

Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformation	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
2.4 Risikofaktoren	2
4 Klinisches Bild	2
4.1 Symptome	2
5 Diagnose	2
5.1 Diagnose-Kriterien	2
5.2 Diagnostik	2
5.2.1 Erstdiagnose	2
5.2.2 Remissionskriterien	2
5.3 Klassifikation	2
5.4 Prognostische Faktoren	2
6 Therapie	2
6.1 Therapiestruktur bei Erstdiagnose	2
6.1.1 Therapiemodalitäten	2
6.1.1.1 Abwartendes Verhalten	2
6.1.1.2 Plasmapherese	2
6.1.1.3 Systemische Therapie	2
6.1.1.4 Chemotherapie plus Rituximab	2
6.1.1.5 Rituximab-Monotherapie	2
6.1.1.6 BTK Inhibitoren	2
6.1.1.7 Bortezomib	2
6.1.2 Erhaltungstherapie	2
6.2 Therapiestruktur bei Rezidiv/Refraktarität	2
6.3 Besondere Situationen	2
6.3.1 Amyloidose	2
6.3.2 Polyneuropathie	2
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	2
9 Literatur	2
11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle	2
12 Studienergebnisse	2
13 Zulassungsstatus	2
14 Links	2
15 Anschriften der Verfasser	2

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten 2

Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom)

ICD-10: C88.0

Stand: November 2024

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

Autoren: Christian Buske, Christiane Pott, Eva Hoster, Dominik Heim, Philipp Bernhard Staber, Martin Dreyling

Vorherige Autoren: Michael Herold, 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 Gammapathie. 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 Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Hyperviskositätssyndrom ist kurzfristig eine Plasmapherese indiziert.

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

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Die WHO und die „International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms“ klassifiziert den Morbus Waldenström als lymphoplasmozytisches Lymphom mit Infiltration des Knochenmarks und dem Nachweis von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) im Serum. Dabei ist eine Mutation des MYD88 Gens in über 95% der Pat. nachweisbar [1, 2]. Beschrieben wurde das Krankheitsbild erstmals von dem schwedischen Internisten Jan Gösta Waldenström.

2.2 Epidemiologie

Der Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung. Sie macht 1-2% 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 [1]. Die Inzidenz bei Kaukasiern 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 [3]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 72 bis 75 Jahren.

Die Prognose von Pat. mit Morbus Waldenström hat sich in den letzten 30 Jahren kontinuierlich verbessert. In einer 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% [4]. In einer retrospektiven Analyse aus Europa lag die 10-Jahresüberlebensrate von zwischen 2000 und 2014 diagnostizierten Pat. bei 69% [5].

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*^{L265P}. Sie wird bei über 95% der Pat. mit Morbus Waldenström gefunden, auch bei Personen mit IgM MGUS. Die Mutation triggert IRAK (Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase) und BTK (Bruton's Tyrosinkinase). Diese beiden Kinasen aktivieren NF- κ B, einen onkogenen Faktor in der Entstehung maligner Lymphome. Eine weitere Rolle spielen Mutationen von CXCR-4 (Chemokine receptor type 4), die bei ca. 30-40 % aller Pat. auftreten. Basierend auf den beiden Mutationen treten drei Genotypen auf (*MYD88* mutiert mit CXCR4 Mutation; *MYD88* mutiert ohne CXCR4 Mutation; *MYD88* Wildtyp und CXCR4 Wildtyp). Die Genotypen beeinflussen das Ansprechen der Pat. auf den BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib. Insbesondere Pat. mit *MYD88* Wildtyp, oder *MYD88* und CXCR4 doppel-Mutationen weisen niedrigere Ansprechraten auf Ibrutinib auf [6- 8]. TP53 Alterationen sind bei rezidivierten Pat. mit Morbus Waldenström häufig (bis zu 25%), ihre klinische Bedeutung ist derzeit noch nicht abschließend geklärt [8, 9].

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

2.4 Risikofaktoren

Risikofaktoren können folgendermaßen geordnet werden:

Genetisch

Verwandte ersten Grades von Pat. 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 [10].

Erworben

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

MGUS

Pat. mit einer IgM monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko; zur Beurteilung des Risikos eines Übergangs in einen Morbus Waldenström (siehe [Onkopedia Leitlinie 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 Pat. im Vordergrund, vor allem eine normochrome und normozytäre Anämie; Leukozytopenie mit dominierender Neutro-

- penie 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 oder andere.
- 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 Pat. mit einem IgM Spiegel unter 5 g/dl ist ein Hyperviskositätssyndrom selten.
 - Kryoglobulinämie: bei bis zu 20% der Pat. verhält sich das monoklonale IgM wie ein Kryoglobulin (Typ I). Symptome der Kryoglobulinämie treten bei weniger als 5% der Pat. 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 Pat. (unter 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

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.1 Diagnose-Kriterien

Nach WHO und der „International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms“ ist der Morbus Waldenström durch die histopathologische Diagnose eines lymphoplasmozytischen Lymphoms (LPL) mit monoklonaler IgM Gammopathie und einer Infiltration des Knochenmarks durch das LPL definiert und mit der MYD88 Mutation assoziiert [1, 2].

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"> • insbesondere von B-Symptomen
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • einschl. neurologischer Untersuchung • bei Sehstörungen oder V.a. auf Hyperviskosität: Spiegelung des Augenhintergrunds
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Differenzialblutbild, Retikulozyten • BSG, Elektrophorese, Gesamteiweiß • GOT, GPT, AP, γ-GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker • LDH, β_2-Mikroglobulin • Quick-Wert, PTT • Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) im Serum, quantitativ • Immunfixations-Elektrophorese im Serum und Urin • freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten • 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung und zur Quantifizierung der Leichtkettenausscheidung • Oberflächenmarker durch FACS-Analyse (nur bei leukämischen Verlauf) • Ferritin, Transferrinsättigung, löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)
Knochenmarkaspirat und -biopsie	<ul style="list-style-type: none"> • zur initialen Diagnosesicherung eines Morbus Waldenström Biopsie obligat
Molekulargenetik (MYD88 L265P, CXCR4 Mutationsstatus)	<ul style="list-style-type: none"> • MYD88 hilfreich zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL, CXCR4 Mutationsstatus insbesondere bei geplanter Therapie mit BTK Inhibitoren empfohlen
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • Sonographie Abdomen (Milzgröße) • CT Thorax/Abdomen
Echokardiographie	<ul style="list-style-type: none"> • bei klinischer Symptomatik • bei V. a. Amyloidose

5.2.2 Remissionskriterien

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

Tabelle 2: Remissionskriterien beim Morbus Waldenström [11]

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

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 β_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-Pat. ein 5-Jahresüberleben von 36 % im Vergleich zu 87 % in der Niedrigrisikogruppe aufweisen (Tabelle 4). Diese Daten wurden jedoch vor Einführung der kombinierten Immunchemotherapie mit Rituximab erhoben.

Tabelle 3: International scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia (ISSWM) [12], Risikofaktoren

• Alter ≥ 65 Jahre
• Hb1 ≤ 11,5 g/dl
• Thrombozyten ≤ 100.000 / μ l
• β_2 M2 > 3 mg / l
• IgM3 > 70 g / l

Legende:

1 Hb - Hämoglobin; 2 $\beta 2M$ - beta 2 Mikroglobulin; 3 IgM - monoklonale Proteinkonzentration

Jedem Risikofaktor, außer dem Alter, wird ein Punkt gegeben. Der nachfolgend dargestellte Score fasst dies zusammen.

