

**Serum-Immunglobuline vor und nach B-NHL BFM 04 Chemotherapie mit oder
ohne Rituximab**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Schadwill, Sandra Renate
aus Berlin

Gießen (2014)

Aus der
Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen
und der
NHL-BFM-Studienzentrale Gießen,
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
(Leiter: Prof. Dr. med. Alfred Reiter)

Gutachter: Prof. Dr. med. Alfred Reiter

Gutachter: Prof. Dr. med. Elke Roeb

Betreuer: Dr. med. Andrea Meinhardt

Tag der Disputation: 16.04.2015

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Non-Hodgkin-Lymphome – Definition und Klinik	1
1.2 Inzidenz	2
1.3 Ätiologie	2
1.4 Pathogenese	3
1.5 Klassifikation	4
1.6 B-Lymphozyten als Bestandteil des spezifischen Immunsystems	4
1.7 Auswirkungen von Rituximab auf die humorale Immunfunktion	8
2. Fragestellung	9
3. Patienten und Methoden	10
3.1 Beschreibung der Therapiestudien	10
3.2 Erhebung und Auswertung der Daten zu prä- und posttherapeutischen Immunglobulin-Spiegeln als Teil des Toxizitäts- und Spätfolgenmonitorings der kooperativen multizentrischen Therapiestudie B-NHL BFM 04 und der Phase-II-Window-Studie B-NHL BFM-Rituximab	18
3.2.1 Erfasstes Patientenkollektiv	18
3.2.2 Erfassung der Immunglobulin-Daten	21
3.3 Statistische Tests	23
4. Ergebnisse	24
4.1 Patientencharakteristika	24
4.1.1 Charakteristika des Gesamtkollektivs	24
4.1.2 Charakteristika der Rituximab+Chemotherapie-Patienten und Chemotherapie-Patienten	30
4.2 Prätherapeutische Immunglobulin-Werte	34
4.2.1 Anteil der Patienten mit prätherapeutischer Hypogammaglobulinämie	34
4.2.2 Deskriptive Statistik der prätherapeutischen Immunglobulin-Spiegel	35
4.2.3 Betrachtung der einzelnen Immunglobulin-Klassen	38
4.2.4 Prätherapeutische Immunglobulin-Spiegel und mögliche Einflussfaktoren	40
4.3 Posttherapeutische Immunglobuline (definiert als Ig >12 Monate nach Beginn der B-NHL BFM 04 Chemo- bzw. Rituximab Window-Therapie)	47
4.3.1 Evaluierbare Patienten mit Immunglobulin-Daten und der Anteil der Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie	47
4.3.2 Deskriptive Statistik der posttherapeutischen Immunglobulin-Daten	48
4.3.3 Betroffene Immunglobulin-Klassen bei Patienten mit verminderten Immunglobulin-Spiegeln mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn	52
4.3.4 Posttherapeutische Immunglobulin-Spiegel und mögliche Einflussfaktoren	53

4.3.5	Posttherapeutische Immunglobulin-Spiegel in Bezug auf den prätherapeutischen Immunglobulin-Status.....	62
4.3.6	Entwicklung der Immunglobulin-Spiegel von prä- zu posttherapeutisch.....	64
4.3.7	Auswertung der prä- und posttherapeutischen Immunglobuline nach Therapieintensität und prätherapeutischem Immunglobulin-Status	66
4.3.8	Vergleich der prä- und posttherapeutisch erniedrigten Immunglobulin-Klassen	67
4.3.8.1	Vergleich der prä- und posttherapeutischen IgG-Werte	67
4.3.8.2	Vergleich der prä- und posttherapeutischen IgM-Werte	72
4.3.8.3	Vergleich der prä- und posttherapeutischen IgA-Werte	74
4.3.9	Betrachtung der Patienten mit Langzeit-Hypogammaglobulinämie (>36 Monate nach Therapiebeginn).....	76
4.3.10	Patienten mit klinischen Symptomen eines Immunglobulin-Mangels	78
4.3.11	Immunglobulin-Substitution.....	82
5.	Diskussion	84
5.1	Diskussion der verwendeten Methodik.....	84
5.2	Initialer Immunglobulin-Status	86
5.3	Posttherapeutischer Immunglobulin-Status	89
5.4	Klinische Situation und Notwendigkeit der IgG-Substitution	93
5.5	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	96
6.	Zusammenfassung.....	97
6.1	Zusammenfassung – deutsche Version	97
6.2	Abstract	99
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	101
8.	Abbildungsverzeichnis.....	103
9.	Tabellenverzeichnis.....	106
10.	Literaturverzeichnis.....	109
11.	Anhang	121
11.1	Anhang 1	121
11.2	Anhang 2	122
11.3	Anhang 3	123
11.4	Anhang 4	129
12.	Erklärung zur Dissertation	130
13.	Danksagung	131

1. Einleitung

1.1 Non-Hodgkin-Lymphome – Definition und Klinik

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) umfassen eine heterogene Gruppe maligner lymphatischer Neoplasien, die von den Hodgkin-Lymphomen abzugrenzen sind und sich hinsichtlich ihrer histologischen Subtypen im Kindes- und Erwachsenenalter signifikant unterscheiden. NHL sind heterogen in Bezug auf genetische Veränderungen, die histologischen, immunhistochemischen, immunologischen und zytomorphologischen Charakteristika sowie ihre klinischen Erscheinungsformen. Sie kommen als nodale (im Lymphknoten) oder extranodale maligne Erkrankung, aber auch leukämisch vor (Reiter 2007).

Nach ihrem klinischen Verlauf werden NHL unterteilt in indolente, langsam fortschreitende und aggressive, rasch progrediente Lymphome. Im Kindesalter dominieren die aggressiven Lymphome. Indolente Lymphome sind im Kindesalter sehr selten (Morton et al. 2006; Sandlund et al. 1996). Dabei stellt das Burkitt - Lymphom bzw. die reife B-Zell-Leukämie (B-ALL) den häufigsten histologischen Subtyp (43%) dar, gefolgt von lymphoblastischen Lymphomen des Precursor B- oder T-Zell-Typs (pB-/T-LBL; 21%), den großzellig anaplastischen Lymphomen (ALCL; 13%) sowie den diffus großzelligen B-NHL (DLBCL; 12%) (Jaffe, 2001; Burkhardt et al. 2005).

Leitsymptom der Non-Hodgkin-Lymphome sind schmerzlos geschwollene Lymphknoten (Ahmad et al. 1992). Bei Kindern zeigt sich häufig auch ein extranodaler Befall: Je nach Lokalisation der Lymphome finden sich rezidivierende Bauchschmerzen (abdominell), chronischer Husten mit oder ohne Dyspnoe (mediastinal), eine Hepatosplenomegalie (Leber- und Milzbeteiligung), Kompression des Spinalkanals (epidural) (Sandlund 1996), Kopfschmerzen, Erbrechen und Hirnnervenausfälle (Befall des Zentralnervensystems) (Salzburg et al. 2007) oder auch Knochenschmerzen (Knochenbefall) (Coppes et al. 1991). Häufiges Allgemeinsymptom ist Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (B-Symptome).

1.2 Inzidenz

In Deutschland sind die Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter mit einem Anteil von 6,4% die vierthäufigste maligne Erkrankung. Seit 1980 bis Ende 2012 wurden insgesamt 3477 unter 15-jährige Kinder mit einem NHL (inklusive Burkitt-Lymphom) beim Deutschen Kinderkrebsregister gemeldet (Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2012).

Daraus ergibt sich eine jährliche Inzidenz von 9,3 Krankheitsfällen pro 1.000.000 Kinder dieser Altersgruppe in Deutschland.

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei den NHL bei 9,4 Jahren, bei den Burkitt-Lymphomen bei 8,2 Jahren. Vor dem dritten Lebensjahr sind NHL eher selten. Zwischen dem 5. und 14. Lebensjahr ist die Inzidenz gleichbleibend und es ist kein ausgeprägter Altersgipfel erkennbar. Das Verhältnis Jungen und Mädchen ist bei den NHL inklusive den Burkitt-Lymphomen 2,8:1 (NHL: 2,3:1, Burkitt-Lymphom 5:1) (Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2012; Burkhardt et al. 2005).

1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der kindlichen NHL ist bisher weitgehend ungeklärt. Zwar wird in Fall-Kontroll-Studien ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Herbiziden, Pestiziden, Chlorophenol (Hardell et al. 2001; Hardell et al. 1981; Hardell et al. 1994, Daniels 1997) oder Benzol (Yin et al. 1996; Smith et al. 2007) postuliert, allerdings spielen diese mutagenen Chemikalien oder auch ionisierende Strahlen bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der kurzen Expositionszeit vermutlich nur eine untergeordnete Rolle.

Savitz und Chen berichteten über ein höheres NHL-Erkrankungsrisiko für Kinder, deren Eltern beruflich elektromagnetischer Strahlung, Farbe, Hydrocarbon oder landwirtschaftlich genutzten Chemikalien ausgesetzt waren (Savitz und Chen 1990). Eine Disposition gegenüber NHL besteht für Patienten mit angeborenen Immundefekten (humorale Immundefekte, IL2-Rezeptordefekte, u.a.) und Chromosomenbruchsyndromen (Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS), Ataxia teleangiectasia (AT; circa 2% der NHL-Patienten)) (Seidemann et al. 2000; Dembowska-Baginska et al. 2009; Gładkowska-Dura et al. 2008; Boder 1985; Demuth und Digweed 2007), aber auch für Patienten mit erworbenen Immundefekten, wie HIV (Knowles 2003; Armenian et al. 1996) und Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus

erythematodes (Sela und Shoenfeld 1988; Pettersson et al. 1992; Canoso und Cohen 1974; Mueller 1999) und dem Sjögren-Syndrom (Solans-Laqué et al. 2011; Baimpa et al. 2009; Voulgarelis et al. 1999; Ioannidis et al. 2002; Theander et al. 2006) oder Immunsuppression nach Transplantation (Hanto 1995; Andreone et al. 2003).

