

# Morbus Waldenström

Ein Leitfaden der  
Behandlungsmöglichkeiten:

**Chemotherapie – Alkylanzien  
und Nukleosid-Analoga**



# Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

### Einleitung

Der Morbus Waldenström (MW), bisweilen auch Waldenströms Makroglobulinämie genannt, ist eine zur Gruppe der Lymphome gehörende Krebserkrankung des Lymphsystems. Sie betrifft die zu den weißen Blutzellen zählenden B-Lymphozyten, die normalerweise zu Plasmazellen reifen, die Immunglobuline (auch Antikörper genannt) produzieren und den Körper damit bei der Bekämpfung von Infektionen unterstützen. Bei MW findet in den letzten Reifungsstadien eine bösartige Veränderung der B-Zellen statt, die sich weiter vermehren und hauptsächlich im Knochenmark, aber auch in den Lymphknoten und anderem Gewebe und Organen des Lymphsystems einen Klon identischer Zellen bilden. Diese klonale Zellpopulation stellt IgM, eine spezifische Klasse von Antikörpern, in übermäßiger Menge her.

Unter dem Mikroskop betrachtet, weisen MW-Zellen sowohl die Merkmale von B-Lymphozyten als auch von Plasmazellen auf und werden als lymphoplasmatische Zellen bezeichnet. Der Morbus Waldenström ist ein lymphoplasmatisches Lymphom (LPL), das der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome zugeordnet wird. Rund 95 % aller LPL-Fälle sind ein MW, der aber insgesamt eine sehr seltene Erkrankung ist – in den USA erhalten jährlich nur ca. 1.800 Patienten die Diagnose Morbus Waldenström. MW zählt zu den indolenten (= langsam wachsenden) Lymphomen und kann viele Jahre wie eine chronische Krankheit behandelt werden.

Aufgrund ihrer Vermehrung im Knochenmark und in anderen Organen können die lymphoplasmatischen MW-Zellen die normalen Funktionen des Organismus stören. Im Knochenmark, wo die Blutzellen gebildet werden, können die MW-Zellen die normalen Blutzellen „verdrängen“ und die normale Blutbildung verhindern. In den Lymphknoten und anderen Organen können die MW-Zellen eine Vergrößerung dieser Strukturen sowie andere Komplikationen nach sich ziehen.

Die Überproduktion von IgM kann viele weitere, mit dieser Erkrankung in Verbindung stehende Symptome auslösen. Ein IgM ist ein großes Molekül, das in hoher Konzentration zu einer Verdickung des Blutes führt, die in der Fachsprache als Hyperviskositätssyndrom bezeichnet wird. Im Gegensatz zu normalen Antikörpern, die Infektionen bekämpfen, nützen die von den Lymphomzellen produzierten IgM dem Organismus nicht. Es kommt vor, dass die IgM körpereigenes Gewebe fälschlicherweise als „fremd“ erkennen, sich daran binden und Entzündungen und Schädigungen verursachen.

Trotz bemerkenswerter Fortschritte in der biochemischen, genetischen und medizinischen Forschung konnte noch kein Heilmittel gefunden werden. Den MW-Patienten stehen mehrere Behandlungsansätze zur Verfügung, die vor einer therapeutischen Entscheidung mit einem Facharzt bzw. Fachärztinnen sorgfältig abzuwägen sind. Eine Behandlungsempfehlung muss unter Berücksichtigung der jeweiligen Merkmale der Erkrankung stets auf den einzelnen Patienten zugeschnitten werden.

Mit diesem Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten wird nicht beabsichtigt, ein bestimmtes Protokoll zu empfehlen. Derartige Entscheidungen sind gemeinsam mit Ihrem behandelnden Arzt in Kenntnis der aktuellen Behandlungsempfehlungen zu treffen. Dieser Leitfaden wurde vor allem dazu geschaffen, Ihnen die für eine intelligente Besprechung der Behandlungsmöglichkeiten mit Ihrem Arzt unerlässlichen Informationen zu liefern und diese schwierige Entscheidung leichter zu machen.

# Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

Im Gegensatz zu vielen anderen Krebsarten, bei denen die Früherkennung und frühzeitige Behandlung entscheidende Überlebensfaktoren sind, lässt der Morbus Waldenström oft – aber nicht immer – mehr Bedenkzeit zu: Zeit, die für die Auswahl eines kompetenten Arztes und das Einholen einer zweiten Meinung genutzt werden kann, was stets sinnvoll ist, wenn in Bezug auf die weiteren Schritte Unklarheit besteht oder die Entscheidung schwerfällt. Ein internationales Verzeichnis von Ärzten mit Fachgebiet Morbus Waldenström steht auf der IWMF-Website in der Rubrik [Verzeichnis von Fachärzten für MW](#) zur Verfügung.

### Die Behandlung von Morbus Waldenström

Das Ziel einer Behandlung des Morbus Waldenström ist die Bekämpfung der Krankheit, um dadurch die Lebensqualität zu verbessern. Dieser Leitfaden konzentriert sich ebenso wie andere Leitfäden aus unserer Reihe der Behandlungsmöglichkeiten auf medikamentöse Therapien, die zur Bekämpfung der Erkrankung eingesetzt werden. Eine Standardtherapie zur Behandlung von MW gibt es nicht. Stattdessen stehen MW-Patienten mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, welche die folgenden Ansätze umfassen:

- **Chemotherapie** mit Alkylanzien wie Chlorambucil, Cyclophosphamid und Bendamustin oder Nukleosid-Analoga wie Fludarabin und Cladribin;
- **Corticosteroide** einschließlich Prednison und Dexamethason;
- **Monoklonale Antikörper** wie Rituximab und Ofatumumab;
- **Immunmodulatoren** wie Thalidomid und Lenalidomid;
- **Proteasom-Inhibitoren** wie Bortezomib und Carfilzomib;
- **Gezielte Therapien/Inhibitoren** von B-Zellen-Signalübertragungswegen, darunter Ibrutinib und Everolimus.

Einige dieser Medikamente können im Rahmen einer Monotherapie als alleiniger Wirkstoff eingesetzt werden. Wesentlich häufiger kommen jedoch angesichts des besseren Ansprechens auf die Therapie sowohl bei der (auch Erstbehandlung oder Induktionstherapie genannten) Primärbehandlung als auch bei der Rescue-Therapie (nach einem ersten Rückfall) Kombinationstherapien zum Einsatz.

Eine Behandlung ist nur erforderlich, wenn bei den Patienten Symptome auftreten, und sollte nicht alleine auf Grundlage der Ergebnisse der Blutuntersuchung eingeleitet werden. Dies gilt nicht nur für die Primärbehandlung, sondern ebenfalls für die Rescue-Therapie. Die Einleitung einer frühzeitigen Behandlung der Erkrankung bei einem symptomfreien Patienten wirkt sich nicht positiv auf das Überleben aus und kann mit einer Reihe unangenehmer oder sogar schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden sein. Darum wird mit Beginn einer Therapie bis zum Eintreten der ersten Symptome gewartet. Einige Patienten bleiben über Jahre stabil und asymptomatisch.

# Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

Die folgenden Symptome und Beschwerden gelten als ausreichender Grund, die Behandlung zu beginnen:

- Hyperviskositätssyndrom (starke Verdickung des Blutes aufgrund der hohen IgM-Konzentration).
- Anämie (zu geringe Zahl roter Blutzellen und wenig Hämoglobin) durch die Ansammlung von MW-Zellen im Knochenmark. Eine Anämie ist der häufigste Grund für die Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Generell gilt ein Hämoglobinwert von weniger 10 g/dL als Richtwert für den Beginn der Behandlung.
- Eine durch die Knochenmarkinfiltration ausgelöste Thrombozytenzahl von <100.000 (Thrombozytopenie).
- Symptome in Verbindung mit dem allgemeinen Befinden, zum Beispiel Schwäche, Müdigkeit, Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsverlust.
- Symptomatische Kryoglobulinämie, Kälteagglutinin-Syndrom und periphere Neuropathie. Eine systemische Amyloidose sollte auch im asymptomatischen Zustand behandelt werden. Weitere Informationen über diese Beschwerden sind der IWMF-Website in der Rubrik [Anzeichen und Symptome](#) zu entnehmen.
- Schrittweise, symptomatische Vergrößerung von Lymphknoten, Leber oder Milz.
- Nierenerkrankung (Nephropathie) in Verbindung mit MW.
- Herde von MW-Zellen außerhalb des Knochenmarks (extramedulläre Tumore) – die Behandlung kann beruhend auf Lage, Größe und Wachstumsrate der Tumore eingeleitet werden.

