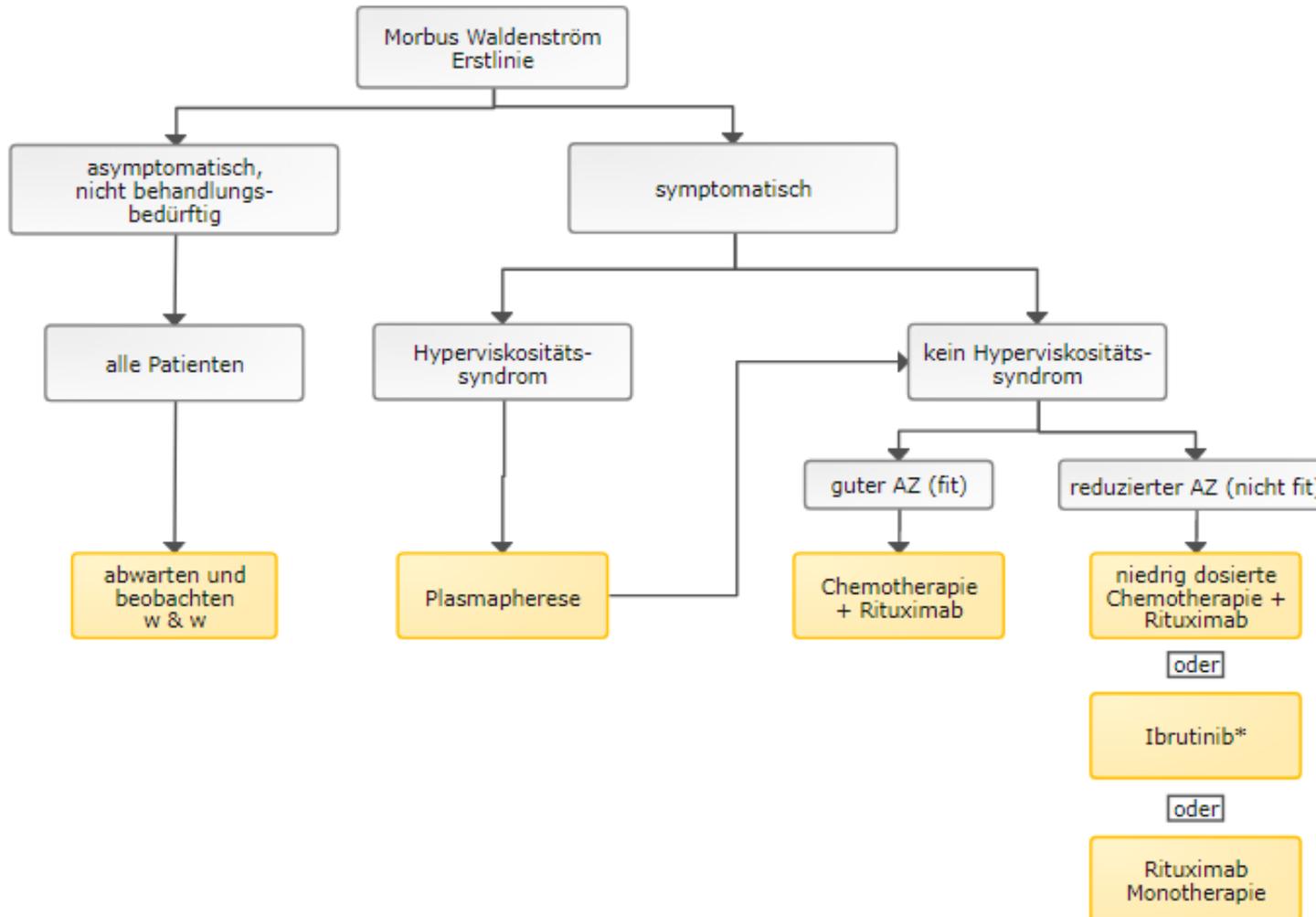
Die Prognose von Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert.

Inhaltsverzeichnis

- Zusammenfassung
- Grundlagen
 - Definition und Basisinformation
 - Epidemiologie
 - Pathogenese
 - Risikofaktoren
- Klinisches Bild
 - Symptome
- Diagnose
 - Diagnose-Kriterien
 - Diagnostik
 - Erstdiagnose
 - Remissionskriterien
 - Klassifikation
 - Prognostische Faktoren
- Therapie

Primärtherapie

Abbildung 1: Algorithmus für die Primärtherapie



Meine Präferenz für Primärtherapie



1. Wahl: Rituximab-Bendamustin 6 Zyklen alle 4 Wochen
2. Wahl: Ibrutinib oder Ibrutinib/Rituximab

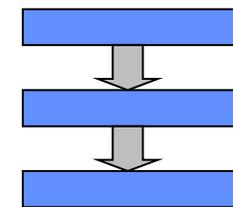
Rituximab + Bendamustin 6 Zyklen

Ambulante Infusionen

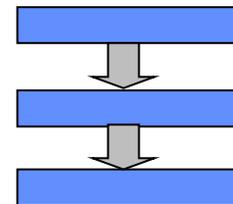
Zyklusdauer: 2-3 Tage, 2-3 h/d

Intervall: 4 Wochen

Dauer des Ansprechens: im Mittel 69,5 Monate



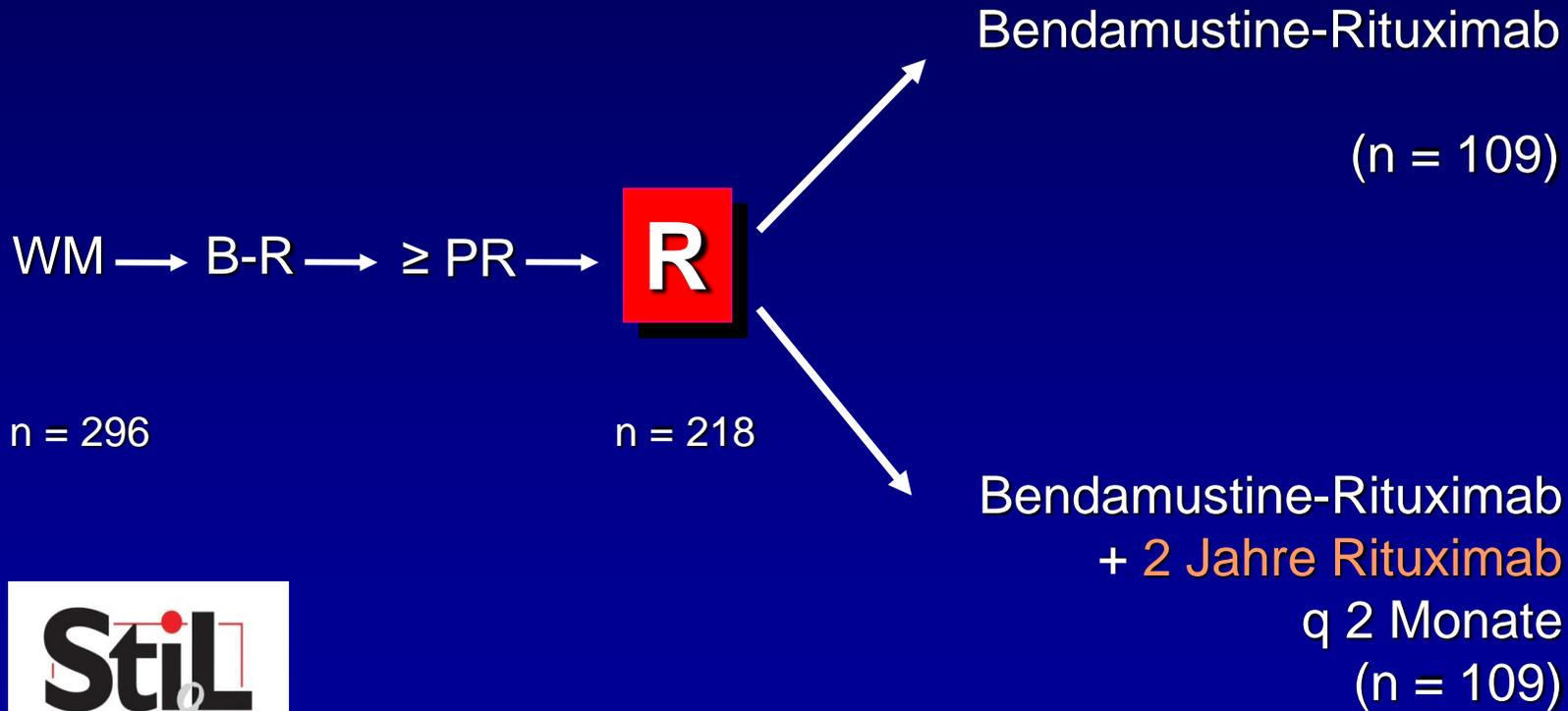
IgM



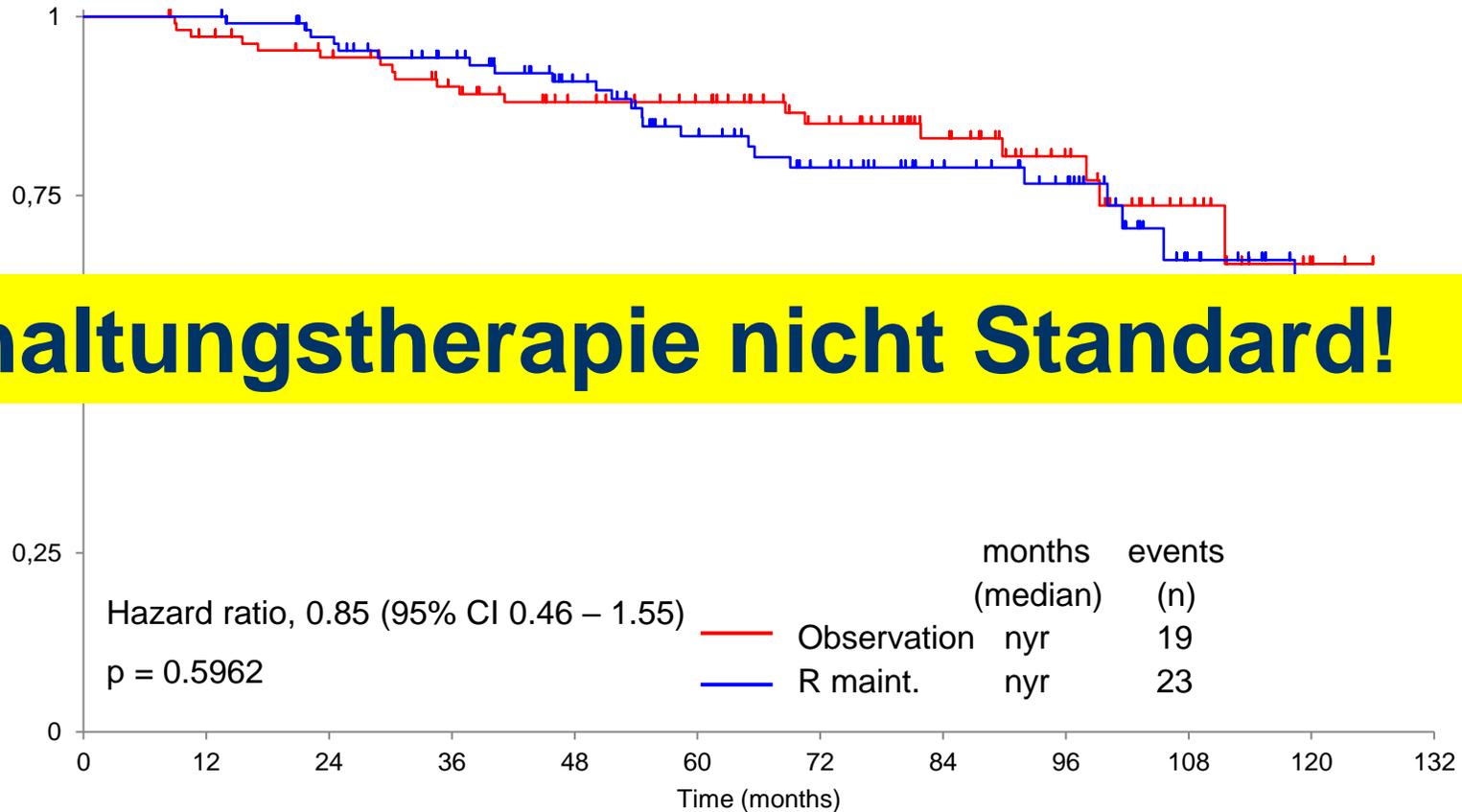
IgM, CT o. Sono

B-R + Watch & Wait vs. B-R + 2 years Rituximab

StiL NHL 7-2008 - MAINTAIN



Lebensdauer nach Beginn der Erhaltungstherapie



Pts at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132
Observ.	109	103	96	86	75	69	55	40	26	12	3	
R maint.	109	109	101	91	75	61	51	40	32	12	1	

Meine Präferenz für Primärtherapie



1. Wahl: Rituximab-Bendamustin 6 Zyklen alle 4 Wochen

2. Wahl: Ibrutinib oder Ibrutinib/Rituximab

Substanzgruppe der sog. BTK-Hemmer

BTK-Hemmer oder BTK-Inhibitor?

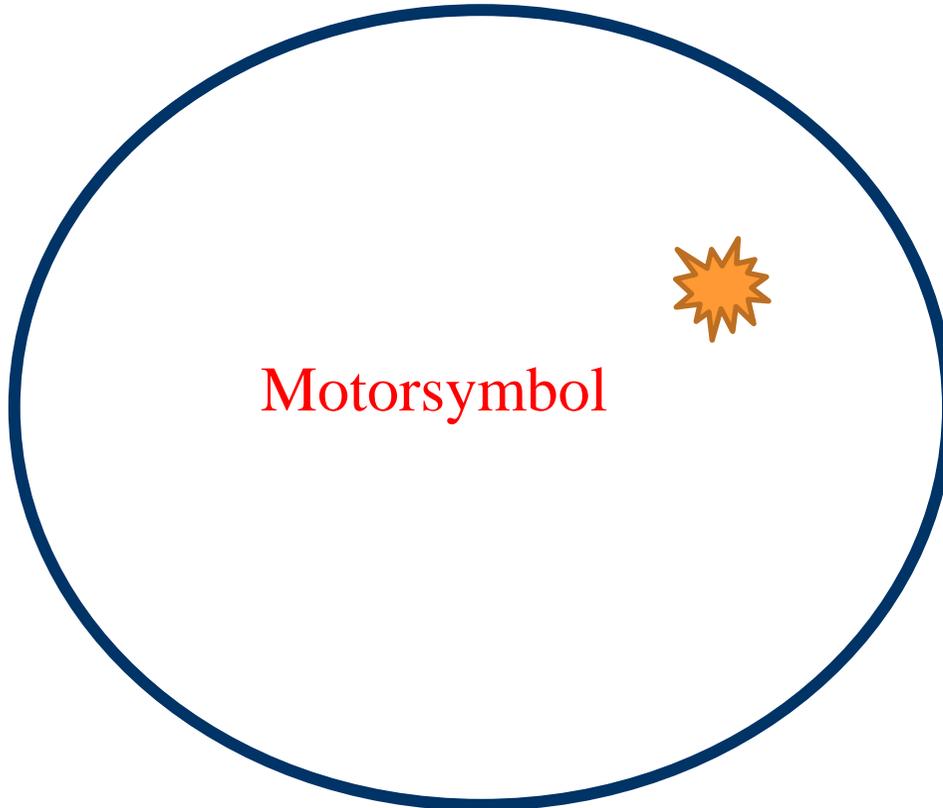
Was ist das?

→ Genetik

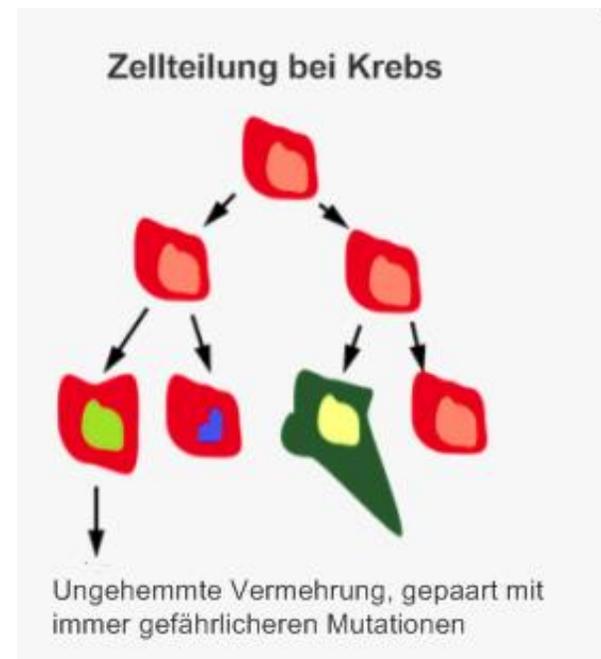
90% der Pat. haben MYD88 Mutation

(Myeloid Differentiation Factor)

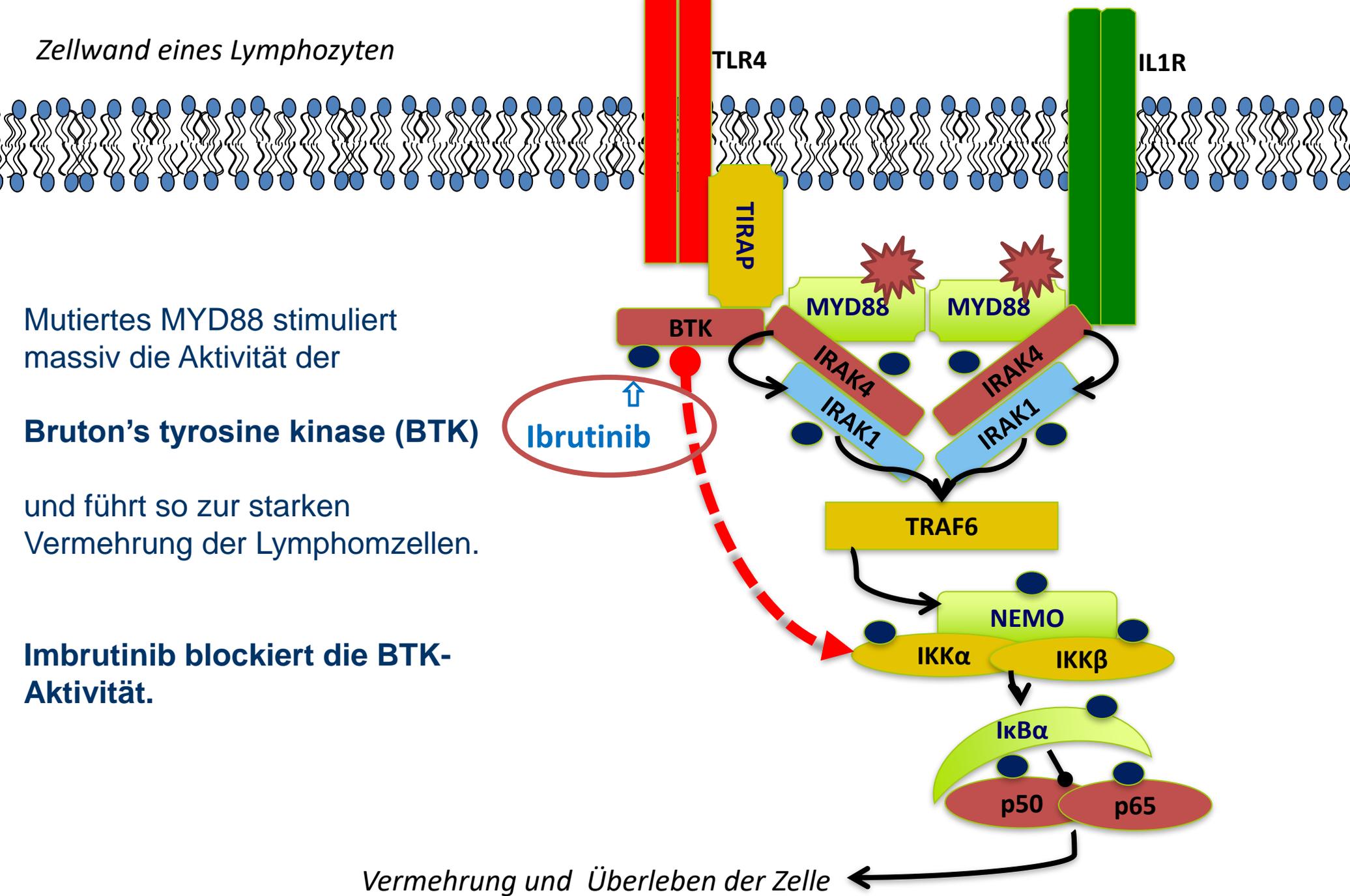
Lymphomzelle



Mutiertes MYD88-Protein ist wie ein **Zahnrad** im Getriebe, welches plötzlich selbstständig **auf Hochtouren** läuft und den Motor ungewollt ständig hochdreht.



Zellwand eines Lymphozyten



Mutiertes MYD88 stimuliert massiv die Aktivität der Bruton's tyrosine kinase (BTK)

und führt so zur starken Vermehrung der Lymphomzellen.

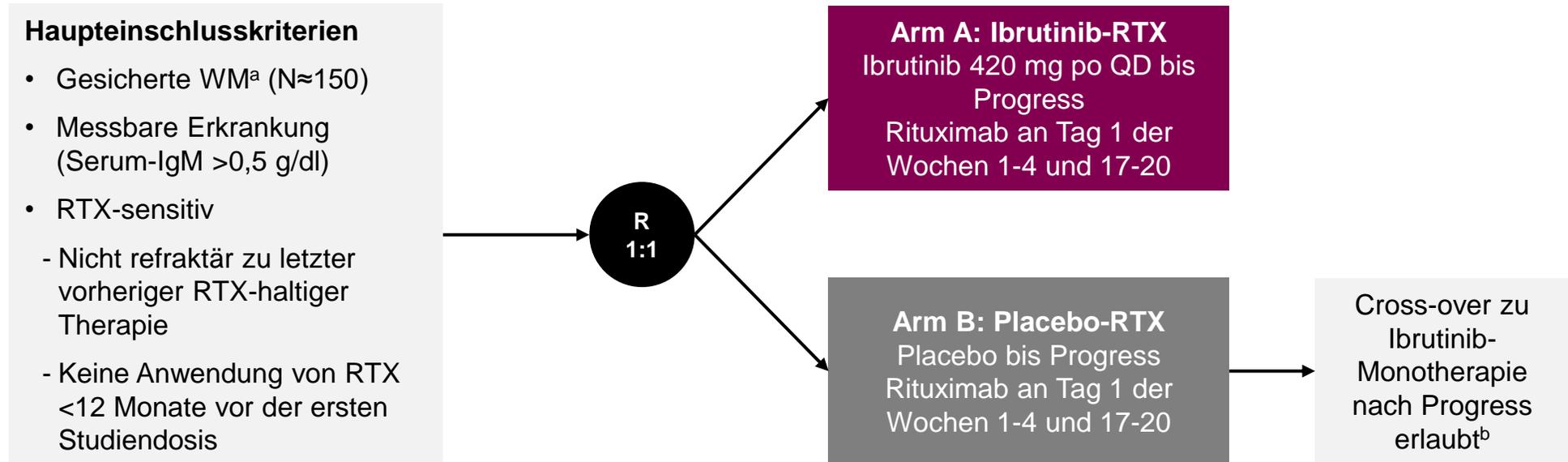
Ibrutinib blockiert die BTK-Aktivität.

Vermehrung und Überleben der Zelle

Wie gut wirkt Ibrutinib?



Studiendesign

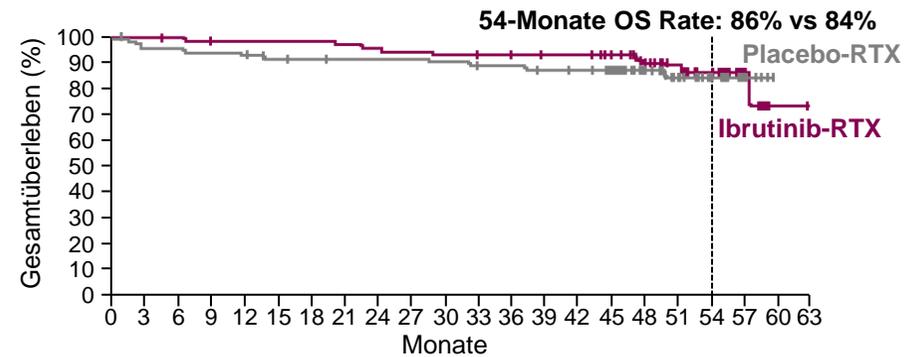
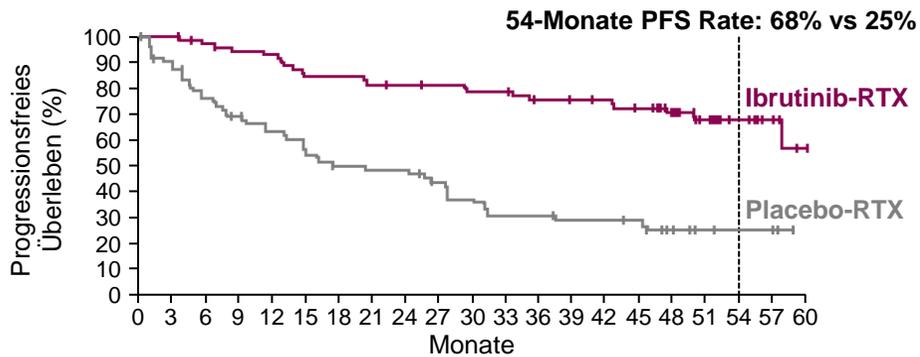


- **Endpunkte:** PFS und Ansprechrate gemäß IRC, OS, Hgb-Verbesserung, TTNT, Verträglichkeit
- Bei Studienende konnten Patienten ohne Progression Ibrutinib in einem Verlängerungsprogramm fortsetzen.

^aNach einem Protokoll-Amendment konnten Therapie-naive Patienten eingeschlossen werden (November 2015). Somit begann ihre Rekrutierung später als bei rezidierten Patienten. ^bPatienten im Placebo-RTX-Arm konnten nach einem IRC-gesicherten Progress als Cross-over eine Ibrutinib Monotherapie erhalten.
iNNOVATE; ClinicalTrials.gov ID: NCT02165397



Ergebnisse – Dauer bis zum Progress (PFS)



- Wirkdauer im Ibrutinib-Rituximab Arm ist unabhängig von den verschiedenen Genotypen und von vorheriger Behandlung

Ibrutinib Nebenwirkungen

Diarrhoe	19%
Neutropenie, Anämie	15%
Gelenkschmerzen	14%
Bluthochdruck	13%
Vorhofflimmern	10%
Leichte Blutungen/Hämatome	36%
Schwerere Blutungen	4%

BR vs. Ibrutinib

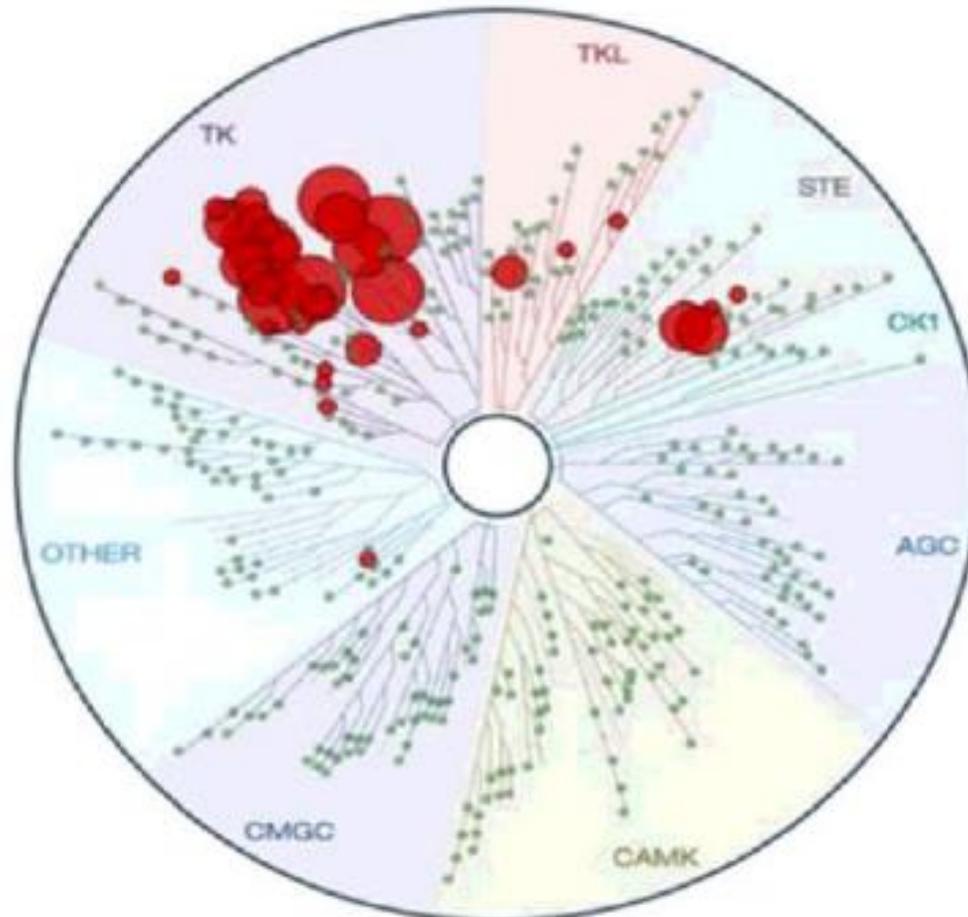
Entscheidungskriterien:

BR:	Pro:	begrenzte Therapiedauer (nur 6 Monate) Gesamtkosten: 28.000€ sehr gute Langzeitdaten
	Contra:	meist Portkatheter nötig aufwändig
Ibrutinib:	Pro:	einfach, nur 1 Tablette
	Contra:	Dauertherapie Nebenwirkung Vorhofflimmern / Gerinnung / etc. Jahreskosten: 75.000€

Neue BTK-Inhibitoren, weniger NW

Unterschiede in Spezifität, Wirkungsweise und Potenzial für Off-Target-Effekte

Ibrutinib

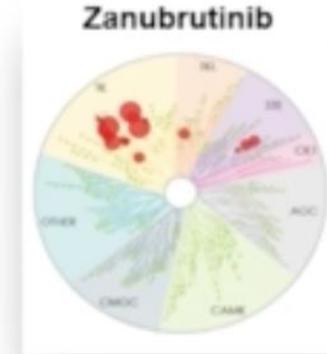
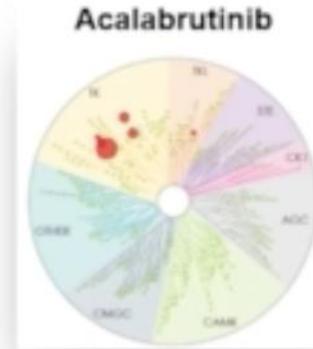
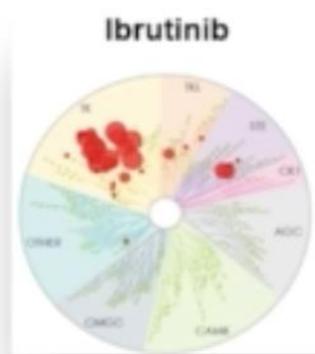
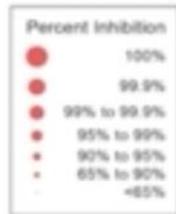


Neue BTK-Inhibitoren, weniger NW

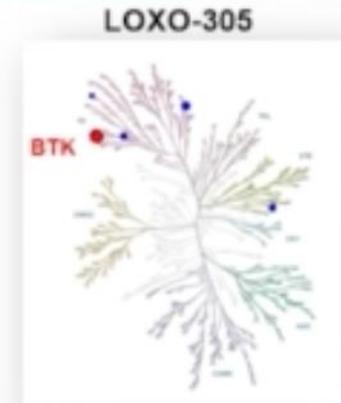
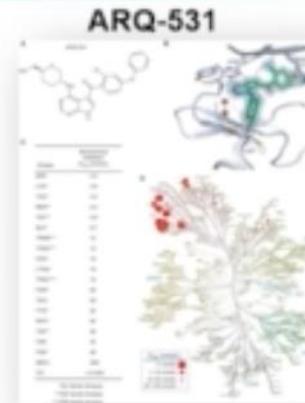
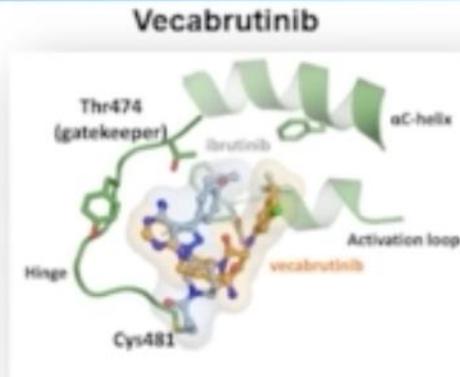


Unterschiede in Spezifität, Wirkungsweise und Potenzial für Off-Target-Effekte

Irreversible



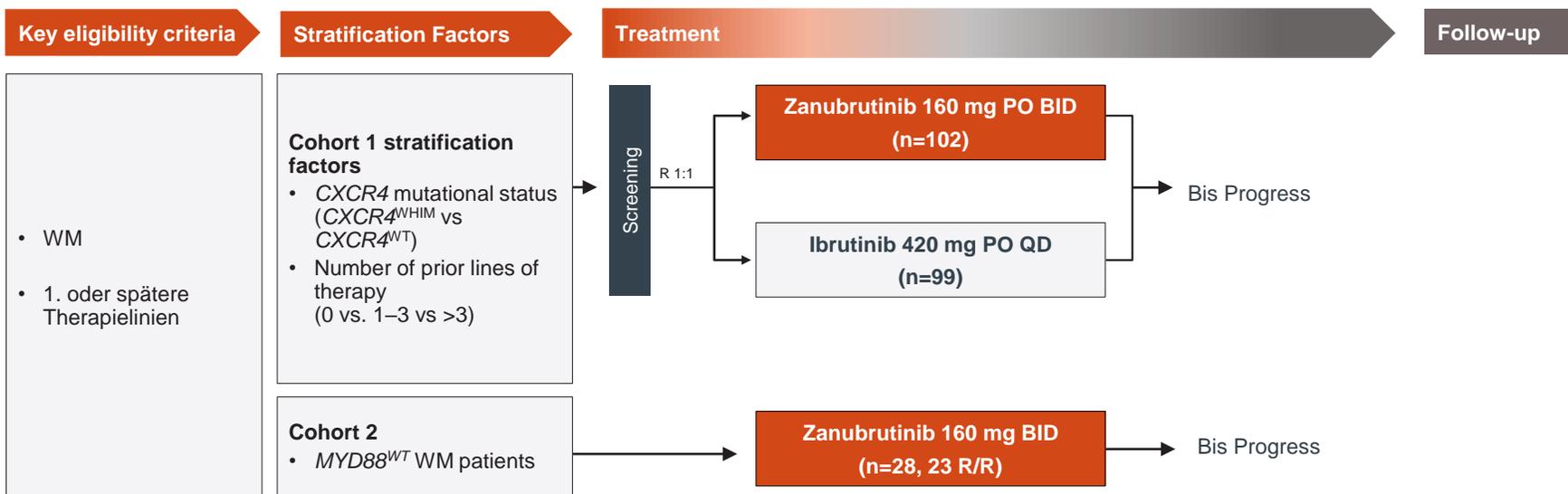
Reversible



ASPEN Studie



Phase 3



Ergebnisse:

- Ibrutinib und Zanubrutinib ähnlich effektiv
- minimal höhere Rate an VGPR, Gesamtansprechen gleich
- Dauer bis zum Rückfall in beiden Armen gleich
- leicht verminderte Rate an Nebenwirkungen, insbesondere Vorhofflimmern (18 vs.3%) und Blutungen (60 vs. 50%)

Was machen wir im Rückfall?

Bei längerem krankheitsfreien Intervall (>1-2Jahr): evtl. gleiche Therapie wieder

Falls Intervall kürzer, Umstellung auf Alternativen

Alternativen:

- z.B.
- Rituximab-Bortezomib-Dexamethason
 - Zanubrutinib (noch nicht zugelassen, ASPEN-Studie: weniger NW)
 - Venetoclax (nur bei CLL und anderen Lymphomen zugelassen)

Bei jungen Patienten (< 65 J.) und ungünstigem Verlauf:

autologe oder allogene Stammzelltransplantation

Neue Medikamente

Zanubrutinib	BTK-Inhibitor 2. Generation (Tabletten)
Acalabrutinib	BTK-Inhibitor 2. Generation (Tabletten)
Copanlisib + Rituximab	PI3K-Inhibitor
Venetoclax	BCL2-Inhibitor (Tabletten)
Neue Proteasominhibitoren	Carfilzomib, Ixazomib
Daratumumab	Anti-CD38-Antikörper
Ulocuplumab + Ibru.	Anti-CXCR4-Antikörper
Mavorixafor + Ibru.	CXCR4-Antagonist

Zusammenfassung



Mannheimer Onkologie Praxis

Dr. phil. nat. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

Dr. med. Dieter Schuster

Vorphase mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) möglich

Diagnosestellung MW erfordert monoklonales IgM und Nachweis eines Lymphoms im KM

Muss nicht in jedem Fall behandelt werden

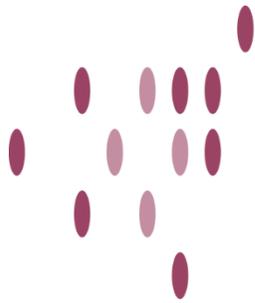
Therapie nur bei Symptomen

IgM-Spiegel alleine ist nicht entscheidend

2 sehr gute Therapien zur Auswahl: Rituximab und Bendamustin, 6 Zyklen, alle 4 Wochen
Ibrutinib +/- Rituximab

-Experimentelle Behandlung, ggf. Studie (z.B. Venetoclax, CZAR-1-Studie, CAR-T-Zellen)

-autologe oder allogene SCT



Mannheimer Onkologie Praxis

Dr. Phil nat. Jürgen Brust
Dr.med. Nicolai Härtel
Prof. Dr. Manfred Hensel
Dr. med. Christoph Plöger
PD. Dr. med. Roger Vogelmann



**Onkologische Tagesklinik
am Diakonissenkrankenhaus
OTD**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Vortragsdias über Leukämiehilfe RHEIN-MAIN erhältlich