

Morbus Waldenström

Beschreibung

Diagnose

Therapie



Morbus Waldenström

1 Was ist der Morbus Waldenström?

Der Morbus Waldenström ist eine Krebserkrankung des lymphatischen Systems und gehört zur Gruppe der Lymphome. Bisweilen wird dieses Lymphom auch als Waldenströms Makroglobulinämie bezeichnet, früher nannte man es oft Immunozytom. Beim Morbus Waldenström vermehren sich im Knochenmark, den Lymphknoten oder in der Milz bösartig veränderte B-Lymphozyten. B-Lymphozyten gehören zur Gruppe der weißen Blutzellen und sind eigentlich für die Immunabwehr zuständig.

Es ist ein besonderes Merkmal dieser Erkrankung, dass diese Lymphomzellen unkontrolliert „falsche“ Antikörper herstellen. Diese Antikörper, die auch als Immunglobuline bezeichnet werden und vom Immunsystem normalerweise zur Abwehr von Krankheitserregern produziert werden, sind in ihrer Funktion gestört. Sie wehren daher keine Bakterien oder Viren ab, sondern rufen stattdessen bei einem Teil der Patient:innen bestimmte Krankheitszeichen (= Symptome) hervor.

Typischerweise entwickelt sich ein Morbus Waldenström über Jahre schleichend, sodass die Diagnose oft zufällig gestellt wird. Aufgrund des langsamen, regelmäßigen Wachstumsmusters zählt man den Morbus Waldenström zu den indolenten (= langsam wachsenden) Lymphomen. Dieser Unterschied ist wichtig, da indolente Lymphome im Vergleich zu den aggressiven Lymphomen anders behandelt werden.

2 Wie entsteht der Morbus Waldenström und was bewirkt er?

Ein Morbus Waldenström entsteht, wenn sich die genetische Information eines einzelnen B-Lymphozyten durch

eine erworbene Mutation verändert. Auffällig ist, dass die Lymphomzellen fast aller Patient:innen mit Morbus Waldenström eine genetische Veränderung am Gen MYD88 aufweisen, das an der Steuerung des Lymphozytenwachstums beteiligt ist. Durch diese Mutation erhält die Zelle wahrscheinlich einen Überlebensvorteil: Sie stirbt nicht nach einer vorgesehenen Zeit ab, sondern teilt sich und gibt den „Fehler“ an viele Tochterzellen weiter. Anders als gesunde B-Lymphozyten sind diese Tumorzellen für die Immunabwehr jedoch untauglich. Durch ihre Ansammlung im Knochenmark und in den lymphatischen Organen sowie durch die Bildung funktionsloser Antikörper stören sie nach und nach den Organismus und verhindern die normale Blutbildung. Eine weitere genetische Veränderung, die bei bis zu 40 Prozent der Patient:innen auftritt, betrifft das CXCR4-Gen. Diese genetische Veränderung findet sich nahezu ausschließlich zusammen mit der MYD88-Mutation. Patient:innen mit einer CXCR4-Mutation haben häufig ein verzögertes und etwas schlechteres Ansprechen auf das Medikament Ibrutinib.

3 Wie häufig ist der Morbus Waldenström?

Der Morbus Waldenström ist eine sehr seltene Erkrankung, die etwa ein bis zwei Prozent aller bösartigen Bluterkrankungen ausmacht. In Deutschland leiden ca. 4.000 bis 5.000 Patient:innen an einem Morbus Waldenström. Pro einer Million Einwohner kommen jedes Jahr etwa drei neue Erkrankungsfälle hinzu – das macht in Deutschland rund 240 Neuerkrankungen jährlich.



