

# Morbus Waldenström

---

Wichtige Informationen:  
Ein Leitfaden für Ärzte



International Waldenström's  
Macroglobulinemia Foundation

*In Partnerschaft mit:*





International Waldenstrom's  
Macroglobulinemia Foundation

# Morbus Waldenström

---

## Wichtige Informationen: Ein Leitfaden für Ärzte

### Shayna Sarosiek, MD

Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia  
Division of Hematological Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute  
Assistant Professor, Harvard Medical School

### Jorge J. Castillo, MD

Clinical Director, Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia  
Division of Hematological Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute  
Associate Professor, Harvard Medical School

Diese Publikation wird unterstützt von:



**Haftungsausschluss für medizinische Informationen:** Das hier präsentierte Material ist ausschließlich für Informationszwecke bestimmt. Es ist kein Ersatz für eine fachkundige medizinische Beratung. Patienten sollten die bereitgestellten Informationen nur in vollumfänglicher Absprache mit und unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von MW verwenden. Wir raten Patienten davon ab, die hier enthaltenen Informationen zu nutzen, ohne dies gegenüber dem betreuenden Facharzt offenzulegen.

## Was ist Morbus Waldenström (MW)?

Morbus Waldenström (MW) ist ein indolentes Lymphom, das durch das Vorhandensein lymphoplasmazytischer Zellen gekennzeichnet ist, die ein monoklonales IgM-Paraprotein absondern.<sup>1</sup> Die klonalen lymphoplasmazytischen Zellen bei MW können in jeder Konzentration im Knochenmark vorliegen, kommen jedoch auch in Lymphknoten, Milz, Leber und anderen extramedullären Bereichen vor. Patienten mit monoklonalem Serum-IgM und Fehlen eines detektierbaren Klons im Knochenmark ohne entsprechende klinische Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit dem IgM-Paraprotein haben eine monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz (MGUS). Eine MYD88-L265P-Mutation ist bei bis zu 50 % der Patienten mit IgM-MGUS nachweisbar, liegt jedoch bei >90 % der Patienten mit MW vor. Durch das Vorliegen einer MYD88-Mutation lässt sich MW von anderen Bluterkrankungen leichter abgrenzen, wie dem multiplen Myelom, bei dem MYD88-Mutationen nicht vorhanden sind.<sup>2-5</sup>

## Wie häufig kommt MW vor, und wer ist gefährdet?

MW ist ein seltenes Lymphom, von dem 3 bis 4 Personen pro einer Million betroffen sind.<sup>6</sup> Es tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen, und häufiger bei weißen Patienten, vor allen Dingen europäischer Abstammung, als bei Patienten anderer Rassen und Ethnien.<sup>7</sup> Die Krankheit kommt vor allem bei älteren Patienten vor; das Alter bei der Diagnosestellung liegt bei ca. 70 Jahren.<sup>8</sup> Liegt eine IgM-MGUS vor, besteht ein kumulatives Risiko für einen MW von 1 % pro Jahr.<sup>9</sup>

## Warum ist mein Patient an MW erkrankt?

Die genaue Ätiologie von MW ist nicht geklärt. Die Erkrankung tritt in den meisten Fällen spontan und ohne bekannte prädisponierende Faktoren oder Ursachen auf, obgleich Daten vorliegen, welche

auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Entstehung von MW und einer vorhandenen chronischen Entzündung oder Autoimmunerkrankung schließen lassen.<sup>10,11</sup> Darüber hinaus lässt sich eine familiäre Häufung erkennen – ca. 19 % aller Patienten mit MW haben einen direkten Verwandten, der ebenfalls als MW oder einer anderen B-Zellen-Störung erkrankt ist.<sup>11</sup>

## Besteht bei meinen Kindern ein erhöhtes Risiko für MW?

Morbus Waldenström wird in der Regel nicht direkt vererbt. Ist ein Angehöriger an MW erkrankt, ist das Risiko für MW, ein anderes Non-Hodgkin-Lymphom oder MGUS zwar erhöht, aber das relative Risiko ist dennoch gering.<sup>11,12</sup> Trotz des leicht erhöhten Bluterkrankungsrisikos bei Angehörigen von MW-Patienten wird bei Fehlen alarmierender Anzeichen oder Symptome generell nicht empfohlen, andere Familienmitglieder auf MW zu untersuchen.<sup>10</sup>

