



Chronische lymphatische Leukämie
CLL

Jörg Halter
Hämatologie
Universitätsspital Basel

WORLD LYMPHOMA AWARENESS DAY



18.09.2021 09.50 – 14.45 Uhr

wir informieren, sensibilisieren, beraten, begleiten, vernetzen!



WLAD 2021

**LIVE-
WEBINAR**

Vorträge und Workshops

Moderation: Marianne Erdin

Prof. Dr. med. Stephan Dirnhöfer

Prof. Dr. med. Urban Novak

Dr. med. Michèle Voegeli

PD Dr. med. Jörg Halter

Prof. Dr. med. Andreas Lohri

Prof. Dr. med. Christoph Mamot

Prof. Dr. med. Emmanuela Guenova PhD

PD Dr. med. Christoph Berger

Dr. med. Christiane Jenemann

Prof. Dr. med. Claudia Witt

Claudia Russo

Das Programm richtet sich an
Erwachsene mit Lymphomen,
Angehörige und Interessierte!



CLL - Epidemiologie

Häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa

Pro Jahr ca.

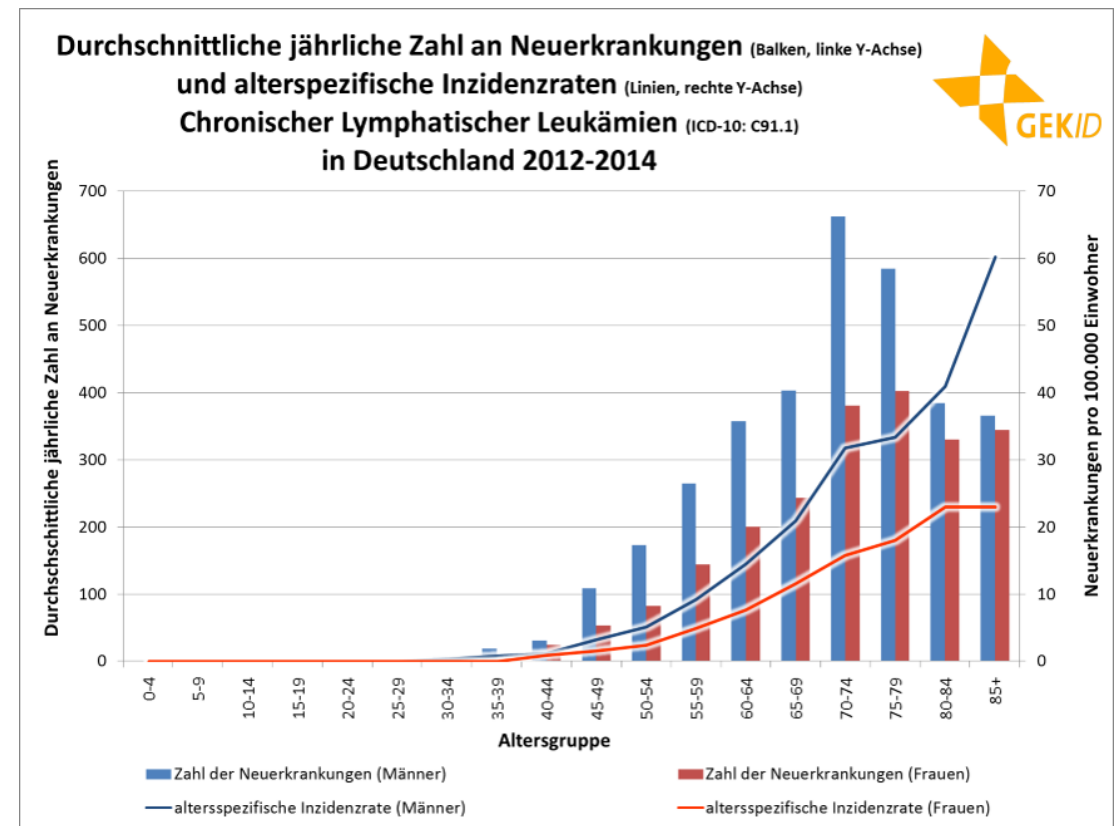
5-6/100'000 Männer

2.5-4/100'000 Frauen

→ mehr Männer betroffen (1.7:1)

Mittleres Erkrankungsalter 70-75 Jahre

→ grosse Spannweite



Legende:

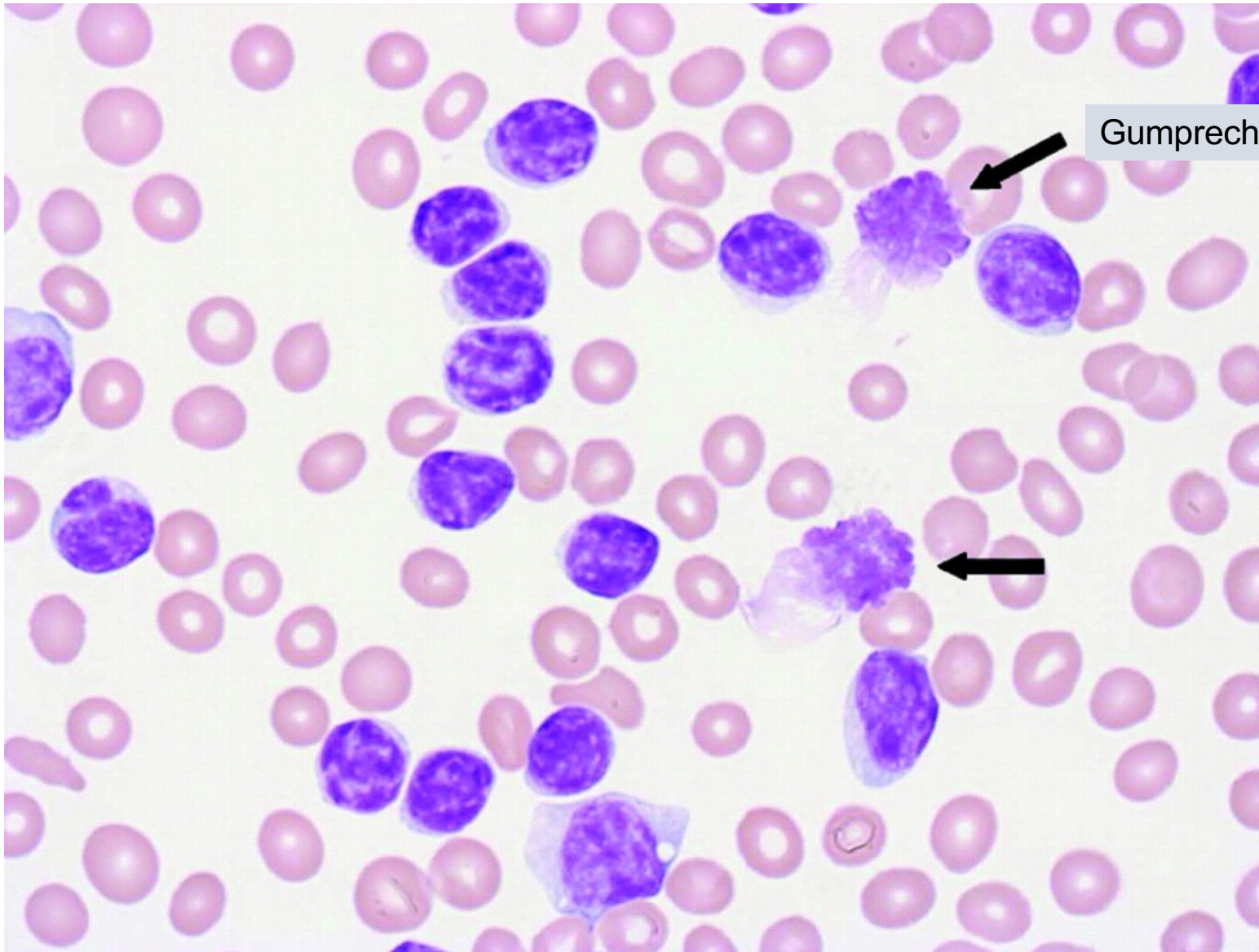
Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

CLL Charakteristika

- Sehr heterogen (klinisch, biologisch)
- Reifzellige B-Zell-Neoplasie mit (CLL) / ohne (SLL, <10%) Ausschwemmung ins periphere Blut
- Funktionell inkompetente klonale B-Zellen

- Zellen vermehren sich mehr und leben länger
- Zahlreiche genetische Veränderungen und Unterschiede in Signalübertragungswegen → lassen sich therapeutisch nutzen (Blockade/Deblockade)

- Risikofaktoren:
 - Exposition an organische Lösungsmittel (Benzol), sonst keine klare Assoziation mit Umweltfaktoren
 - Genetische Veranlagung?



Gumprecht'sche Schollen

CLL Charakteristika

Vermehrung von Lymphozyten in Blut, Lymphknoten, Milz und Knochenmark

- abnorme Lymphozyten, welche normale Aufgabe nicht mehr erfüllen
- Wachstum von Lymphknoten und andere Organe wie Leber und Milz
- Akkumulation führt zu:
 - Verminderung der Produktion von gesunden Blutzellen (rote Blutkörperchen, weisse Abwehrzellen, Blutplättchen)
 - Funktionseinschränkung des Immunsystems

Langsam fortschreitende / sich entwickelnde Krankheit

- Meist keine oder nur geringe Probleme in Frühstadien
- z.T. nie behandlungsbedürftig oder erst nach vielen Jahren (frühe Behandlung ohne Vorteil)
- Diagnose häufig Zufallsbefund wegen Blutuntersuchung aus anderen Gründen

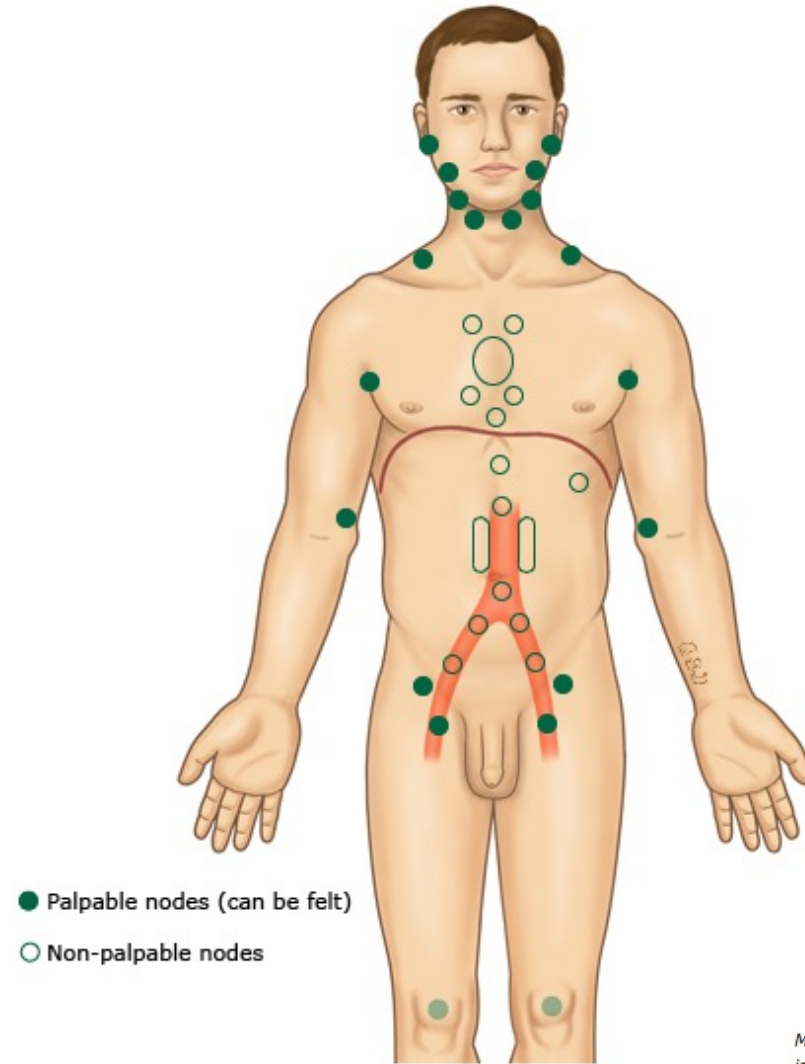
Symptome/Beschwerden durch CLL

Zum Zeitpunkt Diagnose meiste Patienten ohne Symptome oder Zeichen der CLL

Häufigste Symptome:

- Schmerzlose Lymphknotenvergrößerung (Hals, Achselhöhle, Leisten)
- Nur bei 5-10% finden sich bei Erstdiagnose:
 - Müdigkeit mit Einschränkung im Alltag/Beruf
 - Ungewollter Gewichtsverlust $\geq 10\%$ Körpergewicht in letzten 6 Monaten
 - Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mit oder ohne Infekte
 - Nachtschweiß

Lymphknotenstationen



Modified from: Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104:1258.