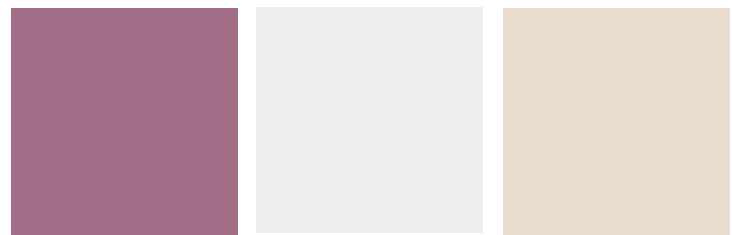
4 Wer erkrankt an einem Morbus Waldenström?

Der Morbus Waldenström tritt mit fortschreitendem Alter häufiger auf. Betroffene, bei denen diese Erkrankung erstmals diagnostiziert wird, sind im Mittel um die 65 Jahre alt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, ebenso wird die Erkrankung bei hellhäutigen Menschen öfter festgestellt.

Die genauen Ursachen der Erkrankung sind nicht bekannt. Auch wenn die Tumorzellen des Morbus Waldenström Veränderungen an den Genen zeigen, weiß man jedoch nicht, wodurch es zu diesen genetischen Veränderungen kommt. In bis zu 20 Prozent der Fälle haben Patient:innen mit einem Morbus Waldenström einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls an einem Lymphom erkrankt ist. Ob Umgebungsfaktoren das Erkrankungsrisiko erhöhen können, ist bislang unklar.

5 Wie bemerkt man diese Erkrankung?

Müdigkeit und Leistungsschwäche sind die häufigsten Krankheitszeichen beim Morbus Waldenström (70 Prozent der Patient:innen). Sie werden dadurch verursacht, dass die Lymphomzellen die normale Blutbildung im Knochenmark unterdrücken und es in Folge zu einer Verdrängung insbesondere der roten Blutzellen (= Erythrozyten) kommen kann. Der Mangel an weißen Blutzellen (= Leukozyten) führt zu häufigeren Infekten (30 Prozent der Patient:innen). Durch den Mangel an Blutplättchen (= Thrombozyten) kommt es selten auch zu Blutungsneigung mit Blutergüssen und flohstichartigen Einblutungen an der Haut (10 Prozent der Patient:innen). Einige Patient:innen haben sogenannte B-Symptome wie Fieber (über 38,5 Grad Celsius) ohne erkennbare



Ursache, eine Gewichtabnahme von mehr als 10 Prozent des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten oder nächtliches Schwitzen, typischerweise zwischen zwei und fünf Uhr morgens. Ein Teil der Betroffenen bemerkt schmerzlose Vergrößerungen von Lymphknoten, Leber oder Milz. Die zuvor genannten Symptome sind alle durch das Lymphom selbst bedingt. Wie schon erwähnt, ist ein Kennzeichen des Morbus Waldenström zudem die Produktion „falscher“ Antikörper. Bei einem Teil der Erkrankten werden große Mengen dieser