## Wie hoch ist die Lebenserwartung einer Person mit MW?

Die meisten Patienten mit MW leben viele Jahre und potenziell sogar Jahrzehnte. In vielen Fällen, besonders bei jungen Patienten mit MW, entspricht die Lebenserwartung den jeweiligen geschlechtsspezifischen, altersspezifischen Kohorten, und die Patienten sterben mit größerer Wahrscheinlichkeit an anderen Ursachen als MW.<sup>13</sup> Mit dem International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM) lässt sich das Risiko eines Patienten anhand von Alter, Hämoglobin, Blutplättchen,  $\beta$ -2-Mikroglobulin und IgM genauer definieren.<sup>14</sup> In den vergangenen Jahren wurde dieses Scoring-System überarbeitet (rIPSSWM) und umfasst nun Alter,  $\beta$ -2-Mikroglobulin, Lactatdehydrogenase (LDH) und Albumin.<sup>15</sup> Bei beiden Scoring-Systemen wird das Alter als Risikofaktor am höchsten gewichtet. Bei der Verwendung des IPSSWM oder rIPSSWM ist zu berücksichtigen, dass diese Systeme zu einer Zeit entwickelt wurden, in der die aktuellen, wirksamsten Standardtherapien noch nicht generell verfügbar waren – daher ist davon auszugehen,

dass sich die Prognose seit der Entwicklung dieser Scoring-Systeme verbessert hat. Zudem zielen diese Prognoseinstrumente darauf ab, das Überleben ab Beginn der Erstlinientherapie und nicht bei der Diagnose abzuschätzen.

## Wie stelle ich die Diagnose MW? Und welche Tests sollte ich vor der Behandlung durchführen?

Um die Diagnose MW stellen zu können, müssen ein monoklonales IgM-Paraprotein (welches mittels Serum-Immundefixationselektrophorese nachweisbar ist) sowie lymphoplasmozytisches Infiltrat im Knochenmark vorhanden sein.<sup>16</sup> Die klonale Infiltration im Knochenmark ist in der Regel positiv auf die Expression von Oberflächen-IgM, CD19, CD20, CD25 und CD27.<sup>17</sup> Obgleich CD5, CD10 und CD23 in der Regel nicht exprimiert werden, ist dies bei manchen Fällen durchaus gegeben. Abgesehen vom diagnostischen Nutzen einer Knochenmarkbiopsie sollte ein Knochenmarkaspirat auch bei Patienten mit Verdacht auf MW genommen werden, um abgesehen vom CXCR4-Mutationsstatus auch den MYD88-Mutationsstatus zu prüfen. Eine MYD88-Mutation ist bei über 90 % der Patienten mit MW nachweisbar.<sup>2,3</sup> CXCR4-Mutationen liegen bei etwa 30 bis 40 % der Patienten mit MW vor. Der MYD88- und CXCR4-Mutationsstatus kann die klinische Manifestation der Erkrankung sowie die Behandlungsoptionen beeinflussen.<sup>18-22</sup>

Weitere Baseline-Laborwerte, wie ein großes Blutbild, ein umfassendes Stoffwechselfeld, eine Serum-Immundefixationselektrophorese, eine Serum-Proteinelektrophorese, Immunglobuline, die Viskosität des Serums (bei Verdacht auf eine symptomatische Hyperviskosität),  $\beta$ -2-Mikroglobulin, Kryoglobuline und Kälteagglutinine können bei der Beurteilung der Erkrankung nützlich sein. Vor Beginn der Therapie muss zudem eine Baseline-Computertomographie gemacht werden, um etwaige extramedulläre Herde sowie Splenomegalie auffindig zu machen. Die Bildgebung ist bei asymptomatischen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose nicht erforderlich.

In einer Zeit, in der sich die Forschung rasant weiterentwickelt, kann es hilfreich sein, den Rat eines Facharztes einzuholen, der die Nuancen und die Komplexität der äußerst variablen klinischen Präsentation von MW sowie die genetischen und molekularen Merkmale der Krankheit genau kennt. In den USA und in anderen Ländern gibt es eine Vielzahl von Ärzten, die sich auf MW spezialisiert haben und bereit wären, Ihren Patienten zu untersuchen und mit Ihnen bei der weiteren Betreuung zusammenzuarbeiten. Die Kontaktinformationen etlicher MW-Fachärzte finden Sie im Ärzteverzeichnis der International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF).

