

Waldenström Makroglobulinämie

Ein Leitfaden der
Behandlungsmöglichkeiten:

**Gezielte Therapien/
Inhibitoren von
Signalübertragungswegen**



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.

Gezielte Therapien/ Inhibitoren von Signalübertragungswegen 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:

Gezielte Therapien/ Inhibitoren von Signalübertragungswegen 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; 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. 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 anschluss, kann die Rescue-Therapie auf Wirkstoffen anderer Substanzklassen beruhen, die entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie verabreicht werden.

Gezielte Therapien/ Inhibitoren von Signalübertragungswegen Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

Im Rahmen der alle zwei Jahre stattfindenden Internationalen Workshops über Waldenströms Makroglobulinämie (IWMF, 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.

Im Anschluss wird eine als **Gezielte Therapie/Inhibitoren von B-Zellen-Signalübertragungswegen** 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 [Publications & Videos](#) zur Verfügung stehen.

Bei MW eingesetzte gezielte Therapien/Signalübertragungsweg-Inhibitoren

Das Leben und die Vermehrung von B-Zellen hängt von einer Reihe hoch komplexer molekularer Signale ab, die von den Proteinen auf der Oberfläche der Zelle übertragen werden und Reaktionen auslösen, die der Zelle die Erfüllung ihrer normalen Funktionen ermöglichen. Diese Signalkaskade ist ebenfalls eine wesentliche Voraussetzung für das Überleben von bösartigen B-Zellen. Es wurde aber festgestellt, dass bei ihnen diese Signale in vielen Fällen verstärkt, unterdrückt oder ein- und ausgeschaltet werden und dadurch das Überleben und die Vermehrung dieser malignen Zellen überhaupt erst möglich wird. Mit zunehmendem Wissen über die Gene und ihre Proteinexpression bei MW zeichnen sich auch die an dieser Erkrankung beteiligten komplexen Signalübertragungswege immer deutlicher ab und ermöglichen die Entwicklung von gezielten Therapeutika, die auf spezifische Abschnitte dieser Übertragungswege zugeschnitten sind und das Überleben und die Vermehrung von MW-Zellen behindern.

Diese Behandlungen unterscheiden sich auf mehreren Ebenen von traditionellen Therapien – und diese Unterschiede haben wichtige Konsequenzen für die Patienten. Im Gegensatz zur Chemotherapie, die oft auch normale, gesunde Zellen schädigt, sind sie spezifischer auf die Zerstörung von Krebszellen zugeschnitten. Es handelt sich in fast allen Fällen um täglich oder mehrmals wöchentlich oral verabreichte Medikamente, die zu Hause eingenommen werden können. Diese Verabreichungsform setzt aber auch voraus, dass die Patienten sich an die Einnahmenbedingungen und die festgelegten Zeitpunkte halten. Diese Behandlungen bewirken keine Schädigung der Stammzellen im Knochenmark, haben aber immer Nebenwirkungen, die einen Patienten dazu bewegen können, die Behandlung abzubrechen. Sie können den Erkrankungsstatus dramatisch verbessern, scheinen aber den Krebs nicht vollständig zu bekämpfen, sondern vielmehr das Wachstum der Tumorzellen anzuhalten oder zu verlangsamen. Dies bedeutet auch, dass Patienten, die eine solche Behandlung begonnen haben, diese fortsetzen müssen, bis sie nicht mehr darauf ansprechen oder die Nebenwirkungen unerträglich werden. Ältere Therapeutika hingegen werden in der Regel in zyklisch über einen bestimmten Zeitraum verabreicht und ausgesetzt, sobald der Patient darauf anspricht.

Gezielte Therapien/ Inhibitoren von Signalübertragungswegen Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

Die neuartigen, oral verabreichten Wirkstoffe sind sehr teuer und nicht alle Krankenkassen übernehmen ihre Kosten. Sie sind nicht in allen Ländern verfügbar. In den USA ändern sich die diesbezüglichen bundesstaatlichen und staatlichen Regelungen und verpflichten Medicare, Medicaid und private Versicherungsunternehmen möglicherweise dazu, im Rahmen der sogenannten „oral parity“-Gesetze diese Kosten im gleichen Umfang wie für intravenöse und injizierbare Arzneimittel zu übernehmen, aber noch sind Verfügbarkeit und Kosten für viele Krebspatienten in den USA und international eine wichtige Problematik.

Ibrutinib (Imbruvica) - BTK-Inhibitor

Ibrutinib wirkt, indem es das Enzym „Bruton-Tyrosinkinase“ (BTK) im B-Zellen-Signalübertragungsweg hemmt. Es gab gute Gründe, den Test dieses Arzneimittels an MW-Patienten einzuleiten, denn BTK wird von der Genmutation MYD88 L265P aktiviert, die bei 90-95 % der MW-Patienten vorliegt. Die Aktivierung von BTK verlängert das Überleben von MW-Zellen durch die anschließende Aktivierung eines NF Kappa-B genannten Proteins in den B-Zellen. Ibrutinib wurde von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA, US Food and Drug Administration) 2015 für Morbus Waldenström zugelassen und ist das bisher einzige Arzneimittel, das spezifisch für die Behandlung von MW freigegeben wurde. Health Canada und die Europäische Arzneimittelagentur haben es anschließend ebenfalls für MW-Patienten zugelassen, die für die eine Chemotherapie nicht in Frage kommt. Die Standarddosis von Ibrutinib für MW-Patienten beträgt 420 mg täglich.

Die Grundlage für die Zulassung bildete eine klinische Phase-II-Studie von Ibrutinib mit 63 symptomatischen MW-Patienten, die zuvor bereits mindestens eine Behandlung erhalten hatten. Die Erkrankung sprach nach durchschnittlich 4 Wochen auf die Therapie an. Die Gesamtansprechrate betrug 91 %, bei 73 % wurde eine hohe Ansprechrate festgestellt. Die mit der Behandlung verbundenen Nebenwirkungen 2. Grades (mäßig) oder höher umfassen Neutropenie (wenig Neutrophile) bei 22 %; Thrombozytopenie (niedrige Thrombozytenzahl) bei 14 %; auf die Behandlung folgende Blutungen bei 3%; Nasenbluten in Verbindung mit der Einnahme von Fischöl-Nahrungsergänzungsmitteln bei 3 %; und Vorhofflimmern in Verbindung mit einer bereits bestehenden Arrhythmie (5 %). Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien erhoben.

Eine weitere Phase-II-Studie untersuchte Ibrutinib bei 30 symptomatischen, zuvor unbehandelten MW-Patienten. Die Gesamtansprechrate betrug 100 %, bei 83 % wurde eine hohe Ansprechrate festgestellt. Zu den in dieser Studie berichteten Nebenwirkungen gehörten Arthralgien (Gelenkschmerzen), Blutergüsse, Neutropenie, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Vorhofflimmern und Bluthochdruck.

Insgesamt wird die Behandlung mit Ibrutinib von den MW-Patienten gut vertragen. Patienten berichteten über Hautausschläge sowie Haut- und Nagelveränderungen. Es wurden Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation beschrieben, die Blutungskomplikationen zur Folge hat. Die Anwendung von Ibrutinib bei Patienten, die Antikoagulantia oder Arzneimittel benötigen, die die Thrombozytenfunktion hemmen, kann das Blutungsrisiko erhöhen; entsprechend vorsichtig sollte die Gabe auch erfolgen, wenn Antikoagulantia im Spiel sind. Ein erworbenes Willebrand-Jürgens-Syndrom ist eine Blutgerinnungsstörung, die mit einem hohen IgM-Wert einhergeht. Bei Patienten mit einer Blutgerinnungsstörung wird empfohlen, vor der Gabe von Ibrutinib ein Willebrand-Jürgens-Syndrom auszuschließen.

Gezielte Therapien/ Inhibitoren von Signalübertragungswegen Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

In einer Ibrutinib Studienreihe mit 112 MW-Patienten belief sich das Risiko eines Vorhofflimmerns nach 1, 2 und 3 Jahren auf jeweils 5,4 %, 7,1 % und 8,9 %. Bei Patienten mit bereits vor der Behandlung aufgetretenem Vorhofflimmern war die Zeit bis zum Wiederauftreten kürzer als bei Patienten ohne Vorgeschichte. Fast alle Patienten, die mit einem Vorhofflimmern konfrontiert waren, konnten die Einnahme von Ibrutinib nach einem Eingriff am Herz und/oder der Senkung der Ibrutinib-Dosis fortsetzen. Bei Patienten mit bereits bestehendem Vorhofflimmern, die Antikoagulantia benötigen, sollte eine Alternative zu Ibrutinib in Erwägung gezogen werden.

Sowohl die MYD88- als auch die CXCR4-Mutation kann die Gesamt- und die hohe Ansprechrate auf Ibrutinib beeinflussen. MW-Patienten mit nicht mutiertem (Wildtyp) MYD88 weisen im Vergleich zu Patienten mit einer MYD88-Mutation eine niedrigere Gesamtansprechrate und ein Fehlen von starkem Ansprechen auf. Bei MW-Patienten mit CXCR4-Mutationen wird neben einer geringeren Gesamtansprechrate und einem selteneren starken Ansprechen zudem ein später eintretendes Ansprechen festgestellt, als bei Patienten ohne CXCR4-Mutationen. Es wird empfohlen, die Untersuchung des Knochenmarks auf das Vorliegen der MYD88 L265P-Mutation per AS-PCR (Allelspezifische Polymerase-Kettenreaktion) zu einem essentiellen Bestandteil der Abklärung von neu diagnostizierten MW-Patienten zu machen und bereits diagnostizierte Patienten mit unbekanntem MYD88- und CXCR4-Mutationsstatus vor einer Ibrutinib-Therapie entsprechend zu testen.

Die Gabe von Ibrutinib sollte außer im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen oder wenn eine Toxizität oder das Fortschreiten der Erkrankung eintritt, nicht unterbrochen werden. Ein Anstieg der IgM und ein Sinken des Hämoglobinwerts kann eintreten, wenn Ibrutinib kurzfristig abgesetzt wird, entspricht aber nicht unbedingt einem Therapieversagen. Derzeit gelten für die Unterbrechung der Einnahme von Ibrutinib vor chirurgischen Eingriffen die folgenden Empfehlungen: Einwöchige Unterbrechung für große Operationen, dreitägige Unterbrechung für die kleinere Operationen und keine Unterbrechung für Eingriffe wie Kataraktchirurgie, kleinere zahnärztliche Eingriffe und Koloskopie ohne Biopsie.

Die Kombination von Ibrutinib mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab (Rituxan) wurde 2018 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA, US Food and Drug Administration) für MW zugelassen. Ibrutinib allein und die Kombination von Ibrutinib und Rituximab sind Teil Liste der NCCN®-Richtlinien für bevorzugte Therapieschemata zur Behandlung von rezidivierendem/refraktärem MW; sie gelten nicht als bevorzugte Therapieschemata für die Primärtherapie, können aber als alternative Optionen herangezogen werden.

Bei MW-Patienten eine Ibrutinib-Resistenz beschrieben und wird weiter beobachtet. Neue BTK-Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung, um ein besseres Ansprechen und eine Reduzierung einiger Nebenwirkungen von Ibrutinib zu erreichen und Resistenzen zu überwinden. Sowohl für Acalabrutinib (Calquence), das für das rezidierte/refraktäre Mantelzell-Lymphom zugelassen ist, als auch Zanubrutinib ist die Entwicklung weiter fortgeschritten als bei anderen und sie befinden sich in klinischen Studien mit MW-Patienten. Beide sind von der FDA noch nicht für MW zugelassen.

Venetoclax (Venclexta oder Venclyxta) - BCL2-Inhibitor

Venetoclax ist ein BCL2-Inhibitor der Familie der BCL2-Proteine, die den Zelltod (Apoptose) regulieren. Es ist in den USA für die Behandlung von chronischen lymphatischen Lymphomen (CLL) und kleinen lymphatischen Lymphomen (SLL) bei Patienten zugelassen, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venetoclax befindet sich derzeit in einer Phase-II-Studie mit rezidiviertem/refraktärem MW, wo es erste vielversprechende Ergebnisse zeigt.

Everolimus (Afinitor) - mTOR-Inhibitor

Everolimus blockiert mTOR, ein zum PI3K/AKT-Signalübertragungsweg zählendes Protein, das welches das Wachstum und das Überleben von Zellen fördert. Everolimus wird unter anderem zur Behandlung von fortgeschrittenem Nieren- und Brustkrebs eingesetzt und kann Tumoren zur Reduzierung ihres Wachstums daran hindern, neue Blutgefäße zu bilden.

Eine Phase-II-Studie mit Everolimus an 60 rezidivierten/refraktären MW-Patienten hat eine Teil-Ansprechrates von 50 % und eine hohe Ansprechrate von 23 % ergeben. Die mittlere Ansprechzeit betrug 2 Monate und das mittlere progressionsfreie Überleben 21 Monate. Die Toxizität war überwiegend hämatologischer Art mit einer (schweren) Anämie 3.-4. Grades bei 27 % und einer Thrombozytopenie bei 20 %. Über eine Toxizität für die Lungen, etwa Pneumonitis, wurde ebenfalls berichtet. Bei den zuvor unbehandelten, symptomatischen MW-Patienten betrug die Gesamtansprechrates 72 %, die hohe Ansprechrate 60 %. Die Beurteilung des Ansprechens wurde durch die häufige Unstimmigkeit zwischen den IgM-Konzentrationen und der Reaktion des Knochenmarks erschwert. Eine häufige Begleiterscheinung war ein wunder Mund, der durch Dexamethason-Mundspülungen gelindert werden konnte.

Eine Phase-I/II-Studie von Everolimus in Kombination mit Rituximab und mit ohne Bortezomib ergab bei 46 MW-Patienten eine Gesamtansprechrates von 89 % und ein mittleres progressionsfreies Überleben von 21 Monaten bei den 36 Patienten, die die Therapie in kompletter Dosis erhielten.

Everolimus wird derzeit als Option für die Rescue-Therapie bei MW empfohlen. Angesichts der mit diesem Arzneimittel verbundenen Toxizität könnte es jedoch angezeigt sein, Everolimus erst dann in Betracht zu ziehen, wenn Patienten auf keine andere Behandlung ansprechen oder die Erkrankung nach mehreren anderen, besser verträglichen Therapien fortgeschritten ist. Serien von Knochenmarkbiopsien können zur Klärung des Ansprechens auf Everolimus beitragen. Das Arzneimittel ist in den USA für MW gegenwärtig als „Off-Label“-Verabreichung erhältlich. In vielen anderen Ländern ist es für MW-Patienten jedoch nicht zugänglich.

In Entwicklung befindliche gezielte Therapien/Signalübertragungsweg-Inhibitoren

Mehrere andere Inhibitoren der Signalübertragungswege befinden sich für Non-Hodgkin B-Zellen-Lymphome und chronisch-lymphatische Leukämie derzeit in den Stadien der präklinischen Entwicklung und der klinischen Versuche, einige werden ebenfalls spezifisch für MW getestet. Noch ist offen, wie sicher und wirksam diese Arzneimittel sein werden und ob sie für MW eine FDA-Zulassung oder eine Off-Label-Indikation erhalten werden. Dazu gehören unter anderem Duvelisib (PI3K-Inhibitor),

Gezielte Therapien/ Inhibitoren von Signalübertragungswegen Ein Leitfaden der Behandlungsmöglichkeiten

Umbralisib (PI3K-Inhibitor), Copanlisib (PI3K-Inhibitor), GS-4059 (BTK-Inhibitor), Fostamatinib (SYK-Inhibitor), Entospletinib (SYK-Inhibitor) und Cerdulatinib (SYK-, JAK1-, JAK3- und TYK2-Inhibitor).

Danksagungen

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

Gezielte Therapien/ Inhibitoren von Signalübertragungswegen 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