

# Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom)

## Leitlinie

ICD-10 C88.0

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformation	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	4
<b>4 Klinisches Bild</b>	<b>4</b>
4.1 Symptome	4
<b>5 Diagnose</b>	<b>5</b>
5.1 Diagnose-Kriterien	5
5.2 Diagnostik	5
5.2.1 Erstdiagnose	5
5.2.2 Verlaufskontrolle	6
5.3 Klassifikation	7
5.4 Prognostische Faktoren	7
<b>6 Therapie</b>	<b>7</b>
6.1 Therapiestruktur	7
6.1.1 Erstdiagnose	8
6.1.1.1 Abwartendes Verhalten	8
6.1.1.2 Plasmapherese	8
6.1.1.3 Systemische Therapie	8
6.1.1.4 Chemotherapie + Rituximab	9
6.1.1.5 Rituximab-Monotherapie	9
6.1.1.6 Bortezomib	9
6.1.2 Erhaltungstherapie	9
6.1.3 Rezidiv/Refraktarität	9
6.3 Besondere Situationen	10
6.3.1 Amyloidose	10
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b>	<b>11</b>
8.1 Verlaufskontrolle	11
<b>9 Literatur</b>	<b>11</b>
<b>11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle</b>	<b>12</b>
<b>12 Studienergebnisse</b>	<b>12</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b>	<b>12</b>
<b>14 Links</b>	<b>12</b>

<b>15</b>	<b>Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>12</b>
<b>16</b>	<b>Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>13</b>

# Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom)

ICD-10 C88.0

Stand: Mai 2017

Autoren: Christian Buske, Dominik Heim, Michael Herold, Philipp Bernhard Staber, Martin Dreyling

Autoren früherer Versionen: Mathias J. Rummel

## 1 Zusammenfassung

Der Morbus Waldenström, ist eine seltene Erkrankung. Die WHO klassifiziert sie als lymphoplasmozytisches Lymphom mit obligater Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM Gammopathie. Die klinische Symptomatik wird vor allem durch die Folgen der Infiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der normalen Hämatopoese und durch die Hypersekretion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) bestimmt.

Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. Der Verlauf ist langsam und chronisch. Die Therapie orientiert sich an der individuellen Symptomatik. Wirksam sind Zytostatika, monoklonale Anti-CD20-Antikörper und gezielte Medikamente. Bei Patienten mit Hyperviskositätssyndrom ist kurzfristig eine Plasmapherese indiziert.

Die Prognose von Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformation

Die WHO klassifiziert den Morbus Waldenström als lymphoplasmozytisches Lymphom mit Infiltration des Knochenmarks und dem Nachweis von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) im Serum. Beschrieben wurde das Krankheitsbild erstmals von dem schwedischen Internisten Jan Gösta Waldenström.

### 2.2 Epidemiologie

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Sie macht 1-3% aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. In den USA wurde die Inzidenz mit 3,4/1.000.000 Einwohner in der männlichen und mit 1,7/1.000.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung berechnet [14]. Die Inzidenz bei Kaukasiern (Weißen) ist etwa doppelt so hoch wie bei der nicht-kaukasischen Bevölkerung. In Südengland wurde die Europa-standardisierte Inzidenzrate mit 7,3/1.000.000 Einwohner für Männer und mit 4,2/1.000.000 Einwohner für Frauen berechnet [10]. Das mediane Alter liegt bei 72-75 Jahren.

Die Prognose von Patienten mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. In einer aktuellen Auswertung der SEER-Datenbank der USA lag die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1980 und 2010 bei 73%, für den Zeitraum zwischen 2001 und 2010 bei 78% [2]. Auch in Schweden lag die 5-Jahresüberlebensrate von zwischen 2001 und 2005 diagnostizierten Patienten bei 78% [6].