Weiterhin gehen verschiedene Infektionen mit einem erhöhten Lymphom-Risiko einher. Hierzu zählen das Epstein-Barr-Virus (EBV), für das eine direkte ätiologische Bedeutung in der Pathogenese des endemischen Burkitt-Lymphom Zentralafrikas beschrieben ist (Epstein et al. 1964; Hanto 1995; Niedobitek et al. 2001; Klein et al. 2010; Klein und Klein 2009; Pope et al. 1973; Hardell et al. 2001), aber auch das humane Herpes Virus Typ 8 (HHV8) (da Silva und de Oliveira 2011), das Hepatitis C-Virus (HCV) (Schöllkopf et al. 2008) oder *Helicobacter pylori* (MALT-Lymphome) (Wotherspoon et al. 1991; Farinha und Gascoyne 2005).

1.4 Pathogenese

Pathogenetisch unterliegt die Lymphomentstehung der Aktivierung von Protoonkogenen und der Hemmung von Tumorsuppressorgenen (Lindström und Wiman 2002). Beim Burkitt-Lymphom findet man spezifische chromosomale Translokationen, bei denen zum einen stets das Protoonkogen *c-myc* auf dem langen Arm des Chromosoms 8 (Hecht und Aster 2000; Klapproth und Wirth 2010), zum anderen die Genloci der leichten (*Igκ* auf Chromosom 2 bzw. *Igλ* auf Chromosom 22) oder schweren Immunglobulin-Kette (*IgH* auf Chromosom 14) beteiligt sind (Klein 1983; Taub 1984; Dalla-Favera 1982). In Folge dieser Translokationen (*t*(2;8); *t*(8;14); *t*(8;22)) kommt es zu einer Dysregulation der Expression des *c-myc*-Gens (Zhao et al. 2008), dessen Proteinprodukt als Transkriptionsfaktor für verschiedene Gene agiert, die an der Steuerung des Zellzyklus mitwirken (Hecht und Aster 2000; Klapproth und Wirth 2010, Lindström und Wiman 2002). Neben der dysregulierten Expression von *c-myc* postulieren Hsu et al. (Hsu 1995) sowie Küppers et al. (Küppers 2005) eine veränderte Expression der *bcl-2* Onkogene und die Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens als wichtige genetische Veränderungen in malignen Lymphomen.

1.5 Klassifikation

In Europa wurde seit 1974 die Kiel-Klassifikation, welche die Lymphome entsprechend der Entwicklung der Lymphozyten in B- und T-Zell-Lymphome sowie in hoch- und niedrigmaligne Lymphome unterteilte, verwendet (Gerard-Marchant et al., 1974). Eine Aktualisierung der Kiel-Klassifikation erfolgte 1988 und 1992 (Lennert 1992). In Amerika hingegen wurde über zwei Jahrzehnte die Rappaport-Klassifikation, welche als Hauptkriterien den Differenzierungsstatus und das Wachstumsmuster der Lymphome nutzte, angewandt (Rappaport, 1966). Seit 1982 folgte man in Nordamerika überwiegend der „Working formulation“, welche ursprünglich als Übersetzungshilfe zwischen den unterschiedlichen Klassifikationssystemen gedacht war und die Unterteilung in B- und T-Zell-Lymphome ebenfalls vermissen ließ (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1982; Uppenkamp und Feller, 2002). 1994 wurde von der International Lymphoma Study Group (ILSG) die R.E.A.L. (Revised European American Lymphoma) -Klassifikation erarbeitet, um zum einen neue Untersuchungstechniken, wie die Molekulargenetik oder auch die Immunphänotypisierung mit zu berücksichtigen, zum anderen um die Vergleichbarkeit internationaler Studienergebnisse zu ermöglichen. Die R.E.A.L.-Klassifikation beruhte in Anlehnung an die Kiel-Klassifikation auf der bimodalen Entwicklung der Lymphozyten (T-, B-Zell-Ursprung) und ihrer Differenzierung (antigenunabhängiges Kompartiment der Vorläufer-Neoplasien bzw. antigenabhängiges Kompartiment der peripheren (reifen) Neoplasien), berücksichtigte aber auch den Ursprungsort des Lymphoms und schloss extranodale Lymphome mit ein (Harris et al., 1994). Auch die WHO-Klassifikation von 2001, die im Jahr 2008 noch einmal aktualisiert wurde, basiert auf dieser Einteilung (Jaffe et al. 2001; Swerdlow et al. 2008).

1.6 B-Lymphozyten als Bestandteil des spezifischen Immunsystems

Das lymphatische System wird unterteilt in das primäre bzw. zentrale lymphatische Gewebe, zu dem Knochenmark und Thymus zählen, und das sekundäre bzw. periphere lymphatische Gewebe (Lymphknoten, Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT), Milz). Das Knochenmark stellt den Reifungsort der B-, der Thymus den der T-Lymphozyten dar (Harris et al. 2001).

Man unterscheidet die spezifische von der unspezifischen Immunabwehr, wobei die B-Lymphozyten Träger der spezifischen humoralen Immunantwort sind. Sie bilden spezifische Antikörper, die mit hoher Affinität Antigene binden und somit rasch und gezielt auf Krankheitserreger reagieren können (Rajewsky et al. 1996).

B-Lymphozyten reifen im Knochenmark aus der lymphatischen Progenitorzelle. Im Mittelpunkt der Differenzierung steht dabei die Entstehung zellständiger Immunglobuline (Ig) (antigenspezifische Rezeptoren), deren Diversität durch Gen-Rearrangements (Rekombination der V- (variable), D- (diversity) und J- (joining) Segmente) der schweren Ig-Kette IgH entsteht (Harris et al. 2001).

B-Zellen sind polyklonal, d.h. sie identifizieren sich über ihr spezifisches Ig-Gen als Ergebnis der VDJ-Rekombination. Maligne entartete B-Zellen hingegen sind monoklonal, d.h. sie tragen ein identisches Ig-Gen, da sie durch fortlaufende Teilung einer einzelnen maligne entarteten B-Zelle entstehen (Harris et al. 2001).

Die verschiedenen Stufen der B-Zell-Differenzierung zeigen ein typisches Muster von Oberflächen-Antigenen, das auch in der Bestimmung des Reifegrades der verschiedenen B-Zell-NHL Anwendung findet [siehe Abbildung und Tabelle 1 aus Harris et al. 2001]. Gemeinsames Merkmal der reifen B-Zell-Lymphome ist die Expression von CD20, die sich erst während der terminalen Differenzierung zur Plasmazelle verliert.

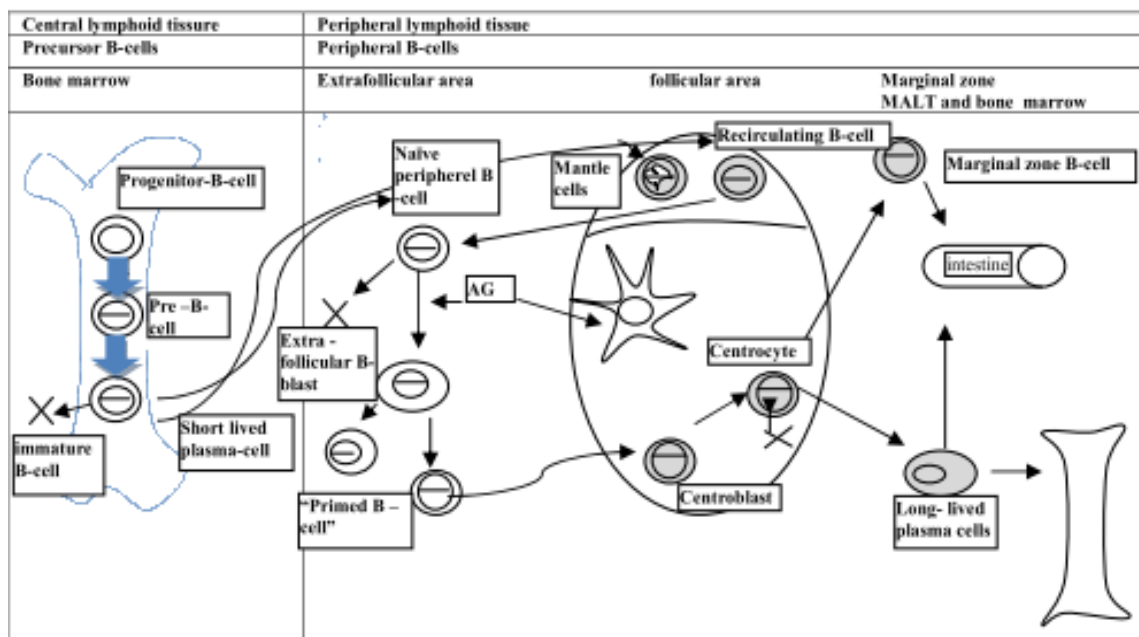


Abbildung. 1: B-Zell Differenzierung (geändert nach Harris et al. (2001): *New approaches to lymphoma diagnosis*. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, S. 194–220)

