

Morbus Waldenström

Was genau ist das?

Morbus Waldenström (MW) ist ein Lymphom oder Krebs des Lymphsystems. Die Krankheit tritt in den B-Lymphozyten oder B-Zellen genannten weißen Blutkörperchen auf, die sich normalerweise zu einer Plasmazelle entwickeln. Plasmazellen wiederum stellen Immunglobuline (Antikörper) her, die dem Körper helfen, Infektionen zu bekämpfen. Bei MW kommt es in den späten Entwicklungsstadien der B-Zelle zu einer bösartigen Veränderung und es entsteht ein Klon von identischen Zellen, die sich vor allem im Knochenmark, aber auch in den Lymphknoten und anderen Geweben und Organen des Lymphsystems, vermehren. Diese klonalen Zellen produzieren Antikörper einer spezifischen, als IgM bezeichneten Klasse.

Unter dem Mikroskop weisen MW-Zellen 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. Etwa 95 % der LPL-Fälle sind MW; die restlichen 5 % sekretieren kein IgM und werden daher nicht als MW eingestuft. 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. Es ist jedoch noch nicht heilbar.

Durch die Proliferation im Knochenmark und an anderen Stellen können die lymphoplasmozytischen MW-Zellen normale Organfunktionen stören. Im Knochenmark, wo Blutzellen produziert werden, verdrängen die MW-Zellen die normalen Blutzellen und können zu einer Verringerung der anderen Blutzellen führen. In den Lymphknoten und anderen Organen können MW-Zellen zu einer Vergrößerung dieser Gewebe und anderen Komplikationen führen.

Die Überproduktion von IgM verursacht viele der mit der Krankheit verbundenen Symptome. IgM sind große Antikörper und neigen dazu, das Blut dicker als normal zu machen. Dieser Zustand wird Hyperviskosität genannt. In manchen Fällen erkennen IgM eigenes Körpergewebe fälschlicherweise als „fremd“ und lagern sich an, was zu Entzündungen und Verletzungen führen kann.

Ursachen und Risikofaktoren

Es gibt keine abschließend bekannte Ursache für MW. Wie bei den meisten Krebsarten sind wahrscheinlich mehrere Risikofaktoren beteiligt – einige davon sind vererbte prädisponierende genetische Faktoren, andere können aufgrund von Umwelt- oder beruflichen Expositionen im Laufe des Lebens erworben werden.

Es gibt mehrere bekannte Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit erhöhen, MW zu entwickeln. Dazu gehören:

- **Männliches Geschlecht** – Männer erkranken häufiger an MW als Frauen.
- **Zunehmendes Alter** – Das Durchschnittsalter bei der Diagnose beträgt rund 65 Jahre, es wurde aber auch schon von Patienten unter 18 Jahren berichtet. Die jährliche Zahl der Neuerkrankungen steigt mit zunehmendem Alter drastisch an.
- **Kaukasische Rasse** – Menschen mit weißer Haut erkranken häufiger als Menschen mit schwarzer Haut, zuverlässige Zahlen für andere Ethnien sind jedoch nicht verfügbar.

- **Monoklonale IgM-Gammopathie unklarer Signifikanz (IgM MGUS)** – Diese Bezeichnung bezieht sich auf einen Zustand, bei dem das Vorhandensein von monoklonalen IgM in Blutuntersuchungen nachgewiesen wurde, es aber keine Hinweise auf Malignität im Knochenmark gibt. In einer Langzeitstudie zu IgM MGUS betrug die Inzidenz der Progression zu MW und anderen malignen B-Zell-Erkrankungen nach 5 Jahren 10 %, nach 10 Jahren 18 % und nach 15 Jahren 24 %. Dies entspricht einer Progressionsrate von rund 1,5 % pro Jahr.
- **Familiäre Anfälligkeit** – Mehrere Studien berichten über Fälle von höherer familiärer Anfälligkeit, da etwa 20 % der Patienten Familienmitglieder mit MW oder anderen malignen B-Zell-Erkrankungen haben.

Umweltfaktoren wie Strahlenbelastung, Agent-Orange-Belastung und die berufsbedingte Exposition gegenüber Leder, Gummi, Farben, Farbstoffen und Lösungsmitteln wurden in einigen Studien ebenfalls in Betracht gezogen, ebenso wie bestimmte Autoimmunerkrankungen und Viren wie Hepatitis C. Keiner dieser Umweltfaktoren hat sich jedoch durchgängig als risikoerhöhend erwiesen.