## 2.3 Pathogenese

In den letzten Jahren wurden deutliche Fortschritte im Verständnis der Pathogenese des Morbus Waldenström erzielt. Eine wichtige Rolle spielt die Mutation *MYD88*<sup>L265P</sup>. Sie wird bei über 90% der Patienten mit Morbus Waldenström gefunden, auch bei einigen Personen mit IgM MGUS. Die Mutation triggert IRAK (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase) und BTK (Bruton's Tyrosinkinase). Diese beiden Kinasen aktivieren NF- $\kappa$ B, einen onkogenen Faktor in der Entstehung maligner Lymphome. Eine weitere Rolle spielen Mutationen von CXCR-4 (Chemokine receptor type 4), die bei ca. 30% aller Patienten auftreten. Basierend auf den beiden Mutationen treten drei Genotypen auf (MYD88 mutiert mit oder ohne CXCR4 Mutation; MYD88 Wildtyp und CXCR4 Wildtyp). Die Genotypen scheinen nach ersten Daten einen Einfluss auf das Ansprechen der Patienten auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib zu haben. Insbesondere Patienten mit MYD88 und CXCR4 Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf [11, 12, 13].

Unklar sind die Rolle chronischer Immunstimulation durch Infektionen oder Autoimmunerkrankungen, und des Mikroenvironment auf Entstehung und Ausprägung des Morbus Waldenström.

## 2.4 Risikofaktoren

Risikofaktoren können folgendermaßen geordnet werden:

genetisch: Verwandte ersten Grades von Patienten mit Morbus Waldenström haben ein 20-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Morbus Waldenström sowie ein 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung anderer Non-Hodgkin Lymphome, einer chronischen lymphatischen Leukämie oder eines MGUS gegenüber der Normalbevölkerung. Die genetische Basis ist nicht entschlüsselt [5].

erworben Kohortenstudien zeigen eine erhöhte Rate von Infektionen oder Autoimmunphänomenen in der Anamnese.

MGUS Patienten mit einer IgM monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko; zur Beurteilung des Transformationsrisikos siehe Onkopedia [Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz](#).

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Symptome

Das Krankheitsbild wird bestimmt durch

- **Organinfiltration**

- Knochenmark: die Infiltration des Knochenmarks mit den klinischen Zeichen der hämatopoetischen Insuffizienz steht bei vielen Patienten im Vordergrund, vor allem normochrome und normozytäre Anämie; Leukozytopenie mit dominierender Neutropenie und Thrombozytopenie sind seltener so ausgeprägt, dass sie zur Erstdiagnose führen;
- Infiltration anderer Organe: Splenomegalie und Hepatomegalie können auftreten, ebenso Lymphadenopathie; Manifestationen wie ‚bulky disease‘ sind selten, ebenso Infiltration weiterer Organe wie Gastrointestinaltrakt, Lunge o.a.

- **IgM Sekretion**

- Hyperviskositätssyndrom: Das pentamere Immunglobulin M hat ein hohes Molekulargewicht und findet sich vorwiegend im Serum; die Hypersekretion beim Morbus Waldenström kann zu einem Hyperviskositätssyndrom mit Störungen der Blutgerinnung (sowohl Blutungsneigung als auch Thrombembolien), neurologischen Symptomen (u. a. Schwindel, Ataxie, Vigilanzstörungen), Augensymptomen (u. a. Sehstörungen, Visusverlust), kardialen Symptomen (u. a. Angina pectoris), aber auch anderen Organmanifestationen führen; bei Patienten mit einem IgM Spiegel <40g/L ist ein Hyperviskositätssyndrom selten;
- Kryoglobulinämie: bei bis zu 20% der Patienten verhält sich das monoklonale IgM wie ein Kryoglobulin (Typ I). Symptome der Kryoglobulinämie treten bei weniger als 5% der Patienten auf. Charakteristisch ist vor allem das Raynaud Syndrom mit Durchblutungsstörungen in Kälte-exponierten Körperteilen, i.e. Akren (Finger, Zehen), Nase, Backen, Ohren.
- Amyloidose: bei einem kleinen Teil der Patienten (<3%) entwickelt sich eine Leichtketten (AL)-Amyloidose, siehe [Onkopedia Leichtketten \(AL\) - Amyloidose](#)
- Autoantikörper: Das monoklonale IgM kann autologe Antigene erkennen und zu klinisch symptomatischen Autoimmunphänomenen führen, u. a. autoimmunhämolytische Anämie (auch bedingt durch Kälte-Agglutinine) oder Neuropathie (z. B. durch anti-MAG (Myelin-associated Globulin)-Antikörper).

