

# 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](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 Remissionskriterien .....	6
5.3 Klassifikation .....	7
5.4 Prognostische Faktoren .....	7
<b>6 Therapie</b> .....	<b>8</b>
6.1 Therapiestruktur bei Erstdiagnose .....	8
6.1.1 Therapiemodalitäten .....	8
6.1.1.1 Abwartendes Verhalten .....	8
6.1.1.2 Plasmapherese .....	9
6.1.1.3 Systemische Therapie .....	9
6.1.1.4 Chemotherapie plus Rituximab .....	9
6.1.1.5 Rituximab-Monotherapie .....	9
6.1.1.6 BTK Inhibitoren .....	9
6.1.1.7 Bortezomib .....	10
6.1.2 Erhaltungstherapie .....	10
6.2 Therapiestruktur bei Rezidiv/Refraktarität .....	10
6.3 Besondere Situationen .....	11
6.3.1 Amyloidose .....	11
6.3.2 Polyneuropathie .....	11
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	<b>11</b>
<b>9 Literatur</b> .....	<b>12</b>
<b>11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle</b> .....	<b>13</b>
<b>12 Studienergebnisse</b> .....	<b>13</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b> .....	<b>13</b>
<b>14 Links</b> .....	<b>13</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>14</b>

<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>14</b>
---	-----------

# Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom)

**ICD-10:** C88.0

**Stand:** Januar 2022

**Erstellung der Leitlinie:**

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

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

**Vorherige Autoren:** 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 Patient\*innen mit Hyperviskositätssyndrom ist kurzfristig eine Plasmapherese indiziert.

Die Prognose von Patient\*innen 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 1-2% 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 [2]. Das mediane Alter liegt bei 72 bis 75 Jahren.

Die Prognose von Patient\*innen 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% [3]. In einer retrospektiven Analyse aus Europa lag die 10-Jahresüberlebensrate von zwischen 2000 und 2014 diagnostizierten Patient\*innen bei 69% [4].

## 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 ca. 95% der Patient\*innen 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-KB, 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 Patient\*innen auftreten. Basierend auf den beiden Mutationen treten drei Genotypen auf (MYD88 mutiert mit oder ohne CXCR4 Mutation; MYD88 Wildtyp und CXCR4 Wildtyp). Die Genotypen beeinflussen das Ansprechen der Patient\*innen auf den BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Zanubrutinib [5]. Insbesondere Patient\*innen mit MYD88 und CXCR4 Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf [6- 8].

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 Patient\*innen 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 [9].

### Erworben

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

### MGUS

Patient\*innen mit einer IgM monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko; zur Beurteilung des Transformationsrisikos (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 Patient\*innen im Vordergrund, vor allem eine 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 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 Patient\*innen mit einem IgM Spiegel unter 5 g/dl ist ein Hyperviskositätssyndrom selten.
  - Kryoglobulinämie: bei bis zu 20% der Patient\*innen verhält sich das monoklonale IgM wie ein Kryoglobulin (Typ I). Symptome der Kryoglobulinämie treten bei weniger als 5% der Patient\*innen 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 Patient\*innen (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 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> <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 (MYD88 L265P, CXCR4 Mutationsstatus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hilfreich bei unklarem Befund und zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL, Bestimmung MYD88 Mutationsstatus bei geplanter Therapie mit BTK Inhibitoren empfohlen</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 Remissionskriterien

Ein internationaler Konsensus hat Remissionskriterien für Patient\*innen 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 [10]**

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>≥ 90% 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>≥ 50%, aber &lt; 90% 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>≥ 25%, aber &lt; 50% 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>&lt; 25% Reduktion und &lt; 25% 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>≥ 25% 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 jedoch vor Einführung der kombinierten Immunchemotherapie mit Rituximab erhoben.