Staging (Stadieneinteilung) der CLL

Krankheitsverlauf individuell extrem variabel, Dauer 2 – 20+ Jahre

Abschätzung Prognose:

- Staging (Standortbestimmung) nach RAI oder BINET
 - Basis: Blutwerte und körperlicher Untersuchung (Lymphknoten, Milz, Leber)
 - Resultat: Krankheitsausdehnung im Körper → erlaubt Abschätzung wie schnell oder langsam der weitere Krankheitsverlauf sein wird
- **Abschätzung Zeitpunkt Therapiebeginn**

Prädiktive Marker:

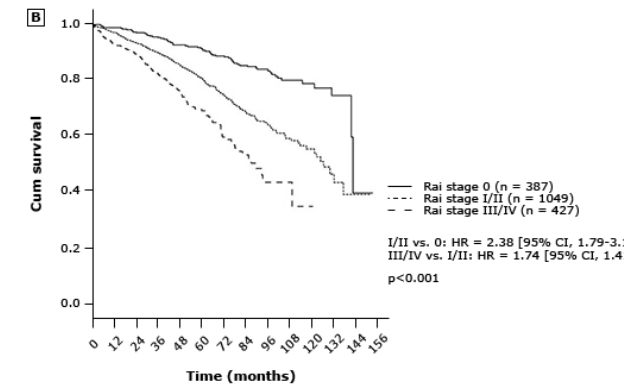
- Erlauben Vorhersage, mit welcher Wahrscheinlichkeit die CLL auf eine bestimmte Behandlung ansprechen wird
- **Therapiewahl**

Staging Systeme: Rai oder Binet

RAI

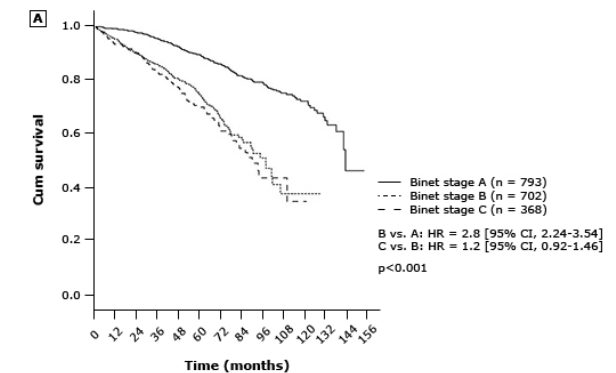
Risiko	Stadium	Kriterien
low	0	Lymphozytose in PB od. KM
intermediate	I	Lymphozytose + <i>Lymphadenopathie</i>
	II	Lymphozytose + <i>Hepato- od. Splenomegalie +/- Lymphadenopathie</i>
high	III	Lymphozytose + <i>Anämie (<11g/dl) +/- Hepatosplenomegalie od. Lymphadenopathie</i>
	IV	Lymphozytose + <i>Thrombopenie (<100'000/ul) +/- Anämie, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie</i>

Prognost. Bedeutung bleibt, aber Lebenserwartung mit neuen Therapien heute deutlich besser!



BINET

Stadium	Kriterien
A	≤ 2 Lymphknotenstationen* mit Lymphadenopathie
B	≥ 3 Lymphknotenstationen mit Lymphadenopathie
C	Anämie (<10g/dl) oder Thrombopenie (<100'000/ul)



*"Lymphknotenstationen": zervikal, axillär, inguino-femoral, Milz, Leber

Prädiktive Marker

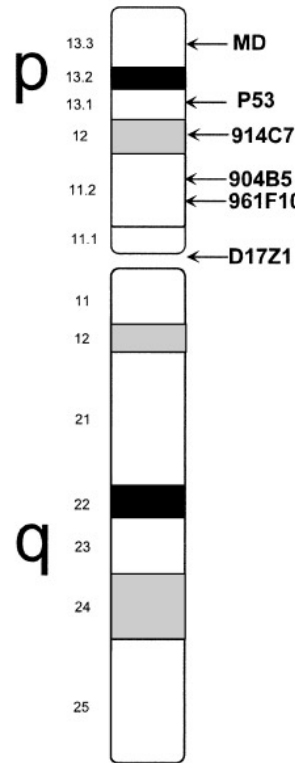
→ Mitentscheidend für Therapiewahl

Genetische und molekulare Untersuchungen

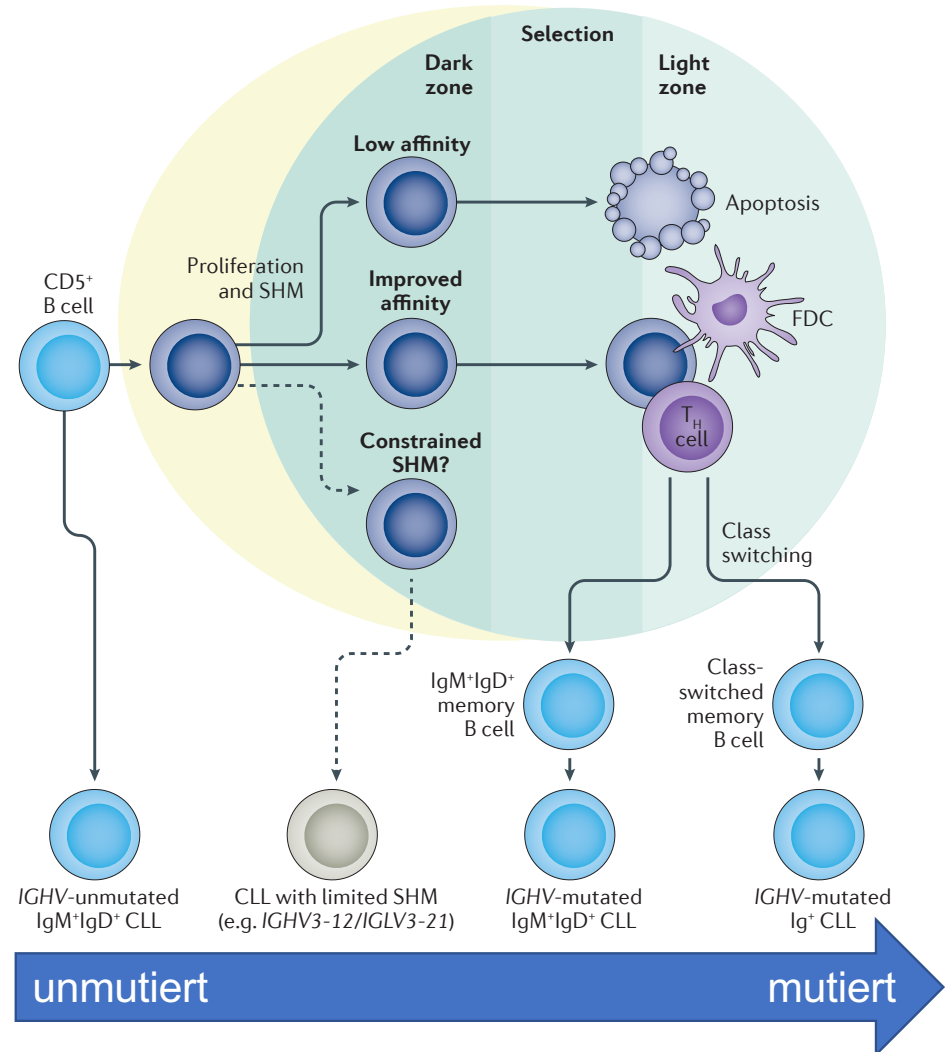
- Zytogenetik:
 - fehlende Chromosomenteile: **del(17p)**, **del(11q)**, **del(13q)**, Trisomie 12
- Molekular:
 - **TP53 Mutation**
 - **IGHV Mutationsstatus**

fett: wichtigste krankheitsassoziierte Marker für Therapiewahl

Del(17p), TP53, IGHV



Soenen V et al. Blood 1998;91:1008



Kipps TJ et al. Nat Rev Dis Primers 2017;3:1

Wer sollte behandelt werden?

- Viele CLL-Patienten benötigen über Jahre oder gar nie keine Behandlung
 - Frühtherapie ohne Symptome bringt keinen Vorteil bezüglich Prognose
 - In der Regel kann keine Heilung der CLL erreicht werden
- Grund, Behandlung zu starten: CLL verursacht Komplikationen

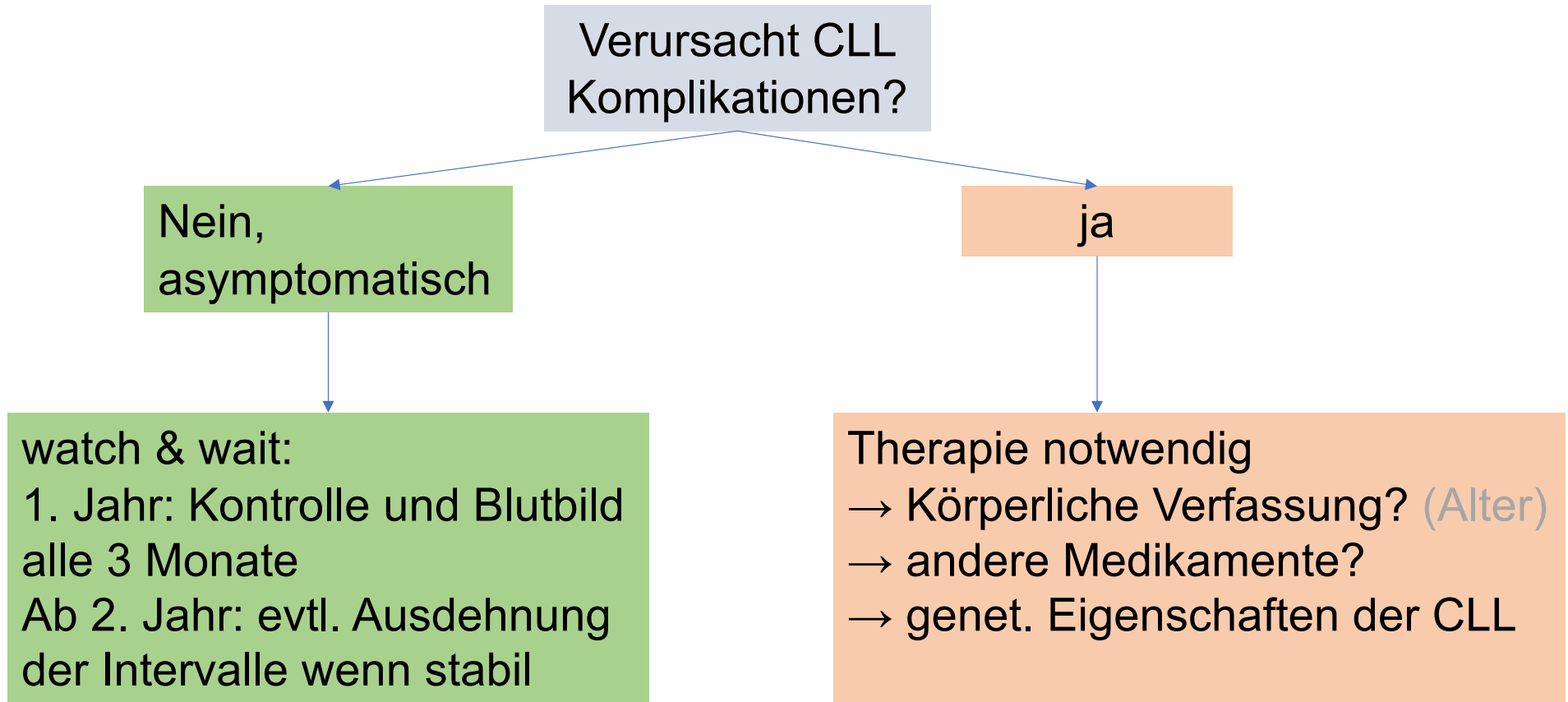
Start Behandlung bei:

