

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
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 | 3 |
| 2.4 Risikofaktoren | 3 |
| 4 Klinisches Bild | 3 |
| 4.1 Symptome | 3 |
| 5 Diagnose | 4 |
| 5.1 Diagnose-Kriterien | 4 |
| 5.2 Diagnostik | 4 |
| 5.2.1 Erstdiagnose | 4 |
| 5.2.2 Remissionskriterien | 5 |
| 5.3 Klassifikation | 6 |
| 5.4 Prognostische Faktoren | 6 |
| 6 Therapie | 6 |
| 6.1 Therapiestruktur bei Erstdiagnose | 6 |
| 6.1.1 Therapiemodalitäten | 7 |
| 6.1.1.1 Abwartendes Verhalten | 7 |
| 6.1.1.2 Plasmapherese | 7 |
| 6.1.1.3 Systemische Therapie | 7 |
| 6.1.1.4 Chemotherapie plus Rituximab | 8 |
| 6.1.1.5 Rituximab-Monotherapie | 8 |
| 6.1.1.6 Ibrutinib | 8 |
| 6.1.1.7 Bortezomib | 8 |
| 6.1.2 Erhaltungstherapie | 8 |
| 6.2 Therapiestruktur bei Rezidiv/Refraktarität | 8 |
| 6.3 Besondere Situationen | 9 |
| 6.3.1 Amyloidose | 9 |
| 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge | 10 |
| 9 Literatur | 10 |
| 11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle | 11 |
| 12 Studienergebnisse | 11 |
| 13 Zulassungsstatus | 11 |
| 14 Links | 11 |
| 15 Anschriften der Verfasser | 11 |
| 16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten | 12 |

Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom)

ICD-10 C88.0

Stand: Dezember 2018

Erstellung der Leitlinie:

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

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 [16]. 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 [12]. Das mediane Alter liegt bei 72 bis 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% [8].

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 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- 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% 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 beeinflussen das Ansprechen der Patienten auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib. Insbesondere Patienten mit *MYD88* und CXCR4 Wildtyp weisen niedrigere Ansprechraten auf [13, 14, 15].

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 [7].

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 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 Patienten 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 Patienten mit einem IgM Spiegel unter 5 g/dl 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 (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

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"> • insbesondere von B-Symptomen |
| körperliche Untersuchung | <ul style="list-style-type: none"> • einschl. neurologischer Untersuchung • bei Sehstörungen: 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 |

| Untersuchung | Anmerkung |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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) |
| Knochenmarkaspirat und -biopsie | <ul style="list-style-type: none"> • zur initialen Diagnosesicherung eines Morbus Waldenström obligat; |
| Molekulargenetik (MYD88 L265P, CXCR4 Mutationsstatus) | <ul style="list-style-type: none"> • hilfreich bei unklarem Befund und zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL, Bestimmung MYD88 Mutationsstatus bei geplanter Ibrutinibtherapie 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 Patienten 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 • $\geq 90\%$ Reduktion des IgM Spiegels im Serum, ausgehend vom Befund vor Therapie und • keine neuen Krankheitszeichen oder Symptome |
| Partielle Remission (PR) | <ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales IgM nachweisbar und • $\geq 50\%$, 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 • $\geq 25\%$, 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 |

| Untersuchung | Anmerkung |
|---------------|--|
| Progress (PD) | <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 25\%$ 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-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) [10], Risikofaktoren

| |
|---|
| • Alter ≥ 65 Jahre |
| • Hb1 $\leq 11,5$ g/dl |
| • Thrombozyten ≤ 100.000 / μ l |
| • $\beta_2M_2 > 3$ mg / l |
| • IgM3 > 70 g / l |

Legende:

1 Hb - Hämoglobin; 2 β_2M - beta 2 Mikroglobulin; 3 IgM - monoklonale Proteinkonzentration

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

Tabelle 4: International scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia (ISSWM) [10], Risikoscore