Tabelle 4: International scoring system for Waldenström's macroglobulinemia (ISSWM) [12], Risikoscore

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

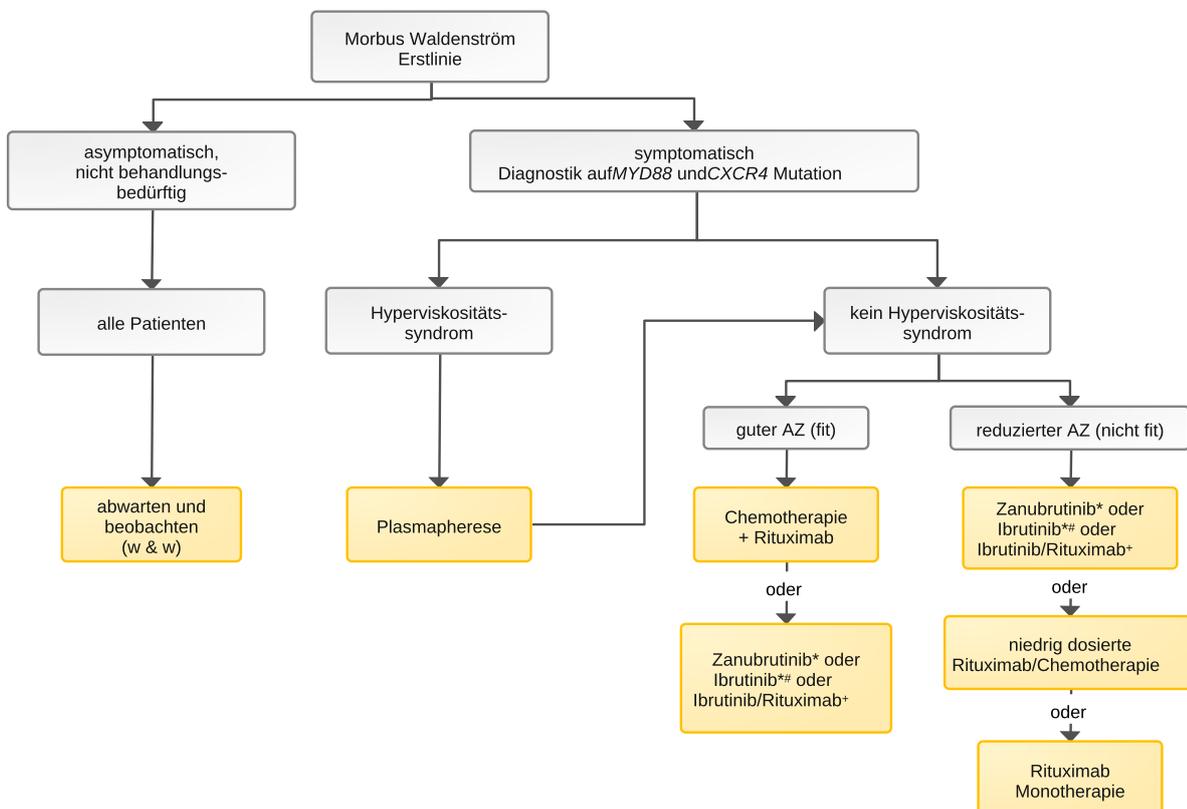
Derzeit sollte auf der Basis des ISSWM lediglich die Risikoeinschätzung, jedoch keine Therapieindikation gestellt werden. Kürzlich wurde ein neuer vereinfachter Score entwickelt, das sog. Modified Staging System for WM (MSS-WM), der die Parameter Alter, Albumin und LDH verwendet und vier unterschiedliche Risikogruppen voneinander abgrenzen kann. Im Gegensatz zum ISSWM erhielt die Mehrzahl der Pat. eine Rituximab-haltige Therapie, allerdings quasi keine Therapie mit BTK Inhibitoren. Inwieweit der MSS-WM sich in der Praxis durchsetzen wird, bleibt abzuwarten [13].

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur bei Erstdiagnose

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

Abbildung 1: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

AZ - Allgemeinzustand, * cave: Zulassung nur bei fehlender Eignung für Immunchemotherapie; # insbesondere bei MYD88 mutierten Pat.; + insbesondere bei CXCR4 mutierten oder MYD88 Wildtyp Pat.

6.1.1 Therapiemodalitäten

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 Pat. verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Pat. mit Morbus Waldenström nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt. Bei IgM über 60g/l liegt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms in der Regel eine Therapieindikation vor [14].

