

Morbus Waldenström

Ein Leitfaden der
Behandlungsmöglichkeiten:

**Gezielte Therapien:
B-Zell-Signalwege**



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. Fachärztin 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 behandelten (rezidivierten) 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 Stammzellentransplantation (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 ansprechen 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 (IWMF, 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.

Gezielte Therapien: B-Zell-Signalwege

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 innerhalb der Zellen auslösen, die der Zelle die Erfüllung ihrer normalen Funktionen ermöglichen. Diese Signalkaskade ist 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 wirken und das Überleben und die Vermehrung von MW-Zellen behindern. Forscher entdecken auch, dass das Ansprechen auf bestimmte gezielte Behandlungen von der genetischen Beschaffenheit der Zellen abhängen kann, z. B. von (nicht) vorhandenen Mutationen in den Genen MYD88 und CXCR4 in MW-Zellen.

Gezielte Behandlungen unterscheiden sich auf mehreren Ebenen von traditionellen Therapien – und diese Unterschiede haben wichtige Konsequenzen für die Patienten. Gezielte Therapien sind spezifischer auf die Zerstörung von Tumorzellen zugeschnitten als die Chemotherapie. Fast alle gezielten Therapien, die auf B-Zell-Signalwege abzielen, sind täglich einzunehmende Medikamente. Das bedeutet, dass sie zu Hause eingenommen werden können. Diese Verabreichungsform ist praktisch, setzt aber auch voraus, dass die Patienten sich gewissenhaft an die Einnahmenbedingungen und die festgelegten Zeitpunkte halten. Diese Behandlungen bewirken keine Schädigung der Stammzellen im Knochenmark, können aber Nebenwirkungen haben, die eine Dosisreduzierung oder den Abbruch der Behandlung erforderlich machen können. Diese Behandlungen 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. Dies ist ein bedeutender Unterschied zu den älteren Therapien, die den Krebs zwar nicht vollständig beseitigen, aber in der Regel zyklisch über einen begrenzten Zeitraum verabreicht und dann abgesetzt werden, wenn der Patient ein Ansprechen erreicht, das die Krankheitsbelastung deutlich verringert.

Obwohl diese zielgerichteten Wirkstoffe derzeit als Einzeltherapien bei MW klinisch eingesetzt werden, wird untersucht, ob zielgerichtete Wirkstoffe in Kombination miteinander oder mit anderen Therapien verwendet werden können. Es ist möglich, dass Kombinationen das Knochenmark besser reinigen können. Wenn dies der Fall ist, könnten diese Kombinationen es den Patienten ermöglichen, die Behandlung für längere Zeit abzusetzen, anstatt die zielgerichteten Wirkstoffe auf unbestimmte Zeit einzunehmen.

Die oral verabreichten, zielgerichteten 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, die Kosten für diese Medikamente in demselben Umfang zu übernehmen wie für intravenöse und injizierbare Medikamente, aber im Moment bleiben Verfügbarkeit und Kosten für viele Krebspatienten in den USA und international eine wichtige Problematik.

BTK-Inhibitor Ibrutinib (Imbruvica)

Ibrutinib wirkt, indem es das Enzym „Bruton-Tyrosinkinase“ (BTK) im B-Zell-Signalweg hemmt. Es gab gute Gründe, den Test dieses Arzneimittels an MW-Patienten einzuleiten, denn BTK wird von der Genmutation MYD88 L265P übermäßig 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 war damals das erste Medikament, das von der FDA für die Behandlung von WM zugelassen wurde. Anschließend wurde es auch von Health Canada und der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassen.

Ibrutinib allein sowie die Kombination von Ibrutinib mit Rituximab sind in den NCCN®-Leitlinien als Kategorie 1 (bevorzugtes Therapieschema) sowohl für die Primärbehandlung als auch für rezidierte/refraktäre MW aufgeführt. Die Standarddosis von Ibrutinib für MW-Patienten beträgt 420 mg täglich.