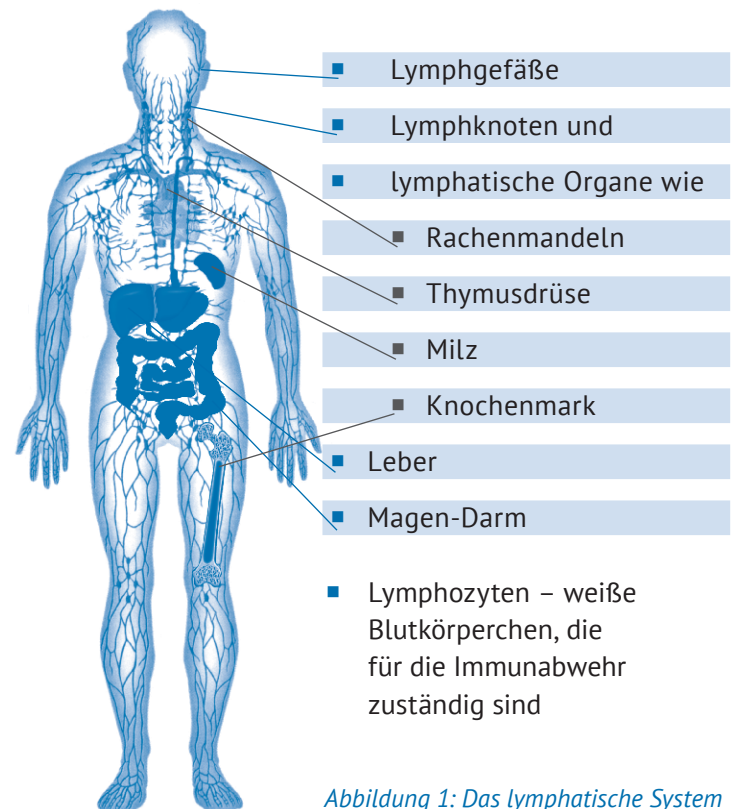
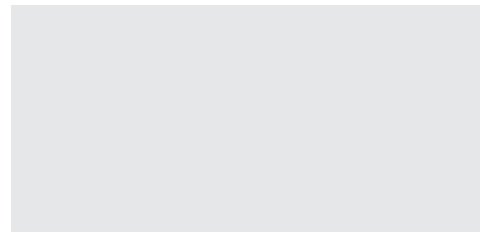
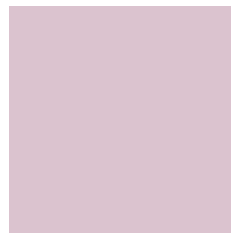
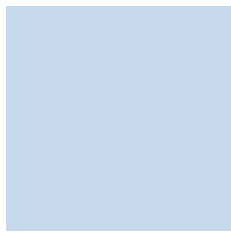


Abbildung 1: Das lymphatische System



Antikörper produziert und führen zu einer Verdickung des Blutes, die in der Fachsprache auch Hyperviskositätssyndrom genannt wird. Typische Krankheitszeichen dafür sind Schwindel, Kopfschmerzen, Seh- oder auch Hörstörungen. Die „falschen“ Antikörper können sich auch gegen die eigenen Nerven richten und Nervenschmerzen verursachen oder körpereigene Gerinnungsfaktoren blockieren und damit die Blutungsneigung fördern.

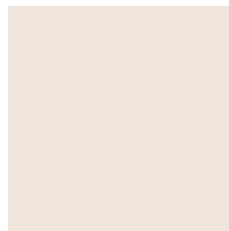
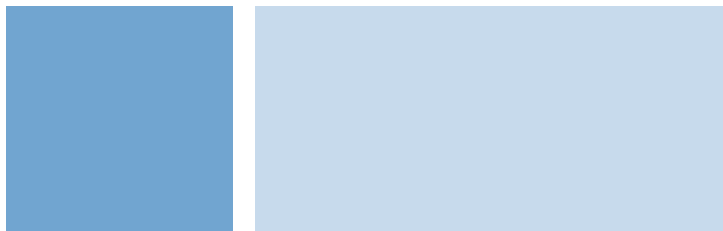
6 Welche diagnostischen Tests sind erforderlich?

Für die Diagnose eines Morbus Waldenström sind zwei Befunde zwingend erforderlich. Erstens muss im Knochenmark das Vorliegen eines sogenannten lymphoplasmazytischen Lymphoms nachgewiesen werden, zweitens müssen im Blut die durch das Lymphom produzierten „falschen“ Antikörper vom Typ „monoklonales Immunglobulin M (= IgM)“ feststellbar sein. Deshalb sind zunächst folgende diagnostische Tests notwendig: Den Patient:innen muss mittels einer Knochenstanze etwas Knochenmark entnommen werden, damit Fachärzt:innen für Pathologie dieses auf das Vorliegen des Lymphoms überprüfen kann. Die Entnahme erfolgt unter Betäubung in der Regel am Beckenkamm. Außerdem muss über die Erhebung der Krankengeschichte (= Anamnese) und der körperlichen Untersuchung hinaus eine Blutabnahme erfolgen, um Veränderungen im Blutbild feststellen zu können, aber auch um den Nachweis des monoklonalen IgM zu führen. Ferner sollte bei vergrößerten Lymphknoten die Untersuchung von Lymphknotengewebe durch auf Lymphome spezialisierte Fachärzt:innen für Pathologie erfolgen. Hierfür sollte nach Möglichkeit ein vollständiger Lymphknoten operativ entfernt werden. Ist ein betroffener Lymphkno-

