
Morbus Waldenström

Was ist das?

Morbus Waldenström (MW) ist ein Lymphom oder Krebs des lymphatischen Systems. Die Krankheit tritt in den weißen Blutkörperchen, speziell in den B-Lymphozyten oder B-Zellen auf, die in der Regel zu einer Plasmazelle heranreifen und deren Aufgabe in der Herstellung von Immunglobulinen (Antikörpern) besteht. Diese helfen dem Körper gegen Infektionen zu kämpfen.

Bei MW kommt es zu einer bösartigen Veränderung der B-Zelle in den späten Stufen der Reifung und es entwickelt sich ein Klon von identischen Zellen, die sich vor allem im Knochenmark vermehren aber auch in den Lymphknoten und anderen Geweben und Organen des Lymphsystems. Diese klonalen Zellen produzieren einen Antikörper einer spezifischen Klasse, der IgM genannt wird.

Unter dem Mikroskop zeigen MW Zellen Eigenschaften der B-Lymphozyten als auch der Plasmazellen und sie werden lymphoplasmozytische Zellen genannt. Aus diesem Grund wird MW als Non-Hodgkin-Lymphom namens lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) klassifiziert. Ungefähr 95% der LPL-Fälle sind MW, dennoch ist es eine sehr seltene Krankheit - nur ungefähr 1.500 Patienten werden jährlich in den USA mit MW diagnostiziert. MW ist in der Regel indolent (langsam wachsend) und kann als eine chronische Krankheit über Jahre hinweg bewältigt 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 die MW Zellen zu einer Vergrößerung dieser Strukturen und anderen Komplikationen führen.

Die Überproduktion von IgM verursacht viele der mit der Krankheit verbundenen Symptome. IgM ist ein großer Antikörper und neigt dazu, das Blut dicker als normal zu machen, ein Zustand, der Hyperviskosität genannt wird. Im Gegensatz zu normalen Antikörpern, die eine Infektion bekämpfen, hat das von MW Zellen produzierte IgM keine nützliche Funktion. Manchmal kann das IgM eigenes Körpergewebe fälschlicherweise als "fremd" erkennen und sich anlagern, was zu Entzündungen und Verletzungen führen kann.

Morbus Waldenström wurde nach dem schwedischen Arzt Jan Gösta Waldenström (1906-1996) benannt, der 1944 erstmals diese seltene Erkrankung beschrieb. Zwei seiner Patienten wiesen folgende Symptome auf: eine Verdickung ihres Blutserums, Blutungen im Mund, der Nase und der Blutgefäße der Netzhaut, erniedrigte rote Blutkörperchen und Thrombozytenzahlen, hohe Erythrozyten-Sedimentationsraten und Lymphknotenbeteiligung. Knochenmarkbiopsien zeigten einen Überschuss von lymphatischen Zellen, wohingegen die Röntgenaufnahmen der Knochen normal waren und die Diagnose multiples Myelom ausgeschlossen werden konnte. Bei beiden Patienten konnten große Mengen eines unbekanntes Blutproteins mit einem extrem hohen Molekulargewicht, ein sogenanntes "Makro" –Globulin, welches wir heutzutage als IgM kennen, festgestellt werden.

Ursachen und Risikofaktoren

Es gibt keine definitiv bekannte Ursache für MW. Wie es bei den meisten Krebsarten der Fall ist sind wahrscheinlich mehrere Risikofaktoren beteiligt – bei einigen handelt es sich um vererbte prädisponierende genetische Faktoren, andere können aufgrund von Umwelt-oder beruflichen Expositionen während der Lebensdauer erworben werden.

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

- **Männliches Geschlecht** - Die Häufigkeit von MW ist bei Männern höher als bei Frauen.
- **Zunehmendes Alter** - Das Durchschnittsalter bei der Diagnose beträgt ca. 65 Jahre, es wurde aber auch schon von Patienten unter 18 Jahren berichtet. Die jährliche Zahl der Neuerkrankungen steigt mit zunehmendem Alter.
- **Kaukasische Rasse** - Die Neuerkrankungen sind bei Menschen mit weißer Haut höher als mit schwarzer Haut, zuverlässige Zahlen für andere Rassen sind jedoch nicht verfügbar.
- **IgM monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (IgM MGUS)** - Dies bezieht sich auf eine Bedingung, in der die Anwesenheit eines monoklonalen IgM aus Blutuntersuchungen nachgewiesen wurde, es aber keine Anzeichen von Malignität gibt. im Knochenmark In einer Langzeitstudie von IgM MGUS betrug die Häufigkeit der Weiterentwicklung zu MW und anderen B-Zell-malignen Erkrankungen 10% nach 5 Jahren, 18% nach 10 Jahren und 24% nach 15 Jahren - eine Progressivrate von jeweils etwa 1,5% Jahr. auf Malignität im Knochenmark

Mehrere Studien berichten über eine gesteigerte familiäre Anfälligkeit, da etwa 20% der Patienten Familienmitglieder mit MW oder anderen B-Zell-malignen Erkrankungen haben.

