

# Morbus Waldenström

Einfacher Leitfaden zu  
Ihrem Knochenmark



International Waldenström's  
Macroglobulinemia Foundation



## **Einfacher Leitfaden zu Knochenmark und Morbus Waldenström**

### **Das Leitbild der IWMMF**

*Eine Welt ohne MW (Morbus Waldenström)*

### **Die Mission der IWMMF**

*Unterstützung und Information der von Morbus Waldenström (MW) Betroffenen und Förderung der Suche nach einem Heilmittel*

Veröffentlicht von der International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMMF)

Diese Informationen werden Ihnen von der IWMMF kostenlos zur Verfügung gestellt. Bitte treten Sie der IWMMF bei und/oder unterstützen Sie sie, damit wir Ihnen weiterhin Infomaterial wie dieses zur Verfügung stellen und die Forschung nach besseren Therapien und einem Heilmittel für Morbus Waldenström fördern können. Sie können uns auf unserer Website, <https://iwmmf.com/>, unterstützen und/oder abonnieren oder Ihren Beitrag an Folgende Adresse senden: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328, USA.

Die IWMMF ist ein nach 501(c)(3) steuerbefreiter gemeinnütziger Verband, Fed ID #54-1784426.

Copyright© IWMMF, Juni 2022

# VORWORT

Die Ausgabe 2022 des *Einfachen Leitfadens zu Knochenmark und Morbus Waldenström* wird von der 1994 durch Arnold Smokler gegründeten gemeinnützigen International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) herausgegeben. Die IWMF wurde dazu gegründet, der Gemeinschaft der Waldenström Makroglobulinämie-Patienten und Personen, die sich für diese Erkrankung interessieren, Unterstützung und Ermutigung zu bieten, Informationen und pädagogische Programme bereitzustellen, die den Belangen der Patienten gewidmet sind sowie die Forschung zu unterstützen und zu fördern, um bessere Behandlungen und schlussendlich ein Heilmittel möglich zu machen.

Die IWMF dankt Debra Entin, Glenn Cantor, Tom Hoffmann, Sue Herms und Linda Nelson für das Verfassen und/oder Bearbeiten von *Einfacher Leitfaden zu Knochenmark und Morbus Waldenström*. Die IWMF dankt auch Dr. med. Shayna Sarosiek vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Massachusetts (USA) für ihre medizinische Überprüfung dieser Veröffentlichung von 2022.

Copyright© IWMF Mai 2022

*Die vorliegende Broschüre ist mit Unterstützung durch Pharmacyclics, an AbbVie Company und Janssen Biotech, Inc. entstanden.*



# Einfacher Leitfaden zu Knochenmark und Morbus Waldenström

## Einleitung

### *Morbus Waldenström*

Morbus Waldenström (MW) ist eine seltene, langsam fortschreitende Krebserkrankung, die in der Regel die Lymphknoten, das Knochenmark und die Milz betrifft. Solche Krebsarten werden als Lymphom bezeichnet. MW ist als ein Lymphom namens Non-Hodgkin-Lymphom eingestuft. Das Non-Hodgkin-Lymphom ist keine vereinzelte Erkrankung – es handelt sich dabei um eine Reihe unterschiedlicher Lymphome, die bei einer Art weißem Blutkörperchen beginnen, welches als Lymphozyt bezeichnet wird.

### *Lymphgewebe*

Das Lymphgewebe ist im Körper für die Abwehr von Krankheiten und Infektionen zuständig. Lymphgewebe kommt in vielen Körperbereichen vor, u. a.:

- Lymphknoten – kleine, bohnenförmige Drüsen; manchmal liegen sie in Gruppierungen vor, wie z. B. in den Achselhöhlen, seitlich am Hals, in der Leistengegend, am Bauch und in der Brust.
- Bestimmte Organe, wie Milz, Tonsillen, Adenoide (Rachenmandeln) und Thymus.
- **Knochenmark – das weiche, schwammartige Gewebe im Inneren der meisten Knochen. Hier entstehen neue Blutzellen.** Es gibt drei Hauptarten von Blutzellen:
  - Rote Blutkörperchen (Erythrozyten) transportieren Sauerstoff durch den Körper.
  - Blutplättchen (Thrombozyten) regen die Bildung von Blutgerinnseln an, wodurch Blutungen gestoppt werden und Wunden abheilen.
  - Weiße Blutkörperchen (Leukozyten) unterstützen den Körper bei der Abwehr von Infektionen und manchen Erkrankungen.