Prognose

Keine Behandlung kann MW heilen, jedoch schreitet die Erkrankung in den meisten Fällen langsam voran und kann mit geeigneten Therapien effektiv in Schach gehalten werden. Ein Großteil der älteren Literatur über MW nennt eine Überlebensrate von 5-7 Jahren nach Diagnosestellung, und diese Zahl taucht auch weiterhin hier und da auf. Diesbezüglich ist jedoch zu beachten, dass diese Werte auf Studien beruhen, die durchgeführt wurden, bevor viele der neueren Behandlungen, insbesondere monoklonale Antikörper und Proteasom-Inhibitoren und nun auch gezielte Therapien für die B-Zell-Signalwege, weite Verbreitung fanden. Renommiertere MW-Forscher berichten, dass die Überlebensrate für MW-Patienten heute angesichts des schnellen Fortschritts bei den therapeutischen Möglichkeiten deutlich gestiegen ist. Dies und die Tatsache, dass Menschen mit MW bei der Diagnose tendenziell älter sind, nähert ihre Überlebensraten der Lebenserwartung der allgemeinen Bevölkerung an. Diesbezüglich ist auch zu berücksichtigen, dass die veröffentlichten Überlebensraten darauf basieren, wie Gruppen von Menschen mit MW auf die Behandlung ansprechen. Um die Prognose für eine bestimmte Person mit MW zu stellen, deren Aussichten von vielen Faktoren beeinflusst werden können, wie z.B. dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Zugang zur Therapie und der Verträglichkeit oder den Nebenwirkungen, sind diese Statistiken wenig hilfreich. Um eine individuelle Einschätzung ihrer langfristigen Aussichten zu erhalten, sollten Patienten mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt sprechen.

Anzeichen und Symptome der Erkrankung

Weil MW langsam voranschreitet, treten Jahre vor und sogar nach der Diagnose meist keine Anzeichen oder Symptome der Krankheit auf. Da es derzeit keine Behandlung gibt, die MW heilen oder das Voranschreiten aufhalten kann, sollten Patienten ohne oder mit nur leichten Symptomen auf eine Zeit des „wachsamen Wartens“ eingestellt werden, in der sie nicht behandelt, aber regelmäßig von ihrem Arzt oder ihrer Ärztin auf Veränderungen ihres Erkrankungsstatus überwacht werden.

Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, kann es sein, dass es keine Korrelation zwischen der Konzentration des monoklonalen IgM und/oder der Menge der Infiltration des Knochenmarks und dem Schweregrad der Symptome gibt. Patienten mit ähnlichen Laborwerten können sehr unterschiedliche Arten und Ausprägungen von Symptomen aufweisen.

Im Folgenden sind Gesundheitszustände zusammen mit typischen Anzeichen oder Symptomen aufgeführt, die bei MW-Patienten auftreten können – je nach Schwere können sie darauf hinweisen, dass eine Behandlung nötig ist. Es ist wichtig zu beachten, dass mehrere dieser Anzeichen und Symptome auch mit anderen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden und MW nicht zwangsläufig die einzige Ursache ist.

Anämie – verringerte Produktion von roten Blutkörperchen. Diese sind dafür zuständig, Sauerstoff aus den Lungen in die Gewebe zu transportieren. Obgleich eine Anämie viele Ursachen haben kann, ist sie die häufigste Manifestation der lymphoplasmazytischen Zellinfiltration ins Knochenmark, und ihre Symptome führen häufig zu einer MW-Diagnose. Diese Symptome sind Blässe, Schwäche, Müdigkeit, Benommenheit, Herzklopfen und Kurzatmigkeit.

Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie – Vergrößerung der Lymphknoten, Milz und Leber. Eine Organvergrößerung ist häufig erst ab einer bestimmten Größe wahrnehmbar.

Hyperviskosität – Verdickung des Blutes. Diese wird bei MW durch einen hohen IgM-Spiegel verursacht. Anzeichen und Symptome der Hyperviskosität können chronische Blutungen der Nasenschleimhäute, des Zahnfleisches und in weniger häufigen Fällen auch des Magen-Darm-Trakts sein; ebenfalls Kopfschmerzen, Klingeln in den Ohren, Schwindel, Störung der Koordination oder des Gleichgewichts, beeinträchtigt Hören, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens, ausgedehnte, wurstförmige Venen in der Netzhaut sowie Schwellung der Papillenfläche im Augenhintergrund. In schweren Fällen können sich Herzinsuffizienz, Schläfrigkeit, Stupor und Koma entwickeln. Symptome einer Hyperviskosität treten am häufigsten bei IgM-Konzentrationen von mehr als 4.000 mg/dl auf. Solche Konzentrationen sind nicht jedoch notwendigerweise mit Hyperviskosität verbunden, da die Menge an IgM, die Hyperviskositätssymptome hervorruft, von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich sein kann.

Konstitutionelle Symptome (auch B-Symptome genannt) – dies sind wiederkehrendes Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Müdigkeit.

Periphere Neuropathie – Taubheitsgefühl, Kribbeln, Brennen oder Jucken, das häufig zuerst in den Füßen bemerkt wird. Die Empfindungen sind in der Regel symmetrisch, beeinträchtigen beide Füße gleichermaßen und schreiten langsam über die Knie voran, bevor sich erste Anzeichen in Händen und Armen bemerkbar machen. Es kann zu einer Schwächung der Beine und Arme kommen. Eine periphere Neuropathie entsteht bei etwa 25 % der MW-Patienten und kann auftreten, weil das monoklonale IgM bestimmte Bestandteile der Nerven angreift, wodurch die Nervenleitung geschädigt wird. Sie kann aber auch durch Behandlungen, die Bortezomib oder andere neurotoxische Wirkstoffe enthalten, verursacht werden.