ten nur schwer zugänglich, können alternativ auch größere Gewebeproben mittels einer Stanzbiopsie entnommen werden. Proben, die mit einer Feinnadel gewonnen werden, sind für eine genaue Diagnostik nicht ausreichend. Wenn alle Informationen vorliegen, kann das ärztliche Behandlungsteam gemeinsam mit den Patient:innen beraten, ob und welche Art von Therapie sinnvoll erscheint. Weiterhin sollte festgestellt werden, ob das Gen MYD88 mutiert ist, da Patient:innen mit nicht mutiertem MYD88-Gen schlechter auf eine alleinige Ibrutinib-Therapie ansprechen.

7 Wie wird der Morbus Waldenström behandelt?

Die Notwendigkeit oder der Zeitpunkt einer Therapie hängen in erster Linie davon ab, ob Krankheitszeichen vorliegen oder nicht. Bei Patient:innen, die keine Krankheitssymptome zeigen (= asymptomatischer Verlauf), ist oftmals keine Therapie notwendig. Diese Patient:innen sollten allerdings durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen unter engmaschiger Beobachtung bleiben, damit gegebenenfalls rechtzeitig eine Therapie eingeleitet werden kann. Diese Art der „Nicht“-Behandlung wird auch als „Watch & Wait“-Strategie bezeichnet (engl.: watch = beobachten; wait = abwarten). Bei Patient:innen mit Beschwerden (z.B. Leistungsschwäche, häufigere Infekte) oder bei denen sich nach und nach Symptome einstellen, sollte eine Therapie eingeleitet werden. Ein weiterer Grund für den Beginn einer Therapie sind Veränderungen des Blutbildes, zum Beispiel eine Blutarmut (= Anämie). Außerhalb von klinischen Studien können therapiebedürftige Patient:innen als Ersttherapie eine Immunchemotherapie erhalten. Dabei handelt es sich um eine Kombination aus einer Chemotherapie



Morbus Waldenström

und dem monoklonalen Antikörper Rituximab, der sich an die Oberfläche von Lymphomzellen heftet und dadurch zellzerstörend wirkt (z.B. Rituximab/Bendamustin oder eine Kombination aus Dexamethason, Cyclophosphamid und Rituximab - DRC).

Für Patient:innen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, sind Ibrutinib oder Zanubrutinib als Einzelsubstanzen für die Ersttherapie zugelassen: Beide Medikamente hemmen ein Wachstumssignal in den Waldenströmmzellen, stellen also keine klassische Chemotherapie mehr dar. Bei Vorliegen einer CXCR4-Mutation ist insbesondere Ibrutinib in Kombination mit Rituximab wirksam. Dabei ist diese Kombination für alle Patienten zugelassen. Weitere wirksame Therapien sind Rituximab in Kombination mit dem Proteasom-inhibitor Bortezomib. Dieser Wirkstoff hemmt den Eiweißabbau in den Lymphomzellen und stört damit ihr Überleben.

Bei Betroffenen, die nach einer Behandlung einen Rückfall erleiden (= Rezidiv), kann die zuvor gewählte Therapie wiederholt werden, wenn der Rückfall erst nach längerer Zeit, z.B. mehr als zwei Jahren, auftritt. Weitere Optionen sind das Medikament Ibrutinib mit oder ohne Rituximab oder Zanubrutinib. Falls die Kombination aus Bortezomib und Rituximab noch nicht als vorhergehende Therapie verwendet wurde, ist diese auch im Rezidiv eine Option.

