

Der Morbus Waldenström (MW) ist ein seltenes, indolentes Lymphom, das in der Regel bei älteren Patienten diagnostiziert wird, mit einem mittleren Alter von etwa 73 Jahren bei der Diagnose. Jüngere Patienten mit MW bilden eine kleinere Untergruppe von Patienten mit dieser bösartigen Erkrankung.

Weniger als 10 % der Patienten mit MW sind jünger als 50 Jahre, und 25 % sind bei der Diagnose jünger als 60 Jahre. Sie sind daher in der Literatur und in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert. Jüngere Patienten haben im Vergleich zu älteren Patienten in der Regel eine bessere Organ- und Funktionsreserve, d. h. sie haben die Fähigkeit, nach Belastungsphasen erfolgreich zu ihrem ursprünglichen physiologischen Zustand zurückzukehren, und können daher eine Therapie besser vertragen. Daher ist der Krankheits- und Behandlungsverlauf des MW bei jüngeren Patienten anders als bei älteren Patienten, die oft eine höhere Rate an Begleiterkrankungen oder anderen gesundheitlichen Problemen aufweisen und aggressivere Behandlungsschemata nicht vertragen.

Neben dem Mangel an Studien, die speziell jüngere Patienten mit MW untersuchten, stammt ein Großteil der verfügbaren Daten vor dem weit verbreiteten Einsatz von Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitoren, wodurch Schlussfolgerungen eingeschränkt werden, die in diesem modernen Behandlungszeitalter gezogen werden können.

In diesem Informationsblatt fassen wir die aktuellen Daten und relevanten Informationen in Bezug auf jüngere Patienten mit MW zusammen. Die Altersgrenze bei den meisten Studien, die jüngere Patienten mit MW definieren, liegt bei 50 Jahren, obwohl dies eine willkürliche Definition ist. (Nelson et al. 2013; Kyle et al. 2012). Für den Zweck dieses Informationsblatts werden wir diese Definition verwenden, sofern nicht anders angegeben.

EPIDEMIOLOGIE DES MW

- MW ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa drei pro einer Million Menschen pro Jahr, wobei in den Vereinigten Staaten jedes Jahr 1.400 neue Fälle diagnostiziert werden.
- Etwa 60 % der Patienten sind männlich.
- MW kommt in der Bevölkerung europäischer Herkunft viel häufiger vor als in anderen Gruppen. Insbesondere bei Personen afrikanischer Herkunft, die etwa 5 % der Fälle ausmachen, und bei Personen, die selber oder deren Familien aus Mexiko stammen, ist die Erkrankung selten.
- Bei Familienmitgliedern ersten Grades von Patienten mit MW ist die Häufigkeit, an MW zu erkranken, höher als erwartet, obwohl das absolute Risiko gering ist. In einer großen

Datenbank war die Diagnose von MW bei Verwandten ersten Grades 15,8-mal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung.

