

Der aktuelle diagnostische und therapeutische Ansatz

Morbus Waldenström

Dr. med. Ekaterina Chigrinova^a, PhD; Dr. med. Martin Andres^a; PD Dr. med. Anja M. Schmitt Kurrer^b;
Prof. Dr. med. Ulrike Bacher^a; PD Dr. med. Alicia Rovó^a; Prof. Dr. med. Anne Angelillo-Scherrer^a

^a Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Bern; ^b Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern



In diesem Review geht es um die Bedeutung der Entdeckung neuer Biomarker für die Diagnostik und Behandlung von Morbus Waldenström. Ferner wird eine Überarbeitung der aktuellen Therapieempfehlungen vorgeschlagen.

Einleitung

Beim Morbus Waldenström (MW) handelt es sich um ein indolentes, lymphoplasmozytisches B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Das Hauptmerkmal der Erkrankung ist die Sekretion eines monoklonalen Paraproteins vom Typ Immunglobulin M (IgM) durch klonale Lymphozyten. Die biologischen Eigenschaften dieses Paraproteins, wie seine lange Halbwertszeit sowie die von ihm ausgelösten Autoimmunreaktionen und die Blutungsneigung, führen zu einem sehr speziellen und komplexen klinischen Erscheinungsbild mit Hyperviskositätssyndrom (HVS), Typ-2-Kryoglobulinämie, autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) vom Kältetyp, peripherer Neuropathie (PN) und AL-Amyloidose. Die Differentialdiagnostik gegenüber bestimmten indolenten B-Zell-NHL fand beim MW lange Zeit hauptsächlich anhand klinischer Anhaltspunkte statt, da es nicht möglich war, die lymphoplasmozytischen Lymphome anhand spezifischer immunologischer oder molekularer Marker zu identifizieren.

Durch die kürzliche Entdeckung der Mutation L265P auf dem MYD88-Gen («myeloid differentiation primary response 88»), die bei MW in 90% der Fälle vorliegt, sowie der Mutation auf dem CXCR4-Gen («chemokine receptor type 4»), die in 30% der Fälle vorliegt, hat sich das diagnostische Vorgehen stark verändert. Des Weiteren werden derzeit die Prognosesicherheit und das Therapiepotenzial dieser Mutationen als molekulare Therapie-Targets analysiert.

Überdies wurden aufgrund neu entwickelter Therapie-schemata und zielgerichteter Medikamente die meisten Therapieempfehlungen bei MW überarbeitet.

Epidemiologie

Der MW, auch Waldenströms Makroglobulinämie genannt, ist eine seltene Erkrankung, die ca. 1–2% der malignen Hämopathien ausmacht. Ihre altersbereinigte

Inzidenz beträgt in Europa bei Männern 3,4 und bei Frauen 1,7 Millionen [1, 2]. Am häufigsten erkranken Menschen im 6. Lebensjahrzehnt. In 4,3% der Fälle liegt eine familiäre Erkrankungsform vor und eine positive Familienanamnese ist mit einer schlechten Prognose assoziiert [3]. Die mediane Überlebenszeit beträgt derzeit acht Jahre. Damit ist seit Beginn der 1990er Jahre, wo sie lediglich sechs Jahre betrug, ein Aufwärtstrend zu verzeichnen [4].

Ätiologie und Pathogenese

Anhand der Sequenzierung des vollständigen Genoms der Tumorzellen von 30 Patienten mit MW konnte eine rekurrente Anomalie festgestellt werden: die Mutation L265P auf dem MYD88-Gen [5]. Validierungsstudien haben ergeben, dass letztere in ca. 90% der MW-Fälle und der Hälfte der Fälle von monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) vom Typ IgM vorkommt, was ihre Bedeutung als wesentliches onkologisches Event bestätigt [6–8].

Das MYD88-Gen kodiert für ein Protein (zytosolisches Adapterprotein), das einen Komplex mit der phosphorylierten Bruton-Tyrosinkinase (BTK) bildet. Auf diese Weise wird die Zellproliferation der klonalen Lymphozyten durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nuklearfaktor-kappa-B (oder NF-κB, «nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells») aufrechterhalten [9, 10].

In 30% der MW-Fälle wurde mit CXCR4 ein weiteres mutiertes Gen entdeckt [11]. Hier gibt es zwei Mutationsarten: die Nonsense- (CXCR4NS) und die Frameshift-Mutation (CXCR4FS) [12]. Die NS-Mutation wurde erstmalig bei Patienten mit WHIM-Syndrom (Warzen-Hypogammaglobulinämie-Immundefizienz-Myelokathexis-Syndrom), einer autosomal dominant vererbten Immunschwächekrankheit, beschrieben. Sie aktiviert Signalwege, die für die Migration und



Ekaterina Chigrinova

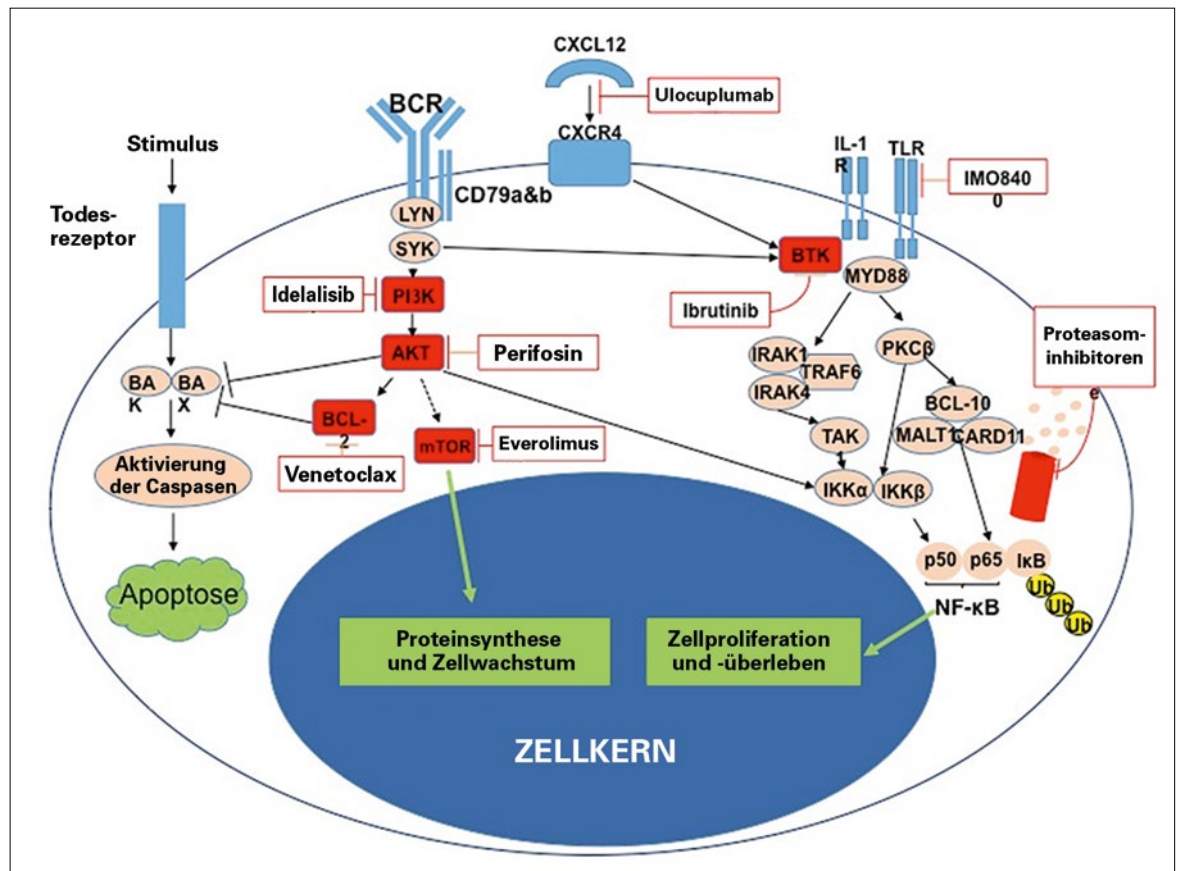


Abbildung 1: Beim Morbus Waldenström (MW) aktivierte Signalwege und potentielle therapeutische Targets (angepasst/übersetzt mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature nach [14]: Kapoor P, Paludo J, Ansell SM. Waldenström Macroglobulinemia: Familial Predisposition and the Role of Genomics in Prognosis and Treatment Selection. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(3):16, doi: 10.1007/s11864-016-0391-7. Copyright 2018).

Mittels Gensequenzierung der Lymphozyten wurden bei den meisten Patienten somatische Mutationen auf dem MYD88-Gen und bei einem geringen Patientenanteil Mutationen auf dem CXCR4-Gen festgestellt. Diese spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des MW. Das Produkt des MYD88-Gens ist am TLR-Signalweg («toll-like receptor») beteiligt und fungiert als Adapterprotein. Nach der Stimulation durch die TLRs wird MYD88 rekrutiert und bildet mit der Kinase IRAK4 («interleukin-4 receptor associated kinase») einen Komplex, der wiederum die Kinase IRAK1 («interleukin-1 receptor[IL-1R] associated kinase») aktiviert, wodurch der Transkriptionsfaktor Nuklearfaktor-kappa-B (oder NF-κB, «nuclear factor-kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells») aktiviert wird. Aktuelle Studien zeigen, dass IRAK und die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) unabhängig voneinander den NF-κB-Signalweg und somit die Zellproliferation aktivieren.

Adhäsion der klonalen Lymphoplasmazyten verantwortlich sind. Dies betrifft auch die Knochenmarksnische. Tatsächlich kommt es beim Vorliegen der Mutation CXCR4NS beim MW häufiger zu einer massiven Infiltration des Knochenmarks [13]. Diese pathogenetischen Entdeckungen dienen als Grundlage zur Erforschung eines breiten Targetspektrums für neue Medikamente (Abb. 1) [14].

Ferner weisen die Lymphoplasmazyten bei MW eine somatische Mutation der variablen Regionen der Immunglobulin-Leichtketten auf. Diese bewirkt durch Antigen-Stimulation die Lymphoplasmazytenpassage. Demzufolge kann der chronische Entzündungszustand als eine der ursächlichen Faktoren von MW gewertet werden. Tatsächlich ist das MW-Risiko, bei-

spielsweise bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, um das Dreifache erhöht [15].

Des Weiteren zählen die 4q- und 11q-Deletion sowie die Trisomie 4 zu den rekurrenten Chromosomenaberrationen. Die beiden letzteren sind mit einer schlechten Prognose der Erkrankung assoziiert.

Diagnostik und Differentialdiagnostik

Laut den von der «International Myeloma Working Group» im Jahr 2014 überarbeiteten Kriterien wird die Diagnose MW gestellt, wenn ein Paraproteinspiegel von über 30 g/l (Abb. 2), eine Infiltration des Knochenmarks durch klonale Lymphoplasmazyten von über 10% (Abb. 3) sowie klinische Symptome vorliegen, die

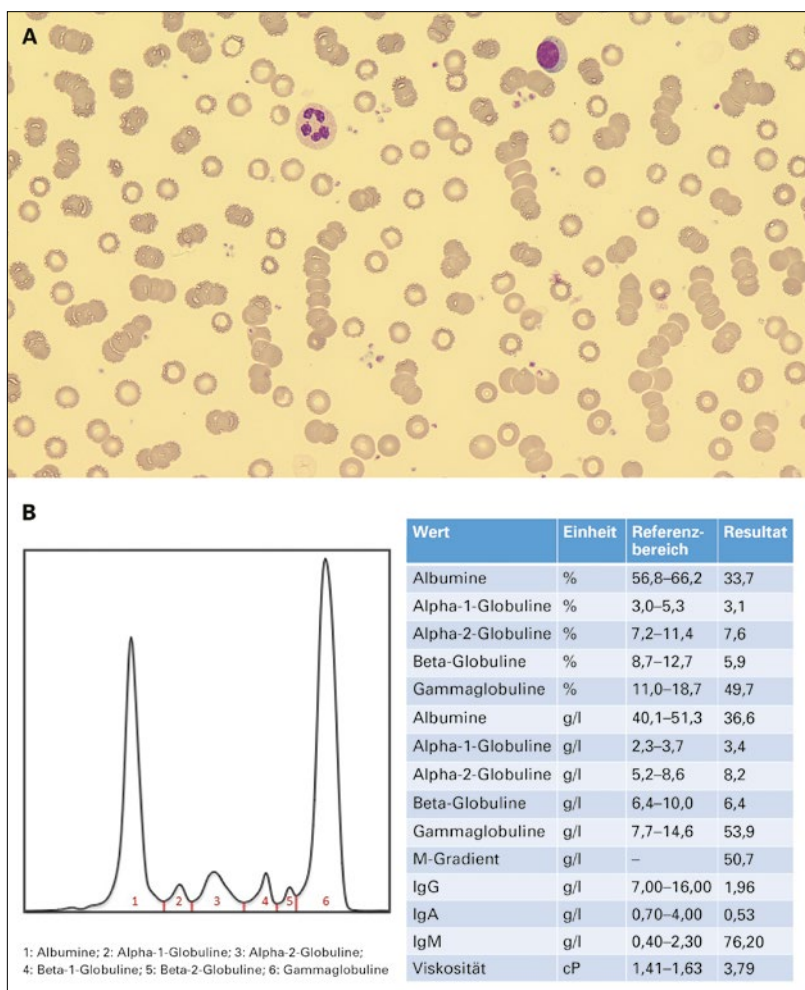


Abbildung 2: Blutausstrich und Serumproteinanalyse.

A) Peripherer Blutausstrich mit Geldrollenbildung vor dem Hintergrund einer IgM-Paraproteinämie. **B)** Proteinelektrophorese und Immunfixation: Ein monoklonaler Peak im Gammaglobulinbereich weist auf eine IgM-Paraproteinämie hin.

auf eine IgM-Paraproteinämie hinweisen (HVS, AIHA vom Kältetyp, PN und AL-Amyloidose). MW-Fälle, welche die Laborkriterien erfüllen, jedoch asymptomatisch sind, werden als indolenter (oder «smoldering») MW bezeichnet [18].

Die klonalen Lymphozyten weisen einen Phänotyp reifer B-Lymphozyten auf, die sich zu reifen Plasmazyten entwickeln. Diese exprimieren CD20, CD19, CD22 und CD79a sowie seltener CD25 und CD38. Tests auf die Marker CD23, CD5 und CD103 fallen üblicherweise negativ aus. Die Klonalität wird durch die einheitliche Expression von Lambda- oder Kappa-Leichtketten bestätigt (Abb. 4) [17].

Die Differentialdiagnosen und ihre Kriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Mutation L265P auf dem MYD88-Gen kann ebenfalls bei 4–15% der splenischen Marginalzonen-Lymphome und 7% der «mucosa associated lymphoid tissue»(MALT)-Lymphome auftreten [19, 20].

Angesichts des prognostischen und therapeutischen Potenzials ist die Suche nach Mutationen auf dem CXCR4-Gen ebenfalls wichtig. Aufgrund der derzeit fehlenden praktischen Auswirkungen wird diese ausserhalb klinischer Studien jedoch nicht empfohlen [22]. Nach beiden Genmutationen kann mittels PCR im peripheren Blutausschrieb gesucht werden.

Klinische Präsentation

Es existieren zwei Hauptsymptomgruppen:

- a) Symptome, die durch die Sekretion des IgM-Paraproteins bedingt sind, wie das HVS und dessen Folgen, PN, AIHA vom Kältetyp und Typ-2-Kryoglobulinämie;

Tabelle 1: Differentialdiagnostik bei Morbus Waldenström.

Erkrankung	Zellbestandteil	IgM-Spiegel	Mutation L265P auf dem MYD88-Gen	Klinische Symptome	Knochenmarkinfiltration (histologisches Infiltrationsmuster)	Mit IgM-Paraproteinämie assoziierte klinische Symptome
MGUS	Klonale Lymphozyten	<30 g/l	50–60%	Keine	<10%	Keine
Indolenter MW	Klonale Lymphozyten	>30 g/l	90–100%	Keine	>10%	Keine
Splenisches Marginalzonen-Lymphom	Villöse Lymphozyten	<30 g/l	4–15%	B-Symptomatik +/-	Diffus, >10%, intrasinusoidales Infiltrationsmuster	Keine
MALT-Lymphome	Extranodale Infiltrate, Schleimhautbefall (Magen, Augenhöhle usw.)	<30 g/l	7%	B-Symptomatik +/-	In <20% der Fälle, noduläres Infiltrationsmuster	Keine
MW	Klonale Lymphoplasmazyten	>30 g/l	90–100%	– B-Symptomatik +/- – Mit IgM-Paraproteinämie assoziierte Symptome	>10%, interstitiell-diffuses/noduläres Infiltrationsmuster	Vorhanden
Multiples IgM-Myelom	Klonale Plasmazyten	>30 g/l	Keine	CRAB-Kriterien	>10% klonale Plasmazyten	Keine / vorhanden

MGUS: monoklonale Gammopathie unspezifischer Signifikanz; CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen; MALT: «mucosa-associated lymphoid tissue»; MW: Morbus Waldenström

- b) Symptome, die aufgrund der Infiltration der Organe durch Tumorlymphozyten entstehen, wie Adenopathien, Organomegalie (Hepatosplenome-

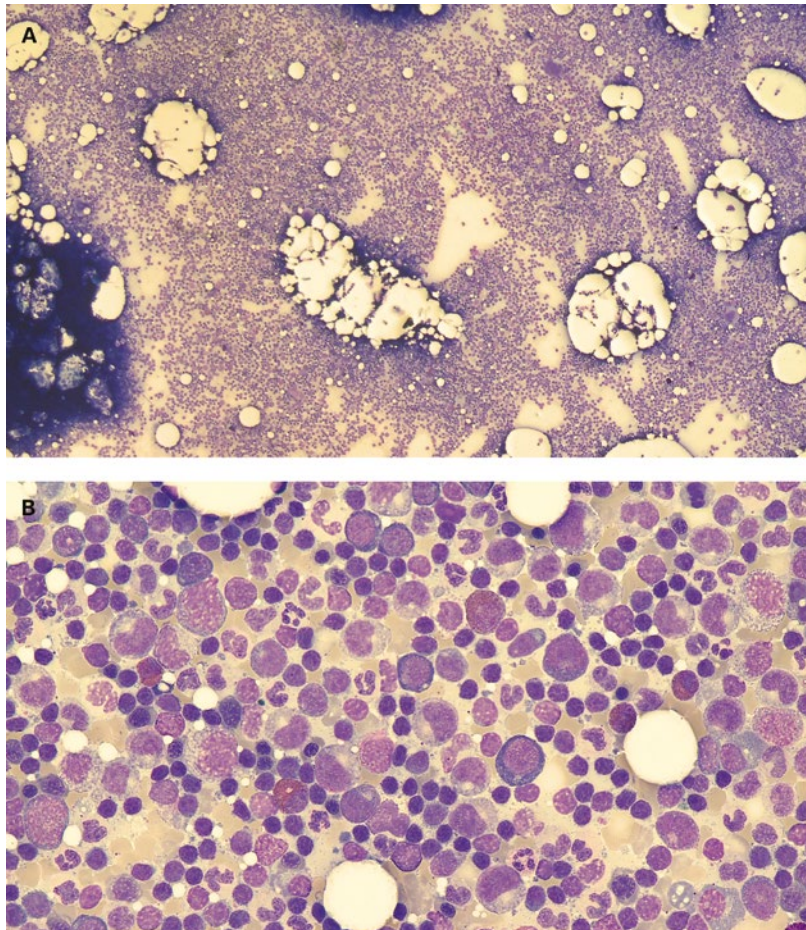


Abbildung 3: Myelogramm (May-Grünwald-Giemsa-Färbung): **A)** Zellreiches Knochenmark (Zellularität von ca. 80%); 10-fache Vergrößerung. **B)** Diffuse Infiltration durch polymorphe Lymphozyten (Lymphozyten und Lymphoplasmazyten), die 60% der Gesamtzellularität ausmachen; 60-fache Vergrößerung.

galie) und Knochenmarkinfiltrationen, die zu Zytopenien (am häufigsten zu Thrombozytopenie und Anämie) führen.

Beim HVS besteht nicht zwingend eine Korrelation zwischen der Symptomstärke und der Höhe der Blutviskosität [25]. Im Allgemeinen kommt ein HVS bei Patienten mit einem IgM-Spiegel von unter 40 g/l nur sehr selten vor, weshalb in diesen Fällen die Viskosität nicht bestimmt werden muss [26]. Bei klinischem HVS wird eine Plasmapherese empfohlen, auch wenn die Serumviskosität 4 Centipoise (cP) nicht übersteigt. Dasselbe gilt für asymptomatische Fälle mit einer Viskosität von über 4 cP vor Beginn einer Rituximab(R)-Behandlung (R) [22]. R ist dafür bekannt, den IgM-Paraproteinwert plötzlich zu erhöhen, wobei vorübergehend sehr hohe IgM-Spitzenwerte («flares») erreicht werden, die ein HVS auslösen oder ein vorbestehendes HVS verschlimmern können [27, 28].

In ca. 20% der Fälle liegt eine durch eine Kreuzreaktion des IgM mit dem Myelin-assoziierten Glykoprotein («myelin-associated glycoprotein» [MAG]) verursachte periphere Neuropathie vor [29, 30]. Durch die Bestimmung von MAG-Antikörpern kann die Diagnose eingegrenzt werden, diese sind jedoch nicht spezifisch, da sie auch bei 50% der Patienten ohne neurologische Symptome auftreten. Bei einer PN mit Hepato- oder Splenomegalie muss, insbesondere bei monoklonalen Lambda-Leichtketten-Trägern, eine AL-Amyloidose ausgeschlossen werden [31].

Die hämolytischen Eigenschaften der IgM-Autoantikörper vom Kältetyp sind in 10% der Fälle für die Entwicklung einer AIHA vom Kältetyp und einer Typ-2-Kryoglobulinämie verantwortlich. Klinische Symptome des Morbus Raynaud treten hingegen selten auf und sind mit einer Agglutination der IgM-Moleküle vom Kältetyp bei einer Temperatur von unter 22 °C assoziiert [32].

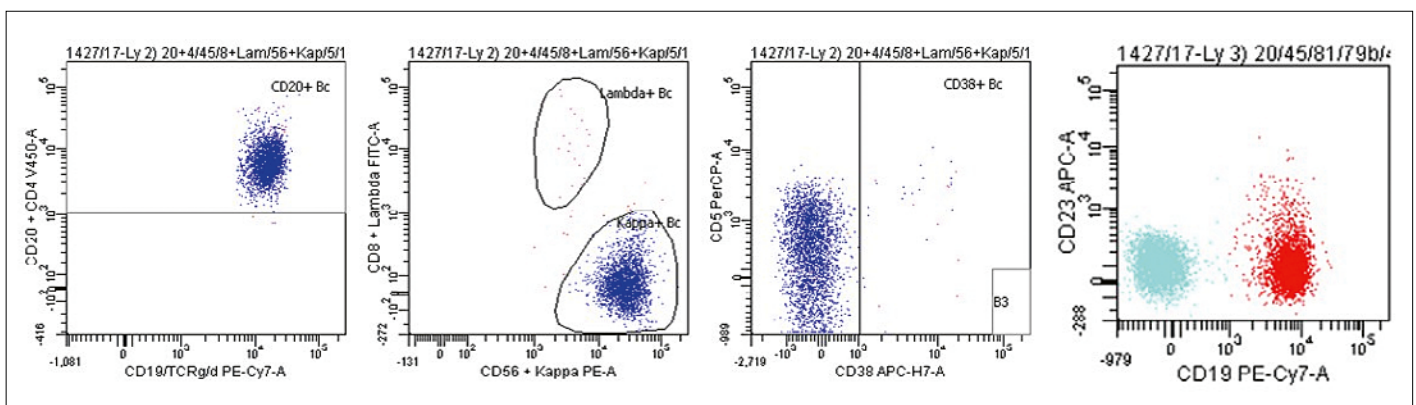


Abbildung 4: Immunphänotypisierung des Knochenmarks mittels Durchflusszytometrie. Die abnormen Lymphozyten exprimieren folgende Marker: CD19, CD20 (intermediäre Expression), CD5 (Teilexpression). CD23 und CD38 sind negativ. Es liegt eine monoklonale Kappa-Leichtketten-Expression vor. In 10% der Fälle von Morbus Waldenström wird CD5 exprimiert.

Eine Typ-2-Kryoglobulinämie kann auch mit einer zugrunde liegenden chronischen Hepatitis C in Zusammenhang stehen. In diesem Fall bessern sich die Symptome durch eine Behandlung mit Virostatika [33].

Prognosekriterien

Das aktuelle prognostische Scoring-System ISSWM («International Prognostic Scoring System for MW») ist nur bei symptomatischen Patienten anwendbar, bei denen eine spezifische Behandlung indiziert ist (Tab. 2) [34, 35].

Mit der Einführung neuer molekularer Marker, wie den Mutationen auf dem MYD88- und CXCR4-Gen, eröffnen sich neue Möglichkeiten bezüglich der Prognosestellung beim MW. Eine Studie, bei der 175 Patienten mit MW genotypisiert wurden, hat gezeigt, dass a) das Vorhandensein von Mutationen auf den zwei Genen MYD88 und CXCR4 mit einem aggressiveren klinischen Erscheinungsbild, dem HVS und einer massiven Infiltration des Knochenmarks assoziiert ist, b) die Mutation L265P auf dem MYD88-Gen, unabhängig vom Mutationsstatus des CXCR4-Gens, mit einer höheren Überlebensrate einhergeht, c) das Vorliegen und die Art der Mutation auf dem CXCR4-Gen keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben und d) dass Patienten, die Träger des Wildtyps beider Gene sind, die kürzeste Gesamtüberlebenszeit aufweisen [13].

Behandlung (Tab. 3)

Da es sich beim MW um eine seltene NHL-Form handelt, existiert keine Phase-III-Studie, die an einer ho-

mogenen Patientenpopulation mit MW durchgeführt wurde. Infolgedessen gibt es auch keine Standardbehandlung.

Laut den neuen mSMART-Empfehlungen der Mayo Clinic (2016) ist es ratsam, MW-Patienten nach den diagnostischen und klinischen Kriterien in drei Gruppen zu unterteilen [22]. Neu ist hierbei die Einführung einer «intermediären» klinischen Gruppe, zu der Patienten mit moderaten Zytopenien (Hämoglobin <110 g/l, Thrombozyten <120 G/l) oder einer autoimmunbedingten Komplikation mit isolierter IgM-Paraproteinämie, wie einer AIHA vom Kältetyp oder einer akuten progressiven symptomatischen sensomotorischen PN, zählen.

Die Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung basieren auf der Entwicklung der IgM-Werte und der spezifischen Symptome. Es ist wichtig anzumerken, dass die Verlaufsbeurteilung der IgM-Paraproteinämie aufgrund abweichender Werte immer im selben Labor mit derselben Methode (Densitometrie oder Nephelometrie) durchgeführt werden muss [36].

Welche Therapieoptionen gibt es aktuell?

Monoklonale Anti-CD20-Antikörper

Aufgrund dessen, dass der Marker CD20 von den klonalen Lymphozyten stark und einheitlich exprimiert wird, stellt die Behandlung mit R (in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten) nach wie vor die Therapiegrundlage bei MW dar [37–40]. Durch seine gute Verfügbarkeit und fehlende Myelotoxizität stellt das Medikament eine gute Therapieoption dar.

Laut Phase-II-Studien ist R als Monotherapie mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 16–29 Monaten und einer objektiven Ansprechrates (ORR) von 25–50% assoziiert [41, 42]. Die eher moderate Wirksamkeit schränkt die Anwendbarkeit der Monotherapie bei stark symptomatischen Patienten mit hohem Risiko und solchen mit grossem Tumervolumen erheblich ein. Daher wird in den mSMART-Guidelines empfohlen, eine R-Monotherapie nur in symptomarmen Fällen aus der «intermediären» klinischen Gruppe einzusetzen [22].

Das Hyperviskositätssyndrom stellt eine konkrete Kontraindikation gegen die Behandlung mit R ohne vorherige Plasmapherese dar [22, 37] (siehe oben). Es ist wichtig anzumerken, dass die Wirkung bei einer R-Monotherapie erst verspätet einsetzen kann. Die maximale Wirksamkeit wird im Median nach sieben Monaten erreicht [42]. Demzufolge sollte dieser Zeitraum abgewartet werden, um die Wirksamkeit der R-Monotherapie nicht zu unterschätzen. Die Anwendung von R

Tabelle 2: Internationaler Prognose-Score «International Prognostic Scoring System» (IPSS) für Morbus Waldenström (angepasst/übersetzt mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons nach [31]: Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92(2):209–17. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.).

Prognosefaktoren	Grenzwerte	Punkte
Alter	>65 Jahre	1
Hämoglobinwert	≤11,5 g/l	1
Thrombozyten	≤100 G/l	1
β2-Mikroglobulin	>3 mg/l	1
Monoklonaler IgM-Wert	>70 g/l	1
Überleben nach Risikogruppe		
Risikokategorien	Score	Medianes Überleben in Monaten
Niedrig	0–1 und Alter ≤65 Jahre	142,5
Intermediär	2 oder Alter >65 Jahre	98,6
Hoch	>2	43,5

Tabelle 3: Ausgewählte aktuelle Therapieschemata.

Therapieschemata	Medikamente	Verabreichung	Dosis	Therapiezyklen	Tage
R-Benda Z1-6: 6 × 28 Tage = 24 Wochen [52]	Rituximab*	i.v.	375 mg/m ²	Z1-6	T1
	Bendamustin	i.v.	90 mg/m ²	Z1-6	T1-2
R-FC Z1-6: 6 × 28 Tage = 24 Wochen [57]	Rituximab*	i.v.	375 mg/m ²	Z1-6	T1
	Fludabarin	i.v.	25 mg/m ²	Z1-6	T2-4
	Cyclophosphamid	i.v.	250 mg/m ²	Z1-6	T2-4
DRC Z1-6: 6 × 21 Tage = 18 Wochen [81]	Dexamethason	p.o.	20 mg	Z1-6	T1
	Rituximab*	i.v.	375 mg/m ²	Z1-6	T1
	Cyclophosphamid	p.o.	100 mg/m ² 2×/d	Z1-6	T1-5
BDR Z1: 1 × 21 Tage = 3 Wochen [57] Z2-5: 4 × 28 Tage = 16 Wochen [82]	Dexamethason	p.o.	40 mg	Z2, 5	T1
	Rituximab*	i.v.	375 mg/m ²	Z2, 5	T1
	Bortezomib	s.c.	1,3 mg/m ²	Z1	T1, 4, 8, 11
		s.c.	1,6 mg/m ²	Z2-5	T1, 8, 15, 22
Induktionstherapie mit CaRD Z1-6: 6 × 21 Tage = 18 Wochen [83]	Dexamethason	p.o.	20 mg	Z1-6	T1-2, 8-9
	Carfilzomib	i.v.	20 mg/m ²	Z1	T1-2, 8-9
			36 mg/m ²	Z2-6	T1-2, 8-9
	Rituximab*	i.v.	375 mg/m ²	Z1-6	T2, 9
Konsolidierungstherapie mit CaRD Z1-8: 8 × 56 Tage = 64 Wochen [83]	Dexamethason	p.o.	20 mg	Z1-8	T1-2
	Carfilzomib	i.v.	36 mg/m ²	Z1-8	T1-2
	Rituximab*	i.v.	375 mg/m ²	Z1-8	T2
Clad-R [53] Z1-4: 4 × 28 Tage = 16 Wochen	Rituximab*	i.v.	375 mg/m ²	Z1-4	T1
	Cladribin	i.v.	0,1 mg/kg	Z1-4	T1-5
PER (PCR) [54] Z1-6: 6 × 21 Tage = 18 Wochen <i>Bezüglich Abweichungen siehe [84]</i>	Rituximab*	i.v.	375 mg/m ²	Z1-6	T1
	Pentostatin	i.v.	4 mg/m ²	Z1-6	T2
	Cyclophosphamid	i.v.	600 mg/m ²	Z1-6	T2
R-Monotherapie Z1-4: 4 × 7 Tage = 4 Wochen [85, 86]	Rituximab*	i.v.	375 mg/m ²	Z1-4	T1
Ibr Z1+: bis Progression	Ibrutinib	p.o.	420 mg	Z1+	Täglich
Ofu Z1-5: 1 × 7 Tage = 5 Wochen [87]	Ofatumumab	i.v.	300 mg	Z1	T1
		i.v.	2000 mg	Z2-5	T1

* CAVE Rituximab: Risiko von «flares» des IgM-Paraproteins. Beim Hyperviskositätssyndrom (HVS) oder einer Serumviskosität von >4 Centipoise sollte vor Beginn der Rituximabtherapie eine Plasmapherese durchgeführt werden. Bei kombinierten Therapieschemata darf es in diesem Fall erst in Z2-3 eingesetzt werden.

zur Erhaltungstherapie ist umstritten und wird ausserhalb klinischer Studien nicht empfohlen [22, 43].

Ofatumumab, ein weiterer vollständig humanisierter Anti-CD20-Antikörper, ist in der Schweiz zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie zugelassen. Die Wirksamkeit von Ofatumumab bei MW ist mit der von R vergleichbar, weshalb das Medikament bei einer R-Unverträglichkeit angewendet werden kann [44, 45].

Zytostatika als Monotherapie und Kombinationsbehandlung

In Bezug auf die Ansprechrate und Überlebenszeit ist die R-Monotherapie der Monotherapie mit Alkylanzien, wie Chlorambucil und Cladribin, unterlegen [46, 47].

In Bezug auf andere Zytostatika sind die bei Patienten mit indolenten NHL, einschliesslich MW, am besten untersuchten Medikamente Fludarabin und Benda-

mustin [22, 31, 37, 39]. Heute liegen die klinischen Daten nach zehnjähriger Anwendung von Fludarabin bei Patienten mit MW vor. Diese bestätigen die gute Wirksamkeit des Medikaments mit der Möglichkeit dauerhafter Heilung [48, 49].

Eine Chlorambucil-Monotherapie kann bei geriatrischen Patienten eingesetzt werden, bei denen kombinierte Therapieschemata aufgrund der Toxizität nur schwer anwendbar sind. Ferner kann Chlorambucil bei polymorbiden Patienten mit Hyperviskositätssyndrom als Ersatz für eine R-Monotherapie verordnet werden, wenn eine Plasmapherese nicht möglich ist.

Kombinationsbehandlungen, Immunchemotherapie

Wie bei den meisten indolenten NHL ist die Rate der vollständigen Remissionen bei MW unter quasi allen derzeit verfügbaren Behandlungen üblicherweise sehr gering (20–30%). Die meisten Patienten mit MW erlei-

den demzufolge ein Rezidiv, wodurch sie früher oder später eine neue Indikation für eine spezifische Behandlung aufweisen. Vor diesem Hintergrund sind die Aufrechterhaltung der Hämatopoese und die Vermeidung von Folgeschäden durch Toxizität nach der First-Line-Therapie äusserst wünschenswert.

Die Kombination von R mit Alkylanzien stellt die standardmässige First-Line-Therapie bei symptomatischen Patienten dar [22, 31, 39, 40]. R-Bendamustin (R-Benda) sowie R in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (DRC) werden von den meisten Guidelines derzeit als Goldstandard der Immunchemotherapiebehandlung angesehen [22, 39, 40]. Die Wirksamkeit (ORR von 80%), die Toxizität und das mediane PFS (ca. 36 Monate) sind bei beiden Kombinationen gleich [22, 39].

R-CHOP (R, Cyclophosphamid, Hydroxy-Doxorubicin, Vincristin, Prednison) ist ein Therapieschema mit einer sehr guten ORR (90%) bei MW, jedoch auch mit einer hohen Polytoxizität. Die StiL-Studie («Study Group Indolent Lymphoma»), welche die Wirksamkeit von R-CHOP im Vergleich zu R-Benda an einer Patientenpopulation mit verschiedenen indolenten Lymphomen, einschliesslich 41 MW-Fällen, untersucht hat, konnte eine geringere Toxizität und ein längeres PFS im R-Benda-Arm nachweisen [52, 55].

Die Therapieschemata auf Fludarabin(F)-Basis, einschliesslich FR und R-FC (R, F, Cyclophosphamid), haben ebenfalls ihre Wirksamkeit bei MW bewiesen. Sie führten zur Symptomkontrolle sowie einer raschen Reduktion des Tumervolumens und wiesen eine ORR von 80% auf [56–58]. Aufgrund der sofortigen und späteren Myelotoxizität (sekundäre Myelodysplasie), der Immunsuppression und dem Trend zur Entwicklung sekundärer Neoplasien werden die Fludarabinschemata als Second-Line-Therapie empfohlen.

Proteasominhibitoren

Angesichts der plasmazytären Lymphome bei MW spricht die Erkrankung potentiell auf Medikamente wie Proteasominhibitoren an, die zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt werden [59].

Durch die Kombination von R, Bortezomib und Dexamethason kann eine Ansprechrates von bis zu 85% mit einem PFS von 42 Monaten und einem Gesamtüberleben (OS) von 42% nach 3 Jahren erreicht werden [60]. In der Mehrheit der Fälle tritt bei diesem Therapieschema eine periphere Neuropathie als Hauptkomplikation auf (69% insgesamt und 30% PN Grad 3) [61]. Bei vorbestehender PN ist die Anwendung dieser Behandlung demzufolge eingeschränkt. Eine Reduktion des Neuropathierisikos ist möglich, wenn die Verabreichungsfrequenz von Bortezomib (auf einmal wöchentlich) verringert und das Medikament subkutan statt intravenös appliziert wird [60, 62].

Carfilzomib, ein Proteasominhibitor der neuen Generation, hat bei MW in Kombination mit R und Dexamethason eine vielversprechende Wirkung gezeigt (CaRD). Die ORR beträgt 87%, darunter 35% mit sehr gutem Teilansprechen und einem nachgewiesenen PFS von 42 Monaten [63]. Das Medikament weist eine geringere neurologische Toxizität auf und ist daher für Patienten mit PN besser geeignet.

Ibrutinib und mTOR-Inhibitoren

Der irreversible BTK-Inhibitor stellt eine zielgerichtete Therapie bei MW dar. Durch die Hemmung der BTK wird das durch die Interaktion der BTK mit dem MYD88-Gen erzeugte Proliferationssignal unterbrochen. Ist die Mutation L265P auf dem MYD88-Gen vorhanden, reagiert der Komplex noch sensibler auf Ibrutinib [64], während eine CXCR4NS-Mutation eher mit einer Therapieresistenz einhergeht [65].

Die Anwendung von Ibrutinib bei Patienten, die mindestens eine Therapielinie erhalten haben, hat eine ORR von 95,5% zur Folge [66]. Das 2-Jahres-PFS und -OS (69 und 95%) sind denen der anderen Behandlungsarten bei MW nicht überlegen.

Die Anwendung von Ibrutinib ist aufgrund der Nebenwirkungen des Medikaments, insbesondere des Blutungsrisikos nach chirurgischen Eingriffen, starkem Nasenbluten, Thrombozytopenie, Neutropenie sowie Vorhofflimmern bei Patienten mit struktureller Herzkrankung, eingeschränkt [67].

MTOR-Inhibitoren (oder Ziel des Rapamycins im Säugtier), wie Everolimus, kommen ebenfalls als First-Line-Therapie beim MW zum Einsatz. Die ORR beträgt 72% mit einem PFS von 33% nach 13 Monaten bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die Therapie [68]. In der Schweiz ist Everolimus derzeit nicht für die Lymphombehandlung zugelassen. Aufgrund dessen muss seine Anwendung ausserhalb klinischer Studien in jedem Einzelfall diskutiert werden. Die Hauptkomplikationen der Behandlung sind «flares» mit dem Risiko eines Hyperviskositätssyndroms beim Absetzen der Behandlung und die Toxizität des Medikaments, einschliesslich pulmonaler Toxizität. Ein Drittel der Patienten bricht die Behandlung aufgrund dieser Nebenwirkungen ab.

Behandlung von Rezidiven und refraktärem MW

Wie bei der First-Line-Therapie gibt es auch hier keine randomisierten Studien, die als Grundlage für die Standardtherapieempfehlungen bei rezidivierendem/refraktärem MW dienen könnten [22].

Im Allgemeinen kann bei einem Spätrezidiv (>3 Jahre) die Wiederholung der First-Line-Therapie erwogen werden. Ihre Wirksamkeit bleibt unverändert [69–72].

Korrespondenz:
Dr. med.
Ekaterina Chigrinova, PhD
Universitätsklinik für
Hämatologie und
Hämatologisches
Zentrallabor
Inselspital
CH-3010 Bern
ekaterina.chigrinova[at]
insel.ch

Das Hauptziel der Wiederholungsbehandlung ist ein möglichst starkes Ansprechen, gefolgt von einer autologen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (auto-HSZT).

Die intensive Chemotherapie mit auto-HSZT kann bei «fitten» Patienten unter 70 Jahren als Second-Line-Therapie zur Konsolidierung eingesetzt werden [22, 39, 40, 73, 74]. Die Analyse der Studienreihe des «European Bone Marrow Transplant Registry» von 158 Patienten mit MW, die mittels auto-HSZT behandelt wurden, hat eine nicht rezidivbedingte Mortalität von nur 3,8% sowie ein 5-Jahres-PFS und -OS von 40 respektive 69% ergeben [75]. Die «SMART-Guidelines» empfehlen die auto-HSZT beim ersten oder zweiten Rezidiv für klinisch geeignete Patienten mit chemosensibler Erkrank-

kung und kurzer Remissionsdauer (<2 Jahre) [22]. Bei Patienten mit intensiver Vorbehandlung, die >3 Therapielinien erhalten haben, verringert sich die Wirksamkeit der auto-HSZT signifikant [73].

Die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (allo-HSZT) stellt den derzeit einzigen kurativen Therapieansatz dar. Aufgrund der hohen behandlungsassoziierten Mortalität (bis zu 40% laut britischem Knochenmarkregister) und dem Risiko einer chronischen Graft-versus-Host-Reaktion wird die allo-HSZT jedoch ausschliesslich im Rahmen klinischer Studien angewendet [73, 76].

Auch Ibrutinib kommt bei rezidivierendem/refraktärem MW sehr häufig zum Einsatz [77]. Wie auch bei der First-Line-Therapie wurde das beste Ansprechen bei einer Mutation des MYD88-Gens in Kombination mit dem CRCX4-Wildtyp beobachtet [13]. Wie kürzlich nachgewiesen, kann die Sensibilität auf BTK-Inhibitoren durch CRCX4-Antagonisten, wie Plerixafor oder Ulocuplumab, wieder hergestellt werden. Dank dieser molekularen Entdeckungen kann in naher Zukunft eine personalisierte Behandlung durchgeführt und entsprechend dem mutierten Gen angepasst werden [13, 78].

Trotz einer sehr guten Sensibilität der Tumoren auf Ibrutinib ist die Ansprechdauer auf das Medikament im Vergleich zu anderen Wiederholungsbehandlungen mit einem 2-Jahres-PFS und -OS von 69 respektive 95% nicht geringer [79].

Auch mTOR-Inhibitoren kommen bei rezidivierendem oder refraktärem MW zum Einsatz. Wie bei der First-Line-Therapie ist ihre Wirksamkeit in Kombination mit R oder Bortezomib besser, mit einer ORR von 89% und einem PFS von 21 Monaten [79, 80].

In Bezug auf aktuelle klinische Studien empfiehlt der Expertenrat des 8. MW-Workshops den Einschluss von Patienten mit Rezidiv oder therapieresistentem MW in Studien, welche die Wirksamkeit verschiedener Therapieschemata auf Grundlage von Proteasominhibitoren und Anti-CD20-Antikörpern untersuchen [39].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2018.03428>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Suche nach der Mutation L265P auf dem MYD88-Gen ist Bestandteil der Diagnostik.
- Nur eine symptomatische Erkrankung stellt eine Indikation für eine spezifische Behandlung dar.
- Bei moderaten Zytopenien, symptomatischer Kryoglobulinämie oder autoimmunhämolytischer Anämie vom Kältetyp wird eine Monotherapie mit Rituximab als First-Line-Therapie empfohlen.
- Rituximab-Bendamustin ist das als First-Line-Therapie bevorzugte Therapieschema. Die besten Alternativen sind Therapieschemata, bei denen Rituximab mit Dexamethason und Cyclophosphamid (DRC) oder Bortezomib (BDR) kombiniert wird.
- Beim Hyperviskositätssyndrom muss vor dem Behandlungsbeginn mit Rituximab eine Plasmapherese durchgeführt werden. In kombinierten Therapieschemata darf Rituximab in diesem Fall erst im 2. bis 3. Zyklus eingesetzt werden.
- Eine periphere Neuropathie >Grad 2 stellt eine Kontraindikation gegen Therapieschemata mit Bortezomib dar.
- Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab wird ausserhalb klinischer Studien nicht empfohlen.
- Für den Beginn einer Wiederholungstherapie sind eine erneute Röntgen- und Knochenmarkuntersuchung sowie eine Neubeurteilung der CD20-Expression erforderlich.
- Beim ersten oder zweiten Rezidiv «fitter» Patienten <70 Jahre mit chemosensibler Erkrankung und einer Remissionsdauer von >2 Jahren kann eine intensive Chemotherapie, gefolgt von einer Transplantation autologer Stammzellen, erwogen werden.