

Morbus Waldenström

Prof. Dr. med. Manfred Hensel, Mannheimer Onkologie Praxis Q 5, 14 – 22, 68161 Mannheim, Tel.: 0621 224 30, Fax 0621 284 33, E-Mail: hensel@mannheimer-onkologie-praxis.de, Internet: www.mannheimer-onkologie-praxis.de

Einleitung

Die Makroglobulinämie Waldenström (Synonym: Morbus Waldenström), eine bösartige Erkrankung der Lymphozyten (Untergruppe der weißen Blutkörperchen) im Knochenmark, wurde nach dem schwedischen Arzt Jan Waldenström benannt. Er hat die Krankheit in den 1940er Jahren erstmals beschrieben. Die Makroglobulinämie Waldenström gehört zu den indolenten bzw. langsam wachsenden Lymphomen nach der WHO-Klassifikation.

Häufigkeit und Ursachen

Die Makroglobulinämie Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Sie tritt etwa einmal pro 100.000 Einwohner pro Jahr auf. Die Ursachen sind weitgehend unklar. In jüngster Zeit ist es einem Expertenteam in Boston durch aufwendige Untersuchungen gelungen, in den Lymphomzellen des Knochenmarks von 90% der Waldenström-Patienten ein fehlerhaftes Gen (MYD88) zu entdecken, welches möglicherweise entscheidend für die Entstehung der Erkrankung ist. Es ist nur in den bösartigen Zellen zu finden, nicht in gesunden Körperzellen oder den Keimzellen, die an die Nachkommen weitergegeben werden. Weitere fehlerhafte Gene sind ebenfalls in den Lymphomzellen mancher Patienten gefunden worden, deren Bedeutung allerdings noch unklar ist.

Ein etwas erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Makroglobulinämie Waldenström haben Patienten mit Hepatitis B und C, HIV-Infektion oder Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Familiäre Häufungen wurden beschrieben. Ca. 5% der Patienten haben im weiteren Familienkreis Verwandte mit der gleichen Diagnose. Der genaue Mechanismus der Vererbung oder ein Erbmerkmal (Gen) ist bisher noch nicht entdeckt worden. Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström sind meistens schon älter. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt bei 65 Jahren. Nur selten erkranken Patienten, die jünger als 40 Jahre sind.

Symptome

Die Symptome bei der Makroglobulinämie Waldenström kann man einteilen in Symptome, die durch den Lymphombefall im Knochenmark oder in der Milz hervorgerufen werden, und Symptome, die auf das abnorm erhöhte Eiweiß IgM (siehe Abschnitt „Diagnose“) zurückzuführen sind.

Typische Symptome bei der Makroglobulinämie Waldenström:

- Gewichtsverlust
- Nachtschweiß
- Müdigkeit/Leistungsminderung
- Anämie
- Mangel an weißen Blutkörperchen
- Mangel an Blutplättchen
- Milzvergrößerung
- Lymphknotenschwellung
- Polyneuropathie
- Raynaud-Phänomen

Die Lymphomzellen bilden Zytokine, d.h. Botenstoffe, die ins Blut abgegeben werden, und dann in der Folge zu Nachtschweiß und häufig auch zu Gewichtsverlust führen. Häufig wird von den Patienten ein „Leistungsknick“ beschrieben. Sie sind nicht mehr so fit wie früher. Dies hängt u.a. mit der bei Makroglobulinämie Waldenström sehr häufigen Anämie zusammen, d.h. einer Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin, kurz: Hb). Die Anämie ist das wesentliche Symptom bei der Makroglobulinämie Waldenström, das meistens irgendwann dazu führt, dass mit einer Therapie begonnen werden muss. In etwa 10-20% der Fälle findet sich eine Milzvergrößerung. Große Lymphknotenschwellungen sind bei der Makroglobulinämie Waldenström selten (im Gegensatz zu anderen langsam wachsenden Lymphomen). Da das abnorm erhöhte Eiweiß die peripheren Nerven schädigen kann, steht bei den hierdurch bedingten Symptomen die Polyneuropathie im Vordergrund. Dabei handelt es

sich um neurologische Symptome, d.h. Gefühlsstörungen, Kribbeln und Schmerzen insbesondere in den Fingern, Füßen und Zehen. Die Betroffenen leiden teilweise unter Gangstörungen, weil sie nicht mehr spüren, wo sie auftreten. Ein weiteres Symptom ist das sog. „Raynaud-Phänomen“, d.h. Durchblutungsstörungen in den Fingern. Die Blutgefäße in den Fingern ziehen sich bei Kälte zusammen, und die Finger werden sehr blass oder sogar blau. Besonders im Winter ist diese Symptomatik sehr unangenehm für manche Patienten.