Die Grundlage für die Zulassung von Ibrutinib bildete eine klinische Phase-2-Studie mit 63 symptomatischen MW-Patienten, die zuvor bereits mindestens eine Behandlung erhalten hatten. Die Erkrankung sprach nach durchschnittlich vier Wochen auf die Therapie an. Die Gesamtansprechrate betrug 90,5 %, bei 73 % wurde eine hohe Ansprechrate festgestellt. Die mit der Behandlung verbundenen Nebenwirkungen 2. Grades (mäßig) oder höher umfassen Neutropenie (wenig Neutrophile) (22 %), Thrombozytopenie (14 %), auf die Behandlung folgende Blutungen (3 %), Nasenbluten in Verbindung mit der Einnahme von Fischöl-Nahrungsergänzungsmitteln (3 %) und Vorhofflimmern in Verbindung mit einer bereits bestehenden Arrhythmie (5 %). Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien erhoben. Eine Aktualisierung dieser Studie nach einer mittleren langfristig angelegten Nachbeobachtung von fast 47 Monaten ergab eine Gesamtansprechrate von 90,5 % und eine Hauptansprechrate von 79,4 %. Es wurde kein vollständiges Ansprechen beobachtet, aber 30,2 % erreichten ein sehr gutes Teilansprechen.

Eine weitere Phase-2-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 wurde eine neue oder sich verschlechternde Hypertonie (Bluthochdruck) beobachtet. 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. In einigen Fällen kann eine Dosisreduzierung von Ibrutinib helfen, einige seiner Nebenwirkungen zu lindern.

In einer Ibrutinib Studienreihe mit 112 MW-Patienten belief sich das Risiko eines Vorhofflimmerns nach einem, zwei und drei Jahr(en) 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 Vorerkrankungen, die eine gerinnungshemmende Therapie erfordern, können alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden, obwohl eine Antikoagulation keine Kontraindikation für die Anwendung von Ibrutinib darstellt. Die Patienten sollten engmaschig auf Blutungen überwacht werden. Direkte orale Antikoagulanzen wie Apixaban und Rivaroxaban sind bei Patienten, die eine Antikoagulation benötigen, gegenüber Warfarin vorzuziehen.

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, insbesondere mit den so genannten „Nonsense“-CXCR4-Mutationen, wird neben einer geringeren Gesamtansprechrate und einem selteneren starken Ansprechen zudem ein später eintretendes Ansprechen festgestellt als bei Patienten ohne CXCR4-Mutationen. Bei „Nonsense“-Mutationen handelt es sich um eine Veränderung im genetischen Code der DNA, die ein „Stopp“-Signal einführt. Wenn neue CXCR4-Proteine hergestellt werden, wird das Protein abgeschnitten. Das Ergebnis ist ein unvollständiges Protein. Der Teil des Proteins, der auf eine „Nonsense“-Mutation folgt, fehlt ganz. Hier liegt der Unterschied zu einer „Frameshift“-Mutation, die auf eine genetische Mutation zurückzuführen ist, die eine Veränderung in der Art und Weise bewirkt, wie die DNA gelesen wird. Es wird (von NCCN® und IWMF) empfohlen, die Untersuchung des Knochenmarks auf das Vorliegen der MYD88 L265P-Mutation per AS-PCR (Allel-spezifische Polymerase-Kettenreaktion) oder andere spezielle PCR-Techniken 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, da der Status der MYD88- und CXCR4-Mutationen das Ansprechen auf die Krankheit beeinflussen kann.

Die Gabe von Ibrutinib sollte außer im Zusammenhang mit chirurgischen und invasiven zahnärztlichen Eingriffen oder wenn eine inakzeptable 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. Patienten können Entzugserscheinungen wie Müdigkeit, Fieber oder nächtliche Schweißausbrüche aufweisen, die mit oralem Prednison (10 mg zweimal täglich) während des Zeitraums, in dem Ibrutinib nicht eingenommen wird, behandelt werden können. Die derzeitigen Empfehlungen für das Absetzen von Ibrutinib bei chirurgischen Eingriffen hängen von der Invasivität des Eingriffs ab und variieren in der Regel zwischen 3 und 5 Tagen vor und nach dem Eingriff.

Bei Patienten, die Ibrutinib aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität absetzen, kommt es bei 50 % innerhalb der ersten vier Wochen zu einem erneuten IgM-Anstieg. Es wird empfohlen, eine aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung erforderliche Folgebehandlung unverzüglich einzuleiten und eine Überbrückungstherapie mit Ibrutinib in Kombination mit der nächsten Behandlungslinie für ein oder zwei Zyklen in Betracht zu ziehen, bevor Ibrutinib vollständig abgesetzt wird.

Die Kombination von Ibrutinib mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab (Rituxan) wurde 2018 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und der Europäischen Arzneimittelagentur für MW zugelassen. Die Zulassung basierte auf der klinischen Phase-3-Studie iNNOVATE, in der die Kombination von Ibrutinib und Rituximab mit einem schnelleren Ansprechen, höheren Ansprechraten und einem verbesserten progressionsfreien Überleben als Placebo und Rituximab in Verbindung gebracht wurde. Das Fehlen eines Studienarms mit Ibrutinib in Kombination mit Placebo hat jedoch zu einer anhaltenden Debatte über die Vorteile

von Ibrutinib als Einzelwirkstoff gegenüber dieser Kombination geführt.

Es hat sich gezeigt, dass Ibrutinib in das zentrale Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) eindringt. Studien deuten darauf hin, dass Ibrutinib bei der Behandlung von MW-Patienten mit der seltenen neurologischen Komplikation des Bing-Neel-Syndroms (BNS) wirksam ist, bei der die lymphoplasmazytischen Zellen der MW-Zellen in das zentrale Nervensystem eindringen. In einer retrospektiven Studie wurde Ibrutinib bei 28 Patienten mit BNS untersucht; etwa die Hälfte der Patienten erhielt 560 mg Ibrutinib täglich und etwa die Hälfte erhielt die Standarddosis von 420 mg. Bei 85 % der Patienten, die 560 mg täglich einnahmen, kam es innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn zu einer Verbesserung der Symptome. Die ereignisfreie 2-Jahres-Überlebensrate (Überleben ohne zusätzliche Symptome im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit) betrug 80 %.

Bei MW-Patienten ist eine Resistenz gegen Ibrutinib beschrieben worden, insbesondere nach mehrjähriger Behandlung. Ein Mechanismus der Resistenz ist eine Mutation des BTK-Gens, die zu einer veränderten Aminosäure im BTK-Protein führt. Dabei handelt es sich um die sogenannte C481S-Mutation, bei der ein Cystein an Position 481 in ein Serin umgewandelt wird. Andere Ursachen für eine Ibrutinib-Resistenz werden derzeit untersucht.

Viele der Nebenwirkungen von Ibrutinib treten auf, weil es nicht nur BTK, das gewünschte Behandlungsziel, hemmt, sondern auch eine Reihe anderer ähnlicher zellulärer Proteine (so genannte Kinasen) unspezifisch hemmt. Diese so genannten Off-Target-Effekte können einige der bei Ibrutinib beobachteten unerwünschten Wirkungen hervorrufen. Neuere, spezifischere BTK-Inhibitoren wurden und werden entwickelt, um das Ansprechen zu verbessern, einige der mit Ibrutinib beobachteten Nebenwirkungen zu reduzieren und die Resistenz zu überwinden.

BTK-Inhibitor Acalabrutinib (Calquence)

Acalabrutinib, ein BTK-Inhibitor der zweiten Generation, wurde entwickelt, um die Nebenwirkungen durch eine spezifischere Hemmung der BTK zu verringern und gleichzeitig die Hemmung anderer Kinasen zu minimieren. Diese gezielte Therapie wurde in einer Phase-2-Studie mit 106 WM-Patienten untersucht, von denen 14 therapienaiv waren und 92 zuvor behandelt wurden. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27 Monaten wurde Acalabrutinib in beiden Patientengruppen mit einer Gesamtansprechrates von 93 % in Verbindung gebracht, mit einer Hauptansprechrates von 79 % bei therapienaiven und 80 % bei vorbehandelten Patienten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Kopfschmerzen, Durchfall, Blutergüsse, Müdigkeit, Übelkeit und Muskelschmerzen. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen des Grades 3 oder schlechter waren Neutropenie und Infektionen der unteren Atemwege. Der Anteil der Patienten, die Vorhofflimmern hatten, lag bei 5 %. Die typische Dosierung für MW-Patienten beträgt 100 mg zweimal täglich.