**Tabelle 3: International scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia (ISSWM) [11], Risikofaktoren**

• Alter ≥ 65 Jahre
• Hb1 ≤ 11,5 g/dl
• Thrombozyten ≤ 100.000 / $\mu$ l
• $\beta_2M_2$ > 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) [11], 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

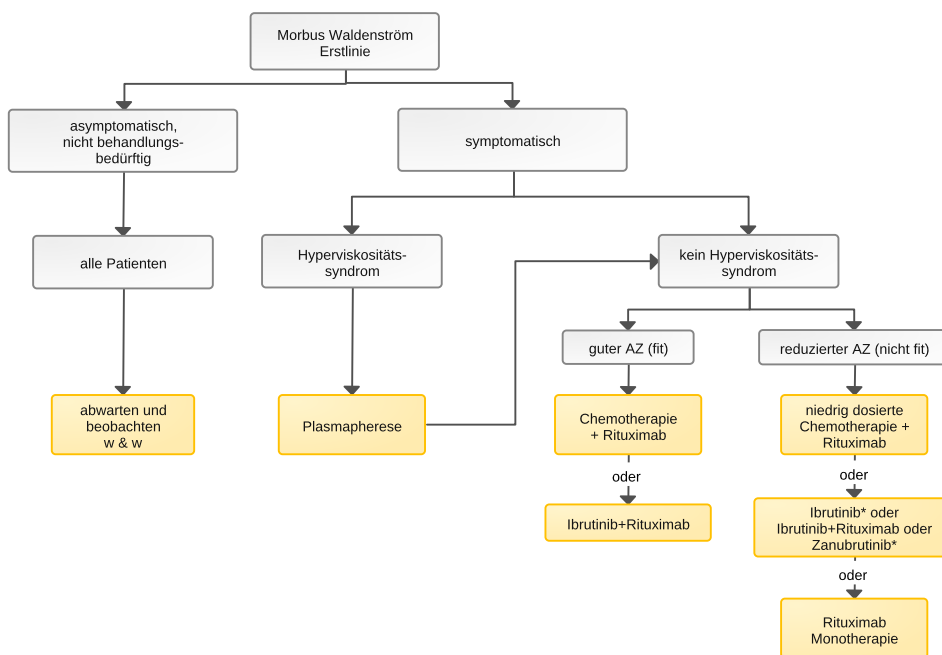
Derzeit sollte auf der Basis des ISSWM lediglich die Risikoeinschätzung, jedoch keine Therapieindikation gestellt werden.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur 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, \* nicht geeignet für Immunchemotherapie

#### 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 Patient\*innen verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patient\*innen 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 6g/dl liegt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms in der Regel eine Therapieindikation vor [12].

#### **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 oder der Patientin. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die meisten Therapieempfehlungen zum Morbus Waldenström nicht auf Ergebnissen großer randomisierter Studien basieren [13]. 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 Patient\*innen 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‘ Patient\*innen mit Morbus Waldenström ist die Kombinationstherapie mit Rituximab und einer Standardchemotherapie. Mögliche Kombinationsregime sind R-Bendamustin, DCR (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab), und R-CHOP (letzteres nicht geeignet bei Vorliegen einer mit Morbus Waldenström assoziierten Neuropathie), siehe [Therapieprotokolle Morbus Waldenström](#). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sind R-Bendamustin (4-6 Zyklen) und DCR (6-Zyklen) (Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab) Therapie der Wahl. R-FC verursacht zum Teil langanhaltende Zytopenien und wird nicht mehr zur Therapie des Morbus Waldenström empfohlen.

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

Bei älteren komorbiden Patient\*innen 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 [13]. 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**

Ibrutinib und Zanubrutinib sind hochwirksame Einzelsubstanzen zur Behandlung des Morbus Waldenström (siehe Kapitel 6.2 Rezidiv/Refraktärität). Die Ibrutinib- oder Zanubrutinib Monotherapie stellt in der Primärtherapie eine Therapieoption bei Patient\*innen dar, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind ([Abbildung 1](#)). Insbesondere bei Vorliegen einer CXCR4 Mutation oder nicht mutierten MYD88 ist in einem historischen Vergleich eine Ibrutinib Therapie

in Kombination mit Rituximab wirksamer als eine Ibrutinib Monotherapie und sollte deshalb in diesem Fall einer Monotherapie mit Ibrutinib vorgezogen werden [14].

### 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 [15]. Bortezomib ist besonders wirksam bei Patient\*innen mit Morbus Waldenström, die durch ein hohes Paraprotein charakterisiert sind. Unter Bortezomib-Therapie wird eine Herpeszoster-Prophylaxe empfohlen. Bortezomib ist nur als ‚off label use‘ einsetzbar.

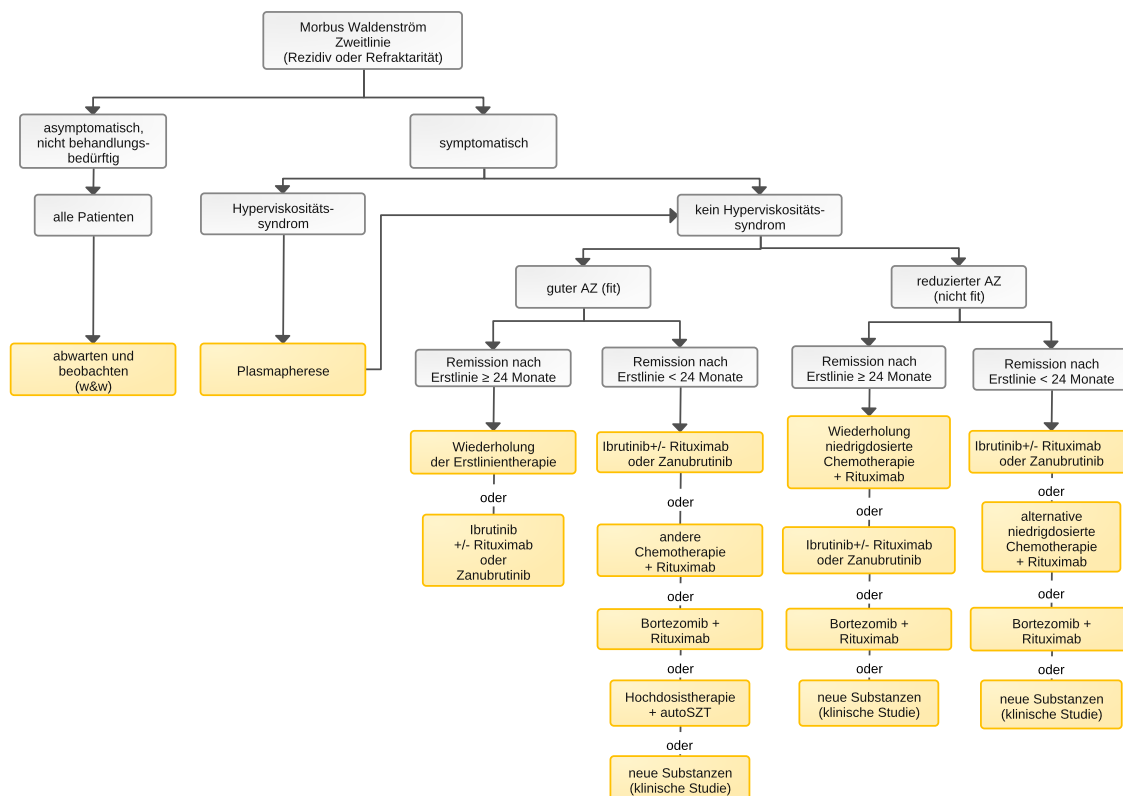
### 6.1.2 Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie ist beim Morbus Waldenström nicht etabliert und hat in einer prospektiv randomisierten Studie zu keiner Verlängerung des PFS geführt [16].

## 6.2 Therapiestruktur bei Rezidiv/Refraktarität

Die Therapiestruktur bei Rezidiv oder Refraktarität ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

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



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention; Bortezomib nur als „off-label use“ einsetzbar

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. R-Bendamustin nach initialer Gabe von Dexamethason/ Cyclophosphamid/ Rituximab.

Hochwirksame Therapieoptionen sind die oralen BTK - Inhibitoren Ibrutinib, Zanubrutinib und Acalabrutinib, die als Monotherapien eine Ansprechrate bei rezidivierten/refraktären Patient\*innen um die 90% beim Morbus Waldenström erzielen [5, 6, 17, 18]. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib sowie Zanubrutinib für Patient\*innen mit rezidiviertem Morbus Waldenström zugelassen. Die Wirksamkeit von Ibrutinib und in geringerem Maße von Zanubrutinib wird durch den Mutationsstatus des MYD88 Gens beeinflusst: bei fehlender Mutation des MYD88 Gens (in < 10% der Patient\*innen) vermag Ibrutinib keine partiellen oder kompletten Remissionen zu erzielen, während Zanubrutinib bei 50% der Patient\*innen eine PR oder VGPR erzielen konnte [6, 8]. Eine Bestimmung des MYD88 Mutationsstatus bei Planung einer Ibrutinib Therapie wird deshalb empfohlen. In einer prospektiven randomisierten Phase III Studie wurde gezeigt, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Rezidiv und in der Erstlinientherapie unabhängig vom MYD88 Mutationsstatus wirkt. Diese Daten haben zur Zulassung der Kombination in der Erstlinie und im Rezidiv für Patient\*innen mit Morbus Waldenström geführt [19].

Die Kombination Bortezomib/Rituximab ist auch im Rezidiv hochwirksam (nur als ‚off label use‘ einsetzbar) [15].

Bei klinisch aggressivem Verlauf ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) im Rezidiv bei jüngeren Patient\*innen eine Therapieoption mit hoher Anti-Lymphomaktivität und akzeptabler Toxizität [20]. Eine allogene Transplantation kann in ausgewählten Fällen nach BTK-Versagen diskutiert werden [21].

## **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 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation stellen eine Therapieoption dar, ebenso Immunchemotherapien mit Rituximab. Jüngere Daten belegen in einer prospektiv randomisierten Phase III Studie bei neu diagnostizierten Patient\*innen mit AL Amyloidose eine hohe Wirksamkeit des anti-CD38 Antikörpers Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason [22].

### **6.3.2 Polyneuropathie**

Bei Patient\*innen mit Morbus Waldenström tritt bei bis zu 25% der Patienten eine Polyneuropathie auf. Dabei sind bei ca. 50% der Patient\*innen 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 Ibrutinib [23].

## **8 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

Die Verlaufskontrollen und die Nachsorge entsprechen denen des folliculären Lymphoms, wobei die Bestimmung des monoklonalen IgM als zusätzlicher Verlaufsparemeter im Gegensatz zum

follikulären Lymphom dient, siehe [Onkopedia Follikuläres Lymphom](#). Auf Morbus Waldenström assoziierte Komplikationen wie Amyloidose oder Neuropathien sollte geachtet werden.

## 9 Literatur

1. 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](#)
2. 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](#)
3. 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](#)
4. 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* 5:e299-e309, 2018. [DOI:10.1016/S2352-3026\(18\)30087-5](#)
5. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al.: A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 136:2038-2050, 2020. [DOI:10.1182/blood.2020006844](#)
6. 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](#)
7. 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](#)
8. 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](#)
9. Kristinsson, S.Y., M. Bjorkholm, L.R. Goldin, M.L. McMaster, I. Turesson, and O. Landgren: Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood* 112:3052-3056, 2008. [DOI:10.1182/blood-2008-06-162768](#)
10. 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](#)
11. 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](#)
12. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, et al.: Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 177:717-725, 2017. [DOI:10.1111/bjh.14743](#)
13. 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):vi155-159, 2013. [DOI:10.1093/annonc/mdt298](#)
14. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study. *J Clin Oncol* 40:52-62, 2022. [DOI:10.1200/JCO.21.00838](#)

15. 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
16. Rummel MJ, 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 Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) *Blood* 134 (Supplement 1): 343, 2019. DOI:10.1182/blood-2019-121909
17. 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
18. Owen RG, McCarthy H, Rule S, et al.: Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 7:e112-e121, 2020. DOI:10.1016/S2352-3026(19)30210-8
19. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 378:2399-2410, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1802917
20. 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
21. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, et al.: Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 28:4926-4934, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.27.3607
22. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al.: Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 385:46-58, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2028631
23. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, et al.: Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWW-8 consensus panel. *Br J Haematol* 176:728-742, 2017. DOI:10.1111/bjh.14492

## 11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

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

## 12 Studienergebnisse

- [Morbus Waldenström - Studienergebnisse](#)

## 13 Zulassungstatus

- [Morbus Waldenström - Zulassungstatus 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](http://www.german-lymphoma-alliance.de)

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

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome: [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.: [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.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  
[christian.buske@uni-ulm.de](mailto:christian.buske@uni-ulm.de)

### **PD Dr. med. Dominik Heim**

Universitätsspital Basel  
Hämatologie  
Spitalstr. 21  
CH-4031 Basel  
[Dominik.Heim@usb.ch](mailto:Dominik.Heim@usb.ch)

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

Helios Klinikum Erfurt GmbH  
Onkologisches Zentrum  
Nordhäuser Str. 74  
99089 Erfurt  
[michael.herold@helios-gesundheit.de](mailto:michael.herold@helios-gesundheit.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](mailto:philipp.staber@meduniwien.ac.at)

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

Klinikum der Universität München  
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern  
Marchioninistr. 15  
81377 München  
[martin.dreyling@med.uni-muenchen.de](mailto:martin.dreyling@med.uni-muenchen.de)

## 16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)



<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Buske, Christian	Universitätsklinikum Ulm Institut für Experimentelle Tumorforschung	<b>Ja</b> Gilead Sciences, Janssen, Roche, Pfizer, BeiGene, Celltrion, AbbVie, Incyte, Regeneron, MorphoSys, Novartis	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Roche/ Genentech, Janssen, BeiGene, Novartis, Pfizer, Incyte, AbbVie, Gilead Sciences, Celltrion, MorphoSys, Regeneron	<b>Ja</b> Roche/ Genentech, Janssen, Celltrion, MSD, Pfizer, Amgen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Dreyling, Martin	Klinikum der Universität München Großhadern	<b>Ja</b> Astra Zeneca, Bayer, Beigene, BMS/Celgene, Genmab, Gilead/Kite, Incyte, Janssen, Lilly, MorphoSys, Novartis, Roche	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Incyte, Janssen, Novartis, Roche	<b>Ja</b> Abbvie, Bayer, BMS/Celgene, Gilead/Kite Janssen, Roche	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Heim, Dominik	Universitätsspital Basel 4031 Basel Schweiz	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Herold, Michael	Bis 31.12.19 Helios Klinikum Erfurt	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Staber, Philipp Bernhard	Medizinische Universität Wien	<b>Ja</b> Takeda, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Beigene, Incyte, GlaxoSmithKline, Janssen, Roche, Astra Zeneca, AbbVie, Amgen, Sanofi, Merck Sharp & Dome	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Takeda, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Beigene, Incyte, GlaxoSmithKline, Janssen, Roche, MedMedia, Astra Zeneca, AbbVie, Amgen, Medahead, Sanofi, Merck Sharp & Dome	<b>Ja</b> Roche	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

**Legende:**

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

<sup>2</sup> - 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

<sup>3</sup> - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

<sup>4</sup> - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

<sup>5</sup> - 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

<sup>6</sup> - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter\*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>7</sup> - 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

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