

DLH-Geschäftsstelle:

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

Fax: 0228-33 88 9 222

Internet: www.leukaemie-hilfe.de

Mitglied bei

Morbus Waldenström*Prof. Dr. Christian Buske, Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, E-Mail christian.buske@uni-ulm.de***[Erläuterungen zu Fachbegriffen siehe Textende]****Diagnose-Kriterien**

Um die Diagnose Morbus Waldenström stellen zu können, müssen die folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

- Nachweis eines lymphoplasmazytischen Lymphoms
- Befall des Knochenmarks
- Nachweis des monoklonalen Proteins IgM

Da die Erkrankung nur diagnostiziert werden kann, wenn Lymphomzellen im Knochenmark nachweisbar sind, befindet sich ein Patient, der an Morbus Waldenström erkrankt ist, automatisch in einem fortgeschrittenen Stadium.

Symptome

Folgende Symptome können bei Morbus Waldenström typischerweise auftreten:

- Anämie (verringertes Hämoglobingehalt)
- Müdigkeit / Leistungsminderung
- Schwellung von Lymphknoten und / oder Milz
- Durch das abnorme Protein IgM bedingte Nervenschädigung (Polyneuropathie), die mit Beschwerden am ganzen Körper einhergehen kann, wie z.B. Gefühlsstörungen, Kribbeln, Schmerzen
- Durchblutungsstörungen in den Fingern bei Kälte (Kälteagglutininkrankheit)
- Dickflüssigkeit des Blutes (Hyperviskositätssyndrom, s.u.) mit Nasenbluten, Kopfschmerzen und Sehstörungen
- verringerte Zahl an Thrombozyten und weißen Blutkörperchen
- Nachtschweiß, Gewichtsverlust

Genetische Veränderungen

Krebs ist eine erworbene genetische Erkrankung. Das heißt, es kommt im Verlauf des Lebens zu genetischen Veränderungen in den Tumorzellen (und nur dort). Sie werden nicht vererbt. Morbus Waldenström ist unter anderem durch zwei Genveränderungen charakterisiert. Eine dieser Genveränderungen betrifft das Gen **MYD88**. Sie wird bei neun von zehn Patienten mit Morbus Waldenström entdeckt. Diese Veränderung ist allerdings nicht Waldenström-spezifisch. Sie kommt auch bei anderen Lymphomen und sogar bei ganz anderen Krebserkrankungen vor, allerdings zu einem deutlich geringeren Prozentsatz.

Es gibt eine Vorläufer-Erkrankung des Morbus Waldenström, bei der nur das monoklonale Protein IgM erhöht ist, aber kein nennenswerter Knochenmark-Befall vorliegt. Diese Vorläufer-Erkrankung nennt man „MGUS“ (Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz). Sie muss nicht in einen Morbus Waldenström übergehen, aber sie kann es. Die Veränderung im Gen MYD88 liegt bei diesen Patienten bereits zu einem hohen Prozentsatz vor.

Die genetische Veränderung kann man diagnostisch nutzen. Es gibt sehr selten Patienten mit einem Multiplen Myelom, bei denen – wie auch bei Patienten mit Morbus Waldenström – das IgM erhöht ist. Dann ist manchmal unklar, ob es sich um ein Multiples Myelom oder um einen Morbus Waldenström handelt. Anhand der genetischen Veränderung MYD88 ist eine Unterscheidung möglich, da das Multiple Myelom diese Mutation nicht aufweist.

Die zweite Genveränderung betrifft das Gen **CXCR4**. Sie findet sich bei mehr als jedem

dritten Patienten mit Morbus Waldenström, sie ist aber ebenfalls nicht Waldenström-spezifisch. Das Gen führt zur Bildung eines speziellen Proteins. Dieses Protein befindet sich auf der Oberfläche der Waldenström-Zellen und sorgt dafür, dass die Lymphomzellen im Knochenmark verbleiben. Durch die Mutation wird die Funktion des Proteins krankhaft erhöht, sodass die Lymphomzellen dadurch förmlich im Knochenmark „kleben“.

Die Tumorlast beim Morbus Waldenström wird zurzeit in erster Linie durch Bildgebung wie Ultraschall und CT bzw. durch die Knochenmarkpunktion bestimmt. Mit der Bildgebung kann die Größe von Milz und Lymphknoten untersucht werden. Neu ist, dass man auch durch molekulare Verfahren die Tumorlast bestimmen kann, indem man misst, wie viele Zellen die o.g. genetischen Veränderungen aufweisen. Mithilfe dieser Methode kann eine Waldenström-Zelle unter Hunderttausend normalen Zellen entdeckt werden. Das war bisher nicht möglich. Man kann damit z.B. überprüfen, wie gut ein Patient auf die Therapie angesprochen hat. Diese Methode ist jedoch derzeit nicht Standard und wird in klinischen Studien erst überprüft.

Drei Gruppen

Anhand der genannten genetischen Veränderungen lassen sich Patienten mit Morbus Waldenström in drei Gruppen einteilen:

- Gruppe 1: Patienten, die eine Veränderung im MYD88-Gen haben, im CXCR4-Gen jedoch nicht
- Gruppe 2: Patienten, die eine Veränderung in beiden Genen haben
- Gruppe 3: Patienten, die in beiden Genen keine Veränderung haben

Die meisten Patienten gehören zur Gruppe 1. Etwa 10% gehören zur Gruppe 3. Waldenström-Patienten, die keine Veränderung im MYD88-Gen, aber eine im CXCR4-Gen haben, gibt es offenbar nicht.

Es wurde nun folgende Beobachtung gemacht: Der Krankheitsverlauf der ersten beiden Patientengruppen ist deutlich günstiger als bei der dritten Patientengruppe. Dieser Beobachtung muss weiter nachgegangen werden. Es könnte sein, dass für diese Gruppe von Patienten in besonderer Weise überlegt werden muss, wie die Behandlung verbessert werden kann.

Für die Behandlungsplanung ist es sinnvoll, dass bei Morbus Waldenström-Patienten die genetischen Veränderungen (insbesondere im Gen MYD88) standardisiert erfasst werden.

Therapie

Watch & Wait

Wenn man an Morbus Waldenström erkrankt ist, wird erst behandelt, wenn Beschwerden auftreten. Der häufigste Grund, warum bei Morbus Waldenström mit einer Therapie begonnen wird, ist eine Blutarmut.

Ansonsten wird der Krankheitsverlauf beobachtet. Dieses Vorgehen nennt man „Watch & Wait“. Es ist zwar sowohl für den Patienten als auch den behandelnden Arzt manchmal schwer, nichts zu tun. Aber sofern keine Beschwerden aufgetreten sind, verbessert sich die Prognose nicht, wenn behandelt wird.

Plasmapherese

Wenn das Blut durch das Protein IgM so dickflüssig (viskös) ist, dass es zu Beschwerden kommt, wird eine sogenannte Plasmapherese durchgeführt. Dabei wird das IgM aus dem Blut größtenteils entfernt.

Hyperviskositätssyndrom

Bei einem Hyperviskositätssyndrom können Beschwerden wie z.B. Blutungsneigung, Schwindel, Sehstörungen, Kopfschmerzen und andere neurologische Beschwerden auftreten. Dieses Syndrom lässt sich gut mit einer Augenhintergrund-Spiegelung nachweisen. Dabei kann man anhand von sog. Kalibersprüngen sehen, ob ein Patient zu dickflüssiges Blut in den Gefäßen im Auge hat. Bei sehr schwerer Hyperviskosität kann es zu Netzhaut-Einblutungen kommen.

IgM-Schwellenwert

Es gibt keinen offiziellen IgM-Schwellenwert für den Beginn einer Therapie. Meist wird ab einem Schwellenwert von ungefähr 50 g/l überlegt, mit einer Therapie anzufangen. Dies kann aber von Patient zu Patient individuell sehr unterschiedlich gehandhabt werden.

Das wichtigste Kriterium ist, wie der Patient sich fühlt. Man würde einen Patienten erst mal nicht nur wegen des erhöhten IgM-Wertes behandeln.

Medizinische Fitness

Für die Therapie-Entscheidung ist von Bedeutung, wie medizinisch fit ein Patient ist. Viele Patienten bekommen die Diagnose Morbus Waldenström, wenn sie schon älter sind. Sie können dann auch andere Erkrankungen haben, wie z.B. Diabetes oder Herzerkrankungen, die nichts mit dem Lymphom zu tun haben. Es ist wichtig, diese Begleiterkrankungen bei der Behandlung zu berücksichtigen, weil ggf. bestimmte Therapien nicht so gut vertragen werden. Das heißt, der behandelnde Arzt muss den Patienten

genau untersuchen, um diejenige Therapie auszuwählen, die für den Patienten individuell am besten geeignet ist.

Chemotherapie/Rituximab

Die wesentliche Grundlage der Behandlung des Morbus Waldenström ist nach wie vor eine Kombination aus Chemotherapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab. Daran hat sich nicht viel geändert. Nach wie vor gilt, dass die Chemoimmuntherapie eine solide und in den allermeisten Fällen gut verträgliche Therapie ist, mit der die Erkrankung über Jahre kontrolliert werden kann. Aber auch Ibrutinib kommt zunehmend zum Einsatz [siehe Abschnitt „Ibrutinib“, Seite 3/5].

Das Chemotherapeutikum Bendamustin wurde 1963 in der DDR zu Zeiten des Kalten Krieges entwickelt, weil das entsprechende westliche Medikament Cyclophosphamid zu teuer war. Nach der Wiedervereinigung ist Bendamustin neu entdeckt worden. Es wurde eine Studie zu der Kombination Bendamustin/Rituximab (BR) bei Patienten mit Morbus Waldenström und anderen Lymphomerkkrankungen durchgeführt. Unter der Vergleichstherapie R-CHOP [Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison] kam es bei den Patienten früher zu einem Fortschreiten der Erkrankung als unter BR. R-CHOP ist zwar auch hocheffektiv, aber es hat mehr Nebenwirkungen. Deswegen wird BR bevorzugt, und die Kombination ist in allen amerikanischen und europäischen Therapieleitlinien ein Standard-schema.

DRC

Aber auch BR kann mit Nebenwirkungen einhergehen. Verträglicher ist die Kombination Dexamethason/Rituximab/Cyclophosphamid [DRC]. In Deutschland ist DRC nicht sehr bekannt. Im europäischen Ausland und auch in den USA wird es viel verwendet. Dexamethason kann über die Vene gegeben oder als Tablette eingenommen werden, Rituximab kann ab der zweiten Gabe unter die Haut gespritzt werden, und Cyclophosphamid wird ebenfalls als Tablette eingenommen. Es handelt sich also um eine Kombination, bei der die Medikamente – mit Ausnahme von Rituximab bei der ersten Gabe - nicht über die Vene gegeben werden müssen. Das ist im Vergleich zu Bendamustin, das über die Vene verabreicht werden muss, ein Vorteil. Das Ansprechen ist unter DRC nicht ganz so gut wie unter BR, weil es eine mildere Chemotherapie ist. Aber DRC ist im Vergleich zu anderen Chemotherapien nicht so schädlich für die Blutbildung, d.h. die Blutwerte verschlechtern sich nicht so stark. DRC und BR sind die beiden Kombinationen, die weltweit am häufigsten bei Morbus Waldenström eingesetzt werden.

Chlorambucil

Chlorambucil wird als Tablette eingenommen. Das Medikament ist sehr gut verträglich, aber weniger wirksam als andere Chemotherapeutika wie z.B. Bendamustin.

Bortezomib/Rituximab

Bortezomib ist ein sog. Proteasomen-Hemmer, also eine Substanz, die keine Chemotherapie im engeren Sinne ist. Zusammen mit Rituximab ist die Wirksamkeit bei Morbus Waldenström sehr gut. Die Nebenwirkungsrate des Bortezomib ist geringer, wenn es unter die Haut gespritzt wird.

Rituximab-Unverträglichkeit

Einige Patienten vertragen Rituximab nicht. Man kann dann versuchen, es ganz langsam zu verabreichen oder vorher bestimmte Begleitmedikamente zu geben. Für einige Patienten kommt Rituximab aber tatsächlich nicht infrage. Inzwischen gibt es noch einen weiteren Anti-CD20-Antikörper, Obinutuzumab, der bei der Chronischen Lymphatischen Leukämie deutlich wirksamer ist. Daten für den Morbus Waldenström existieren noch nicht.

Es ist aber auch möglich, Bendamustin als Einzeltherapie zu verabreichen, insbesondere wenn das Ansprechen gut ist.

Rituximab-Einzeltherapie

Rituximab kann als Einzelsubstanz bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden. Der Nachteil von Rituximab als Einzeltherapie ist, dass es teilweise bis zu einem halben Jahr dauert, bis der Effekt einsetzt. Wenn ein Patient unter der Erkrankung leidet, wirkt diese Therapie nicht schnell genug. Bei hohem IgM ist eine Rituximab-Einzeltherapie nicht angezeigt, da es zu einem krisenhaften Anstieg des IgM kommen kann. Dieses Phänomen tritt nicht auf, wenn Rituximab mit Chemotherapie oder Ibrutinib kombiniert wird.

Rituximab-Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach einer Rituximab/Chemotherapie ist bei Patienten mit Morbus Waldenström nicht sinnvoll und wird nicht empfohlen, weil sich in einer Studie bei Patienten, die eine Erhaltungstherapie über zwei Jahre (alle zwei Monate) nach R-Bendamustin bekommen haben, kein relevanter Vorteil im Vergleich zu jenen zeigte, die keine Erhaltungstherapie bekommen haben.

Rückfallbehandlung

Trotz Behandlung kann es zu einem Rückfall kommen. Auch im Rückfall wird nur behandelt, wenn es notwendig ist, d.h. wenn Beschwerden aufgetreten sind. Selbst wenn der IgM-Wert

ansteigt oder die Lymphknoten und die Milz sich vergrößern, wird nicht behandelt, solange es dem Patienten gut geht.

Wenn man auf die erste Therapie länger als zwei Jahre angesprochen hat, kann sie wiederholt werden, sofern die Therapie gut vertragen wurde. Wenn die Ansprechdauer geringer ist, wechselt man auf eine andere Chemotherapie in Kombination mit Rituximab oder auf Ibrutinib. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit ist Bortezomib/Rituximab.

Auch im Rückfall gilt, dass die Behandlung an die medizinische Fitness anzupassen ist.

Es steht ein ganzes Bündel an Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Diese werden sich in Zukunft voraussichtlich noch erweitern.

Stammzelltransplantation

Wenn ein Patient medizinisch fit und noch relativ jung ist, wird im Rückfall unter Umständen eine **autologe** Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen. Dabei werden zuvor gesammelte eigene Stammzellen nach einer hochdosierten Chemotherapie zurückübertragen. Damit wird die Erkrankung nicht geheilt. Es besteht aber die Chance, lange krankheitsfrei zu bleiben. Bei einem weiteren Rückfall stehen dann möglicherweise bereits neue Medikamente mit noch besserer Wirksamkeit zur Verfügung.

Bei wiederholten Rückfällen kann auch eine **allogene** Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden. Dabei werden Stammzellen eines Familien- oder Fremdspenders übertragen. Für diese Behandlung kommen medizinisch fitte Patienten infrage, die noch relativ jung sind, einen aggressiven Verlauf der Erkrankung haben und bereits mit Ibrutinib behandelt wurden. Die allogene Stammzelltransplantation ist hochwirksam, allerdings geht diese Behandlungsmethode mit hohen Risiken einher - bis hin zu dem Risiko, an der Behandlung zu versterben. Dieses kann bis zu 10-30% betragen.

Ibrutinib

Ibrutinib, ein Hemmstoff der Bruton-Tyrosinkinase, ist ein Medikament, das als Tablette eingenommen wird. Es handelt sich dabei nicht um eine Chemotherapie im engeren Sinne. Das klingt zunächst attraktiv, da eine Chemotherapie oft mit negativen Assoziationen verbunden ist. Aber auch neue Substanzen wie Ibrutinib haben ihre Grenzen, und sie haben auch Nebenwirkungen.

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib bei Morbus Waldenström

Ibrutinib als Einzelsubstanz ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind. Außerdem ist Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström.

Die Ergebnisse einer kleineren Studie waren so vielversprechend, dass Ibrutinib zunächst in den USA und später auch in Europa zur Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström zugelassen wurde.

In der Studie wurden 63 Patienten behandelt, die an Morbus Waldenström erkrankt waren und einen Rückfall hatten oder die auf die vorangegangene Therapie nicht angesprochen haben. Sie haben in der Studie Ibrutinib 420 mg täglich bis zum Fortschreiten der Erkrankung bekommen. Auch wenn Ibrutinib nicht mehr verträglich war, wurde die Behandlung beendet.

Die Gesamtansprechrate lag bei 90%. Es ist also eine Ausnahme, wenn ein Patient auf Ibrutinib nicht anspricht. Auch mit der Standardbehandlung Chemotherapie/Rituximab sind die Ergebnisse nicht besser. Mit Bortezomib/Rituximab liegen die Ergebnisse ungefähr 10% darunter. Ibrutinib ist insofern die Einzelsubstanz mit der stärksten Wirksamkeit, die momentan für Patienten mit Morbus Waldenström zur Verfügung steht.

Man unterscheidet unterschiedliche Ansprechqualitäten. Komplettes Ansprechen (complete remission, abgekürzt: CR) bedeutet, dass sich alle Beschwerden und Krankheitszeichen komplett zurückgebildet haben. Das ist beim Morbus Waldenström selten der Fall, da das monoklonale IgM meistens noch nachweisbar ist. Bei einem sehr guten Teilansprechen (very good partial remission, abgekürzt: VGPR) haben sich die meisten, aber nicht alle Beschwerden und Krankheitszeichen zurückgebildet. Partielle Remission (abgekürzt: PR) bedeutet, dass dies zu mehr als 50% der Fall ist. Beim geringen Ansprechen (minor response, abgekürzt: MR) liegt dieser Wert bei unter 50%. CR, VGPR, PR und MR bilden zusammen die Gesamtansprechrate (overall response rate, abgekürzt ORR).

Ibrutinib wird kontinuierlich eingenommen, d.h. es ist eine Dauertherapie. Waldenström-Patienten sprechen in der Regel schnell auf Ibrutinib an, d.h. innerhalb von ca. acht Wochen. Das Ansprechen verbessert sich unter der kontinuierli-

chen Behandlung meistens weiter. Deswegen ist im Moment Standard, Ibrutinib bei guter Verträglichkeit und bei gutem Ansprechen weiterhin einzunehmen. Demgegenüber ist ein Vorteil der klassischen Behandlung mit Chemotherapie/ Rituximab, dass diese Therapie nach ca. einem halben Jahr beendet werden kann.

Bei Patienten, die Ibrutinib absetzen, kann der IgM-Wert relativ schnell wieder ansteigen. Ibrutinib beseitigt die Lymphomzellen also nicht komplett, sondern versetzt sie in eine Art „Ruhezustand“. Im Rahmen von Studien wird zukünftig untersucht werden, ob es unter bestimmten Umständen evtl. doch möglich ist, Ibrutinib abzusetzen, z.B. wenn es mit anderen Substanzen kombiniert wird.

Dosisreduktion

Zur Dosisreduzierung von Ibrutinib gibt es zurzeit beim Morbus Waldenström keine Datengrundlage. Es gibt aber rückschauende Daten zu dieser Fragestellung bei der Chronischen Lymphatischen Leukämie. Hier scheint es so zu sein, dass es möglich ist, die Dosis zu reduzieren. Es könnte aber sein, dass dann vermehrt Resistenzen auftreten.

Ausschwemmung der Lymphomzellen

Ibrutinib hat einen wichtigen Nebeneffekt: Es schwemmt die Tumorzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut aus. Die Zellen bei Morbus Waldenström und auch bei vielen anderen Tumorerkrankungen halten sich im Knochenmark auf, weil es diese Zellen ernährt, d.h. sie „fühlen sich dort wohl“. Wenn man ein Medikament wie Ibrutinib einnimmt, das die Lymphomzellen aus dem Knochenmark in das „feindliche“ periphere Blut ausschwemmt, sterben die Zellen ab. Die Wirksamkeit von Ibrutinib beruht insofern auch darauf, dass es in der Lage ist, die Lymphom-Zellen aus dem Knochenmark auszuschwemmen.

Ansprechen abhängig von genetischen Veränderungen

Patienten der Gruppe 3 [siehe Abschnitt „Drei Gruppen“, S. 1/2] sprechen schlechter auf Ibrutinib an als die beiden anderen Gruppen. Patienten, die zu dieser Gruppe gehören, können zwar mit Ibrutinib behandelt werden, es ist aber zu überlegen, wie die Therapie für diese Patienten verbessert werden kann, z.B. in Form einer Kombination mit anderen Substanzen. Eine Möglichkeit ist die Kombination von Ibrutinib mit Rituximab, wie in einer kürzlich publizierten Studie gezeigt (siehe unten). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Kombination von Ibrutinib mit den Substanzen Bortezomib bzw. Carfilzomib (zur Kombination mit Bortezomib: siehe Seite 3). Die

Kombination Ibrutinib/Carfilzomib wird in einer demnächst laufenden Studien des Europäischen Konsortiums für den Morbus Waldenström (ECWM) bei Patienten in der Primärtherapie und nach einem Rückfall im Vergleich zu einer Ibrutinib-Einzeltherapie getestet werden.

Nebenwirkungen

Ibrutinib ist relativ gut verträglich. Das Medikament hat allerdings einen neuen Wirkmechanismus und damit ein neues Nebenwirkungsprofil. So kann Ibrutinib das Auftreten von Infektionen begünstigen. Ibrutinib hemmt ein bestimmtes Protein in den Zellen. Dieses Protein, die sog. Bruton-Tyrosinkinase, wird auch in den normalen B-Zellen gehemmt. Da die B-Zellen Abwehrzellen sind, ist Infektanfälligkeit eine typische Nebenwirkung von Ibrutinib. Unabhängig von der Behandlung kann aber auch die Erkrankung selber mit einer gewissen Immunschwäche einhergehen. Es ist daher genau zu prüfen, ob eine Infektion aufgrund der Behandlung mit Ibrutinib entstanden ist oder ob eher die Erkrankung als solche ursächlich war.

Außerdem kann es unter Ibrutinib bei ca. 5% der Patienten zu Vorhofflimmern kommen. Einige Patienten berichten über Wadenkrämpfe. Weitere relevante Nebenwirkungen sind u.a.: Blutungen, Durchfall und Abgeschlagenheit.

Ibrutinib/Rituximab

Ibrutinib ist eine wichtige Ergänzung der Therapiemöglichkeiten, die Substanz hat aber auch Schwächen. Insofern ist die Überlegung naheliegend, Ibrutinib mit einer Substanz zu kombinieren, die man schon kennt und die gut wirkt wie z.B. Rituximab. Diese zusätzliche Komponente „lähmt“ die Zellen nicht nur, sondern beseitigt sie.

Zur Kombination Ibrutinib/Rituximab wurde eine Studie durchgeführt, zunächst bei Patienten mit einem Rückfall der Erkrankung, später auch bei Patienten in der Erstlinie. In dieser Studie wurde Rituximab einmal wöchentlich von Woche 1 bis 4 verabreicht und später noch einmal von Woche 17 bis 20. Ibrutinib wurde kontinuierlich eingenommen. Es handelte sich um eine randomisierte Studie, d.h. die Patienten wurden per Zufall verschiedenen Behandlungsarmen zugeteilt: Entweder sie erhielten Rituximab plus Ibrutinib oder Rituximab plus Placebo. Durch die Hinzunahme von Rituximab wirkte Ibrutinib auch bei der ungünstigen dritten Gruppe ohne Mutation des MYD88 und CXCR4-Gens sehr gut. Des Weiteren gab es einen dritten Behandlungs-Arm für Patienten, die nicht mehr auf Rituximab angesprochen haben. Bei diesen Patienten wurde geprüft, wie gut Ibrutinib als Einzeltherapie wirkt.

31 Patienten wurden in diesem Studienarm behandelt. Das Ergebnis war, dass Ibrutinib unabhängig davon, ob ein Patient noch auf Rituximab angesprochen hat oder nicht, gleich gut wirkt. Auch in diesem Studienarm schienen die verschiedenen genetischen Untergruppen unterschiedlich gut auf Ibrutinib anzusprechen mit viel besseren Ergebnissen für Gruppe 1 und 2, allerdings waren die Fallzahlen sehr gering.

Zanubrutinib

Bei Zanubrutinib handelt es sich um einen Bruton-Tyrosinkinase-Hemmstoff der 2. Generation. Im Vergleich zu Ibrutinib zeigt Zanubrutinib eine vergleichbare Wirksamkeit bei Patienten mit Morbus Waldenström. Das Nebenwirkungsspektrum unterscheidet sich jedoch. So kommt es unter Zanubrutinib weniger häufig zu Vorhofflimmern und Herzrasen, Durchfall, schweren Blutungen und Bluthochdruck. Häufiger als unter Ibrutinib tritt jedoch eine Minderung bestimmter weißer Blutkörperchen auf (Neutropenie).

Auch bei Patienten ohne Mutation im MYD88-Gen (s. Genetische Veränderungen) zeigt Zanubrutinib eine relativ gute Wirkung.

Zukünftige Therapien

Neben den chemotherapeutischen Ansätzen, der Anwendung von monoklonalen Antikörpern und der Verwendung von Bruton-Tyrosinkinase-Hemmstoffen werden zukünftig möglicherweise bispezifische Antikörper und die CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung von Morbus Waldenström eingesetzt werden. Weitere Forschung hierzu ist notwendig.

Europäisches Konsortium für den Morbus Waldenström

Da der Morbus Waldenström eine seltene Erkrankung ist, laufen viele Forschungsprojekte europaweit. In 2011 wurde ein eigenständiges europäisches Konsortium gegründet: das „Europäische Konsortium für den Morbus Waldenström“ [ECWM; www.ecwm.eu]. Dieses Konsortium ist Mitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V..

Das ECWM führt u.a. eine Studie bei Patienten durch, die bisher noch keine Therapie bekommen haben. In dieser Studie wird derzeit Ibrutinib mit Rituximab und Bortezomib kombiniert, um in allen drei Patientengruppen unabhängig von der Mutation des MYD88- und CXCR4-Gens hohe Ansprechraten zu erzielen. Es handelt sich um eine europaweite Studie, an der auch deutsche Zentren teilnehmen.

Carfilzomib

Eine weitere Studie untersucht bei Patienten, die bisher keine Therapie bekommen haben oder solchen mit Rückfall nach einer oder mehreren vorangegangenen Therapien, die Kombination von Carfilzomib und Ibrutinib. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob eine gemeinsame Gabe von Carfilzomib und Ibrutinib noch wirksamer ist als Ibrutinib alleine. In Deutschland nehmen ca. 20 Kliniken und Praxen teil.

Venetoclax

Eine weitere neue Substanz, die sehr wirksam bei Patienten mit Morbus Waldenström zu sein scheint, ist Venetoclax. Es handelt es sich um einen Hemmstoff des Regulatorproteins BCL-2. Anders als Ibrutinib „lähmt“ Venetoclax die Lymphomzellen nicht nur, der Wirkstoff beseitigt sie. So konnte bereits gezeigt werden, dass Venetoclax den IgM-Gehalt im Blut von unvorbehandelten sowie auch vorbehandelten Patienten mit und ohne Mutation im CXCR4-Gen (s. Genetische Veränderungen) mindert.

Zur Bewertung der Wirksamkeit von Venetoclax als Erstlinientherapie bei Morbus Waldenström wird seitens des ECWM in naher Zukunft die Studie „VIWA-1“ durchgeführt. In diese werden therapiebedürftige Morbus Waldenström-Patienten unabhängig von einer Mutation im MYD88-Gen und / oder im CXCR4-Gen und ohne eine vorherige Behandlung mit einem BCL-2-Hemmstoff aufgenommen. Die Behandlung erfolgt über 12 Monate mit Venetoclax und Rituximab (VR) oder mit Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (DRC). Die Wirksamkeit der Behandlung wird über einen Verlauf von 5 Jahren untersucht.

Waldenström-Patienten, die Interesse an einer Studien-Teilnahme haben, können sich an folgende Kontaktstelle wenden: Europäisches Konsortium für den Morbus Waldenström, Tel.: 0731-500 65801 oder -65888, E-Mail info@ecwm.eu

Glossar

BCL-2

Regulatorprotein, das bei vermehrter Bildung den natürlichen Zelltod unterbindet; in der Folge entstehen sich ungehindert vermehrende Krebszellen

bispezifische Antikörper

Bispezifische Antikörper bestehen aus Bestandteilen von zwei unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern und stellen eine Verbindung zwischen einer Tumorzelle und einer Immunzelle mit zelltötender Aktivität her.

Bruton-Tyrosinkinase

Enzym, das bevorzugt in den B-Zellen des Immunsystems gebildet wird und als Signalmolekül wirkt

CAR-T-Zell-Therapie

Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine Krebsimmuntherapie, bei der die T-Zellen des Patienten entnommen und gentechnisch so verändert werden, dass sie nach Rückgabe in den Patienten Krebszellen erkennen und abtöten können.

Molekulargenetisch

auf der Ebene der Erbsubstanz

Monoklonal

von einem einzigen, genetisch identischen Zellklon ausgehend oder gebildet

Mutation

Genveränderung. Mutationen, die nur im krebsartig veränderten Gewebe vorkommen, sind nicht erblich. Lediglich Mutationen, die in allen Zellen des Körpers, also auch in den Ei- und Samenzellen vorkommen, sind erblich.

Proteasomen-Hemmer

Bortezomib, Carfilzomib, Ixazo-mib. Das Proteasom ist der "Papierkorb" der Zelle. Wird er "verstopft", stirbt die Zelle ab.

Randomisierung

Zufallszuteilung zu verschiedenen Armen einer Therapiestudie

Resistenz

Widerstandsfähigkeit; in Zusammenhang mit Krebs: Unempfindlichkeit der Krebszellen gegenüber einem Arzneimittel