

16. September 2020

Update zu Morbus Waldenström

Der Morbus (M.) Waldenström ist mit einer Inzidenz von 3,8/1.000.000 Einwohner und einem Anteil von bis zu 3% aller Non-Hodgkin-Lymphome eine seltene Entität. Die Erkrankung ist definiert als eine reife B-Zell-Neoplasie, bestehend aus Lymphozyten, Plasmazellen und plasmozytisch differenzierten Lymphozyten (Lymphoplasmozytisches Lymphom) mit einer Knochenmarkbeteiligung und einer IgM-Paraproteinämie (1). Extramedulläre Befälle von Lymphknoten, Milz, Leber und - sehr selten - anderen Organen werden in 15-30% der Fälle beobachtet. Prognostisch relevant sind die Höhe des Paraproteins (IgM > 7 g/dl), das Alter (≥ 65 Jahre), Zytopenien (Hb $\leq 11,5$ g/dl, Thrombozyten ≤ 100 /nl) und der Wert für b2-Mikroglobulin (> 3 mg/l). Das 5-Jahres-Überleben für Patienten mit niedrigem Risiko-Score (kein oder 1 Risikofaktor (RF), ≤ 65 Jahre) liegt bei 87%, während es in der Hochrisikogruppe (mehr als 2 RF) bei 36% liegt (2).

Bei ca. 90% der Patienten mit M. Waldenström kann eine Punktmutation im Myeloid differentiation primary response 88 Gen (MYD88) auf Chromosom 3p22.2 mit Austausch von Leucin gegen Prolin an Position 265 (L265P) nachgewiesen werden (3). Rund 30% der Patienten haben Mutationen im CXCR4-Gen. Der Nachweis einer MYD88-Mutation kann hilfreich sein für die diagnostische Einordnung und hat mittlerweile einen festen Stellenwert in der diagnostischen Abgrenzung eines M. Waldenström von anderen indolenten Lymphomen mit plasmozytischer Differenzierung.

MYD88 kodiert ein Protein im Signalweg des Toll-like-Rezeptors und des IL1-Rezeptors. MYD88 L265P ist eine Gain-of-function-Mutation, die zur spontanen Homodimerisierung von MYD88 und über BTK-Aktivierung zur konstitutiven NFkB-Aktivierung und somit zu einem Überlebensvorteil der Lymphomzellen führt. Dieser Pathomechanismus erklärt die Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren in der Therapie des M. Waldenström. Der MYD88-Mutationsstatus beeinflusst die Ergebnisse einer Therapie mit BTK-Inhibitoren (4).

Eine Untersuchung aus der Mayo Clinic, die auf dem diesjährigen ASCO-Kongress vorgestellt wurde, ging der Frage nach, ob die Prognose von MYD88^{WT}-Patienten, die nicht mit BTK-Inhibitoren behandelt wurden, ungünstiger ist (5). Hierzu wurde bei allen Patienten, bei denen in der Mayo Clinic zwischen 1996 und 2018 die Diagnose eines M. Waldenström gestellt worden war, mit einer allelspezifischen PCR mit einer Sensitivität von 1% eine MYD88-Mutationanalyse durchgeführt. Die Patienten wurden retrospektiv über eine mediane Beobachtungsdauer von 5,8 Jahren untersucht. Als Startpunkt des Beobachtungszeitraums war die Entwicklung einer symptomatischen Erkrankung definiert. Die 72 MYD88^{WT}-Patienten hatten einen niedrigeren Knochenmarkinfiltrationsgrad (40 vs. 60%) und niedrigere β 2-Mikroglobulinspiegel (3 μ g/ml vs. 3,9 μ g/ml) und waren seltener (18 vs. 42%) der IPSSWM-Hochrisiko-Gruppe zuzuordnen. Die Patienten der MYD88^{WT}-Kohorte hatten aber ein höheres Risiko für eine hochmaligne

Transformation (18 vs. 4%, OR: 5,8). Das Gesamtüberleben war bei MYD88^{MUT}- und MYD88^{WT}-Patienten vergleichbar. Möglicherweise wird also die Prognose für MYD88^{MUT}-Patienten erst mit einer Therapie günstiger, die einen BTK-Inhibitor enthält.

Sowohl beim ASCO als auch im Rahmen des EHA-Meetings wurden nach einer medianen Beobachtungszeit von 19,4 Monaten erste Ergebnisse der ASPEN-Studie, der bisher größten Phase-III-Studie zur Behandlung von Patienten mit M. Waldenström mit BTK-Inhibitoren, vorgestellt (6, 7). Es wurden Patienten mit unbehandeltem und refraktärem/rezidiertem M. Waldenström mit MYD88^{MUT} randomisiert einer Behandlung mit Ibrutinib (n=99) oder Zanubrutinib (n=102) zugeführt. Unbehandelte Patienten durften eingeschlossen werden, wenn sie nicht für eine Immun-Chemotherapie in Betracht kamen. Die Behandlungsgruppen waren bezüglich ihrer demographischen Merkmale weitestgehend ausgeglichen, in der Zanubrutinib-Gruppe gab es aber mehr Patienten, die älter als 75 Jahre waren (33,3 vs. 22,2%) und mehr Patienten mit einem Hb-Wert von < 11 g/dl (65,7 vs. 53,5%). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 19,4 Monaten erhielten noch 79% der Patienten die Studientherapie. Mehr Patienten in der Zanubrutinib-Gruppe hatten mind. eine sehr gute partielle Remission erreicht (VGPR: 28,4% vs. 19,2%). Dieses Ergebnis war nicht signifikant.