- Verminderung von normale weissen Blutkörperchen (Neutrophilen)
 - Infektneigung
- Ausgeprägte Vergrößerung von Lymphknoten oder Milz
- Zunahme der Lymphozytenzahl (Lymphozytenverdoppelungszeit < 6 Monate v.a. ab Lymphozyten >30G/L oder Zunahme >50% über 2 Monate)
- Ausbreitung der CLL in andere Organe (Haut, Niere, Lunge, Wirbelsäule etc.)

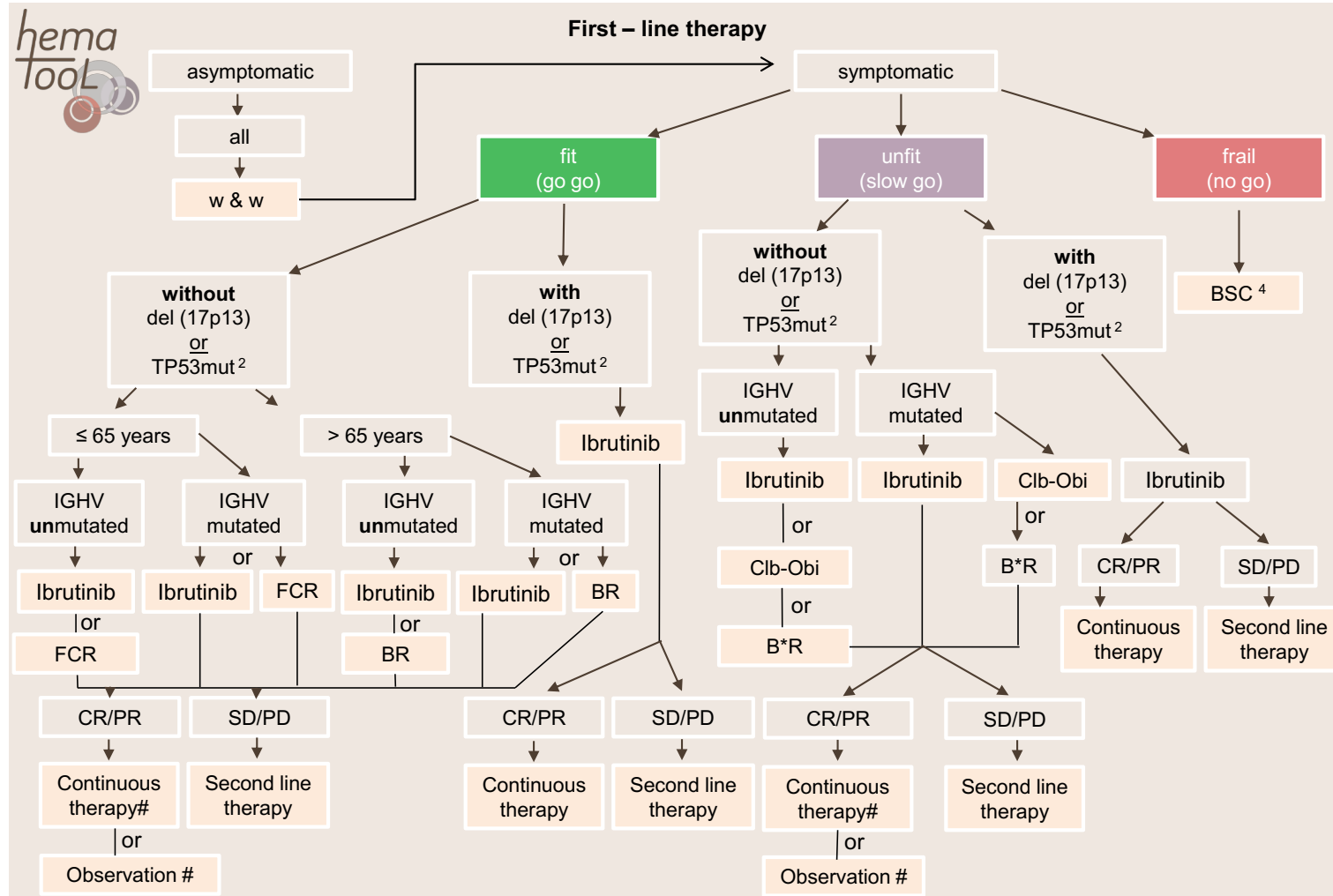
- Krankheitsbedingte Beschwerden wie
 - Schwere Müdigkeit/Abgeschlagenheit
 - Nachtschweiss ≥ 1 Monat
 - Ungewollter Gewichtsverlust $\geq 10\%$
 - Fieber

- Autoimmunhämolytische Anämie (Immunsystem zerstört rote Blutkörperchen)
- Immunthrombozytopenie (Immunsystem zerstört Blutplättchen)
- ohne genügende Antwort auf übliche Therapie

Erstlinienbehandlung

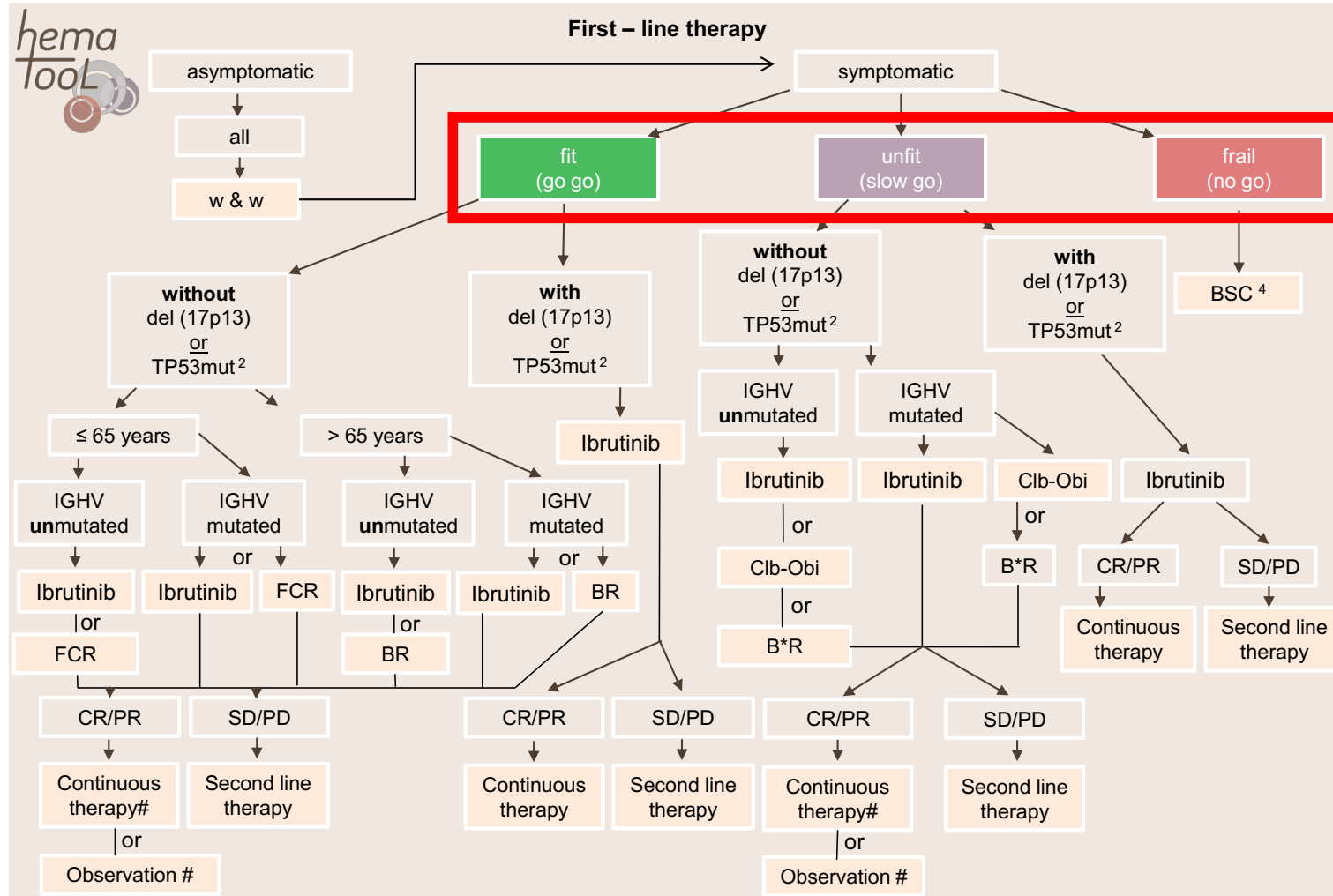


Erstlinientherapie (USB 05/21)



Legend:
 w & w – watch & wait, B - bendamustin, BSC - best supportive care, C - cyclophosphamid, Clb - chlorambucil, F - fludarabin, Obi - obinutuzumab, Ofa - ofatumumab, R - rituximab, CR - complete remission, PD - progress, PR – partial remission, SD – stable disease. *Dosage reduction of bendamustin to 70mg/m² (day 1+2) in patients with reduced performance status (slow go); #continuous therapy with ibrutinib, observation with chemotherapy

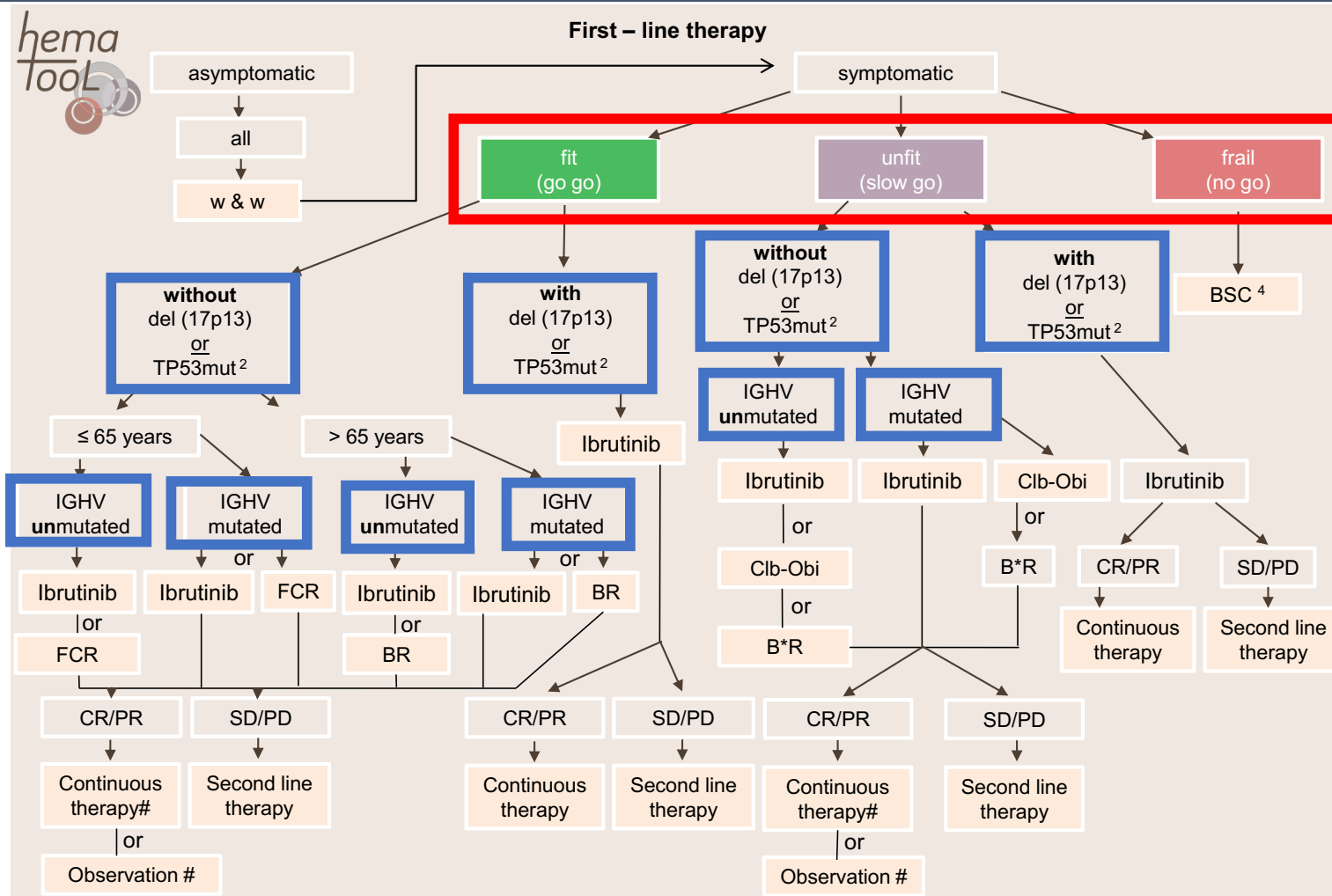
Erstlinientherapie (USB 05/21)



Therapietoleranz
Therapieintensität

Legend:
w & w – watch & wait, B - bendamustin, BSC - best supportive care, C - cyclophosphamid, Clb - chlorambucil, F - fludarabin, Obi - obinutuzumab, Ofa - ofatumumab, R - rituximab, CR - complete remission, PD - progress, PR – partial remission, SD – stable disease. *Dosage reduction of bendamustin to 70mg/m² (day 1+2) in patients with reduced performance status (slow go); #continuous therapy with ibrutinib, observation with chemotherapy

Erstlinientherapie (USB 05/21)

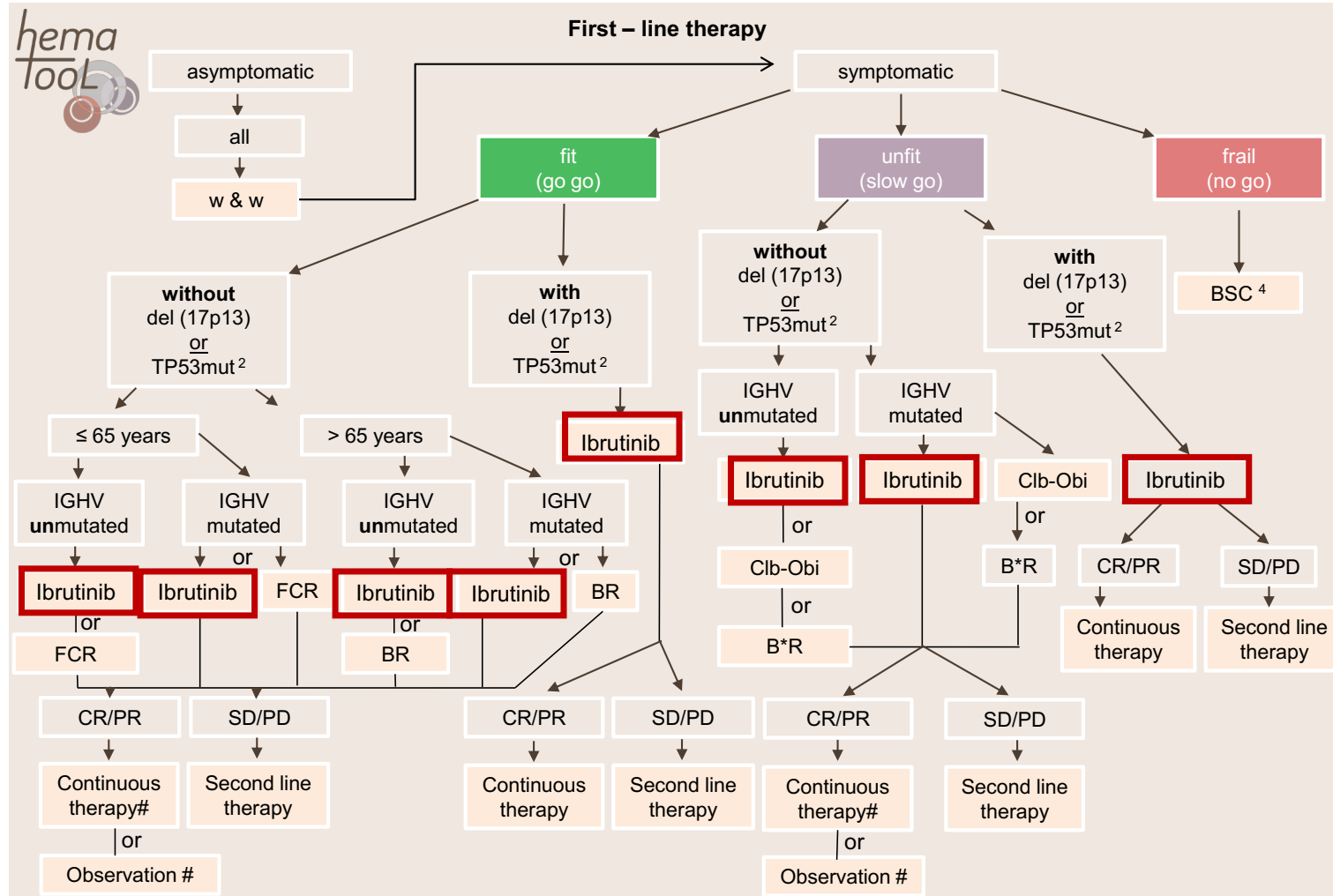


Therapietoleranz
Therapieintensität

Genetik CLL

Legend:
w & w – watch & wait, B - bendamustin, BSC - best supportive care, C - cyclophosphamid, Clb - chlorambucil, F - fludarabin, Obi - obinutuzumab, Ofa - ofatumumab, R - rituximab, CR - complete remission, PD - progress, PR – partial remission, SD – stable disease. *Dosage reduction of bendamustin to 70mg/m² (day 1+2) in patients with reduced performance status (slow go); #continuous therapy with ibrutinib, observation with chemotherapy

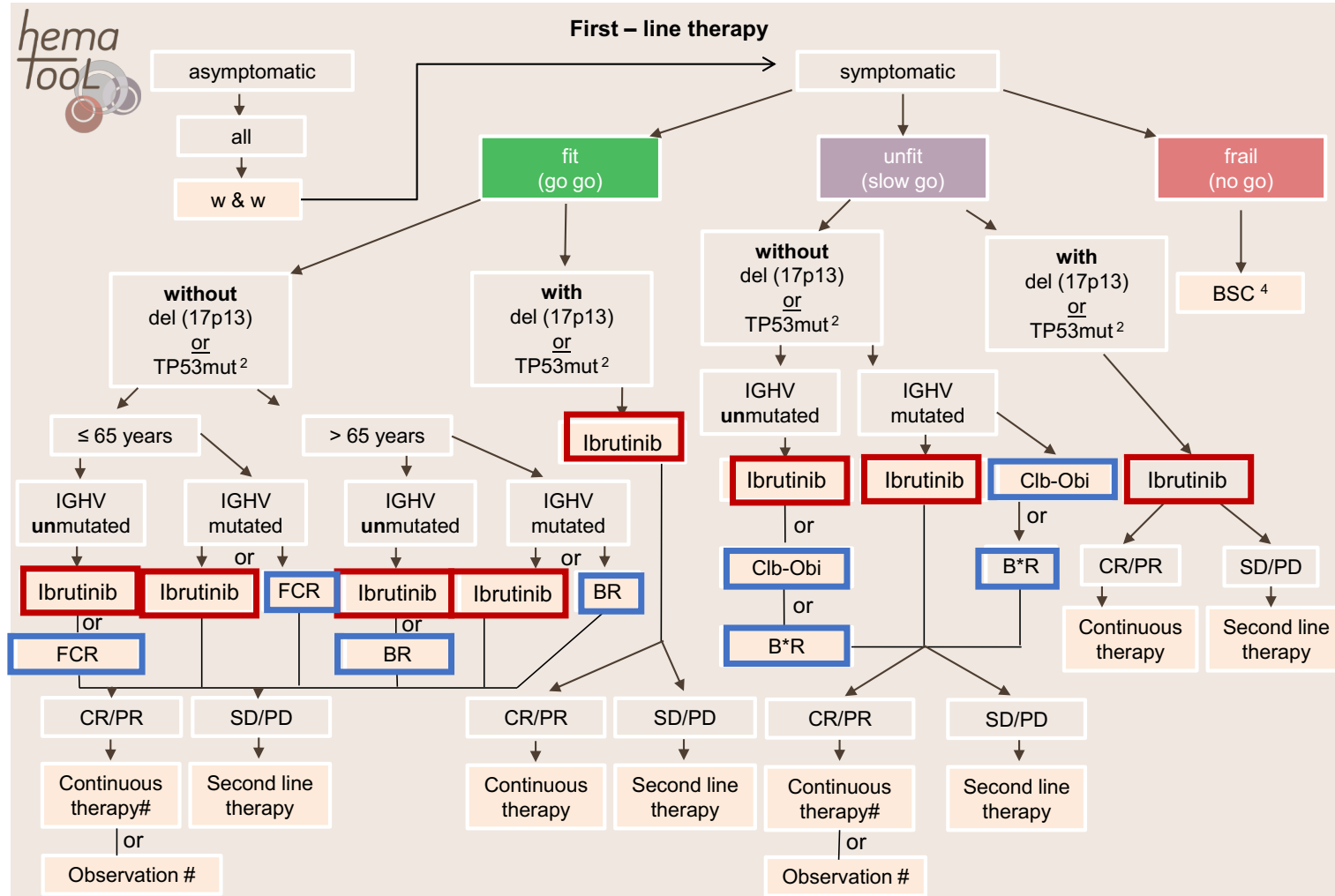
Erstlinientherapie (USB 05/21)



Ibrutinib
IMBRUVICA®

Legend:
w & w – watch & wait, B - bendamustin, BSC - best supportive care, C - cyclophosphamid, Clb - chlorambucil, F - fludarabin, Obi - obinutuzumab, Ofa - ofatumumab, R - rituximab, CR - complete remission, PD - progress, PR – partial remission, SD – stable disease. *Dosage reduction of bendamustin to 70mg/m² (day 1+2) in patients with reduced performance status (slow go); #continuous therapy with ibrutinib, observation with chemotherapy

Erstlinientherapie (USB 05/21)



Ibrutinib
IMBRUVICA®

Immun-
Chemotherapie
Antikörper + X
Rituximab
(Mabthera®,
Rixathon®,
Truxima®)
Obinutuzumab
(Gazyvaro®)

Legend:
w & w – watch & wait, B - bendamustin, BSC - best supportive care, C - cyclophosphamid, Clb - chlorambucil, F - fludarabin, Obi - obinutuzumab, Ofa - ofatumumab, R - rituximab, CR - complete remission, PD - progress, PR – partial remission, SD – stable disease. *Dosage reduction of bendamustin to 70mg/m² (day 1+2) in patients with reduced performance status (slow go); #continuous therapy with ibrutinib, observation with chemotherapy

CLL17

A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-III TRIAL OF **IBRUTINIB** VERSUS **VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB** VERSUS **IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX** FOR PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

Patients with previously untreated CLL
 Incl. fit and unfit patients
 Incl. patients with del17p/TP53 mut

1:1:1 Randomization
 Stratification according to
 fitness, del17p/TP53, IGHV



Ibrutinib



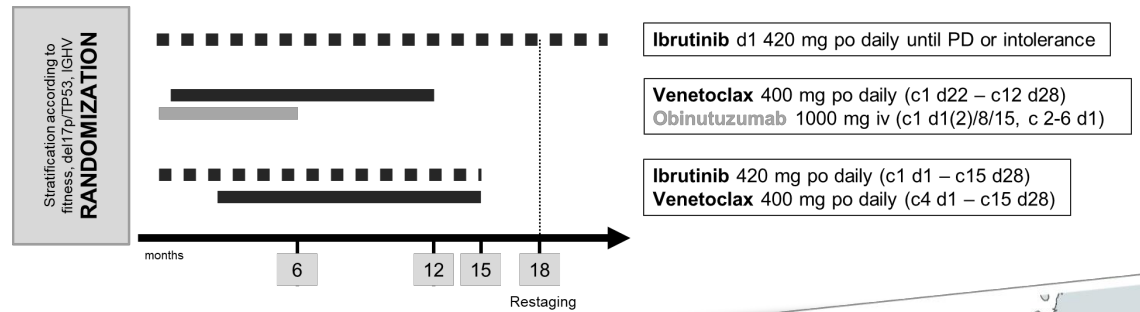
**Venetoclax
Obinutuzumab**



**Venetoclax
Ibrutinib**

897 patients
 Primary endpoint:
Progression-free survival

TREATMENT SCHEDULE



TIMELINES

Start of recruitment	Q1/2021
Expected end of recruitment	Q4/2023
End of study	Q1/2027



Zweitlinientherapie: wann?

Intoleranz/Nebenwirkungen der Erstlinientherapie

Bsp: Imbruvica-Unverträglichkeit

Mögliche Massnahmen vor Wechsel:

- Dosisreduktion
- Symptomatische Therapie
 - Paracetamol gegen Muskel-/Gelenk- oder Kopfschmerzen
 - Loperamid gegen Durchfall
 - Blutdrucksenker

evtl. Wechsel auf anderen BTK-Inhibitor (Acalabrutinib) oder Venetoclax

Zweitlinientherapie: wann?

Rückfall (Rezidiv) oder Progression

- Zunahme der Lymphozytenzahl
- Wachstum von Lymphknoten, Milz oder zunehmende Verminderung der Blutwerte
- Transformation in aggressiveres Stadium (Richter-Syndrom)

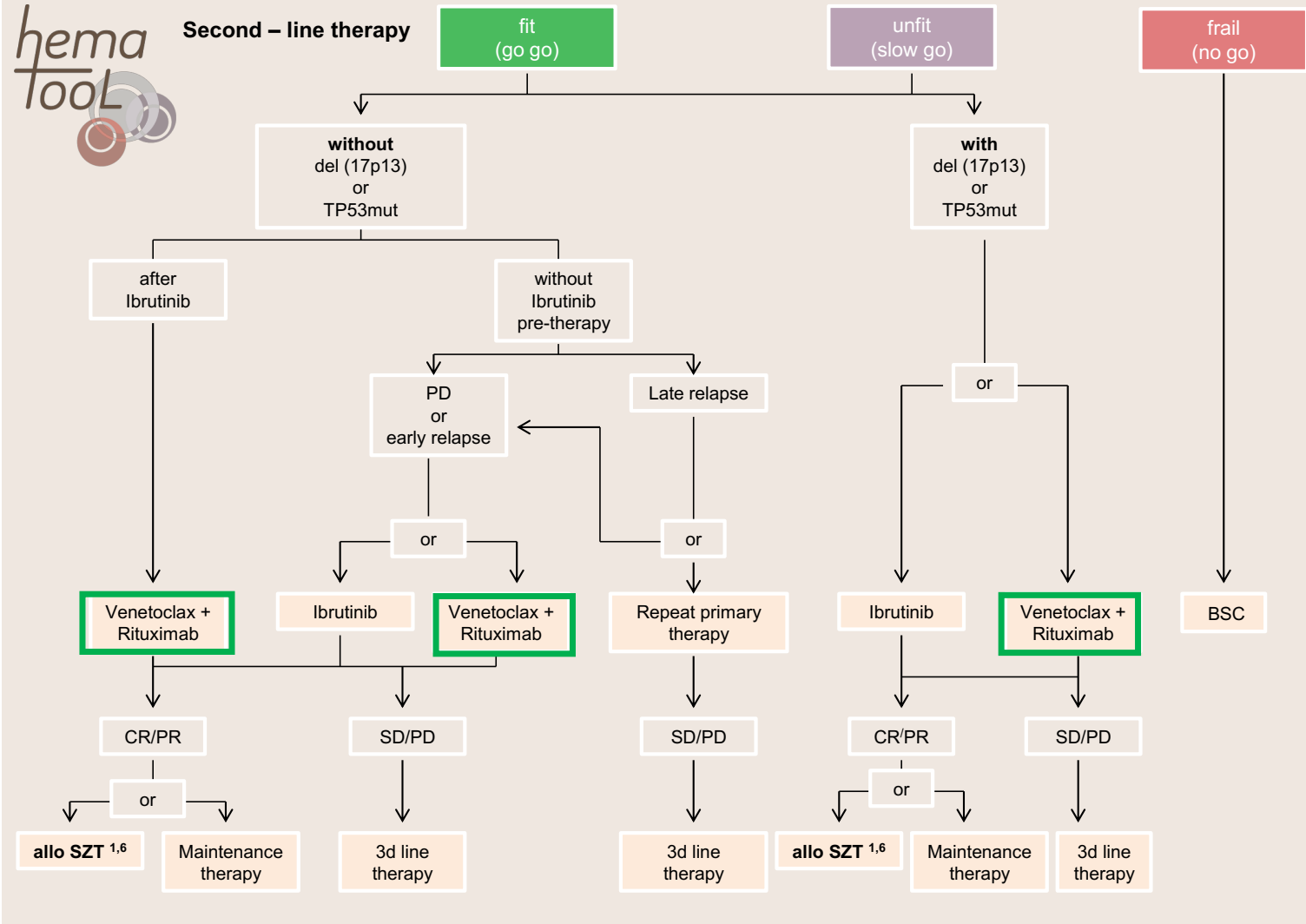
→ falls noch unter Therapie: evtl. Fortsetzung solange noch wirksam – engere Kontrollen abhängig von Krankheitsentwicklung

→ Zweitlinientherapie

Zweitlinientherapie (USB 05/21)



Second - line therapy



Legend: PD – progress, SD – stable disease, CR – complete remission, PR – partial remission, early relapse – within 2-3 years, late relapse – after 2-3 years, allo SZT – allogeneic stem cell transplantation, BSC – Best Supportive Care

Therapietoleranz
Therapieintensität

Genetik CLL

Vorbehandlung?

Abstand zu letzter
Therapie?

Venetoclax
(Venclyxto®)
+
Antikörper

Medikamentöse Behandlung der fortgeschrittenen oder symptomatischen CLL

Zielgerichtete Therapie / targeted therapy

Meistens erste Wahl – Medikamente beeinflussen spezifische Typen von Tumorzellen

- BTK Inhibitoren:
 - Ibrutinib, Acalabrutinib
- BCL-2 Inhibitor
 - Venetoclax
- PI3K Inhibitoren
 - Idelalisib
 - Duvelisib

Alles Tabletten

Evtl. Kombination mit Immuntherapie ?

Jedes Medikament mit anderem Nebenwirkungsprofil

Medikamentöse Behandlung der fortgeschrittenen oder symptomatischen CLL

Chemoimmuntherapie: Mögliche Erstlinienbehandlung falls CLL gewisse genetische Charakteristika aufweist

Kombination von:

- Chemotherapie
 - Substanzen, welche das Wachstum von Tumorzellen verlangsamen oder stoppen
 - Wirken auf Zellen, welche sich teilen und vermehren – Knochenmark, Haarwurzeln, Magendarm
- Fludarabin
- Cyclophosphamid
- Bendamustin
- Chlorambucil

Infusion oder Tabletten je nach Medikament

Therapiedauer definiert, danach therapiefreie Periode bis zum erneuten Fortschreiten der CLL

Ibrutinib



Filmtabletten, 1xtägliche Einnahme mit Wasser
nicht auf vollkommen nüchternen Magen

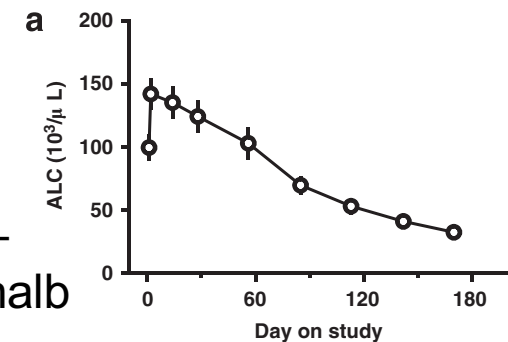
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten vor Therapiebeginn prüfen

Erhöht Blutungsneigung (Verminderung der Plättchenfunktion) → 3-7 Tage vor
und nach chirurg. Eingriff absetzen

Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, andere Rhythmusstörungen)
Hoher Blutdruck

Bei Therapiebeginn innerhalb von 24h Anstieg (!) der Lymphozytenzahl –
Spitzenwert nach 1-2Montaen, dann langsames Sinken der Werte innerhalb
von ca. 6-8 Monaten

Optimale Therapiedauer? In der Regel Dauertherapie bis CLL progredient
oder nicht-akzeptable Nebenwirkungen



Venetoclax



Filmtablette, 1x tägliche Einnahme

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten – evtl. Dosis anpassen

Therapie langsam einschleichen um schnellen massiven Zellerfall zu verhindern (Tumorlyse-Syndrom)

Nebenwirkungen

Blutbildveränderungen: Verminderung der gesunden weissen Blutkörperchen (Neutrophile Granulozyten) ->> Infektgefahr

In CH nicht zugelassen für Erstlinientherapie, dennoch evaluieren, va. Begleiterkrankungen (Blutungsneigung, Herzkrankheiten) oder Unverträglichkeit mit Medikamenten (Blutverdünner)

In der Regel kombiniert mit Antikörperinfusion
– Therapiedauer 12 Mte (bei Erstlinientherapie)

Woche	Tagesdosis Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Immunchemotherapie

Antikörperinfusion + Chemotherapeutikum
(evtl. in Zukunft vermehrt auch subcutan)

Immuntherapie

- Antikörperpräparate – zielen gegen spezifische Oberflächeneigenschaften auf Zellen (Tumorzellen): Rituximab, Obinutuzumab, Ofatumumab
- Alle als Infusion verabreicht – zielen gegen B-Lymphozyten
- Wenn als Erstlinientherapie verabreicht dann in Kombination mit einem oder mehreren Chemotherapeutika

Nebenwirkungen:

- Infusionsreaktionen (1.Gabe)
- Hepatitis B-Reaktivierung (ohne Prophylaxe)
- Infekte

Acalabrutinib



Ähnliche Wirksamkeit wie Ibrutinib
Insgesamt weniger Nebenwirkungen

Zulassung CH:

CLL (Monotherapie)

Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation:

- die 65 Jahre und älter sind ODER
- die 18-64 Jahre sind und Begleiterkrankungen haben

2L+ CLL (Monotherapie)

Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.

Acalabrutinib wird jedoch nicht bei Patienten vergütet, bei denen unter Ibrutinib eine Krankheitsprogression auftrat.

Therapie von rezidivierender oder refraktärer CLL

Meiste CLL-Patienten sprechen auf Erstlinientherapie an
Selbst wenn komplette Remission kommt es im Verlauf oft zu Rückfällen (Rezidiv)
oder die CLL spricht nicht genügend auf die Therapie an (refraktär)

Optionen:

Zielgerichtete Therapien (targeted therapy)

Wechsel auf andere Substanz:

- Ibrutinib – Venetoclax – Acalabrutinib
- Idelalisib (Zydelig)
- Duvelisib
- Evtl. Kombination mit Immunotherapie

Chemoimmunotherapie selten(er) indiziert

Blutstammzelltransplantation für junge Patienten mit aggressiver Krankheit

Behandlung von CLL-Komplikationen

Häufigste Komplikationen:

– Verminderte Blutwerte

Anämie

Häufig → verminderte Sauerstofftransportkapazität: Müdigkeit, Schwäche, evtl. Brustschmerzen
Evtl. Notwendigkeit für Bluttransfusionen

Tiefe Blutplättchen (Thrombozytopenie)

vermehrten Verbrauch und/oder verminderte Produktion
Blutungsgefahr, wenn eine bestimmte Schwelle unterschritten wird,
Evtl. Transfusionen, evtl. Cortisonpräparate
evtl. zusätzliche Beeinträchtigung der Plättchenfunktion

– Unter-/Fehlfunktion des Immunsystems (durch CLL oder Therapie)

Infekte

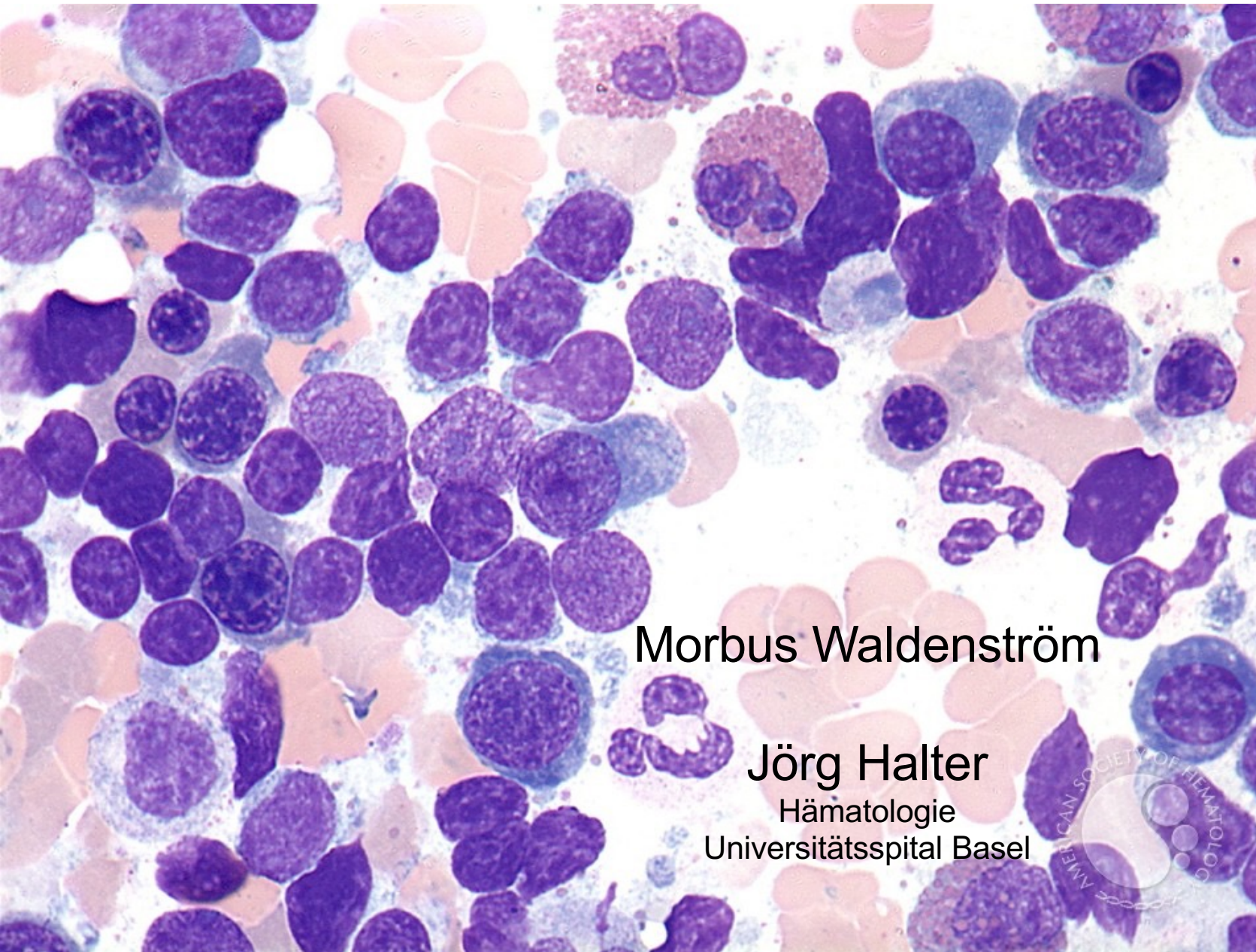
v.a. obere Luftwegen, Nasennebenhölen, Bronchien → Rauchstopp hilfreich!

Impfungen à jour

Antibiotika

Antikörper-Infusionen (Immunglobuline IVIG) → vermindern bei tiefen eigenen Ig Anfälligkeit für
mildere Infekte

Therapiebedingter Abfall der weissen Blutkörperchen (evtl. Medikamente um gesunde weisse
Blutkörperchen zu fördern, GCSF)



Morbus Waldenström

Jörg Halter
Hämatologie
Universitätsspital Basel



WORLD LYMPHOMA AWARENESS DAY



18.09.2021 09.50 – 14.45 Uhr

wir informieren, sensibilisieren, beraten, begleiten, vernetzen!



WLAD 2021
**LIVE-
WEBINAR**

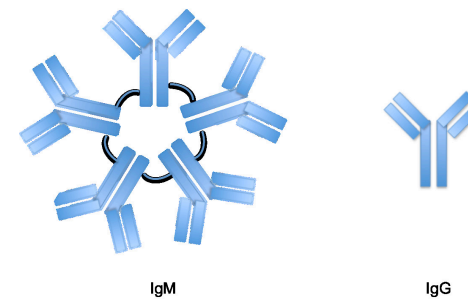
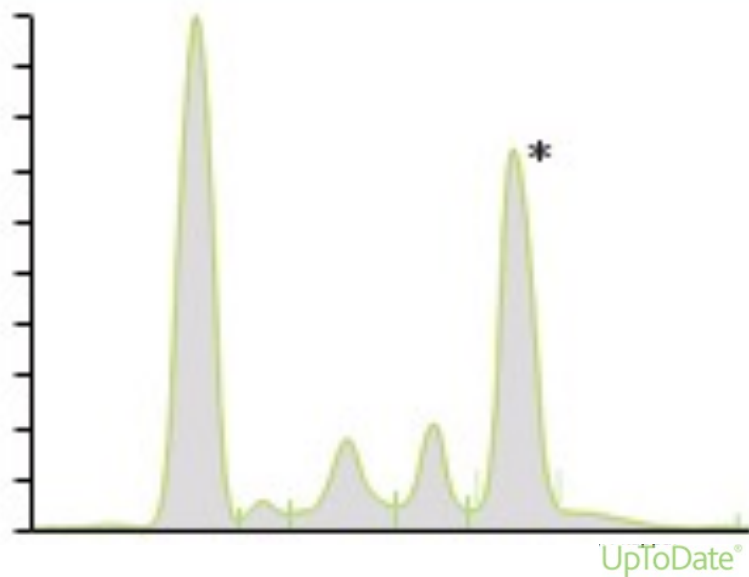
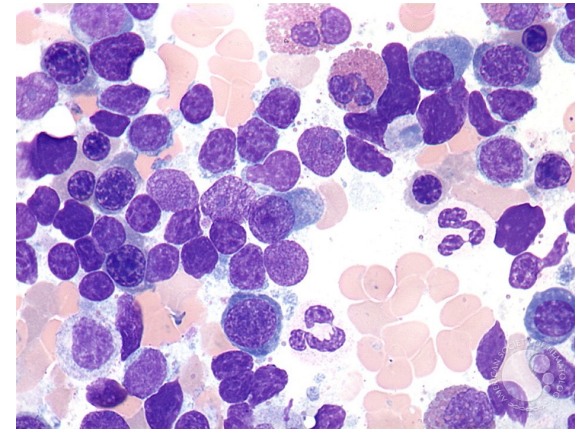
Vorträge und Workshops

- Moderation: Marianne Erdin
Prof. Dr. med. Stephan Dirnhofer
Prof. Dr. med. Urban Novak
Dr. med. Michèle Voegeli
PD Dr. med. Jörg Halter
Prof. Dr. med. Andreas Lohri
Prof. Dr. med. Christoph Mamot
Prof. Dr. med. Emmanuela Guenova PhD
PD Dr. med. Christoph Berger
Dr. med. Christiane Jenemann
Prof. Dr. med. Claudia Witt
Claudia Russo

Das Programm richtet sich an Erwachsene mit Lymphomen, Angehörige und Interessierte!

Einleitung

Lymphoplasmozytisches Lymphom in
Knochenmark +/- ausserhalb Knochenmark
+
IgM Paraprotein im Blut



klonale B-Zellen

Einleitung

Symptome durch:

Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark

+

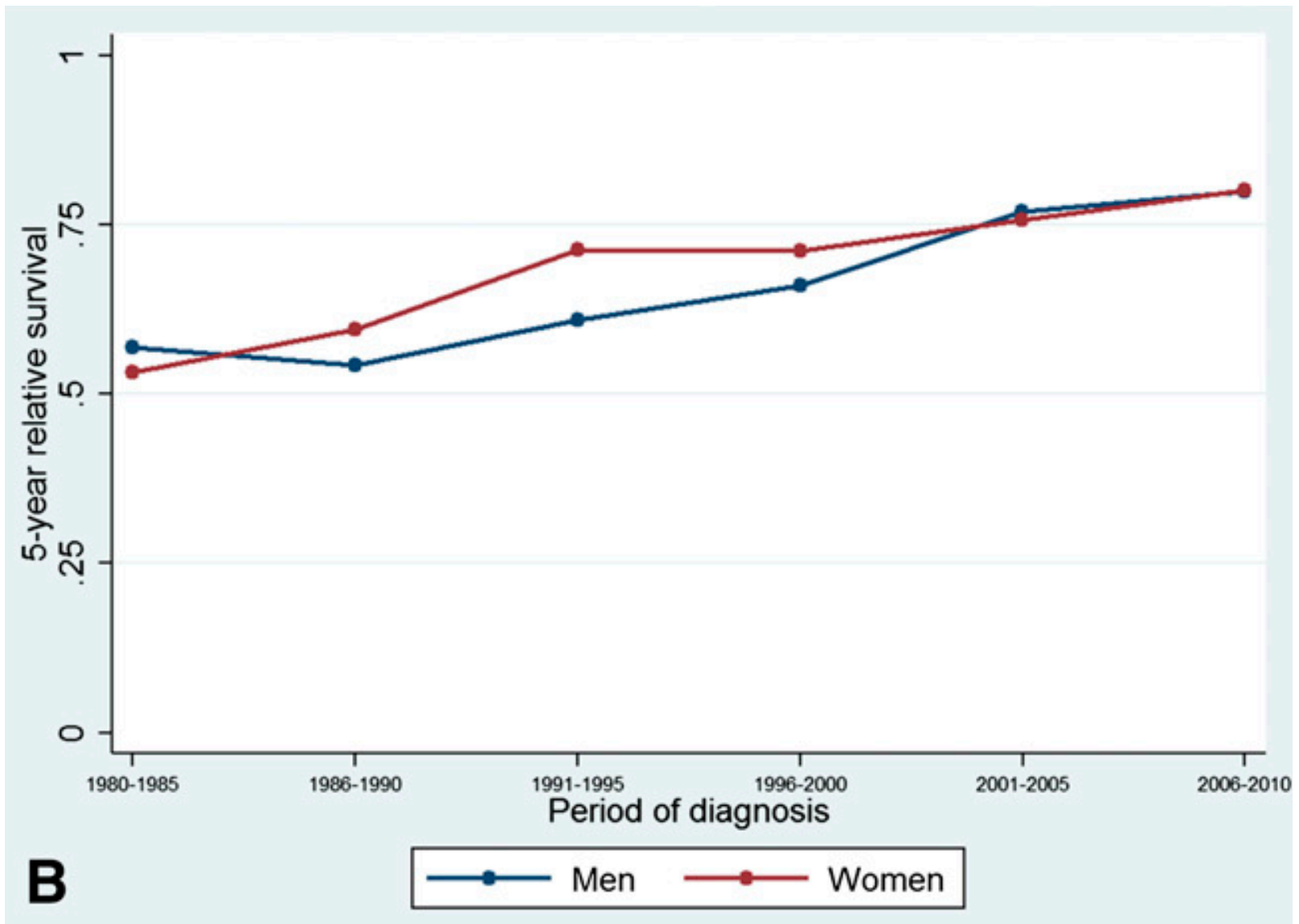
zuviel Eiweiss (IgM) im Blut

Seltene Erkrankung:

Pro Jahr: 3.4/1'000'000 Männer und 1.7/1'000'000 Frauen

Langsamer, chronischer Verlauf

Prognose hat sich im Verlauf der letzten Dekaden ständig verbessert



Krankheitsentstehung

Ursache

- Unklar
- Gehäuft bei cronischer Immunstimulation (Hepatitis C, HIV, Autoimmunkrankheiten)
- Familiäre Häufung (20x höher)

Genetische Veränderungen:

- MYD88 bei Mehrheit der MW (90-100%)
 - Mutationen in CXCR4-Gen bei ca. 40%
- vereinbar mit selektion durch chronische Stimulation des Immunsystems

Symptome

Wachstum/Verdrängung ← Klonale B-Zellpopulation → produziert abnormes IgM

Schwäche/Müdigkeit/ Gewichtsverlust

KM-Infiltration: Anämie (Blutarmut)

Vergrößerte Lymphknoten, Milz und/oder Leber

Hyperviskositätssyndrom

→ Blut zähflüssiger, Durchblutungsstörungen

→ Kopfschmerzen, Sehstörungen,
Verwirrtheit, Nasenbluten, Atemnot

Blutungsneigung

IgM-Ablagerung in Nieren, Darm (Durchfall),
Haut

IgM gegen körpereigene Strukturen:

periphere Polyneuropathie (Nervenscheiden)

→ Gefühlsstörungen, Ameisenlaufen,

Muskelschwäche (Anti-MAG-Ak)

Kälteagglutinin-Krankheit (rote BK)

Kryoglobulinämie (Ausfällung bei Kälte)

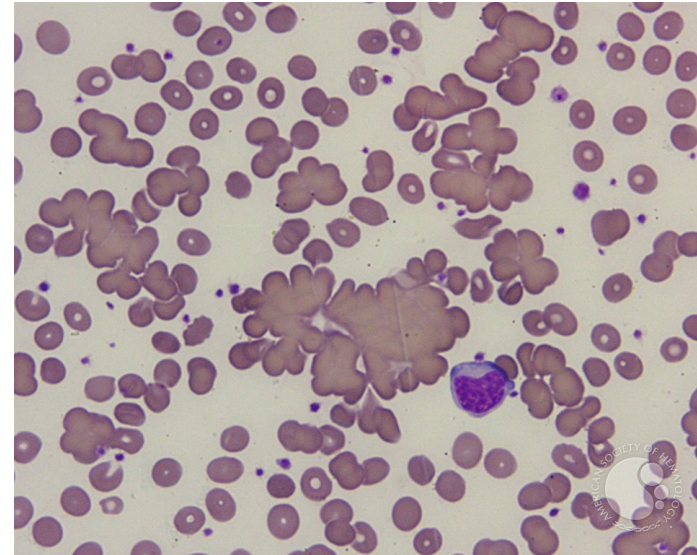
25% ohne Symptome bei Diagnose

Symptome



Hyperviskosität

UpToDate®



Kälteagglutinin-
krankheit



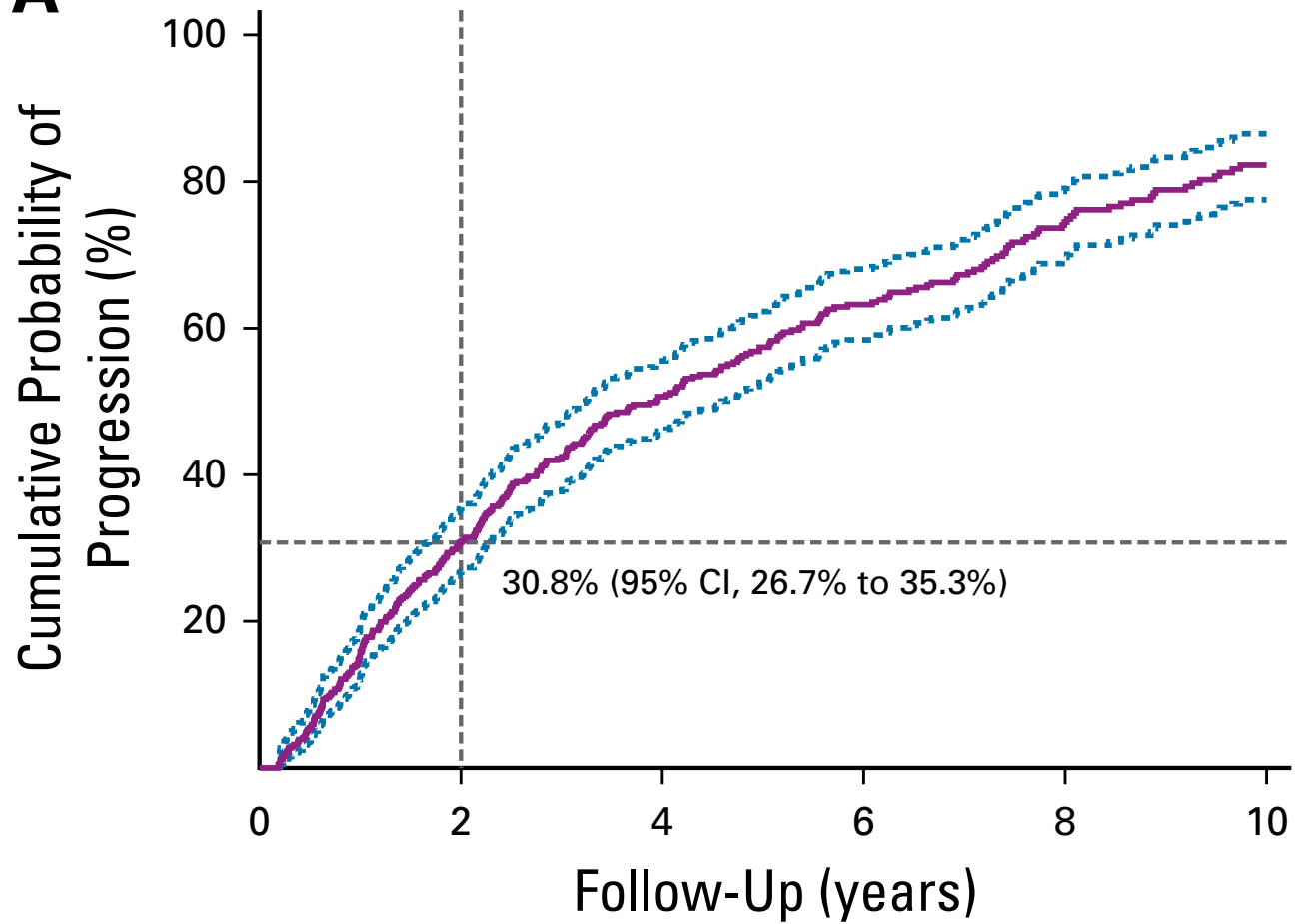
Kryoglobulinämie
-Vaskulitis/Purpura
-Raynaud

Wann behandeln und wie?

Warten bis zum Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, Blutarmut, Hyperviskosität, Neuropathie, verminderte Lebensqualität)

Therapiebeginn wenn Symptome (oder kurz davor)
→ wiederholte aktive Suche nach Zeichen der Hyperviskosität

A



No. at risk

439

298

183

112

61

34

Wann behandeln und wie?

Warten bis zum Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, Blutarmut, Hyperviskosität, Neuropathie, verminderte Lebensqualität)

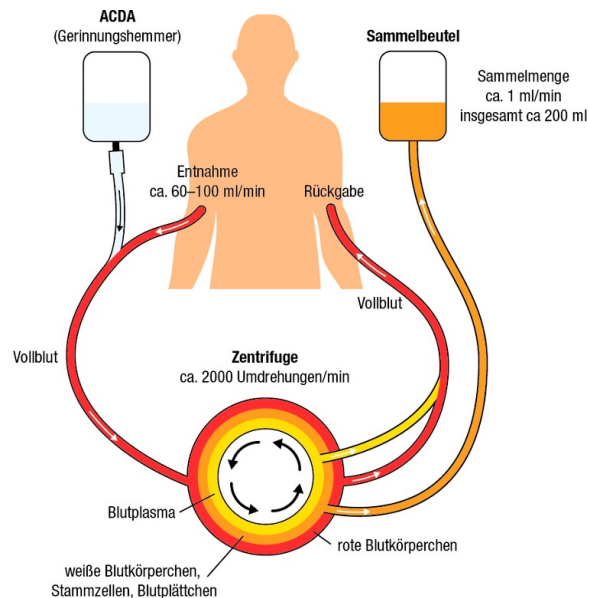
Therapiebeginn wenn Symptome (oder kurz davor)

Symptome	Labor
Konstitutionelle Symptome	Symptomat. Kryoglobulinämie
Hyperviskosität	Kälteagglutinin-Krankheit
Symptomatische Lymphknotenvergrößerung	Blutarmut/tiefe Blutplättchen (<100)
Symptomatische Milz- oder Lebervergrößerung	Durch Verdrängung oder Verbrauch (AIHA, ITP)
Andere Organvergrößerung oder Gewebeeinfiltration	Nierenfunktionseinschränkung
Periphere Polyneuropathie	Amyloidose (Eiweissablagerung im Gewebe)

Therapiewahl

Plasmapherese

→ rasche Entfernung von Eiweissen



Systemische Therapie

Adapted from A. Olszewski

WM: published randomized data fit 1 slide

Year	Study	N	SOC	Experimental	Result
2000	Kyle, <i>BJH</i>	46	Chlorambucil intermittent	Chlorambucil continuous	No difference
2001	Leblond, <i>Blood</i>	92	CHP	Fludarabine	EFS better with Flu OS: no difference
2009	Buske, <i>Leukemia</i>	60	CHOP	RCHOP	TTF better with RCHOP Toxicity/OS: no difference
2013	Rummel, <i>Lancet</i>	41	RCHOP	R+Benda	PFS better (69 vs 28 mo) OS: no difference
2013	Leblond, <i>JCO</i>	339	Chlorambucil	Fludarabine	PFS better (36 vs. 27 mo) OS better (80 vs. 62 mo)
2018	Dimopoulos <i>NEJM</i>	150	Rituximab	R+ Ibrutinib	PFS better (NR vs. 20 mo) OS: no difference
2020	<i>Tam Blood</i>	201	Ibrutinib	Zanubrutinib	PFS same (NR) OS: same (NR)

Josephine Vos, ESH E-Conference 2021

Bevorzugte Behandlungsoptionen

Bendamustin + Rituximab

→ für meiste Patienten erste Wahl

Bortezomib + Dexamethason + Rituximab

→ Alternative (z.B. bei aggressiverem Krankheitsverlauf)

Cyclophosphamid + Dexamethason + Rituximab

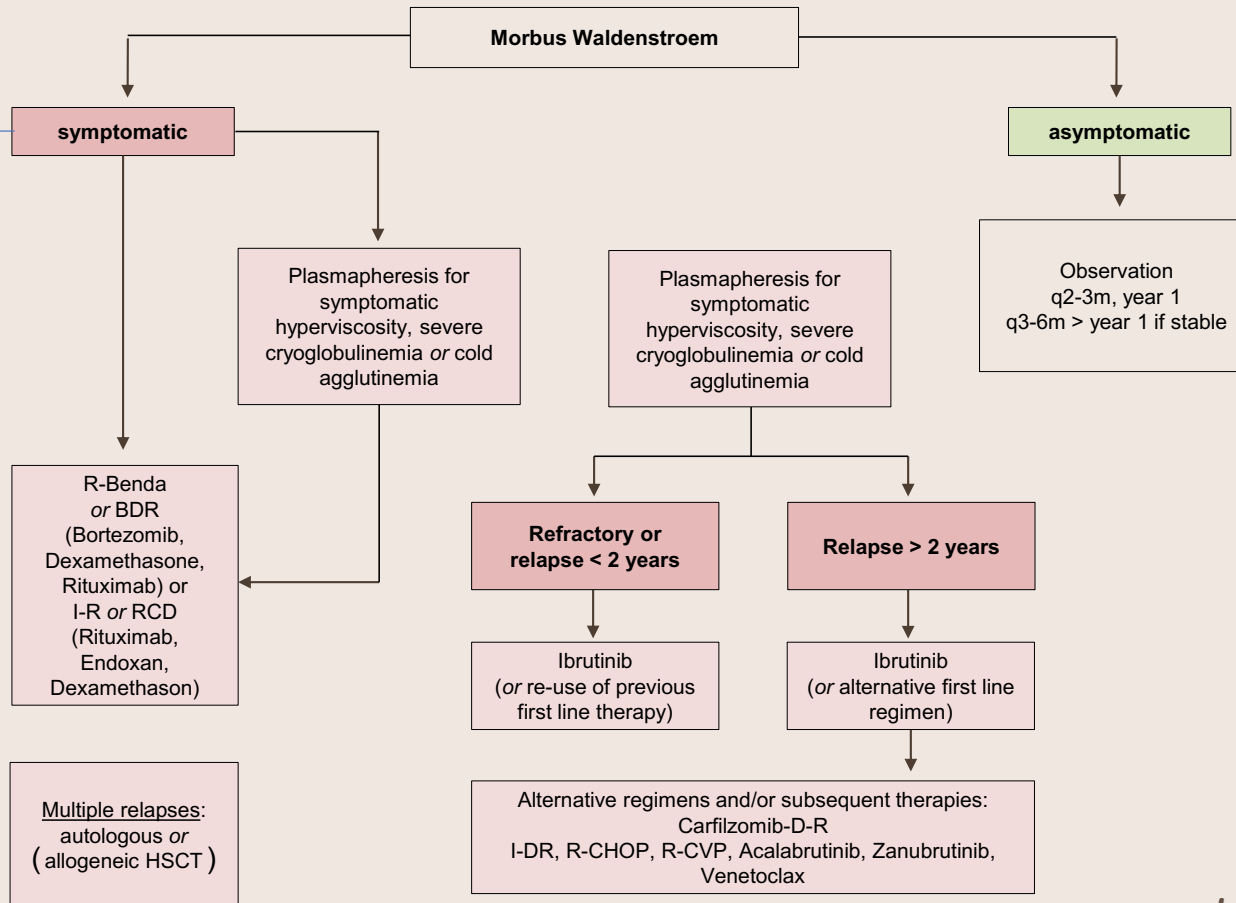
→ Alternative (z.B. bei geringerer Tumorlast)

Ibrutinib (+/- Rituximab)

→ bei Rezidiv oder keine Immunchemotherapie möglich/gewünscht

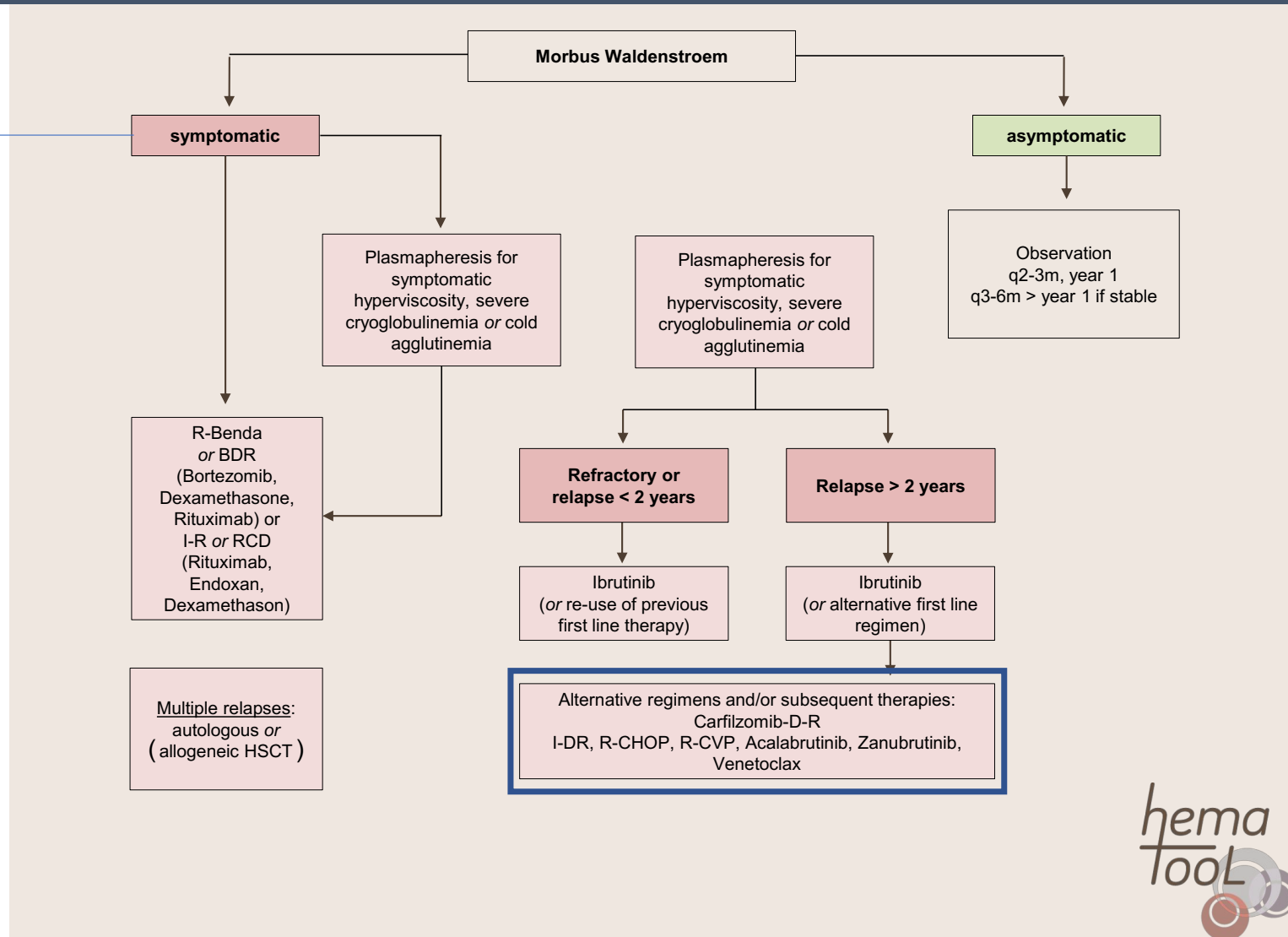
Keine Erhaltungstherapie

Therapie (USB 03/2021)



Reduzierter AZ:
Niedrig dosierte
ChT+Rituximab
Oder
Ibrutinib
Oder
Rituximab
Monotherapie

Therapie (USB 03/2021)



Reduzierter AZ:
 Niedrig dosierte
 ChT+Rituximab
 Oder
 Ibrutinib
 Oder
 Rituximab
 Monotherapie

Multiple relapses:
 autologous or
 (allogeneic HSCT)

Alternative regimens and/or subsequent therapies:
 Carfilzomib-D-R
 I-DR, R-CHOP, R-CVP, Acalabrutinib, Zanubrutinib,
 Venetoclax



Ausblick

Unter Evaluation für Erstlinientherapie (und Rezidivbehandlung)

Ibrutinib + Rituximab

Acalabrutinib

Zanabrutinib

Venetoclax

Ixazomib + Rituximab + Dexamethason

Carfilzomib-basierte Therapien

→ Alternative bei Polyneuropathie