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

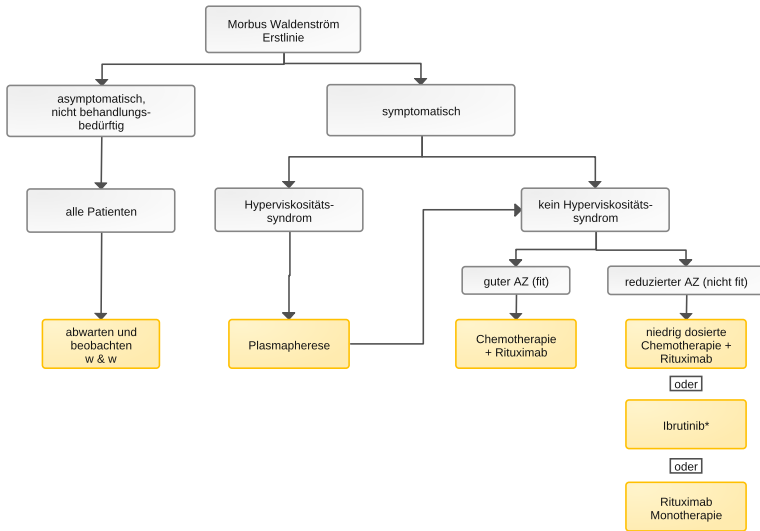
Derzeit sollte auf der Basis des ISSWM lediglich die Risikoeinschätzung, jedoch keine Therapieindikation gestellt werden.

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 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. Bei IgM über 6g/dl liegt aufgrund des drohenden Hyperviskositätssyndroms in der Regel eine Therapieindikation vor [6].

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 <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‘ 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 (4-6 Zyklen) und DCR (6-Zyklen) (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 von z.T. über 4 Monaten erfolgt, und es zu einem vorübergehenden IgM-Anstieg, dem sog. Flare-Phänomen, mit der Gefahr einervon kritischen 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 Ibrutinib

Ibrutinib ist eine hochwirksame Einzelsubstanz zur Behandlung des Morbus Waldenström (siehe Kapitel [6.2 Rezidiv/Refraktärität](#)). Die Ibrutinib Monotherapie stellt eine Therapieoption bei Patienten dar, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind.

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 [5]. Bortezomib ist besonders wirksam bei Patienten 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.

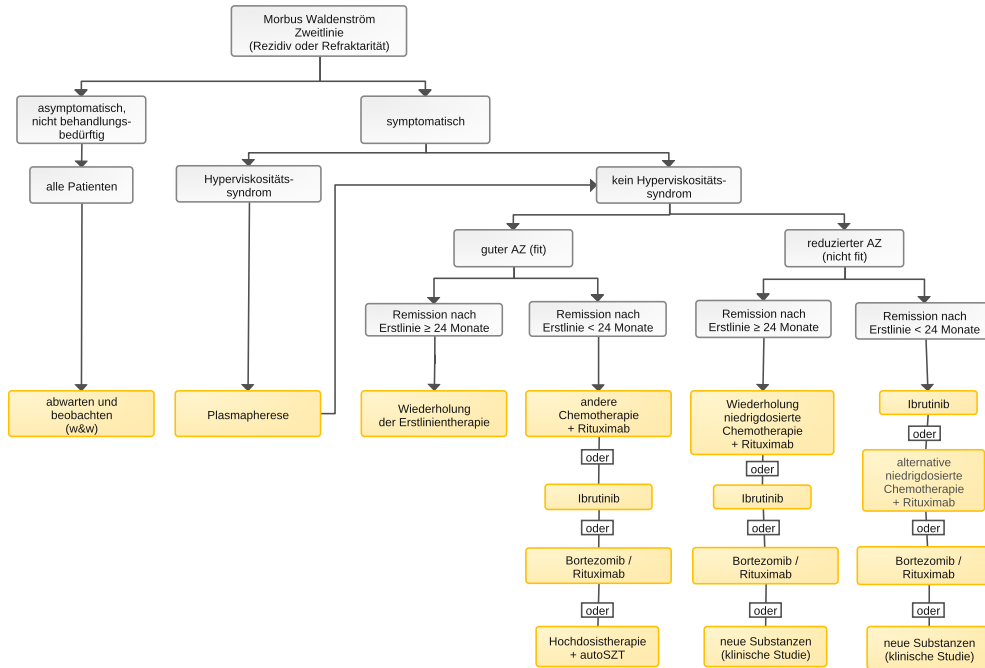
6.1.2 Erhaltungstherapie

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

6.2 Therapiestruktur bei Rezidiv/Refraktärität

Die Therapiestruktur bei Rezidiv oder Refraktärität 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 ≥ 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.

Eine hochwirksame Therapieoption ist der orale BTK - Inhibitor Ibrutinib, der als Monotherapie eine Ansprechrate bei rezidierten/refraktären Patienten von 90% beim Morbus Waldenström erzielt [3, 13]. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib für Patienten mit rezidiertem Morbus Waldenström zugelassen. Die Wirksamkeit von Ibrutinib wird durch den Mutationsstatus des MYD88 Gens beeinflusst: bei fehlender Mutation des MYD88 Gens (in $< 10\%$ der Patienten) vermag Ibrutinib keine partiellen oder kompletten Remissionen zu erzielen [13, 15]. Eine Bestimmung des MYD88 Mutationsstatus bei Planung einer Ibrutinib Therapie wird deshalb empfohlen. Jüngste Daten legen nahe, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Rezidiv und in der Erstlinientherapie unabhängig vom MYD88 Mutationsstatus wirkt [4].

Die Kombination Bortezomib/Rituximab ist auch im Rezidiv hochwirksam (nur als ‚off label use‘ einsetzbar) [5].

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 [9].

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. Bortezomib-basierte Induktionstherapien mit oder ohne konsolidierende Hochdosis-

therapie mit autologer Stammzelltransplantation stellen eine Therapieoption dar, ebenso Immunchemotherapien mit Rituximab.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

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):vi155-9, 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. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al.: Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):2399-2410. DOI:[10.1056/NEJMoa1802917](#)
5. 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](#)
6. 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](#)
7. 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](#)
8. 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](#)
9. 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](#)
10. 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](#)
11. 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](#)

12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

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

12 Studienergebnisse

- [Morbus Waldenström - Studienergebnisse](#)

13 Zulassungsstatus

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

14 Links

GLA: www.german-lymphoma-alliance.de

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

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome: www.lymphome.de

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.: www.leukaemie-hilfe.de

Europäisches Konsortium für den Morbus Waldenström; 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

PD Dr. med. Dominik Heim

Universitätsspital Basel
 Hämatologie
 Spitalstr. 21
 4031 Basel
 Tel: 0041 61 328-6311
 Fax: 0041 61 265-4450
Dominik.Heim@usb.ch

Prof. Dr. med. Michael Herold

Helios Klinikum Erfurt GmbH
 Onkologisches Zentrum
 Nordhäuser Str. 74
 99089 Erfurt
 Tel: 0361 781-5265
 Fax: 0361 781-5264
michael.herold@helios-gesundheit.de

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

Medizinische Universität Wien
 Klinische Abteilung für Hämatologie
 und Hämostaseologie
 AKH Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 1090 Wien
 Tel: 0043 1 40400-44640
 Fax: 0043 1 40400-40300
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

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).

| Name | Anstellung | Beratung / Gutachten | Aktien/Fonds | Patent / Urheberrecht/ Lizenz | Honorare | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen | Andere finanzielle Beziehungen | Andere mögliche COI ¹ |
|----------|---|---|--------------|-------------------------------|---|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Buske | Universitätsklinikum Ulm | - | - | - | Roche, Janssen, Pfitzer, Ceutrion, Hexal, Celgene | Roche, Janssen, Bayer | - | - |
| Dreyling | Klinikum der Universität München Großhadern | Acerta, Beyer, Celgene, Gilead, Janssen, Novartis | „2 | - | Beyer, Celgene, Gilead, Janssen, Roche | Celgene, Janssen, Mundipharma, Roche | Janssen, Celgene, Roche | - |

| Name | Anstellung | Beratung / Gutachten | Aktien/Fonds | Patent / Urheberrecht/Lizenz | Honorare | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen | Andere finanzielle Beziehungen | Andere mögliche COI ¹ |
|--------|---|--|--------------|------------------------------|--|--|--------------------------------|----------------------------------|
| | | Roche, Sandoz | | | | | | |
| Heim | Universitätsspital Basel | - | - | - | - | - | - | - |
| Herold | Onkologisches Zentrum, Helios-Klinikum Erfurt | - | - | - | Roche, Celgene, Janssen | - | - | - |
| Staber | Medizinische Universität Wien | Amgen, Roche, Janssen, Gilead, AbbVie, CTI, Celgene, Karyopharm, Morphosys, Takeda | - | - | Amgen, Roche, Janssen, Gilead, AbbVie, CTI, Celgene, Karyopharm, Morphosys, Takeda | - | - | - |

Legende:

¹ COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt, ² - kein Interessenkonflikt