Kälte-Agglutinin-Krankheit – gekennzeichnet durch das Vorliegen einer hohen Konzentration an zirkulierenden Antikörpern gegen rote Blutkörperchen. Die Antikörper binden typischerweise bei niedrigen Körpertemperaturen an die Zellen und können eine hämolytische Anämie (Zerstörung von roten Blutkörperchen) verursachen. Anzeichen und Symptome variieren je nach Schwere der Erkrankung und umfassen schmerzende Finger und Zehen bei Kälteexposition, Anämie, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Gelbsucht, Raynaud-Phänomen (Erblassen der Finger, Zehen, Nase und/oder Ohren) bei Kälte sowie durch Hämoglobin dunkel gefärbten Urin.

Kryoglobulinämie – ein Zustand, bei dem das zirkulierende IgM die Eigenschaften eines Kryoglobulins hat; dabei handelt es sich um ein Protein, das bei niedrigen Körpertemperaturen ausfällt. Wenn die IgM-Konzentration hohe Werte erreicht, verstopft der ausgefällte Antikörper physisch kleinere Blutgefäße, was zu Bläue der Finger und Zehen bei Kälte, Raynaud-Phänomen, Purpura (lila Hautflecken) und Blutungen, Geschwüren und Gangrän der Finger, Zehen, Nase und Ohren führt.

Thrombozytopenie – verminderte Produktion von Blutplättchen, die für die Blutgerinnung wichtig sind. Typische Symptome sind Blutungen, meist aus dem Zahnfleisch und der Nase, punktförmige flache rote Verfärbungen auf der Haut, sogenannte Petechien und leichte Blutergüsse.

Amyloidose – eine Gruppe seltener Krankheiten, die durch die Ablagerung eines abnormen Proteins namens Amyloid in verschiedenen Geweben und Organen des Körpers verursacht werden. Das Amyloid-Protein bildet Fibrillen, die diese Körperteile verletzen oder ihre normale Funktion beeinträchtigen können. Das Protein kann sich in einem lokalisierten Bereich oder im gesamten Körper ablagern. Die am häufigsten betroffenen Gewebe und Organe sind die Nieren, das Herz, der Magen-Darm-Trakt, die peripheren Nerven und die Leber. Die Symptome können je nach den Geweben und Organen, die von abnormalen Fibrillenablagerungen betroffen sind, sehr unterschiedlich sein. Anzeichen und Symptome der Amyloidose können vage sein, darunter Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, abnormes Gefühl in den Beinen, vergrößerte Leber und/oder Milz, Blutungen unter der Haut oder Anämie. Zu den spezifischeren Anzeichen und Symptomen gehören Schwellungen der Gliedmaßen, eine vergrößerte Zunge, Karpaltunnelsyndrom, Nahrungsmittel-Malabsorption, Hautverdickung, unerklärte kongestive Herzinsuffizienz und unerklärtes Nierenversagen.

Bing-Neel-Syndrom – gekennzeichnet durch das Eindringen von lymphoplasmozytischen Zellen in das zentrale Nervensystem (Gehirn und Rückenmark). Dies ist eine sehr seltene Erkrankung, die zu geistigem Verfall, Verwirrtheit, Sehstörungen, Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen, Krämpfen und Koma führen kann.

Andere Anzeichen und Symptome – wiederkehrende Infektionen, insbesondere der Nasennebenhöhlen und der oberen Atemwege, können bei MW-Patienten häufiger auftreten als in der Normalbevölkerung. Gelegentlich können die lymphoplasmozytischen MW-Zellen in die Lunge eindringen und Ansammlungen oder Pleuraergüsse (Flüssigkeit im Brustkorb) erzeugen. Beteiligung der Nieren und Läsionen der Knochen sind eher selten. Gelegentlich haben Patienten einen Hautausschlag oder Nesselsucht, und in seltenen Fällen können die lymphoplasmozytischen Zellen in die Haut eindringen. Eine kleine Anzahl von Patienten kann Massen von MW-Zellen in verschiedenen Teilen des Körpers aufweisen, darunter die Extremitäten, die Wirbelsäule, die Brust und die Augenhöhle.

Gängige medizinische Tests für Diagnose und Krankheitsüberwachung

Die körperliche Untersuchung ist der Prozess, bei dem eine medizinische Fachkraft den Körper eines Patienten auf Anzeichen der Krankheit untersucht. Es folgt die Anamneseerhebung, also die Erfassung der vom Patienten bemerkten Symptome sowie Fragen zur aktuellen und früheren Gesundheitsgeschichte des Patienten.