## Warum muss der CXCR4-Status evaluiert werden?

Bei Patienten mit CXCR4-Mutation liegen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein erhöhter Serum-IgM-Spiegel, eine erhöhte Krankheitslast im Knochenmark, ein erhöhtes Risiko für Hyperviskosität und ein erhöhtes Risiko für ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom vor.<sup>23</sup> Wenn der CXCR4-Mutationsstatus bekannt ist, lässt sich das Ansprechen auf die Therapie leichter vorhersehen, da bekannt ist, dass die Ansprechzeit, die Tiefe des hämatologischen Ansprechens und die Länge des progressionsfreien Überlebens bei BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib geringer ist.<sup>24</sup> Es hat sich auch gezeigt, dass die Remissionsrate bei Patienten mit CXCR4-Mutation, die entweder mit Ibrutinib oder Zanubrutinib behandelt werden, niedriger ist als bei Patienten mit CXCR4-Wildtyp.<sup>25</sup>

## Muss jeder zum Zeitpunkt der Diagnose behandelt werden?

Nicht jeder Patient, bei dem die Diagnose MW gestellt wird, ist zum Diagnosezeitpunkt auch eine Behandlung erforderlich. Innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnose müssen etwa 30 % der Patienten behandelt werden. Allerdings benötigen etwa 20-30 % der Patienten auch 10 Jahre nach der Diagnose des MW keine Behandlung.<sup>26,27</sup> Anhand des Albumin-IgM-Spiegels

im Serum, des prozentualen Anteils der Knochenmarkinfiltration und  $\kappa$ -2-Mikroglobulin lässt sich die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit berechnen. So können Sie asymptomatischen Patienten dabei helfen, zu verstehen, wann sie möglicherweise eine Behandlung benötigen. ([awmrisk.com](http://awmrisk.com))

## Was sind die Behandlungskriterien bei MW?

Es gelten spezifische Leitlinien für den Beginn einer Therapie, wie z. B. das Entstehen einer symptomatischen Anämie mit einem Hämoglobinwert von  $\leq 10$  g/dL (sekundär zum MW), Thrombozyten  $< 100.000$  mm<sup>3</sup>, symptomatische Hyperviskosität, mäßige bis schwere Neuropathie, symptomatische extramedulläre Erkrankung oder andere symptomatische Komplikationen der Krankheit wie Kälteagglutininämie, Kryoglobulinämie oder Amyloidose.<sup>28,29</sup>

Es gilt auch zu bedenken, dass trotz eines erhöhten Risikos für Hyperviskosität, wenn der IgM-Spiegel  $\geq 4.000$  mg/dL erreicht, asymptomatische Patienten nicht ausschließlich auf Grundlage des Serum-IgM-Spiegels oder der Viskosität des Serums behandelt werden müssen. Das Hyperviskositätsrisiko steigt entsprechend dem IgM-Spiegel an, und bei Patienten mit einem IgM  $> 6000$  mg/dL zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt die mediane Zeit bis zur symptomatischen Hyperviskosität etwa 3 Monate verglichen mit Patienten mit einem IgM von 5000 bis 6000 mg/dL, bei denen die mediane Zeit bis zur Entstehung einer symptomatischen Hyperviskosität bei 5000 bis 6000 mg/dL liegt.<sup>30</sup>

## Welche Untersuchungen sollten bei sich verschlimmernder Anämie bei einem Patienten mit MW durchgeführt werden?

Wenn sich bei einem Patienten mit MW eine signifikante Anämie zeigt, muss vor dem Vorschlag einer MW-gerichteten Therapie unbedingt sichergestellt werden, dass keine anderen Ursachen für die Anämie vorliegen. Es sollten Untersuchungen durchgeführt werden, um auf andere Ätiologien der

Anämie zu untersuchen – z. B. B12-, Folsäure- oder Eisenmangel. Wird ein Eisenmangel festgestellt, ist eine gründliche Untersuchung auf Blutungen, besonders im Magen-Darm-Trakt, durchzuführen. Wird kein anderer Grund für den Eisenmangel festgestellt, könnte dieser infolge des MW entstanden sein. Bei etwa 25 % der Patienten mit MW kommt es infolge der Bildung von Hepsidin durch maligne Zellen zu einem Eisenmangel.<sup>31,32</sup> In solchen Fällen kann der Hämoglobinwert des Patienten mit Eisen intravenös verbessert werden. Eine Hämolyse ist eine seltene Ursache für Anämie bei Patienten mit MW und sollte mit Wärmeautoantikörpern oder Kälteagglutininen behandelt werden.

