

Kompetenznetz
Maligne Lymphome

Morbus Waldenström

Beschreibung

Diagnose

Therapie

www.lymphome.de



1999-2009
gefördert vom

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Morbus Waldenström

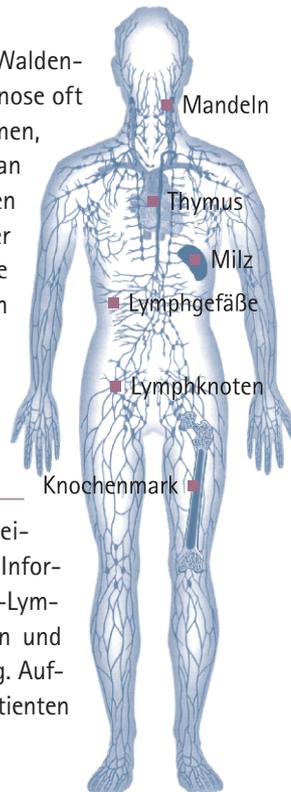
1 Was ist der Morbus Waldenström?

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 bösartig veränderte B-Lymphozyten (= Unterart der weißen Blutzellen) im Knochenmark, den Lymphknoten oder in der Milz. Es ist ein besonderes Merkmal dieser Erkrankung, dass die Lymphomzellen unkontrolliert „falsche“ Antikörper herstellen. Diese Antikörper, die auch als Immunglobuline bezeichnet werden, sind in ihrer Funktion gestört und bei einem Teil der Patienten für Krankheitszeichen verantwortlich.

Typischerweise entwickelt sich der Morbus Waldenström über Jahre schleichend, sodass die Diagnose oft zufällig gestellt wird. Aufgrund seines 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?

Der Morbus Waldenström entsteht aufgrund einer zufälligen Veränderung der genetischen Information eines einzelnen B-Lymphozyten. B-Lymphozyten gehören zu den weißen Blutzellen und sind eigentlich für die Immunabwehr zuständig. Auffällig ist, dass die Lymphomzellen fast aller Patienten



mit Morbus Waldenström eine bestimmte genetische Veränderung (= erworbene Mutation) aufweisen. Das betroffene Gen nennt sich MYD88 und ist normalerweise an der Steuerung des Lymphozytenwachstums beteiligt. Durch die Mutation erhält diese 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 aber 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.

3 Wie häufig ist der Morbus Waldenström?

Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, die etwa ein bis zwei Prozent aller bösartigen Bluterkrankungen ausmacht. In Deutschland leiden ca. 4.000 bis 5.000 Patienten 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 ist eine Erkrankung, die mit fortschreitendem Alter häufiger auftritt. Betroffene, bei denen ein Morbus Waldenström erstmals diagnostiziert wird, sind im Mittel um die 65 Jahre alt. Die Erkrankung betrifft mehr Männer als Frauen. Hellhäutige Menschen sind öfter betroffen. 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 Patienten 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 einen Morbus Waldenström?

Müdigkeit und Leistungsschwäche sind die häufigsten Krankheitszeichen beim Morbus Waldenström (70 Prozent der Patienten). 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 Patienten). Durch den Mangel an Blutplättchen (= Thrombozyten) kommt es selten auch zu Blutungsneigung mit Blutergüssen und flohstichartigen Einblutungen an der Haut (10 Prozent der Patienten). Einige Patienten haben sogenannte B-Symptome wie Fieber (über 38,5 Grad Celsius) ohne erkennbare Ursache, eine Gewichtsabnahme von mehr als 10 Prozent des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten oder nächtliches Schwitzen, typischerweise zwischen zwei und fünf Uhr morgens. Ein Teil der Patienten bemerkt schmerzlose Vergrößerungen von Lymphknoten, Leber oder Milz. Die zuvor genannten Symptome sind alle durch das Lymphom selbst bedingt. Wie in Abschnitt 1 schon erwähnt, ist ein Kennzeichen des Morbus Waldenström zudem die Produktion „falscher“ Antikörper. Bei einem Teil der Patienten werden große Mengen dieser 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 lymphoplasmozytischen 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: Dem Patienten muss mittels einer Knochenstanze etwas Knochenmark entnommen werden, damit ein Pathologe 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 einen auf Lymphome spezialisierten Pathologen erfolgen. Hierfür sollte nach Möglichkeit ein vollständiger Lymphknoten operativ entfernt werden. Ist ein betroffener Lymphknoten 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 behandelnde Ärzteteam gemeinsam mit dem Patienten beraten, ob und welche Art von Therapie sinnvoll erscheint.

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 Patienten, die keine Krankheitssymptome zeigen (= asymptomatischer Verlauf), ist oftmals keine Therapie notwendig. Diese Patienten sollten allerdings durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen unter engmaschiger Beobachtung bleiben, damit ggf. rechtzeitig eine Therapie eingeleitet werden kann. Diese Art der „Nicht“-Behandlung wird unter Ärzten auch als „Watch & Wait“-Strategie bezeichnet (engl.: watch = beobachten; wait = abwarten).

