

Morbus Waldenström

Ein Leitfaden der
Behandlungsmöglichkeiten:

**Chemotherapie – Alkylanzien
und Nukleosid-Analoga**



Einleitung

Morbus Waldenström (MW) ist ein Lymphom oder Krebs des Lymphsystems. MW entwickelt sich in den B-Lymphozyten oder B-Zellen genannten weißen Blutkörperchen. B-Lymphozyten entwickeln sich normalerweise zu einer Plasmazelle. Plasmazellen wiederum stellen Immunglobuline (Antikörper) her, die dem Körper helfen, Infektionen zu bekämpfen. Bei MW kommt es zu einer bösartigen Veränderung der B-Zelle in den späten Stufen der Reifung und es entwickelt sich ein Zellklon. Dieser Klon befindet sich hauptsächlich im Knochenmark, ist aber häufig auch in den Lymphknoten und der Milz zu finden. Diese klonalen Zellen überproduzieren Antikörper einer spezifischen, als IgM bezeichneten Klasse.

Unter dem Mikroskop weisen die bösartigen Zellen bei MW sowohl Eigenschaften der B-Lymphozyten als auch der Plasmazellen auf und werden lymphoplasmozytische Zellen genannt. Aus diesem Grund wird MW als Non-Hodgkin-Lymphom der Klasse lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) eingestuft. Ungefähr 95% der LPL-Fälle sind MW. Die restlichen 5 % bilden kein IgM und werden daher nicht als MW eingestuft, haben aber oft einen ähnlichen Krankheitsverlauf und werden ähnlich wie MW behandelt. MW ist dennoch eine sehr seltene Krankheit – nur ungefähr 1.500 Patienten werden in den USA jährlich mit MW diagnostiziert. MW ist in der Regel indolent (langsam wachsend) und kann über Jahre hinweg als eine chronische Krankheit behandelt werden. Leider ist MW mit den derzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten noch nicht heilbar.

Durch die Ausbreitung im Knochenmark können die lymphoplasmozytischen MW-Zellen die normale Blutzellenproduktion beeinträchtigen, da die MW-Zellen die gesunden Blutzellen „verdrängen“. Dies kann zu einer Veränderung des normalen Blutbildes führen. Außerdem können die MW-Zellen in den Lymphknoten und anderen Organen zu einer Vergrößerung der Lymphknoten führen oder die normale Funktion anderer Organe beeinträchtigen.

Die Überproduktion von IgM verursacht viele der mit der Krankheit verbundenen Symptome. IgM ist ein großer Antikörper, der sich im Gegensatz zu anderen Arten von Antikörpern zusammenbinden und ein Pentamer bilden kann (eine Gruppe von fünf zusammenhängenden IgM-Antikörpern). Dieses Pentamer kann dazu führen, dass das Blut dicker als normal wird. Diesen Zustand nennt man Hyperviskosität. Manchmal kann das IgM eigenes Körpergewebe fälschlicherweise als „fremd“ erkennen und sich anlagern, was zu Entzündungen und Verletzungen führen kann. Bei einigen Patienten kann sich das IgM beispielsweise an Nerven binden und diese schädigen (periphere Neuropathie) oder sich an rote Blutkörperchen binden und bei Kälte zu deren Zerstörung führen (Kälteagglutinin).

Obwohl eine Heilung von MW weiterhin unwahrscheinlich bleibt, hat die kontinuierliche Forschung mehrere Behandlungsansätze für MW-Patienten hervorgebracht, die vor einer therapeutischen Entscheidung mit einem Facharzt bzw. Fachärztinnen sorgfältig abzuwägen sind. Eine Behandlungsempfehlung muss unter Berücksichtigung der jeweiligen Merkmale der Erkrankung sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes 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: 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 Alkylierungsmitteln wie Cyclophosphamid und Bendamustin oder mit Nukleosidanaloga wie Fludarabin und Cladribin;
- **Biologische Therapie** mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab und Ofatumumab;
- **Proteasom-Inhibitoren** wie Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib;
- **Zielgerichtete Therapien** auf die B-Zell-Signalwege, einschließlich BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib und Zanubrutinib;

Neuere gezielte, noch getestete Therapien (einschließlich des BCL-2-Inhibitors Venetoclax und der BTK-Inhibitoren der zweiten Generation Acalabrutinib, Pirtobrutinib und Tirabrutinib) sowie Kombinationen dieser Medikamente mit älteren Behandlungen werden zu den Behandlungsoptionen hinzugefügt.

Einige dieser Medikamente können im Rahmen einer Monotherapie als alleiniger Wirkstoff eingesetzt werden. Häufiger kommen jedoch angesichts des besseren Ansprechens Kombinationstherapien zum Einsatz, sei es für die Primärbehandlung (auch Erstbehandlung oder Induktionstherapie genannt) oder für die Therapie nach bereits behandelter (rezidivierter) MW.

Eine Behandlung ist in der Regel nur erforderlich, wenn bei den MW-Patienten Symptome auftreten, und sollte nicht alleine auf Grundlage der Ergebnisse der Blutuntersuchung eingeleitet werden. Dies gilt nicht nur für die Betrachtung der Erstbehandlung, sondern auch für die Behandlung von MW-Rezidiven. Die Einleitung einer frühzeitigen Behandlung der Erkrankung bei einem symptomfreien Patienten wirkt sich in den meisten Fällen nicht positiv auf das Überleben aus und kann mit einer Reihe unangenehmer oder sogar schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden sein. Einige Patienten bleiben ohne Behandlung über Jahre stabil und asymptomatisch.

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

- Hyperviskositätssyndrom (Symptome im Zusammenhang mit starker 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 oder Zerstörung roter Blutkörperchen durch abnorme IgM-Werte. 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.
- Thrombozytopenie (eine durch die Knochenmarkinfiltration ausgelöste Thrombozytenzahl von <100.000).
- Symptome in Verbindung mit dem allgemeinen Befinden, zum Beispiel Schwäche, Müdigkeit, Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsverlust.
- Systemische Leichtketten-Amyloidose (AL), symptomatische Kryoglobulinämie, Kälteagglutinin-Syndrom oder mittelschwere bis schwere periphere Neuropathie. (Erläuterungen zu diesen Beschwerden sind der IWMF-Website in der Rubrik [Anzeichen und Symptome](#) zu entnehmen.)
- Bing-Neel-Syndrom (Infiltration von MW-Zellen in das Gehirn, die Hirnhaut und/oder das Rückenmark oder Flüssigkeit, die das Rückenmark und das Gehirn umgibt).
- Schrittweise, symptomatische Vergrößerung von Lymphknoten, Leber oder Milz.
- Nierenerkrankung (Nephropathie) in Verbindung mit MW.
- Herde von MW-Zellen außerhalb des Knochenmarks oder Pleuraergüsse (Flüssigkeit in der Brust) – 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 Stammzelltransplantation (Sammlung und Rückgabe eigener Stammzellen).

Wenn eine sofortige IgM-Reduktion erforderlich ist (z. B. bei Hyperviskositätssyndrom, symptomatischer Kryoglobulinämie, schwerer Hämolyse aufgrund des Kälteagglutinin-Syndroms usw.), ist die am schnellsten wirkende Therapie die Plasmapherese, ein Verfahren zur Entnahme von Plasma mit überschüssigem IgM aus dem Blut. Nach der Plasmapherese kann der IgM-Spiegel deutlich gesenkt werden, aber die Wirkung ist nur vorübergehend, und zur Eindämmung der Krankheit ist eine systemische Arzneimitteltherapie erforderlich. In einigen Fällen kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein, um einen zentralen Katheter für die Plasmapherese zu legen. Weitere Informationen über Plasmapherese sind auf der Website der IWMF in einem separaten Merkblatt unter [IWMF & Partnerpublikationen](#) zu finden.

Die medikamentöse Behandlung kann in der Regel ambulant oder zu Hause durchgeführt werden. Die Behandlung kann je nach gewählter Therapie oral, durch intramuskuläre oder subkutane Injektion oder intravenös erfolgen. Bei einigen Behandlungen müssen bestimmte Medikamente am Tag vor oder am Tag der Behandlung eingenommen werden, um die damit verbundenen Nebenwirkungen zu minimieren. Üblicherweise kann die Behandlung je nach gewähltem Therapieverlauf mehrere Monate dauern. Neuere gezielte Therapeutika werden oral verabreicht und erfordern eine täglich erfolgende Dosierung, bis sich ein Rückfall (Rezidiv) oder eine signifikante Toxizität entwickelt.

Außerhalb der klinischen Studien hängt die Wahl der 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 ein Patient ein dauerhaftes oder lang anhaltendes Ansprechen erreicht hat; bei Patienten, die auf die Primärtherapie nur kurz ansprachen oder resistent waren, kann die Rezidivtherapie aus Wirkstoffen einer anderen Klasse bestehen, entweder allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten.

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 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 ein Überblick über **gezielte Therapien gegeben, von denen bekannt ist, dass sie die B-Zell-Signalwege beeinflussen**. Die anderen oben genannten medikamentösen Behandlungsoptionen werden in einer Reihe von Leitfäden der Behandlungsmöglichkeiten erörtert, die auf der IWMF-Website in der Rubrik [IWMF & Partnerpublikationen](#) 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 Kategorie

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, ein wunder Mund und Haarausfall.

Cyclophosphamid (Cytosan)

Cyclophosphamid ist ein seit vielen Jahren 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. 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 (bezeichnet als DRC, CDR oder RCD) wurde in einer Studie mit 72 zuvor unbehandelten MW-Patienten beurteilt. Eine allgemeine Ansprechrate von 83 % wurde beobachtet. Die verhältnismäßig lange mittlere Ansprechzeit von etwa vier Monaten lässt den Schluss zu, dass diese Kombination nicht optimal ist, wenn die Erkrankung schnell bekämpft werden muss. Mit Neutropenie als einzige mäßige bis schwere Toxizität bei 9 % der Patienten besitzt DRC eine geringe Toxizität. Eine kürzlich erfolgte Aktualisierung der Studie hat ergeben, dass die Dauer bis zu einem Rezidiv 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 Kombination hat sich als Primär- und Rezidiv-Therapie bei der Behandlung von WM durchgesetzt und ist gemäß den NCCN®-Leitlinien und den Empfehlungen des IWMF-Gremiums in beiden Fällen eines der bevorzugten Verfahren. Sie kann besonders bei labilen Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigen, hilfreich sein.

Cyclophosphamid in Verbindung mit Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), 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 Rezidiv-Therapie eingesetzt werden, wird in den NCCN®-Leitlinien und den Empfehlungen des IWMF-Gremiums 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.

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 Abschnitt **Bei MW eingesetzte Nukleosid-Analoga**) ist FCR jedoch weder in den NCCN®-Leitlinien noch in den Behandlungsempfehlungen des IWMF-Gremiums eine bevorzugte Therapie für die Primär- oder Rezidiv-Therapie, obwohl sie bei Patienten mit Hochrisikoerkrankung, die keine Kandidaten für eine autologe Stammzelltransplantation sind, als alternative Option eingesetzt werden kann. Die Prophylaxe zur Vorbeugung von *Pneumocystis*-Pneumonie und Herpes zoster (Gürtelrose) sollte bei Patienten, die mit FCR behandelt werden, ernsthaft in Betracht gezogen werden.

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 auch 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-3-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 Monate) festgestellt. Als progressionsfreies Überleben wird der Zeitraum während und nach der Behandlung bezeichnet, während dem der Patient mit der

Krankheit, aber ohne Anzeichen oder Symptome für ein Fortschreiten der Krankheit lebt; das Gesamtüberleben 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 Gesamtansprechrate von 83 % und ein mittleres progressionsfreies Überleben von 13 Monaten festgestellt.