## Auf welche Symptome sollten meine Patienten und ich achten?

Obgleich sich MW am häufigsten durch eine symptomatische Anämie zeigt, kann eine Vielzahl weiterer Anzeichen und Symptome der Erkrankung auftreten, wie z. B.:<sup>33</sup>

- Konstitutionelle Symptome (Müdigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und unerklärliches Fieber)
- Splenomegalie (frühe Sättigung, Schmerzen oder Völlegefühl im linken oberen Quadranten)
- Hyperviskosität (Nasenbluten, Kopfschmerzen, verschwommene Sicht)
- Periphere Neuropathie (bilateral, symmetrisch, längenabhängig, Empfindungsstörungen)
- Kälteagglutininkrankheit (Anämie und dunkel gefärbter Urin bei Exposition an kalte Temperaturen)
- Kryoglobulinämie (Livedo reticularis, Verfärbung der Hände, Füße, Nasenspitze oder Ohren, wenn sie kalten Temperaturen ausgesetzt sind)
- Amyloidose (nephrotisches Syndrom, Kardiomyopathie, schnell fortschreitende Neuropathie)
- Bing-Neel-Syndrom (Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Gesichtslähmung, Gliederschwäche)

## Wie häufig kommt es bei MW zu einer Neuropathie? Wie ist sie zu evaluieren?

Eine Neuropathie liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bei ca. 25 % der Patienten mit MW vor.<sup>34</sup> In der Regel ist eine IgM-bedingte Neuropathie bilateral und symmetrisch, langsam fortschreitend (über Jahre), längenabhängig und überwiegend sensorisch. In vielen Fällen ist sie durch Vorliegen eines Antikörpers gegen ein myelin-assoziiertes Glykoprotein (Anti-MAG) bedingt, es gibt jedoch auch Berichte über das Vorliegen von Gangliosid- und Sulfatid-Antikörpern. Eine durch Anti-MAG-Antikörper entstandene Neuropathie zeigt sich in der Regel als sensorimotorische Polyneuropathie mit demyelinisierenden Eigenschaften in der Elektromyographie und in Nervenleitungsstudien (EMG/NCS). Seltener kann eine Neuropathie auch mit einer Amyloidose oder Kryoglobulinämie zusammenhängen. Eine eingehende Untersuchung durch einen Neurologen, u. a. durch EMG/NCS, Anamnese und körperliche Untersuchung, ist bei Patienten mit schnell fortschreitender Neuropathie oder die Lebensqualität stark beeinflussender Neuropathie wichtig, um deren Ätiologie vor Beginn einer MW-Therapie zu bestimmen.

## Was sind die häufigsten Symptome einer Hyperviskosität?

Die Symptome einer Hyperviskosität sind Blutungen (in der Regel Nasenbluten oder spontane Blutungen aus dem Mund), Sehveränderungen oder das Zentralnervensystem betreffende Symptome, wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Krampfanfälle. Es kann zu verschwommener Sicht kommen – in der Regel durch Netzhautgefäßverstopfung oder Netzhautblutung. Bei Patienten, bei denen ein Hyperviskositätsrisiko vorliegt, sollten die Augen einmal im Jahr oder alle 6 Monate untersucht werden, um sicherzugehen, dass keine Anzeichen für Hyperviskosität vorliegen, wie Blutungen aus den Netzhautgefäßen, Ödeme der Netzhaut oder des Sehnervenkopfes oder Dilatation der Netzhautvenen.<sup>35</sup>

## Was ist zu tun, wenn ich bei meinem Patienten eine symptomatische Hyperviskosität vermute?

Besteht der Verdacht auf eine Hyperviskosität, können der Serum-IgM-Spiegel und die Viskosität des Serums bestimmt werden. Eine Serum-Viskosität von  $\leq 4$  Centipoise verursacht keine klinischen Symptome einer Hyperviskosität. Die Bestimmung der Viskosität des Serums ist oft nicht möglich – in den meisten Fällen reicht der Serum-IgM-Spiegel aus, um das Hyperviskositätsrisiko zu bestimmen. Ein IgM von  $\geq 6.000$  mg/dL bedeutet eine Hyperviskositätsinzidenz von etwa 67 %.<sup>30</sup> Bei Patienten mit erhöhtem Serum-IgM-Spiegel sollten eine Untersuchung und eine gründliche Anamnese erfolgen, bei der auf klinische Anzeichen oder Symptome für eine Hyperviskosität geachtet wird.

Liegt eine symptomatische Hyperviskosität vor, ist mit einer Plasmapherese der Serum-IgM-Spiegel zu senken und die klinischen Anzeichen bzw. Symptome der Hyperviskosität zu lindern. Als Brückentherapie können mindestens eine bis 2 Sitzungen eines Plasmaaustauschs durchgeführt werden, während die endgültige Behandlung initiiert wird.

## Welche Behandlungsoptionen gibt es?

Es gibt verschiedene Behandlungsoptionen bei MW. Die Wahl sollte den Krankheitsmerkmalen und den patientenspezifischen Faktoren entsprechend gewählt werden, wie Alter, Leistungsstatus, Komorbiditäten und Behandlungspräferenzen.

Seit einigen Jahren kommen als krebserkrankungstherapeutische Therapien eher gezielte Behandlungen zum Einsatz; BTK-Inhibitoren sind als Erstlinientherapie bei MW zum Standard geworden. Die FDA hat aufgrund der hohen Ansprechrate und des akzeptablen Sicherheitsprofils sowohl Ibrutinib (+/- Rituximab) als auch Zanubrutinib als Optionen für eine Erstlinientherapie bei MW zugelassen.<sup>25,36,37</sup> Es liegen auch Daten zur Anwendung

von Acalabrutinib bei MW vor, welches allerdings von der FDA nicht für MW zugelassen ist.<sup>38</sup> BTK-Inhibitoren sind eine bevorzugte Behandlungsoption bei vielen Patienten, obgleich alternative Optionen besonders bei Patienten mit Wildtyp-MYD88 oder CXCR4-Mutation in Betracht kommen. Mit BTK-Inhibitoren assoziierte unerwünschte Wirkungen sind ein Blutungsrisiko, Infektion, gastrointestinale Symptome, Zytopenien, Arthralgien oder Myalgien und Vorhofflimmern. Aktuelle Daten bestätigen, dass neuere BTK-Inhibitoren, wie Zanubrutinib, hier die gleiche Wirksamkeit zeigen wie Ibrutinib, aber mit weniger unerwünschten Wirkungen.<sup>25</sup>

Auch Bendamustin-Rituximab ist eine häufig gewählte Erstlinienbehandlungsoption mit begrenzter Behandlungsdauer (4–6 Zyklen) und guter Wirksamkeit, und zwar unabhängig vom CXCR4-Mutationsstatus.<sup>39–41</sup> Rituximab-Bortezomib-Dexamethason sind zusätzlich zu anderen Proteasom-inhibitor-Schemata ebenfalls potenzielle Behandlungsoptionen, obgleich hier die potenzielle Nebenwirkung einer Neuropathie berücksichtigt werden muss, insbesondere bei Patienten mit MW-bedingter Baseline-Neuropathie.<sup>42,43</sup> Patienten mit IgM >4.000 mg/dL sollte Rituximab aufgrund des Risikos eines IgM-Schubs eher nicht verabreicht werden.<sup>44,45</sup> In solchen Fällen kann ein bis 2 Zyklen lang Bendamustin oder der Proteasom-inhibitor verwendet und Rituximab später hinzugefügt werden. Erwähnt werden sollte, dass es bei ca. 10 % der Patienten mit MW zu einer Unverträglichkeit von Rituximab kommt – in diesem Fall kann gemäß NCCN-Leitlinien Ofatumumab durch Rituximab ersetzt werden.<sup>46</sup>

Bei einem Rezidiv können alle bereits erwähnten Therapien eingesetzt werden, sofern Sie noch nicht angewendet worden sind.<sup>47–49</sup> Darüber hinaus ist eine zweijährige Behandlung mit Venetoclax für die Behandlung von relapsiertem oder refraktärem MW möglich.<sup>50</sup>

Es sollten unbedingt Patienten mit neu diagnostizierter oder relapsierter Erkrankung in klinische

Studien einbezogen werden, da die Aufnahme von Patienten in klinische Studien für die Entwicklung neuer Therapien bei seltenen Erkrankungen wie MW unglaublich wichtig ist.