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 der Pat. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die meisten Therapieempfehlungen zum Morbus Waldenström nicht auf Ergebnissen großer randomisierter Studien basieren [15]. Die bisher publizierten Daten randomisierter Studien haben den Wert einzelner Medikamente untersucht, siehe [Studienergebnisse Morbus Waldenström](#). Der Mutationsstatus des MYD88 und des CXCR4 Gens hat einen Einfluss auf das Ansprechen gegenüber BTK Inhibitoren, insbesondere bei Gabe einer Ibrutinib - Monotherapie (siehe Kapitel 6.1.1.6) ([Abbildung 1](#) und [Abbildung 2](#)). Wenn immer möglich, sollten die Pat. in klinische Studien eingeschlossen werden, siehe <https://www.german-lymphoma-alliance.de/> und <http://www.ecwm.eu/>.

6.1.1.4 Chemotherapie plus Rituximab

Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Pat. mit Morbus Waldenström ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer Standardchemotherapie, siehe [Therapieprotokolle Morbus Waldenström](#). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sind R-Bendamustin (4-6 Zyklen) und DCR (6-Zyklen) (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab) Therapie der Wahl. In einer großen randomisierten Studie erreichte DRC in Kombination mit Bortezomib in der Erstlinie ein rascheres Ansprechen und tiefere Remissionen als DRC allein, allerdings ohne Vorteil im PFS [16]. R-FC verursacht zum Teil langanhaltende Zytopenien und wird nicht mehr zur Therapie des Morbus Waldenström empfohlen, ebenso R-CHOP aufgrund der potentiellen Neurotoxizität. Die Rituximab-Chemotherapie kann unabhängig vom MYD88 und CXCR4 Mutationsstatus eingesetzt werden.

6.1.1.5 Rituximab-Monotherapie

Bei älteren komorbiden Pat. 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 [15]. Speziell ist zu beachten, dass das Ansprechen nach Rituximab verzögert mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von z.T.

über 4 Monaten erfolgt, und es zu einem vorübergehenden IgM-Anstieg, dem sog. Flare-Phänomen, mit der Gefahr einer Hyperviskosität kommen kann. Bei hohen IgM Werten (über 5g/dl) sollte deshalb vor der Gabe von Rituximab durch Plasmapherese die IgM Konzentration im Serum gesenkt werden.

6.1.1.6 BTK Inhibitoren

MYD88 mutierte Pat. ohne CXCR4 Mutation

Ibrutinib und Zanubrutinib sind hochwirksam bei MYD88 mutierten Pat. ohne Vorliegen einer CXCR4 Mutation (siehe Kapitel 6.2 Rezidiv/Refraktärität). Die Ibrutinib- oder Zanubrutinib Monotherapie ist in der Primärtherapie nur für Pat. zugelassen, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind (**Abbildung 1**). Zanubrutinib war im direkten Vergleich zu Ibrutinib bei zumeist rezidivierten Pat. in der prospektiv randomisierten ASPEN Studie besser verträglich und induzierte tiefere Remissionen, allerdings ohne Vorteil im PFS [17].

MYD88 mutierte Pat. mit CXCR4 Mutation

Bei Vorliegen einer CXCR4 Mutation ist Zanubrutinib dem Ibrutinib hinsichtlich des Ansprechens überlegen (Major Response für Zanubrutinib 78,8% vs 65% für Ibrutinib; CR/VGPR 21,2 vs. 10%) [17]. Eine Alternative zu Zanubrutinib bei CXCR4 mutierten Pat. ist die Kombination Ibrutinib/Rituximab, die im historischen Vergleich vergleichbare Ansprechraten und PFS erzielt wie Zanubrutinib [18].

MYD88-Wildtyp Pat.

Ibrutinib als Monotherapie weist bei Pat. mit MYD88 Wildtyp eine nur geringe Aktivität auf (Rate Major Response 0%). Dagegen erzielte Zanubrutinib in einer prospektiven Beobachtungskohorte im Rahmen der ASPEN Studie eine Major Response Rate von 65,3%, die Kombination von Ibrutinib/Rituximab von 73 %, so dass für diese Pat.gruppe als BTK Inhibitor Zanubrutinib (in der Ersttherapie nur zugelassen für chemotherapie inelible Pat.) oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zu empfehlen ist [17, 18].

