

Fallbeispiel

Hämatologie/Onkologie im Dialog – Meet the Expert:

Chronisch lymphatische Leukämie

Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst

Mittwoch 10.05.2023



Zentrum für ambulante Hämatologie und Onkologie

Standort Siegburg

Dr. med. Stefan Fronhoffs

Pat. R.S., *1954

Erstvorstellung 2017

- 63 j. Patientin, Abklärung Lymphozytose
- Adipositas, rez. Infekte, keine B-Symptomatik, keine Begleiterkrankungen
- **Labor:**
 - **Leukozyten 9.300/μl, Lymphozyten 53 %**
 - Hb 15,3 g/dl, Thrombozyten 284.000/μl, LDH 233 U/l (<240)
 - **FACS: klonale B-Zellpopulation (CD19/CD20/CD5/CD23 positiv), typisch für B-CLL, B-Lymphozyten gesamt 2300/μl, daher monoklonale B-Zell-Lymphozytose unklarer Signifikanz**
- **Geringe Lymphadenopathie** (Cervikal und axillär vergrößerte Lymphknoten) **bis 1,8 cm**
- Diagnose: **Chronisch Lymphatische Leukämie der B-Zellreihe, Binet A, (kleinzellig lymphozytisches Lymphom), ED 09/2017**
- Keine Prognose Parameter evaluiert
- Keine Therapieindikation, Kontrolle zunächst alle 3-4 Monate



Pat. R.S., *1954

Verlauf bis 10/2021

- Bis 10/2021:
 - Leukozytose von **55.600/ μ l** (Verdopplungszeit > 6 Monate)
 - Zunehmende Müdigkeit, keine Infekte
 - Weiterhin langsam progrediente, **generalisierte Lymphadenopathie** (im CT cervical, axillär, mediastinal, paraaortal bis **2,9 cm**) und **Splenomegalie von 13,5 cm**
 - **Pat. sehr besorgt**
 - **Prognose Parameter:**
 - FISH: Kein Nachweis klonaler Aberrationen, insb. **keine 17 p Deletion**
 - keine TP53 Punktmutation
 - Beta2 Microglobulin erhöht 3,22 mg/l (norm bis 2)
 - **IgHV Status mutiert** (VH3-72*01; mutiert mit 3,4% Mutationen)
 - CLL-IPI; Score 2, Risk Group intermediate
 - **Weiter watch & wait**, aber Therapieoptionen besprochen



Pat. R.S., *1954

10/2021 welche Therapieoptionen ´fitte/GoGo` Patientin > 65 J ?:

Ibrutinib mono fortlaufend (+/- Rituximab)

Venetoclax + Obinutuzumab (über 12 Monate)

CLL 17 Studie:

Ibrutinib fortlaufend

Venetoclax + Obinutuzumab (über 12 Monate)

Venetoclax + Ibrutinib (über 15 Monate)

Rituximab + Bendamustin (oder Fludarabin/Cyclophosphamid) ?



Pat. R.S., *1954

Verlauf 2022

- 02/2022
 - Starke Müdigkeit, sonst keine Beschwerden, keine Infekte
 - **Leukozyten 100.300/µl (Verdopplungszeit < 6 Monate)**
 - Hb 13,4 g/dl, Thrombozyten 274.000/µl, LDH **294 U/l (Norm bis 250)**
 - Stabile Lymphadenopathie
 - **Formal Therapieindikation, Patientin möchte noch abwarten**

- Verlauf:
 - 04/2022: Leukozyten **110.900/µl**
 - 05/2022: Leukozyten **134.400/µl** **möchte Urlaub im Juli abwarten**
 - 06/2022: Leukozyten **147.010/µl**
 - 08/2022: Leukozyten **145.000/µl** **Patientin stimmt Therapie zu**

- 08/2022
 - Starke Müdigkeit, keine B-Symptomatik, keine Infekte
 - Hb 12,8 g/dl, Thrombozyten 208.000/µl, **LDH 368 U/l (Norm bis 250)**
 - Stabile **generalisierte Lymphadenopathie mit Lymphomen bis 3 cm, Milz 13,5 cm**



Pat. R.S., *1954

08/2022

welche Therapieoptionen für eine 68 j., adipöse Patientin, ohne Komorbiditäten ?:

BTK Inhibitor: Ibrutinib mono (fortlaufend)

Venetoclax + Obinutuzumab (über 12 Monate)

CLL 17 Studie:

Ibrutinib fortlaufend

Venetoclax + Obinutuzumab (über 12 Monate)

Venetoclax + Ibrutinib (über 15 Monate)

(nicht mehr diskutiert Rituximab + Chemotherapie)



Pat. R.S., *1954

Verlauf unter Therapie

- Therapie mit **Ibrutinib 420 mg/d** seit 08/2022
 - Anstieg der **Leukozyten auf 216.400/μl**
 - Verträglichkeit akzeptabel (initial Exanthem, Schlafstörungen)
- 11/2022:
 - Plötzlich Unwohlsein, Inappetenz, Druckgefühl rechte Leiste, möchte Ibrutinib absetzen
 - Leukozyten 192.000/μl, Hb 11,8 g/dl, Thrombozyten 307.000/μl, LDH 238 U/l (Norm bis 250)
 - Ibrutinib abgesetzt
 - CT: **deutlich Regredienz aller Lymphome (< 2 cm) und der Milz (11 cm)**, aber unklare ´Flüssigkeitsansammlung rechts inguinal mit Kutisverdickung unklarer Genese´
- **Innerhalb von wenigen Tagen: rasch progrediente, schmerzhaft, livide, dann nekrotisierende Schwellung rechts inguinal**
- Niedergelassene Chirurg kann Befund nicht einordnen, empfiehlt stationäre Exzision
- Stationäre Aufnahme im Johanniter Krankenhaus, Operation am 28.11.2022



Pat. R.S., *1954

Verlauf unter Therapie

- **Klinische Verdachtsdiagnose: Konversion in ein aggressives Lymphom (Richter Syndrom)**
- **Histologie:**
 - LK mit Infiltraten eines indolenten B-Non Hodgkin Lymphoms, passend zu einer bekannten B-CLL, Pathologie Uni Bonn
 - Knochenmark: hochgradige 80%ige Infiltration durch die B-CLL, Pathologie Uni Bonn
 - LK und Knochenmarksinfiltrate einer klinisch angegebenen CLL **ohne Hinweise für eine Transformation** in ein aggressives Non Hodgkin Lymphom der B-Zellreihe, Referenzpathologie Würzburg
- Postoperativ Wundheilungsstörungen, asymptotische absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Verlegung Innere Abteilung Johanniter Krankenhaus



Pat. R.S., *1954

Verlauf unter Therapie

- Einleitung einer Therapie mit **Obinutuzumab und Venetoclax**
 - Obinutuzumab 1. Zyklus 1000 mg d1 (bzw. 100 + 900 mg d1+2), d8 +15, Zyklus 2-6: 1000 mg d1, q28d
 - Venetoclax ramp up (Wo. 1-5) bis 400 mg für 12 Monate
- **Obinutuzumab d1** am 06.12.2022
 - Nach wenigen ml **schweres Lyse Syndrom** mit Schüttelfrost, Fieber, Nierenversagen (Kreatinin 2,5 mg/dl), Hyperurikämie (HS 17,4 mg/dl), Therapieabbruch
 - Gabe von Rasburicase, Flüssigkeit
- **Obinutuzumab d8** am 13.12.2022
 - Erneut sofortiges Einsetzen von Schüttelfrost und Fieber
 - **Therapieabbruch**
- Entlassung ohne Therapie
- Wenige Tage SARS CoV2 Infektion, zunächst kaum Symptome, kein Paxlovid wegen oraler Antikoagulation



Pat. R.S., *1954

Verlauf unter Therapie

- Vorstellung Mitte **Januar 2023**
 - Sehr müde, schwach, Belastungsdyspnoe, zeitweise Ruhedyspnoe, Husten Auswurf, unter Antibiose keinen Besserung
 - **Leukozyten 13.800/μl, Lymphozyten 22 %**, HB 11,8 g/dl, Thrombozyten 524.000/μl
 - Leukozyten FACS: B-Lymphozyten 1550/μl, 12 % klonale B-Lymphozyten
 - LDH 275 u/l (Norm bis 250), CRP 8,5 mg/dl
 - Im CT bds milchglasartige **beidseitige pulmonale Infiltrate**, virus-assoziiert ?, mediastinal und bihilär vergrößerte Lymphknoten, a.e. reaktiv, abdominell regrediente nur noch zahlenmäßig vermehrte, nicht vergrößerte Lymphknoten, Milz 12,5 cm
- Stationäre Aufnahme Johanniter Krankenhaus
 - Bestätigung einer **beidseitigen Pneumonie durch SARS-CoV2**
- **Aktuell:**
 - **Patientin geht es gut**
 - **Leukozyten 10.700/μl, Lymphozyten 46 %**, HB 14,6 g/dl, Thrombozyten 304.000/μl
 - **IgG Substitutionstherapie** bei Antikörpermangelsyndrom



2023 - welche Therapie bei Progress oder bereits aktuell ?

1. Venetoclax:

erneuter Versuch Venetoclax + Obinutuzmab ? (Vorphase mit Bendamustin?)

Venetoclax + Rituximab (zugelassen 2. Linie)

Venetoclax mono ? (Chemo-Immuntherapie vorher ?)

Venetoclax + Ibrutinib ? (neu zugelassen 1.Linie)

2. BTK Inhibitoren: cave orale Antikoagulation

Ibrutinib + Rituximab/Obinutuzumab (nur 1. Linie) oder Rituximab/Bendamustin (zugelassen 2. Linie)

Wechsel auf anderen BTK Inhibitor Acalabrutinib oder Zanubrutinib?

3. Chemo- + Antikörpertherapie:

Rituximab + Bendamustin ? (Fludarabin/Cyclophosphamid, Alter > 65 ?)