## Wie wird das Bing-Neel-Syndrom diagnostiziert und behandelt?

Beim Bing-Neel-Syndrom (BNS) handelt es sich um eine seltene Variante von MW, die bei etwa 1 % der Patienten vorkommt und durch die Infiltration von malignen Zellen in das Zentralnervensystem gekennzeichnet ist.<sup>51,52</sup> Das Bing-Neel-Syndrom kann zum Zeitpunkt der ursprünglichen MW-Diagnose vorliegen oder auch später im Krankheitsverlauf auftreten. Die klinische Symptomatik des Bing-Neel-Syndroms kann stark unterschiedlich ausfallen, aber zu den häufigen Symptomen gehören kognitive Veränderungen, Verhaltensveränderungen, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Gang-/Gleichgewichtsstörungen, Ausfälle der Hirnnerven und Parese. Die Tests auf ein potenzielles Bing-Neel-Syndrom sollte eine Evaluierung der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) sowie ein MRT (mit Gadolinium) von Gehirn und Wirbelsäule, Thorax und Lumbalregion umfassen. Üblicherweise werden beim Bing-Neel-Syndrom im MRT entweder eine Tumorbeteiligung oder eine leptomeningeale Anreicherung gefunden. Für eine komplette Evaluierung sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt werden und der Liquor mittels Durchflusszytometrie, Zytologie, IgH-Rearrangement und MYD88-Tests untersucht werden. Wird ein Bing-Neel-Syndrom festgestellt, ist die bevorzugte Erstlinientherapie ein BTK-Inhibitor. Die solidesten Daten in diesem Bereich sprechen für Ibrutinib, obgleich frühe Daten darauf hindeuten, dass eine Zanubrutinib-Therapie ebenfalls möglich wäre.<sup>53</sup> Bei rezidiviertem oder refraktärem Bing-Neel-Syndrom kommen andere Chemotherapieschemata wie Bendamustin/Rituximab, Fludarabin/Rituximab oder eine intrathekale Therapie in Frage.

## International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Website: [iwmf.com](http://iwmf.com)

E-Mail: [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com)

Tel.: 941 927 4963 • International: 001 941 927 4963



Die IWMF, die sich als einzige internationale Organisation nur der Erforschung von Morbus Waldenström bzw. der Waldenström-Makroglobulinämie widmet, ist eine von Patienten finanzierte und geführte gemeinnützige Organisation mit einer so einfachen wie zwingenden Vision und Mission.

**VISION:** Eine Welt ohne Morbus Waldenström.

**MISSION:** Unterstützung und Information der von Morbus Waldenström Betroffenen, um den Erfolg der ärztlichen Behandlung zu verbessern und die Suche nach einem Heilmittel voranzubringen.

Die IWMF engagiert sich dafür, ein Heilmittel zu finden und so eine Welt ohne MW zu schaffen. Seit 1999 hat die IWMF über 23 Millionen US-Dollar in MW-Forschungsprojekte in aller Welt investiert. Dank dieser Forschungstätigkeit leben MW-Patienten länger und profitieren von besseren Behandlungsoptionen, die länger andauernde Remissionen bei geringeren Nebenwirkungen ermöglichen.

### Auf der IWMF-Website können Sie:

- ein kostenloses Infopaket für neu diagnostizierte Patienten herunterladen.
- sich weiter über WM informieren und kostenlose Publikationen in mehreren Sprachen herunterladen.
- sorgfältig zusammengestellte Ressourcen finden, die Ihr geistiges und körperliches Wohlbefinden verbessern und Ihre Finanzen stützen.
- sich einer lokalen IWMF-Selbsthilfegruppe oder einer internationalen Partnerorganisation der IWMF anschließen.
- das IWMF-Ärzteverzeichnis für Konsultationen oder zweite Meinungen nutzen.
- unseren kostenlosen vierteljährlichen Newsletter, die IWMF-Fackel, abonnieren.
- am jährlichen IWMF Educational Forum oder an unseren Online-Webinaren teilnehmen.
- sich IWMF Connect anschließen, einer Online-Community, in der per E-Mail verschiedenste moderierte Diskussionen zu MW geführt werden, oder sich auf Facebook mit der IWMF-Diskussionsgruppe verbinden.
- Kontaktinformationen unserer Partnerorganisationen suchen.

Die IWMF ist zur Fortsetzung ihres Auftrags auf Spenden angewiesen, und wir freuen uns über Ihre Unterstützung. Wenn Sie einen Beitrag zu unserer Organisation leisten möchten, können Sie uns auf unserer Website besuchen oder per Post einen Scheck senden an:

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation  
6144 Clark Center Avenue  
Sarasota, FL 34238

Die IWMF ist ein nach 501(c)(3) steuerbefreiter gemeinnütziger Verband, Fed ID #54-1784426.

## CancerCare

[cancercare.org](http://cancercare.org)

Tel.: 800 813 HOPE (4673)



CANCERCARE®

CancerCare wurde im Jahr 1944 gegründet und ist die führende Landesorganisation, die kostenlose, professionelle Unterstützungsdienste und Informationen anbietet, um Menschen bei der Bewältigung der emotionalen, praktischen und finanziellen Herausforderungen von Krebs zu helfen. Zu unseren umfassenden Dienstleistungen gehören Fallmanagement, Beratung und telefonische, Online- und Präsenzzelbsthilfegruppen, Aufklärungsworkshops, Veröffentlichungen sowie finanzielle Unterstützung und Unterstützung bei der Selbstbeteiligung. Alle CancerCare-Dienste werden von Onkologie-Sozialarbeitern mit Master-Abschluss und weltweit führenden Krebsexperten erbracht.

## Cancer Support Community (CSC)

[CancerSupportCommunity.org](http://CancerSupportCommunity.org)

Phone: 888 793 9355



Als größtes professionell geführtes gemeinnütziges Netzwerk der Krebshilfe weltweit setzt sich die Cancer Support Community (CSC), einschließlich ihrer Gilda's-Club-Mitgliedsorganisationen, dafür ein, dass alle an Krebs erkrankten Personen durch Wissen befähigt, durch Handeln gestärkt und durch Gemeinschaft unterstützt werden. Das CSC erfüllt seinen Auftrag in drei Bereichen: direkte Leistungen am Patienten, Forschung und Interessenvertretung. Das Institute for Excellence in Psychosocial Care der Organisation umfasst ein internationales Netzwerk von Mitgliedsorganisationen, die soziale und emotionale Unterstützung für an Krebs erkrankte Personen auf höchstem Niveau anbieten, sowie eine Community, die online und per Telefon Unterstützung bietet. Das Forschungs- und Ausbildungsinstitut betreibt Spitzenforschung in den Bereichen Psychosoziales, Verhaltens- und Überlebensforschung. Das CSC setzt sich mit seinem Cancer Policy Institute weiter für die Belange der Patienten ein und beeinflusst die Gesetzgebung in Washington, D.C. und im ganzen Land.

## Leukemia & Lymphoma Society® (LLS)

[lls.org](http://lls.org)

Tel.: 800 955 4572



Die Leukemia & Lymphoma Society® (LLS) ist die weltweit führende Organisation im Kampf gegen Blutkrebs. Die Mission der LLS: Ein Heilmittel für Leukämie, Lymphome, Morbus Hodgkin und das Myelom finden sowie die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien verbessern. Die LLS finanziert lebensrettende Blutkrebsforschung auf der ganzen Welt, stellt kostenlose Informationen und Unterstützungsdienste zur Verfügung und ist die Stimme aller Blutkrebspatienten, die Zugang zu qualitativ hochwertiger, erschwinglicher und koordinierter Pflege suchen.

Die 1949 gegründete LLS mit Hauptsitz in Rye Brook, NY, hat Regionen in den gesamten USA und Kanada. Mehr erfahren Sie auf [lls.org](http://lls.org). Patienten wenden sich bitte an das Information Resource Center unter der Telefonnummer (800) 955-4572, Montag bis Freitag, 9 bis 21 Uhr ET.

Weitere Informationen finden Sie auf [lls.org/lls-newsnetwork](http://lls.org/lls-newsnetwork).

## Lymphoma Coalition

[lymphomacoalition.org](http://lymphomacoalition.org)



Die Lymphoma Coalition ist ein weltweites Netzwerk an Patientenorganisationen, die am Lymphom erkrankte Personen unterstützen. Die LC ist die zentrale Anlaufstelle für zuverlässige und aktuelle Informationen und setzt sich weltweit für eine gerechte gesundheitliche Versorgung ein. Ihre Mission ist es, ein Lymphom-Dienstleistungssystem zu fördern, in dem lokale Veränderungen und evidenzbasierte Maßnahmen gewährleistet werden. Heute umfasst sie mehr als 80 Mitgliedsorganisationen aus über 50 Ländern.

## Lymphoma Research Foundation (LRF)

[lymphoma.org](http://lymphoma.org)

LRF Helpline: 800 500 9976



Die Lymphoma Research Foundation (LRF) ist die landesweit größte gemeinnützige Organisation, die sich ausschließlich der Finanzierung der Lymphomforschung und der Unterstützung der Lymphomgemeinschaft durch evidenzbasierte Aufklärung, Hilfsdienste und Ressourcen widmet.

## LITERATURVERWEISE

- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in oncology*. 2003;30(2):110-115.
- Treon SP, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
- Xu L, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121(11):2051-2058.
- Correa JG, et al. Prevalence and prognosis implication of MYD88 L265P mutation in IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017;179(5):849-851.
- Varettoni M, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2013;122(13):2284-2285.
- Sekhar J, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1625-1626.
- Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
- Castillo JJ, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol*. 2015;169(1):81-89.
- Kyle RA, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-3764.
- Manasanch EE, Kristinsson SY, Landgren O. Etiology of Waldenstrom macroglobulinemia: genetic factors and immune-related conditions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):194-197.
- Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17(3):488-494.
- Kristinsson SY, 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):3052-3056.
- Varettoni M, et al. Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1473-1478.
- Morel P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170.
- Kastritis E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2661.
- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-115.
- Paiva B, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenstrom's clone in IgM-MGUS and Waldenstrom's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia*. 2014;28(1):166-173.
- Hunter ZR, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637-1646.
- Treon SP, et al. MYD88 wild-type Waldenstrom Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br J Haematol*. 2018;180(3):374-380.
- Castillo JJ, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019;187(3):356-363.
- Castillo JJ, Moreno DF, Arbelaez MI, Hunter ZR, Treon SP. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(10):873-881.
- Xu L, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(5):735-744.
- Treon SP, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-2796.
- Treon SP, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):565-575.
- Tam CS, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia: The Aspen Study. *Blood*. 2020.
- Bustoros M, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1403-1411.
- Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466.
- Kyle RA, et al. Prognostic markers and criteria to

- initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):116-120.
29. Castillo JJ, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;175(1):77-86.
  30. Gustine JN, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2017;177(5):717-725.
  31. Ciccarelli BT, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):160-163.
  32. Treon SP, et al. Patients with Waldenstrom macroglobulinemia commonly present with iron deficiency and those with severely depressed transferrin saturation levels show response to parenteral iron administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):241-243.
  33. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2019;134(23):2022-2035.
  34. Paba-Prada C, Banwait R, Treon S, Ghobrial I. Incidence of Peripheral Neuropathy in Waldenström Macroglobulinemia Patients At Diagnosis. *Blood.* 2011;118(21):3692.
  35. Menke MN, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1601-1606.
  36. Dimopoulos MA, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):241-250.
  37. Treon SP, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2018;36(27):2755-2761.
  38. Owen RG, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e112-e121.
  39. Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):984-991.
  40. Laribi K, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol.* 2019;186(1):146-149.
  41. Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-1210.
  42. Buske C, et al. Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First - Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):26.
  43. Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 2013;122(19):3276-3282.
  44. Ghobrial IM, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer.* 2004;101(11):2593-2598.
  45. Treon SP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2004;15(10):1481-1483.
  46. Castillo JJ, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;174(4):645-648.
  47. Tedeschi A, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(9):2637-2642.
  48. Ghobrial IM, 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):1422-1428.
  49. Treon SP, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):133-135.
  50. Castillo JJ, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2022;40(1):63-71.
  51. Minnema MC, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing Neel syndrome. *Haematologica.* 2017;102(1):43-51.
  52. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing Neel syndrome. *Br J Haematol.* 2019;187(3):277-285.
  53. Wong J, et al. Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Bing Neel Syndrome. *Hemasphere.* 2018;2(6):e155.









**International Waldenstrom's  
Macroglobulinemia Foundation**

6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238, USA  
Tel.: 941 927 4963  
International: 001 941 927 4963  
[iwmf.com](http://iwmf.com)