Legende: AG: Antigen, MALT: Mucosa associated lymphoid tissue, Tdt: terminale Desoxynucleotidyltransferase, ALL: Akute lymphatische Leukämie, vs.:versus

Tabelle 1: B-Zell Differenzierung und Ableitung der entsprechenden Lymphome (geändert nach Harris et al. (2001): New approaches to lymphoma diagnosis. In: Hematology Am Soc Hematol Educ Program, S. 194–220)

	B-cells	Immunoglobulin Genes	Somatic mutations	Ig protein	Marker	Corresponding Lymphoma	
Foreign antigen independent ↓	Stem cell	Germ line	None	None	CD34		Bone marrow ↓
	Pro-B-cell	Germ line	None	None	CD19, CD79a, BSAP, CD34, CD 10, TdT		
	Pre-B-cell	IgH rearrangement μ -chain	None	Ig μ	CD19, CD45R, CD79a, CD10, BSAP	B-cell lymphoblastic lymphoma /ALL	
	Immature B-cell	IgL/IgH rearrangements IgM	None	IgM	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD10		
Foreign antigen dependent ↓	Mature naive B-cell	IgL/IgH rearrangement IgM und IgD	None	IgM/IgD	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD5	B-CLL, mantle cell lymphoma	Peripheral lymphoid tissue ↓
	Germinal center	IgH/L rearrangements class switch	Introduction of somatic mutations	Ig (minimal and absence)	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD10, BCL6	Burkitt lymphoma, follicle center lymphoma, Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma, DLBCL, classic Hodgkin lymphoma	
	Memory B-cell	IgH/L rearrangement	Somatic mutations	IgM	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP	Marginal zone B-cell lymphoma, B-CLL	
Terminal differentiation	Plasma cell	IgH /L rearrangement	Somatic mutations	IgG>IgA>IgD	CD38, Vs38c, MUM-1, CD138	Plasmacytoma/myeloma	

Legende: Ig: Immunoglobulin, CD: Cluster of Differentiation, BSAP: B-cell specific activation protein, DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma, B-CLL: chronic lymphoblastic leukemia, BCL: B-Cell lymphoma

Das CD20-Antigen ist ein membranständiges, nicht-glykosyliertes Phosphoprotein, welches exklusiv auf der Oberfläche von B-Zellen und schwach auf einem kleinen Teil der T-Zellen exprimiert wird (Hultin et al. 1993). Es findet sich erstmals auf der Differenzierungsstufe der prä-B-Zellen (nicht auf hämatopoetischen Stammzellen und pro-B-Zellen) und verliert sich erst im letzten Reifungsschritt der B-Zellen zur Plasmazelle (Cartron et al. 2004). CD20 ist ein Molekül mit vier transmembranösen, hydrophoben Anteilen, wobei sowohl das Amino- als auch das Carboxylende des Proteins intrazellulär liegen (Tedder et al. 1989).

Physiologisch fungiert CD20 vermutlich als Ionenkanal für Calcium und spielt so eine Rolle beim Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle sowie der Aufrechterhaltung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration (Li et al. 2003; Bubien et al. 1993). Im Weiteren scheint es in die

B-Zell-Aktivierung und –Differenzierung und/oder den Zellzyklus involviert zu sein (Tedder und Engel 1994; Kanzaki et al. 1995). CD20-Knockout-Mäuse zeigten jedoch keinen signifikanten Defekt der B-Zell-Funktion (O’Keefe et al. 1998), so dass die exakte *in vivo* Funktion derzeit nicht vollständig geklärt ist.

CD20 zirkuliert nicht als freies Protein im Plasma und zeigt eine stabile Expression ohne Internalisation oder Downregulation nach Antikörperbindung (Press et al. 1987; Einfeld et al. 1988; Glennie et al. 2007), so dass die Bindung von therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörpern nicht behindert werden kann und CD20 somit einen idealen Angriffspunkt darstellt.

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, welcher aus einer variablen murinen und einer konstanten humanen Komponente besteht. Rituximab bindet spezifisch an CD20, das auf mehr als 98% der kindlichen reifen B-NHL exprimiert wird (Perkins et al. 2003). Diese Bindung führt zu einer raschen und anhaltenden Elimination von zirkulierenden und gewebsständigen B-Zellen bei über 80% der behandelten Patienten (Schauer und Brunsch 2000).

Der Mechanismus der Rituximab-Wirkung ist nicht vollständig verstanden, umfasst aber Antikörper-abhängige Zytotoxizität (Jazirehi und Bonavida 2005), komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC) (Jazirehi und Bonavida 2005; Reff et al. 1994) und die Induktion von Apoptose (Janas et al. 2005; Hofmeister et al. 2000). Im Weiteren scheint Rituximab eine Sensitivierung gegenüber der Chemotherapie durch Downregulation antiapoptotischer Proteine (Bcl-2 u.a.) und Signalwege (p38MAPK, NF-kB, ERK1/2, Akt) zu bewirken (Bonavida 2007).

Aufgrund des günstigen Toxizitätsprofils bei Erwachsenen und der spezifischen anti-CD20-Wirkung stellt Rituximab eine therapeutische Option in der kindlichen NHL-Therapie dar. In Kombination mit der Chemotherapie könnte Rituximab zum einen die Effektivität der Therapie steigern, zum anderen helfen, die Nebenwirkungen der hochtoxischen Chemotherapie bei gleich bleibender Effektivität zu vermindern.

1.7 Auswirkungen von Rituximab auf die humorale Immunfunktion

Seit der Zulassung von Rituximab durch die Food and Drug Administration (FDA) 1997 bzw. 1998 durch die europäischen Behörden sind mehr als 540.000 Patienten mit B-Zell-Lymphomen, aber auch Autoimmunerkrankungen und gutartigen hämatologischen Erkrankungen behandelt worden (Giulino et al. 2007). In der üblicherweise eingesetzten Dosis von 375 mg/m² alle 4 Wochen fanden Davis et al. (1999) keine Beeinflussung der Immunität bei Erwachsenen. Zwar war die Gabe von Rituximab mit einer B-Zell-Depletion für 2-6 Monate assoziiert (Davis et al. 1999), jedoch fanden verschiedene Autoren (Giulino et al. 2007; Davis et al. 1999; Kimby 2005) keine oder nur minimale Veränderungen der Ig-Plasmaspiegel. Ebenso fand sich keine Zunahme in der Häufigkeit oder Schwere bakterieller und mykotischer Infektionen. Dagegen existieren Berichte über schwere virale Infektionen, wie mit dem Parvovirus (Song et al. 2002), dem Varizella zoster Virus (Bermudez et al. 2000) und dem JC-Polyomavirus (progressive multifokale Leukenzephalopathien) (Yokoyama et al. 2008; Carson et al. 2007). Ebenso wurden Hepatitis B – und C-Reaktivierungen unter einer Rituximab-Therapie beschrieben (Hernandez et al. 2003; Westhoff et al. 2003; Law et al. 2005; Coiffier 2006; Hsieh et al. 2008; Yeo et al. 2009). Johnston et al. Berichteten über eine EBV-induzierte lymphoproliferative Erkrankung (Johnston et al. 2008).

Derzeit ist unklar, ob sich die in der Therapie Erwachsener gewonnenen Erfahrungen auf Kinder mit einem sich noch entwickelndem Immunsystem übertragen lassen. Bislang existieren in der Literatur keine Daten zu Ig-Spiegeln pädiatrischer B-NHL-Patienten vor oder nach Chemotherapie und / oder Rituximab. Generell sind Daten zu Ig nach einer Therapie mit Rituximab im Kindesalter rar und auf normwertige Ig-Spiegel nach Rituximab zur Behandlung der immuntrombozytopenischen Purpura (ITP) (Bennett et al. 2006) oder der chronischen hämatologischen Autoimmunzytopenie (Rao et al. 2008) beschränkt.

2. Fragestellung

Gegenstand der Arbeit waren die Erfassung, Auswertung und vergleichende Analyse der Auswirkung der Verabreichung einer Dosis des monoklonalen anti-CD20 Antikörpers Rituximab vor Beginn der Standardchemotherapie im Vergleich zur Standardchemotherapie allein. Der Gegenstand war Bestandteil des Toxizitäts- und Spätfolgenmonitorings der multizentrischen Phase II – Studie B-NHL BFM Rituximab Window und der Therapiebeobachtungsstudie B-NHL BFM 04 zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen. Ziel dieser Arbeit war dabei die Klärung der Frage, ob eine Einzeldosis Rituximab (375 mg/m^2) nachfolgend einen anhaltenden Ig-Mangel bedingt bzw. die immunsuppressive Wirkung der B-NHL BFM-Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell-Lymphom verstärkt.

3. Patienten und Methoden

3.1 Beschreibung der Therapiestudien

Die vorliegende Arbeit wurde in der NHL-BFM Studienzentrale der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Gießen und Marburg GmbH erstellt, von wo aus die aktuellen Therapieoptimierungsstudien (TOP) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Non-Hodgkin-Lymphomen bis November 2011 konzipiert und geleitet wurden. Prospektive multizentrische Therapieoptimierungsstudien haben an der Fortentwicklung und Verbesserung von Therapiekonzepten einen entscheidenden Anteil.