KLINISCHES BILD BEI JÜNGEREN MW-PATIENTEN

- In einer Studie mit jüngeren MW-Patienten (unter 55 Jahren) waren die meisten Patienten (70 %) bei der Vorstellung asymptomatisch. (Varettoni et al. 2020)
- Jüngere Patienten mit MW, die zum Zeitpunkt der Diagnose symptomatisch waren, wiesen jedoch im Vergleich zu älteren Patienten häufiger vergrößerte Lymphknoten (Lymphadenopathie), eine vergrößerte Milz (Splenomegalie), Symptome von erhöhter Blutdicke (Hyperviskosität) und einen erhöhten Serum-IgM-Spiegel auf. Es ist möglich, dass jüngere Patienten aufgrund ihrer besseren Organ- und Funktionsreserven besser in der Lage sind, die physiologischen Belastungen einer frühen Erkrankung zu kompensieren, so dass bei ihnen später fortgeschrittenere Merkmalen auftreten. (Piccirillo et al. 2008)
- Der Anteil des schwelenden (asymptomatischen) MW, die mediane Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der Erstlinientherapie und der altersbereinigte IPSSMW-Score (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren bei älteren (über 65 Jahre) und jüngeren (unter 50 Jahre) Patienten mit MW ähnlich. (Chohan et al. 2023) Der IPSSMW ist ein Prognoseinstrument zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit MW und berücksichtigt mehrere klinische und labortechnische Faktoren wie Alter, Hämoglobinspiegel, Thrombozytenzahl, Beta-2-Mikroglobulinspiegel und monoklonale Proteinkonzentration im Serum. (Morel et al. 2009)
- Bei Patienten mit einer dokumentierten Familienanamnese lag die Inzidenz der familiären MW bei jüngeren Patienten (unter 50 Jahren) bei 13 %, was statistisch gesehen ähnlich ist wie die Inzidenz von 9 % bei älteren Patienten (über 65 Jahre). (Chohan et al. 2023)
- Bei der Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung bzw. des Risikos wiesen die meisten jüngeren Patienten bei Anwendung des überarbeiteten IPSSMW-Scores ein sehr geringes oder geringes Sterberisiko (92 %) auf, und ein kleinerer Anteil hatte ein mittleres Risiko (8 %). (Varettoni et al. 2020) Der überarbeitete IPSSMW-Score berücksichtigt Alter, Beta-2-Mikroglobulin-, LDH- und Albuminwerte. (Kastritis et al. 2019)
- Die Prävalenz der MYD88-L265P-Mutation (90 %) und der CXCR4-Mutationen (44 %) bei jüngeren Patienten entsprach der erwarteten Prävalenz bei dieser Erkrankung und unterschied sich nicht von der Prävalenz bei älteren Patienten. (Babwah et al. 2019; Chohan et al. 2023)

PROGNOSE BEI JÜNGEREN MW-PATIENTEN

- Insgesamt gibt es nur sehr wenige Studien, in denen die Ergebnisse für jüngere Patienten mit MW untersucht wurden, und die verfügbaren Daten sind verwirrend, da die Überlebensrate aufgrund der Einbeziehung von Patienten mit schwelendem MW möglicherweise überschätzt wird. (Pophali et al. 2019)
- Das geschätzte Überleben von jüngeren Patienten mit MW ist wesentlich länger als das von älteren Patienten. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigem symptomatischem MW zeigte eine Studie, dass zehn Jahre nach der Erstlinienbehandlung 86 % der Patienten unter 45 Jahre und 74 % der Patienten unter 50 Jahre noch lebten, verglichen mit 31 % der älteren Patienten (über 65 Jahre). Insgesamt haben jüngere MW-Patienten mit einer Chemoimmuntherapie-Behandlung eine ausgezeichnete Prognose (weniger als 2 % der Patienten wurden in dieser Studie mit BTK-Inhibitoren behandelt). (Babwah et al. 2019) (Chohan et al. 2023)
- Jüngere Patienten mit MW (unter 50 Jahre) hatten ein deutlich längeres Gesamtüberleben (OS) als ältere Patienten (über 65 Jahre), was wahrscheinlich mit einer besseren Funktionsreserve und weniger Begleiterkrankungen zusammenhängt. (Piccirillo et al. 2008) Während jedoch nur die Hälfte der Todesfälle in der Gruppe der älteren MW-Patienten auf MW zurückzuführen war, waren mehr als 90 % der Todesfälle bei den jüngeren Patienten MW-bedingt. (Chohan et al. 2023)

BEHANDLUNGSBEGINN BEI JÜNGEREN MW-PATIENTEN

- Die Mehrheit der jüngeren Patienten mit MW (unter 45 Jahre) benötigte zum Zeitpunkt der Diagnose keine Behandlung, musste aber im Median 2,5 Jahre nach der Diagnose mit der Behandlung beginnen. (Babwah et al. 2019)

EINZIGARTIGE BEHANDLUNGSERWÄGUNGEN FÜR JÜNGERE MW-PATIENTEN

- Trotz der unterschiedlichen Ergebnisse ist die optimale Behandlungsstrategie für jüngere Patienten noch nicht genau definiert.
- Bei jüngeren Patienten, die eine längere Lebenserwartung haben, ist es wichtig, eine langfristige Behandlungsstrategie in Betracht zu ziehen, um die behandlungsfreien Intervalle zu maximieren und gleichzeitig das Risiko anhaltender oder später Nebenwirkungen der Therapie zu minimieren. Der einfachste Weg zum Erreichen dieser Ziele besteht darin, die Behandlung nur dann durchzuführen, wenn diese absolut notwendig ist (und die

Behandlungen so weit wie möglich auseinander zu halten/zu verschieben). Die Behandlung von MW bei jüngeren Patienten ist ein Marathonlauf, kein Sprint.