MW ist ein Lymphom, das ein ganz bestimmtes weißes Blutkörperchen betrifft: die B-Lymphozyten oder kurz B-Zellen. Der Großteil der weißen Blutkörperchen wird im Knochenmark gebildet – um MW besser verstehen zu können, ist es also nützlich, wenn man weiß, wie das Knochenmark funktioniert.

# Was ist Knochenmark?

## *Aufbau und Funktion*

Das Knochenmark ist das schwamm- und gelartige Material, das den Hohlraum in den Knochen (auch Markraum genannt) ausfüllt. Er ist von einer schützenden harten Außenschicht namens Knochenkompakta bzw.

Substantia compacta umgeben, die wiederum in eine dichte, fibröse Membran namens Periosteum gehüllt ist.

Im Knochenmark befinden sich Stammzellen. Hierbei handelt es sich um unreife Zellen, die sich zu einer Vielzahl verschiedener Zelltypen entwickeln können. Das Knochenmark enthält zwei Arten von Stammzellen:

- **Mesenchymale Stammzellen:** Diese Zellen stellen das Bindegewebe des Körpers her, wie Knorpel, Knochen und Fett.
- **Hämatopoetische Stammzellen:** Sind für die Bildung und Entwicklung aller Blutzellen ständig; dieser Vorgang wird als Hämatopoese bezeichnet.

Jede Art Blutkörperchen, das im Knochenmark hergestellt wird, hat eine bestimmte Lebensdauer. Weiße Blutkörperchen leben zwischen wenigen Stunden bis zu Tagen, Blutplättchen etwa zehn Tage und rote Blutkörperchen etwa 120 Tage. Diese Zellen müssen im Laufe des Lebens immer wieder vom Knochenmark ersetzt werden. Darüber hinaus reagiert das Knochenmark auf die sich verändernden Anforderungen des Körpers. Bei einer Infektion zum Beispiel erhöht sich die Produktion weißer Blutkörperchen, braucht der Körper mehr Sauerstoff, werden mehr rote Blutkörperchen gebildet, und im Falle einer Blutung entstehen mehr Blutplättchen.

## *Arten von Knochenmark*

Es gibt zwei Arten von Knochenmark im Körper: rotes und gelbes Mark. Bei der Geburt ist das Knochenmark rot. Dies bleibt bis zum Alter von etwa sieben Jahren so – dann wird es allmählich zum fetthaltigeren gelben Mark. Bei Erwachsenen im mittleren Alter ist etwa die Hälfte des Knochenmarks rot, die andere Hälfte gelb.

Jede Art Knochenmark erfüllt spezifische Funktionen.

- **Rotes Knochenmark**, auch Myeloidgewebe genannt, besteht aus einem hochvaskulären Fasergewebe, das die hämatopoetischen bzw. blutbildenden Stammzellen enthält. Rote Blutkörperchen, Blutplättchen und die Mehrzahl der weißen Blutkörperchen werden im roten

Knochenmark gebildet. Bei Erwachsenen ist die höchste Konzentration an rotem Knochenmark in den Knochen im Rücken (Wirbel), Brustbein (Sternum), Becken (dort werden Knochenmarkbiopsien durchgeführt), den Rippen, dem Schädel und an den Enden der Oberarmknochen (Humerus), Oberschenkelknochen (Femur) und Schienbeinknochen (Tibia) zu finden.

- **Gelbes Knochenmark** ist fetthaltiger und enthält die mesenchymalen Stammzellen, die das Bindegewebe des Körpers bilden. Das gelbe Knochenmark enthält zudem Fette und Nährstoffe, die für die Aufrechterhaltung der richtigen Umgebung für die Funktion des Knochenmarks notwendig sind. Gelbes Knochenmark befindet sich in den Hohlräumen langer Knochen, wie denen der Arme und Beine, und ist in der Regel von einer Schicht rotem Knochenmark umgeben.