Die B-NHL BFM Rituximab-Studie war eine prospektive, nicht-randomisierte Phase II-Multicenterstudie mit einem Rituximab-Window vor Beginn der Chemotherapie. Gegenstand der Studie war das fünftägige Rituximab-Window zur Überprüfung der Wirksamkeit von Rituximab bei Kindern und Jugendlichen mit reifem B-NHL. Eine Empfehlung zur Chemotherapie nach Abschluss des Rituximab-Window findet sich im Protokoll B-NHL BFM 04 (Quelle: B-NHL BFM Rituximab-Protokoll, S. 20), wobei die Empfehlungen auf den überprüften und publizierten Ergebnissen der Studie NHL-BFM 90 (Reiter et al. 1999) und 95 (Woessmann et al. Blood 2005) sowie für die Empfehlungen bei initialem ZNS-Befall auf den Ergebnissen der Studie FAB LMB 96 beruhen (Cairo et al., ASCO, Vol. 22, 2003). Die B-NHL BFM 04 Studie stellt somit eine Anwendungsbeobachtungsstudie dar (Quelle: B-NHL BFM 04 Protokoll, S. 10).

Vor Beginn der Patientenrekrutierung in die jeweilige Studie muss ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen eingeholt werden (Votum der Ethikkommission vom 02.03.2004: Aktenzeichen: 27/04 / 28/04). Nach umfassender Aufklärung werden die Patienten bei vorliegendem Einverständnis entsprechend des jeweiligen NHL Subtyps nach den aktuell gültigen Studienprotokollen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) behandelt. Alle Patienten wurden gemäß des B-NHL BFM 04 Protokolls therapiert, ein Teil erhielt zusätzlich eine „upfront window“-Therapie gemäß des B-NHL BFM Rituximab Protokolls.

Das B-NHL BFM 04 Protokoll beinhaltet eine prospektive, stratifizierte, nicht randomisierte Multicenterbeobachtungsstudie, die nach Optimierung der Therapiestudie des B-NHL BFM 95 Protokolls die Behandlung pädiatrischer Patienten mit reifem B-

NHL weiterführt und zur Vereinheitlichung sowie weiteren Optimierung der Behandlung beitragen soll. Es bietet die Grundlage und Empfehlungen für die Chemotherapie, welche an die einmalige Gabe von Rituximab als „upfront Window“ anschließt. Diese Empfehlungen basieren auf kontrollierten und veröffentlichten Ergebnissen der NHL-BFM 90 und 95 sowie bei initialem ZNS-Befall auf den Ergebnissen der FAB LMB 96 Studie (B-NHL BFM 04 Protokoll, Seite 10). Das B-NHL BFM Rituximab Protokoll umfasst ebenfalls eine multizentrische Phase-II-Studie und beinhaltet die aktuelle Studienfrage zur Evaluation des Response, Prüfung der Wirksamkeit und Erfassung des Toxizitätsprofils einer Dosis Rituximab vor der B-NHL BFM Chemotherapie mit dem vordringlichen Ziel der Verbesserung des ereignisfreien Überlebens und der Verringerung der Therapietoxizität (B-NHL BFM Rituximab Protokoll, Seite 9).

Die vorliegende Arbeit und damit die Auswertung der Ig-Daten zu den prä- und posttherapeutischen Ig-Spiegeln ist Teil des Toxizitäts- und Spätfolgenmonitorings der beiden kooperativen multizentrischen Therapiestudien B-NHL BFM 04 und B-NHL BFM Rituximab zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem reifen B-Zell Non-Hodgkin Lymphom oder einer B-ALL (s. Tabelle 2).

Tabelle. 2: Einteilung der reifen B-Zell-Lymphome gemäß WHO-Klassifikation [Jaffe 2001]

Reife B-Zell-Lymphome
• Burkitt-Lymphome (typisch / Burkitt-like) (BL) / Akute B-Zell-Leukämie (B-ALL) • diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) ○ centroblastisches Lymphom (CB) ○ T-Zell-reiches bzw. histiozytenreiches B-Zell-Lymphom (TCRB) ○ immunoblastisches B-Zell-Lymphom ○ anaplastisches B-Zell-Lymphom ○ plasmoblastisches B-Zell-Lymphom ○ keine Subtypisierung möglich • hochmalignes B-Zell-Lymphom, histologisch/immunhistochemisch nicht zu entscheiden, ob BL oder CB mit hoher Proliferationsrate • follikuläres Lymphom • primär mediastinales (thymisches) B-Zell-Lymphom (PMLBL) • reife B-Zell-Lymphome nicht weiter klassifizierbar (nwk)

Um als Protokollpatient in die B-NHL BFM 04 Studie eingeschlossen zu werden, mussten definierte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Ein- und Ausschlussgründe der B-NHL BFM 04 Studie (B-NHL BFM 04 Protokoll, Seite 13)

• Neu diagnostizierte(s) und histologisch/immunhistochemisch oder zytomorphologisch/immunologisch gesicherte(s) reife(s) B-NHL oder B-ALL
• Schriftliche Zustimmung zur Aufnahme des Patienten in die Studie und zur Datenweitergabe und -verarbeitung durch den/die Sorgeberechtigten und –falls zutreffend- durch den einsichtsfähigen Patienten
• Diagnosestellung vor dem 19. Geburtstag
• Beginn der Protokolltherapie innerhalb der Laufzeit der Studie
• Behandlung an einer der teilnehmenden Studienkliniken
• Keine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
• Eine Schwangerschaft ist ausgeschlossen, Mütter haben abgestillt; Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Legende: B-NHL: B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom, B-ALL: Akute B-Zell-Leukämie

Patienten, bei denen eines der in Tabelle 4 genannten Kriterien zutraf, wurden als Beobachtungspatienten in die Studie aufgenommen. Die Daten dieser Patienten flossen in diese Auswertung ebenfalls mit ein.

Tabelle 4: Kriterien für den Status „Beobachtungspatient“ im Rahmen der B-NHL BFM 04 Studie (B-NHL NFM 04 Protokoll, Seite 13)

• maligne Vorerkrankung
• schwerer Immundefekt
• HIV / AIDS
• vorausgegangene Organtransplantation
• signifikante Vortherapie vor Beginn der Protokolltherapie (Behandlung des NHL mit systemisch wirksamen Corticosteroiden innerhalb der letzten zwei Wochen vor Beginn der Protokolltherapie oder Behandlung des NHL mit Zytostatika oder Bestrahlungstherapie)
• andere Vorerkrankung, die eine protokollgerechte Therapie nicht zulässt

Legende: NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

Patienten, die gemäß dem Protokoll B-NHL BFM Rituximab ein Rituximab-Window vor Beginn der Therapie nach Protokoll B-NHL BFM 04 erhalten haben, gelten nicht als Beobachtungspatienten.

Das Staging der Patienten erfolgte gemäß des St. Jude-Systems (Murphy 1980) (Tabelle 5). Es umfasste neben einer körperlichen Untersuchung, Blut- und Knochenmarksausstriche, eine Untersuchung des Liquors sowie eine Sonographie von Abdomen, Hoden und Lymphknotenstationen, einen Röntgen-Thorax, eine Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) der betroffenen Region(en) sowie die Bestimmung der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) (B-NHL BFM 04 Protokoll, Seite 16).

Tabelle 5: St. Jude Stadieneinteilung für NHL des Kindesalters (Murphy 1980)

Stadium I	• eine einzelne nodale oder extranodale Tumormanifestation ohne lokale Ausbreitung • nicht: mediastinale und abdominale oder epidurale Lokalisationen
Stadium II	• mehrere nodale und/oder extranodale Manifestationen auf derselben Seite des Zwerchfells mit oder ohne lokale Ausbreitung • nicht: mediastinale, epidurale oder ausgedehnte, nicht resektable abdominale Lokalisationen
Stadium III	• Lokalisationen auf beiden Seiten des Zwerchfells • alle thorakalen Manifestationen (Mediastinum, Thymus, Pleura) • alle ausgedehnten, nicht resektablen abdominalen Manifestationen • Epiduralbefall • multilokulärer Knochenbefall
Stadium IV	• Befall des Knochenmarks (>5%) und/oder des Zentralen Nervensystems

Die Diagnose wurde entweder zytomorphologisch und immunologisch bei Körperhöhlenergüssen oder signifikantem Knochenmarkbefall (>25% Lymphomzellen) gestellt, sofern die zytomorphologische Klassifizierung nach der FAB-Klassifikation eindeutig war, oder histologisch und immunhistochemisch bei soliden Lymphommanifestationen (Leitfaden NHL BFM, Version Februar 2005, Seite 15). Die Klassifikation in die histologischen Subtypen erfolgte gemäß den WHO-Kriterien (Jaffe 2001).

Ein initialer ZNS-Befall wurde bei eindeutig zytomorphologischem Nachweis von Lymphomzellen im Liquor, Nachweis einer intracerebralen Raumforderung oder Vorhandensein einer Hirnnervenparese, die nicht durch eine extracerebrale Ursache erklärt werden konnte, diagnostiziert (B-NHL NFM 04 Protokoll, Seite 17).

Die Stratifikation der Therapie in 4 Risikogruppen /Therapiearme (R1-R4; Tabelle 6) der Patienten erfolgte anhand des Resektionsausmaßes der initialen Operation, des Tumorstadiums, des ZNS-Status sowie der initialen LDH. Die Risikogruppe spiegelt

dabei die Therapiegruppe wider, nach welcher der Patient protokollgemäß therapiert werden soll („Intention to treat“). Der Therapiezeitpunkt gibt die Therapiegruppe an, in welcher die Therapie des Patienten tatsächlich erfolgt ist („As treated“).