Umgebungsfaktoren wie Strahlenexposition, Agent Orange-Exposition und berufliche Exposition gegenüber Leder, Gummi, Farben, Farbstoffen und Lösungsmitteln wurden auch in einigen Studien belegt, genau wie bestimmte Autoimmunerkrankungen und Viren wie Hepatitis C. Allerdings konnte bei keinem dieser Umweltfaktoren sicher nachgewiesen werden, dass sie das Risiko einer Erkrankung erhöhen.

Prognose

Es gibt keine Behandlung die MW heilen könnte, jedoch schreitet die Erkrankung in den meisten Fällen langsam voran und kann mit geeigneten Therapien effektiv behandelt werden.

Ein Großteil der älteren Literatur über MW zitiert eine Überlebensrate von 5-7 Jahren nach Diagnosestellung und diese Zahl bestätigt sich auch immer noch von Zeit zu Zeit. Patienten sollten sich jedoch bewusst sein, dass dies auf Studien beruht, die durchgeführt wurden, bevor viele der neueren Behandlungen, insbesondere monoklonale Antikörper und Proteasom-Inhibitoren, und jetzt wurden die gezielten Therapien für die B-Zell-Signalwege weit verbreitet verwendet. Renommierte MW Forscher weisen darauf hin, dass die Überlebensrate für MW Patienten heute angesichts des schnellen Fortschritts und der therapeutischen Möglichkeiten stark gestiegen ist.

Anzeichen und Symptome der Erkrankung

Weil MW langsam voranschreitet, gibt es meist keine Anzeichen oder Symptome der Krankheit für Jahre vor und sogar nach der Diagnose. Da es derzeit keine Behandlungen gibt, die MW heilen oder die das Voranschreiten aufhalten kann, sollten Patienten die asymptomatisch sind oder leichte Symptome haben, auf eine Periode des "wachsamen Wartens" eingestellt werden, in der sie nicht behandelt, sondern regelmäßig von einem Onkologen überwacht werden um Veränderungen in ihrem Krankheitsstatus schnell zu erfassen.

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 mit dem Schweregrad der Symptome gibt. Patienten mit ähnlichen Laboruntersuchungen können ganz unterschiedliche Arten und Ausprägungen von Symptomen aufweisen.

Im Folgenden sind Gegebenheiten zusammen mit typischen Anzeichen oder Symptomen, die bei MW-Patienten auftreten können aufgeführt - je nach ihrer Schwere können sie auf die Notwendigkeit einer Behandlung hinweisen. Es ist wichtig zu beachten, dass mehrere dieser Zeichen und Symptome auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sind und man sollte nicht unbedingt davon ausgehen, dass MW 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 zur Diagnose WM. Diese Symptome sind Blässe, Schwäche, Müdigkeit, Benommenheit, Herzklopfen und Kurzatmigkeit.

Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie - Vergrößerung der Lymphknoten, Milz und Leber. Wenn die Organvergrößerung nicht übermäßig ist, ist sie häufig nicht wahrnehmbar.

Hyperviskosität - Verdickung des Blutes, diese wird in MW durch einen hohen IgM-Spiegel verursacht. Anzeichen und Symptome der Hyperviskosität können chronische Blutungen aus der Nase, Zahnfleisch, und weniger häufig des Magen-Darm-Trakts, Kopfschmerzen; Klingeln in den Ohren; Schwindel; Verlust der Koordination oder des Gleichgewichts, beeinträchtigt Hören; Unschärfe oder Verlust des Sehvermögens; Ausgedehnte, wurstförmige Venen in der Netzhaut; und Schwellung der Papille im Augenhintergrund sein. In schweren Fällen können sich Herzinsuffizienz, Schläfrigkeit, Benommenheit und ein Koma entwickeln. Symptome einer Hyperviskosität treten am häufigsten bei IgM Konzentrationen von mehr als 4.000 mg / dl auf. Jedoch sind solche Konzentrationen nicht notwendigerweise mit Hyperviskosität verbunden, da es eine beträchtliche Variabilität von Mensch zu Mensch in der Menge an IgM gibt, die Hyperviskositätssymptome hervorruft.

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

Periphere Neuropathie - gekennzeichnet durch das Empfinden von Taubheit, Kribbeln, Brennen oder Kribbeln, die 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 ein Beginn der Auswirkungen in Händen und Armen bemerkbar macht. Es kann sich eine Schwäche der Beine und Arme entwickeln. Periphere Neuropathie entwickelt sich bei etwa 25% der MW Patienten und kann auftreten, weil das monoklonale IgM bestimmte Komponenten der Nerven angreift, wodurch die Nervenleitung beeinträchtigt wird. Es kann aber auch durch Behandlungen, die Bortezomib, Thalidomid oder andere neurotoxische Wirkstoffe enthalten, verursacht werden.

Kälte-Agglutinin-Krankheit - gekennzeichnet durch die Gegenwart einer hohen Konzentration an zirkulierendem Antikörper gegen die roten Blutkörperchen. Der Antikörper bindet typischerweise bei niedrigen Körpertemperaturen an die Zellen und kann eine hämolytische Anämie (Zerstörung von roten Blutkörperchen) verursachen. Zeichen und Symptome variieren je nach Schwere der Erkrankung und können sich als schmerzhafte Finger und Zehen bei Exposition gegenüber Kälte, Anämie, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Gelbsucht, Raynaud-Phänomen (Weiße der Finger, Zehen, Nase und / oder Ohren) bei Kälte und dunkler Urin, verursacht durch die Anwesenheit von Hämoglobin zeigen.

Kryoglobulinämie - ein Zustand, in dem das zirkulierende IgM die Eigenschaften eines Kryoglobulins aufweist, es handelt sich hier um ein Protein das bei niedrigen Körpertemperaturen ausfällt. Wenn die IgM Konzentration hohe Werte erreicht, verstopft der ausgefällte Antikörper physikalisch kleinere Blutgefäße, was zu einer Bläue der Finger und Zehen bei Kälte führt; Raynauds Phänomen; Purpura (lila Hautflecken); Und Blutungen, Geschwüre und Gangrän der Finger, Zehen, Nase und Ohren.

Thrombozytopenie - verminderte Produktion von Blutplättchen, die für die Blutgerinnung wichtig sind. Typische Symptome sind Blutungen, in der Regel aus dem Zahnfleisch und der Nase, kleine flache rote Verfärbungen auf der Haut genannt Petechien und leichte Blutergüsse.

Amyloidose - eine Gruppe von seltenen Krankheiten verursacht durch die Anwesenheit eines abnormen Proteins namens Amyloid in verschiedenen Geweben und Organen des Körpers. Das amyloide Protein bildet Fibrillen, die diese Körperteile verletzen oder ihre normale Funktion beeinträchtigen können. Das Protein kann in einem lokalisierten Bereich oder im ganzen Körper abgelagert werden. Die häufigsten Gewebe und Organe sind die Nieren, Herz, Magen-Darm-Trakt, peripheren Nerven und Leber. Die Symptome können stark variieren basierend darauf, welche Gewebe und Organe die anormalen Fibrillen ablagern Anzeichen und Symptome einer Amyloidose können vage sein, wie Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, abnorme Empfindungen in den Füßen, vergrößerte Leber und / oder Milz, Blutungen unter der Haut oder Anämie. Spezifischere Anzeichen und

Symptome können Schwellungen der Extremitäten, eine vergrößerte Zunge, Karpaltunnelsyndrom, Nahrungsmittel-Malabsorption, Hautverdickung, ungeklärte kongestive Herzinsuffizienz und unerklärtes Nierenversagen einschließen.

Bing-Neel-Syndrom - gekennzeichnet durch die Infiltration von lymphoplasmazytischen Zellen oder IgM ins zentrale Nervensystem (Gehirn und Rückenmark). Dies ist ein sehr seltener Zustand, der zu kognitiver Beeinträchtigung, Verwirrung, Sehstörungen, Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen, Krämpfen und Koma führen kann.

Andere Anzeichen und Symptome - wiederkehrende Infektionen, insbesondere der Nebenhöhlen und der oberen Atemwege, können bei MW Patienten häufiger auftreten als bei der Normalbevölkerung. Gelegentlich infiltrieren die lymphoplasmazytischen MW Zellen die Lunge und führen zu einer Ansammlung oder einem Pleuraerguss (Flüssigkeit in der Brust). Beteiligung der Nieren und Läsionen in den Knochen sind eher selten. Gelegentlich haben Patienten einen Hautausschlag oder Nesselsucht, und in seltenen Fällen können die lymphoplasmazytischen Zellen in die Haut eindringen. Vereinzelt zeigen Patienten Ansammlungen von MW Zellen in verschiedenen Teilen des Körpers, einschließlich der Extremitäten, der Wirbelsäule, der Brust und der Augenhöhle.