### ***Knochenmark-Mikroumgebung***

Würde man sich das rote Knochenmark unter dem Mikroskop näher ansehen, könnte man eine sogenannte Mikroumgebung sehen. Die Mikroumgebung ist die Anordnung von Zellen und Strukturen, mit denen eine Verständigung bzw. ein Signalaustausch zwischen Zellen und Knochenmark möglich ist. Die Mikroumgebung spielt eine wichtige Rolle im Wachstum bösartiger (maligner) und gesunder Zellen. Derzeit wird viel geforscht, um die Rolle der Mikroumgebung bei der Entwicklung und dem Wachstum bösartiger Zellen sowie die Auswirkungen der Mikroumgebung auf das Ansprechen auf die Behandlung besser zu verstehen.

### ***Entwicklung von Blutzellen***

Wenn Sie ein grundlegendes Verständnis der normalen Abläufe der Blutzellentwicklung (siehe unten) haben, verstehen Sie auch besser, was bei MW schief läuft. Hämatopoetische (blutbildende) Stammzellen lassen sich in zwei Hauptarten von Stammzellen unterteilen: myeloisch und lymphoid.

- **Myeloische Stammzellen** entwickeln sich zu einer Reihe verschiedener Blutzellen weiter, wie:
  - Rote Blutkörperchen (Erythrozyten), die ein Protein namens Hämoglobin enthalten, das Sauerstoff in der Lunge aufnimmt und es in den roten Blutkörperchen zu den Zellen transportiert, wo er benötigt wird, wie Gehirn, Herz und Muskeln. Der Hämoglobin-Laborwert wird häufig als Marker für die Anzahl der effektiven roten Blutkörperchen herangezogen, die durch den Körper zirkulieren.
  - Blutplättchen (Thrombozyten) sind für die Bildung von Blutgerinnseln und zum Stoppen von Blutungen unbedingt nötig. Gewebeverletzungen (wie ein Schnitt) lösen in einer Wunde eine erhöhte Blutplättchenaktivität aus.

- Granulozyten sind für den Schutz des Körpers vor Infektionen, insbesondere bakteriellen Infektionen, von wesentlicher Bedeutung. – Zu den Granulozyten zählen drei Arten von weißen Blutzellen: Basophile, Eosinophile und Neutrophile.
- Monozyten sind Zellen, die für die Abwehr verschiedener Infektionen wichtig sind.
- **Lymphoide Stammzellen** entwickeln sich zu verschiedenen weißen Blutkörperchen weiter, die eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen, wie z. B.:
  - Natürliche Killerzellen
  - T-Lymphozyten (T-Zellen)
  - B-Lymphozyten (B-Zellen)
  - Plasmazellen

Normalerweise unterstützen B-Zellen den Körper bei der Immunabwehr, indem sie zu Plasmazellen heranreifen. Die Aufgabe von Plasmazellen ist die Herstellung von Proteinen namens Antikörper – auch Immunglobuline oder Ig. Antikörper unterstützen den Körper dabei, sich vor Krankheiten und Infektionen zu schützen. Es gibt im Wesentlichen fünf Arten von Antikörpern: in der abgekürzten Form IgA, IgD, IgE, IgG und IgM genannt. Obgleich Immunglobulin M (IgM) nicht der am meisten im Körper vorhandene Antikörper ist, ist er der größte aller Antikörper und wird als Makroglobulin bezeichnet.

## Wie beeinflusst MW das Knochenmark?

Die Entwicklung von B-Lymphozyten in Plasmazellen im Knochenmark ist ein normaler Prozess, ein Entwicklungsweg. Bei MW kommt es normalerweise an irgendeinem Punkt im Plasmazellen-Entwicklungsweg zu einer Mutation, und es entsteht eine abnorme MW-Zelle.

