

onkopedia

onkopedia leitlinien

# Morbus Waldenström

## Leitlinie

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. Mathias Freund

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

info@dgho.de  
www.dgho.de

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)

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 Definition und Basisinformationen</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Klinisches Bild</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Diagnostik</b> .....	<b>2</b>
<b>4 Stadieneinteilung</b> .....	<b>3</b>
<b>5 Risikogruppen</b> .....	<b>3</b>
<b>6 Therapie</b> .....	<b>3</b>
6.1 Erstlinientherapie .....	4
6.2 Therapie im Rezidiv .....	6
<b>7 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	<b>6</b>
<b>8 Literatur</b> .....	<b>6</b>
<b>9 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>7</b>

# Morbus Waldenström

Stand: 17.2.2010

Autoren: Christian Buske, Martin Dreyling, Michael Herold, Mathias J. Rummel

## 1 Definition und Basisinformationen

Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen.

## 2 Klinisches Bild

Grundsätzlich muss zwischen Symptomen unterschieden werden, die durch das zugrunde liegende Lymphom (z.B. hämatopoetische Insuffizienz) oder durch eine hohe IgM-Serumkonzentration verursacht werden. Manche Patienten leiden unter einer ausgeprägten Splenomegalie, während nodale Manifestationen im Sinne einer ‚bulky disease‘ eher selten sind. Durch die IgM Paraproteinämie kann es zu einer Vielzahl von Symptomen kommen: bei ca. jedem fünften Patienten mit M. Waldenström kommt es zu IgM assoziierten Neuropathien oder Typ I-Kryoglobulinämie.

Infolge hoher IgM-Konzentrationen kann es zudem zu Mikrozirkulationsstörungen mit Ausbildung eines Hyperviskositätssyndroms (z.B. Sehstörungen, Ataxie, Bewusstseinsstörungen) kommen.

## 3 Diagnostik

Der M. Waldenström wird durch die histopathologische Diagnose eines lymphoplasmazytischen Lymphoms (LPL) mit monoklonaler IgM Gammopathie unabhängig von der IgM-Serumkonzentration definiert. Obligat für die Definition des M. Waldenström ist die Infiltration des Knochenmarks durch das LPL.

Eine ausführliche Diagnostik vor Therapiebeginn ist essentiell und entspricht der Diagnostik des follikulären Lymphoms, wobei die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und der Nachweis des IgM Paraproteins durch Immunfixation obligat ist und bei Vorliegen von Hyperviskositätssyndroms entsprechend ergänzt werden sollte (z.B. Augenhintergrundspiegelung bei Sehstörungen).

Um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Akut- und/oder Spätkomplikationen identifizieren zu können, sind Untersuchungen der Lungenfunktion und des Herzens (EKG, Herz-Echo) vor Therapiebeginn obligat.

## 4 Stadieneinteilung

Das Stadium beim WM entspricht aufgrund des obligaten KM-Befall per definitionem Stadium IV.

## 5 Risikogruppen

Für die Prognose entscheidend ist das Alter, die Höhe des  $\beta 2$ -Mikroglobulins, Zytopenien und die Höhe der Gammopathie. Diese Parameter wurden im sog. „International scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia“ (ISSWM) zusammengefasst. 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 1).

Tabelle 1: Internationaler Prognostischer Index (ISSWM) [1]

Risikogruppe	Niedrig	Intermediär	Hoch
Alter	< 65 Jahre	< 65 Jahre > 65 Jahre	alle
Weitere Risikofaktoren <sup>1</sup>			
Hb <sup>2</sup> < 11,5 g / dl	0 - 1	0 - 2	> 2
Thrombo <sup>3</sup> < 100.000 x 10 <sup>9</sup> / l			
$\beta 2M^4$ > 3 mg / l			
IgM <sup>5</sup> > 70 g / l			
5 Jahres ÜLR <sup>6</sup> (%)	87	68	36

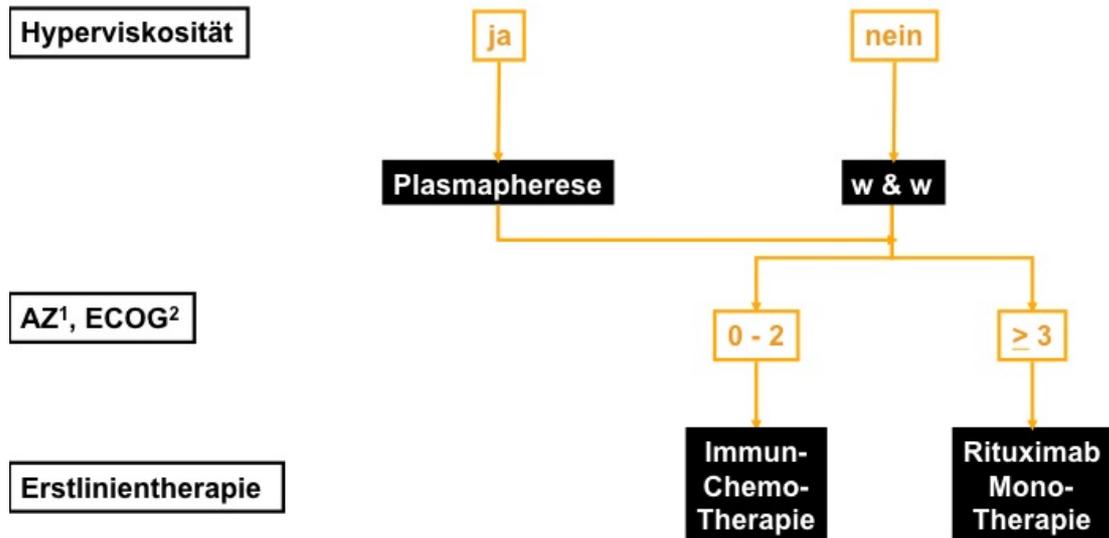
Legende: <sup>1</sup>Weitere Risikofaktoren- jeder der 4 Parameter zählt als 1 Risikopunkt; <sup>2</sup>Hb - Hämoglobin; <sup>3</sup>Thrombo - Thrombozyten; <sup>4</sup> $\beta 2M$  - beta 2 Mikroglobulin; <sup>5</sup>IgM - monoklonale Proteinkonzentration; <sup>6</sup>ÜLR - Überlebensrate;

## 6 Therapie

Wie beim follikulären Lymphom wird der WM nur bei krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt.

Die Therapie des M. Waldenström richtet sich nach dem Allgemeinzustand bzw. nach eventuell vorhandenen Komorbiditäten des Patienten. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass es keine Standardtherapie des M. Waldenström gibt. Randomisierte Studien zum M. Waldenström sind bislang kaum publiziert [2]. Ein Therapie - Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie



Legende: <sup>1</sup>AZ - Allgemeinzustand; <sup>2</sup>ECOG - Score nach ECOG / WHO / Zubrod zur Klassifikation des Allgemeinzustands;

## 6.1 Erstlinientherapie

1. In den wenigen Fällen mit symptomatischer Hyperviskosität ist eine Plasmapherese zur raschen Senkung der Viskosität notwendig, allerdings muß eine systemische Therapie angeschlossen werden.
2. Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patienten mit WM ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer Standardchemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind R-Bendamustin, R-FC, und R-CHOP (siehe Tabelle 1).
3. Bei älteren komorbiden Patienten ist eine Rituximab-Monotherapie eine Alternative, allerdings ist die Ansprechrate (20 - 50 %) geringer und das mediane krankheitsfreie Intervall deutlich kürzer als nach einer kombinierten Immuno-Chemotherapie. Speziell ist zu beachten, dass das Ansprechen nach Rituximab verzögert erfolgt (medianen Zeit bis zum Ansprechen z.T. > 4 Monate) und es zu einem vorübergehenden IgM-Anstieg (Flare-Phänomen) mit der Gefahr einer kritischen Hyperviskosität kommen kann. Bei hohen IgM Werten (über 50g/l) sollte deshalb vor der Gabe von Rituximab durch Plasmapherese die IgM Konzentration im Serum gesenkt werden.
4. Die Radioimmunotherapie (RIT) mit Yttrium-90- Ibritumomab-Tiuxetan) ist aufgrund des hohen Infiltrationsgrades des Knochenmarks durch Lymphomzellen als Monotherapie in der Regel nicht anwendbar.

5. Der Stellenwert der myeloablativen Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) ist derzeit in erster Remission nicht gesichert.
6. Eine Erhaltungstherapie ist beim WM nicht etabliert.

Tabelle 2: Kombinierte Immunchemotherapie (Regime)

<b>R-Bendamustin</b>	
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 0 (oder 1)
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-2
Wiederholung ab Tag 29 (4-6 Zyklen)	

<b>R-FC</b>	
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 0 (oder 1)
Fludarabin	25 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 2-4
Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup> p.o. Tag 2-4
Wiederholung ab Tag 29 (4-6 Zyklen)	

<b>R-CHOP-Schema</b>	
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 0 (oder 1)
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1
Vincristin	1.4 mg/m <sup>2</sup> (maximal 2.0 mg absolut) i.v. Tag 1
Prednison	100 mg per os Tag 1 - 5
Wiederholung ab Tag 22 (6 Zyklen)	

<b>Rituximab Monotherapie</b>	
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1, 8, 15 und 22
Wiederholung ab Tag 29 (4-6 Zyklen)	

Informationen zum Zulassungsstatus sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Zulassungsstatus der Medikamente

<b>Substanz</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Anmerkungen</b>
Bendamustin	●	Non - Hodgkin Lymphome
Chlorambucil	●	M. Waldenström
Cyclophosphamid	●	Non - Hodgkin Lymphome
Doxorubicin	●	wirksam in Phase III Studie
Fludarabin	●	wirksam in Phase III Studie

Mitoxantron	●	Non - Hodgkin Lymphome
Prednison	●	Non - Hodgkin Lymphome
Rituximab	●	Erstlinie - Induktion: Wirkung in Phase III Studie als Kombination mit Chemotherapie gezeigt
		Rezidiv / Refraktär - Induktion: Wirkung in Phase III Studie als Kombination mit Chemotherapie gezeigt
		Erhaltung / Konsolidierung: Wirkung in Phase III Studie als Monotherapie gezeigt
Vincristin	●	Non - Hodgkin Lymphome

Legende:

●  
zugelassen

●  
nicht zugelassen

## 6.2 Therapie im Rezidiv

1. Bei längerer Remissionsdauer (> 6 Monate) kann ein erneuter Versuch mit einer im Vergleich zur Initialtherapie nicht kreuzresistenten Rituximab/Chemotherapie versucht werden.
2. Eine Fludarabin-haltige Therapie erzielt im Vergleich zu Chlorambucil ein längeres progressions-freies Überleben, allerdings keinen Vorteil im Gesamtüberleben.
3. Eine Reihe von Phase II-Studien haben molekulare Ansätze beim rezidierten WM getestet (Bortezomib und Thalidomid).
4. Bei jüngeren Patienten kann individuell eine Hochdosiskonsolidierung oder bei Hochrisikopatienten eine allogene Transplantation diskutiert werden.

## 7 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Die Verlaufskontrollen und die Nachsorge entsprechen denen des folliculären Lymphoms.

## 8 Literatur

- |    |   |
|----|---|
| 1. | Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;113:4163-4170 DOI 10.1182/blood-2008-08-174961 |
|----|---|

- |    |   |
|----|---|
| 2. | Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2009;27:120-126 DOI 10.1200/JCO.2008.17.785 |
|----|---|

## 9 Anschriften der Verfasser

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

Universitätsklinikum Ulm  
Institut für Experimentelle Tumorforschung  
Albert-Einstein-Allee 11  
89081 Ulm  
Tel: 0731 50065801  
Fax: 0731 50065802  
christian.buske@uni-ulm.de

### **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

### **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

### **Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel**

Klinikum der Justus-Liebig-Universität  
Medizinische Klinik IV  
StiL-Studienzentrale  
Klinikstr. 36  
35392 Giessen  
Tel: 0641 985-42600  
Fax: 0641 985-42609  
Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de