Da MW eine sehr heterogene Erkrankung mit einem bei jedem Patienten anderen Verlauf ist, müssen Patienten und Ärzte entscheiden, welche Behandlung den individuellen Bedürfnissen des Patienten und den Merkmalen der Krankheit am besten entspricht. Dazu zählen gegebenenfalls das Vorliegen einer oder mehrerer Zytopenien (sinkende Zahl von Blutzellen); die Notwendigkeit, eine aggressive Erkrankung rasch zu bekämpfen im Gegensatz zum Fehlen eines unmittelbaren Handlungsbedarfs; Alter; Co-Morbiditäten (andere chronische Erkrankungen); der allgemeine Gesundheitszustand sowie die Kandidatur für eine mögliche zukünftige autologe Stammzellentransplantation (Sammlung und Rückgabe eigener Stammzellen).

Die Behandlung kann sowohl ambulant als auch zu Hause erfolgen und wird wahlweise oral oder per intramuskulärer oder subkutaner Injektion oder intravenös verabreicht. Bei einigen Behandlungen müssen zur Reduzierung der Nebenwirkungen am Tag vor der Behandlung oder am gleichen Tag bestimmte Arzneimittel eingenommen werden. In der Regel verläuft die Behandlung in Zyklen und kann sich je nach beschlossener Therapie über mehrere Wochen oder Monate erstrecken. Es ist nicht unüblich, nach einem Therapieabschnitt eine Woche oder einen Monat zu pausieren und erst dann den nächsten Abschnitt zu beginnen. Einige der neueren, gezielten Therapeutika wie Ibrutinib werden oral

# Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

verabreicht und erfordern stattdessen eine täglich oder mehrmals wöchentlich erfolgende Dosierung, bis sich ein Rückfall (Rezidiv) oder eine signifikante Toxizität entwickelt.

Außerhalb der klinischen Studien hängt die Wahl der Rescue-Therapie nach einem Rückfall unter anderem von der angewendeten Primärtherapie, der Qualität und Dauer des Ansprechens im Rahmen dieser Therapie sowie anderen Faktoren wie Alter des Patienten, Verträglichkeit der Primärtherapie, Erwägung eines Stammzellentransplantats ab. Die erneute Anwendung des Einzelwirkstoffs oder der Wirkstoffkombination der Primärtherapie ist vernünftig, wenn die Wirkung mindestens 2 Jahre angehalten hat. Bei Patienten mit einer kürzeren Wirkungsdauer oder bei denen die Primärtherapie nicht anschluss, kann die Rescue-Therapie auf Wirkstoffen anderer Substanzklassen beruhen, die entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie verabreicht werden.

Im Rahmen der alle zwei Jahren stattfindenden Internationalen Workshops über Waldenströms Makroglobulinämie (IWWM, International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia) aktualisiert ein Gremium aus internationalen MW-Experten die Empfehlungen bezüglich Primär- und Rescue-Therapie für MW-Patienten. Die Empfehlungen sind das Ergebnis ausführlicher Analysen von veröffentlichten und laufenden klinischen Studien über MW. Eine ähnliche Reihe von Behandlungsleitlinien für MW/LPL wird regelmäßig durch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN<sup>®</sup>), eine gemeinnützige Vereinigung von 27 weltweit führenden Krebszentren, auf den neuesten wissenschaftlichen Stand gebracht. Die in diesem Behandlungsleitfaden erörterten Empfehlungen beruhen auf diesen beiden Reihen von Leitlinien.

Die folgenden Abschnitte bieten einen Überblick der als **Alkylanzien** und **Nukleosid-Analoga** bekannten Substanzklassen, die in der Chemotherapie eingesetzt werden. Die anderen oben genannten medikamentösen Behandlungsoptionen werden in einer Reihe von Leitfäden der Behandlungsmöglichkeiten erörtert, die auf der IWMF-Website in der Rubrik [Publikationen herunterladen](#) zur Verfügung stehen.