Entsteht eine MW-Zelle, dupliziert sie sich und bildet Kopien von sich selbst, auch als Klone bezeichnet. Daher kann der abnorme Klon bei WM alle Zellen dieses Pfads enthalten, einschließlich B-Lymphozyten, lymphoplasmatische Zellen (Zellen, die Merkmale von B-Lymphozyten und Plasmazellen aufweisen) und Plasmazellen. Darüber hinaus können die MW-Zellen eine abnorm große Anzahl an Antikörper-IgM herstellen, so dass sich der IgM-Spiegel im Blut erhöht.

Normalerweise gibt es viele verschiedene Arten von IgM-Antikörpern, die allesamt von einer kleinen Anzahl an Plasmazellen hergestellt werden und jeweils in sehr geringer Anzahl vorliegen. Da MW-Zellen aus einem einzigen Klon entstehen, ist das gesamte von ihnen hergestellte IgM gleich. Große Mengen eines einzigen, identischen Antikörpers werden als „monoklonaler Immunglobulin-Spike“ oder „monoklonaler Spike“ oder kurz „M-Spike“ bezeichnet.

Aufgrund der Größe und des klobigen Aufbaus von IgM kann das Blut bei hohem IgM-Spiegel stark verdicken; dies wird als Hyperviskosität bezeichnet. Dickes bzw. visköses Blut kann nicht so leicht durch den Körper fließen. Dadurch entstehen viele der mit MW verbundenen Symptome, wie starkes Bluten, Sehprobleme, Herz-Kreislauf-Komplikationen und Beschwerden des Nervensystems.

Da sich die abnormen Krebszellen immer wieder multiplizieren und der normale geplante Zelltod nicht eintritt, überwuchern sie das Knochenmark und beeinträchtigen die normale Bildung von Blutzellen (Hämatopoese). Dadurch kann es zu einem Mangel an gesunden Blutzellen im Körper kommen. Infolgedessen kann es sein, dass Ihr Körper nicht ausreichend rote Blutkörperchen herstellt, um Sauerstoff in die Körperorgane zu transportieren. Dies ist auch das häufigste erste Anzeichen von MW: Schwäche und Erschöpfung. Darüber hinaus sind womöglich zu wenig andere Blutzellen im Körper vorhanden, wie Blutplättchen – dann kommt es zu Problemen mit der Blutgerinnung – oder Neutrophile – dann kann der Körper Infektionen nicht mehr so gut abwehren.

### ***Knochenmarkbiopsie***

Da die gesunden Blutzellen, u. a. die Immunzellen, die IgM herstellen, im Knochenmark gebildet werden, muss bei der Ergründung hämatologischer (blutbezogener) Probleme in der Regel hier angesetzt werden. Wenn Bluttests auf ein schlechtes Blutbild (Zytopenien) oder einen hohen Anteil an monoklonalem IgM hinweisen, empfiehlt Ihr Arzt womöglich eine Knochenmarkuntersuchung. **Die Diagnose MW kann nur durch Knochenmarktests bestätigt werden**, da die Symptome von MW denen ähneln können, die von anderen Krankheiten oder Infektionen verursacht werden.

Wenn eine gründliche Untersuchung des Knochenmarks durchgeführt werden soll, werden in der Regel zwei Proben genommen: ein Knochenmarkaspirat und ein Knochenmarkbiopsat. Beim Knochenmarkaspirat handelt es sich um eine flüssige Probe des Knochenmarks, bei der Knochenmarkbiopsie wird ein solides Stück schammigen Teils des Marks entnommen.

Knochenmarkaspiration und -biopsie können ambulant beim Arzt oder im Krankenhaus durchgeführt werden. Beide Verfahren werden zur gleichen Zeit durchgeführt – in der Regel am hinteren Teil des Beckenknochens. Der Bereich wird örtlich betäubt. In manchen Fällen wird ein leichtes Sedativum gegeben. Sobald Haut und Knochen betäubt sind, wird eine Nadel eingeführt, um flüssiges Knochenmark mit einer Spitze zu entnehmen (Aspiration). An der gleichen betäubten Stelle wird dann eine weitere Nadel eingeführt und ein kleines Stück Knochenmark (Biopsat) entnommen.