Bei Patienten mit Symptomen (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 erhalten therapiebedürftige Patienten als Therapiestandard eine Immunchemotherapie. Dabei handelt es sich um eine Kombination aus einer Chemotherapie (z.B. Bendamustin) und dem monoklonalen Antikörper Rituximab, der sich an die Oberfläche von Lymphomzellen heftet und dadurch zellzerstörend wirkt. 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 Patienten, die nach einer Behandlung einen Rückfall erleiden (= Rezidiv), kann die zuvor gewählte Therapie wiederholt werden, wenn der Rückfall erst nach mehr als einem Jahr auftritt. Eine weitere Option ist das Medikament Ibrutinib. Auch dieser Wirkstoff blockiert in den Lymphomzellen die für Wachstum und Vermehrung wichtigen Funktionen.

Bei jüngeren, fitten Patienten mit eher 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 dem Patienten Stammzellen von gesunden Fremd- oder Familienspendern übertragen werden, wird nur in Ausnahmefällen bei jüngeren Patienten mit klinisch aggressivem Verlauf in Betracht gezogen, 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 des einzelnen Patienten ab und muss in jedem Fall individuell entschieden werden. Leiden Patienten 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 Patienten, wann immer möglich, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden (siehe dazu auch Abschnitt 9).

8 Welche Behandlungsergebnisse sind 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.



Diese Faktoren 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

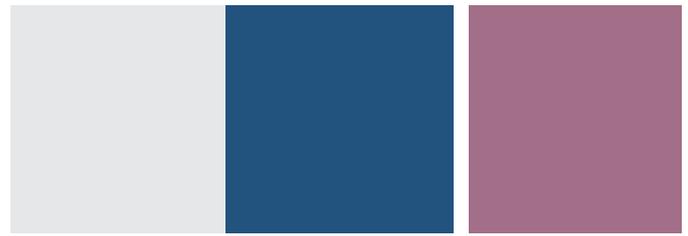
Abhängig davon, ob und wie viele dieser Faktoren zutreffen, unterscheidet man drei Risikogruppen:

- 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 eines Patienten hat keinen Einfluss auf die Festlegung seiner Behandlung. Wie die Erkrankung tatsächlich verläuft, hängt von vielen weiteren Faktoren ab und variiert von Patient zu Patient deutlich. In einigen Fällen können die Patienten 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 Patienten zu erhalten.

9 Wer ist auf die Behandlung spezialisiert?

Die Therapie von Patienten mit Morbus Waldenström sollte durch Fachärzte für Hämatologie und Onkologie erfolgen. Für die stetige Verbesserung der Therapie des Morbus Waldenström und aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung ist die Behandlung möglichst vieler Patienten im Rahmen von klinischen Studien von großer Bedeutung.



Das „Europäische Konsortium für den Morbus Waldenström“ (ECWM) möchte die klinische Versorgung von Patienten mit der seltenen Erkrankung Morbus Waldenström weiter optimieren und bietet in Zusammenarbeit mit vielen Kliniken und niedergelassenen Hämatologen in ganz Deutschland Studien zur Behandlung des Morbus Waldenström 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
☎ 0731 500 65-801 oder -888
Sprechzeiten: Mo-Fr von 9.00 - 16.00 Uhr
📠 0731 500 65-822
✉ info@ecwm.eu
🌐 www.ecwm.eu

Auf den KML-Internetseiten www.lymphome.de finden Ärzte und Patienten 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 des Morbus Waldenström spezialisiert sind.

10 Wo bekomme ich Hilfe und Unterstützung?

Im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) haben sich die führenden Lymphomforscher und Versorgungszentren zusammengeschlossen. Die Kooperation will die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern, Ärzten und Betroffenen verbessern und Forschungsergebnisse schneller zum Patienten bringen. Ziel ist die optimale Behandlung, Betreuung und Information für alle Lymphom-Patienten.

Beratungsservice für Ärzte und Patienten:

- **Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.**
Universitätsklinikum Köln (AÖR), 50924 Köln
☎ 0221 478-96000, 📠 0221 478-96001
✉ lymphome@uk-koeln.de
🌐 www.lymphome.de

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Die Geschäftsstelle steht auch 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
☎ 0228 33 88 9 200, 📠 0228 33 88 9 222
✉ info@leukaemie-hilfe.de
🌐 www.leukaemie-hilfe.de

Impressum: © Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML)

Universitätsklinikum Köln (AÖR), 50924 Köln, Tel.: 0221 478-96000,

Fax: 0221 478-96001, E-Mail: lymphome@uk-koeln.de

Autoren: Prof. Dr. med. Christian Buske, Dr. med. A. Grunenberg (Ulm)

Redaktion: S. Hellmich (KML)

Die Herstellung dieses Faltblattes wurde von der Janssen-Cilag GmbH finanziell unterstützt. Das Unternehmen hatte keinen Einfluss auf den Inhalt.

1. Auflage 2015, 10.000 Stück