

ERSTLINIENBEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT MORBUS WALDENSTRÖM: BEHANDLUNG UND VERLAUF

EINLEITUNG

Morbus Waldenström (MW, ICD-10 C88.0) - auch bekannt als lymphoplasmozytisches Lymphom oder Makroglobulinämie (früher auch Immunozytom) - ist ein seltenes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) mit einer heterogenen klinischen Symptomatik. Charakteristisch ist eine obligate Infiltration des Knochenmarks und eine oft begleitende monoklonale IgM Gammopathie.

Während die Identifikation molekularer Marker das Verständnis zur Pathogenese der Erkrankung erweitert, orientiert sich die Behandlungsstrategie anhand von Patientencharakteristika wie Alter, Begleiterkrankungen und klinischer Symptomatik, welche bei Vorliegen von Organinfiltration oder Hyperviskositätssyndrom zu sofortigem Handeln drängt.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate hat sich zuletzt gemäß Angaben aus der SEER-Datenbank in den USA von 67% (1980-2001) auf 78% (2001-2010) verbessert (Castillo et al., 2014).

Hier werden Daten aus der Routinebehandlung bei niedergelassenen Hämatologen in Deutschland für 139 Patienten mit Morbus Waldenström vorgestellt.

PATIENTEN UND METHODEN

Das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (ClinicalTrials.gov NCT 00889798) ist ein offenes, prospektives, klinisches Register für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen, Chronischer Lymphatischer Leukämie sowie Multiplem Myelom. In Praxen niedergelassener Hämatologen aus ganz Deutschland werden Daten zur Behandlung über einen Zeitraum von fünf Jahren pro Patient prospektiv erfasst. Neben demographischen und medizinischen Patientencharakteristika (Tumoranamnese und Begleiterkrankungen) werden alle eingesetzten systemischen Behandlungen, der Krankheitsverlauf sowie Outcome-Parameter wie Ansprechen, progressionsfreies und Gesamtüberleben dokumentiert.

Im Zeitraum 2009-2014 wurden 3.795 Patienten aus 122 Zentren zu Beginn ihrer ersten oder zweiten Systemtherapie in das Register eingeschlossen. Datenbankschluss für die vorliegende Auswertung war der 31.08.2017.

Tabelle 1 - Patientencharakteristika

	M. Waldenström
Patienten (n)	139
Alter (Median, Min-Max)	72 (37-93) Jahre
Geschlecht männlich n (%)	62%
B-Symptomatik	31%
ECOG (n)	
0	28%
1	56%
≥2	10%
Fehlende Angaben	6%
Begleiterkrankungen vorhanden n (%)	66%
Chronische Lungenerkrankung	8%
Diabetes	9%
Herzinsuffizienz	5%
Hypertonie	31%
Koronare Herzkrankheit (KHK)	4%
(Mäßig) schwere Nierenerkrankung	5%
Polyneuropathie	1%
Charlson Komorbiditätsindex (n)	
0	72%
≥ 1	28%

CCI: Charlson Komorbiditätsindex Range 0-24 (nach Quan et al., 2011)

ERGEBNISSE

Bei 139 der 1.049 (13%) Patienten mit einem indolenten NHL, die zu Beginn ihrer systemischen Erstlinientherapie eingeschlossen wurden, wurde Morbus Waldenström diagnostiziert.

Die Patienten waren im Median 72 Jahre alt (Min-Max: 37-93 Jahre, 72% älter als 65 Jahre), 62% waren Männer, 10% hatten einen ECOG von 2 und höher und bei 66% war (mindestens) eine Begleiterkrankung vorhanden (31% Hypertonie, 9% Diabetes, 5% (mäßig) schwere Nierenerkrankung, 5% Herzinsuffizienz, 3% Zustand nach Herzinfarkt) (**Tabelle 1**).

Die Immunochemotherapie Bendamustin + Rituximab (BR) war mit einem Anteil von 81% das mit Abstand am häufigsten verwendete Behandlungsschema; andere Schemata wurden lediglich in Einzelfällen eingesetzt (jeweils ≤ 3%) (**Abbildung 1**).