- Die Tiefe des mit der Behandlung erreichten Ansprechens scheint mit einem verbesserten Überleben zu korrelieren. (Perera et al. 2021) Während ältere Patienten bei einer höheren Rate an Begleiterkrankungen aggressivere Therapien möglicherweise nicht vertragen (die mit einem höheren Anteil an stärkeren Reaktionen einhergehen), könnten jüngere Patienten den größten Nutzen daraus ziehen. Es gibt noch keine Studien, die diesen Ansatz untersuchen, und jüngere Patienten müssen eng mit ihren Ärzten zusammenarbeiten, um die für sie beste Behandlungsstrategie festzulegen.
- Jüngere Patienten kommen eher für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage, und diese Behandlung darf nicht automatisch ausgeschlossen werden. Die Vorbereitung ist wichtig, und die Entnahme von Stammzellen muss in einem frühen Stadium des Krankheitsverlaufs Teil des Behandlungsplans sein. Mit neuen und besseren Therapien wird die Stammzelltransplantation immer weniger relevant, es ist jedoch besser, mit einer Stammzellensammlung darauf vorbereitet zu sein, als im Bedarfsfall nicht über diese Option zu verfügen.
- Bei einer derart einzigartigen Gruppe von Patienten mit einer seltenen Erkrankung müssen jüngere Patienten mit MW bei der Behandlung ihrer Erkrankung immer das Einholen einer Expertenmeinung in Betracht ziehen.

LEBEN MIT MW

- Ein MW-Patient zu sein bedeutet, mit dieser Erkrankung zu leben und mit ihr zurechtzukommen. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben jüngere Patienten mit MW in der Regel andere Prioritäten in ihrem Leben als ältere Patienten, z. B. Arbeit und berufliche Laufbahn, familiäre Anforderungen und jüngere Kinder/ältere Familienmitglieder, für die sie sorgen müssen, eine weniger stabile finanzielle Situation usw.
- Jeder Patient hat eine einzigartige psychosoziale Situation, die nicht außer Acht gelassen werden darf. Es kann Bedenken geben, wie sich die MW-Diagnose auf den Patienten und seine Familie auswirkt. All diese Ängste und Sorgen sind normal.
- Wenn Sie ein jüngerer Patient sind, kann Ihnen ein Gespräch mit einem Mitglied Ihres Behandlungsteams helfen, mit diesen Ängsten umzugehen, und Ihnen helfen, Unterstützung zu finden, wenn diese verfügbar ist. Wenn Sie sich nach der MW-Diagnose emotional überfordert fühlen, sagen Sie dies Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin. Er oder sie kann Sie mit Betreuungsdiensten in Verbindung bringen und Ihnen auch Behandlungsmöglichkeiten für bestimmte Probleme anbieten oder Sie an eine psychosoziale Fachkraft verweisen.

- Neben Ihrem Behandlungsteam gibt es zahlreiche Selbsthilfegruppen und Organisationen, z. B. die International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IMWF), die Leukemia & Lymphoma Society (LLS), die American Cancer Society und das National Comprehensive Cancer Network (NCCN®), die Ressourcen und Kontakte zu anderen Patienten bereitstellen, die denselben Herausforderungen gegenüberstehen.
- Folgende Punkte sind beim Leben mit MW wichtig:
 - Bleiben Sie aktiv – Studien zeigen, dass es Menschen, die aktiv sind, besser geht als denen, die einen Großteil des Tages im Bett oder im Stuhl verbringen. In einer Studie mit Lymphom-Patienten zeigte sich, dass diejenigen, die mindestens 150 Minuten pro Woche Sport trieben, besser mit der Behandlung zurechtkamen und länger lebten. Jede Aktivität, selbst für fünf Minuten, ist besser als gar keine.
 - Ernähren Sie sich ausgewogen – Eine gesunde Ernährung mit mindestens fünf Portionen Obst und Gemüse pro Tag kann Ihnen helfen, Ihr Gewicht und Ihre Energie zu halten. Die Menge des IgM-Proteins in Ihrem Blut wird nicht durch die Menge des Proteins in Ihrer Ernährung beeinflusst. Es gibt keinen Grund, den Eiweißgehalt in der Ernährung einzuschränken. Es ist nicht bekannt, ob eine bestimmte Ernährung das Risiko eines Fortschreitens des Lymphoms oder eines Nichtansprechens auf die Behandlung verringern kann.
 - Sorgen Sie für genügend Ruhe – Schlafen Sie ausreichend und vermeiden Sie Erschöpfung während des Tages, indem Sie sich zwischen den Aktivitäten ausruhen oder schlafen. Die meisten Erwachsenen brauchen nachts sieben bis neun Stunden Schlaf.
 - Finden Sie eine „neue Normalität“ – Nach der MW-Diagnose haben Sie vielleicht das Gefühl, dass sich Ihr Leben verändert hat, und Gefühle wie Angst, Depression, Wut und Schuldgefühle sind keine Seltenheit. Es ist wichtig, Ihre Gefühle mitzuteilen, um mit der Krebsdiagnose umzugehen. Oft ist es für die Patienten hilfreich, sich mit Verwandten, Freunden oder anderen Patienten auszutauschen, die die gleichen Probleme haben. Es ist außerdem wichtig, dass Sie Ihrem Behandlungsteam mitteilen, wie Sie sich fühlen, vor allem, wenn diese Gefühle für Sie überwältigend sind. Es gibt eine IMWF-Selbsthilfegruppe für jüngere Patienten mit MW. Wenden Sie sich an die IMWF, um weitere Informationen über die Teilnahme an dieser Gruppe zu erhalten.

REFERENZEN

- Babwah, A., J. Gustine, K. Meid, T. Dubeau, L. Xu, G. Yang, Z. R. Hunter, S. P. Treon, and J. J. Castillo. 2019. 'Long survival in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia diagnosed at a young age', *Br J Haematol*, 185: 799-802.

- Castillo, J. J., A. J. Olszewski, S. Kanan, K. Meid, Z. R. Hunter, and S. P. Treon. 2015. 'Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database', *Br J Haematol*, 169: 81-9.
- Chohan, K. L., J. Paludo, N. Vallumsetla, D. Larson, R. L. King, R. He, W. Gonsalves, D. Inwards, T. E. Witzig, A. Swaika, T. Jain, N. Leung, S. Ailawadhi, C. B. Reeder, M. Q. Lacy, S. V. Rajkumar, S. Kumar, R. A. Kyle, M. A. Gertz, S. M. Ansell, and P. Kapoor. 2023. 'Survival trends in young patients with Waldenstrom macroglobulinemia: Over five decades of experience', *Am J Hematol*, 98: 432-39.
- Kastritis, E., P. Morel, A. Duhamel, M. Gavriatopoulou, M. C. Kyrtsonis, E. Durot, A. Symeonidis, K. Laribi, E. Hatjiharissi, L. Ysebaert, A. Vassou, N. Giannakoulas, G. Merlini, P. Repousis, M. Varettoni, E. Michalis, B. Hivert, M. Michail, E. Katodritou, E. Terpos, V. Leblond, and M. A. Dimopoulos. 2019. 'A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia', *Leukemia*, 33: 2654-61.
- Kyle, R. A., J. T. Benson, D. R. Larson, T. M. Therneau, A. Dispenzieri, S. Kumar, L. J. Melton, and S. V. Rajkumar. 2012. 'Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results', *Blood*, 119: 4462-66.
- Morel, P., A. Duhamel, P. Gobbi, M. A. Dimopoulos, M. V. Dhodapkar, J. McCoy, J. Crowley, E. M. Ocio, R. Garcia-Sanz, S. P. Treon, V. Leblond, R. A. Kyle, B. Barlogie, and G. Merlini. 2009. 'International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia', *Blood*, 113: 4163-70.
- Nelson, Sydney , Lawrence H. Boise, Jonathan L. Kaufman, Leonard T Heffner, Nishi N Shah, Mary Jo Lechowicz, Sagar Lonial, and Ajay K. Nooka. 2013. *Changing Epidemiology and Improved Survival In Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia: Review Of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data*.
- Perera, Nirosha D., Jithma P. Abeykoon, Jorge J. Castillo, Joshua Gustine, Marzia Varettoni, Alessandra Tedeschi, Chiara Cavalloni, Anna Maria Frustaci, Matthew J. Maurer, Prashant Kapoor, Thomas Matthew Habermann, Thomas E. Witzig, Robert A. Kyle, Morie A. Gertz, Steven P. Treon, Stephen M. Ansell, and Jonas Paludo. 2021. 'Prognostic impact of depth of response in Waldenström macroglobulinemia patients treated with fixed duration chemoimmunotherapy', *Journal of Clinical Oncology*, 39: 8049-49.
- Piccirillo, J. F., A. Vlahiotis, L. B. Barrett, K. L. Flood, E. L. Spitznagel, and E. W. Steyerberg. 2008. 'The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum', *Crit Rev Oncol Hematol*, 67: 124-32.
- Pophali, P. A., A. Bartley, P. Kapoor, W. I. Gonsalves, A. A. Ashrani, A. L. Marshall, M. A. Siddiqui, R. A. Kyle, and R. S. Go. 2019. 'Prevalence and survival of smoldering Waldenstrom macroglobulinaemia in the United States', *Br J Haematol*, 184: 1014-17.

