

# Waldenströms Makroglobulinämie

Ein Leitfaden der  
Behandlungsmöglichkeiten:

**Proteasom-Inhibitoren**



### 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.

# Proteasom-Inhibitoren

## 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: 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:

- Hyperviskositätssyndrom (starke Verdickung des Blutes aufgrund der hohen IgM-Konzentration).

# Proteasom-Inhibitoren

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

- 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; Alter; Co-Morbiditäten (andere chronische Erkrankungen); der allgemeine Gesundheitszustand sowie die Kandidatur für eine mögliche 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 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 anschlug, kann die Rescue-Therapie auf Wirkstoffen anderer Substanzklassen beruhen, die entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie verabreicht werden.

# Proteasom-Inhibitoren

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

Im Rahmen der alle zwei Jahre 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 vielen führenden US-amerikanischen 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 **Proteasom-Inhibitoren** 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 und Videos](#) zur Verfügung stehen.

### Bei MW eingesetzte Proteasom-Inhibitoren

Ein Proteasom ist ein großer Proteinkomplex, der in fast allen Zellen zu finden ist. Seine Hauptfunktion ist der enzymatische Abbau von nicht benötigten oder beschädigten Proteinen. Der Abbau von solchen Proteinen ist ein normaler und notwendiger Prozess in Zellen. Die Struktur des häufigsten Proteasoms ähnelt einem Fass mit einem Kern aus vier Proteinringen, die um eine zentrale Öffnung angeordnet sind, die als zentrale Pore bezeichnet wird. Der Kern hat an jedem Ende eine „Kappe“ aus zusätzlichen Proteinen. Wenn nicht benötigte oder schadhafte Proteine in die zentrale Pore des Proteasoms eintreten, werden sie in Peptide und Aminosäure, die Grundbausteine der Proteine, zerlegt. Diese Aminosäuren können zur Herstellung neuer Proteine weiterverwendet werden.

Man stelle sich das Proteasom als „Müllhalde“ der Zelle vor: Wenn dieser normale Prozess durch einen Proteasom-Inhibitor unterbrochen wird, sammelt sich der nicht gebrauchte Protein-„Müll“ an und „verstopft“ die Zelle, die Zellteilung wird behindert und andere Funktionen eingestellt, bis irgendwann der Zelltod eintritt. Studien haben ergeben, dass Krebszellen dazu neigen, Proteine schneller anzusammeln als normale Zellen und darum auf die Wirkung eines Proteasom-Inhibitors auch empfindlicher reagieren.

### Bortezomib (Velcade)

Bortezomib (Velcade) wurde 1995 entwickelt und war der erste Proteasom-Inhibitor. Er wurde 2003 von der FDA für die Behandlung des refraktären multiplen Myeloms zugelassen. Inzwischen wurde es ebenfalls für rezidivierende Mantelzell-Lymphome und als Primärtherapie für das multiple Myelom zugelassen. Für MW wird es Off-Label verschrieben.

Die Gruppen für klinische Studien des Morbus Waldenström (Waldenström's Macroglobulinemia Clinical Trials Groups) haben intravenös gegebenes Bortezomib, Dexamethasone und Rituximab (angekürzt BDR) bei 23 zuvor unbehandelten Patienten untersucht: 1,3 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib und 40 mg Dexamethasone wurden zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8, 11 und an Tag 11 zusammen mit

# Proteasom-Inhibitoren

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab in 4 Zyklen als Primärtherapie, und nach 3 Monaten für 4 weitere Zyklen als Erhaltungstherapie verabreicht. Die Gesamtansprechrate und die hohe Ansprechrate betragen jeweils 96 % und 83 %. Sechzig Prozent der Patienten beendeten die Behandlung nach 4 Zyklen aufgrund einer mit der Therapie verbundenen peripheren Neuropathie. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 66 Monate. (Als progressionsfreies Überleben wird der Zeitraum während und nach der Behandlung bezeichnet, während dem der Patient die Krankheit hat, aber keine Anzeichen oder Symptome eines Fortschreitens aufweist.)

Bei einer weiteren Primärtherapie-Studie erhielten 59 neu diagnostizierte, symptomatische MW-Patienten während des ersten Zyklus zur Vermeidung eines IgM-„Aufflammens“ nur intravenös gegebenes Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 4, 8, 11). Als IgM-„Aufflammen“ wird ein vorübergehender Anstieg der IgM-Konzentration bezeichnet, der insbesondere bei Therapien mit Rituximab beobachtet wurde. Darauf folgten vier Zyklen einer wöchentlichen Bortezomib-Gabe (4 Wochen lang 1,6 mg/m<sup>2</sup>), die in Zyklen 2 und 5 durch Rituximab und Dexamethason ergänzt wurden. Bei 46 % der Patienten wurde eine periphere Neuropathie beobachtet, und 8 % brachen die Behandlung aufgrund der Neuropathie ab.

Gemäß den NCCN®-Leitlinien ist die Kombination von Bortezomib, Rituximab und Dexamethason eine der bevorzugten Behandlungsmöglichkeiten sowohl für die Primärtherapie als auch für rezidiviertes/refraktäres MW. Bei Patienten mit bestehender krankheitsbedingter Neuropathie sollte jedoch eine Behandlung mit Bortezomib vermieden werden. Nur Bortezomib, Bortezomib mit Dexamethason oder Bortezomib mit Rituximab können als Alternativen in Betracht gezogen werden, wenn Rituximab und/oder Dexamethason nicht vertragen wird. Eine Plasmapherese, auf die eine Bortezomib-Therapie folgt, trägt bei Patienten mit symptomatischer Hyperviskosität, symptomatischer Kryoglobulinämie, symptomatischem Kälteagglutinin-Syndrom, Amyloidose und Niereninsuffizienz besonders effizient zur raschen Senkung der IgM-Konzentration im Serum bei. Die Erkrankung spricht rasch auf die Behandlung an, ein partielles Ansprechen war bei einer Studie nach durchschnittlich 1,4 Monaten erreicht. Bortezomib hat den weiteren Vorteil, dass es für die Knochenmark-Stammzellen ungiftig ist und somit auch Patienten gegeben werden kann, die für die Zukunft eine autologe Stammzellentransplantation in Betracht ziehen. Eine langfristig angelegte Nachbeobachtung bei Patienten mit multiplen Myelom liefert keine Hinweise auf ein Risiko für sekundärer Malignome.

Da die Neurotoxizität bei der Bortezomib-Behandlung ein großes Problem darstellt, wird die einmal wöchentliche subkutane Verabreichung (unter der Haut) von Bortezomib der intravenösen Verabreichung vorgezogen, um das Risiko einer peripheren Neuropathie zu reduzieren.

Die Behandlung mit Bortezomib geht mit einer hohen Rate von Herpes zoster (Gürtelrose) einher, eine Prophylaxe mit einem antiviralen Arzneimittel während der Behandlung wird dringend empfohlen. Die Bortezomib-Behandlung kann dazu führen, dass die normalen IgA- und IgG-Werte sinken, daher sollten diese Werte während der Therapie aufmerksam überwacht werden.

### **Carfilzomib (Kyprolis)**

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation, der bei Patienten mit multiplen Myelom mit einem geringeren Neurotoxischen Risiko verbunden ist. Es wurde in Kombination mit Rituximab und Dexamethason (CaRD-Schema) hauptsächlich bei zuvor unbehandelten MW-Patienten untersucht; die



# Proteasom-Inhibitoren

## Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

---

Dosierung erfolgte an den Tagen 1, 2, 8 und 9, während der Erhaltungstherapie 8 Zyklen lang jede 8. Woche an den Tagen 1 und 2 (von der typischen Myelom-Dosierung ausgehend reduziert). Die Gesamtansprechrates betrug 87 %. Zu den Toxizitäten gehörten eine Erhöhung des Enzyms Lipase, steroidbedingte Hyperglykämie (hoher Blutzucker), Neutropenie (wenig Neutrophile) und reversible Kardiomyopathie (Herzmuskelerkrankung) bei einem Patienten mit mehreren Herzrisikofaktoren. Es wurde keine Neuropathie 3. Grades oder höher beobachtet.

Die CaRD-Therapie ist laut NCCN®-Leitlinien zwar kein bevorzugtes Verfahren für die Primärtherapie, stellt im Rahmen der Primärtherapie aber eine Alternative dar. Zur Verhinderung der Gürtelrose ist während der Behandlung eine prophylaktische antivirale Behandlung dringend zu empfehlen. Die Carfilzomib-basierte Therapie kann zu einem raschen Sinken der IgA- und IgG-Werte führen.

### **Ixazomib (Ninlaro)**

Dieser oral gegebene neuere Proteasom-Inhibitor wurde für die Behandlung des rezidivierten/refraktären multiplen Myeloms zugelassen. In Kombination mit Dexamethason und Rituximab (IDR-Regime) wird Ixazomib derzeit in einer klinischen Studie mit Patienten ohne vorhergehende Behandlung untersucht. Die Primärbehandlung bestand aus acht Zyklen, wobei Rituximab einen Zyklus lang intravenös und anschließend subkutan verabreicht wurde. Für die darauf folgende zweijährige Erhaltungstherapie wird Rituximab subkutan verabreicht. Die Gesamtansprechrates nach Abschluss von acht Zyklen betrug 83 %, und die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

### **Danksagungen**

Der Dank der IWMF gilt den bedeutenden Beiträgen zu den hier erörterten Behandlungsleitfäden, die von International Workshops on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) veröffentlicht wurden. Das IWMF dankt Dr. Robert A. Kyle, MD, für die Durchsicht dieses Dokuments.

# Proteasom-Inhibitoren

## 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](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 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, aktualisiert im Januar 2019