Nach dem Verfahren wird in der Regel ein Druckverband angelegt, um eine Blutung zu vermeiden. An der Einstichstelle kann es zu einem blauen Fleck, Druckempfindlichkeit oder leichten Schmerzen kommen. Im Allgemeinen können die Patienten noch am Tag der Biopsie ihren gewohnten Tätigkeiten nachgehen.

### ***Knochenmarkuntersuchung und -tests***

Die Knochenmarkbiopsie- und -aspiratproben werden zur Untersuchung durch einen Pathologen, der nach Anomalien sucht, an ein Labor geschickt.

■ **Knochenmarkbiopsie:** Die Knochenmarkbiopsie dient dazu, die Struktur des Knochenmarks, die Anzahl der im Knochenmark vorhandenen Zellen (Zellularität), den Anteil der verschiedenen Zelltypen und den Reifegrad der Zellen zu beurteilen (Differenzierung). Die Probe wird unter einem Mikroskop untersucht.

Bei WM liegt häufig ein Übermaß an B-Lymphozyten, lymphoplasmazytischen Zellen oder Plasmazellen im Knochenmark vor. Bei von dieser Erkrankung Betroffenen ist es üblich, dass ein hyperzelluläres Knochenmark vorliegt (ein Knochenmark mit mehr Zellen, als für das Alter der jeweiligen Person zu erwarten wäre), weil die bösartigen WM-Zellen das Knochenmark füllen. Die Anzahl dieser Zellen wird in der Regel als Prozentsatz der Knochenmarkinfiltration wiedergegeben; hierbei handelt es sich um die Anzahl der malignen Zellen, die der Arzt beim Besprechen der Ergebnisse mit Ihnen nennt.

Die Infiltration des Knochenmarks mit bösartigen Zellen ist jedoch variabel, da die abnormen Zellen nicht gleichmäßig im Knochenmark verteilt sind. Sie neigen zur Klumpenbildung im Knochenmark und werden bei einer spezifischen Biopsie womöglich übersehen. Wenn Sie also mehr als eine Knochenmarkbiopsie durchführen lassen, fallen die Ergebnisse womöglich unterschiedlich aus, da die Biopsate nicht alle an der gleichen Stelle entnommen wurden.

- **Knochenmarkaspirat:** Mit dem Knochenmarkaspirat sollen die Anzahl jedes Zelltyps und die Form der Zellen beurteilt werden (Morphologie). Es kann außerdem für ausführliche genetische Tests herangezogen werden. Es können verschiedene Tests durchgeführt werden:
  - **Zytologie:** Die Aspirationsprobe wird auf einem Objektträger zu einer dünnen Zellschicht verschmiert und untersucht, um eine detaillierte Beurteilung der Knochenmarkszellen durchführen zu können. So kann der Pathologe zudem feststellen, ob noch weitere Knochenmarkerkrankungen vorliegen.
  - **Durchflusszytometrie:** Mit diesem Test soll die Art der Zellen identifiziert werden – wie Plasmazellen, lymphoplasmazytische Marker auf der Zellaußenseite. Anhand dieses Tests können Pathologen feststellen, ob ein Klon abnormer Zellen vorhanden ist.
  - **Karyotypisierung:** Ein Prozess, der durchgeführt wird, um die Größe, Form und Anzahl der Chromosomen zu bestimmen. Chromosomen sind Strukturen in den Zellen des Knochenmarks, die DNA (das Genmaterial des menschlichen Körpers) enthalten. Der Karyotyp gibt generellen Aufschluss über etwaige Chromosomenadditionen oder -deletionen, die stattgefunden haben, sowie über Translokationen (den Austausch von Material zwischen verschiedenen Chromosomen).
  - **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH):** Zu einer tiefgehenden Untersuchung der Chromosomen gehört auch der FISH-Test, mit dem nach spezifischen Chromosomenveränderungen gesucht werden kann, die mit anderen Knochenmarkserkrankungen wie dem multiplen Myelom oder dem follikulären Lymphom im Zusammenhang stehen. Obgleich solche Informationen nicht routinemäßig verwendet werden, um die Behandlung festzulegen oder die Diagnose von WM zu bestätigen, gibt es einige Mutationen, die bei diesen Tests gefunden werden und häufig bei WM auftreten, wie z. B. eine TP53-Mutation und eine Deletion 6q.
  - **Genetische Mutationstests:** Meist werden noch weitere Tests durchgeführt, um spezifische genetische Mutationen zu evaluieren, die bei Personen mit MW häufig vorkommen. Die meisten Menschen mit MW haben eine abnorme (mutierte) Version eines Gens namens MYD88; etwa 40 Prozent der Menschen mit MW haben darüber hinaus eine Mutation des Gens CXCR4; 5 Prozent haben keine Mutation in den beiden Genen. Umfassende Tests auf eine MYD88-Mutation und eine CXCR4-Mutation sollten im Rahmen einer Erstuntersuchung auf WM erfolgen. Für die Entscheidungsfindung bezüglich der Therapieoptionen ist es wichtig zu wissen, ob eine MYD88-Mutation oder eine CXCR4-Mutation vorliegt.