Bei jüngeren, fitten Patient:innen mit sehr raschem Rückfall ist die Hochdosis-Chemotherapie mit Sammlung und Rückgabe eigener Stammzellen (= autologe Stammzelltransplantation) ein weiteres Verfahren, um die Krankheit zurückzudrängen. Die allogene Transplantation, bei der den Erkrankten Stammzellen von gesunden Fremd- oder Fami-

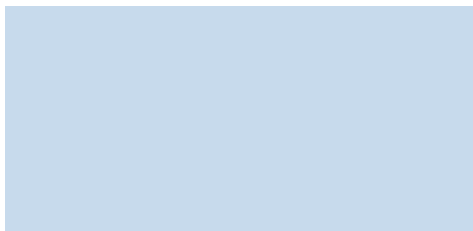
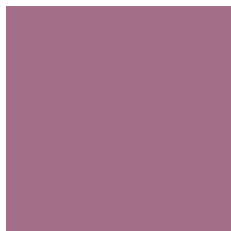
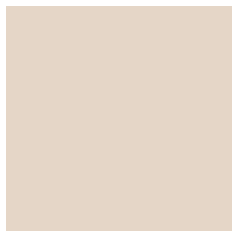
lienspendern übertragen werden, sollte nur in Ausnahmefällen bei jüngeren Patient:innen mit klinisch aggressivem Verlauf nach einer Therapie mit Ibrutinib oder Zanubrutinib in Betracht gezogen werden, da die Behandlung hohe Risiken und Nebenwirkungen aufweist.

Welches der möglichen Therapieschemata angewendet wird, hängt unter anderem von möglichen Begleiterkrankungen, dem Alter und dem körperlichen Allgemeinzustand der Betroffenen ab und muss in jedem Fall individuell entschieden werden. Leiden Patient:innen aufgrund der vielen „falschen“ Antikörper im Blut unter den Folgen eines Hyperviskositätssyndroms (= Blutverdickung), kann vor der Einleitung einer Immunchemotherapie eine Plasmapherese durchgeführt werden. Bei diesem Verfahren wird der flüssige Bestandteil des Blutes (= Blutplasma) mit Hilfe eines Plasmapheresegerätes ausgetauscht, wodurch auch der hohe Antikörperspiegel im Blut gesenkt wird.

Aufgrund der Seltenheit des Morbus Waldenström sollten Patient:innen, wann immer möglich, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden (siehe dazu auch Abschnitt 9).

8 Welches Behandlungsergebnis ist zu erwarten?

Wie bei anderen Lymphomen auch, wird durch die oben beschriebenen Therapien sehr häufig eine langjährige Beseitigung der Symptome erreicht, ohne jedoch eine Heilung erzielen zu können. Anhand einiger einfach zu erhebender Risikofaktoren wird versucht, den wahrscheinlichen Krankheitsverlauf (= Prognose) abzuschätzen.



Risikofaktoren sind:

- Alter über 65 Jahre
- Hämoglobinwert (= Hb) unter 11 g/dl
- Thrombozyten (= Blutplättchen) unter 100 g/l
- Beta-2-Mikroglobulin (=β2-Mikroglobulin) über 3 mg/l
- IgM Antikörper über 70 g/l

Abhängig davon, ob und wie viele dieser Faktoren zutreffen, unterscheidet man drei Risikogruppen:

- Gruppe mit niedrigem Risiko:
0-1 Faktoren (außer Alter) treffen zu
- Gruppe mit mittlerem/intermediärem Risiko:
Alter oder 2 Faktoren treffen zu
- Gruppe mit hohem Risiko:
3-5 Faktoren treffen zu

Das Risikoprofil der Patient:innen hat keinen Einfluss auf die Festlegung ihrer Behandlung. Wie die Erkrankung tatsächlich verläuft, hängt von vielen weiteren Faktoren ab und kann bei jedem Betroffenen anders aussehen. In einigen Fällen können die Erkrankten bei hoher Lebensqualität ohne Therapie viele Jahre asymptomatisch sein, obwohl die Erkrankung unbehandelt langsam schleichend voranschreitet. Ziel der Therapie ist es, die Erkrankung möglichst lange zurückzudrängen und die Lebensqualität der Patient:innen zu erhalten.