6.1.1.7 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 [19]. In Kombination mit DRC werden eine CR/VGPR bei 32% erreicht [16]. Bortezomib ist besonders wirksam bei Pat. mit Morbus Waldenström, die durch ein hohes Paraprotein charakterisiert sind; allerdings wird eine Herpes-zoster-Prophylaxe empfohlen. Bortezomib ist nur als ‚off label use‘ einsetzbar.

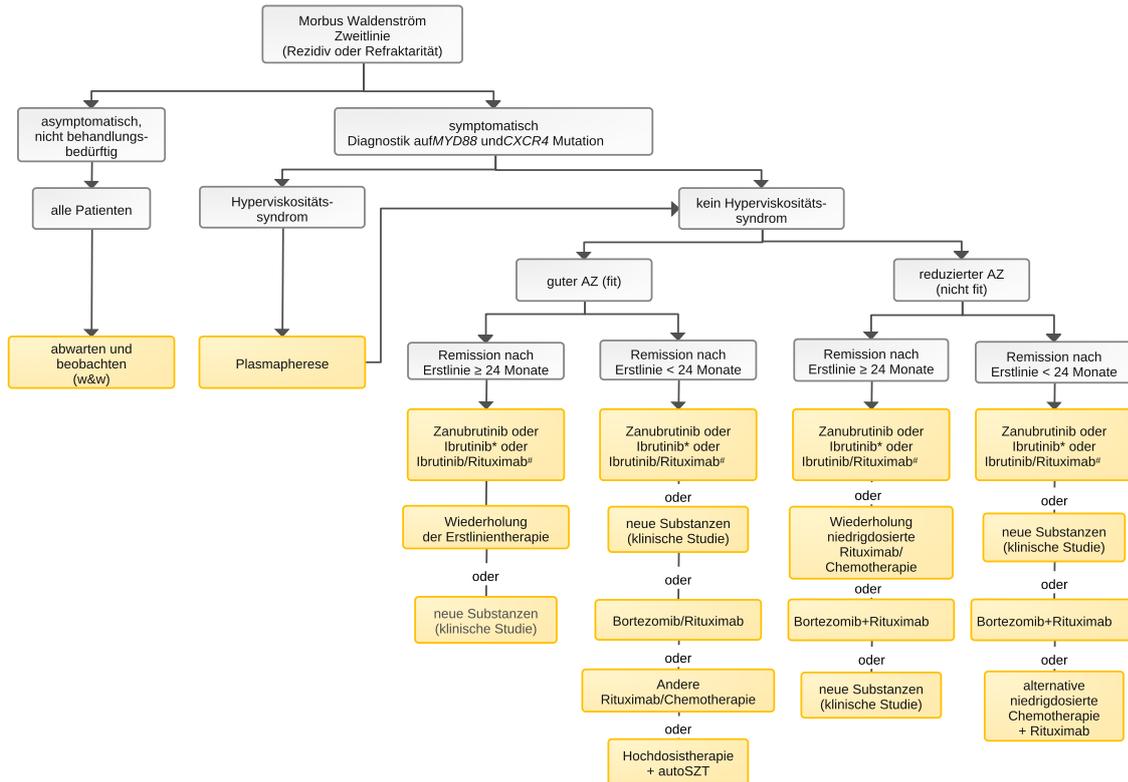
6.1.2 Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie ist beim Morbus Waldenström nicht etabliert und hat in einer prospektiv randomisierten Studie zu keiner Verlängerung des PFS geführt [20].

6.2 Therapiestruktur bei Rezidiv/Refraktärität

Die Therapiestruktur bei Rezidiv oder Refraktärität ist in **Abbildung 2** dargestellt. Grundsätzlich sollte bei allen Pat. die Möglichkeit eines Einschlusses in klinische Studien überprüft werden, siehe <https://www.german-lymphoma-alliance.de/> und <http://www.ecwm.eu/>.

Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität



Legende:

■ kurative Intention; ■ palliative Intention; Bortezomib nur als „off-label use“ einsetzbar
 * bei MYD88 mutierten Pat.; # bei CXCR4 mutierten oder MYD88 Wildtyp Pat.