- **Allgemeinsymptome**

- B Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)

## 5 Diagnose

### 5.1 Diagnose-Kriterien

Nach WHO ist der Morbus Waldenström durch die histopathologische Diagnose eines lymphoplasmazytischen Lymphoms (LPL) mit monoklonaler IgM Gammopathie und einer Infiltration des Knochenmarks durch das LPL definiert.

### 5.2 Diagnostik

#### 5.2.1 Erstdiagnose

Die diagnostischen Schritte sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

**Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen**

Untersuchung	Anmerkung
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insbesondere von B-Symptomen</li> </ul>
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einschl. neurologischer Untersuchung</li> <li>• bei Sehstörungen: Spiegelung des Augenhintergrunds</li> </ul>
Labor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Differenzialblutbild, Retikulozyten</li> <li>• BSG, Elektrophorese, Gesamteiweiß</li> <li>• GOT, GPT, AP, <math>\gamma</math>-GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker</li> <li>• LDH, <math>\beta_2</math>-Mikroglobulin</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quick-Wert, PTT</li> <li>• Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Serum, quantitativ</li> <li>• Immunfixations-Elektrophorese im Serum und Urin</li> <li>• freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten</li> <li>• 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung und zur Quantifizierung der Leichtkettenausscheidung</li> <li>• Oberflächenmarker durch FACS-Analyse (nur bei leukämischen Verlauf)</li> </ul>
Knochenmarkaspirat und -biopsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zur initialen Diagnosesicherung eines Morbus Waldenström obligat;</li> </ul>
Molekulargenetik (MYD88L265P, CXCR4 Mutationsstatus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht obligat, aber hilfreich bei unklarem Befund und zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL</li> </ul>
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonographie Abdomen (Milzgröße)</li> <li>• CT Thorax/Abdomen</li> </ul>
Echokardiographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei klinischer Symptomatik</li> <li>• bei V. a. Amyloidose</li> </ul>

## 5.2.2 Verlaufskontrolle

Ein internationaler Konsensus hat Remissionskriterien für Patienten mit Morbus Waldenström festgelegt, siehe [Tabelle 2](#). Es ist zu beachten, dass das Therapieansprechen beim Morbus Waldenström sehr verzögert sein kann und ‚bestes Ansprechen‘ nach Therapie Monate nach Beendigung der Behandlung auftreten kann.

**Tabelle 2: Remissionskriterien beim Morbus Waldenström [9]**

Untersuchung	Anmerkung
Komplette Remission (CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Nachweis des monoklonalen IgM in der Immunfixation im Serum und</li> <li>• normaler IgM Spiegel im Serum und</li> <li>• komplette Rückbildung vergrößerter Lymphknoten und einer Splenomegalie, wenn vor Therapie vorhanden und</li> <li>• Knochenmarkaspirat und -biopsie normal</li> </ul>
Sehr gute partielle Remission (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonales IgM nachweisbar und</li> <li>• <math>\geq 90\%</math> Reduktion des IgM Spiegels im Serum, ausgehend vom Befund vor Therapie und</li> <li>• keine neuen Krankheitszeichen oder Symptome</li> </ul>
Partielle Remission (PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonales IgM nachweisbar und</li> <li>• <math>\geq 50\%</math>, aber <math>&lt; 90\%</math> Reduktion des IgM Spiegels im Serum, ausgehend vom Befund vor Therapie und</li> <li>• Rückgang von Lymphadenopathie / Splenomegalie, wenn vor Therapie vorhanden und</li> <li>• keine neuen Krankheitszeichen oder Symptome</li> </ul>
Minor Response (MR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonales IgM nachweisbar und</li> <li>• <math>\geq 25\%</math>, aber <math>&lt; 50\%</math> Reduktion des IgM Spiegels im Serum, ausgehend vom Befund vor Therapie und</li> <li>• keine neuen Krankheitszeichen</li> </ul>
Stabile Erkrankung (SD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonales IgM nachweisbar und</li> <li>• <math>&lt; 25\%</math> Reduktion und <math>&lt; 25\%</math> Anstieg des IgM Spiegels im Serum, ausgehend vom Befund vor Therapie und</li> <li>• keine neuen Krankheitszeichen</li> </ul>