Ausführlichere Informationen über diese und andere Tests finden Sie in der IWMF-Broschüre *Medical Tests* (Medizinische Tests) auf unserer Website auf <https://iwmf.com/publications/>.

Je nach Ergebnis der Knochenmarkbiopsie und -aspiration, der Bluttests, der bildgebenden Untersuchungen, der körperlichen Untersuchung und je nachdem, ob Sie Symptome haben oder nicht, wird die Diagnose MW in einen von zwei Untertypen eingeteilt: symptomatisch, auch aktiver MW genannt, oder asymptomatisch, d. h. ohne Symptome.

Nicht alle Patienten mit der Diagnose MW müssen gleich behandelt werden. Wenn Sie keine Symptome haben, müssen Sie in der Regel auch nicht behandelt werden. Einer von vier Patienten (25 Prozent) hat zum Zeitpunkt der Diagnose keine Symptome. Da es sich bei MW um ein langsam wachsendes Lymphom handelt, haben sie womöglich viele Jahre lang keine Symptome (und müssen auch nicht behandelt werden). Besprechen Sie die Ergebnisse Ihrer Tests mit Ihrem Hämatologen/Onkologen; anhand der Ergebnisse wird ein individueller Behandlungsplan erstellt.

Für ein tiefergehendes Verständnis des Knochenmarks und von Morbus Waldenström gehen Sie zu <https://iwmf.com/publications/> und scrollen Sie nach unten zum Merkblatt **Knochenmark und Morbus Waldenström (Über die Grundlagen hinaus)**.

Das hier präsentierte Material ist ausschließlich für pädagogische Zwecke bestimmt. 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 Juni 2022





## Die Mission der IWMF

*Unterstützung und Bewusstseinsbildung von Personen mit Morbus Waldenström (MW) und Förderung der Forschung nach einem Heilmittel.*

## Das Leitbild der IWMF

*Eine Welt ohne MW (Morbus Waldenström)*

---

Veröffentlicht von der International Waldenström's  
Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Diese Informationen werden Ihnen von der IWMF kostenlos zur Verfügung gestellt. Bitte erwägen Sie, Mitglied zu werden bzw. an die IWMF zu spenden, damit wir weiterhin Materialien wie die vorliegende Broschüre anbieten und die Forschung nach besseren Behandlungsmöglichkeiten und einer Heilung für Morbus Waldenström unterstützen können. Sie können auf unserer Website Mitglied werden bzw. spenden: [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com). Oder Sie schicken Ihren Beitrag postalisch an: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238, USA.



6144 Clark Center Avenue  
Sarasota, FL 34238, USA  
Tel.: 941 927 4963 Fax: 941 927 4467  
[www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)  
E-Mail: [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com)

Die IWMF ist ein nach 501(c)(3) steuerbefreiter gemeinnütziger  
Verband, Fed ID #54-1784426.