BTK - Inhibitoren

Hochwirksame Therapieoptionen sind die oralen BTK - Inhibitoren Ibrutinib, Zanubrutinib und Acalabrutinib, die als Monotherapien eine Ansprechrate bei rezidierten/refraktären MYD88 mutierten Pat. um die 90% beim Morbus Waldenström erzielen [6, 17, 21]. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib +/- Rituximab sowie Zanubrutinib für Pat. mit rezidiertem Morbus Waldenström zugelassen.

Vor Gabe eines BTK - Inhibitors wird eine Bestimmung des MYD88 und des CXCR4 Mutationsstatus empfohlen. Die Wirksamkeit von Ibrutinib und in geringerem Maße von Zanubrutinib wird durch den Mutationsstatus der beiden Gene beeinflusst, so dass die BTKi Therapie entsprechend angepasst werden sollte (siehe Kapitel 6.1.1.6).

Chemotherapie plus Rituximab

In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie kann bei einer Remissionsdauer ≥ 24 Monaten nach initialer Therapie eine Wiederholung mit demselben Schema erfolgen. Bei einer Remissionsdauer < 24 Monate kann eine alternatives Regime diskutiert werden, z. B. R-Bendamustin nach initialer Gabe von Dexamethason/ Cyclophosphamid/ Rituximab.

Weitere Therapien

Die Kombination Bortezomib/Rituximab ist auch im Rezidiv wirksam (nur als ‚off label use‘ einsetzbar) [19].

Bei klinisch aggressivem Verlauf ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) im Rezidiv bei jüngeren Pat. eine Therapieoption

mit hoher Anti-Lymphomaktivität und akzeptabler Toxizität [22]. Eine allogene Transplantation kann in ausgewählten Fällen nach BTK-Versagen diskutiert werden [23].

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Amyloidose

Die IgM-assoziierte Leichtketten Amyloidose (AL) ist eine seltene Komplikation des Morbus Waldenström. Größere Fallserien zur Wirksamkeit der beim Morbus Waldenström eingesetzten Therapien fehlen. Bortezomib-basierte Induktionstherapien mit oder ohne konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation stellen eine Therapieoption dar, ebenso Immunchemotherapien mit Rituximab. Daten zur Wirksamkeit von BTK - Inhibitoren bei der Morbus Waldenström assoziierten AL Amyloidose sind begrenzt und im Fall von Ibrutinib in einer kleinen Fallserie mit geringem Ansprechen und deutlichen Nebenwirkungen assoziiert gewesen [24].

6.3.2 Polyneuropathie

Bei Pat. mit Morbus Waldenström tritt bei bis zu 25% der Pat. eine Polyneuropathie auf. Dabei sind bei ca. 50% der Pat. anti-MAG Antikörper gegen Myelin assoziiertes Glycoprotein (anti-MAG Antikörper) nachweisbar. Die Polyneuropathie stellt eine Behandlungsindikation dar, insbesondere bei klinisch relevanter Ausprägung und/oder raschem Progress. Es gibt keine Standardtherapie für die Polyneuropathie des Morbus Waldenström, jedoch sollten alle Therapien mit neurotoxischem Potential vermieden werden (z.B. Vincristin oder Bortezomib-haltige Therapien). Die empfohlenen Therapien richten sich gegen den Morbus Waldenström und beinhalten Rituximab Monotherapie, Rituximab-Chemotherapie oder BTK-Inhibitoren [25].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Die Verlaufskontrollen und die Nachsorge entsprechen denen anderer indolenter B-Zelllymphome, wobei die Bestimmung des monoklonalen IgM als zusätzlicher Verlaufsparemeter dient (siehe z.B. [Onkopedia Follikuläres Lymphom](#)). Häufig entfällt allerdings die radiologische Bildgebung. Auf Morbus Waldenström assoziierte Komplikationen wie unter anderem Amyloidose oder Neuropathien sollte geachtet werden.

9 Literatur

1. Campo, E.: *The 2022 classifications of lymphoid neoplasms : Keynote*. Pathologie (Heidelberg), 2023. **44**(Suppl 3): p. 121-127. DOI:10.1007/s00292-023-01247-9
2. Alaggio, R., Amador C, Anagnostopoulos I, et al.: *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms*. Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1720-1748. DOI:10.1038/s41375-023-01962-5
3. Phekoo, K.J., Jack R H, Davies E, et al.: *The incidence and survival of Waldenström's Macroglobulinaemia in South East England*. Leuk Res, 2008. **32**(1): p. 55-9. DOI:10.1016/j.leukres.2007.02.002
4. Castillo, J.J., Olszewski A J, Cronin A M, et al.: *Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database*. Blood, 2014. **123**(25): p. 3999-4000. DOI:10.1182/blood-2014-05-574871
5. Buske, C., Sadullah S, Kastritis E, et al.: *Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective*

- chart review. *Lancet Haematol*, 2018. **5**(7): p. e299-e309. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30087-5
6. Treon, S.P., Tripsas C K, Meid K, et al.: *Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(15): p. 1430-40. DOI:10.1056/NEJMoa1501548
 7. Treon, S.P., L. Xu, and Z. Hunter.: *MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(6): p. 584-6. DOI:10.1056/NEJMc1506192
 8. Tam, C.S., Opat S, D'Sa S, et al.: *A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study*. *Blood*, 2020. **136**(18): p. 2038-2050. DOI:10.1182/blood.2020006844
 9. Tam, C.S., Opat S, D'Sa S, et al.: *Biomarker analysis of the ASPEN study comparing zanubrutinib to ibrutinib in patients with Waldenstrom Macroglobulinemia*. *Blood Adv*, 2024. DOI:10.1182/bloodadvances.2023010906
 10. Kristinsson, S.Y., Björkholm M, Goldin L R, et al.: *Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden*. *Blood*, 2008. **112**(8): p. 3052-6. DOI:10.1182/blood-2008-06-162768
 11. Owen, R.G., Kyle R A, Stone M J, et al.: *Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop*. *Br J Haematol*, 2013. **160**(2): p. 171-6. DOI:10.1111/bjh.12102
 12. Morel, P., Duhamel A, Gobbi P, et al.: *International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia*. *Blood*, 2009. **113**(18): p. 4163-70. DOI:10.1182/blood-2008-08-174961
 13. Zanwar, S., Le-Rademacher J, Durot E, et al.: *Simplified Risk Stratification Model for Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia*. *J Clin Oncol*, 2024. **42**(21): p. 2527-2536. DOI:10.1200/JCO.23.02066
 14. Gustine, J.N., Meid K, Dubeau T, et al.: *Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia*. *British Journal of Haematology*, 2017. **177**(5): p. 717-725. DOI:10.1111/bjh.14743
 15. Kastritis, E., Leblond V, Dimopoulos M A, et al.: *Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(5): p. 860-862. DOI:10.1093/annonc/mdy466
 16. Buske, C., Dimopoulos M A, Grunenberga A, et al., *Bortezomib-Dexamethasone, Rituximab, and Cyclophosphamide as First-Line Treatment for Waldenstrom's Macroglobulinemia: A Prospectively Randomized Trial of the European Consortium for Waldenstrom's Macroglobulinemia*. *J Clin Oncol*, 2023. **41**(14): p. 2607-2616. DOI:10.1200/JCO.22.01805
 17. Dimopoulos, M.A., Opat S, D'Sa S, et al.: *Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study*. *J Clin Oncol*, 2023. **41**(33): p. 5099-5106. DOI:10.1200/JCO.22.02830
 18. Buske, C., Tedeschi A, Trothmaa J, et al.: *Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenstrom's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study*. *J Clin Oncol*, 2022. **40**(1): p. 52-62. DOI:10.1200/JCO.21.00838
 19. Ghobrial, I.M., 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*, 2010. **28**(8): p. 1422-8. DOI:10.1200/JCO.2009.25.3237
 20. Rummel, M.J., Lerchenmüller C, Hensel M, et al.: *Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients*

with Waldenstrom's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). Blood, 2019. **134**. DOI:10.1182/blood-2019-121909

21. Owen, R.G., McCarthy H, Rule S, et al.: *Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study*. Lancet Haematol, 2020. **7**(2): p. e112-e121. DOI:10.1016/S2352-3026(19)30210-8
22. 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, 2010. **28**(13): p. 2227-32. DOI:10.1200/JCO.2009.24.4905
23. Kyriakou, C., Canals C, Cornelissen J J, et al.: *Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. J Clin Oncol, 2010. **28**(33): p. 4926-34. DOI:10.1200/JCO.2009.27.3607
24. Pika, T., Hegenbart U, Flodrova P, et al.: *First report of ibrutinib in IgM-related amyloidosis: few responses, poor tolerability, and short survival*. Blood, 2018. **131**(3): p. 368-371. DOI:10.1182/blood-2017-09-806463
25. D'Sa, S., Kersten M J, Castillo J J, et al.: *Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWW-8 consensus panel*. Br J Haematol, 2017. **176**(5): p. 728-742. DOI:10.1111/bjh.14492

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

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

12 Studienergebnisse

- [Morbus Waldenström - Studienergebnisse](#)

13 Zulassungsstatus

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

14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

GLA: www.german-lymphoma-alliance.de

ECWM (Europäisches Konsortium für den Morbus Waldenström); <https://www.ecwm.eu/>

OSHO: <https://osho-studiengruppe.de/>

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome: <https://lymphome.de/>

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.: <https://www.leukaemie-hilfe.de/>

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Christian Buske

Universitätsklinikum Ulm
Innere Medizin III
Inst. f. Experimentelle Tumorforschung
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm
christian.buske@uni-ulm.de

Prof. Dr. med. Martin Dreyling

Klinikum der Universität München
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. Dominik Heim

Universitätsspital Basel
Hämatologie
Spitalstr. 21
CH-4031 Basel
Dominik.Heim@usb.ch

Prof. Dr. Eva Hoster

Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninstr. 15
81377 München
ehoster@ibe.med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Christiane Pott

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Medizinische Klinik II
Hämatologie / Onkologie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 50
24105 Kiel
c.pott@med2.uni-kiel.de

Prof. Dr. Philipp Bernhard Staber

Medizinische Universität Wien
Klinische Abteilung für Hämatologie
und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
philipp.staber@meduniwien.ac.at

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Buske, Christian	Universitätsklinikum Ulm Institut für Experimentelle Tumorforschung	Ja Gilead Sciences, Janssen, Roche, Pfizer, BeiGene, Celltrion, AbbVie, Incyte, Regeneron, MorphoSys, Novartis, Cellectar	Nein	Nein	Ja Roche/ Genentech, Janssen, BeiGene, Novartis, Pfizer, Incyte, AbbVie, Gilead Sciences, Celltrion, MorphoSys, Regeneron, Cellectar	Ja Roche/ Genentech, Janssen, Celltrion, MSD, Pfizer, Amgen, AbbVie	Nein	Nein
Dreyling, Martin	Klinikum der Universität München Großhadern	Ja AbbVie, Astra Zeneca, Beigene, BMS/Celgene, Gilead/ Kite, Incyte, Janssen, Lilly, Novartis, Roche	Nein	Nein	Ja Astra Zeneca, Beigene, Gilead/ Kite, Janssen, Lilly, Novartis, Roche	Ja AbbVie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/ Kite, Janssen, Lilly, Roche	Nein	Nein
Heim, Dominik	Universitätsspital Basel 4031 Basel Schweiz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hoster, Eva	Ludwig-Maximilians-Universität München, Freistaat Bayern	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pott, Christiane	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Ja Advisory Boards von Novartis, Roche, Lilly, Kite Gilead, Sobi, BMS, Janssen, Incyte, Astra Zeneca	Nein	Nein	Ja Vortragstätigkeit für Novartis, Roche, Lilly, Kite Gilead, BMS, Janssen, Astra Zeneca	Ja Roche, Morphosys	Nein	Nein
Staber, Philipp Bernhard	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftrags-

instituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft