



## Die Behandlung des Mantelzelllymphoms im Fokus neuer Therapieoptionen



# Die Behandlung des Mantelzelllymphoms im Fokus neuer Therapieoptionen

Das Mantelzelllymphom (MCL) macht weniger als 10% der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aus und wird charakterisiert durch die Anwesenheit der Translokation t(11;14). Es zeichnet sich durch einen aggressiven Verlauf aus, wobei die Überlebensraten zu den schlechtesten aller Non-Hodgkin-Lymphome zählen. Die Behandlung der Erkrankung ist daher eine Herausforderung in der diagnostischen und therapeutischen Betreuung der MCL-Patienten. In diesem Fortbildungsartikel wird auf die Differenzierung von aggressiven und wenig aggressiven MCL, Therapiestandards in der Erstlinie und insbesondere auf die zielgerichteten Therapien der rezidierten Erkrankung eingegangen.

## Charakterisierung, Symptome, Diagnose und Klassifizierung des Mantelzelllymphoms

Das Mantelzelllymphom ist ein relativ seltener Subtyp maligner Lymphome und macht etwa 5–7% aller neu diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome aus.<sup>1, 2</sup> Jährlich treten in Europa ungefähr 1–2 Fälle pro 100 000 Einwohnern auf.<sup>2</sup> Die klinische Ausprägung variiert vom seltenen indolenten MCL (10–15%) bis zu sehr aggressiven Verläufen, wobei Mantelzelllymphome als nicht heilbar gelten. Die Prognose des Mantelzelllymphoms mit einer medianen 5-Jahres-Überlebensrate von unter 30% zählt zu den schlechtesten aller Lymphomsubtypen.<sup>1</sup> Charakterisiert wird das klassische MCL durch ein relativ uniformes („zentrozytisches“) Zellbild; das genetische Merkmal stellen in den meisten Fällen die Translokation t(11;14) und die damit verbundene Überexpression von Cyclin D1 dar. Männer sind mit einem Verhältnis von 3:1 häufiger von einem Mantelzelllymphom betroffen als Frauen.<sup>2</sup> Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt etwa 63 Jahre, allerdings ist die Altersspanne sehr groß.<sup>1</sup>

## Symptome und Diagnose des MCL

Klinische Symptome können Lymphknotenvergrößerungen und Splenomegalie sein, die histologische Diagnose wird per Lymphknotenbiopsie oder, in Fällen mit leukämischer Manifestation, mittels Knochenmarksbiopsie gestellt.<sup>2</sup> 80–90%

der Patienten haben einen Knochenmarksbefall, womit ein fortgeschrittenes Stadium IV vorliegt. 20–30% der Patienten zeigen eine Ausschwemmung ins periphere Blut. Die Patienten können daher eine Zytopenie und/oder eine Lymphozytose aufweisen.<sup>3</sup> Bei leukämischer Ausschwemmung können die Mantelzellen z.T. bereits per FACS („fluorescence-activated cell scanning“-)Analyse der Oberflächenmarker im peripheren Blut identifiziert werden. Die eindeutige Differenzialdiagnose zu anderen kleinzelligen Lymphomen er-

folgt durch den immunhistochemischen Nachweis einer Cyclin-D1-Überexpression oder den direkten Nachweis einer Translokation t(11;14) per Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).<sup>3</sup> In den wenigen Fällen, in denen keine Cyclin-D1-Überexpression festgestellt werden kann, ist die Detektion von SOX11 möglicherweise zielführend.<sup>2</sup> SOX11 ist ein neuronaler Transkriptionsfaktor mit höherer Expression beim MCL im Vergleich zu anderen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen.<sup>4</sup> Zur Diagnostik gehören des Weiteren die Anamnese

Ann-Arbor-Klassifikation	
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
III <sub>1</sub>	subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III <sub>2</sub>	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

**Tab. 1:** Ann-Arbor-Klassifikation;<sup>3</sup> lymphatische Gewebe: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Appendix. Als je eine Region gelten zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen, Leber- oder Milzvergrößerungen. A – folgende Faktoren nicht vorhanden, B – folgende Faktoren vorhanden: nicht erklärbares Fieber >38°C, nicht erklärbarer Nachtschweiß, nicht erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% innerhalb von 6 Monaten

(insbesondere B-Symptome), die körperliche Untersuchung sowie Laboruntersuchungen inklusive Blutbild, Differenzialblutbild und Retikulozyten, LDH und  $\beta_2$ -Mikroglobulin, Immunglobuline quantitativ und CT von Hals/Thorax/Abdomen.<sup>3</sup> Ein PET-CT ist in der Routine nicht notwendig, kann aber bei Verdacht auf lokalisierte Stadien hilfreich sein.

Da extranodale Manifestationen (GI-Befall, Meningeosis lymphomatosa) beim MCL häufiger auftreten als bei anderen NHL, ist bei der Erstdiagnose ein besonderes Augenmerk darauf zu richten. Bei Verdacht auf GI-Befall (Symptomatik/CT-morphologisch) ist eine endoskopische Abklärung zu ergänzen. Auch bei Verdacht auf ein lokalisiertes Stadium I–II vor geplanter Radiotherapie oder reduzierter Immunchemotherapie sollte ein gastrointestinaler Befall ausgeschlossen werden. Bei der blastoiden Variante, die häufig mit einer Mutation im p53-Gen assoziiert ist und sich durch einen aggressiven Verlauf kennzeichnet, tritt häufiger ein ZNS-Befall auf.<sup>5</sup> Bei diesen Patienten sowie bei neurologischer Symptomatik sollten eine Liquordiagnostik und eine ZNS-Bildgebung erfolgen.

Zum Staging des Mantelzellymphoms wird eine modifizierte Version der Ann Arbor-Klassifikation von 1971 herangezogen (Tab. 1).<sup>6</sup> Die Risikostratifizierung wird anhand des Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) durchgeführt.<sup>7</sup> In dem Risikoscore sind das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten sowie LDH und Leukozytenzahl eingeschlossen (Tab. 2), eine erweiterte Variante lässt zusätzlich den Ki-67-Index miteinfließen (c-MIPI).<sup>7</sup> Die Risikoscores haben aktuell jedoch noch keinen Einfluss auf das therapeutische Vorgehen.<sup>8</sup>

## Die Therapie des Mantelzellymphoms

### Identifizierung von Patienten mit niedrigem Risiko

Auch wenn die meisten Patienten bei Diagnose einer Behandlung bedürfen, so gibt es doch eine kleine Gruppe von Patienten mit indolenter Erkrankung („smouldering MCL“, ca. 10–15%), die vorerst nur unter Beobachtung gehalten werden. Dies gilt vor allem für den in der jüngsten WHO-Klassifikation definierten leukämischen Subtyp.<sup>9</sup> Die Patienten dieses Typs sind

Punkte	Alter (Jahre)	ECOG PS	LDH (ULN)	Leukozytenzahl ( $10^9/l$ )
0	<50	0–1	<0,67	<6700
1	50–59	–	0,67–0,99	6700–9999
2	60–69	2–4	1,00–1,49	10 000–14 999
3	≥70	–	≥1,50	≥15 000

Tab. 2: Mantelzellymphom-Prognose-Index MIPI<sup>7</sup>

Niedriges Risiko: 0–3 Punkte, mittleres Risiko: 4–5 Punkte, hohes Risiko: 6–11 Punkte

durch einen CLL-ähnlichen leukämischen Verlauf ohne Lymphadenopathie, aber häufig mit Splenomegalie und insgesamt niedriger Tumorlast gekennzeichnet.<sup>9</sup> Weitere Hinweise für einen indolenten Verlauf sind zudem ein SOX11-negatives MCL, ein mutierter IGHV-Status sowie eine niedrigere Ki-67-Expression (<10%).<sup>9</sup>

In verschiedenen Fallserien konnte gezeigt werden, dass die verzögerte Therapie nicht mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Eine nationale Kohortenanalyse aus den USA untersuchte die Daten von 8029 Patienten, von denen 492 (6%) eine verzögerte Therapie nach median 4 Monaten (3–38 Monate) erhielten.<sup>10</sup> Im Ergebnis war die verzögerte Therapie in dieser großen Analyse ein unabhängiger Marker für ein längeres Gesamtüberleben (OS) (HR: 0,79).<sup>10</sup> Patienten, bei denen die Therapie initial ausgesetzt wurde, hatten häufiger eine Erkrankung im Stadium I oder II und eine extranodale Erkrankung, zudem wurden seltener B-Symptome beobachtet. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit verzögerter Therapie war das verlängerte OS mit männlichem Geschlecht, jüngerem Alter und dem Fehlen von Komorbiditäten assoziiert.

Obwohl Hinweise zur Patientenselektion bezüglich einer verzögerten Therapie mittels SOX11- und der Ki-67-Expression hilfreich sein können, ist die klinische Beobachtung von asymptomatischen Patienten der einzige wirkliche Parameter zur Entscheidung.<sup>8, 11</sup>

Die Expression von Ki-67 wurde in Zusammenhang mit dem MIPI bei Studienteilnehmern der MCL-Younger- und MCL-Elderly-Studien bezüglich des Einflusses auf das OS analysiert.<sup>12</sup> Es zeigte sich bei einem Cut-off von 30% ein signifikant unterschiedliches 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS): Patienten mit Ki-67-Expression <30% überlebten in 73–75% der Fälle 5 Jahre, Patienten mit Ki-67-Expression ≥30% nur in 41%.<sup>12</sup>

Bei den wenigen Patienten mit lokalisiertem Stadium I–II ohne Bulk gibt es unter alleiniger „Involved field“-Radiotherapie (30–36Gy) vereinzelt Beispiele für lang anhaltende Remissionen, wobei aber auch häufig rasche Progressionen auftreten.<sup>13, 14</sup> Alternativ kann laut Empfehlung der European Society for Medical Oncology (ESMO) auch eine verkürzte konventionelle Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie versucht werden.<sup>2</sup>

Patienten im Stadium I–II mit hoher Tumorlast oder Hinweisen für einen aggressiven Verlauf (blastoide Variante, Ki-67-Expression) sollten einer systemischen Chemotherapie wie bei den fortgeschrittenen Stadien zugeführt werden.

### Therapieoptionen bei neu diagnostizierten Patienten

#### Die Rolle der Stammzelltransplantation beim MCL

Die klinische Landschaft hat sich beim Mantelzellymphom in den letzten Jahren stark gewandelt. Neue effektive Therapien, verlässliche diagnostische Werkzeuge und Einblicke in die molekulare Pathogenese des MCL führen zunehmend zu einer personalisierten Therapie. Ist auch derzeit eine Hochdosis-Immunchemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation der Therapiestandard für jüngere Patienten, so bleibt zu hoffen, dass in naher Zukunft eine Stammzelltransplantation nur noch bei den Patienten durchgeführt wird, die wirklich von dieser effektiven, aber auch toxischen Therapiestrategie profitieren.<sup>15</sup>

#### Empfehlungen für die MCL-Erstlinientherapie

Jüngere Patienten (<65 Jahren bzw. „fit for transplant“)

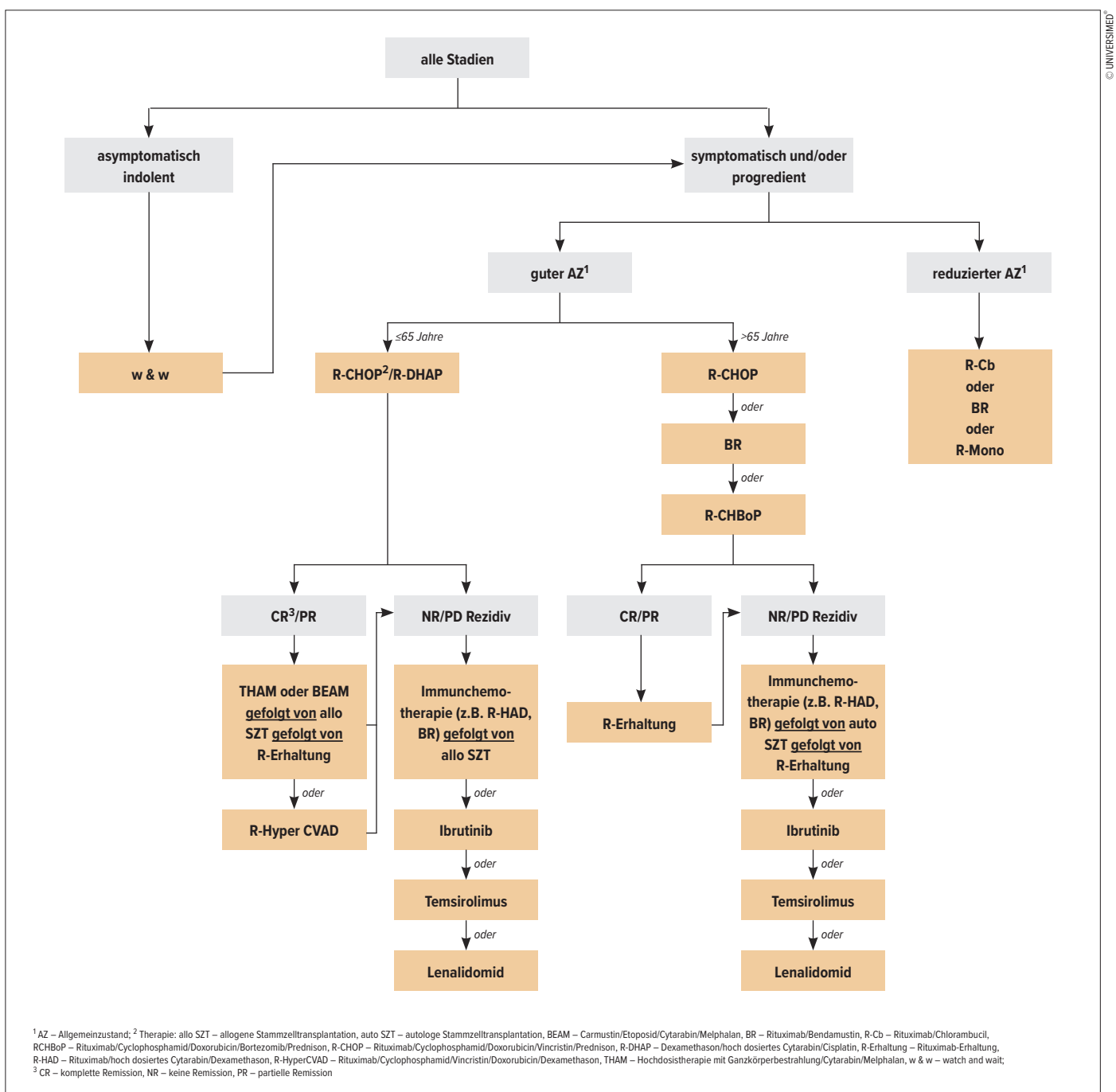
Laut EBMT/EMCL-Konsensus zur Rolle der autologen und allogenen Stammzelltransplantation beim MCL bleibt die auto-

logie Stammzelltransplantation vorerst der Standard in der Konsolidierung der Erstlinientherapie des „jungen, fitten Patienten“, wobei sich das Alter für Patienten, die einer autologen Transplantation zugeführt werden, zunehmend etwas nach oben verschiebt.<sup>16</sup> Als Induktionstherapie sollten Hochdosis-Cytarabin- und Rituximab-haltige Regime (z.B. R-DHAP) zum Einsatz kommen und vor einer Stammzelltransplantation eine komplette oder partielle Remission erreicht werden.

Für neu diagnostizierte Patienten im Stadium II–IV stellt sich also vordergründig die Frage, ob sie für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind oder nicht. Generell wird davon ausgegangen, dass ein Alter von 65 Jahren die Obergrenze für eine intensive Therapie darstellt, allerdings werden auch bei fehlenden Komorbiditäten biologisch fitte Patienten bis 70 Jahre und darüber oft erfolgreich transplantiert (Abb. 1). Patienten, die für eine intensive Therapie

infrage kommen, sollten daher sofort nach Erstdiagnose einem hämatologischen Transplantationszentrum vorgestellt werden, um die Stammzellsammlung zu planen. Um eine erfolgreiche Stammzellernte zu ermöglichen, sollte diese, vorausgesetzt, das Knochenmark ist nicht (mehr) infiltriert, nach 2–4 Induktionszyklen durchgeführt werden.

Erste Versuche in der Behandlung des MCL mit CHOP und ähnlichen Regimen erreichten nur inadäquate Ergebnisse mit



**Abb. 1:** Therapiealgorithmus für die Behandlung des Mantelzelllymphoms<sup>3</sup>

einem Krankheitsrückfall innerhalb von 2–3 Jahren.<sup>17, 18</sup> Mit der zusätzlichen Gabe von Rituximab wurden erhöhte Ansprechraten beobachtet, wenn auch die Zeit bis zum Therapieversagen und das OS nicht signifikant verlängert waren.<sup>19</sup> Daraufhin wurden, zumindest bei jüngeren, fitten Patienten, aggressivere Strategien gesucht. Diverse europäische Arbeitsgruppen brachten die Stammzelltransplantation in die Erstlinientherapie, z.B. nach R-CHOP oder R-DHAP.<sup>20</sup> Zusätzlich konnte durch die Hinzunahme von Hochdosis-Cytarabin in der Induktion das Ansprechen verbessert werden. In einer großen Phase-III-Studie des European Mantle Cell Lymphoma Network mit 497 Patienten (medianes Alter 55 Jahre [Spanne 49–60 Jahre]) wurden in der Induktion 6 Zyklen R-CHOP mit 6 Zyklen R-CHOP alternierend mit R-DHAP verglichen, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation in beiden Armen. Durch die Hinzunahme von Hochdosis-Cytarabin konnte die Zeit bis zur nächsten Therapie signifikant verlängert werden (median 9,1 Jahre [95% CI: 6,3 – nicht erreicht], 5-Jahres-Rate: 65% [95% CI: 57–71]) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit alleinigem R-CHOP (3,9 Jahre [3,2–4,4], 40% [33–46]; Hazard-Ratio: 0,56;  $p=0,038$ ).<sup>21, 22</sup>

In der MCL2-Phase-II-Studie der Nordic Lymphoma Group erhielten 159 Patienten bis 66 Jahre alternierend Maxi-CHOP und Hochdosis-Cytarabin plus Rituximab gefolgt von autologer Stammzelltransplantation nach Hochdosis-BEAM oder BEAC. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,4 Jahren zeigten sich ein medianes OS von 12,7 Jahren und ein medianes PFS von 8,5 Jahren. Patienten, die in den ersten 5 Jahren im Blut oder Knochenmark „minimal residual disease“ (MRD)-positiv waren, erhielten jedoch zusätzlich präemptiv vier Mal 375mg Rituximab wöchentlich, um einem Relaps vorzubeugen.<sup>23, 24</sup>

Ein effektives, aber auch toxisches Regime ist Hyper-CVAD (hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason). In einer Untersuchung mit 45 Patienten wurde mit Hyper-CVAD und alternierend hoch dosiertem Cytarabin und Methotrexat bei 93,5% der Patienten ein Ansprechen nach Induktion erreicht.<sup>25</sup> Alle Patienten, die nach der Induktion eine Stammzelltransplantation durchlaufen haben, zeigten ein komplettes Ansprechen. Mit zusätzlicher Rituximab-

Gabe wurde sogar ohne Stammzelltransplantation in der Konsolidierung eine 3-Jahres-OS-Rate von 82% erreicht und 64% der Patienten waren nach drei Jahren noch ohne Progress.<sup>26</sup> Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren konnten ein Therapieversagen-freies Überleben von median 4,8 Jahren und ein Gesamtüberleben von median 10 Jahren berichtet werden.<sup>27</sup> Trotz der hohen Effektivität muss gegen die sehr hohe Toxizität abgewogen werden, weshalb sich Hyper-CVAD-haltige Regime in vielen Zentren nicht als Standard durchgesetzt haben.<sup>28</sup>

Die autologe Stammzelltransplantation wird nur bei Patienten mit Chemotherapie-sensibler Erkrankung eingesetzt. Sprechen Patienten nicht auf die Induktionstherapie an oder rezidiviert die Erkrankung, so empfiehlt die DGHO eine Chemoimmuntherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation oder dem Einsatz von zielgerichteten Therapien.<sup>3</sup>

Eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation zeigt laut jüngsten Daten einen signifikanten Einfluss auf das PFS, auch das Gesamtüberleben war nach Rituximab-Erhaltung (alle 2 Monate für 3 Jahre) gegenüber Beobachtung verlängert.<sup>29</sup>

Trotz der verbesserten Remissionsrate unter intensiver Therapie mit Rituximab, Hochdosis-Ara-C und konsolidierender autologer Stammzelltransplantation zeigen Langzeitdaten, dass dennoch kein Plateau im Überleben erreicht wird und viele Patienten auch nach 5 Jahren Remission noch ein Rezidiv erleiden.<sup>22, 24</sup>

### Therapie älterer Patienten (>65 Jahre bzw. „not fit for transplant“)

Für ältere Patienten werden in der Erstlinie die Immunchemotherapie mit Rituximab plus CHOP oder Bendamustin empfohlen.<sup>3</sup> In einer internationalen Phase-III-Studie mit 560 älteren Patienten (Alter >60 Jahre, median 70 Jahre) im Stadium II–IV zeigte sich unter einer Immunchemotherapie mit R-CHOP im Vergleich zu R-FC ein signifikant längeres Überleben nach 4 Jahren (62% vs. 47%;  $p=0,005$ ).<sup>30</sup> In der STIL-NHL1-Studie ergab R-Bendamustin bei Patienten mit MCL einen PFS-Vorteil mit median 35,4 Monaten (IQR 28,8–54,9;  $n=46$ ) versus 22,1 Monate (IQR 15,1–33,8;  $n=48$ ) im R-CHOP-Arm bei geringerer Toxizität. Ein Unterschied im Gesamtüberleben wurde bisher nicht erreicht.<sup>31</sup>

Aufgrund der guten Ergebnisse einer Erhaltungstherapie mit Rituximab beim folliculären Lymphom wurde diese Strategie auch in verschiedenen Settings beim MCL untersucht. Wobei die R-Erhaltung nach R-CHOP einen deutlichen Vorteil gegenüber „watch and wait“ oder Interferon-Erhaltung zeigte. Daher empfehlen die ESMO-Guidelines die Erhaltungstherapie mit Rituximab bei älteren Patienten, die nach Immunchemotherapie eine komplette Remission erreichen, allerdings liegen Daten hier nur für die R-CHOP-Vorbehandlung vor. Die optimale Therapiedauer ist nicht ganz eindeutig, da in der einzigen diesbezüglichen Studie bis zum Progress oder zu massiver Toxizität therapiert wurde. Die mittlere Zeit zum Therapieversagen lag bei etwa 4 Jahren.<sup>32</sup>

### Therapieoptionen im rezidivierten oder refraktären Setting

Im Fall eines Krankheitsrückfalls können spezifische Therapien oder eine Immunchemotherapie gefolgt von einer Stammzelltransplantation eingesetzt werden. Immunchemotherapien wie R-HAD und B-R oder R-BAC zeigten erste Erfolge, wobei durch Letztere zwar eine hohe Remissionsrate erreicht wurde, allerdings auch eine ausgeprägte Hämatotoxizität (v.a. Thrombopenie) auftrat.<sup>33</sup> Daher wurde versucht, die Dosis von Cytarabin im R-BAC-Schema zu verringern, was zu einer besseren Verträglichkeit bei immer noch hoher Wirksamkeit führte. Bei erreichter Remission sollte bei jüngeren Patienten eine allogene Stammzelltransplantation angewendet werden, wenn bereits eine autologe Stammzelltransplantation appliziert wurde und ein Spender verfügbar ist. Eine autologe Stammzelltransplantation ist im Fall eines älteren Patienten, der noch nicht transplantiert wurde, in Erwägung zu ziehen.

Im letzten Jahrzehnt erhielten mehrere zielgerichtete Substanzen für refraktäre oder rezidivierte Patienten mit MCL die Zulassung, wodurch Erfolg versprechende Therapieoptionen als Monotherapie sowie in Kombination mit Immunchemotherapie entstanden sind.

### Temsirolimus

Temsirolimus, ein intravenös zu applizierender mTOR-Inhibitor, wurde 2009 als Monotherapie für die Behandlung des re-

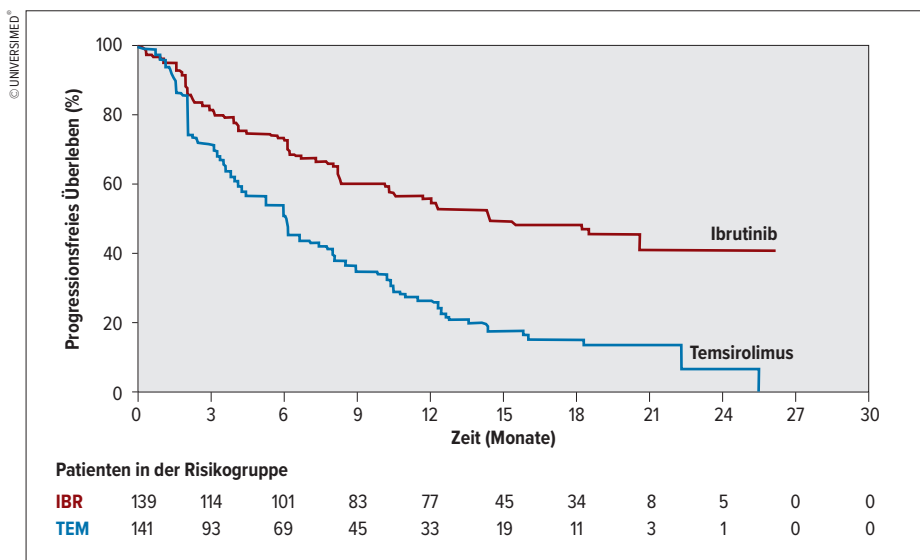


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter der Therapie mit Ibrutinib versus Tamsirolimus<sup>43</sup>

zidierten/refraktären MCL in Europa zugelassen.<sup>34</sup> In der randomisierten Phase-III-Studie wurde die Überlegenheit von Tamsirolimus gegenüber einer Therapie nach Wahl des Behandlers bezüglich des PFS bei insgesamt 162 Patienten gezeigt.<sup>35</sup> Die Patienten waren im Median 67 Jahre alt und hatten 2–7 vorangegangene Therapielinien erhalten. Das mediane PFS unter der zugelassenen Dosierung von 175/75mg betrug 4,8 Monate (vs. 1,9 Monate; HR: 0,44;  $p=0,0009$ ), das mediane OS 12,8 Monate (vs. 9,7 Monate;  $p=0,3519$ ). In einer Phase-II-Studie wurde die Zugabe von Rituximab zu Tamsirolimus bei 69 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung geprüft.<sup>36</sup> 59% der Studienteilnehmer sprachen auf die Therapie an. Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3/4 unter der Kombinationstherapie waren Thrombozytopenie, Leukopenie, Pneumonie und Lymphopenie. 39 Patienten mit MCL oder FL wurden in einer Phase-I/II-Studie mit einer Kombination aus Tamsirolimus (50mg), Rituximab und Bendamustin behandelt.<sup>37</sup> Die Patienten waren median 71 Jahre alt und hatten median zwei Therapielinien erhalten. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen. 92% der MCL-Patienten sprachen auf die Therapie an. Das mediane PFS betrug 33 Monate für MCL-Patienten und das mediane OS 3,55 Jahre.

### Lenalidomid

Das IMiD Lenalidomid wurde als Monotherapie für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-

lymphoms zugelassen.<sup>38</sup> In der internationalen 2:1-randomisierten SPRINT-Studie erhielten 254 Patienten entweder Lenalidomid oder eine Therapie nach Wahl des Behandlers.<sup>39</sup> Das mediane Alter der Patienten betrug 68,5 Jahre und die Patienten waren median in zwei Therapielinien vorbehandelt worden. Mit Lenalidomid wurde das mediane PFS gegenüber der Kontrolle von 5,2 auf 8,7 Monate signifikant verlängert (HR: 0,61;  $p=0,004$ ). Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3/4 waren Neutropenie (44% vs. 34%), Thrombozytopenie (18% vs. 28%), Leukopenie (8% vs. 11%) und Anämie (8% vs. 7%). In Kombination mit Rituximab wurde der Therapieerfolg von Lenalidomid in einer Phase-I/II-Studie durch ein PFS von median 11,1 Monaten und ein OS von median 24,3 Monaten verbessert.<sup>40</sup> Ebenfalls in einer Phase-I/II-Studie wurde die Kombination von Lenalidomid, Rituximab und Bendamustin, allerdings bei neu diagnostizierten MCL-Patienten, untersucht.<sup>41</sup> Unter den 51 Studienteilnehmern (medianes Alter von 72 Jahren) wurden eine Ansprechrate von 91% und eine Rate an Komplettremissionen von 78% beobachtet. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten wurden ein medianes PFS von 42 Monaten und ein medianes OS von 53 Monaten gefunden.

### Zielgerichtete Therapie mit Ibrutinib bei MCL-Patienten

Ibrutinib ist ein oraler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), der bei MCL

als Monotherapie zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären Erkrankung zugelassen ist.<sup>42</sup> Von den zugelassenen Monosubstanzen zeigt Ibrutinib bei refraktärer Erkrankung die besten Ansprechraten.<sup>43–45</sup> Daher hat es sich nach Versagen einer Immunchemotherapie häufig als Substanz der Wahl etabliert.<sup>46</sup>

### Überlegenheit gegenüber mTOR-Inhibition in Phase-III-Studie<sup>43</sup>

In der offenen, multizentrischen Phase-III-Studie, die zur Zulassung von Ibrutinib führte, wurde Ibrutinib gegen den mTOR-Inhibitor Tamsirolimus im Vergleich geprüft.<sup>43</sup> 280 Patienten wurden zwischen 12/2012 und 11/2013 in die Studie aufgenommen und erhielten randomisiert täglich 560mg Ibrutinib oder einmal wöchentlich eine Infusion mit 175/75mg Tamsirolimus. Primärer Studienendpunkt war das PFS.<sup>43</sup> Das mediane Alter der Patienten betrug 68 Jahre und die Patienten waren zu 74% männlich und überwiegend im Stadium IV (83%); etwa zwei Drittel der Patienten hatten ein mittleres oder hohes Risiko laut sMIPI-Score.<sup>43</sup> Im Median waren die Patienten bereits mit zwei vorangegangenen Therapielinien behandelt worden.<sup>43</sup>

Die Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber Tamsirolimus bezüglich des PFS wurde mit einer Hazard-Ratio von 0,43 als hochsignifikant bestätigt ( $p<0,0001$ ) (Abb. 2). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten betrug das mediane PFS 14,6 Monate unter Ibrutinib versus 6,2 Monate unter Tamsirolimus. Nach 2 Jahren waren 41% der Patienten im Ibrutinib-Arm versus 7% der Patienten im Tamsirolimus-Arm progressionsfrei am Leben. Ein Benefit durch die jeweilige Therapie zeigte sich bei 72% versus 40% der Patienten ( $p<0,0001$ ). Das Gesamtüberleben war nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,1324$ ), allerdings kam es bei 23% der Patienten im Tamsirolimus-Arm bei Progress zu einem Cross-over in den Ibrutinib-Arm.<sup>43</sup>

Zusätzlich zur besseren Wirksamkeit war Ibrutinib auch im Hinblick auf die Nebenwirkungsrate überlegen: Nebenwirkungen von  $\geq$  Grad 3 wurden bei 68% der Patienten im Ibrutinib-Arm versus 87% im Tamsirolimus-Arm berichtet, obwohl die Behandlungsdauer mit Ibrutinib signifikant länger war (median 14,4 vs. 3,0 Monate). Ein Therapieabbruch wegen Neben-

wirkungen erfolgte bei 6% mit Ibrutinib versus 26% der Patienten im Temsirolimus-Arm.<sup>43</sup>

### Lang andauernde Remissionen unter Ibrutinib<sup>44, 47</sup>

In einer Phase-II-Studie wurden zwischen 02/2011 und 03/2012 111 MCL-Patienten im rezidierten/refraktären Setting bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib untersucht.<sup>44</sup> Die Patienten waren im Median 68 Jahre alt und hatten im Median drei Therapielinien erhalten.<sup>44</sup> Eine Auswertung der Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26,7 Monaten bestätigte lang anhaltende Remissionen unter der Ibrutinib-Therapie.<sup>47</sup> Ibrutinib wurde median über eine Dauer von 8,3 Monaten gegeben, 46% der Patienten erhielten den BTK-Inhibitor für mehr als 12 Monate und 22% für  $\geq 24$  Monate. 67% der Patienten sprachen auf die Therapie an, die Rate von kompletten Remissionen lag bei 23%. Die Remissionen dauerten im Median 17,5 Monate, wobei nach 24 Monaten noch 47% der Patienten am Leben und 31% ohne Progression waren.<sup>47</sup>

### Bester Therapieerfolg mit Ibrutinib in frühen Therapielinien<sup>48</sup>

Auch die gepoolten Daten einer Analyse von 370 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzellymphom, die in den drei Studien SPARK/RAY/PCYC-1.104 mit Ibrutinib behandelt wurden, konnten mit einer Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren ausgewertet wer-

den.<sup>48</sup> Im Median waren die Patienten 67,5 Jahre alt, 31,8% hatten laut sMPII ein mittleres oder hohes Risiko und 48,9% der Patienten wiesen eine „bulky disease“ auf.<sup>48</sup> In einer Subgruppenanalyse bezüglich der Ibrutinib-Therapielinie zeigte sich, dass das PFS (25,4 vs. 10,3 Monate) und das OS (noch nicht erreicht vs. 22,5 Monate) unter Ibrutinib-Erstlinienbehandlung gegenüber späteren Therapielinien verlängert waren (Abb. 3).<sup>48</sup> Die 3,5-Jahres-Daten für das generelle Ansprechen (ORR) der Patienten mit nur einer vorangegangenen Therapie betragen 77,8% im Gegensatz zu 66,8% bei späterer Therapielinie.<sup>48</sup> 37,4% zeigten unter Ibrutinib-Erstlinientherapie ein komplettes Ansprechen, bei späterer Therapielinie nur 23,2%.<sup>48</sup>

Klinisch relevante therapiebezogene Nebenwirkungen traten bei 62,7% der Patienten der gepoolten Analyse auf und Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3 bei 80% der Patienten unter Ibrutinib.<sup>48</sup> Vorhofflimmern  $\geq$  Grad 3 wurde bei 6,2% der Patienten und Blutungen  $\geq$  Grad 3 bei 5,1% der Patienten berichtet.<sup>48</sup> Bei 10,8% der Patienten wurden sekundäre Malignome beobachtet, in den meisten Fällen nicht melanozytärer Hautkrebs.<sup>48</sup>

### Nebenwirkungen unter Ibrutinib

Als erster zugelassener irreversibler Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor zeigte Ibrutinib in den ersten großen Phase-III-Studien für Patienten mit Mantelzellymphom<sup>43</sup> wie auch CLL, RESONATE (PCYC-1112)<sup>49</sup> und RESONATE-2

(PCYC-1115)<sup>50</sup>, insgesamt ein akzeptables Nebenwirkungsprofil. In der Phase-III-Studie für refraktäres/relapsiertes (r/r) MCL waren die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen Thrombozytopenie (18%), Anämie (18%) und Neutropenie (16%) und die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Durchfall (29%), Husten (22%) und Schwäche (22%). Vorhofflimmern  $>$  Grad 3 trat bei 4% der Patienten unter Ibrutinib-Behandlung auf und Blutungen bei 10%.<sup>43</sup>

### Blutungen

Die Bruton-Tyrosinkinase spielt eine wichtige Rolle in der Glykoprotein-VI-Signalkaskade und Kollagen-abhängigen Thrombozytenaggregation.<sup>51</sup> Neben der irreversiblen BTK-Hemmung inhibiert Ibrutinib auch andere für die Thrombozytenaggregation wichtige Moleküle wie z.B. TEC („tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma“) irreversibel.<sup>52</sup> Daraus resultiert unter Ibrutinib ein erhöhtes Blutungsrisiko, das sich jedoch beim Großteil der Patienten innerhalb der klinischen Studien auf leichte Blutungen (Grad 1–2 nach CTC) beschränkt.<sup>47</sup> Dazu zählen subkutane oder Schleimhautblutungen wie Hämatome, Petechien, Epistaxis, Hämaturie und Ekchymosen, die in der Regel zu keiner Therapieunterbrechung führten und nach 6 Monaten Therapie weniger häufig auftraten. Stärkere Blutungen ( $\geq$  Grad 3) einschließlich GI-/ZNS-Blutungen traten in den Studien in 4–8% der Fälle während eines 1-jährigen Beobachtungs-

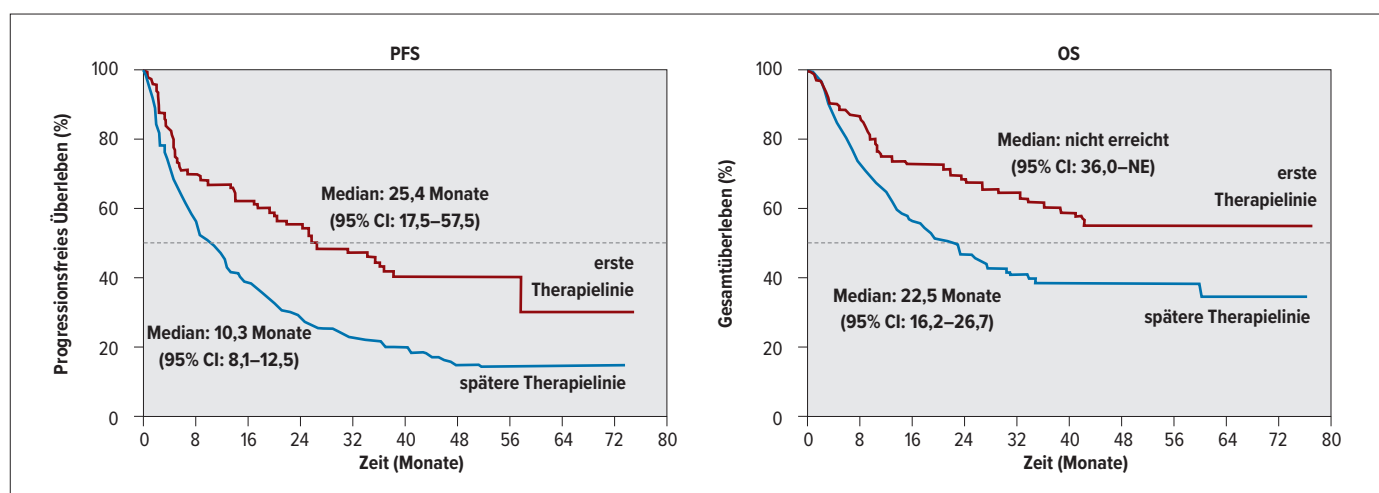


Abb. 3: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) unter Ibrutinib-Therapie bei Patienten mit Mantelzellymphom in der ersten und in späterer Therapielinie<sup>48</sup>

zeitraums auf, wohingegen <1% der Fälle letal verliefen.<sup>43, 47, 50, 53, 54</sup>

Aufgrund des Blutungsrisikos wird daher derzeit empfohlen, bei kleineren invasiven Eingriffen Ibrutinib für 3 Tage zu pausieren, bei höherem Blutungsrisiko 7 Tage mit Wiederbeginn 1–3 Tage im Anschluss an den Eingriff.<sup>54, 55</sup> Die Patienten sollten auch darüber aufgeklärt werden, dass die Einnahme von NSAR, Fischöl und Vitamin E zu vermeiden ist.<sup>55, 43</sup>

Da bei vielen Patienten aufgrund ihres hohen Alters kardiovaskuläre Vorerkrankungen vorliegen, stellt die Kombination von Ibrutinib mit einer notwendigen Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation im klinischen Alltag eine besondere Herausforderung dar. Grundsätzlich gilt es, für jeden Patienten individuell die Vorteile einer Ibrutinib-Therapie gegen das Blutungsrisiko abzuwägen.<sup>42</sup> Bei gleichzeitiger Gabe von Ibrutinib und Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung ist eine engmaschige Überwachung des Patienten notwendig.<sup>42</sup> Trotz dosisabhängiger Plättchenhemmung unter Ibrutinib in vitro ist eine prophylaktische Dosisreduktion von Ibrutinib nicht durch klinische Studien belegt und sollte daher vermieden werden.<sup>55, 56</sup>

Generell gilt, dass eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin bei erhöhtem Blutungsrisiko anwendbar ist, während die duale Thrombozytenaggregationshemmung (Aspirin und P2Y<sub>12</sub>-Antagonist, z.B. Clopidogrel, Prasugrel) mit einem signifikant erhöhten Risiko (40–50%) für schwere Blutungskomplikationen verbunden ist im Vergleich zur einfachen Plättchenhemmung.<sup>57</sup> Dies gilt es auch bei der Therapie mit Ibrutinib zu beachten und eine längerfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung sollte daher unter Ibrutinib vermieden werden.<sup>58</sup>

Patienten, die Warfarin oder einen Vitamin-K-Antagonisten einnahmen, wurden von der Teilnahme an Phase-II- und -III-Studien mit Ibrutinib ausgeschlossen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht mit Ibrutinib gemeinsam verabreicht werden.<sup>42, 50, 59</sup> Es wird bei notwendiger Antikoagulation die Therapie mit einem DOAC empfohlen, wobei Apixaban oder Dabigatran aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Apixaban) bzw. der geringeren CYP3A4-Interaktion/Antidot-Möglichkeit (Dabigatran) von Vorteil sein könnten.<sup>55, 58</sup> Falls eine Therapie mit

einem Vitamin-K-Antagonisten notwendig ist, sind hier engmaschige INR-Kontrollen und niedrige Ziel-INR anzustreben.<sup>59</sup>

Falls lebensbedrohliche oder Hb-wirksame Blutungen (Grad 3–4) außerhalb des ZNS auftreten, wird empfohlen, Ibrutinib zu pausieren und Thrombozyten auch bei fehlender Thrombopenie zu transfundieren, um die Hämostase wieder zu ermöglichen.<sup>55</sup> In der PATCH-Studie zeigten Patienten mit intraparenchymatöser Blutung nach Thrombozytenhemmung und notfallmäßiger Thrombozytengabe eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zur Patientengruppe mit lediglich supportiver Therapie.<sup>60</sup>

### Vorhofflimmern

Eine weitere Nebenwirkung, die mit einem relativen Risiko von 3,5 signifikant häufiger unter Ibrutinib auftritt als bei alternativen Therapien, ist das Vorhofflimmern.<sup>61</sup> Die meisten Ereignisse treten in den ersten 6 Monaten auf, bleiben aber ein permanentes Risiko unter Ibrutinib-Therapie mit bis zu 16% Inzidenz nach 2 Jahren Therapie.<sup>62, 63</sup> In einer gepoolten Analyse von 1505 Patienten aus vier Ibrutinib-Studien betrug die mediane Dauer des Vorhofflimmerns 3 Tage und war in der Regel gut handhabbar/kontrollierbar.<sup>58</sup> 14,3% der Patienten mit neu auftretendem Vorhofflimmern beendeten die Therapie mit Ibrutinib (im längeren Verlauf 9%).<sup>63</sup> 5% der Patienten benötigten keine Therapieunterbrechung oder Dosisanpassung.<sup>63</sup> Vorhofflimmern in der Anamnese ist daher kein generelles Ausschlusskriterium für eine Ibrutinib-Therapie.<sup>58, 63</sup>

Im Falle von Vorhofflimmern  $\geq$  Grad 3 sollte Ibrutinib vorerst pausiert werden und das Vorhofflimmern in Kooperation mit den behandelnden Kardiologen analog den European Society of Cardiology (ESC) Guidelines behandelt werden.<sup>58, 64</sup> Hierbei muss bei der Therapie des Vorhofflimmerns die Medikamenteninteraktion mit anderen CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Amiodaron berücksichtigt werden, wodurch die Serumspiegel von Ibrutinib ansteigen können.<sup>63</sup> Die Entscheidung für eine dauerhafte Antikoagulation orientiert sich am CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score, wobei ein DOAC zu bevorzugen ist (s.o.).<sup>55, 58</sup> Die Fortsetzung von Ibrutinib ist individuell in Abhängigkeit vom Schweregrad des Vorhofflimmerns, vom Blutungsrisiko und von Therapiealternativen zu entscheiden.<sup>58</sup>

### Zukunftsaussichten

Derzeit untersuchen mehrere Studien die Wirksamkeit neuer Substanzen in Kombination mit der Immunchemotherapie sowie anderen neuen zielgerichteten Therapien in der Erstlinie sowie im Rezidiv.<sup>65</sup> Aufgrund der geringen Inzidenz stellt die Patientenrekrutierung beim Mantelzelllymphom eine Herausforderung dar. Dennoch bleibt zu hoffen, dass zukünftige Therapieoptionen die Prognose der Patienten weiter verbessern. ■

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. **Markus Raderer**

Universitätsklinik für Innere Medizin I, AKH Wien

Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien

E-Mail: markus.raderer@meduniwien.ac.at

OA Dr. **Natalia Magdalena Rotter**

Interne Abteilung 1 – Hämatologie

mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie

und medizinische Onkologie

Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen

Fadingerstraße 1, 4020 Linz

E-Mail: natalia.rotter@ordensklinikum.at

### Literatur:

- 1 The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: a clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-18
- 2 Dreyling M et al.: Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4): iv62-iv71
- 3 Onkopedia Leitlinie Mantelzell-Lymphom, herausgegeben von der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.), Stand Januar 2019, abgerufen auf [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com) am 29. Juni 2019
- 4 Mozos A et al.: SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* 2009; 94: 1555-62
- 5 Ferrer A et al.: Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 135-141
- 6 Rosenberg SA et al.: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res* 1971; 31: 1862-3
- 7 Hoster E et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65
- 8 Nordström L et al.: SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogeneously treated cohort of mantle cell lymphoma – a Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol* 2014; 166: 98-108
- 9 Swerdlow SH et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 128: 2375-90
- 10 Cohen JB et al.: Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Cancer* 2016; 122: 2356-63
- 11 Nygren L et al.: Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort



of mantle cell lymphoma. *Blood* 2012; 119: 4215-23

**12** Hoster E et al.: Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1386-94

**13** Leitch HA et al.: Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1555-61

**14** Engelhard M et al.: Follicular lymphoma, immunocytoma, and mantle cell lymphoma: randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 4): 418

**15** Dreyling M, Ferrero S: The role of targeted treatment in mantle cell lymphoma: Is transplant dead or alive? *Haematologica* 2016; 101: 104-14

**16** Robinson S et al.: The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2015; 29: 464-73

**17** Hiddemann W et al.: Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1922-30

**18** Herrmann A et al.: Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 511-8

**19** Lenz G et al.: Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomised trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1984-92

**20** Delarue R et al.: CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA. *Blood* 2013; 121: 48-53

**21** Dreyling M et al.: Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105: 2677-84

**22** Hermine O et al.: Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomized, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016; 388: 565-75

**23** Geisler CH et al.: Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112: 2687-93

**24** Eskelund CW et al.: 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016; 175: 410-8

**25** Khouiri IF et al.: Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3803-9

**26** Romaguera JE et al.: High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexat and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7013-23

**27** Chihara D et al.: Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol* 2016; 172: 80-8

**28** Bernstein SH et al.: A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: SWOG 0213. *Ann Oncol* 2013; 24: 1587-93

**29** Le

Gouill S et al.: Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1250-60

**30** Kluijn-Nelemans HC et al.: Treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 520-31

**31** Rummel MJ et al.: Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *ASCO* 2017, Abstr. #7501

**32** Hoster E et al.: Rituximab maintenance after first-line immuno-chemotherapy in mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the randomized European MCL Elderly Trial. *ASH* 2017, Abstr. #153

**33** Visco C et al.: Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1442-9

**34** Fachinformation von Torisel, Stand Juli 2017

**35** Hess G et al.: Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3822-9

**36** Ansell SM et al.: Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 361-8

**37** Hess G et al.: Temsirolimus in combination with bendamustine and rituximab (BeRT) for the treatment of relapsed mantle cell and follicular lymphoma: final phase I/II results. *Blood* 2016; 128: ASH-Abstr. #2977

**38** Fachinformation von Revlimid, Stand September 2017

**39** Trněný M et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 319-31

**40** Wang M et al.: Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 716-23

**41** Albertsson-Lindblad A et al.: Lenalidomide-rituximab-bendamustine in first line for patients >65 with mantle cell lymphoma: final results of the Nordic Lymphoma Group MCL4 (LENA-BERIT) phase I/II trial. *Hematol Oncol* 2015; 33: 100-80 (ICML-Abstr. #060)

**42** Fachinformation Imbruvica® 140mg Hartkapseln Stand September 2019 und Fachinformation Imbruvica® Filmtabletten – alle Stärken Stand September 2019

**43** Dreyling M et al.: Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 770-8

**44** Wang ML et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 507-16

**45** Wang ML et al.: Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 48-56

**46** Edwin NC et al.: Evolving treatment strategies in MCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31(3): 270-8

**47** Wang ML et al.: Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126: 739-45

**48** Rule S et al.: Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow-up from a pooled analysis. *Haematologica* 2019; 104: e211-e214

**49** Byrd JC et al.: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213-23

**50** Burger JA et al.: Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 2425-37

**51** Futatani T et al.: Bruton's tyrosine kinase is present in normal platelets and its absence identifies patients with X-linked agammaglobulinemia and carrier females. *Br J Haematol* 2001; 114: 141-9

**52** Honigberg LA et al.: The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is effica-

cious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *PNAS* 2010; 107: 13075-80

**53** Chanan-Khan A et al.: Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 200-11

**54** Byrd JC et al.: Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125: 2497-2506

**55** Shatzel JJ et al.: Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 835-47

**56** Ysebaert L et al.: Elucidation of mild bleeding disorders reported under ibrutinib (Imbruvica®) therapy: implications for optimal clinical management. *ASH* 2014, Abstr. #3296

**57** Serebruanu VL et al.: Bleeding risks of combination vs. single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comprising 129,314 patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 315-21

**58** Gribben JG et al.: Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol* 2018; 180: 666-79

**59** Byrd JC et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *NEJM* 2013; 369: 32-42

**60** Baharoglu MI et al.: Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605-2613

**61** Leong DP et al.: The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 128: 138-40

**62** Farooqui M et al.: Fibrillation in CLL/SLL patients on ibrutinib. Presented at: American Society of Hematology (ASH), 57<sup>th</sup> Annual Meeting, December 5–8, 2015, Orlando, FL

**63** Brown JR et al.: Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 2017; 102: 1796-1805

**64** Kirchhof P et al.: 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: e1-e88

**65** Jain P, Wang M: Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol* 2019; 94: 710-725



Online-Kurs:

www.med-diplom.at

Fragebogen auf Seite 10

# Fragebogen

## Die Behandlung des Mantelzelllymphoms im Fokus neuer Therapieoptionen

### 4 Punkte

Herr / Frau (Zutreffendes bitte unterstreichen)		<input type="text"/> ÖÄK-NUMMER
TITEL	VORNAME*	NAME*
ARBEITSORT*	GEBURTSDATUM*	
TELEFON	<input type="text"/> ARZTSTEMPEL	
E-MAIL*		
UNTERSCHRIFT*		
* Diese Felder sind Pflichtfelder und müssen ausgefüllt werden.		

#### 1. Welches sind klinische Symptome des MCL?

- a)  Hautausschläge und Juckreiz
- b)  Splenomegalie und Lymphknotenvergrößerung
- c)  Obstipation und Emesis
- d)  Anämie und Verwirrtheit

(1 Antwort richtig)

#### 2. Welche diagnostischen Parameter schließen andere kleinzellige Lymphome aus?

- a)  Nachweis einer Cyclin-D1-Überexpression
- b)  Detektion von SOX11
- c)  Nachweis einer IgM-Gammopathie
- d)  Nachweis einer Translokation t(11;14)

(3 Antworten richtig)

#### 3. Anhand welchen Scores erfolgt das Staging beim MCL?

- a)  Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)
- b)  c-MIPI
- c)  Ann-Arbor-Klassifikation von 1971
- d)  WHO-Klassifikation

(1 Antwort richtig)

#### 4. Welche Patientengruppe bedarf bei Diagnose nicht direkt einer Therapie und kann erst beobachtet werden?

- a)  SOX11-positive Erkrankung, mutierter IGHV-Status
- b)  Hohe Ki-67-Expression, mutierter IGHV-Status
- c)  Leukämischer Subtyp laut WHO-Klassifikation
- d)  Lokalisiertes Stadium I–II ohne Bulk

(1 Antwort richtig)

#### 5. Welches ist die Erstlinienstandardtherapie für junge, fitte Patienten?

- a)  Hochdosis-Immunchemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- b)  Hochdosis-Immunchemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation
- c)  Toxizitätsreduzierte Immunchemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- d)  Toxizitätsreduzierte Immunchemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation

(1 Antwort richtig)

#### 6. Welches sind Optionen für die Erstlinientherapien bei transplantationsungeeigneten Patienten?

- a)  Immunchemotherapie mit Bortezomib plus Rituximab plus CAP
- b)  Immunchemotherapie mit Rituximab plus CHOP und Rituximab-Erhaltungstherapie
- c)  Immunchemotherapie mit Rituximab plus Bendamustin und Rituximab-Erhaltungstherapie
- d)  Immunchemotherapie mit Ibrutinib plus CHOP und Rituximab-Erhaltungstherapie

(3 Antworten richtig)

#### 7. Welche der folgenden zielgerichteten Substanzen sind für die Behandlung der refraktären oder rezidierten Erkrankung zugelassen?

- a)  Temsirolimus
- b)  Ibrutinib
- c)  Bortezomib
- d)  Lenalidomid

(3 Antworten richtig)

#### Impressum

Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: 01/876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Dr. Nicole Leitner. E-Mail: nicole.leitner@universimed.com. Redaktion: Dr. Ine Schmale. Projektleitung: Barbara Vogler. E-Mail: barbara.vogler@universimed.com. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Grafik: Eva Seidl. Druck: Flyeralarm GmbH, Würzburg. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung: Universimed Cross Media Content GmbH (100%ige Tochter der Universimed Holding GmbH). Eigentümer und Medieninhaber: UNIVERSIMED MEDIZIN IM FOKUS  
Universimed Holding GmbH. Im Auftrag der Firma Janssen. AT\_CP-87785\_v2.0\_26092019



## So nehmen Sie an der med-Diplom-Fortbildung teil:

Für die richtige Beantwortung der Multiple-Choice-Fragen im Anschluss an den Fachartikel werden Ihnen **4 Punkte für das Diplom-Fortbildungs-Programm** der Österreichischen Ärztekammer zuerkannt. Die Fortbildung gilt als positiv absolviert, wenn Sie neun der zwölf Fragen richtig angekreuzt haben. Sie haben auf **www.med-diplom.at** die Möglichkeit, den DFP-Artikel zu lesen und die zugehörigen Testfragen online zu beantworten. Bei richtiger Beantwortung werden Ihnen die DFP-Punkte automatisch auf Ihr ÖÄK-Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben. Alternativ können Sie den angeführten Fragebogen schriftlich beantworten und **per Fax an 01/876 79 56-30** oder per Post an Frau Daniela Seidlberger, Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6, 1150 Wien, senden. Bitte geben Sie unbedingt Ihre ÖÄK-Arztnummer an, damit Ihnen die DFP-Punkte zugerechnet werden können.

**Teilnahmebestätigung:** Wenn Sie die Testfragen online beantworten, steht Ihnen die Teilnahmebestätigung sofort zur Verfügung. Bei Teilnahme per Post oder per Fax bitte leserlich schreiben, sonst können wir Ihnen Ihr Fortbildungsergebnis nicht mailen. Da die Fragebögen einzeln ausgewertet werden müssen, ersuchen wir für einen Bearbeitungszeitraum von 6 bis max. 8 Wochen um Verständnis.

Ihr **Testergebnis** senden wir Ihnen per E-Mail zu. Ihre Teilnahmebestätigung steht Ihnen in Ihrem persönlichen Fortbildungskonto zur Verfügung. Die Daten werden in einer Datenbank gespeichert und unter Einhaltung der aktuellen Datenschutzbestimmungen genutzt (eine ausführliche Version finden Sie auf [www.universimed.com/agb-und-datenschutz](http://www.universimed.com/agb-und-datenschutz)).

**Einsendeschluss per Post und Fax ist Mai 2020. Online gültig bis November 2022.**

### 8. Bei welchen Patienten mit Remission in der Zweitlinientherapie ist eine autologe Stammzelltransplantation in Erwägung zu ziehen?

- a)  Bei jüngeren Patienten, die noch nicht transplantiert wurden.
- b)  Bei jüngeren Patienten, die bereits eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben.
- c)  Bei älteren Patienten, die bereits eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben.
- d)  Bei älteren Patienten, die noch nicht transplantiert wurden.

(2 Antworten richtig)

### 9. Bei welchen Patienten mit Remission in der Zweitlinientherapie und potenziellem Spender ist eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung zu ziehen?

- a)  Bei jüngeren Patienten, die noch nicht transplantiert wurden.
- b)  Bei jüngeren Patienten, die bereits eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben.
- c)  Bei älteren Patienten, die für eine Immunchemotherapie ungeeignet sind.
- d)  Bei älteren Patienten, die noch nicht transplantiert wurden.

(1 Antwort richtig)

### 10. Was wurde in der Phase-III-Studie, die zur Zulassung von Ibrutinib führte, nachgewiesen?

- a)  Signifikante Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus bezüglich des PFS
- b)  Signifikante Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus bezüglich des OS
- c)  Signifikante Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus bezüglich der Therapiedauer
- d)  Signifikante Überlegenheit von Temsirolimus gegenüber Ibrutinib bezüglich des Sicherheitsprofils

(2 Antworten richtig)

### 11. Welches waren die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen unter Ibrutinib bei Behandlung des MCL?

- a)  Blutungen, Durchfall, Schmerzen
- b)  Schwäche, Durchfall, Husten
- c)  Schwäche, Übelkeit, Durchfall
- d)  Blutungen, Übelkeit, Durchfall

(1 Antwort richtig)

### 12. Aufgrund des Blutungsrisikos wird empfohlen, bei kleineren invasiven Eingriffen Ibrutinib ...

- a)  ... für 1 Tag zu pausieren
- b)  ... für 3 Tage zu pausieren
- c)  ... für 1 Woche zu pausieren
- d)  ... für 3 Wochen zu pausieren

(1 Antwort richtig)

#### Fachkurzinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln, IMBRUVICA 140/280/420/560 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 140 mg Ibrutinib. Jede 140/280/420/560 mg Filmtablette enthält 140/280/420 bzw. 560 mg Ibrutinib. Sonstige Bestandteile: Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid (alle Filmtabletten), Lactose-Monohydrat (alle Filmtabletten), Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon (alle Filmtabletten), Natriumdodecylsulfat (E487), Gelatine (Hartkapseln), Macrogol (alle Filmtabletten), Polyvinylalkohol (alle Filmtabletten), Talkum (alle Filmtabletten), Titanoxid (E171), Schellack (Hartkapseln), Eisen(II,III)-oxid (E172, 280 mg u. 560 mg Filmtabletten). Anwendungsgebiete: IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Imbruvica in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA kontraindiziert. Inhaber der Zulassung: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. Vertrieb für Österreich: Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. ATC-Code: L01XE27. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. (AT\_CP-101845\_v1.0\_15Jul2019)

# EFFEKTIV IM R/R MCL<sup>1</sup>

## ERFAHRUNG EFFEKTIV NUTZEN

JE FRÜHER, DESTO BESSER.<sup>2-5</sup>



**REFERENZEN:** 1. Fachinformation IMBRUVICA® 140mg Hartkapseln Stand September 2019 und Fachinformation IMBRUVICA® Filmtabletten - alle Stärken Stand September 2019. 2. Rule S, et al. Ibrutinib Versus Temsirolimus: Three-Year Follow-Up of Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma From The Phase 3, International, Randomized, Open-Label RAY Study. *Hematological Oncology*, 35(52), June 2017:143-144. 3. Rule S, et al. Ibrutinib vs. Temsirolimus: Three-Year Follow-Up of Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma From The Phase 3, International, Randomized, Open-Label RAY Study. Presented at Oral Presentations: Session 11 - Mantle Cell Lymphoma at 14<sup>th</sup> International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 14-17 June 2017, abstract 134. 4. Rule et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica* 2019; 104:e211. doi:10.3324/haematol.2018.205229. 5. Rule S, et al. Median 3.5-Year Follow-up of Ibrutinib Treatment in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis. Presented at 59<sup>th</sup> Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH), Atlanta, GA, USA, 9-12 December 2017; oral abstract 151. 6. Bescheid des HV der österr. Sozialversicherungsträger zur Aufnahme in den EKO, Stand 12.04.2019.

**FACHKURZINFORMATION:** **Bezeichnung des Arzneimittels:** IMBRUVICA® 140mg Hartkapseln. IMBRUVICA® 140/280/420/560mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 140mg Ibrutinib. Jede 140/280/420/560mg Filmtablette enthält 140/280/420 bzw. 560mg Ibrutinib. **Sonstige Bestandteile:** Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid (alle Filmtabletten), Lactose-Monohydrat (alle Filmtabletten), Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon (alle Filmtabletten), Natriumdodecylsulfat (E487), Gelatine (Hartkapseln), Macrogol (alle Filmtabletten), Poly(vinylalkohol) (alle Filmtabletten), Talkum (alle Filmtabletten), Titandioxid (E171), Schellack (Hartkapseln), Eisen(II,III)-oxid (E172, Hartkapseln, 140mg, 280mg u. 420mg Filmtabletten), Propylenglycol (E1520, Hartkapseln), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172, 140mg, 420mg u. 560mg Filmtabletten), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172, 280mg u. 560mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Imbruvica in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist während der Therapie mit IMBRUVICA® kontraindiziert. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. Vertrieb für Österreich: Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **ATC-Code:** L01XE27. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. (AT\_CP-101845\_v1.0\_15Jul2019)

**Impressum:** Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, 1020 Wien. Telefon: (01) 610 30-0. Telefax: (01) 616 12 41. Firmenbuch Gericht: Handelsgericht Wien. Firmenbuch-Nummer: FN 135731f

IMBRUVICA® ist einlizensiert von Pharcyclics Inc. (ein Unternehmen der AbbVie Gruppe). Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, 1020 Wien, ist der Zulassungsinhaber und für den Inhalt des Dokuments verantwortlich. Stand September 2019.

AT\_CP-78450\_v3.0\_14102019