### Bei MW eingesetzte Alkylanzien

Die Chemotherapie geht auf den im Ersten Weltkrieg eingesetzten Kampfstoff Senfgas sowie seine weitere Verwendung bei Luftangriffen im Zweiten Weltkrieg zurück, in deren Anschluss bei der betroffenen Bevölkerung ein starkes Sinken der Zahl der weißen Blutzellen festgestellt wurde. Das daraus abgeleitete, aber weniger giftige Gas Stickstoff-Lost (Mechlorethamin) wurde später zur Behandlung von Low-grade-Lymphomen eingesetzt. Chemikalien dieser Gruppe werden als Alkylanzien bezeichnet. Diese Zellzyklus-unspezifischen Stoffe greifen im gesamten Organismus Zellen an, die einer schnellen Zellteilung unterliegen. Dadurch werden nicht nur viele bösartige Zellen, sondern auch die sich schnell teilenden Zellen des Knochenmarks, der Magenschleimhaut und der Haarwurzeln abgetötet mit den häufigen Folgen Neutropenie (wenig Neutrophile), Übelkeit und Haarausfall.

Obgleich Alkylanzien wie Chlorambucil (siehe unten) in der Vergangenheit für die Monotherapie verwendet wurden, haben sie sich in Verbindung mit anderen Wirkstoffen wie monoklonale Antikörpern und/oder Corticosteroide als effizienter erwiesen und die Wirkung der Behandlung hält länger an.

# Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

### **Chlorambucil (Leukeran)**

Chlorambucil wird seit über fünfzig Jahren verwendet und zählt damit zu den ältesten Alkylanzien, die für die Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), darunter auch MW, eingesetzt werden. Der relativ kostengünstige Stoff wird zu Hause oral eingenommen, verursacht nur wenig Übelkeit und weist trotz der Tatsache, dass es sich nicht um eine kurative Behandlung handelt, häufig eine anhaltende Wirkung auf. Chlorambucil kann täglich oder periodisch in sechswöchigen Intervallen verabreicht werden, bis sich der IgM-Proteinspiegel des Patienten stabilisiert. Daraufhin wird die Therapie bis zu einem Rückfall unterbrochen und dann entweder mit Chlorambucil oder einer anderen Substanz fortgesetzt.

Die Chlorambucil-Ansprechrates beträgt ca. 60 %, tritt aber nur langsam ein und ist für Patienten ungeeignet, bei denen eine rasche Bekämpfung der Erkrankung nötig ist, etwa Patienten mit symptomatischer Hyperviskosität.

Die Verwendung von Chlorambucil für MW-Patienten ist stark zurückgegangen, könnte aber für labile ältere Patienten oder Patienten mit Begleiterkrankungen, die den Einsatz stärkerer Wirkstoffe ausschließen, weiterhin akzeptabel sein. Es ermöglicht eine langfristige Bekämpfung der Krankheit und ist generell sicher, obgleich bereits Fälle von Myelodysplasie (ineffektive Bildung von Blutzellen) und akut-myeloischer Leukämie eingetreten sind. Bei Patienten, die potenzielle Kandidaten für eine autologe Stammzellentransplantation sind, muss es sparsam eingesetzt werden, da es die Stammzellen schädigt. Bei Patienten unter 65 Jahren wird es nur selten verwendet.

### **Cyclophosphamid (Cytosan)**

Wie Chlorambucil zählt auch Cyclophosphamid seit vielen Jahren zu den meistgebrauchten Alkylanzien und wird üblicherweise im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt. Dieses Arzneimittel kann sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden, letztere ist die häufigere Verabreichungsform. Meistens wird es für insgesamt sechs bis acht Zyklen jede dritte Woche verabreicht. In seltenen Fällen kann eine ausgedehnte Anwendung zu einem erhöhten Risiko für Blasenkrebs führen. Im Vergleich mit Chlorambucil weist Cyclophosphamid ein geringeres Risiko für die Entstehung von Myelodysplasie oder akut-myeloischer Leukämie auf. Cyclophosphamid scheint die Sammlung der Stammzellen nicht zu beeinträchtigen und kann somit auch bei Patienten angewendet werden, die Kandidaten für eine autologe Stammzellentransplantation sind.

Die Kombination von Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (DRC-Schema) wurde in einer Studie mit 72 zuvor unbehandelten MW-Patienten beurteilt. In diesem Rahmen wurde eine allgemeine Ansprechrate von 83 % beobachtet. Die verhältnismäßig lange mittlere Ansprechzeit von 4,1 Monaten lässt den Schluss zu, dass diese Kombination nicht optimal ist, wenn die Erkrankung schnell bekämpft werden muss. Mit Neutropenie (geringe Neutrophilenzahl) als einziger mäßiger bis schwerer Toxizität bei 9 % der Patienten besitzt DRC eine geringe Toxizität. Eine kürzlich erfolgte Aktualisierung der Studie hat ergeben, dass die Dauer bis zu einem Rückfall 35 Monate beträgt. Die Mehrheit der rezidivierenden Patienten sprach weiterhin auf Rituximab-basierte Behandlungen an. Die langfristige Toxizität war einschließlich des Übergangs zu einer aggressiven Erkrankung oder einer Myelodysplasie gering. Diese

# Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

spezifische Kombination wird inzwischen in der Primär- und Rescue-Therapie relativ häufig eingesetzt. Sie kann besonders bei labilen Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigen, hilfreich sein.

Cyclophosphamid in Verbindung mit Hydroxydoxorubicin, Oncovin (Vincristin) und Prednison wird CHOP genannt und erhält bei Hinzufügen von Rituximab die Bezeichnung CHOP-R oder R-CHOP. Es kann in der Primär- und in der Rescue-Therapie eingesetzt werden. Da Vincristin bei MW-Patienten mit einem hohen Risiko für periphere Neuropathie verbunden ist, könnte eine Cyclophosphamid-basierte Behandlung ohne Vincristin in Betracht gezogen werden.

Die FCR genannte Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab ist als Primär- und Rescue-Therapie für MW-Patienten mit einem mittleren progressionsfreien Überleben von mehr als 50 Monaten wirksam. (Als progressionsfreies Überleben wird der Zeitraum während und nach der Behandlung bezeichnet, während dem der Patient ohne ein Fortschreiten der Krankheit lebt.) Aufgrund der potenziellen Toxizität von Fludarabin (siehe **Bei MW eingesetzte Nukleosid-Analoga**) wird der Einsatz in der Primärtherapie nicht empfohlen, ist aber eine Option in der Rescue-Therapie bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko, die keine Kandidaten für eine autologe Stammzellentransplantation sind.

### **Melphalan (Alkeran)**

Melphalan wird insbesondere für die Behandlung von bestimmten, mit MW verbundenen Beschwerden verwendet, darunter das multiple Myelom und AL-Amyloidose. Im Zusammenhang mit der Knochenmark-Stammzellentransplantation wird es als Konditionierungsregime eingesetzt. Als Konditionierungsregime wird eine Behandlung bezeichnet, die dazu beitragen soll, die Erkrankung des Patienten unmittelbar vor der Stammzelleninfusion zu vernichten. Im Kontext der Stammzellentransplantation wurde es auch bei MW-Patienten eingesetzt. Melphalan kann oral oder intravenös verabreicht werden, seine Toxizität ist mit der von anderen Alkylanzien vergleichbar.

### **Bendamustin (Bendeka, Treanda oder Levact)**

Bendamustin wurde in den 1960er-Jahren in der ehemaligen DDR entwickelt, seine formale Untersuchung an Patienten fand jedoch erst in den 1990er-Jahren statt. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde (FDA, US Food and Drug Administration) hat Bendamustin Ende 2008 für die Behandlung von Patienten mit indolentem Non-Hodgkin B-Zellen-Lymphom freigegeben.

Die Gabe von Bendamustin erfolgt intravenös. Kürzlich wurde außerdem eine Bendamustin-Rezeptur für die 10-minütige Schnellinfusion freigegeben. Bendamustin wurde als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, darunter Rituximab (unter der Bezeichnung Benda-R) eingesetzt.

Die Benda-R-Kombination wurde in einer Phase-III-Studie mit 546 Patienten – davon 41 MW-Patienten – mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom mit CHOP-R verglichen. Für den Benda-R-Teil der Studie wurde ein ähnliches Gesamtüberleben (die Dauer, die ein Patient nach erfolgter Diagnose noch lebt), aber ein längeres progressionsfreies Überleben (durchschnittlich 69,5 Monate) als mit CHOP-R (durchschnittlich 28,1 Monate) festgestellt. Die Toxizität einschließlich Neutropenie, Infektionen, periphere Neuropathie und Haarausfall war bei mit Benda-R behandelten Patienten geringer.

# Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

Die Ergebnisse von 30 MW-Patienten mit refraktärer/rezidivierter Erkrankung, die Bendamustin in Monotherapie oder zusammen mit einem Anti-CD20 monoklonalen Antikörper (z. B. Rituximab) erhielten, wurden ebenfalls untersucht. Dabei wurden eine Gesamtansprechrate von 83 % und ein mittleres progressionsfreies Überleben von 13 Monaten festgestellt.

Bei einer weiteren Studie wurde Benda-R 71 zuvor behandelten MW-Patienten verabreicht. Die Gesamtansprechrate betrug 80 % und als Haupttoxizität wurde bei 13 % der Patienten eine mäßige bis schwere Neutropenie festgestellt. Das mittlere progressionsfreie Überleben war nach der in einem durchschnittlichen Abstand von 19 Monaten vorgenommenen Folgeuntersuchung nicht erreicht. Bei den auf die Behandlung ansprechenden Patienten war nach durchschnittlich 3 Monaten ein Rückgang der monoklonalen IgM um 50 % erreicht, ein Aufflammen bzw. kurzfristiger Anstieg der IgM-Werte wurde nicht beobachtet. Bei keinem Patient entwickelte sich ein aggressives Lymphom oder eine Myelodysplasie, in drei Fällen wurde jedoch ein solider Tumor beobachtet.

Als Ergebnis dieser und anderer Studien (und einschließlich des umfassenden klinischen Einsatzes von Bendamustin durch Ärzte, die MW-Patienten behandeln) wird die Verwendung von Bendamustin als Monotherapie oder zusammen mit einem Anti-CD20 monoklonalen Antikörper (z. B. Rituximab) nun als Behandlungsoption in der Primär- und Rescue-Therapie von Morbus Waldenström empfohlen. Die Behandlung wird auch von älteren Patienten gut vertragen, wobei es erforderlich sein kann, die Dosis für diese Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz zu reduzieren. Vier Zyklen Benda-R sind möglicherweise ausreichend, um bei den meisten MR-Patienten ein adäquates Ansprechen zu erreichen.

Ogleich für Bendamustin keine eindeutigen Langzeitdaten in Bezug auf die Stammzelltoxizität oder hohe Risiken einer Umwandlung in ein aggressives Lymphom vorliegen, sollte es bei Patienten, für die eine Stammzellensammlung zur autologen Transplantation in Frage kommt, sowie bei Patienten, die zuvor eine stark beanspruchende Behandlung erhalten haben, nur vorsichtig angewendet werden.

### Bei MW eingesetzte Nukleosid-Analoga

Purin-Analoga ahmen verschiedene Bausteine der normalen DNA nach und stoppen bei ihrer Integration in die DNA von Krebszellen, die sich schnell teilen, deren Vermehrung. Zu den am häufigsten eingesetzten Purin-Analoga bei MW zählen Fludarabin und Cladribin. Purin-Analoga werden außerdem oft in unterschiedlichen Kombinationen mit anderen Substanzen, etwa monoklonalen Antikörpern, verwendet.

Purin-Analoga bewirken insbesondere bei der Kombinationstherapie eine Ansprechrate von 60-95 % mit tendenziell nachhaltiger Wirkung. Sowohl Fludarabin als auch Cladribin hatten unter angesehenen Klinikern ihre Fürsprecher und noch gibt es keinen klaren Hinweis darauf, mit welchem der beiden Wirkstoffe bei der Behandlung von Morbus Waldenström bessere Ergebnisse erzielt werden. Die meisten Ärzte berufen sich auf das Arzneimittel, mit dem sie besser vertraut sind.



# Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

Eine auf die Therapie mit Nukleosid-Analoga folgende starke Reduzierung der Zahl der weißen Blutzellen (besonders der Neutrophilen und der T-Zellen) kann zu einer höheren Anfälligkeit für Infektionen führen. Da sehr häufig ein Ausbruch von Herpes Zoster (Gürtelrose) zu beobachten ist, wird eine antivirale Behandlung während und noch lange nach der Therapie mit Nukleosid-Analoga dringend empfohlen. In bestimmten Fällen ist eine Antibiotika-Therapie zur Verhinderung von bakteriellen Infektionen gleichermaßen empfehlenswert.

Jüngeren Berichten zufolge ist bei mit Nukleosid-Analoga behandelten MW-Patienten eine erhöhte Inzidenz von Myelodysplasie und akuter Leukämie sowie eine erhöhte Inzidenz der Transformation dieser Erkrankung in ein aggressives Lymphom zu beobachten. Angesichts eines Risikos von mehr als 8-15 % ist eine Begrenzung der Exposition jüngerer MW-Patienten gegenüber dieser Substanz dringend zu empfehlen.

### **Fludarabin (Fludara)**

Fludarabin wird üblicherweise in drei- oder vierwöchigen Zyklen an vier oder fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die orale Gabe von Fludarabin ist ebenfalls möglich, kommt aber in Ländern außerhalb der USA häufiger vor. Die Anzahl der Zyklen hängt vom Ansprechen des Patienten ab. Die bereits erwähnten neueren Daten über die langfristige Toxizität der Nukleosid-Analoga bei der MW-Therapie haben jedoch dazu geführt, dass versucht wird, den Patienten einer möglichst geringen Zahl von Zyklen auszusetzen. Bei Fludarabin kommt es häufig vor, dass der Patient erst spät anspricht und die IgM-Wert 6-12 Monate nach Ende der Therapie weiter sinken.

Sowohl Fludarabin und Rituximab (FR-Therapie) als auch Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) sind in der Primär- und der Rescue-Therapie wirksam und bewirken ein mittleres progressionsfreies Überleben von mehr als 50 Monaten. Aufgrund der potenziellen Toxizität ist ein Einsatz in der Primärtherapie jedoch in der Regel nicht zu empfehlen. Kombinationstherapien auf Fludarabin-Basis kommen bei körperlich fitten MW-Patienten in Betracht, bei denen andere, weniger toxische Behandlungen nicht angeschlagen haben. Bei Patienten, die als Kandidaten für eine autologe Stammzellentransplantation in Frage kommen, sollten die Stammzellen vor der Gabe von Fludarabin gesammelt werden.

### **Cladribin (2CdA oder Leustatin)**

Cladribin wird in der Regel an fünf aufeinanderfolgenden Tagen intravenös verabreicht. Es wurde ebenfalls als siebentägige Behandlung anhand einer vom Patienten kontinuierlich getragenen Pumpe eingesetzt. Die Behandlung besteht üblicherweise aus zwei bis vier oder mehr Zyklen im Abstand von jeweils vier Wochen. Wie auch bei Fludarabin wird derzeit eine Begrenzung der Zahl der Zyklen auf die für den einzelnen Patienten kleinstmögliche Zahl bevorzugt.

## **Danksagungen**

Der Dank der IWMF gilt den bedeutenden Beiträgen zu den hier erörterten Behandlungsleitfäden, die von International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM) und dem National

# Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

Comprehensive Cancer Network (NCCN®) veröffentlicht wurden. Die IWMF möchte außerdem Dr. Guy Sherwood für seinen Beitrag zum Text dieses Dokuments und Dr. Robert Kyle von der Mayo Clinic für seinen Review danken.

### Über die IWMF

Die Internationale Stiftung für Waldenströms Makroglobulinämie (IWMF, International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) ist eine von Patienten gegründete gemeinnützige, ehrenamtlich geleitete Stiftung (eine ‚501(c)(3) Organization‘ im Sinne der Gesetzgebung der USA) mit einem wichtigen Auftrag: Der Gemeinschaft der Morbus Waldenström-Patienten und Personen, die sich für diese Erkrankung interessieren, Unterstützung und Ermutigung bieten; Informationen und pädagogische Programme bereitstellen, die den Belangen der Patienten gewidmet sind; die Forschung unterstützen und fördern, um bessere Behandlungen und schlussendlich ein Heilmittel möglich zu machen.

Weitere Informationen über den Morbus Waldenström sowie die von der IWMF und ihren Partnerorganisationen angebotenen Dienste und Unterstützungen sind auf unserer Website [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com) zu finden.

Da die IWMF für die Weiterführung ihres Auftrags auf Spenden angewiesen ist, freuen wir uns über Ihre Unterstützung. Die Stiftung führt eine Geschäftsstelle in 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL USA 34238. Die Geschäftsstelle ist telefonisch unter +1 941-927-4963, per Fax unter +1 941-927-4467 oder per E-Mail unter [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com) zu erreichen.

Das hier präsentierte Material ist ausschließlich für pädagogische Zwecke bestimmt. Es kann eine professionelle medizinische Beratung nicht ersetzen. Patienten sollten die bereitgestellten Informationen nur im Zusammenhang mit einer ärztlichen Beratung und unter fachärztlicher Aufsicht durch einen Spezialisten für die Behandlung von MW benutzen. Wir raten Patienten dringend davon ab, die hier bereitgestellten Informationen zu benutzen, ohne sie mit ihrem Facharzt oder ihrer Fachärztin besprochen zu haben.

Copyright The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

September 2016