Bei einer weiteren Studie wurde Benda-R 71 zuvor behandelten MW-Patienten verabreicht. Die Gesamtansprechrate betrug 80 % und als Haupttoxizität wurde bei 13 % der Patienten eine mäßige bis schwere Neutropenie festgestellt. Das mittlere progressionsfreie Überleben war nach der in einem durchschnittlichen Abstand von 19 Monaten vorgenommenen Folgeuntersuchung nicht erreicht. Bei den auf die Behandlung ansprechenden Patienten war nach durchschnittlich drei 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.

Keine randomisierten klinischen Studien haben Cyclophosphamid, Rituximab und Dexamethason direkt mit Bendamustin und Rituximab verglichen. Zwei retrospektive Studien deuten jedoch darauf hin, dass Bendamustin und Rituximab eine höhere Aktivitätsrate, aber auch eine höhere Toxizität mit sich bringen.

Als Ergebnis dieser und anderer Studien (und einschließlich der umfangreichen klinischen Anwendung von Bendamustin durch Ärzte, die MW-Patienten behandeln) listen die NCCN®-Leitlinien und das IWMF-Gremium Bendamustin in Kombination mit Rituximab als eine der bevorzugten Behandlungen sowohl in der Primär- als auch in der Rezidiv-Therapie auf, wobei Bendamustin in alleiniger Gabe für beide Therapien für Patienten empfohlen wird, die gegenüber Rituximab intolerant oder refraktär 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 bis sechs 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 bei Patienten in klinischen Studien 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) 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.

Studien zufolge sind 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 diesen Substanzen dringend zu empfehlen. Sie sind weder in den NCCN®-Leitlinien noch in den Behandlungsempfehlungen des IWWM-Gremiums die bevorzugten Therapien für die Primär- oder Rezidiv-Behandlung.

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 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 ist ein verzögertes maximales Ansprechen auf die Behandlung durchaus üblich; es ist nicht ungewöhnlich, dass die IgM-Werte eines Patienten nach Ende der Therapie noch 6–12 Monate weiter sinken.

Fludarabin in alleiniger Gabe, Fludarabin und Rituximab (FR-Therapie) als auch Fludarabin in Verbindung mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR-Therapie) sind in der Primär- und der Rezidiv-Therapie wirksam und bewirken in einigen Studien bei hoher Ansprechrate 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. Weitere Informationen über Stammzellentransplantationen sind auf der Website der IWWMF in einem separaten Merkblatt unter [IWWMF & Partnerpublikationen](#) zu finden.

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 kleinstmögliche 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 (IWWW) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) veröffentlicht wurden. Die IWMF dankt auch Dr. med. Jorge J. Castillo vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Massachusetts (USA) für seine medizinische Überprüfung dieser Veröffentlichung.

Über die IWMF

Die International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) ist eine von Patienten gegründete und von ehrenamtlichen Helfern geführte, gemeinnützige 501(c)(3) Organisation, die von der Vision „Eine Welt ohne MW“ und dem Auftrag, „alle von MW Betroffenen zu unterstützen und aufzuklären und gleichzeitig die Suche nach einer Heilung voranzutreiben“ geleitet wird.

Weitere Informationen über die Waldenström Makroglobulinämie sowie die von der IWMF und ihren Partnerorganisationen angebotenen Dienste und Unterstützungen sind auf unserer Website unter www.iwmf.com zu finden.

Die IWMF ist zur Fortsetzung ihres Auftrags auf Spenden angewiesen, und wir freuen uns über Ihre Unterstützung. Die Stiftung unterhält 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.

Finanzierung durch eine uneingeschränkte Forschungszuwendung von Pharmacyclics, ein AbbVie Unternehmen, und Janssen Biotech, Inc.



Das hier präsentierte Material ist ausschließlich für pädagogische Zwecke bestimmt. Sie sind kein Ersatz für eine professionelle medizinische Beratung. Patienten sollten die bereitgestellten Informationen nur in vollumfänglicher Absprache mit und unter der Aufsicht eines professionellen medizinischen Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung von MW verwenden. Wir raten Patienten davon ab, die hier enthaltenen Informationen ohne Offenlegung gegenüber ihrem Facharzt zu verwenden.