In der Zanubrutinib-Gruppe gab es weniger BTK-Inhibitor-typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Vorhofflimmern, Ergüsse, Diarrhoe, Ödeme, Blutungen, Muskelkrämpfe und Atemwegsinfekte, was auf die höhere Selektivität von Zanubrutinib zurückzuführen sein könnte. Außerdem wurden weniger therapiebedingte Behandlungsabbrüche und Todesfälle in der Zanubrutinib-Gruppe registriert. Insbesondere war die Rate der Patienten mit Vorhofflimmern (2 vs. 15,3%) und mit leichten und schweren Blutungen in der Zanubrutinib-Gruppe (36,6/5,9 vs. 42,9/9,2%) niedriger. Unter Zanubrutinib war die Neutropenie-Rate höher, die Zahl schwerer Infektionen, CTC Grad 3 oder höher, war aber nicht erhöht. Zusammenfassend zeigte sich mit Zanubrutinib im Vergleich mit Ibrutinib eine nicht signifikant höhere Ansprechrate aber ein günstigeres Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil. Zanubrutinib ist nicht zur Therapie des M. Waldenström zugelassen, stellt aber, wenn sich die bessere Verträglichkeit auch über einen längere Behandlungszeitraum bestätigen lässt, möglicherweise zukünftig eine Alternative zu Ibrutinib dar.

Eine Untersuchung der 28 Patienten der MYD88^{WT}-Kohorte der ASPEN-Studie zeigte nach einer medianen Beobachtungsdauer von 17,9 Monaten eine Gesamtansprechen von 80,8% mit einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 72,4% nach 12 Monaten (8). 2 Patienten hatten die Therapie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (AEs) und 6 Patienten wegen Krankheitsprogress abgebrochen. Die häufigsten AEs waren auch hier Diarrhoe, Anämie, Ergüsse, Fieber und obere Atemwegsinfekte. Vorhofflimmern wurde bei 1 Patienten und schwere Blutungen bei 2 Patienten beobachtet.

In einer weiteren Arbeit, die beim virtuellen ASCO vorgestellt wurde, wurde Zanubrutinib als Monotherapie bei Patienten mit therapienaivem (n=24) und rezidiertem/refraktärem (n=53) M. Waldenström eingesetzt (9). Nach einer Beobachtungszeit von 3 Jahren lag das progressionsfreie Überleben bei 81%, und 45% der Patienten hatten mind. eine VGPR erreicht. 73% der Patienten wurden nach 32,7 Monaten noch mit Zanubrutinib behandelt. 13% hatten die Therapie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, 10,4% wegen eines Krankheitsprogresses und 3,9% aus anderen Gründen abgebrochen. Es konnten die für BTK-Inhibitoren typischen unerwünschten

Arzneimittelwirkungen wie Neutropenie (18,2%), Blutungen (4%), Vorhofflimmern (5%) und Diarrhoen (3%) beobachtet werden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der Anteil der Patienten, die mind. eine VGPR erreichen, in der ASPEN-Studie mit zunehmender Beobachtungsdauer noch ansteigen wird.

Ein anderer Ansatz zur Therapie des M. Waldenström ist die Hemmung des NFκB-Pathways durch eine Blockade von IκBα mit Proteasom-Inhibitoren. Beim EHA wurde die Endauswertung einer Phase-I/II-Studie vorgestellt, die die Kombination von Ixazomib, Rituximab und Dexamethason (IRD) bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem M. Waldenström untersuchte (10). 60 zum Teil intensiv vorbehandelte (1-7 Vorbehandlungen) Patienten mit einem medianen Alter von 69 Jahren wurden eingeschlossen. 76% (n=45) der Patienten komplettierten die 8 vorgesehenen Therapiezyklen. Patienten, die mind. eine partielle Remission (PR) erreicht hatten, erhielten im Anschluss eine Erhaltungstherapie mit Rituximab s.c. über einen Zeitraum von 24 Monaten. Mit einem Gesamtansprechen von 71% waren die mediane Ansprechdauer und das mediane PFS nach 24 Monaten noch nicht erreicht. Bereits nach 2 Therapiezyklen war eine deutliche Besserung der Hb-Werte und Absinken des IgM-Spiegels zu verzeichnen, die Ansprechtiefe nahm mit der Therapiedauer zu. Die Lebensqualität der Patienten besserte sich durch die Therapie signifikant, allerdings entwickelten 13 Patienten eine neue periphere Polyneuropathie. Die Therapie mit IRD war gut durchführbar und hatte ein akzeptables Nebenwirkungsprofil. Möglicherweise kommt IRD als Backbone für die Kombination mit BTK-Inhibitoren, Venetoclax oder Daratumumab in zukünftigen Studien in Betracht.



Dr. med. Holger Hauspurg

Fachärzte Dres. Tiemann & Schulte Partnerschaft
Institut für Hämatopathologie
Fangdieckstraße 75 B
22547 Hamburg

Tel.: 040/707085-227

E-Mail: hauspurg@hp-hamburg.de

Literatur:

(1) Cooper N et al. Rev. 4th ed 2017 IARC Press Lyon, France 232-35.

(2) Morel P et al. Blood 2009;113:4163-4170.

(3) Treon SP et al. N Engl J Med 2012;367:826-833.

(4) Treon SP et al. N Engl J Med 2015;372:1430-1440.

(5) Zanwar S et al. ASCO 2020, Abstract 8550.

(6) Tam CS et al. ASCO 2020, Abstract 8007.

(7) Dimopoulos M et al. EHA 2020, Abstract S225

(8) Garcia-Sanz R et al. Abstract e20056.

(9) Tam CS et al. ASCO 2020, Abstract 8051.

(10) Kersten MJ et al. EHA 2020, Abstract S226.