Tabelle 6: Definition der Therapiezeitpunkte entsprechend des Resektionsausmaßes der initialen Operation, des Stadiums und der initialen Laktatdehydrogenase (LDH) (B-NHL BFM 04 Protokoll, Seite 18)

Therapie- zeitpunkt	Resektion	Stadium und LDH
R1	Komplett	
R2	Inkomplett	Stadium I + II Stadium III und LDH < 500 U/l
R3	Inkomplett	Stadium III und LDH 500 U/l bis < 1.000 U/l Stadium IV/B-ALL und LDH < 1.000 U/l und ZNS negativ
R4	Inkomplett	Stadium III und LDH $\geq$ 1.000 U/l Stadium IV/B-ALL und LDH $\geq$ 1.000 U/l u./o. ZNS positiv

Legende: B-ALL: akute B-Zell-Leukämie, ZNS: Zentrales Nervensystem, u./o.: und / oder

Die Patienten erhielten zwei (R1) bis sechs (R4) jeweils fünftägige Therapieblöcke, welche aus Dexamethason, Methotrexat, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Cytarabin, Etoposid, Doxorubicin, Vincristin sowie intrathekaler triple - Therapie (Prednisolon, Methotrexat, Cytarabin) zusammengesetzt waren. Das Protokoll sah die baldestmögliche Fortführung der Therapiekurse nach ausreichender Erholung des Knochenmarks sowie des klinischen Zustandes des Patienten mit einem Mindestabstand von 16 Tagen zwischen dem Beginn zweier Therapieblöcke vor.

Patienten mit einem PMLBL wurden je nach initialer LDH mit sechs oder sieben Therapieblöcken in einem eigenen Risikoarm therapiert. Patienten mit initialem ZNS-Befall erhielten eine modifizierte Therapie mit einer intensivierten intrathekalen Therapie (s. Abbildung 2). Abbildung 2 und Tabelle 7 fassen die verschiedenen Therapiezeitpunkte mit den entsprechenden Therapieblöcken und verabreichten Zytostatika zusammen. Tabelle 8 zeigt die Kumulativdosen der verabreichten Zytostatika für den jeweiligen Therapiezeitpunkt. (B-NHL BFM 04 Protokoll, Seite 21-37).

Protokoll B-NHL BFM 04 für Patienten mit reifem B-NHL bzw. B-ALL

Standardtherapieplan

R1	A ⁴	B ⁴					
R2	V	A ⁴	B ⁴	A ⁴	B ⁴		
R3	V	AA ²⁴	BB ²⁴	CC	AA ²⁴	BB ²⁴	
R4	V	AA ²⁴	BB ²⁴	CC	AA ²⁴	BB ²⁴	CC

modifizierter Therapieplan für Patienten mit primär mediastinalem B-NHL

LDH < 500 U/l MTX 1g/m ² über 24 h	V	A ²⁴	B ²⁴	A ²⁴	B ²⁴	A ²⁴	B ²⁴
LDH > 500 U/l MTX 5g/m ² über 24 h	V	AA ²⁴	BB ²⁴	CC	AA ²⁴	BB ²⁴	CC

modifizierter Therapieplan für Patienten initialem ZNS-Befall

	V	AAZ1	BBZ1	CC	AAZ2	BBZ2	CC
i.th. triple-drug (genaue Angaben siehe Text)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

Abbildung 2: Therapieübersicht nach Risikozweig für Patienten mit reifem B-NHL / B-ALL (B-NHL BFM 04 Protokoll, Seite 2)

Legende: LDH: Laktatdehydrogenase, i.th.: intrathekal, B-NHL: B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom, B-ALL: Akute B-Zell-Leukämie, MTX: Methotrexat, V: Vorphase

Tabelle 7: Therapieelemente der einzelnen Therapieblöcke des B-NHL BFM 04-Protokolls

	Dexa	VCR	VD	Ifo	Cyc	Mtx	Ara C	Doxo	VP - 16	i.th. triple
V / VZ	x				x					x
A	x	x		x		X	x		x	x
4/A24/AA24/AAZ										
B4 / B24 / BB24 / BBZ	x	x			x	X		x		x
CC	x		x				x		x	x

Legende:

Dexa = Dexamethason (V / VZ: 5mg/m²/d an Tag 1+2, 10mg/m²/d an Tag 3-5; A4, A24, AA24, B4, B24, BB24: 10 mg/m²/d, d1-5; AAZ, BBZ: 10mg/m²/d, d1-6; CC: 20mg/m²/d, d1-5)

VCR = Vincristin (1,5 mg/m²/d, d1; nicht in R1)

VD = Vindesin (3mg/m²/d, d1)

Ifo = Ifosfamid (800mg/m²/d, d1-5)

Cyc = Cyclophosphamid (V / VZ: 2x 100mg/m²/d, d1-2 ; B4, B24, BB24, BBZ : 2x 100 mg/m²/d, d1-5)

Mtx = Methotrexat (A4, B4: 1g/m²/4h an d1, A24, B24: 1g/m²/24h an d1, AA24, AAZ, BB24, BBZ: 5g/m²/24h an d1)

Ara C = Cytarabin (A4, A24, AA24, AAZ: 2x 150 mg/m²/d, d4+5, CC: 2x 3g/m²/d, d1+2)

Doxo = Doxorubicin (25mg/m²/d, d4+5)

VP-16 = Etoposid (A4, A24, AA24, AAZ: 100mg/m²/d, d4+5; CC: 500 mg/m²)

I.th. Triple: Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal in altersentsprechender Dosierung

Tabelle 8: Kumulativdosen der verabreichten Zytostatika in mg/m² nach Therapiezeitpunkt

mg/m ²	R1	R2	R3	R4	PMLBL, LDH<500	PMLBL, LDH>500	ZNS+
Dexa	100	240	340	440	340	490	480
VCR	-	6	6	6	9	7,5	6
VD	-	-	3	6	-	6	6
Ifo	4000	8000	8000	8000	12000	8000	8000
Cyc	1000	2400	2400	2400	3400	3400	2400
Mtx	2000	4000	20000	20000	6000	25000	20000
Ara C	600	1200	13200	25200	1800	25200	25200
Doxo	50	100	100	100	150	150	100
VP 16	200	400	900	1400	600	1400	1400
Ith.- Triple	2x	5x	10x	11x	7x	13x	14x

Legende: Ith.: intrathekal, LDH: Laktatdehydrogenase, Dexa: Dexamethason, VCR: Vincristin, VD: Vindesin, Ifo: Ifosfamid, Cyc: Cyclophosphamid, Mtx: Methotrexat, Ara C: Cytarabin, Doxo: Doxorubicin, VP 16: Etoposid, ZNS: Zentrales Nervensystem, PMLBL: Primär mediastinales B-Zell Lymphom

Des Weiteren wurde vor Therapie der initiale Allgemeinzustand des jeweiligen Patienten erfasst und entsprechend des modifizierten Karnofsky - Index eingeteilt (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Modifizierter Karnofsky-Index zur Einteilung des initialen Allgemeinzustandes

modifizierter Karnofsky-Index	
1	Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung
2	Geringe Beeinträchtigung der Aktivität, jedoch keine zusätzliche Hilfe erforderlich
3	Altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt
4	Bettlägerig, pflegebedürftig
5	Intensive Behandlung notwendig, schwerstkrank, moribund

Ein Teil der Patienten wurde zusätzlich entsprechend des B-NHL BFM Rituximab Protokolls therapiert, für das die nachfolgend genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein mussten. R1 Patienten mit vollständig reseziertem Lymphom konnten nicht in die Rituximab-Studie eingeschlossen werden aufgrund fehlender Responsebeurteilung der Lymphom-Manifestation (s. Tabelle 10, B-NHL BFM Rituximab Protokoll, Seite 9/10, 28).

Tabelle 10 : Ein- und Ausschlusskriterien der B-NHL BFM Rituximab Studie (B-NHL BFM Rituximab Protokoll, Seite 9/10, 22)

Ein- und Ausschlusskriterien der B-NHL BFM Rituximab Studie	
	• Neu diagnostizierte(s) und histologisch / immunhistochemisch oder zytomorphologisch / immunologisch gesicherte(s) reife(s) B-NHL oder B-ALL • Immunologischer oder immunhistochemischer Nachweis der CD 20-Expression der Lymphomzellen (Bei ausstehendem immunologischen Befund, aber zytomorphologischer Diagnosestellung aus Knochenmark / Erguss ist eine FAB-L3 Morphologie zunächst ausreichend.)
	• Schriftliche Zustimmung zur Aufnahme des Patienten in die Studie und zur Datenweitergabe und -verarbeitung durch den/die Sorgeberechtigten und durch den einsichtsfähigen Patienten • Diagnosestellung vor dem 19. Lebensjahr
	• Beginn der Protokolltherapie innerhalb der Laufzeit der Studie • Die Behandlung erfolgt an einer der teilnehmenden Kliniken
	• Stratifizierung in die Therapiearme R2, R3 oder R4. • Keine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie (ausgenommen B-NHL BFM 04).
	• Eine Schwangerschaft ist ausgeschlossen, Mütter haben abgestillt; Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter. • Ausreichender Allgemeinzustand (keine Patienten in stark reduziertem AZ)
	• Adäquate Leber-, Herz- und Nierenfunktion • Keine Vorerkrankungen, kein Hinweis auf akute oder stattgehabte Hepatitis
	• Keine bekannte Allergie gegen Fremdproteine • keine signifikante Vortherapie
	• Vorliegen von Lymphom-Manifestationen, die für eine Responsebeurteilung zugänglich sind (R1-Patienten mit vollständig reseziertem Lymphom konnten nicht in die Rituximab-Studie eingebracht werden.) • Messung der Größe der Lymphom-Manifestationen innerhalb der letzten 24 Stunden vor Start der Rituximab-Therapie

Legende: B-NHL: B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom, B-ALL: Akute B-Zell-Leukämie, CD: cluster of differentiation, FAB: French-American-British, AZ: Allgemeinzustand

Diese Patienten erhielten am Tag 1 der fünftägigen Windowtherapie eine einmalige intravenöse Gabe von Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m². Im Anschluss daran wurde die Therapie gemäß des B-NHL BFM 04 – Protokolls fortgesetzt (s. Abbildung 3, B-NHL BFM Rituximab Protokoll, Seite 28).

Die Teilnahme an der Rituximab-Studie stand sowohl den einzelnen Studienkliniken als auch den einzelnen Studienpatienten frei.

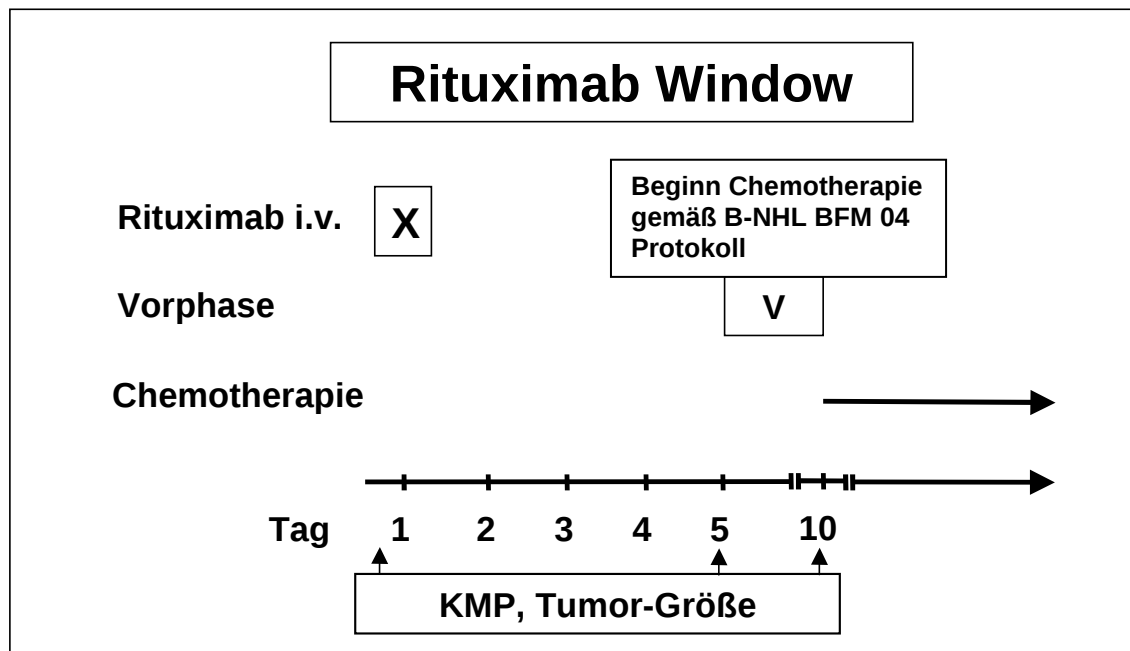


Abbildung 3: Therapieplan der B-NHL BFM Rituximab Studie (B-NHL BFM Rituximab Protokoll, Seite 28)

Legende: KMP: Knochenmarkspunktion, V: Vorphase der B-NHL BFM 04 Chemotherapie

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der Patienten der B-NHL BFM Rituximab-Studie denen der Patienten der B-NHL BFM 04-Studie vergleichend gegenübergestellt.

3.2 Erhebung und Auswertung der Daten zu prä- und posttherapeutischen Immunglobulin-Spiegeln als Teil des Toxizitäts- und Spätfolgenmonitorings der kooperativen multizentrischen Therapiestudie B-NHL BFM 04 und der Phase-II-Window-Studie B-NHL BFM Rituximab

3.2.1 Erfasstes Patientenkollektiv

Die Daten wurden am Kollektiv der B-NHL BFM 04- und B-NHL BFM Rituximab-Patienten erhoben, deren Lymphom in der Zeit von April 2004 bis Dezember 2006 (B-NHL 04-Patienten) bzw. Dezember 2007 (Rituximab-Patienten) diagnostiziert wurde.

Im entsprechenden Zeitraum wurden 229 Patienten mit reifem B-NHL in die B-NHL-BFM 04 Studie eingeschlossen, von denen 111 Patienten auch an der B-NHL BFM Rituximab-Window Studie teilnahmen. 2 weitere Patienten galten gemäß der Einschlusskriterien der Studien als alleinige B-NHL BFM 04-Patienten, obwohl sie

einmalig 375 mg/m² Rituximab erhalten haben (Rituximab-Gabe nach statt vor dem ersten Kurs Chemotherapie (n=1), Gabe von Rituximab in einer Nicht- Rituximab-Studienklinik (n=1)). Im Rahmen dieser Arbeit wurden beide Patienten mit in der Gruppe der Rituximab-Patienten geführt. Das in dieser Auswertung eingeflossene Kollektiv umfasst somit insgesamt 342 Patienten (113 Patienten, die sowohl chemotherapeutisch als auch mit Rituximab behandelt wurden / Ri+CT-Patienten, 229 Patienten mit alleiniger Chemotherapie/ CT-Patienten).

22 der 342 Patienten wurden als Beobachtungspatient geführt. Die hierzu führenden Gründe sind nachfolgend in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Gründe für die Einordnung als Beobachtungspatient

Gründe für Studienstatus	Alle (22/342)		CT-Patienten (19/229)		Ri+CT Patienten (3/113)	
Beobachtungspatient	n	%	n	%	n	%
signifikante Vortherapie (Radiotherapie)	2	1	2	1	-	-
signifikante Vortherapie (Chemotherapie)	7	2	7	3	-	-
signifikante Vortherapie (Steroide)	1	0	1	0	-	-
relevante Vorerkrankungen (fokale Glomerulosklerose)	1	0	1	0	-	-
maligne Vorerkrankung	2	1	1	0	1	1
schwerer Immundefekt	8	2	6	3	2	2
weniger intensive Therapie (4 x Ri ohne CT bei MALT-Lymphom)	1	0	1	0	-	-

Legende: CT: Chemotherapie, MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue, Ri.: Rituximab

Die Patienten wurden aus 68 Studienkliniken in Deutschland, Österreich, der Schweiz und Tschechien rekrutiert (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- bzw. Chemotherapie (CT)- Patienten nach Studienklinik

Studienklinik (n=68)	Ri+CT-Patient (n=113)	CT-Patient (n=229)
Aarau	2	-
Basel	4	-
Luzern	3	-
St. Gallen	1	-
Zürich	5	2
Graz	4	3
Innsbruck	3	4
Klagenfurt	2	-
Linz Landeskrankenhaus	3	-
Leoben	2	-
Salzburg	1	-
Wien	2	6
Brünn (Brno)	5	-
Prag	13	2
Augsburg	4	-
Aachen	1	2
St. Augustin	1	-
Berlin	10	4
Bielefeld	2	3
Bonn	7	-
Braunschweig	1	-
Chemnitz	3	-
Düsseldorf	11	4
Datteln	1	2
Dortmund	3	-
Dresden	3	-
Essen	5	1
Erfurt	1	3
Erlangen	2	4
Frankfurt	4	7
Freiburg	2	2
Göttingen	3	-
Gießen	3	4
Greifswald	2	2
Heidelberg	5	1
Bremen	3	1
Hamburg	4	5
Homburg/Saar	1	1
Hannover	6	6
Halle-Wittenberg	6	-
Jena	-	3
Köln/Uni	2	7
Karlsruhe	2	1
Kiel	7	2
Köln/Stadt	6	-
Krefeld	2	-
Kassel	-	3
Leipzig	-	1
Lübeck	3	-
Ludwigshafen	1	-
Münster	11	3
Mannheim	2	-
Marburg	1	-
Magdeburg	4	1
Minden	1	1
München, Dr. von Haunersches Spital	5	5
München/Schwabing	3	2
Mainz	6	-
Nürnberg	1	3
Oldenburg	7	-
Regensburg	3	3
Stuttgart	4	2
Saarbrücken	1	-
Siegen	1	-
Tübingen	5	1
Trier	2	-
Ulm	2	2
Würzburg	3	4

3.2.2 Erfassung der Immunglobulin-Daten

Die Erfassung der posttherapeutischen Ig-Serumspiegel erfolgte im Rahmen des Toxizitäts- und Spätfolgenmonitorings der multizentrischen Therapiestudie B-NHL BFM Rituximab (Spätfolgen-Bogen der Therapiestudie B-NHL BFM Rituximab als Anhang 1) bzw. der Beobachtungsstudie B-NHL BFM 04 (Spätfolgen-Bogen der B-NHL BFM 04 als Anhang 2). Der Spätfolgen-Bogen wurde von den Kliniken unmittelbar nach Diagnose einer Spätfolge, im Rahmen der Rituximab-Studie zusätzlich ein Jahr nach Ende des Rituximab-Windows, an die Studienzentrale gefaxt.

Ergänzend wurde der initiale Ig-Status einbezogen und ausgewertet, wobei die prätherapeutischen Ig-Spiegel im Rahmen der Erfassung vorbekannter Immundefekte auf dem Ersterhebungsbogen beider Therapiestudien (Ersterhebungsbogen der beiden Studien, Anhang 3) dokumentiert und i. R. der Datenqueries ergänzt wurden.

Um die Ig-Spiegel sinnvoll auswerten und den Zusammenhang zur Klinik vor allem im Falle erniedrigter Ig-Spiegel beurteilen zu können, wurde im Rahmen der Datenqueries der klinische Status des Patienten (vermehrte oder schwere Infekte?) und eine ggf. erfolgte Ig-Substitution erfasst.

Alle oben genannten Daten wurden in der Datenbank der B-NHL BFM Rituximab- bzw. der B-NHL BFM 04-Studie erfasst. Um die Ig-Spiegel trotz verschiedener alters- und laborspezifischer Normwerte vergleichbar zu machen, wurden die Messwerte im Verhältnis zum unteren, alters- und laborspezifischen Normwert erfasst. Auf diese Weise errechnete Werte $\geq 0,95$ wurden als normal, Werte $< 0,95$ als erniedrigt eingeordnet. Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze wurden mittels eines speziellen Codes erfasst. Um der Aussage „Ig-Spiegel unter der Nachweisgrenze“ einen Zahlenwert zuordnen zu können und diese dadurch in die Auswertung der Ig-Absolutwerte einfließen lassen zu können, wurde dieser Code bei der Datenauswertung im Rahmen dieser Doktorarbeit gleich Null gesetzt.

Eine Hypogammaglobulinämie (HG) wurde angenommen, wenn mindestens eine Ig-Klasse (IgG und/ oder IgM und /oder IgA) erniedrigt war und damit der Quotient aus Messwert zum unteren, alters- und laborspezifischen Normwert $< 0,95$ lag. Somit wurde eine HG angenommen, wenn entweder eine Ig-Klasse, zwei oder auch alle Ig-Klassen erniedrigt waren.

Im Weiteren wurden prä- von posttherapeutischen Ig-Werten unterschieden. Als prätherapeutische Ig-Werte galten die Ig-Spiegel, die vor dem Start der Vorphase des B-

NHL BFM 04 Protokolls bzw. vor Rituximab-Gabe bestimmt wurden. Waren mehrere prätherapeutische Ig-Messungen vorhanden, wurde nur die Messung berücksichtigt, welche dem Therapiebeginn am nächsten lag. Ig-Spiegel, die innerhalb der ersten Woche nach Therapiestart gemessen wurden, wurden ebenfalls als prätherapeutisch gewertet, da Auswirkungen der applizierten Therapie auf die entsprechenden Werte in diesem Zeitraum nicht zu erwarten sind und die entsprechenden Bestimmungen aus Gründen der Praktikabilität gelegentlich erst nach Anlage eines großvolumigen Venenzugangs erfolgten.

Als posttherapeutische Werte galten alle Ig-Spiegel, die mehr als 12 Monate nach Therapiestart (Rituximab-Gabe bzw. Chemotherapiestart) gemessen wurden.

Bei erfolgter Ig-Substitution wurde zu jedem nachfolgend erfassten IgG-Wert grundsätzlich das Datum der zuletzt durchgeführten IgG-Gabe in die Datenbank eingegeben, so dass direkt zu erkennen war, ob ein Wert unter Substitution gemessen wurde oder nicht. Ig, die innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Substitution gemessen wurden, galten als „unter Substitution“. Am Tag der Ig-Substitution gemessene erniedrigte IgG-Werte wurden in Anbetracht der klinischen Praxis der Laborabnahme vor Substitution als „nicht-substituiert“ betrachtet. Bei normwertigen IgG-Spiegeln und am selben Tag erfolgter Substitution, wurde in der entsprechenden Klinik explizit nachgefragt, ob die Ig-Gabe vor oder nach der Bestimmung der Ig erfolgte.

„Substituierte“ IgG-Werte wurden in der Auswertung der posttherapeutischen Ig-Werte nicht berücksichtigt.

Bei der Auswertung der Ig der Beobachtungspatienten wurden die prätherapeutischen Ig nicht berücksichtigt, wenn der Patient eine signifikante Vortherapie erhalten hatte.

Patienten mit einem Immundefekt wurden separat dargestellt, allerdings ebenfalls mit in die prätherapeutische Auswertung eingeschlossen, da durch die Herausnahme dieser Patienten ein Bias entstanden wäre. Das Patientenkollektiv wurde initial nicht systematisch bezüglich eines vorhandenen Immundefekts untersucht. Daher waren weitere Patienten mit prätherapeutisch vorhandenem, aber nicht diagnostiziertem Immundefekt nicht auszuschließen und somit der wahre Anteil an Patienten mit Immundefekt unbekannt.

Patienten nach allogener oder autologer Stammzelltransplantation wurden aufgrund des wahrscheinlichen Einflusses der zusätzlichen, intensiven Therapie auf das Immunsystem ausgeschlossen.

Außerdem wurden die CT-Patienten im Therapiezeitpunkt R1 nicht in den vergleichenden Analysen berücksichtigt, da in der Rituximab-Windup-Studie keine R1 Patienten zugelassen waren und dadurch ein Bias entstanden wäre.

Ein letztes Follow up der Daten erfolgte am 30.06.2011.

3.3 Statistische Tests

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des SAS-Statistik-Programms (SAS-PC, Version 6.12; SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt. Die in der Arbeit enthaltenen Boxplotdarstellungen wurden mit dem SSC-Statistik-Programm (SSC-Stat Version 2.18, Statistical Services Center, The University of Reading, UK) erstellt.

Die Assoziationen zwischen den Ig-Spiegeln und den verschiedenen Patientencharakteristika wie z.B. der initialen LDH, dem Stadium der Erkrankung, der Therapieintensität oder dem initialen Karnofsky-Index wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, bei kleinen Fallzahlen mithilfe des Fisher-Exact-Tests geprüft.

Der Vergleich der Mittelwerte der Ig wurde mit dem t-Test durchgeführt. Bei starker Beeinträchtigung der Normalverteilungsannahme wurde auf sogenannte nichtparametrische Tests (Mann-Whitney-Test) zurückgegriffen und die exakte Signifikanz bei kleinen Fallzahlen, ansonsten die asymptotische Signifikanz berechnet. Für den Mittelwertvergleich von verbundenen Stichproben wie dem Vergleich der beiden Auswertungsvarianten der posttherapeutischen Ig „12-<36 Monate nach Therapiebeginn“ wurde aufgrund von ausgeschlossenen Werten in der zeitlich begrenzten Gruppe sowie aufgrund der Abhängigkeiten in den Daten, die Prozedur der gemischten linearen Modelle verwendet.

Multivariate Regressionsanalysen verwendeten wir, um den prognostischen Wert einzelner Merkmale auf die Ig-Werte zu bestimmen. Des Weiteren wurde damit der Einfluss von Rituximab auf die posttherapeutischen Ig-Werte erfasst. Hierzu wurden die zu prüfenden Merkmale in entsprechenden Regressionsmodellen zusammengefasst. Dabei ist anzunehmen, dass eine hohe Prädiktionskraft gekennzeichnet ist durch ein hohes Bestimmtheitsmaß (r^2 -Wert) und eine niedrige Reststandardabweichung (Σ).

Zur Prüfung der Signifikanz (2-seitig) wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % festgelegt.

4. Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ig-Spiegel vor und nach Rituximab Window Therapie mit nachfolgender B-NHL BFM 04-Chemotherapie im Vergleich zu den prä- und posttherapeutischen IgA-, IgM- und IgG-Konzentrationen nach alleiniger, konventioneller B-NHL BFM 04 Chemotherapie im Rahmen des Spätfolgen- und Toxizitätsmonitorings der beiden Studien untersucht. Des Weiteren wurde das Auftreten schwerer oder gehäufter Infekte in Verbindung mit einer Hypogammaglobulinämie analysiert. Bei den Patienten mit längerfristig supprimierten Ig-Werten wurde -falls möglich- der Verlauf der Werte dargestellt und die für die Ig-Erniedrigung in Frage kommenden Faktoren herausgearbeitet.

Eine Hypogammaglobulinämie wurde angenommen, wenn mindestens eine Ig-Klasse (IgG und/ oder IgM und /oder IgA) erniedrigt war und damit der Quotient aus Messwert zum unteren, alters- und laborspezifischen Normwert kleiner als 0,95 war. Somit wurde eine HG definiert, wenn entweder eine oder auch mehrere Ig-Klassen erniedrigt waren.

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Charakteristika des Gesamtkollektivs

Daten zu den prä- und/oder posttherapeutischen Ig-Spiegeln oder zumindest der Klinik als Angabe auf dem Ersterhebungs- oder dem Spätfolgebogen konnten von 334 der 342 Studienpatienten (112/113 (99%) Ri+CT-Patienten, 222/229 (97%) CT-Patienten) erfasst werden.

Bei 45 der 334 Patienten (13%) mit erfassten Informationen wurden zu keinem Zeitpunkt Ig-Werte bestimmt. Bei 18 Patienten (5%) konnten nur Ig-Werte <12 Monate nach Therapieende dokumentiert werden. Somit konnten insgesamt 63 Patienten (7 Ri+CT-Patienten, 56 CT-Patienten) nicht in die vergleichenden Auswertungen eingehen.