Gebräuchliche medizinische Tests für die Diagnose und Krankheitsüberwachung

Bei einer körperlichen Kontrolle untersucht ein Arzt den Körper eines Patienten auf Anzeichen der Krankheit. Es folgt die Aufnahme einer medizinischen Vorgeschichte, die eine Beschreibung der Symptome des Patienten, sowie Fragen zur aktuellen und bisherigen Gesundheitsgeschichte des Patienten beinhaltet.

Die Häufigkeit der körperlichen Untersuchungen zur Überwachung der Krankheit nach der Diagnose hängt vom Krankheitsstatus ab. Patienten mit schwelendem MW, die stabil sind, müssen sich dieser nicht mehr als einmal oder zweimal im Jahr unterziehen. Neu diagnostizierte Patienten oder solche mit fortschreitender Erkrankung werden in häufigen Intervallen, vielleicht einmal alle 2-3 Monate untersucht. Patienten, die sich in der Behandlung befinden können noch häufiger (möglicherweise sogar wöchentlich) untersucht werden. Hier spielt die Überwachung von Nebenwirkungen, die frühzeitig erkannt werden müssen, um effektiv behandelt werden zu können, eine wichtige Rolle.

Um eine MW-Diagnose Einwandfrei festzustellen, werden verschiedene Tests durchgeführt. Viele dieser Tests werden durchgeführt, um den Status der Krankheit, vor, während und nach der Behandlung zu überwachen.

Knochenmarkbiopsie - Die Knochenmarkbiopsie (KMB) ist der wichtigste Test zur Bestätigung der Diagnose von MW. Während er für die Diagnose unumgänglich ist, wird er selten für die Überwachung der Krankheit verwendet. Dieses Verfahren kann in einer Arztpraxis oder einem Krankenhaus unter örtlicher Betäubung oder leichter Sedierung durchgeführt werden. Die Probe wird gewöhnlich aus dem hinteren Beckenkamm (Rückseite des Hüftknochens) unter Verwendung einer Hohlnadel entnommen, obwohl sie in einigen Fällen auch aus dem Brustbein oder anderen Knochen gewonnen werden kann. Sowohl eine flüssige Knochenmarkprobe

Ein Pathologe untersucht die Knochenmarkzellen unter einem Mikroskop und kann zusätzliche Tests mit speziellen Färbungen, Durchflusszytometrie, Polymerase-Kettenreaktionstechniken, Genomsequenzierung anfordern (Knochenmarksaspiration) als auch eine feste Knochenprobe (Knochenmarkbiopsie) können während des Verfahrens entnommen werden. FISH Analysen durch, um die Art der Krebszellen genau zu identifizieren. Bei MW wird der Pathologe eine erhöhte Menge an Lymphoplasmozytischen Zellen (diese zeigen Merkmale von Lymphozyten und Plasmazellen) beobachten und die Menge an infiltrierten Zellen im Knochenmark abschätzen. Er wird auch überprüfen, wie gesund das Mark ist und ob es in der Lage ist, ausreichende Mengen gesunder Blutzellen zu erzeugen.

Selbst mit einer leichten Sedierung verspürt der Patient während des Verfahrens ein kurzes unangenehmes Gefühl und es können Schmerzen im Biopsie Bereich auftreten nachdem die Betäubung nachlässt. Die meisten Patienten können nach dem Eingriff nach Hause gehen.

Eines der primären Mittel, um den Krankheitsstatus eines MW Patienten zu ermitteln, ist die regelmäßig durchgeführte Blutuntersuchung. Zu den allgemeinen Test-Sets gehört das große Blutbild (CBC), das metabolische Panel (CMP) und Immunglobuline. Andere unten aufgeführte Tests können nach Bedarf hinzugefügt werden.

Blutbild - Dieser Test misst die Konzentration der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und Blutplättchen im Blut und liefert andere 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 Kondition, die bei MW Patienten auftreten und führt häufig zur Notwendigkeit einer Behandlung.

Umfassendes Stoffwechsel Panel - Dieser Test bietet ein Gesamtbild aller wichtigen Organfunktionen und des Stoffwechsels. Das Panel misst den Blutspiegel von Albumin, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kalzium, Kohlendioxid, Chlorid, Kreatinin, Glucose, Kalium, Natrium, Gesamt-Bilirubin, Gesamtprotein und Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase, alkalischer Phosphatase und Aspartat-Aminotransferase).

Immunglobuline - Dies sind Antikörper (Proteine), die vom Körper produziert werden, um Infektionen zu bekämpfen. Immunglobulin M (IgM) wird durch die MW Krebszellen überproduziert und ist einer der häufigsten Marker, die verwendet werden, um die Krankheit zu diagnostizieren und zu überwachen. Die anderen Immunglobuline, wie IgG und IgA, sind bei MW Patienten häufig niedriger als normal, was möglicherweise zu einem erhöhten Infektionsrisiko führt.

Bildgebende Verfahren - Röntgenbilder, CT-Scans, MRTs, Ultraschalluntersuchungen und PET-Scans können bei der Diagnose und Überwachung der Erkrankung hilfreich sein, insbesondere wenn Patienten vergrößerte Lymphknoten oder eine vergrößerte Milz aufweisen oder wenn eine Infiltration von WM-Zellen in andere Teile des Körpers vermutet wird.

Erweiterte Augenuntersuchungen - Diese werden mindestens einmal jährlich für WM-Patienten empfohlen und sollten häufiger durchgeführt werden, wenn der Patient verschwommen ist oder einen Verlust des Sehvermögens zeigt oder eine Hyperviskosität (übermäßige Verdickung des Blutes) vermutet wird. Es ist vorzuziehen, einen

Augenarzt zu haben, der Wissen über WM und seine Auswirkungen auf das Auge hat, um die Untersuchung durchzuführen

Behandlungen und Nebenwirkungen

MW Patienten sollten aufgrund von auftretenden Symptomen behandelt werden und nicht auf der Grundlage von Bluttestergebnissen allein. Dies sollte nicht nur für die initiale (Erstlinienbehandlungen) Behandlung, sondern auch für die Behandlung nach Rezidiven, die manchmal auch als Salvage-Therapie bezeichnet wird, gültig sein. Viele Therapien haben toxische Nebenwirkungen und die Behandlung von Patienten, die noch keine Symptome zeigen, können möglicherweise eine nachteilige Wirkung auf die Lebensqualität und Gesundheit haben.

Ibrutinib ist für die Behandlung von Morbus Waldenström durch die US Food and Drug Administration, die Europäische Kommission und Health Canada zugelassen. Vor seiner Zulassung wurden die meisten Behandlungen für MW Patienten bereits für verwandte Krebsarten wie das folliculäre Lymphom, der chronisch lymphatischen Leukämie und des multiplen Myeloms zugelassen. Nachdem klinische Studien der Phase 1 und Phase 2 festgestellt hatten, dass diese Behandlungen ein zulässiges Sicherheitsprofil aufwiesen und für MW Patienten wirksam waren, wurden sie für die zulassungsüberschreitende Anwendung (off-label) verschrieben. Der Prozess des "off label" Rezept ist noch heute in Gebrauch.

Es gibt keine standardisierte Therapie zur Behandlung von MW. Es stehen den Patienten viele Behandlungsoptionen zur Verfügung, eine ausführliche Diskussion jedes einzelnen Punktes würde den Rahmen dieses Ratgebers sprengen. Die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten können eine oder mehrere der folgenden Punkte enthalten:

- **Chemotherapie** mit Alkylantien wie Chlorambucil, Cyclophosphamid und Bendamustin oder mit Nukleosidanaloga wie Fludarabin und Cladribin;
- **Kortikosteroide**, einschließlich Prednison und Dexamethason;
- **Biologische Therapie** mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab, Ofatumumab, und Obinutuzumab;
- **Immunmodulatorische Arzneimittel**, einschließlich Thalidomid und Lenalidomid;
- **Proteasom-Inhibitoren** wie Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib;

- **Gezielte Therapien**, zB des B-Zell Rezeptor Signalings, einschließlich Ibrutinib und Everolimus;
- **unterstützende Therapien** wie Transfusionen oder Wachstumsfaktoren, um rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen zu vermehren;
- **Chirurgische oder andere Verfahren**, einschließlich Splenektomie (chirurgische Entfernung der Milz), Plasmapherese zur Entfernung von IgM, gezielte Strahlung zur Verringerung der Größe von Lymphknoten und Stammzelltransplantation.

Neuere zielgerichtete Therapien, die getestet werden (einschließlich Venetoclax, Acalabutinib und BGB-3111) und Kombinationen dieser Medikamente mit älteren Therapien könnten bald in das Behandlungsarsenal aufgenommen werden.

Wenn eine Behandlung in Erwägung gezogen wird, kann ein MW Patient seinen lokalen Hämatologen-Onkologen bitten, mit einem MW Experten in einem großen medizinischen Zentrum in Kontakt zu treten um eine zweite Meinung einzuholen und über die Notwendigkeit der Behandlung und die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten zu beraten. Dies kann sehr hilfreich sein, weil wenige Onkologen eine große Erfahrung mit einer seltenen Krankheit wie MW haben.