Progress (PD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 25\%</math> Anstieg des IgM Spiegels im Serum, ausgehend vom niedrigsten Wert und/oder</li> <li>• Progress von krankheitsassoziierten Symptomen</li> </ul>
---------------	--

### 5.3 Klassifikation

Das Stadium beim Morbus Waldenström entspricht aufgrund des obligaten Knochenmarkbefalls per definitionem dem Stadium IV der Lymphomklassifikationen.

### 5.4 Prognostische Faktoren

Für die Prognose entscheidend sind das Alter, die Höhe des  $\beta_2$ -Mikroglobulins, Zytopenien und die Höhe der Gammopathie. Diese Parameter wurden im „International scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia“ (ISSWM) zusammengefasst (Tabelle 3). Dieser prognostische Index unterscheidet drei Risikogruppen voneinander, wobei die Hochrisiko-Patienten ein 5-Jahresüberleben von 36 % im Vergleich zu 87 % in der Niedrigrisikogruppe aufweisen (Tabelle 4). Diese Daten wurden vor Einführung der kombinierten Immunchemotherapie mit Rituximab erhoben.

**Tabelle 3: International scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia (ISSWM) [8], Risikofaktoren**

• Alter $\geq 65$ Jahre
• $Hb^1 \leq 11,5$ g/dl
• Thrombozyten $\leq 100.000 / \mu l$
• $\beta_2M^2 > 3$ mg / l
• $IgM^3 > 70$ g / l

Legende:

<sup>1</sup> Hb - Hämoglobin; <sup>2</sup>  $\beta_2M$  - beta 2 Mikroglobulin; <sup>3</sup> IgM - monoklonale Proteinkonzentration

Jedem Risikofaktor, außer dem Alter, wird ein Punkt gegeben. Ein Score fasst dies zusammen:

**Tabelle 4: International scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia (ISSWM) [8], Risikoscore**

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in %
0 - 1 (außer Alter)	Niedrig	87
2 oder Alter $\geq 65$ Jahre	Intermediär	68
$\geq 3$	Hoch	36

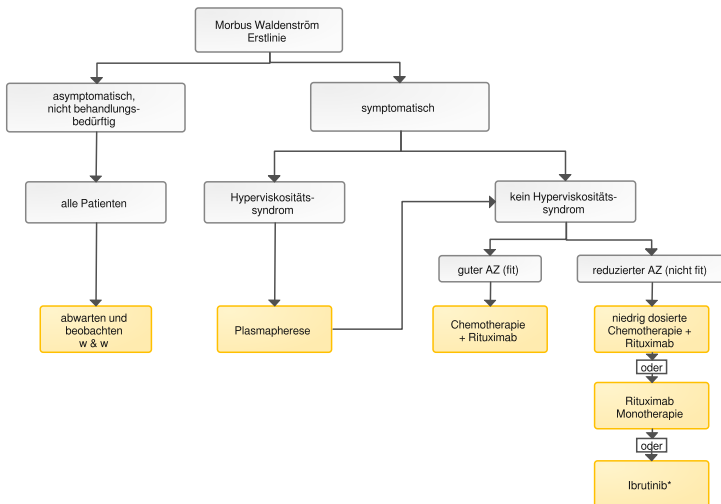
Derzeit sollte auf der Basis des ISSWM lediglich die Risikoeinschätzung, jedoch keine Therapieindikation gestellt werden.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Ein Therapie - Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

**Abbildung 1: Algorithmus für die Primärtherapie**



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

AZ - Allgemeinzustand,

\* nicht geeignet für Immunchemotherapie;

## 6.1.1 Erstdiagnose

### 6.1.1.1 Abwartendes Verhalten

Morbus Waldenström ist eine chronische Erkrankung, für die bisher keine Heilungsmöglichkeit besteht. Es gibt keine Daten, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patienten verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patienten mit Morbus Waldenström nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt.

### 6.1.1.2 Plasmapherese

Eine Plasmapherese ist die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines Hyperviskositätssyndroms. Sie führt rasch zur Rückbildung der klinischen Symptomatik. Bei hohen IgM-Werten kann eine Plasmapherese auch zur Senkung des IgM-Plasmaspiegels diskutiert werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Plasmapherese nur kurzzeitig wirkt und deshalb eine länger wirksame Anti-Lymphomtherapie nachgeschaltet werden muss.

### 6.1.1.3 Systemische Therapie

Die Therapie des Morbus Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach eventuell vorhandenen Komorbiditäten des Patienten. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die meisten Therapieempfehlungen zum Morbus Waldenström nicht auf den Ergebnissen großer randomisierter Studien basieren [1]. Die Mehrzahl der publizierten Daten stammt aus Beobachtungsstudien. Die bisher publizierten Daten randomisierter Studien haben den Wert einzelner Medikamente untersucht, siehe [Studienergebnisse Morbus Waldenström](#). Wenn immer möglich, sollten die Patienten in klinische Studien eingeschlossen werden, siehe [www.ecwm.eu](http://www.ecwm.eu).

#### **6.1.1.4 Chemotherapie + Rituximab**

Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patienten mit Morbus Waldenström ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer Standardchemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind R-Bendamustin, DCR (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab), R-FC (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid) und R-CHOP, siehe [Therapieprotokolle Morbus Waldenström](#). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sind R-Bendamustin und DCR (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab) Therapie der Wahl. R-FC verursacht zum Teil langanhaltende Zytopenien und wird nicht als Therapie der ersten Wahl angesehen.

#### **6.1.1.5 Rituximab-Monotherapie**

Bei älteren komorbiden Patienten ist eine Rituximab-Monotherapie eine Alternative, allerdings ist die Ansprechrate (20 – 50 %) niedriger und das mediane progressionsfreie Intervall deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immunchemotherapie [1]. Speziell ist zu beachten, dass das Ansprechen nach Rituximab verzögert mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen z.T. >4 Monate erfolgt, und es zu einem vorübergehenden IgM-Anstieg, dem sog. Flare-Phänomen, mit der Gefahr einer kritischen Hyperviskosität kommen kann. Bei hohen IgM Werten (über 50g/dl) sollte deshalb vor der Gabe von Rituximab durch Plasmapherese die IgM Konzentration im Serum gesenkt werden.

#### **6.1.1.6 Bortezomib**

Bortezomib ist beim Morbus Waldenström eine hochwirksame Substanz. Bei subkutaner und wöchentlicher Applikation treten nur in geringem Grade Grad III/IV Neurotoxizitäten auf. In Kombination mit Rituximab werden Gesamtansprechraten von über 80% in der Erstlinientherapie erreicht [4]. Bortezomib ist besonders wirksam bei Patienten mit Morbus Waldenström, die durch ein hohes Paraprotein charakterisiert sind. Unter Bortezomib-Therapie wird eine Herpeszoster-Prophylaxe empfohlen.

