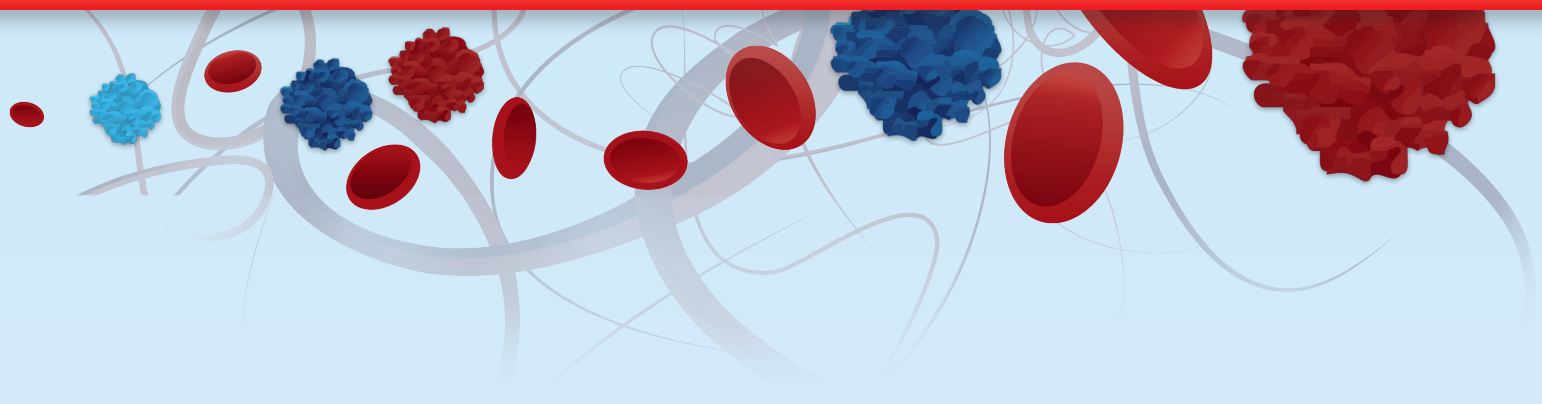
CONGRESS CORE FACTS
hematooncology.com

April | 2022

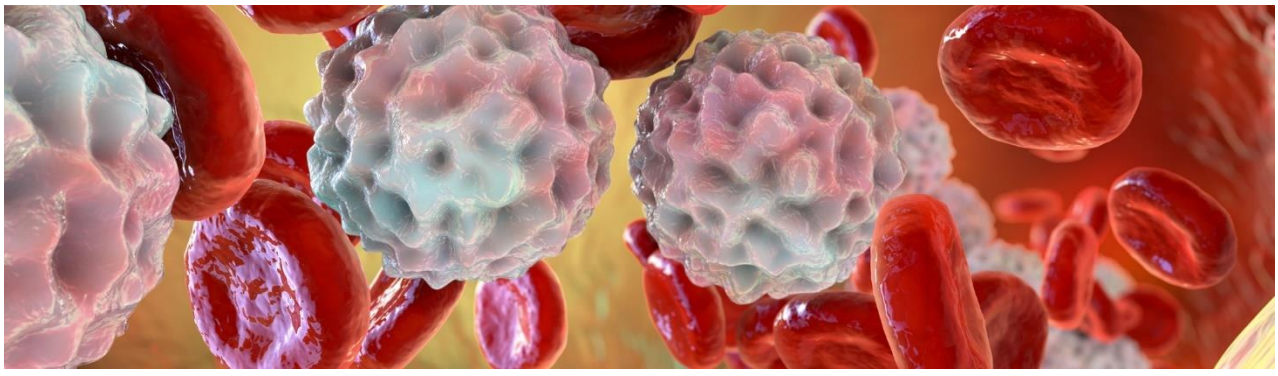


Morbus Waldenström

Moderne Therapie des Morbus Waldenström in Zeiten der Pandemie: How simple tasks can become complicated

Prof. Dr. med. Klaus Fenchel, ärztlicher Leiter Onkologische Praxisklinik Hämatologie/ Onkologie und Gerinnungsstörungen, Saalfeld

Coautoren dieses Berichts:
Prof. Dr. med. Wolfram Dempke, Worldwide Clinical Trials, Nottingham, UK
Sebastian Fenchel, Universitätsmedizin Mannheim



Moderne Therapie des Morbus Waldenström in Zeiten der Pandemie: How simple tasks can become complicated

Prof. Dr. med. Klaus Fenchel, ärztlicher Leiter Onkologische Praxisklinik Hämatologie/Onkologie und Gerinnungsstörungen, Saalfeld
Coautoren dieses Berichts:
Prof. Dr. med. Wolfram Dempke, Worldwide Clinical Trials, Nottingham, UK
Sebastian Fenchel, Universitätsmedizin Mannheim

19.04.2022 – **Die Coronapandemie stellt uns Hämatologen insbesondere im Rahmen von Therapieentscheidungen vor neue Herausforderungen. So müssen neben den althergebrachten Kriterien wie Komorbiditäten oder dem Frailty-Index auch die Gefährdung der Patienten durch das Coronavirus SARS-CoV-2 per se sowie die eventuelle Aggravation des Infektionsrisikos im Rahmen der Therapien beurteilt werden. Dies gilt insbesondere, da die Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKis) nach deren Zulassung für die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nun auch für den Morbus Waldenström eine attraktive Behandlungsoption darstellen.**

Der Morbus Waldenström (MW), auch Waldenströms Makroglobulinämie genannt, ist eine maligne B-Zell-Erkrankung, die durch eine Knochenmarkinfiltration mit monoklonalen lymphoplasmozytoiden Zellen gekennzeichnet ist. Daher wird die Erkrankung als lymphoplasmozytisches Lymphom heutzutage definitionsgemäß den indolenten Lymphomen zugeordnet [1].

Als ihr Entdecker Jan Gösta Waldenström die Makroglobulinämie 1944 erstmals beschrieb, galt sie noch als Untergruppe der Myelome und wurde dort noch bis 1961 als Erkrankung der Plasmazellen inkludiert. So steht der MW bis heute in einem Spannungsfeld zwischen indolenten Lymphomen (Non-Hodgkin-Lymphome, NHLs), monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und multiplem Myelom (MM), was sich auch in den Therapien widerspiegelt. Während die Standardtherapien der indolenten NHLs in Form von Alkylanzien allein oder in Kombination mit monoklonalen CD20-Antikörpern und Purinanaloga Anwendung finden, gibt es Bemühungen, Standards der MM-Therapie wie Proteasominhibitoren in die Therapie des MW einzubringen (ECWM-2-Studie, NCT03620903). Von aktuell größerer Bedeutung sind jedoch die neuen BTKis,

welche mit Ibrutinib als neuer Standard der Behandlung gelten [2]. Wie auch bei den indolenten NHLs ist allerdings die „Watch and Wait“-Strategie für den Großteil der Patienten die Behandlung der Wahl. Dabei besteht die ärztliche Kunst darin, den Patienten zu beruhigen und ihm den meist komplikationslosen Verlauf zu erläutern.

Nach dem International prognostic scoring system for Waldenström’s Macroglobulinemia (IPSSWM) [3] indizieren folgende Faktoren therapeutische Maßnahmen:

- hämatopoetische Insuffizienz: Hämoglobin (Hb) ≤ 11,5 g/dl, Thrombozyten ≤ 100.000/µl)
- ß2-Mikroglobulin > 3 mg/l
- Immunglobulin M (IgM) > 70 g/l
- Zytopenien

Das größte Augenmerk liegt dabei auf der Entwicklung von Zytopenien. Bei circa jedem 5. Patienten mit MW kommt es zu IgM-assoziierten Neuropathien oder Typ-I-Kryoglobulinämien. Infolge hoher IgM-Konzentrationen kann es zudem zu Mikrozirkulationsstörungen mit einer Ausbildung eines Hyperviskositätssyndroms (z. B. Sehstörungen, Ataxie, Bewusstseinsstörungen) kommen [1].

Eine äußerst rare, aber besonders bedrohliche Komplikation ist das Bing-Neel-Syndrom. Dabei infiltrieren die Lymphomzellen das zentrale Nervensystem, was zu Verwirrtheitszuständen, Sehstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, geistigem Verfall, Krämpfen und Koma führen kann [4].

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren

Bruton-Tyrosinkinasen (BTKs) sind in intrazelluläre Signalwege involviert, welche eine Rolle für die Proliferation und das Überleben von B-Zellen spielen. Die konstitutive Aktivierung des B-Zell-Rezeptors und damit von BTKs trägt zur Pathogenese von B-Zell-Lymphomen bei [5]. Zur Behandlung solcher B-Zell-Neoplasien wurden daher die BTKis entwickelt.

Die Behandlungsstandards für CLLs haben sich mit dem Aufkommen wirksamer Inhibitoren der B-Zell-Rezeptor-Signalübertragung wie Ibrutinib, einem First-in-Class-Inhibitor von BTKs, verändert [6]. Da aber BTKis je nach Struktur auch mit anderen Signalwegen wie EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor), ITK (Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase), JAK3 (Januskinase 3) oder HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2) interagieren, können sich je nach Zielstruktur unerwünschte Nebenwirkungen etablieren. Es wird angenommen, dass Off-Target-Kinase-Hemmungen durch Ibrutinib zu dessen unerwünschten Ereignissen beitragen [2]. Spezifischere BTK-Inhibitoren können mit weniger Nebenwirkungen außerhalb des Zielbereichs und bestimmten behandlungsbedingten Toxizitäten in Verbindung gebracht werden [7]. Zanubrutinib ist äquipotent mit Ibrutinib gegen BTKs. Seine Selektivität für andere Off-Target-Rezeptoren, einschließlich EGFR, ITK, JAK3, HER2 und TEC (Tyrosinkinase), ist jedoch viel geringer als die von Ibrutinib [8].

Im Rahmen der **ASPEN-Studie** (NCT03053440) erfolgte ein Head-to-Head-Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib und Ibrutinib bei Patienten mit MW [2]. Hierbei wurde keine Überlegenheit bezüglich des Ansprechens erreicht. Allerdings zeigte Zanubrutinib

klinisch relevante Vorteile gegenüber Ibrutinib bezüglich der Sicherheit. Das Risiko für Vorhofflimmern/-flattern war unter Zanubrutinib deutlich geringer (2% vs. 15,3%). Zudem wurde eine geringere Häufigkeit an relevanten Blutungen (5,9% vs. 9,2%), Diarrhö (20,8% vs. 31,6%) und Bluthochdruck (10,9% vs. 17,3%) beobachtet. Trotz höherer Neutropenieraten unter Zanubrutinib war die Infektionsrate in beiden Studienarmen vergleichbar. Im Zanubrutinib-Arm führten Nebenwirkungen weniger häufig zu Todesfällen, Therapieabbrüchen oder -unterbrechungen.

Fall 1: Der „leichte“ Fall

Eine 86-jährige Patientin stellt sich erstmalig in meiner Praxis vor. Ihr Hausarzt hat den Verdacht auf ein MM. Aus den in Tabelle 1 dargestellten Laborwerten der Patientin ergibt sich ein IPSSWM-Score von 3. Daraus ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 36% [3].

Parameter	Messwerte
Leukozyten	3.600/µl
Granulozyten	2.100/µl
Hb	5,4 mmol/l (8,7 g/dl)
Thrombozyten	163.000/µl
Serum-IgM-Level	44 g/l
Extragradient	30,1 g/l
Albumin	41 g/l
β2-Mikroglobulin	3,66 mg/l

Hb = Hämoglobin; IgM = Immunglobulin M

Tab. 1: Laborwerte der Patientin aus Fallbeispiel 1

Es ist unschwer zu erkennen, dass die Patientin mit ihren Zytopenien eine klare Behandlungsindikation für MW mitbringt. Die klassische Erstlinientherapie ist eine Chemoimmuntherapie, hierzulande am ehesten mit Bendamustin und dem CD20-Antikörper Rituximab.

Aber im Zeitalter von Corona wird selbst das Einfache kompliziert: Die Patientin ist trotz ihres Alters ungeimpft und auch nicht von einer schnellen Impfmaßnahme vor Therapiebeginn zu überzeugen, wie es die Leitlinien der American Society of Hematology (ASH) und der European Society of Medical Oncology (ESMO) vorschlagen [9, 10]. Aber auch diese Maßnahme würde nach der aktuellen Datenlage aufgrund der Grunderkrankung nur zu einer mangelhaften Impfantwort führen [11, 12, 13, 14]. Die Therapie mit Rituximab unterbindet eine Antikörperproduktion auf unbestimmte Zeit. Spätere Impfungen sind also weitgehend nutzlos [15]. Die Therapie mit Bendamustin oder Purinanaloga würde zu einer CD4-Lymphozytopenie gravierenden Ausmaßes führen [16] und somit auch noch ihre T-Zell-Antwort auf das Virus inhibieren.

Daher wird nach eingehender Abwägung die Therapie mit einem BTKi, der nur die B-Zell-Antwort inhibiert, als geeignete Therapieform für diese Patientin unter Allopurinolschutz gewählt. Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, intermittierendes Vorhofflimmern und arterielle Hypertonie geben den Ausschlag dafür, das Präparat Zanubrutinib anderen BTKis vorzuziehen.

Die Therapie wird dabei durch eine Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit Ronapreve entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) unterstützt [17, 18, 19]. Ronapreve wurde gewählt, da zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lokal noch die Delta-Variante des SARS-CoV-2 vorherrschte, gegen die es wirksam ist. Gegen die Omikron-Variante wirkt es dagegen nicht.

Fall 2: Der komplexere Fall

Ein ärztlicher Kollege hat mit 87 Jahren nach Weitergabe seiner hausärztlichen Praxis endlich Zeit, sich um seinen seit Jahren bekannten und bislang nur von ihm mit „Watch and Wait“ geführten MW zu kümmern. Auch für diesen Patienten ergibt sich nach den in Tabelle 2 dargestellten Laborwerten ein IPSSWM-Score von 3 und somit eine 5-Jahres-Überlebensrate von 36% [3].

Parameter	Messwerte
Leukozyten	8.800/µl
Granulozyten	4.900/µl
Hb	5,2 mmol/l (8,37 g/dl)
Thrombozyten	16.000/µl
Serum-IgM-Level	9,32 g/l
Extragradient	10,7 g/l
Albumin	30 g/l
β2-Mikroglobulin	6,85 mg/l

Hb = Hämoglobin; IgM = Immunglobulin M

Tab. 2: Laborwerte des Patienten aus Fallbeispiel 2

Seine Laborwerte zeigen allerdings nicht nur den MW, sondern auch eine bislang nicht diagnostizierte chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) im Stadium II. Daher wird nach ausführlicher Aufklärung eine hypomethylierende Therapie mit Azacitidin begonnen, da der CMML-Blastenanteil dies als vordringlich erscheinen lässt.

Obgleich eine Therapie mit Azacitidin erst nach 6 Zyklen ob ihrer Wirksamkeit beurteilt werden sollte, wünscht der Kollege, diese Behandlung bei zunehmenden Zytopenien nach Zyklus 3 abzubrechen und stattdessen eine Therapie mit Zanubrutinib zu beginnen.

Trotz vorliegender SARS-CoV-2-Immunisierung zeigt der Patient eine mangelhafte Impfantwort. Jedoch ist auch die Pandemie vorangeschritten und die Omikron-Variante hat die Oberhand gewonnen. Somit ist eine PrEP mit Ronapreve aufgrund mangelnder Wirksamkeit keine Option [20]. Der gegen Omikron wirksame Antikörper Sotrovimab ist nicht zur PrEP zugelassen, weshalb wir im Falle einer Durchbruchsinfektion auf Lagevrio, Paxlovid sowie Sotrovimab als Therapeutika vertrauen müssen.

Fazit

Der MW kann in den meisten Fällen mit der Strategie „Watch and Wait“ völlig suffizient bedient werden. Im Fall von Zytopenien, welche eine Indikation für therapeutische Maßnahmen

darstellen, ist der behandelnde Hämatologe heutzutage in der glücklichen Situation, aus einem umfangreichen therapeutischen Portfolio die für seinen individuellen Patienten geeignete Medikation auswählen zu können. Insbesondere die subjektiv nebenwirkungsarmen BTKis stellen durch ihre orale Verfügbarkeit eine deutliche Bereicherung aus Patientensicht dar und werden von diesen daher gut akzeptiert.

Jedoch darf dabei nicht unterschlagen werden, dass die BTKis bedingt durch ihren selektiven Wirkmechanismus im Umfeld der Coronapandemie spezifische Herausforderungen an die Therapeuten bezüglich der Infektionsverhütung und -behandlung stellen. Diese sind aber mit der gebotenen infektiologischen Kenntnis beherrschbar. Die immunsuppressiven Wirkungen der konventionellen Chemoimmuntherapie sind ungleich schwerwiegender und inhibieren neben den B-Zellen auch die T-Zellen [16, 21, 22]. Hierbei sind die Vorgehensweisen zur Infektionsprophylaxe – insbesondere im Rahmen der Coronapandemie spezifisch mit Ronapreve und perspektivisch mit Evusheld – von großem Nutzen [19, 23, 24].

Vorgehen in unserer Praxis:

- Wir impfen alle Patienten mit MW und CLL unter Therapie, außer Patienten unter CD20-Antikörpern und nach autologer oder allogener Transplantation.
- Bei bisher nicht geimpften Patienten sind wir zurückhaltend mit dem Therapiebeginn mit CD20-Antikörpern.
- Patienten, die CD20-Antikörper oder eine Transplantation erhalten haben, impfen wir nach frühestens 3–6 Monaten.
- Wir versuchen, sofern klinisch möglich, alle MW- und CLL-Patienten vor Beginn der Therapie zu impfen.
- Wir empfehlen die Impfstoffe der Firmen Biontech oder Moderna (hierfür gibt es keine wissenschaftliche Evidenz).
- Wir legen eine dritte Impfung nahe.
- CLL-, MM- und MW-Patienten mit mangelhafter Impfansprache oder fehlender Impfung wird die PrEP mit Ronapreve (perspektivisch: Evusheld) empfohlen.
- Die Vorgehensweise der italienischen Kollegen bei MM-Patienten, in den ersten 3 Monaten eine Levofloxacin-Prophylaxe zu verabreichen, ist auch für MW diskutabel [25].

❖ Quellen

1. Buske C et al. Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom). Im Internet verfügbar unter https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html; abgerufen am 22.03.2022.
2. Tam CS et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood 2020; 136: 2038-2050.
3. Morel P et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2009; 113: 4163-4170.
4. Simon L et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). Haematologica 2015; 100: 1587-1594.
5. Hendriks RW et al. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. Nat Rev Cancer 2014; 14: 219-232.
6. Treon SP et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 2015; 372: 1430-1440.
7. Owen C et al. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Curr Oncol 2019; 26: e233-e240.

8. Tam CS et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. Blood 2019; 134: 851-859.
9. Winter JN et al. Masking, Vaccination, and Research Needed to Protect Our Most Vulnerable Against COVID-19. Hematologist 2021; 18.
10. Castelo-Branco L et al. ESMO Statements on vaccination against COVID-19 in people with cancer. Im Internet verfügbar unter https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination; abgerufen am 22.03.2022.
11. Herishanu Y et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2021; 137: 3165-3173.
12. Hall VG et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. N Engl J Med 2021; 385: 1244-1246.
13. Rotterdam J et al. Antibody Response to Vaccination with BNT162b2, mRNA-1273, and ChADOx1 in Patients with Myeloid and Lymphoid Neoplasms. Blood 2021; 138: 218-218.
14. Beaton B et al. Efficacy of Vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Individuals with Waldenstrom's Macroglobulinemia and Follicular Lymphoma in Australia. Blood 2021; 138: 816.
15. Fendler A et al. Adaptive immunity and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants of concern following vaccination in patients with cancer: the CAPTURE study. Nature Cancer 2021; 2: 1305-1320.
16. Fenchel K et al. Clinical experience with fludarabine and its immunosuppressive effects in pretreated chronic lymphocytic leukemias and low-grade lymphomas. Leuk Lymphoma 1995; 18: 485-492.
17. DGHO. Schutzimpfung gegen COVID-19 bei Krebspatient*innen. Im Internet verfügbar unter https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/schutzimpfung-gegen-covid-19-20210525.pdf; abgerufen am 22.03.2022.
18. von Lilienfeld-Toal M et al. Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patient*innen mit Blut- und Krebserkrankungen. Im Internet verfügbar unter https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patient-innen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html; abgerufen am 22.03.2022.
19. DGPI. SARS-CoV-2 Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern: Neue Möglichkeiten für Risikogruppen durch passive Immunisierung. Im Internet verfügbar unter: https://dgpi.de/sarscov2-prae-expositionsprophylaxe-mit-neutralisierenden-monoklonalen-antikoerpern/; abgerufen am 22.03.2022.
20. Paul-Ehrlich-Institut. Reduzierte Wirksamkeit von Ronapreve (Casirivimab/Imdevimab) bei Omikron-Variante. Im Internet verfügbar unter https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220114-reduzierte-wirksamkeit-ronapreve-omikron.html; abgerufen am 22.03.2022.
21. Martínez-Calle N et al. Kinetics of T-cell subset reconstitution following treatment with bendamustine and rituximab for low-grade lymphoproliferative disease: a population-based analysis. Br J Haematol 2019; 184: 957-968.
22. BfArM. Rote-Hand-Brief zu Levact® (Bendamustin) - erhöhte Mortalität in aktuellen klinischen Studien mit Bendamustin beobachtet. Im Internet verfügbar unter https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/rhb-levact.html; abgerufen am 22.03.2022.
23. U. S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Evusheld™. Im Internet verfügbar unter https://www.fda.gov/media/154701/download; abgerufen am 01.04.2022.
24. U. S. Food and Drug Administration. Evusheld™ Letter of Authorization. Im Internet verfügbar unter https://www.fda.gov/media/154704/download; abgerufen am 01.04.2022.
25. Drayson MT et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 1760-1772.

Prof. Dr. med. Klaus Fenchel
ärztlicher Leiter Onkologische Praxisklinik Hämatologie/Onkologie
und Gerinnungsstörungen, Saalfeld

hematooncology.com

hematooncology.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte.

In der Rubrik „Aus der Praxis“ diskutieren Experten aus Praxis und Klinik aktuelle onkologische Themen mit hoher Relevanz für den Praxisalltag der niedergelassenen Kollegen.

Die Plattform bietet darüber hinaus hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatoonkologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.

Ziel von hematooncology.com ist es, den Leser mit aktuellen Themen aus der Hämatoonkologie zu versorgen und dabei stets den Blick auf die Anwendbarkeit der neuen Erkenntnisse für die Arbeit am Patienten zu richten.

Impressum
medizinwelten-services GmbH
Deckerstr. 39, 70372 Stuttgart
Telefon: +49 711 217486-0
E-Mail: info@medizinwelten-services.com

hematooncology.com wird von mehreren Sponsoren unterstützt. Die Sponsoren werden für jeden Beitrag offengelegt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Sponsoren. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.

Mit freundlicher Unterstützung von

BeiGene

BeiGene Germany GmbH