Diagnose

Die Diagnose Makroglobulinämie Waldenström kann nur dann gestellt werden, wenn zum einen im Knochenmark ein lymphoplasmocytisches Lymphom diagnostiziert und zum anderen im Blut das abnorme, „monoklonale“ Eiweiß IgM nachgewiesen wird. Nur wenn beides zutrifft, liegt eine Makroglobulinämie Waldenström vor. Mithilfe einer bestimmten Untersuchung, der sog. „Eiweißelektrophorese“ (vgl. Abb. 1) kann man verschiedene Eiweiße im Blut genauer unterscheiden.

Zu den Eiweißen gehören u.a. die Antikörper, die sog. „Immunglobuline“ (Ig). Davon wiederum gibt es fünf verschiedene Arten (G, A, M, D und E). Bei der Makroglobulinämie Waldenström ist das IgM abnorm und meist erhöht.

Wenn der Patient mit einem der oben erwähnten Symptome zum Arzt geht, d.h. in der Regel zunächst zum Hausarzt, dann veranlasst der Hausarzt eventuell eine Eiweißelektrophorese. Außerdem findet man aufgrund der IgM-Erhöhung in der Regel eine stark erhöhte Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG). Die BSG ist allerdings sehr unspezifisch und kann auch auf ganz andere Erkrankungen hindeuten, z.B. auf eine Grippe. Wenn der Hausarzt dann aber in der Eiweißelektrophorese zusätzlich eine Zacke bei den Immunglobulinen findet, führt dies zu weiteren diagnostischen Verfahren. Oft liegt schon zu Beginn der Erkrankung eine Erniedrigung des Hämoglobinwertes, also eine Anämie, vor. Dann schickt der Hausarzt den Patienten in der Regel zum Hämatologen. Dort werden weitere Untersuchungen gemacht. Eine Knochenmarkpunktion ist wichtig für die Diagnosesicherung, weil nur so der Knochenmarkbefall durch ein lymphoplasmocytisches Lymphom nachgewiesen werden kann. Üblicherweise werden außerdem eine Ultraschalluntersuchung des Bauchraums und eine Röntgenuntersuchung des Brustkorbs durchgeführt, um zu überprüfen, wie groß die Milz ist und ob die Lymphknoten vergrößert sind.

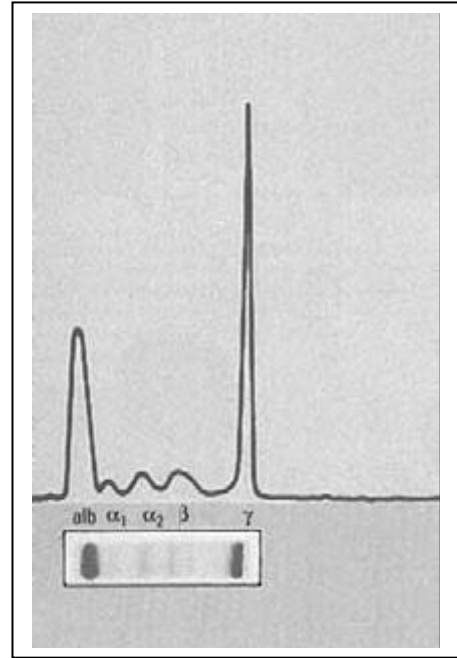


Abb. 1: Elektrophorese bei einem Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström. Ganz rechts befindet sich die Gammaglobulin-„Zacke“ (Gammaglobuline sind Immunglobuline bzw. Antikörper). Die hohe Zacke bedeutet, dass bei ihm eines der Immunglobuline stark vermehrt vorhanden ist (in diesem Fall das Immunglobulin vom Typ „M“, kurz: IgM).

Therapie

Eine Behandlung wird nicht automatisch nach Diagnosestellung begonnen, sondern erst, wenn irgendwann Beschwerden auftreten. Es konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass Patienten ohne Beschwerden einen Vorteil von einer frühzeitigen Therapie haben. Es gibt Studien bei ähnlichen Krankheiten, wie der chronischen lymphatischen Leukämie (die auf die gleichen Medikamente anspricht) oder beim follikulären Lymphom im fortgeschrittenen Stadium, in denen man die Patienten nach Diagnosestellung entweder frühzeitig mit Chemotherapie behandelt hat oder aber erst Monate oder sogar Jahre später, wenn Beschwerden aufgetreten sind. Dabei hat sich kein Vorteil bezüglich der langfristigen Lebenserwartung bei den Patienten, die sofort behandelt wurden, gezeigt. Deswegen verzichtet man bei langsam wachsenden Lymphomen in fortgeschrittenem Stadium, die noch keine Beschwerden bereiten, in der Regel darauf, sofort nach Diagnosestellung zu behandeln. Man behandelt vielmehr erst, wenn Symptome aufgetreten sind, wie z.B. ausgeprägter Nachtschweiß. Ein anderer Grund für den Beginn einer Therapie ist eine ausgeprägte Anämie. Bei einem Hämoglobin-Wert von unter 10 g/dl kommt es meistens zu Beschwerden wie Schwäche und Müdigkeit. Der Grenzwert von 10 g/dl ist aber nur eine Faustregel.

