

Waldenströms Makroglobulinämie

Ein Leitfaden der
Behandlungsmöglichkeiten:

**Chemotherapie – Alkylanzien
und Nukleosid-Analoga**



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, in dem die Blutzellen gebildet werden, „verdrängen“ die MW-Zellen die normalen Blutzellen und können zu einer Veränderung des normalen Blutbildes führen. Die MW-Zellen können auch zu einer Vergrößerung der Lymphknoten, der Milz und anderer Organe führen, die mit Komplikationen verbunden ist.

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.

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 und Lebensdauer 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, Ofatumumab und Obinutuzumab;
- **Immunmodulatoren** wie Thalidomid und Lenalidomid;
- **Proteasom-Inhibitoren** wie Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib;
- **Gezielte Therapien/Inhibitoren** von B-Zellen-Signalübertragungswegen, darunter Ibrutinib, Everolimus, Acalabrutinib, Zanubrutinib und Venetoclax.

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.

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

Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

- 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 oder schwere 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. Einige der neueren, gezielten Therapeutika wie Ibrutinib werden oral verabreicht und erfordern stattdessen eine täglich oder mehrmals wöchentlich erfolgende Dosierung, bis sich ein 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.

Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

Im Rahmen der alle zwei Jahre 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[®]), eine gemeinnützige Vereinigung von vielen führenden US-amerikanischen 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 und Videos](#) 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.

Ogleich 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.

Chlorambucil (Leukeran)

Chlorambucil wird seit fast sechzig 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, und besitzt nur ein geringes Potenzial, Übelkeit oder Knochenmarkschäden zu verursachen. Trotz der Tatsache, dass es sich nicht um eine kurative Behandlung handelt, bewirkt es häufig ein anhaltendes Ansprechen. 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.

Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

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

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, kann aber Myelodysplasie (ineffektive Bildung von Blutzellen) und akut-myeloischer Leukämie auslösen. 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 ist auch Cyclophosphamid ein seit vielen Jahre eingesetztes Alkylierungsmittel und wird üblicherweise im Rahmen einer Kombinationstherapie verwendet. Das Medikament kann entweder oral oder intravenös gegeben werden. Meistens wird es für insgesamt sechs bis acht Zyklen jede dritte Woche verabreicht. In jeder Behandlung kann die Verwendung von Cyclophosphamid zu einer Senkung der IgA- und IgG-Werte führen und damit das Infektionsrisiko erhöhen. 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-myeloische 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 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 spezielle Kombination hat sich als Primär- und Rescue-Therapie bei der Behandlung von WM durchgesetzt und ist gemäß den NCCN®-Leitlinien in beiden Fällen eines der bevorzugten Verfahren. 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 als Primär- und Rescue-Therapie eingesetzt werden, wird in den NCCN®-Leitlinien aber nicht als bevorzugte Behandlung aufgeführt. Da Vincristin mit einem hohen Risiko für periphere Neuropathie verbunden ist, könnte eine Cyclophosphamid-basierte Behandlung ohne Vincristin vorzuziehen sein.

Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

Die Kombination von Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid (genannt FCR) wirkt bei MW und weist schnelle Ansprechraten auf. Aufgrund der potenziellen Toxizität von Fludarabin in dieser Kombination (siehe **Bei MW eingesetzte Nukleosid-Analoga**) wird der Einsatz von FCR auch in der Primär- oder Rescue-Therapie nicht empfohlen, ist aber eine Option für die Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung, die keine Kandidaten für eine autologe Stammzellentransplantation sind. Die Prophylaxe zur Vorbeugung von *Pneumocystis*-Pneumonie und Herpes zoster (Gürtelrose) sollte bei Patienten, die mit FCR behandelt werden, ernsthaft in Betracht gezogen werden.

Melphalan (Alkeran)

Melphalan wird häufiger bei Multiplem Myelom und AL-Amyloidose eingesetzt. 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. Es 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, aber ein längeres progressionsfreies Überleben (durchschnittlich 69,5 Monate) als mit CHOP-R (durchschnittlich 28,1 Monate) festgestellt. (Als progressionsfreies Überleben wird der Zeitraum während und nach der Behandlung bezeichnet, während dem der Patient mit der Krankheit lebt, aber keine Anzeichen oder Symptome für ein Fortschreiten der Krankheit zeigt; das Gesamtüberleben wiederum bezeichnet den Zeitraum, den ein Patient nach Erhalt der Diagnose weiterlebt.) Die Toxizität einschließlich Neutropenie, Infektionen, periphere Neuropathie und Haarausfall war bei mit Benda-R behandelten Patienten geringer.

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 Gesamtansprechrates von 83 % und ein mittleres progressionsfreies Überleben von 13 Monaten festgestellt.

Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

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 der umfangreichen klinischen Anwendung von Bendamustin durch Ärzte, die MW-Patienten behandeln) listen die NCCN®-Leitlinien Bendamustin in Kombination mit Rituximab als eine der bevorzugten Behandlungen sowohl in der Primär- als auch in der Rescue-Therapie auf, wobei Bendamustin in alleiniger Gabe für beide Therapien für Patienten empfohlen wird, die gegenüber Rituximab intolerant sind. 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 in der Regel ausreichend, um bei den meisten MW-Patienten ein adäquates Ansprechen zu erreichen.

Die Prophylaxe zur Vorbeugung einer *Pneumocystis*-Pneumonie sollte für mit Benda-R behandelte Patienten in Betracht gezogen; der Einsatz von Bendamustin kann außerdem in jeder Therapie zu einer Senkung der IgA- und IgG-Werte führen, was zu einem erhöhten Infektionsrisiko führt. Die Patienten berichteten über von Bendamustin verursachte Rötungen, Schmerzen und Schwellungen an der IV-Einstichstelle und sollten während und nach jeder Infusion auf diese Nebenwirkung überwacht werden. Obgleich 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 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. Es gibt keine klaren Hinweise darauf, ob Fludarabin oder Cladribin bei der Behandlung von MW dem jeweils anderen überlegen ist, aber die meisten Ärzte tendieren zu dem Medikament, mit dem sie besser vertraut sind.

Eine auf die Therapie mit Nukleosid-Analoga folgende starke Reduzierung der Zahl der weißen Blutzellen (besonders der Neutrophilen und der T-Zellen) und der IgA- und IgG-Werte kann zu einer höheren Anfälligkeit für Infektionen führen. Da sehr häufig ein Ausbruch von Herpes Zoster (Gürtelrose)

Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

zu beobachten ist, wird eine antivirale Behandlung während und noch lange nach der Therapie mit Nukleosid-Analoga dringend empfohlen. Eine Antibiotikatherapie zur Vorbeugung gegen bakterielle Infektionen, insbesondere *Pneumocystis*-Pneumonie, wird ebenfalls empfohlen.

Jüngeren Berichten zufolge ist bei mit Nukleosid-Analoga behandelten MW-Patienten eine erhöhte Inzidenz von Myelodysplasie und akuter Leukämie sowie eine häufigere Transformation dieser Erkrankung in ein aggressives Lymphom zu beobachten. Angesichts eines Risikos von mehr als 8-15 % ist eine Begrenzung der Exposition von MW-Patienten gegenüber dieser Substanz dringend zu empfehlen. Sie sind in den NCCN[®]-Leitlinien weder für die Primär- noch die Rescue-Therapie die zu bevorzugenden Behandlungen.

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 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-Werte 6-12 Monate nach Ende der Therapie weiter sinken.

Fludarabin in alleiniger Gabe, Fludarabin und Rituximab (FR-Therapie) als auch Fludarabin in Verbindung mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) sind in der Primär- und der Rescue-Therapie wirksam und bewirken in einigen Studien bei hoher Ansprechrates ein mittleres progressionsfreies Überleben von mehr als 50 Monaten. Therapien auf Fludarabin-Basis kommen bei körperlich fitten, älteren 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 intravenös verabreicht – in der Regel an fünf aufeinander folgenden Tagen – und kann allein oder in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von MW eingesetzt werden. 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. Die Toxizität ist ähnlich wie bei Fludarabin, und derzeit wird eine Begrenzung der Zahl der Zyklen auf die für den einzelnen Patienten kleinstmöglich nötige 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 Comprehensive Cancer Network (NCCN[®]) veröffentlicht wurden. Die IWMF dankt Dr. Robert A. Kyle für die Durchsicht dieses Dokuments.

Chemotherapie – Alkylanzien und Nukleosid-Analoga

Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

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 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, aktualisiert im Januar 2019