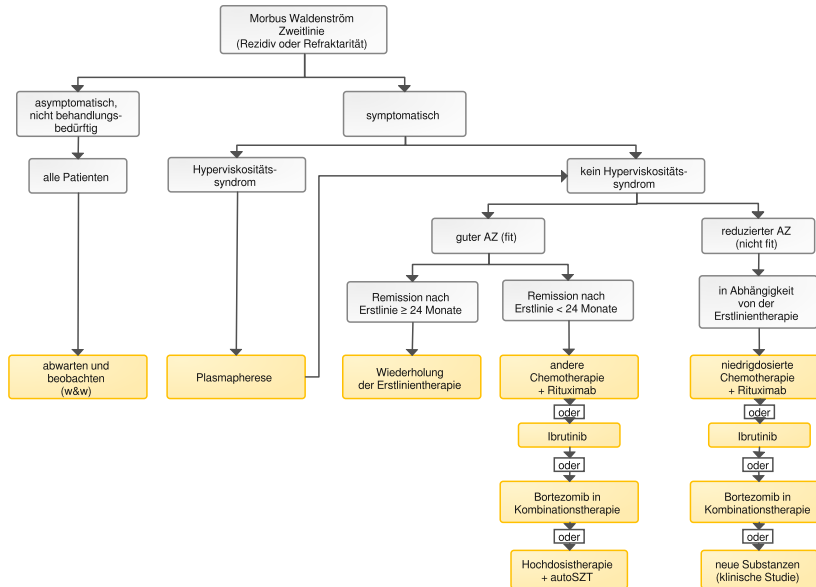
#### **6.1.2 Erhaltungstherapie**

Eine Erhaltungstherapie ist beim Morbus Waldenström nicht etabliert, ihr Stellenwert wird derzeit in einer prospektiv randomisierten Studie überprüft.

#### **6.1.3 Rezidiv/Refraktarität**

Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

**Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktarität**



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird bei einer Remissionsdauer  $\geq 24$  Monaten nach initialer Therapie eine Wiederholung mit demselben Schema empfohlen, z. B. R-Bendamustin. Bei einer Remissionsdauer  $< 24$  Monate wird der eine alternative Therapie empfohlen, z. B. Dexamethason/Cyclophosphamid/Rituximab nach initialer Gabe von R-Bendamustin. Die Kombination Bortezomib/Rituximab ist auch im Rezidiv hochwirksam [4].

Bei klinisch aggressivem Verlauf ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) im Rezidiv bei jüngeren Patienten eine Therapieoption mit hoher Anti-Lymphomaktivität und akzeptabler Toxizität [7]. Eine neue Therapieoption ist der orale BTK - Inhibitor Ibrutinib, der als Monotherapie eine Ansprechrates bei rezidierten/refraktären Patienten von 90% beim Morbus Waldenström erzielt [3, 11]. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib für Patienten mit rezidiertem Morbus Waldenström und für Patienten, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind, auch in der Erstlinie zugelassen. In Studien wird die Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Rezidiv und in der Erstlinientherapie getestet ([www.ecwm.eu](http://www.ecwm.eu)).

## 6.3 Besondere Situationen

### 6.3.1 Amyloidose

Die IgM-assoziierte Leichtketten Amyloidose ist eine seltene Komplikation des Morbus Waldenström. Größere Fallserien zur Wirksamkeit der beim Morbus Waldenström eingesetzten Therapien fehlen. Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation und Bortezomib-basierte Therapien stellen eine Therapieoption dar, ebenso Immunchemotherapien mit Rituximab.

## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 8.1 Verlaufskontrolle

Die Verlaufskontrollen und die Nachsorge entsprechen denen des follikulären Lymphoms, wobei die Bestimmung des monoklonalen IgM als zusätzlicher Verlaufsparemeter im Gegensatz zum follikulären Lymphom dient, siehe [Onkopedia Follikuläres Lymphom](#).