Die Häufigkeit der körperlichen Untersuchungen zur Überwachung der Erkrankung nach der Diagnose hängt vom Krankheitsstatus ab. Patienten mit schwelendem MW, die stabil sind, müssen möglicherweise nicht öfter als ein- oder zweimal pro Jahr einen Hämatologen/Onkologen aufsuchen. Neu erkrankte Patienten oder solche mit fortschreitender Erkrankung werden in kürzeren Abständen, vielleicht einmal alle 2-3 Monate nachuntersucht. Patienten, die sich in Behandlung befinden, können noch häufiger (in einigen Fällen sogar wöchentlich) überwacht werden, da Nebenwirkungen frühzeitig erkannt werden müssen, um effektiv behandelt

werden zu können.

Zur Erstellung einer MW-Diagnose werden verschiedene Tests durchgeführt. Viele dieser Tests werden auch zur Überwachung des Krankheitsstatus vor, während und nach der Behandlung eingesetzt.

Knochenmarkbiopsie – Die Knochenmarkbiopsie (KMB) ist die definitive Untersuchung zur Bestätigung der MW-Diagnose. Während sie für die Diagnose unumgänglich ist, wird sie nur selten für die Überwachung der Krankheit verwendet. Dieser Eingriff kann in einer Arztpraxis oder in einer überwachten Umgebung (z. B. in einem Krankenhaus) unter örtlicher Betäubung oder leichter Sedierung durchgeführt werden. Die Probe wird in der Regel mit einer großkalibrigen Nadel aus dem hinteren Beckenkamm (Rückseite des Hüftknochens) entnommen, in seltenen Fällen auch aus dem Brustbein (Sternum) oder anderen Knochen. Während des Eingriffs kann sowohl eine flüssige Knochenmarkprobe (Knochenmarkaspiration) als auch eine feste Knochenprobe (Knochenmarkbiopsie) entnommen werden.

Ein Pathologe untersucht die Knochenmarkzellen unter dem Mikroskop und kann zusätzliche Tests mit speziellen Färbungen, Durchflusszytometrie, Techniken der Polymerase-Kettenreaktion, Genomsequenzierung oder FISH-Analyse anfordern, um die Art der vorhandenen Krebszellen genauer zu bestimmen. Bei MW wird der Pathologe eine erhöhte Menge an lymphoplasmotischen Zellen (die sowohl Merkmale von Lymphozyten als auch von Plasmazellen aufweisen) feststellen und die Menge der Infiltration dieser Zellen in das Knochenmark abschätzen. Der Pathologe wird auch das Knochenmark untersuchen, um festzustellen, wie gesund es ist und ob es in der Lage zu sein scheint, ausreichende Mengen normaler Blutzellen zu bilden.

Auch bei einer leichten Sedierung kann der Patient während des Eingriffs ein kurzes Unbehagen verspüren und nach dem Abklingen des Betäubungsmittels Schmerzen im Biopsiebereich haben. Die meisten Patienten können nach dem Eingriff nach Hause gehen.

Eines der wichtigsten Mittel zur Beurteilung des Krankheitsstatus eines MW-Patienten sind regelmäßige Blutuntersuchungen. Zu den gebräuchlichsten Testsätzen gehören das große Blutbild, das komplette Stoffwechselprofil und die Immunglobuline. Andere unten aufgeführte Untersuchungen können nach Bedarf hinzugefügt werden.

Großes Blutbild – Mit diesem Test wird die Anzahl und der Prozentsatz der weißen Blutkörperchen, roten Blutkörperchen und Blutplättchen im Blut gemessen. Zudem liefert er weitere nützliche Informationen über die Struktur dieser Zellen. Dieser Test bestimmt auch die Menge an Hämoglobin im Blut. Hämoglobin ist ein Molekül in den roten Blutkörperchen, das für den Sauerstofftransport im Körper verantwortlich ist. Bei MW-Patienten können die Zahl der roten Blutkörperchen und das Hämoglobin niedriger als normal sein, was zu einer Anämie führt. Dies ist eine der häufigsten Erkrankungen, die bei MW-Patienten auftreten und häufig eine Behandlung notwendig machen.

Komplettes Stoffwechsel-Profil – Dieser Test liefert ein Gesamtbild des chemischen Gleichgewichts und des Stoffwechsels in Ihrem Körper. Mit diesem Test werden im Blut die Werte von Albumin, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kalzium, Kohlendioxid, Chlorid, Kreatinin, Glukose, Kalium, Natrium, Gesamtbilirubin, Gesamtprotein und Leberenzymen (Alanin-Aminotransferase, alkalische Phosphatase und Aspartat-Aminotransferase) gemessen.

Immunglobuline – Dabei handelt es sich um Antikörper (Proteine), die vom Körper produziert werden, um Infektionen zu bekämpfen. Monoklonales Immunglobulin M (IgM) wird von den MW-Krebszellen in exzessiven Mengen produziert und muss im Serum vorhanden sein, um zusammen mit den Ergebnissen der Knochenmarkbiopsie eine MW-Diagnose stellen zu können. IgM ist auch einer der am häufigsten verwendeten

Marker zur Verfolgung der Krankheit. Die anderen Immunglobuline, wie IgG und IgA, sind bei MW-Patienten häufig niedriger als normal, was zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen kann. Zu den Immunglobulin-Untersuchungen gehören die quantitative Bestimmung der Immunglobuline im Serum, die Serumproteinelektrophorese (SPEP) und die Serum-Immundefixationselektrophorese (SIFE).