Viele der älteren, etablierten Behandlungen sind immer noch sinnvoll für MW Patienten. Ibrutinib ist ein orales Medikament, das auf den Bruton-Tyrosinkinase-Pfad (BTK) in B-Zell-Wachstum und Entwicklung abzielt, ein sehr wichtiger Schritt vorwärts ist. Es ist jedoch kein Heilmittel für MW und nicht jeder reagiert darauf.

Die Behandlung kann gewöhnlich in einer ambulanten Umgebung oder zu Hause durchgeführt werden und kann oral, durch intramuskuläre oder subkutane Injektion oder durch intravenöse Therapie umgesetzt werden. Einige Behandlungen erfordern, dass bestimmte Medikamente genommen werden am Tag zuvor oder am Tag der Behandlung selbst, um die damit verbundenen Nebenwirkungen zu minimieren. Traditionell erfolgt die Behandlung in Zyklen, die mehrere Wochen bis Monate dauern können, je nach gewähltem Therapieansatz. Es ist nicht ungewöhnlich zwischen 2 Therapiephasen eine einwöchige oder einmonatige Pause anzusetzen, bevor die Behandlung wiederaufgenommen wird. Einige der neueren oralen Therapien wie Ibrutinib erfordern stattdessen eine tägliche Dosierung.

Ein Rückfall oder Rezidiv nach der Behandlung zeichnet sich dann ab, wenn Laborwerte und körperliche Anzeichen und Symptome beginnen, in eine sich verschlechternde Richtung zu entwickeln. Diese Anzeichen und Symptome können sehr ähnlich denen sein, die zur ersten Behandlung geführt haben. An diesem Punkt sind die Patienten und ihre Hämatologen-Onkologen mit der Wahl der nächsten geeigneten Vorgehensweise konfrontiert, sei es eine weiterhin regelmäßige Überwachung oder eine erneute Behandlung.

Die Schwere der Symptome, der allgemeine Gesundheitszustand, Lebensqualität und die Möglichkeit für eine zukünftige Stammzell-Transplantation sind alles Faktoren in der Entscheidung, wann die Re-Behandlung beginnen soll. Die Frage ist: 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, dann kann eine Wiederholung der Behandlung mit der gleichen Therapie geeignet sein. Wenn eine frühere Therapie nicht sehr effektiv war oder das Ansprechen zu kurz war, wird eine andere Therapieform gewählt.

Die IMWF ermutigt Patienten auch dazu, die Teilnahme an klinischen Studien zu erwägen. Informationen über derzeit verfügbare klinische Studien können auf der US-Regierungs Website www.clinicaltrials.gov gefunden werden.

Bei den meisten Behandlungen gegen MW treten Nebenwirkungen auf, die eine 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 der Behandlung befinden, sollten sich nach schriftlichen Informationen über mögliche Nebenwirkungen und wie sie bewältigt werden können, erkundigen. Es gibt unterstützende Therapien, die helfen, viele dieser Nebenwirkungen zu mindern. Patienten sollten jegliche Veränderungen der Symptome oder auftretende Nebenwirkungen die sie bemerken mit ihrem Arzt besprechen, auch wenn sie nicht sicher sind, dass dieses Problem mit der Behandlung zusammenhängt.

Jüngste Entwicklungen

Die Forschung zur Genetik von MW machte im Jahr 2011, mit der Entdeckung einer einzigen Mutation im Gen MYD88 mit einer Prävalenzrate von 90% oder mehr, einen großen Fortschritt. Dies war das erste Mal, dass das gesamte Genom oder ein vollständiger DNA-Satz von Patienten mit MW sequenziert wurde, mit dem Ziel, genau zu bestimmen, welche Gene in den Krebszellen dieser Patienten vorhanden waren, jedoch nicht in ihren normalen Zellen gesehen wurden. Die gleiche Studie berichtete auch, dass die MYD88-Mutation, die als MYD88 L265P bezeichnet wird, bei den meisten anderen Arten von Lymphomen oder beim multiplen Myelom nicht annähernd so häufig war. Nachfolgende Studien von MW Forschern auf der ganzen Welt haben diese Ergebnisse bestätigt.

Obwohl wir die genaue Rolle, die die MYD88-Mutation in der Entwicklung und dem Fortschreiten von MW spielt noch nicht kennen, untersuchen die Forscher weiterhin die Effekte der Mutation auf komplexe nachgeschaltete zelluläre Wege und wie diese das Wachstum und die Proliferation von MW Zellen fördern können. Das US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aktualisierte kürzlich seine Leitlinien für MW, und erweiterte diese um AS-PCR-Tests, welche die Anwesenheit von MYD88 L265P in den Knochenmarkzellen von möglichen MW Patienten detektieren und hat diesen Test als essentiell für die Diagnose von MW charakterisiert.

Mehrere andere genetische Mutationen scheinen ziemlich häufig bei MW Patienten zu sein, wenn auch nicht in dem Ausmaß der MYD88 L265P-Mutation. Eine solche Gruppe von Mutationen tritt im Gen CXCR4 mit einer Häufigkeit von etwa 30% auf. Studien zeigen, dass solche Mutationen eine signifikante Tumorpheriferation verursachen und sich auf extramedulläre Organe (außerhalb des Knochenmarks) ausbreiten, was zu einem Fortschreiten der Krankheit und einer weniger günstigen Prognose führt.

Die IMWF hat eine bedeutende Rolle bei der Finanzierung dieser neuen genetischen Studien eingenommen und beabsichtigt, ihre Forschungsrolle in naher Zukunft zu erweitern. Seit ihrer Gründung im Jahr 1998 hat die IMWF über 8,1 Millionen US-Dollar für die Forschung aufgebracht und hat gute Beziehungen zu vielen Institutionen weltweit aufgebaut. Alle potenziellen IMWF-finanzierten Forschungsprojekte werden von unserem renommierten Scientific Advisory Committee (SAC) unter dem Vorsitz von Dr. Robert A. Kyle, MD, der Mayo Clinic überprüft. Dieser Ausschuss unterstützt die Forscher mit Kommentaren und Rückmeldungen, damit ihre Vorschläge verbessert werden können und empfiehlt dem IMW-Forschungsausschuss und dem IMWF-Stiftungsrat die vielversprechendsten Forschungsprojekte zur Finanzierung.

Im Jahr 2014 beschloss die Stiftung, dass es an der Zeit war, ihre Forschungsstrategie zu erneuern und die Zusammenarbeit vieler wichtige Akteure in der MW-Forschungsgemeinschaft zu fördern. Zu diesem Zweck hat die IMWF im Mai 2015 gemeinsam mit der Leukämie & Lymphomgesellschaft (LLS) eine Strategieplanungskonferenz gesponsert und ausgerichtet. Die Roadmap Konferenz wurde von einer Reihe von MW Forschern besucht und führte zur Identifizierung von vier Schwerpunktbereichen, in denen zielgerichtete Forschung erforderlich ist:

- **Genomik und Epigenomik** - Die genetische Grundlage für die nicht-mutierte MYD88-Erkrankung (auch Wildtyp-Krankheit genannt) ist bisher unbekannt und ein dringlicher Schwerpunkt sollte die Verwendung von verbesserten laborgenetischen Sequenzierungsverfahren sein, um diese Grundlage zu identifizieren. Das Epigenom besteht aus chemischen Verbindungen und Proteinen, die an DNA binden und Gene an- oder ausschalten können, wodurch die Produktion von Proteinen in Zellen gesteuert wird. Das Epigenom wurde intensiv in anderen B-Zell-malignen Erkrankungen untersucht. Eine umfassende Analyse des Epigenoms von MW Zellen, deren MYD88- und CXCR4-Status bekannt sind, liefert Einblicke in potenzielle therapeutische Ziele.
- **Signalgebung** - Es werden Studien benötigt, um Signalwege und nachgeschaltete Proteine zu identifizieren, die mit mutiertem MYD88 und mutiertem CXCR4 assoziiert sind, um zukünftige MW Behandlungen voranzutreiben;
- **Immuntherapie** - Der Mechanismus, mit dem das eigene Immunsystem des Patienten so manipuliert oder angestoßen werden kann, das es die kranken MW Zellen erkennt und anschließend angreift, ist bisher nicht bekannt. Forschung zum Verständnis der Biologie der Immunantwort in MW ist daher von entscheidender Bedeutung
- **Knochenmark / Tumor-Mikroumgebung** - Für die Unterstützung des malignen Zellwachstums in MW ist eine gezielte Erforschung der Rolle des Knochenmarks und der Tumormikroumgebung (die "Nachbarschaft" um MW Zellen) erforderlich. Es sind Studien erforderlich, welche die Komponenten der Mikroumgebung besser charakterisieren, als auch ihren Beitrag zur Krankheitsentwicklung und Resistenz gegenüber der Behandlung.

Beginnend im Jahr 2015 und fortdauernd wurde bis heute ein Antrag auf Vorschläge im Rahmen der Forschungs-Roadmap für fast 300 Forscher veröffentlicht, und eine Reihe wichtiger und vielversprechender Vorschläge wurden finanziert.

Überleben

Fortschritte in der Behandlung von MW haben zu einer verbesserten Lebenserwartung für Menschen mit der Krankheit geführt. Einige Patienten tolerieren die Behandlung besser und andere können die Krankheit mit fortlaufenden Therapien gut in Schach halten. Die höhere Lebenserwartung mit MW birgt neue Herausforderungen: durch die andauernde Behandlung ergeben sich langfristige Nebenwirkungen (Ermüdung, erhöhtes Risiko von Infektion, Neuropathie, Chemobrain, etc.) und auch das Bewältigen von emotionalen, sozialen, und finanziellen Aspekten nimmt viel Kraft in Anspruch.

Die Maximierung der Lebensqualität während der gesamten MW Reise ist der Schlüssel zum allgemeinen Wohlbefinden und erfordert eine aktive Teilnahme des MW Patienten, des Pflegepersonals und der medizinischen Fachkräfte. Wesentliche Bereiche die gezielt gefördert werden sollten, umfassen eine gesunde Lebensweise (Ernährung, körperliche Aktivität, Entspannung, etc.), eine unterstützende Umgebung, Beratung, Schmerztherapie, und ausreichende finanzielle Mittel bzw. stabile Beschäftigungsverhältnisse. Idealerweise ist es das Ziel, dass jede Person an der Krankheit wächst und nicht nur überlebt.

Über die IMWF

Die IMWF ist ein Patienten- gegründete und Freiwilligen-geführte, gemeinnützige 501 (c) (3) Organisation mit einer wichtigen Mission: gegenseitige Unterstützung und Ermutigung für Waldenström Patienten, das Interesse an der Krankheit zu fördern; Informations- und Bildungsprogramme bereitzustellen, die auf die Sorgen der Patienten eingehen und Forschung zu fördern und zu unterstützen, die zu besseren Behandlungen und letztlich einer Heilung führen.

Die IMWF 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 online Diskussionsforen, unsere Freiwilligen-basierte Telefon- und E-Mail-Lifeline und unser vierteljährlicher Newsletter, die Fackel.

Wir bieten Informationspakete (Info Pakete) für Patienten und medizinische Fachleute, die entworfen wurden um verständliche Informationen über MW zu vermitteln und über die Möglichkeit der Mitgliedschaft bei der IWMF zu informieren. Die Info Pakete sind kostenlos erhältlich und werden auf Anfrage über unsere Website oder über unser Büro verschickt.

Wir ermutigen MW Patienten und Pflegepersonal unser jährliches Bildungsforum zu besuchen. Dieses bietet eine einzigartige Gelegenheit, sich über die neuesten Forschungsergebnisse und Behandlungen des MW zu informieren. Es ist auch eine gute Möglichkeit, um sich mit anderen Patienten zu vernetzen. Das pädagogische Forum findet jeden Frühling statt und wechselt zwischen verschiedenen Regionen der USA. Mehrere unserer Partner veranstalten auch regelmäßig landesspezifische Bildungsforen.

Mehr Informationen über Morbus Waldenström und von der IMWF angebotene Dienstleistungen finden Sie auf unserer Website, www.iwmf.com. Unsere internationalen Partner und ihre Webseiten / Kontaktinformationen finden Sie unter www.iwmf.com/about-us/international-affiliates.

Die IMWF setzt auf Spenden, um ihre Mission fortzusetzen, und wir begrüßen Ihre Unterstützung. Die Stiftung unterhält ein Business-Büro in 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Das Büro kann per Telefon unter 941-927-4963, per Fax an 941-927-4467 oder per E-Mail an info@iwmf.com kontaktiert werden.

Danksagung

Die IMWF würdigt Dr. Robert A. Kyle, MD, der Mayo Clinic in Rochester, MN, für seine medizinische Überprüfung dieser Veröffentlichung.



Die hier dargestellten Informationen sind nur für Bildungszwecke gedacht. Es ist nicht als Ersatz für professionelle medizinische Beratung gedacht. Die Patienten sollten die Informationen in voller Beratung und unter der Obhut eines professionellen medizinischen Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung von MW. Wir raten dem Patienten davon die hierin enthaltenen Informationen ohne Mitteilung an seinen Facharzt zu nutzen.

Copyright Die internationale Waldenström Macroglobulinämie Foundation, February 2018

Die IMWF dankt Prof. Dr. med. Christian Buske, Institut für experimentelle Tumorforschung, Universitätsklinikum Ulm für seine medizinische Überprüfung dieser Veröffentlichung und Lisa M. Kaiser für die deutsche Übersetzung.