Weitere Gründe, um die Behandlung zu beginnen, können folgende sein:

- schwere Nervenschädigung (Polyneuropathie)
- große Milz, die Beschwerden bereitet
- große Lymphknoten, die Beschwerden bereiten
- starker Gewichtsverlust aufgrund der Krankheit

Sich nur am IgM-Wert zu orientieren, ist falsch. Es gibt keinen klar definierten Grenzwert, ab dem man mit der Therapie anfängt. Allerdings ist es häufig so, dass Symptome umso eher auftreten, je höher der IgM-Wert ist. Die Behandlung soll im Wesentlichen zu einer Besserung oder Beseitigung der Symptome und zu einer Normalisierung der Blutwerte (meistens des Hämoglobins) bzw. zu einer Normalisierung bzw. Verkleinerung der Milz führen. Ziel ist letztlich eine Verbesserung der Lebensqualität. Es wird erwartet, dass sich durch die modernen Therapiemöglichkeiten, die heute zur Verfügung stehen bzw. die zurzeit entwickelt werden, die Lebenserwartung verbessert.

Es gibt mehrere Substanzen, die in der Therapie angewendet werden können. Die Auswahl der Substanzen erfolgt auf Basis der Ergebnisse wissenschaftlicher Studien sowie auch nach individuellen Kriterien vonseiten des Patienten, wie zum Beispiel Alter, Begleiterkrankungen, Patientenwunsch etc.

Wir richten uns bei der Auswahl der Therapie nach den Ergebnissen wissenschaftlicher Studien. Diese sind in Leitlinien mehrerer nationaler und internationaler Expertengruppen und Fachgesellschaften zusammengefasst worden. Sie können von jedermann im Internet eingesehen werden. Links zu den Leitlinien, auf die ich mich bei meinen Empfehlungen stütze, finden Sie am Ende dieses Artikels.

Früher wurde am häufigsten Chlorambucil eingesetzt. Bei dieser chemotherapeutischen Substanz handelt es sich um eine Tablette. Dieses Medikament gibt es schon sehr lange (ca. 30-40 Jahre), und es ist sehr gut verträglich. Die meisten Patienten haben wenige oder gar keine Nebenwirkungen. Der IgM-Wert sinkt unter Chlorambucil und die Symptome bessern sich. Wirksamer sind allerdings Substanzen wie das Bendamustin oder die Substanzgruppe der Purinanaloga, wie Fludarabin, Cladribin oder Pentostatin, sowie biologische Substanzen wie der monoklonale Antikörper Rituximab. Bendamustin oder Fludarabin führen wesentlich häufiger zur Normalisierung der Blutwerte als Chlorambucil. Es handelt sich dabei aber um eine Infusionsbehandlung, und sie ist damit aufwendiger für den Patienten. Insbesondere beim Fludarabin, aber auch beim Bendamustin, können mehr Nebenwirkungen auftreten.

Der Antikörper Rituximab ist zwar für die Makroglobulinämie Waldenström nicht zugelassen, er wird aber trotzdem in den meisten Zentren in Kombination mit der Chemotherapie gegeben, weil er bei anderen nah verwandten Erkrankungen hoch wirksam ist. Der Antikörper bindet ganz spezifisch an das Oberflächeneiweiß „CD20“, das auf den Tumor- bzw. Lymphomzellen sitzt, und zerstört diese dann. Der Antikörper wird als Infusion gegeben und ruft in der Regel keine Nebenwirkungen hervor. Lediglich bei der ersten Infusion führt der Antikörper häufig zu einer Art allergischem Syndrom. Bei den weiteren Infusionen treten meistens keine Nebenwirkungen mehr auf, insbesondere keine Übelkeit und kein Haarausfall. Falls, wie in seltenen Fällen bei der Makroglobulinämie Waldenström beobachtet, doch bei jedem Zyklus die genannten Nebenwirkungen auftreten sollten, kann ein Behandlungsversuch mit einem nahe verwandten Präparat namens Obinutuzumab erwogen werden. Wenn man mit Rituximab allein behandelt, kann man zwar bei vielen Patienten eine Besserung erreichen. Ein Ansprechen, ein Rückgang des IgM-Wertes, zieht sich aber über einen längeren Zeitraum hin. Außerdem steigt der IgM-Wert oft nach einem dreiviertel bis einem Jahr allmählich wieder an.

Heutzutage versucht man, wenn möglich, **Kombinationstherapien** aus verschiedenen Chemotherapiesubstanzen einschließlich Rituximab zu geben. Diese Kombinationen gehen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen – d.h. für eine Besserung des IgM-Wertes und des Hämoglobinwertes - einher. Eine große deutsche Studie verglich die Kombination aus Rituximab und Bendamustin mit Rituximab und CHOP (Studiengruppe indolente Lymphome, StIL). Hierbei konnte durch beide Behandlungsformen bei fast allen Patienten die Krankheit sehr gut gebessert werden. Die Dauer bis zur erneuten Zunahme der Krankheitsaktivität war jedoch bei der Behandlung mit Rituximab und Bendamustin wesentlich länger als bei Rituximab und CHOP. Außerdem hatte die Behandlung mit Rituximab und Bendamustin wesentlich weniger Nebenwirkungen. Insbesondere trat hierbei kein Haarausfall auf im Vergleich zu CHOP, durch das bei fast allen Patienten Haarausfall entstand.

Daher ist die Behandlung mit Rituximab und Bendamustin (in der Regel 6 ambulante Zyklen über 2-3 Tage, alle vier Wochen) mittlerweile in unserer Praxis sowie in vielen anderen Praxen und Zentren in Deutschland Standard. Sie wird auch 2019 in den deutschen, europäischen und weiteren internationalen Leitlinien so als erste Wahl empfohlen.

Wenn möglich, versuchen wir Patienten innerhalb von Studien zu behandeln. Hierdurch wird eine besonders gute Betreuung gewährleistet. Alle Behandlungsschritte werden im Rahmen von Studien besonders sorgfältig dokumentiert und von Studienzentralen überprüft und immer wieder hinterfragt. Dies bietet für die Patienten ein besonders hohes Maß an Sicherheit. Im Rahmen von Studien haben die Patienten die Möglichkeit, in den Genuss der neuesten und besten Behandlungsverfahren zu kommen.

Wir haben bisher an der nationalen Maintain-Studie der StiL-Studiengruppe teilgenommen. Im Rahmen dieser Studie haben alle Patienten 6 Zyklen Rituximab und Bendamustin erhalten. Anschließend wurde geprüft, ob eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Rituximab alle zwei Monate die Behandlungsergebnisse und Wirkdauer noch einmal verbessern kann im Vergleich zur alleinigen Beobachtung, was bisher der Standard ist. Bei einer verwandten Erkrankung, dem folliculären Lymphom, ist diese Erhaltungstherapie von Vorteil und bereits zugelassen.

Die Ergebnisse der Maintain-Studie wurden im Dezember 2019 auf dem amerikanischen Hämatologenkongress erstmals präsentiert. Es zeigte sich, dass im langfristigen Verlauf für das Gesamtkollektiv der Patienten kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zu erkennen war. D.h. also, bei der Makroglobulinämie Waldenström ist eine Erhaltungstherapie mit Rituximab über 2 Jahre nicht sinnvoll und wird nicht empfohlen.

Die gute Nachricht dieser Studie war, dass Patienten, deren Krankheitsaktivität nach 6 Zyklen Bendamustin und Rituximab zurückgegangen war (und das war bei 93% der Patienten der Fall), sowohl mit als auch ohne Erhaltungstherapie eine sehr lange krankheitsfreie Zeit ohne Rückfall hatten. Ohne Rituximab-Erhaltungstherapie waren dies 9 Jahre, mit Rituximab-Erhaltungstherapie 10 Jahre. Dieser kleine Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Rituximab kann auch mit Dexamethason, einem Cortisonpräparat, und Cyclophosphamid in Tablettenform, einem schon lange verwendeten Zytostatikum, kombiniert werden. Diese Kombination wird meist gut vertragen und hat in Studien eine gute Wirksamkeit gezeigt. In den deutschen und internationalen Leitlinien wird sie neben Rituximab-Bendamustin als eine der primären Behandlungsmöglichkeiten aufgeführt. Die Kombination Rituximab mit CHOP ist wegen der Nebenwirkungen eher in den Hintergrund getreten.

Es gibt mittlerweile eine ganze Reihe weiterer,

für diese Indikation noch nicht zugelassener Substanzen, die im Rahmen von Studien erprobt wurden und noch werden.

Bortezomib ist eine dieser Substanzen. Es handelt sich um eine subkutane Injektionsbehandlung, die sich vor allem beim Multiplen Myelom als hoch wirksam erwiesen hat. Es gibt inzwischen mehrere Studien, in denen Bortezomib auch bei der Makroglobulinämie Waldenström sehr gut gewirkt hat. Das Medikament führt allerdings bei einem Teil der Patienten zu einer sehr unangenehmen Polyneuropathie. Das ist insbesondere bei den Waldenström-Patienten, die schon von vornherein eine Polyneuropathie haben, problematisch. Bortezomib wird in der Regel zusammen mit dem Cortisonpräparat Dexamethason kombiniert. Die zusätzliche Gabe von Rituximab verbessert die Wirksamkeit noch weiter. In vielen nordamerikanischen Zentren ist diese Dreierkombination noch eine der bevorzugten Therapien und wird auch in den Leitlinien als Primär- sowie als Rückfalltherapie aufgeführt. Problematisch ist allerdings, dass Bortezomib in Deutschland für diese Erkrankung nicht zugelassen ist. Eine Weiterentwicklung des Bortezomibs ist Carfilzomib, welches zusammen mit Rituximab und Dexamethason bei der Makroglobulinämie Waldenström ebenfalls hoch wirksam ist. Es führt seltener zu Polyneuropathie als Bortezomib und könnte daher für manche Patienten von großem Vorteil sein. Es wird als Kurzinfusion gegeben, ist aber in Deutschland nur für das Multiple Myelom und nicht für die Makroglobulinämie Waldenström zugelassen.

Große Hoffnungen weckte in den letzten Jahren die in Tablettenform verfügbare Substanz Ibrutinib. Dieses Medikament ist seit Juli 2015 zur Behandlung von Patienten mit Makroglobulinämie Waldenström unter bestimmten Bedingungen zugelassen. Die Nebenwirkungen sind relativ gering. Die Ergebnisse einer Studie an 63 vorbehandelten Patienten sind im April 2015 veröffentlicht worden. Bei 90% der Patienten wirkt Ibrutinib hervorragend und, soweit bisher beurteilbar, lang anhaltend. In einer größeren Studie bei 150 Patienten, sowohl nicht vorbehandelte als auch vorbehandelte, zeigte sich eine sehr gute Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab. Diese war deutlich besser als mit Rituximab allein. Es trat aber bei 12% der Patienten Vorhofflimmern auf, eine relativ häufige Herzrhythmusstörung im Alter (Dimopoulos, N Engl J Med 2018). Einige weitere Medikamente, wie z.B. Lenalidomid, Everolimus, Idelalisib etc., werden und wurden innerhalb von Studien

bei der Makroglobulinämie Waldenström erprobt. Keines von den genannten hat sich jedoch bisher durchgesetzt.

Besonders spannend ist die wissenschaftliche Fragestellung, ob der Nachweis oder das Fehlen bestimmter genetischer Merkmale in den bösartigen Zellen (z.B. MYD88- oder CXCR4-Mutationen) eine Voraussage ermöglichen, welches Medikament voraussichtlich am besten wirken wird. Vorläufig muss die Entscheidung, welche Therapie gewählt wird, von klinischen Erwägungen, wie Alter, Begleiterkrankungen, Patientenpräferenz (z.B. ob lieber intravenös oder oral, zeitlich begrenzte Therapie oder Dauertherapie) getroffen werden. Die oben genannte Studie mit Ibrutinib und Rituximab bei 150 Patienten hatte keinen Zusammenhang der Wirksamkeit mit den genetischen Merkmalen MYD88- oder CXCR4 gezeigt.

Für junge Patienten, das heißt Patienten unter circa 65 Jahren, bei denen die Erkrankung auf die konventionelle, o.g. Therapie nur unzureichend oder kurzfristig anspricht, stellt die Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer (d.h. mit eigenen Zellen) oder allogener (d.h. mit Zellen eines gewebeverträglichen Spenders) **Stammzelltransplantation** weiterhin eine sehr gute Option dar. Hierdurch kann bei geeigneten Patienten eine langfristige Remission [Krankheitsrückbildung] erreicht werden.

Weiterführende Literatur:

Onkopedia-Leitlinie „Morbus Waldenström“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. :

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmocytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html>

Leitlinie „Waldenström's Macroglobulinaemia“ der europäischen Fachgesellschaft ESMO (European Society for Medical Oncology) (englisch):

<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Waldenström-s-Macroglobulinaemia>