Bildgebende Untersuchungen – Computertomografien (CT) des Brustkorbs, des Bauchraums und des Beckens, vorzugsweise mit Kontrastmittel, sind ein wesentlicher Bestandteil der diagnostischen Abklärung von MW, insbesondere wenn Patienten vergrößerte Lymphknoten oder eine vergrößerte Milz haben oder wenn der Verdacht besteht, dass MW-Zellen andere Teile des Körpers befallen haben. Röntgenuntersuchungen, MRT, Ultraschall und PET-Scans können unter bestimmten klinischen Bedingungen hilfreich sein.

Untersuchungen bei geweiteten Pupillen – Diese Untersuchungen werden vorgeschlagen, wenn der IgM-Wert gleich oder größer als 3.000 mg/dl ist oder wenn eine Hyperviskosität (übermäßige Verdickung des Blutes) vermutet wird. Es ist vorzuziehen, die Untersuchung von einem Augenarzt durchführen zu lassen, der sich mit MW und seinen Auswirkungen auf das Auge auskennt.

Behandlungen und Nebenwirkungen

MW-Patienten sollten aufgrund von auftretenden Symptomen behandelt werden, nicht allein auf Grundlage von Bluttestergebnissen. Dies gilt nicht nur für die Betrachtung der Erstbehandlung (Frontline), sondern auch für die Behandlung nach einem Rezidiv. Viele Therapien haben toxische Nebenwirkungen und die Behandlung von Patienten, die noch keine Symptome haben, kann sich möglicherweise negativ auf ihre Lebensqualität und Gesundheit auswirken.

Ibrutinib allein und in Kombination mit Rituximab ist von der US-Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) und der Europäischen Arzneimittelbehörde für die Behandlung von MW zugelassen. Vor diesen Zulassungen waren die meisten MW-Behandlungen für die verwandten Krebsarten follikuläres Lymphom, chronische lymphatische Leukämie und multiples Myelom zugelassen. Nachdem in klinischen Studien der Phasen 1 und 2 festgestellt wurde, dass diese Behandlungen ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweisen und bei MW-Patienten wirksam sind, wurden sie für die zulassungsüberschreitende Anwendung („Off-Label“) bei MW verschrieben. Das Verfahren der „off label“-Verschreibung ist auch heute noch in Gebrauch und gültig.

Es gibt keine Standard-Therapie zur Behandlung von MW. Für MW-Patienten stehen viele Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, deren umfassende Erörterung den Rahmen dieses Merkblatts sprengen würde. Weitere Informationen zu diesen therapeutischen Möglichkeiten finden Sie in den Leitfäden zu den Behandlungsoptionen und in den Merkblättern zu spezifischen Behandlungen auf der IWMF-Website unter [IWMF & Affiliate Publications](#). Die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten können eines oder mehrere der folgenden Verfahren 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;

Chirurgische oder andere Verfahren, einschließlich Splenektomie (chirurgische Entfernung der Milz), Plasmapherese zur vorübergehenden Entfernung von IgM aus dem Serum (insbesondere bei Vorliegen einer Hyperviskosität), gezielte Bestrahlung zur Verkleinerung von Lymphknoten oder MW-Zellmassen und Stammzelltransplantation.

Neuere gezielte, noch getestete Therapien (einschließlich des BCL2-Inhibitors Venetoclax und der BTK-Inhibitoren der zweiten Generation (Acalabrutinib, Zanubrutinib und Tirabrutinib) sowie Kombinationen dieser Medikamente mit älteren Behandlungen werden zu den Behandlungsoptionen hinzugefügt. Unterstützende Therapien wie Transfusionen oder Wachstumsfaktoren zur Ankurbelung der Produktion von roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und Blutplättchen können während der Behandlung von MW erforderlich sein.

Wenn eine Behandlung in Erwägung gezogen wird, kann ein MW-Patient das medizinische Team bitten, MW-Experten in einem großen medizinischen Zentrum zu konsultieren, um eine zweite Meinung über die Notwendigkeit einer Behandlung und die verschiedenen verfügbaren Behandlungsoptionen einzuholen. Dies kann sehr hilfreich sein, da nur wenige Gesundheitsdienstleister viel Erfahrung mit einer seltenen Krankheit wie MW haben. In einer aktuellen Studie der Mayo Clinic wurde gezeigt, dass bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn MW-Patienten von medizinischen Teams in Einrichtungen behandelt werden, die ein größeres Patientenaufkommen haben.

Viele der älteren, etablierten Behandlungen sind noch immer geeignet für MW-Patienten. Während neuere Medikamente, die auf die B-Zell-Signalwege abzielen, einen bedeutenden Behandlungsfortschritt darstellen, bieten auch sie keine Heilung von MW. Zudem sprechen nicht alle Patienten darauf an oder können ihre Nebenwirkungen vertragen.

Die Behandlung kann in der Regel ambulant oder zu Hause durchgeführt werden und kann oral, durch intramuskuläre oder subkutane Injektion oder durch intravenöse Therapie erfolgen. Bei einigen Behandlungen müssen bestimmte Medikamente am Tag vor oder am Tag der Behandlung eingenommen werden, um die damit verbundenen Nebenwirkungen zu minimieren. Traditionell wird die Behandlung in Zyklen durchgeführt, die je nach gewähltem Therapieverlauf mehrere Wochen bis Monate dauern können. Es ist nicht ungewöhnlich zwischen 2 Therapiephasen eine einwöchige oder einmonatige Pause anzusetzen, bevor die Behandlung wieder aufgenommen wird. Einige der neueren oralen Therapien wie Ibrutinib erfordern stattdessen eine tägliche Dosierung.

Ein Rückfall oder ein Rezidiv nach der Behandlung tritt auf, wenn die Laborwerte und die körperlichen Anzeichen und Symptome beginnen, sich tendenziell zu verschlechtern. Diese Anzeichen und Symptome können denen, die zur Erstbehandlung führten, sehr ähnlich sein. An diesem Punkt sind die Patienten und ihr medizinisches Team mit der Wahl der nächsten geeigneten Vorgehensweise konfrontiert, sei es eine weiterhin regelmäßige Überwachung oder eine erneute Behandlung.

Der Schweregrad der Symptome, der allgemeine Gesundheitszustand, die Lebensqualität und die Eignung für eine zukünftige Stammzelltransplantation spielen bei der Entscheidung, wann eine erneute Behandlung begonnen werden soll, eine Rolle. Die Frage lautet: Welche Behandlung ist die Beste? Im Allgemeinen, wenn ein Patient gute Ergebnisse mit einer früheren Therapie gezeigt hat und diese zu einem deutlichen symptomfreien Zeitraum (2 Jahre oder mehr) geführt hat, kann eine Wiederholung der Behandlung mit der gleichen Therapie angebracht sein. Wenn eine vorherige Therapie nicht sehr wirksam war oder die Ansprechdauer kurz war, ist eine andere Art der Therapie angezeigt.

Die IWMF ermutigt Patienten auch, die Teilnahme an klinischen Studien zu erwägen, wenn sie über eine Behandlung nachdenken. Informationen zu aktuell verfügbaren klinischen Studien können auf der Website

www.clinicaltrials.gov der US-Regierung abgerufen werden.

Bei den meisten Behandlungen gegen MW treten Nebenwirkungen auf, die einen oder mehrere der folgenden Punkte umfassen können: Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, niedrige Blutwerte, Haarausfall, Müdigkeit, Infusionsreaktionen, erhöhtes Infektionsrisiko und Neuropathie.

Patienten, die sich in Behandlung befinden, sollten nach schriftlichen Informationen über mögliche Nebenwirkungen und den Umgang mit ihnen fragen. Es gibt unterstützende Therapien, die helfen, viele dieser Nebenwirkungen zu lindern. Patienten sollten mit ihrem medizinischen Betreuungsteam alle auftretenden Veränderungen der Symptome oder mögliche Nebenwirkungen besprechen, auch wenn sie nicht sicher sind, dass diese mit der Behandlung zusammenhängen.

Jüngste Entwicklungen

Die Forschung zur MW-Genetik machte 2011 mit der Entdeckung einer einzigen Mutation im Gen MYD88, die mit einer Häufigkeit von 90 % oder mehr bei MW-Patienten auftritt, einen großen Fortschritt. Dies war das erste Mal, dass das gesamte Genom bzw. der komplette DNA-Satz von Patienten mit MW sequenziert wurde. Dabei sollte festgestellt werden, welche Gene in den Krebszellen dieser Patienten, aber nicht in ihren normalen Zellen, vorhanden waren. In derselben Studie wurde auch berichtet, dass die MYD88-Mutation, die als MYD88 L265P bezeichnet wird, bei den meisten anderen Lymphomarten oder beim Multiplen Myelom nicht annähernd so häufig vorkommt. Spätere Studien von MW-Forschern auf der ganzen Welt haben diese Ergebnisse bestätigt.

Die Forscher untersuchen weiterhin die Auswirkungen der Mutation auf komplexe nachgeschaltete zelluläre Signalwege und wie diese Signalwege das Wachstum und die Vermehrung von MW-Zellen möglicherweise fördern. Aktuelle Richtlinien empfehlen AS-PCR-Tests auf das Vorhandensein von MYD88 L265P in den Knochenmarkszellen von Patienten, bei denen MW vermutet wird. Sie bezeichnen den Test als wesentlich für die Diagnose von MW. Wo das Vorhandensein der Mutation hilft, die Diagnose zu bestätigen, kann das Fehlen einer Mutation in MYD88 (Wildtyp MYD88 genannt) das Ansprechen auf eine BTK-Inhibitor-Therapie bei MW-Patienten negativ beeinflussen.

Mehrere andere genetische Mutationen scheinen bei MW-Patienten recht häufig aufzutreten, wenn auch nicht in dem Ausmaß wie die Mutation MYD88 L265P. Eine solche Gruppe von Mutationen tritt im Gen CXCR4 mit einer Häufigkeit von etwa 30-40 % auf. Studien haben gezeigt, dass Mutationen auf diesem Gen einen Einfluss auf das klinische Bild von MW haben und das Ansprechen auf eine Ibrutinib-Therapie negativ beeinflussen. Noch ist es in der klinischen Praxis technisch schwierig, die zahlreichen möglichen CXCR4-Mutationen zuverlässig nachzuweisen, es laufen aber Studien zur Verfeinerung und Standardisierung der Nachweisverfahren.

Die IWMF hat eine wichtige Rolle bei der Finanzierung dieser jüngsten genetischen Studien gespielt und beabsichtigt, ihre Rolle in der Forschung in naher Zukunft zu verstärken. Seit ihrer Gründung im Jahr 1998 hat die IWMF über 18 Millionen US-Dollar für die Forschung aufgebracht und gute Beziehungen zu vielen Institutionen weltweit aufgebaut. Alle potenziellen IWMF-geförderten Forschungsprojekte werden von einem unabhängigen Ausschuss geprüft, zu dem auch Mitglieder unseres renommierten Wissenschaftsausschusses SAC, Scientific Advisory Committee) gehören, der von Stephen M. Ansell, MD, PhD, von der Mayo Clinic und Steven P. Treon, MD, PhD, vom Dana-Farber Cancer Institute geleitet wird. Dieser Ausschuss gibt den Forschern Feedback und empfiehlt dem IWMF-Kuratorium die vielversprechendsten Forschungsprojekte zur Finanzierung.

2014 beschloss die Stiftung, dass es an der Zeit war, ihre Forschungsstrategie zu aktualisieren und viele der wichtigsten Akteure in der MW-Forschungsgemeinschaft zur Mitarbeit zu gewinnen. Zu diesem Zweck hat die IWMF in Zusammenarbeit mit der Leukemia & Lymphoma Society (LLS) im Mai 2015 ein Strategieplanungsmeeting veranstaltet. Im Rahmen des Strategieplanungsmeetings, an dem eine Reihe von MW-Forschern teilnahmen, wurden die wichtigsten Schwerpunktbereiche, in denen konzentrierte Forschungsarbeit erforderlich ist, ermittelt. Die fortgesetzte Arbeit des Strategieplanungsmeetings hat die folgenden aktuellen Hauptschwerpunkte ergeben:

- **Genomik und Epigenomik** – Die genetische Grundlage für die Erkrankung ohne MYD88-Mutation (auch Wildtyp genannt) ist nach wie vor unbekannt, und eine wichtige Priorität sollte der Einsatz von verbesserten genetischen Sequenzierungstechniken im Labor sein, um diese Grundlage zu identifizieren. Das Epigenom besteht aus chemischen Verbindungen und Proteinen, die sich an die DNA anlagern und Gene ein- oder ausschalten können, wodurch die Produktion von Proteinen in Zellen gesteuert wird. Das Epigenom wurde bei anderen B-Zell-Malignomen ausführlich untersucht. Eine umfassende Analyse des Epigenoms von MW-Zellen, deren MYD88- und CXCR4-Status bekannt ist, wird Einblicke in potenzielle therapeutische Ziele liefern.
- **Signalwege** – Es sind Studien erforderlich, um Signalwege und nachgeschaltete Proteine zu identifizieren, die mit mutiertem MYD88 und mutiertem CXCR4 assoziiert sind, um zukünftige MW-Behandlungen voranzutreiben;
- **Immuntherapie** – Der Mechanismus, durch den das eigene Immunsystem eines MW-Patienten so manipuliert oder getriggert werden kann, dass es die MW-Zellen erkennt und anschließend angreift, ist weiter unbekannt. Forschung zum Verständnis der Biologie der Immunantwort bei MW ist von entscheidender Bedeutung;
- **Knochenmark/Tumor-Mikroumgebung** – Die Rolle des Knochenmarks und der Mikroumgebung des Tumors (die „Nachbarschaft“ der MW-Zellen) bei der Unterstützung des Wachstums bösartiger Zellen bei MW muss gezielt erforscht werden. Es sind Studien erforderlich, um die Komponenten der Mikroumgebung sowie ihren Beitrag zum Fortschreiten der Krankheit und zur Behandlungsresistenz besser zu charakterisieren;
- **IgM monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (IgM MGUS)** – Während viele Patienten mit der IgM MGUS genannten Vorstufenerkrankung MYD88-Mutationen aufweisen, kann das alleinige Vorhandensein von MYD88-Mutationen in Anbetracht der Erkenntnisse aus Tiermodellen der Krankheit kaum die Progression zu MW erklären. Ein Verständnis der genetischen und anderen Veränderungen, die während der Progression zum schwelenden („smoldering“) und dann zum aktiven MW auftreten, kann dazu beitragen, Patienten mit einem Risiko für eine Progression sowie Behandlungen zu identifizieren, die eine Progression verhindern oder unterdrücken können.

Seit 2015 und bis heute wurde jährlich eine IWMF-Anfrage zur Einreichung von Vorschlägen unter den Richtlinien der Forschungs-Roadmap an fast 300 Forscher gestellt, und eine Reihe von wichtigen und vielversprechenden Vorschlägen wurde finanziert.

Überleben

Fortschritte in der Behandlung von MW haben zu einer verbesserten Lebenserwartung für Menschen geführt, die mit dieser Krankheit leben. Einige Patienten zeigen ein längeres Ansprechen auf die Behandlung, während andere die Krankheit mit fortlaufenden Therapien in den Griff bekommen. Ein längeres Leben mit MW bringt neue Herausforderungen mit sich ... die Bewältigung langfristiger behandlungsbedingter Nebenwirkungen (Müdigkeit, erhöhtes Infektionsrisiko, Neuropathie, Chemo-Gehirn usw.) sowie die Bewältigung emotionaler, sozialer, beruflicher und finanzieller Probleme, die fortbestehen können.

Die Maximierung der Lebensqualität während der gesamten MW-Erkrankung ist der Schlüssel zum allgemeinen Wohlbefinden und erfordert die aktive Beteiligung des MW-Patienten/Pflegepersonals und des medizinischen Personals. Wesentliche Zielbereiche können eine gesunde Lebensweise (Ernährung, körperliche Aktivität, Entspannung usw.), ein Unterstützungssystem, Beratung, Schmerzmanagement und die Nutzung finanzieller/beruflicher Ressourcen sein. Im Idealfall ist es das Ziel, dass jeder Patient mit MW im Rahmen seiner damit verbundenen einzigartigen Situation nicht nur überlebt, sondern gut lebt.

Über die IWMF

Die International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) ist eine von Patienten gegründete und von ehrenamtlichen Helfern geführte, gemeinnützige Einrichtung (501(c)(3) Organisation), die von der Vision „Eine Welt ohne WM“ und dem Auftrag, „alle von MW Betroffenen zu unterstützen und aufzuklären und gleichzeitig die Suche nach einer Heilung voranzutreiben“ geleitet wird.

Die IWMF und ihre internationalen Partner bieten eine Vielzahl von Dienstleistungen für Patienten und ihre Betreuer an und helfen, die Krankheit zu verstehen und zu bewältigen. Dazu gehören ein Netzwerk von Selbsthilfegruppen, unsere Internetgruppen-Diskussionsforen, sowie LIFELINE, unsere von ehrenamtlichen Ansprechpartnern moderierte Verbindung per Telefon und E-Mail und unsere vierteljährlich erscheinende Zeitschrift *IWMF Torch*.

Wir bieten Informationspakete (Info Paks) für Patienten und für medizinisches Fachpersonal an, die gut verständliche Informationen über MW und über die Mitgliedschaft in der IWMF enthalten. Die Info Paks sind kostenlos erhältlich und stehen neben Englisch in mehreren Sprachen zur Verfügung. Sie können sofort von unserer Website heruntergeladen oder auf Anfrage über unsere Website oder über unser Büro verschickt werden.

Wir ermutigen MW-Patienten und Betreuer, an unserem jährlichen Bildungsforum teilzunehmen, das eine einzigartige Gelegenheit bietet, sich über die neuesten Forschungsergebnisse und Behandlungsmethoden bei MW zu informieren. Es ist auch eine gute Möglichkeit, um sich mit anderen Patienten zu vernetzen. Das Bildungsforum findet jeden Frühling in üblicherweise wechselnden verschiedenen Regionen der USA statt. Mehrere unserer Partner veranstalten auch regelmäßige landesspezifische Bildungsforen.

Weitere Informationen über die Waldenström-Makroglobulinämie (MW) und diese und andere von der IWMF angebotenen Dienstleistungen finden Sie auf unserer Website www.iwmf.com. Unsere internationalen Partner und ihre Websites/Kontaktinformationen finden Sie unter www.iwmf.com/about-us/international-affiliates.

Die IWMF ist zur Fortsetzung ihres Auftrags auf Spenden angewiesen, und wir freuen uns über Ihre Unterstützung. Die Stiftung führt 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.

Danksagung

Die IMWF dankt Jorge J. Castillo, MD, vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Massachusetts (USA) für seine medizinische Überprüfung dieser Veröffentlichung.

Finanzierung durch eine uneingeschränkte Forschungszuwendung von Pharmacyclics, ein AbbVie Unternehmen, und Janssen Biotech, Inc.



Die hier dargestellten Informationen sollen lediglich informieren. 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 The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation Januar 2021