Acalabrutinib ist für die Behandlung von chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), kleinem lymphatischem Lymphom (SLL) und Mantelzell-Lymphom zugelassen. Für MW ist es nicht zugelassen, kann aber Off-label verschrieben werden. Obwohl es in den NCCN®-Leitlinien nicht zu den bevorzugten Therapien gehört, wird es als eine der anderen empfohlenen Therapien für bereits behandelte MW-Patienten aufgeführt. Acalabrutinib basiert wie Ibrutinib auf der Bindung an die Aminosäure Cystein in Position 481 der BTK. Wenn also die Resistenz gegen Ibrutinib auf der BTK-Mutation C481S beruht, wird es wahrscheinlich auch eine Resistenz gegen Acalabrutinib geben.

BTK-Inhibitor Zanubrutinib (Brukinsa)

Zanubrutinib, ein weiterer BTK-Inhibitor der zweiten Generation, wurde ebenfalls entwickelt, um die

Nebenwirkungen durch eine selektivere Hemmung der BTK zu verringern und gleichzeitig die Hemmung anderer Kinasen zu minimieren.

In einer klinischen Phase-1/2-Studie wurde Zanubrutinib bei 77 WM-Patienten untersucht, darunter 24 therapienaive Patienten und 53, die bereits zuvor behandelt worden waren. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 36 Monaten zeigte Zanubrutinib eine Gesamtansprechrate von 96 %, mit einer Hauptansprechrate von 82 %. Als Nebenwirkungen wurden leichte Blutergüsse oder Blutungen und Vorhofflimmern (Anteil von 5 %) beobachtet.

Eine neuere Phase-3-Studie verglich Zanubrutinib mit Ibrutinib bei symptomatischen MW-Patienten. Obwohl ein sehr gutes partielles Ansprechen bei Patienten unter Zanubrutinib (28 %) gegenüber Patienten unter Ibrutinib (19 %) erreicht wurde, war dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant. Zanubrutinib war mit einer geringeren Rate an Vorhofflimmern verbunden als Ibrutinib (2 % verglichen mit 15 %). Mehrere andere Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe, Prellungen, Durchfall, periphere Ödeme (Beinschwellungen) und Lungenentzündung traten bei weniger Patienten unter Zanubrutinib als unter Ibrutinib auf. Andererseits war der Anteil der Neutropenie (niedrige Neutrophilenzahl im Blut) unter Zanubrutinib höher als unter Ibrutinib (29 % verglichen mit 13 %), aber eine Zunahme von Infektionen, die bei Neutropenie zu erwarten wäre, wurde nicht beobachtet. Ein separater Arm dieser Studie untersuchte MW-Patienten ohne MYD88-L265P-Mutation und stellte fest, dass Zanubrutinib bei diesen Patienten ein Ansprechen bewirken konnte, wobei die Gesamtansprechrate bei 77 % lag.

Die Dosierung von Zanubrutinib bei MW beträgt 160 mg zweimal täglich. Zum Zeitpunkt der Aktualisierung dieses Leitfadens der Behandlungsmöglichkeiten im November 2021 ist Zanubrutinib von der US-amerikanischen Zulassungsbehörden (US Food and Drug Administration, FDA), von Health Canada und von Australien für die Behandlung von MW-Patienten zugelassen und verfügt über eine bedingte Zulassung der chinesischen Arzneimittelbehörde (National Medical Products Administration, NMPA) für die Behandlung von rezidierten oder refraktären MW. Die Europäische Arzneimittelbehörde genehmigte Zanubrutinib für die Behandlung von MW-Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder für die Primärbehandlung von Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. Zanubrutinib wurde in die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) als Kategorie 1 (bevorzugte Behandlung) für zuvor unbehandelte Patienten und Patienten mit rezidivierter Erkrankung aufgenommen.

Wie Acalabrutinib und Ibrutinib ist auch Zanubrutinib auf Cystein an Position 481 der BTK angewiesen. Wenn also die Resistenz gegen Ibrutinib auf der BTK-Mutation C481S beruht, wird es auch eine Resistenz gegen Zanubrutinib geben.

Andere BTK-Inhibitoren

Mehrere andere BTK-Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung. Tirabrutinib (Velexbu) wurde in einer Dosis von 480 mg einmal täglich bei 27 therapienaiven und vorbehandelten WM-Patienten untersucht. Die Gesamtansprechrate betrug 94 % und die Hauptansprechrate 78 % bei therapienaiven Patienten, während die Gesamtansprechrate bei 100 % und die Hauptansprechrate bei 89 % bei bereits behandelten Patienten lagen. Bei 41 % der Patienten wurde ein Hautausschlag und bei 7 % eine schwere Neutropenie beobachtet.

Da Patienten, die mit Ibrutinib behandelt werden, Mutationen in der BTK entwickeln können, die zu einer Therapieresistenz führen, werden jetzt BTK-Inhibitoren der dritten Generation untersucht, die anders an BTK binden. Dazu gehören ARQ 531 und Pirtobrutinib (LOXO-305), die sich beide in klinischen Studien mit MW-Patienten befinden, deren Krankheit unter Ibrutinib fortgeschritten ist.

BCL-2-Inhibitor Venetoclax (Venclexta oder Venclyxta)

Venetoclax ist ein BCL-2-Inhibitor (B-Zell-Lymphom 2) der Familie der BH3-Proteine, die den Zelltod (Apoptose) regulieren. BCL-2 hemmt die normale Apoptose, was dazu führt, dass die Zellen länger leben. Wenn Krebszellen BCL-2 überexprimieren, führt das verlängerte Überleben der Krebszellen dazu, dass sich die Population der Krebszellen ausbreitet. Venetoclax ist in den USA für die Behandlung von CLL und SLL zugelassen. Venetoclax wurde in einer Phase-2-Studie bei rezidivierter/refraktärer MW untersucht, wo es vielversprechende Zwischenergebnisse mit einer Gesamtansprechrate von 90 % und einer Hauptansprechrate von 83 % zeigte. Zu den Nebenwirkungen des Grades 3 oder schlechter gehörten Neutropenie, Anämie und Durchfall.

Die Dosierung von Venetoclax ist etwas ungewöhnlich, da es zu Beginn der Behandlung von einer niedrigen Dosis über mehrere Wochen auf eine höhere Dosis hochgefahren werden muss, um eine Nebenwirkung, das so genannte Tumorlyse-Syndrom, zu vermeiden. Das Tumorlyse-Syndrom (TLS) tritt auf, wenn eine große Anzahl von Krebszellen schnell abstirbt. Die absterbenden Zellen setzen große Mengen an Kalium, Phosphat und Harnsäure im Blut frei, was Herz- oder Nierenprobleme verursachen, zu Nierenversagen führen und lebensbedrohlich sein kann. In der Phase-2-Studie mit MW-Patienten wurde nur ein TLS-Ereignis gemeldet, und zwar aufgrund von Labornachweisen; klinische Symptome des TLS traten nicht auf. Um TLS vorzubeugen, wird empfohlen, die Patienten prophylaktisch mit dem Medikament Allopurinol zu behandeln und während der Hochdosierung von Venetoclax auf eine gute Flüssigkeitszufuhr zu achten. In dieser Studie betrug die Dosierung nach der Hochlaufphase 800 mg einmal täglich.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse, die mit der Kombination von Ibrutinib und Venetoclax bei CLL-Patienten erzielt wurden, wurde eine Phase-2-Studie mit dieser Kombination bei therapienaiven MW-Patienten mit der MYD88-Mutation begonnen. Beide Medikamente werden über einen Zeitraum von zwei Jahren verabreicht, wobei eine vierjährige Nachbeobachtungszeit vorgesehen ist. Das erhoffte Ergebnis ist, dass diese Kombination die Mehrheit der bösartigen Zellen im Knochenmark eliminiert und zu einem Ansprechen auf die Behandlung führt. Dadurch könnten Patienten eine längere Behandlungspause einlegen.