## 9 Literatur

1. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M et al.: Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 (S6):vi155-vi159, 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt298
2. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM et al.: Survival trends in Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood* 123:3999-4000, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-05-574871
3. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A et al.: Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:241-250, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30632-5
4. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S et al.: Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 28:1422-1428, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.25.3237
5. Kristinsson, S.Y., M. Bjorkholm, L.R. Goldin, M.L. McMaster, I. Turesson, and O. Landgren. 2008. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood* 112:3052-3056, DOI:10.1182/blood-2008-06-162768
6. Kristinsson SY, Eloranta S, Dickmann PW et al.: Patterns of survival in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia: a population-based study of 1,555 patients diagnosed in Sweden from 1980 to 2005. *Am J Hematol* 88:60-65, 2013. DOI:10.1002/ajh.23351
7. Kyriakou C, Canals C, Sibon D et al.: High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 28: 2227-2232, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4905
8. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 113:4163-4170, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-08-174961
9. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al.: Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 160:171-176, 2013. DOI:10.1111/bjh.12102
10. Phekoo KJ, Jack RH, Davies E et al.: The incidence and survival of Waldenstrom's Macroglobulinaemia in South East England. *Leuk Res* 32:55-59, 2008. DOI:10.1016/j.leukres.2007.02.002
11. Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 372:1430-1440, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1501548

12. Treon SP, Xu L, and Hunter Z: MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. N Engl J Med 373:584-586, 2015. [DOI:10.1056/NEJMc1506192](https://doi.org/10.1056/NEJMc1506192)
13. Treon SP, Xu L, Yang G et al.: MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 367:826-833, 2012. [DOI:10.1056/NEJMoa1200710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200710)
14. Wang H, Chen Y, Li F et al.: Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. Cancer 118:3793-3800, 2012. [DOI:10.1002/cncr.26627](https://doi.org/10.1002/cncr.26627)

## 11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

- [Morbus Waldenström - Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#)

## 12 Studienergebnisse

- [Morbus Waldenström - Studienergebnisse](#)

## 13 Zulassungsstatus

- [Morbus Waldenström - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

## 14 Links

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.: [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)

GLSG: [www.glsg.de](http://www.glsg.de)

OSHO: <http://osho.uni-leipzig.de>

Europäisches Konsortium für den Morbus Waldenström; [www.ecwm.eu](http://www.ecwm.eu)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Christian Buske**

Universitätsklinikum Ulm

Innere Medizin III

Inst. f. Experimentelle Tumorforschung

Albert-Einstein-Allee 11

89081 Ulm

Tel: 0731 50065801

Fax: 0731 50065802

[christian.buske@uni-ulm.de](mailto:christian.buske@uni-ulm.de)

**PD Dr. med. Dominik Heim**

Universitätsspital Basel  
Hämatologie  
CH-4031 Basel  
Tel: +41 61 328 6311  
Fax: +41 61 265 4450  
[Dominik.Heim@usb.ch](mailto:Dominik.Heim@usb.ch)

**Prof. Dr. med. Michael Herold**

Helios Klinikum Erfurt GmbH  
4. Medizinische Klinik  
Hämatologie / internistische Onkologie  
Nordhäuser Str. 74  
99089 Erfurt  
Tel: 0361 781-5298  
Fax: 0361 781-5291  
[michael.herold@helios-kliniken.de](mailto:michael.herold@helios-kliniken.de)

**Ass.-Prof. Priv. Doz. DDr. Philipp Bernhard Staber**

Medizinische Universität Wien  
Klinische Abteilung für Hämatologie  
und Hämostaseologie  
AKH Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
Tel: 0043 1 40400-44640  
Fax: 0043 1 40400-40300  
[philipp.staber@meduniwien.ac.at](mailto:philipp.staber@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. med. Martin Dreyling**

Klinikum der Universität München  
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
Tel: 089 7095-2202  
Fax: 089 7095-2201  
[martin.dreyling@med.uni-muenchen.de](mailto:martin.dreyling@med.uni-muenchen.de)

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen