

Morbus Waldenström

Ein Leitfaden der
Behandlungsmöglichkeiten:

**Corticosteroide und
Immunmodulatoren**



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 großer Zahl 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.

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.

Corticosteroide und Immunmodulatoren

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

Corticosteroide und Immunmodulatoren

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 Waldenström'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®), 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.

Im Anschluss wird eine als **Proteasomeninhibitoren** bezeichnete Klasse von Therapeutika vorgestellt. 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 Corticosteroide

Corticosteroide sind eine Gruppe von natürlichen und synthetischen Analogen von Hormonen, die in der Nebennierenrinde gebildet werden. Corticosteroide sind an einer Vielzahl von physiologischen Vorgängen beteiligt, darunter die Reaktion auf Stress, die Immunantwort und die Regelung von Entzündungen.

Corticosteroide werden nur selten als Monotherapie zur Behandlung von MW eingesetzt. Sie werden häufig in Kombination mit anderen Therapien oder als Vorbehandlung gegeben, um allergieähnliche Reaktionen zu verhindern, die bei einigen Patienten während der intravenösen Gabe von monoklonalen Antikörpern wie Rituximab auftreten können. Steroide können als Mono- oder Kombinationstherapie Patienten nützen, bei denen in Verbindung mit MW hämatologische Komplikationen wie Kryoglobulinämie, Kälteagglutinin-Syndrom oder Thrombozytopenie eintreten.

Nebenwirkungen werden häufig beobachtet und sind proportional zu Dosierung und Dauer der Therapie. Diese können eine Erregung des zentralen Nervensystems mit Euphorie, Psychose und Schlaflosigkeit, eine steroid-induzierte Osteoporose, Glaukom, Katarakt, Muskelschwund, eine erhöhte Infektanfälligkeit und eine appetitanregende Wirkung mit Gewichtszunahme umfassen. Trotz der potenziellen Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Steroiden werden diese in Kombination mit anderen Anti-Krebs-Wirkstoffen bei MW häufig eingesetzt, da sie (normalerweise) nur während eines kurzen Therapieabschnitts verabreicht werden und festgestellt wurde, dass sie zusammen mit anderen Arzneimitteln eine synergetische Wirkung entfalten.

Die in der Behandlung von MW am häufigsten verwendeten Corticosteroide sind Prednison, Prednisolon und Dexamethason. Prednison und Prednisolon besitzen eine vergleichbare Wirkung. Prednison wird in der Leber in Prednisolon umgewandelt. Daher, und weil es einfacher aufgenommen wird, kann insbesondere bei einer Erkrankung der Leber Prednisolon bevorzugt werden. Dexamethason besitzt eine im Vergleich zu Prednison 10-fach stärkere Wirkung, die außerdem länger anhält.

Bei MW eingesetzte Immunmodulatoren (IMiDs)

Immunmodulatoren (IMiDs) scheinen Krebszellen anhand vier beschriebener Wirkmechanismen zu töten: Sie unterbrechen die sie nährnde Blutzufuhr und hungern sie aus; sie verstärken die krebstötenden Fähigkeiten der körpereigenen Immunzellen, etwa T-Zellen und natürliche Killerzellen; sie blockieren einige der Interaktionen zwischen den Krebszellen und den anderen Zellen im Knochenmark und sie scheinen darüber hinaus Krebszellen anhand eines noch nicht vollständig erfassten Mechanismus auch direkt zu töten.

Die in der Krebstherapie verwendeten Immunmodulatoren basieren auf Thalidomid und seinen Derivaten, die Gabe erfolgt stets oral.

Thalidomid (Thalomid)

Das in den 1960er-Jahren in Europa ursprünglich als Sedativ entwickelte und vermarktete Thalidomid wurde vom Markt genommen, als festgestellt wurde, dass es bei ungeborenen Kindern Missbildungen verursacht, wenn es von Schwangeren eingenommen wird. Später wurde entdeckt, dass es sich um ein wirksames Lepra-Medikament handelt. Ende der 1990er-Jahre stellte sich außerdem heraus, dass es bei der Behandlung des multiplen Myeloms eine signifikante Wirkung aufweist.

Thalidomid ist ein wirksames Arzneimittel bei MW, wird aber nur selten angewendet. Es verstärkt die Wirkung von Rituximab in Kombination und könnte als Primär- oder Rescue-Therapie für MW-Patienten geeignete sein, bei denen eine signifikante Knochenmark-Suppression vorliegt. Für WM-Patienten ist es außerdem eine alternative, für Stammzellen nicht toxische Option. Es wurde eine Gesamt-Ansprechrates von 70 % mit einem progressionsfreien Überleben von 3 Jahren beobachtet (als progressionsfreies Überleben wird der Zeitraum während und nach der Behandlung bezeichnet, während dem der Patient mit der Erkrankung lebt, diese sich aber nicht verschlimmert hat). Zu den Nebenwirkungen zählen Verstopfung, Schläfrigkeit und insbesondere eine periphere Neuropathie. Eine geringere Dosierung von Thalidomid (50-100 mg/Tag) senkt das Risiko einer Neuropathie.

Lenalidomid (Revlimid)

Lenalidomid wurde 2004 entwickelt und wird hauptsächlich für die Behandlung des multiplen Myeloms, des Mantelzell-Lymphoms und Myelodysplasie (ineffektive Bildung von Blutzellen) angewendet.

Niedrig dosiertes Lenalidomid wurde in einer Phase-I/II-Studie mit einer Eingangsdosis von 15 mg bei 17 zuvor behandelten MW-Patienten in Monotherapie untersucht. Bei der höchsten untersuchten Dosis von 20 mg traten dosislimitierende Toxizitäten auf. Vor diesem Hintergrund wurde für die weitere Untersuchung an 21 von 28 Tagen 15 mg Lenalidomid/Tag gegeben. Fünfzig Prozent der Patienten schlossen eine einjährige Behandlung ab, die Gesamt-Ansprechrates betrug 29 %, das Ansprechen erfolgte in allen Fällen in den Zyklen 9-12. Bei drei Patienten wurde ein vorübergehender Anstieg des IgM-Werts bzw. ein IgM-„Aufflammen“ beobachtet. Die häufigsten therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse 3. Grades (schwer) oder höher war eine Anämie bei 14 % und eine Neutropenie (wenig Neutrophile) bei 43 %.

Die Kombination von Lenalidomid (25 mg/Tag an 21 Tagen, gefolgt von einer 7-tägigen Pause) und Rituximab wurde bei 16 MW-Patienten untersucht, von denen 12 zuvor keine Behandlung erhalten hatten. Die Gesamt-Ansprechrates betrug 50 %, es wurde nur ein Fall von Neuropathie beobachtet. Bei 88 % der Patienten wurde jedoch ein abrupter Einbruch der Hämatokrit-Werte festgestellt, der trotz der Reduzierung der Lenalidomid-Dosis auf 5 mg/Tag eintrat. Auch ein IgM-Aufflammen wurde beobachtet und erforderte bei einigen Patienten eine Plasmapherese.

Angesichts des Nebenwirkungspotenzials wird von der Lenalidomid-Anwendung außer im Kontext einer klinischen Studie derzeit abgeraten.

Pomalidomid (Actimid oder Pomalyst)

Pomalidomid wurde 2013 für die Behandlung des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms zugelassen.

Die Kombination von Pomalidomid, Dexamethason und Rituximab (PDR-Therapie) wurde in einer kleinen Phase-II-Dosisescalationsstudie bei zuvor unbehandelten MW-Patienten untersucht. Von den 7 teilnehmenden Patienten erreichten drei (43 %) eine hohe Ansprechrates. Die Erkrankung sprach nach durchschnittlich 2,1 Monaten auf die Therapie an. Bei drei Patienten war aufgrund eines IgM-Aufflammens eine Plasmapherese erforderlich, die zu einem Abbruch der Protokoll-Therapie führte. Die Erkrankung sprach durchschnittlich 15,1 Monate lang auf die Therapie an. Wie bei Lenalidomid wird die Behandlung mit Pomalidomid im Kontext einer klinischen Studie empfohlen.

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 Comprehensive Cancer Network (NCCN®) veröffentlicht wurden. Die IWMF möchte außerdem Dr. Guy

Corticosteroide und Immunmodulatoren

Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

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 Waldenström Makroglobulinämie-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 die Waldenström Makroglobulinämie sowie die von der IWMF und ihren Partnerorganisationen angebotenen Dienste und Unterstützungen sind auf unserer Website 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 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