Die Ansprechraten (erhoben nach Zentrenstandard) betrug 76%, mit 17% (unconfirmed) Complete Response und 59% Partial Response. Für 9% der Patienten war Stable Disease, für 4% Progressive Disease als Best Response dokumentiert. Für 10% lagen keine Angaben vor (**Abbildung 2**).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 60 Monaten (reversed Kaplan-Meier) betrug die Progressionsfreie Überlebensrate (PFS) bei 3 Jahren 82% (95%-CI 74-88%, **Abbildung 3**) und die Gesamtüberlebensrate (OS) bei 3 Jahren 87% (95%-CI 80-92%, **Abbildung 4**); der Median wurde weder bei PFS noch bei OS erreicht. 18% der Patienten starben ohne eine nachfolgende Therapie erhalten zu haben. Für 19% war zum Zeitpunkt der Auswertung eine zweite Therapie dokumentiert. Die Beobachtung war für 17% aufgrund von Lost to Follow-up (vorzeitig) beendet.

FAZIT

In der Routinebehandlung von Patienten mit Morbus Waldenström bei niedergelassenen Hämatologen in Deutschland ist die Immunochemotherapie mit Bendamustin + Rituximab (BR) das mit Abstand am häufigsten eingesetzte Schema. Die Outcome-Daten des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien sind vergleichbar mit publizierten Real-World Daten aus dem amerikanischen SEER-Register (Castillo et al., 2014). Aufgrund des seltenen Vorkommens dieser Erkrankung ist eine umfassende Datenerhebung zu Verlauf und Therapieerfolg in der Routinebehandlung auch weiterhin erforderlich.

Abbildung 1

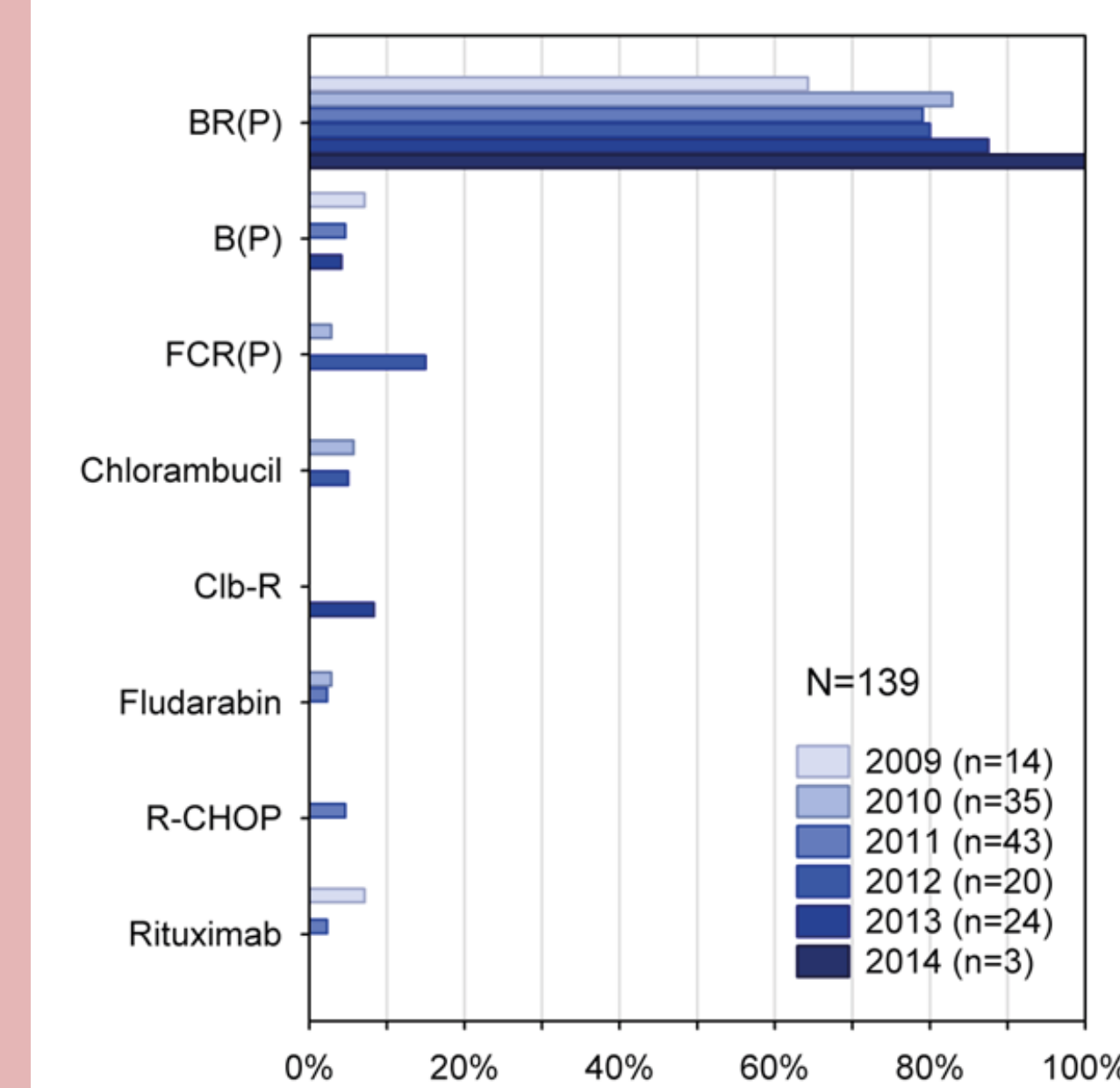


Abbildung 1 – Häufigkeiten Therapieschemata Erstlinie

Abbildung 2

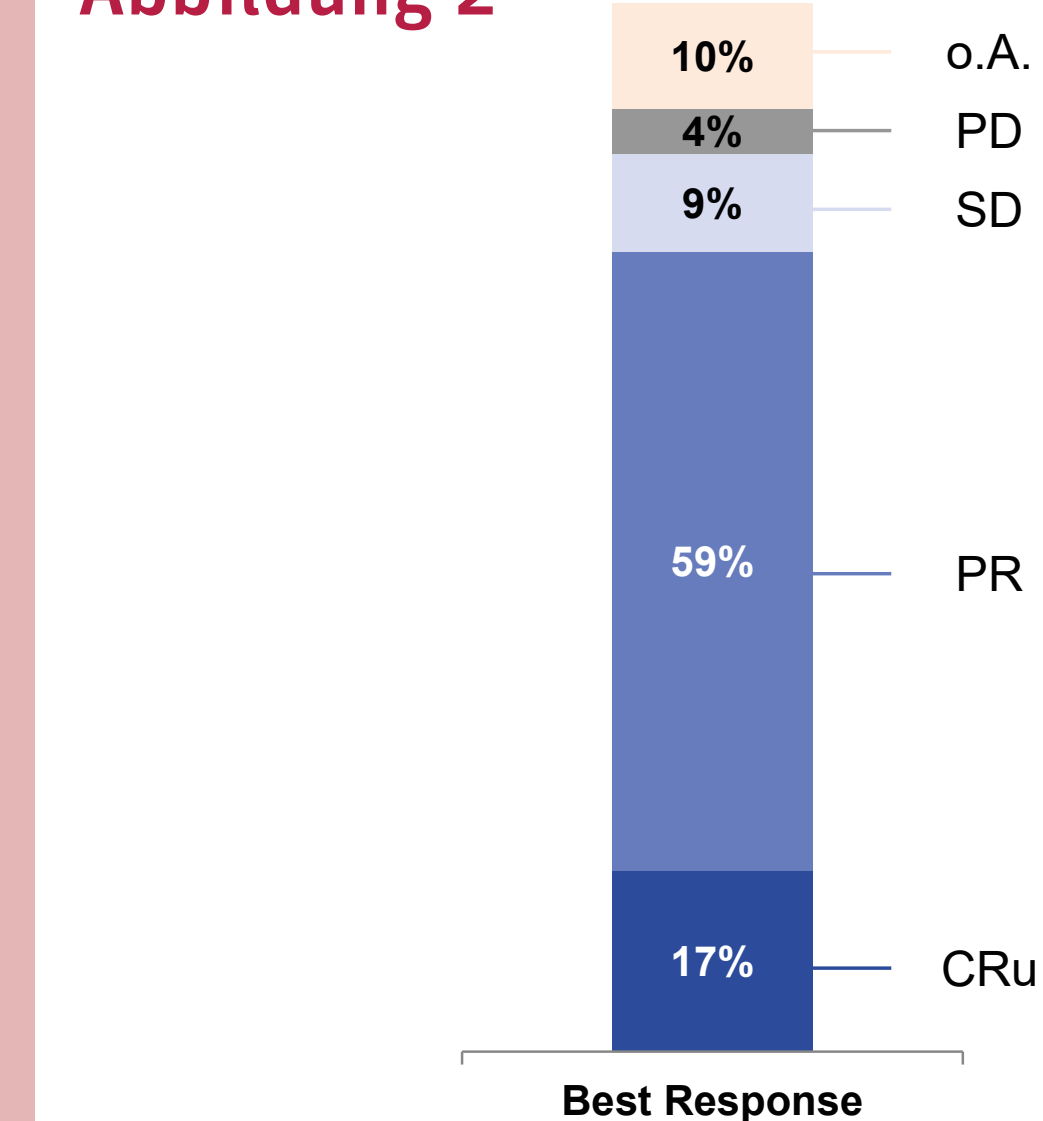


Abbildung 2 – Therapieansprechen (Best Response)

Abbildung 3

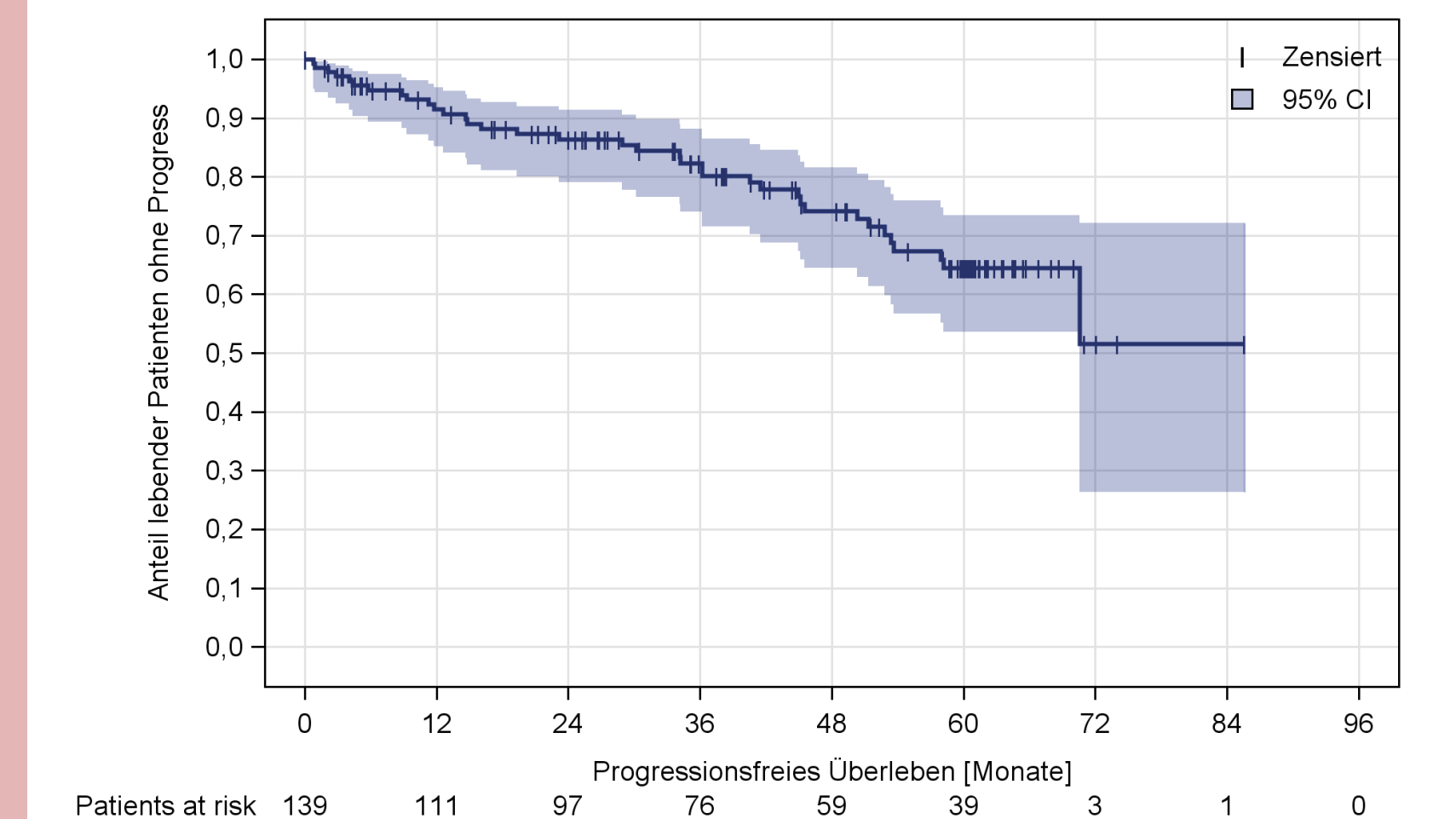


Abbildung 3 – Progressionsfreies Überleben (PFS) Erstlinie

Abbildung 4

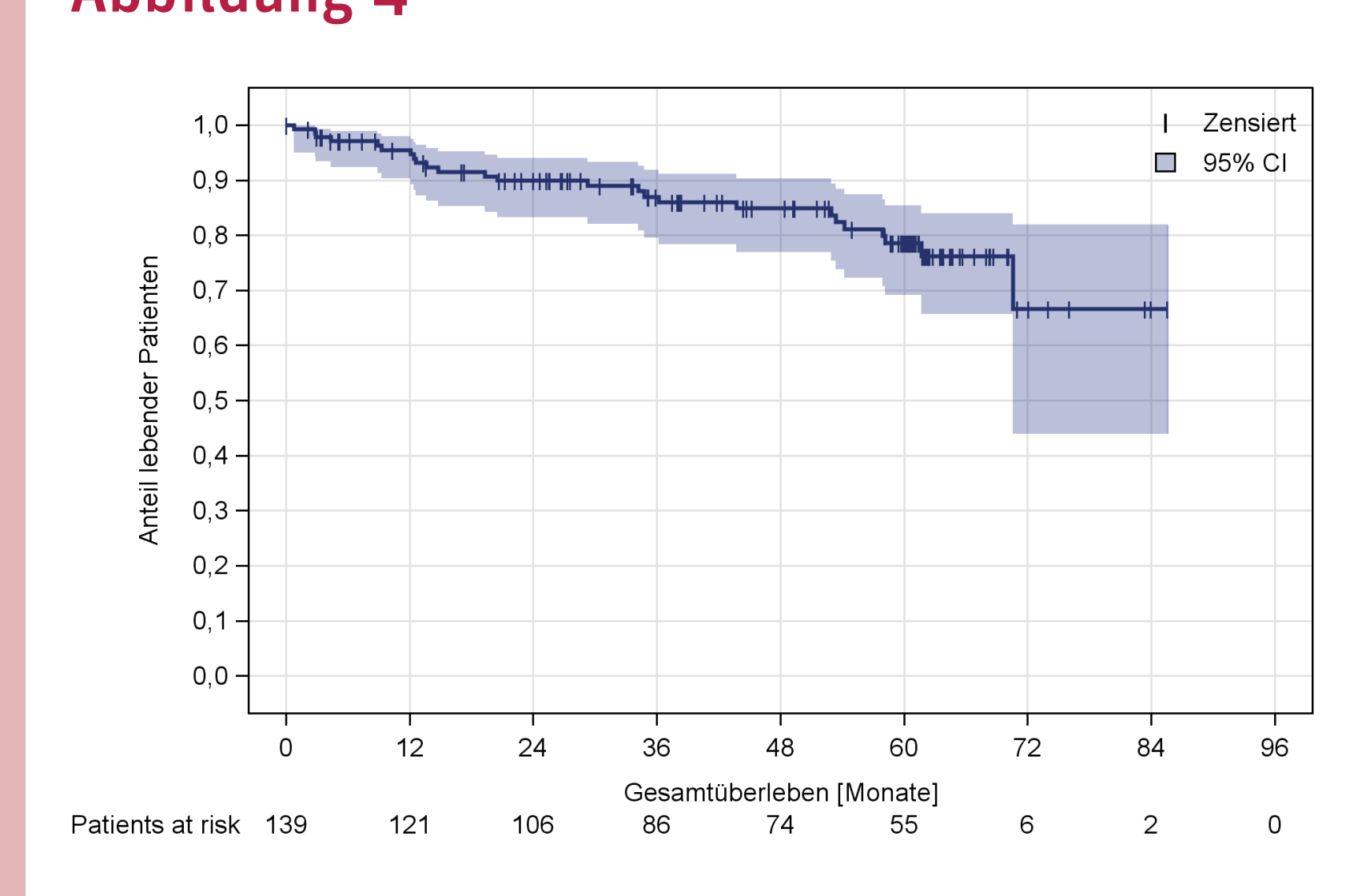


Abbildung 4 – Gesamtüberleben (OS)

Knauf, W¹,
Slawik, H²,
Bückner, U³,
Houet, L⁴,
Wetzel, N⁴,
Jänicke, M⁴,
Marschner, N⁵
für die TLN-Registergruppe
(Tumorregister Lymphatische
Neoplasien)

¹ Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien,
Frankfurt a.M.

² Onkologische Schwerpunktpraxis, Augsburg

³ Hämatologisch-onkologische Schwerpunktpraxis Dr.
Bückner/Prof. Dr. Nüchel, Bochum

⁴ IOMEDICO Freiburg i.Br.

⁵ Praxis für interdisziplinäre Onkologie &
Hämatologie, Wirthstrasse 11c, 79110 Freiburg

Abkürzungen:

CCI: Charlson Komorbiditätsindex | CRu: Complete Response, unconfirmed | ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group | KHK: Koronare Herzkrankheit | NHL: Non-Hodgkin-Lymphom | o.A.: ohne Angabe | OS: Gesamtüberleben (Overall survival) | PD: Progressive Disease | PFS: Progressionsfreies Überleben | SD: Stable Disease | SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

B(P): Bendamustin ± Prednison | BR: Bendamustin + Rituximab | Chlorambucil: Chlorambucil (Monotherapie) | C1b-R: Chlorambucil + Rituximab | FCR(P): Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab ± Prednison | Fludarabin: Fludarabin (Monotherapie) | R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison | Rituximab: Rituximab (Monotherapie)

Referenzen:

Castillo JJ et al., Survival trends in Waldenstroms macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Blood 123:3999-4000, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-05-574771

Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol. 2011 Mar 15;173(6):676-82.

Danksagung:

Wir danken allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen, Ärztinnen und Ärzten der TLN-Studiengruppe mit deren Studienteams sowie den pharmazeutischen Partnern Roche Pharma AG und Mundipharma GmbH für die finanzielle Unterstützung der Kohorte „indolente Non-Hodgkin-Lymphome“ des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien.

Projektidee, -konzeption, -durchführung, -auswertung: IOMEDICO.

Conflicts of Interest:

WK: keine

NM: Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: IOMEDICO