- Varettoni, M., A. Ferrari, A. M. Frustaci, V. V. Ferretti, R. Rizzi, M. Motta, F. Piazza, M. Merli, G. Benevolo, C. Visco, L. Laurenti, S. Ferrero, M. Gentile, V. Del Fabro, A. Abbadessa, C. Klersy, P. Musto, N. Fabbri, M. Deodato, I. Dogliotti, C. Greco, A. Corbingi, S. Luminari, and L. Arcaini. 2020. 'Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies', *Am J Hematol*, 95: 1473-78.
- Wang, H., Y. Chen, F. Li, K. Delasalle, J. Wang, R. Alexanian, L. Kwak, L. Rustveld, X. L. Du, and M. Wang. 2012. 'Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study', *Cancer*, 118: 3793-800.
- Yin, X., L. Chen, F. Fan, H. Yan, Y. Zhang, Z. Huang, C. Sun, and Y. Hu. 2020. 'Trends in Incidence and Mortality of Waldenstrom Macroglobulinemia: A Population-Based Study', *Front Oncol*, 10: 1712.

DANKSAGUNG

Die IMWF dankt Dr. Jonas Paludo, Assistenzprofessor für Medizin und Onkologie und Mitglied der Krankheitsgruppen Lymphome, Zelltherapie und Stammzelltransplantation an der Mayo Clinic in Rochester, MN, für seine Hauptautorschaft an diesem IMWF-Informationsblatt in Zusammenarbeit mit der IMWF International Young MW Support Group und Michelle Postek, Manager, Information & Support, IMWF Office.

Der Dank der IMWF gilt außerdem den bedeutenden Beiträgen zu unserem Wissen über MW, die von International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWMW) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) veröffentlicht wurden.

ÜBER DIE IWMF

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

Weitere Informationen über die Waldenström Makroglobulinämie sowie die von der IWMF und ihren Partnerorganisationen angebotenen Dienste und Unterstützungen sind auf unserer Website unter www.iwmf.com zu finden.

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

Das hier präsentierte Material ist ausschließlich für Informationszwecke bestimmt. Es ist kein Ersatz für eine fachkundige medizinische Beratung. Patienten sollten die bereitgestellten Informationen nur in vollumfänglicher Absprache mit und unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von MW verwenden. Wir raten Patienten davon ab, die hier enthaltenen Informationen ohne Offenlegung gegenüber ihrem Facharzt zu verwenden.

Das vorliegende Informationsblatt ist mit Unterstützung durch Pharmacyclics, an AbbVie Company und Janssen Biotech, Inc. entstanden.