BCL-2-Inhibitoren der zweiten Generation befinden sich derzeit in der Entwicklung, ebenso wie andere Medikamente, die auf weitere BH3-Proteine abzielen.

PI3K/AKT/mTOR-Inhibitor von Signalübertragungswegen Everolimus (Afinitor)

Everolimus blockiert mTOR, ein zum PI3K/AKT/mTOR-Signalübertragungsweg zählendes Protein, das welches das Wachstum und das Überleben von Zellen fördert. Dieser Signalweg kommt in mehreren Zelltypen vor, darunter auch in B-Zellen, und wird daher zur Behandlung von soliden Tumoren sowie von B-Zell-Krebs eingesetzt. Die Wirksamkeit der PI3K-Inhibition bei B-Zell-Krebs scheint auf der Beeinträchtigung der Fähigkeit der Krebszellen zu beruhen, auf die Signalübertragung in der Mikroumgebung des Tumors zu reagieren.

Eine Phase-2-Studie mit Everolimus an 60 rezidivierten/refraktären MW-Patienten hat eine Teil-Ansprechrate von 50 % und eine hohe Ansprechrate von 23 % ergeben. Zu den Toxizitäten gehörten Anämie (27 %), Leukopenie (22 %), Thrombozytopenie (20 %), Durchfall (5 %), Müdigkeit (8 %) und Pneumonitis (5 %) des Grades 3–4 (schwer). Bei den zuvor unbehandelten, symptomatischen MW-Patienten betrug die Gesamtansprechrate 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 (8 %) war ein wunder Mund, der durch Dexamethason-Mundspülungen gelindert werden konnte.

Everolimus wird als Therapieoption für rezidivierte/refraktäre WM empfohlen. Angesichts der mit Everolimus

verbundenen Toxizitäten (siehe oben) sollte Everolimus jedoch vor allem bei Patienten in Betracht gezogen werden, die auf andere, besser verträgliche Therapien nicht mehr ansprechen oder deren Krankheit nach mehreren Behandlungslinien 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.

Andere PI3K/AKT/mTOR-Inhibitoren von Signalübertragungswegen

Innerhalb des PI3K/AKT/mTOR-Stoffwechsels gibt es neben mTOR noch andere Komponenten, die gezielt beeinflusst werden können, um das Wachstum und Überleben von Krebszellen zu verringern.

Einer der ersten Inhibitoren, die für diesen Stoffwechselweg entwickelt wurden, war Idelalisib (Zydelig), der auf das Enzym PI3K-Kinase abzielt. Idelalisib ist von der FDA für CLL, rezidivierende folliculäre Lymphome und rezidivierende SLL zugelassen. Es wurde in einer Phase-1/2-Studie bei zehn zuvor behandelten MW-Patienten untersucht und war mit einer 80%igen Gesamtansprechrate verbunden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher gehörten Neutropenie, Durchfall und Lebertoxizität. Eine weitere Phase-2-Studie mit 30 zuvor behandelten MW-Patienten wurde aufgrund von Lebertoxizität vorzeitig abgebrochen.

Es wurden neuere PI3K-Inhibitoren entwickelt, um die mit Idelalisib verbundenen Toxizitäten zu verringern. Dazu gehören Copanlisib (Aliqopa), Duvelisib (Copiktra) und Umbralisib (Ukoniq). Diese neueren Inhibitoren sind von der FDA für CLL und/oder verschiedene Non-Hodgkin-Lymphome zugelassen und wurden bei MW mit vielversprechenden Ergebnissen untersucht; allerdings ist derzeit keiner von ihnen in den NCCN®-Leitlinien oder den Empfehlungen des IWMF-Gremiums für MW-Patienten enthalten.

Danksagungen

Der Dank der IWMF gilt den bedeutenden Beiträgen zu den hier erörterten Behandlungsleitfäden, die von International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWMF) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) veröffentlicht wurden. Die IWMF dankt auch Dr. med. Shayna Sarosiek vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Massachusetts (USA) für ihre 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.

Copyright© International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Dezember 2021