9 Wer ist auf die Behandlung spezialisiert?

Die Therapie von Patient:innen mit Morbus Waldenström sollte durch Fachärzt:innen für Hämatologie und Onkologie erfolgen. Für die stetige Verbesserung der Therapie und aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung ist die Behandlung möglichst vieler Patient:innen im Rahmen von klinischen Studien von großer Bedeutung. Das „Europäische Konsortium für den Morbus Waldenström“ (ECWM) möchte die klinische Versorgung von Patient:innen mit Morbus Waldenström weiter optimieren und bietet in Zusammenarbeit mit vielen Kliniken und niedergelassenen Hämato-Onkologen in ganz Deutschland Studien an. Das Konsortium ist Mitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) und wird vom Universitätsklinikum und Comprehensive Cancer Center Ulm aus koordiniert.

Europäisches Konsortium für den Morbus Waldenström (ECWM)

Leiter: Prof. Dr. med. Christian Buske

Universitätsklinikum Ulm – CCC Ulm
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm

T 0731 500 65-801 oder -888

Sprechzeiten: Mo-Fr von 9.00 - 16.00 Uhr

T 0731 500 65-822

info@ecwm.eu | www.ecwm.eu

Auf den KML-Internetseiten <https://www.lymphome.de> finden Behandelnde und Erkrankte alle wichtigen Informationen über aktuelle Studien zum Morbus Waldenström und können nach Krankenhäusern und Facharztpraxen suchen, die an diesen Studien teilnehmen und dadurch auf die Behandlung dieser Erkrankung spezialisiert sind.

Wo bekomme ich Hilfe und Unterstützung?

Beratung für Behandelnde und Betroffene

Im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) haben sich führende Forschungsgruppen und Behandlungszentren zusammengeschlossen. Die Kooperation möchte die Kommunikation zwischen Wissenschaftler:innen, Ärzt:innen und Betroffenen verbessern und Forschungsergebnisse schneller in die breite Versorgung bringen. Ziel ist die optimale Behandlung, Betreuung und Information von Menschen, die an einem Lymphom erkrankt sind.

■ Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.

Gleueler Str. 176-178 | D-50935 Köln

T 0221 478-96000 | **F** 0221 478-96001

info@lymphome.de | www.lymphome.de

Patienten-Selbsthilfe

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e. V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Die Geschäftsstelle steht Betroffenen mit Informationen zur Verfügung und vermittelt unter anderem Kontakte zu örtlichen Selbsthilfegruppen.

■ Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e. V.

Thomas-Mann-Str. 40 | D-53111 Bonn

T 0228 33889-200, **F** 0228 33889-222

info@leukaemie-hilfe.de | www.leukaemie-hilfe.de

Impressum: © Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML)

Uniklinik Köln, D-50924 Köln, **T** 0221 478-96000, **F** 0221 478-96001,

lymphome@uk-koeln.de | **Autoren:** Prof. Dr. med. Christian Buske,

Dr. med. A. Grunenberg (Ulm) **Redaktion:** S. Hellmich (KML)

Die Herstellung dieses Faltpapiers wurde von den Firmen BeiGene Germany GmbH und Roche Pharma AG finanziell unterstützt. Die Unternehmen hatten keinen Einfluss auf den Inhalt.

2. aktualisierte Auflage 2022, 6.000 Stück.