Im Weiteren wurden 29 CT-Patienten der Therapiegruppe R1 von den vergleichenden Analysen ausgeschlossen, da diese, wie im Methodikteil erläutert, von der Rituximab-Window-Therapie ausgeschlossen waren und ein Bias vermieden werden sollte.

Außerdem wurden die posttherapeutischen Ig-Werte der im Verlauf allogenen bzw. autolog stammzelltransplantierten Patienten ausgeschlossen. Insgesamt 6 Patienten (1 Ri+CT-Patient und 5 CT-Patienten) mit ausschließlich posttherapeutischen Ig-Werten wurden komplett aus der Auswertung herausgenommen. Von weiteren 11 stammzelltransplantierten Patienten (3 Ri+CT Patienten, 8 CT-Patienten) flossen die prätherapeutischen Werte mit in die Auswertung der initialen Ig-Werte ein.

Somit konnten 236/342 Patienten (69%) in die vergleichenden Analysen einbezogen werden (104/113 Ri+CT-Patienten (92%), 132/229 CT-Patienten (58%)) (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Übersichtsdarstellung der auswertbaren Ig-Spiegel

	CT-Patienten	Ri+CT-Patienten
Gesamtkollektiv der in die Therapiestudien rekrutierten Patienten zwischen 2004-2006 / 2007 (n = 342)	229	113
Patienten mit Informationen zu Ig und/oder Klinik	222	112
von den vergleichenden Analysen ausgeschlossene Patienten (n = 98)		
Therapiezeitpunkt R1	29	-
Ig-Daten nicht bestimmt, aber Angaben zur Klinik	31	3
Ig-Daten nicht bestimmt und keine Angaben zur Klinik	10	1
Ig-Bestimmung nur im Zeitraum < 12 Monate nach Therapiebeginn	15	3
Patienten mit ausschließlich posttherapeutischen Ig nach allogener bzw. autologer Stammzelltransplantation (prätherapeutische Ig-Werte wurden ausgewertet)	5	1
Auswertbare Patienten (n = 236)	132	104
nur prätherapeutische Ig-Werte	67	18
Prätherapeutische Ig-Werte der stammzelltransplantierten Patienten (posttherapeutische Werte dieser Patienten wurden ausgeschlossen)	8	3
prä- und posttherapeutische Werte	37	45
nur posttherapeutische Werte	20	38

Legende: CT-Patienten: Chemotherapie-Patienten, Ri+CT-Patienten: Rituximab+Chemotherapie-Patienten, Ig: Immunglobuline

Die Charakteristika für

- alle in die Doktorarbeit eingegangenen Patienten mit erfassten Informationen bezüglich Ig-Daten und/oder Klinik (n = 334)
- alle Patienten mit kombinierter Rituximab- und Chemotherapie gemäß des B-NHL BFM Rituximab Protokolls und erfassten Informationen bezüglich Ig-Daten und/oder Klinik (Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2007; n = 112; Ri+CT-Patienten)
- alle Patienten mit alleiniger Chemotherapie gemäß des B-NHL BFM 04-Protokolls und erfassten Informationen bezüglich Ig-Daten und/oder Klinik (Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2006; n = 222; CT-Patienten)

sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- sowie der Chemotherapie (CT)-Patienten mit erfassten Informationen bezüglich Immunglobulin (Ig)-Daten und/oder Klinik

Patientencharakteristika		Gesamtkollektiv		CT-Patienten		Ri+CT- Patienten		p Ritux+/-
		n	%	n	%	n	%	
Alle		334	100	222	100	112	100	
Ge- schlecht	Männlich	255	76	164	74	91	81	0,134
	Weiblich	79	24	58	26	21	19	
Alter	<10 Jahre	161	48	109	49	52	46	0,626
	10-14 Jahre	105	31	66	30	39	35	
	≥15 Jahre	68	20	47	21	21	19	
	Median	10,4		10,2		10,8		
	Mean	10,4		10,5		10,2		
	Range	1,5-18,6		2,1-18,6		1,5-18,2		
Stadium	I	25	7	22	10	3	3	0,064
	II	75	22	53	24	22	20	
	III	130	39	80	36	50	45	
	IV CNS-	14	4	9	4	5	4	
	IV CNS+	23	7	18	8	5	4	
	B-ALL CNS-	34	1	20	9	14	13	
	B-ALL CNS+	20	6	10	5	10	9	
	k.A.	13	4	10	5	3	3	
LDH (U/l)	LDH<500	185	55	130	59	55	49	0,164
	LDH 500- <1000	52	16	34	15	18	16	
	LDH≥1000	95	28	56	25	39	35	
	k.A.	2	1	2	1	-	-	
Risiko- gruppe ¹	R1	29	9	29	13	-	-	<0,001
	R2	127	38	78	35	49	44	
	R3	36	11	20	9	16	14	
	R4	114	34	71	32	43	38	
	PMLBL, LDH<500 U/l	4	1	3	1,4	1	1	
	PMLBL,LDH ≥500 U/l	11	3	11	5	-	-	
	k.A.	13	4	10	5	3	3	
Therapie- gruppe ²	R1	29	9	29	13	-	-	0,002
	R2	119	36	74	33	45	40	
	R3	43	13	24	11	19	17	
	R4	120	36	76	34	44	39	
	PMLBL mit LDH<500 U/l	6	2	4	2	2	2	
	PMLBL mit LDH≥500U/l	13	4	12	5	1	1	
	modifizierte Behandlung bei Immundefekt	3	1	2	1	1	1	
	Therapie bei MALT- Lymphom	1	0	1	0	-	-	

Fortsetzung Tabelle 14: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- sowie der Chemotherapie (CT)-Patienten mit erfassten Informationen bezüglich Immunglobulin (Ig)-Daten und/oder Klinik

Patientencharakteristika		Gesamtkollektiv		CT-Patienten		Ri+CT- Patienten		p Ritux+/-
		n	%	n	%	n	%	
Histo- logische Sub- gruppe	Burkitt	161	48	98	44	63	56	0,088
	B-ALL	55	16	32	14	23	21	
	PMLBL	12	4	10	5	2	2	
	B-NHL (DD: Burkitt/centro-blastisch)	8	2	7	3	1	1	
	DLBCL	79	24	58	26	21	19	
	NHL-B nwk	5	1	4	2	1	1	
	follikuläres Lymphom	9	3	8	4	1	1	
	mediastinales Grauzonen-Lymphom	1	0	1	0	-	-	
	weitere spezifische B-NHL ³	4	1	4	2	-	-	
Sicherung der Diagnose durch einen Referenzpathologen⁴		299	90	197	89	102	91	0,877
Allgemeinzustand bei Diagnose (modifizierter Karnofsky-Index)								
	normale Aktivität, keine Beeinträchtigung	79	24	55	25	24	21	0,04
	geringe Beeinträchtigung der Aktivität	137	41	80	36	57	51	
	altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt	83	25	60	27	23	21	
	bettlägerig, pflegebedürftig	20	6	13	6	7	6	
	intensive Behandlung notwendig, schwerkrank, moribund	14	4	13	6	1	1	
	k. A.	1	0	1	0	-	-	

Erläuterungen:

¹Die Risikogruppe spiegelt die Therapiegruppe wider, nach welcher der Patient protokollgemäß therapiert werden sollte („Intention to treat“), ²Die Therapiegruppe gibt an, wie der Patient tatsächlich therapiert wurde („As treated“), ³Lymphomatoide Granulomatose (n = 1), MALT-Lymphom (n = 2), genetic B-NHL (n = 1), ⁴Auflistung der NHL-BFM-Referenzpathologen im Anhang 4

Legende: MALT: Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe, PMLBL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom, CNS: Zentrales Nervensystem, k.A.: keine Angabe, LDH: Laktatdehydrogenase, B-ALL: Akute B-Zell-Leukämie, nwk: nicht weiter klassifizierbar; NHL-B: B-Zell Non-Hodgkin Lymphom, DD: Differentialdiagnose, DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Die in diese Arbeit eingegangenen Ri+CT-Patienten mit erfassten Informationen bezüglich Ig-Daten oder Klinik unterschieden sich im Hinblick auf Alter, Geschlecht, initiale LDH, Stadienverteilung, histologische Diagnose sowie im Anteil referenzpathologisch gesicherter Diagnosen nicht signifikant von den entsprechenden Patienten der CT-Gruppe.

Gemäß der Einschlusskriterien der B-NHL BFM Rituximab-Studie qualifizierten sich Patienten mit vollständig reseziertem Lymphom (keine Response-Beurteilung möglich; Stratifikation in die Risiko- bzw. Therapiegruppe 1) und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (intensive Behandlung notwendig, schwerkrank, moribund) nicht für die Rituximab-Studie und waren so in der Gruppe der Ri+CT-Patienten deutlich unterrepräsentiert (s. Tabelle 14).

4.1.2 Charakteristika der Rituximab+Chemotherapie-Patienten und Chemotherapie-Patienten

Tabelle 15 zeigt die Charakteristika aller CT-Patienten mit Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2006 (n = 229) im Vergleich zu den CT-Patienten, die für die vergleichenden Analysen auswertbar waren (n = 132). Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Risikogruppe bzw. den Therapiezeitpunkt, da R1-Patienten, wie im Abschnitt 4.1.1 erläutert, in den vergleichenden Analysen nicht berücksichtigt wurden.

Tabelle 15: Charakteristika aller Chemotherapie (CT)-Patienten mit Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2006 sowie die Charakteristika der in die vergleichenden Analysen eingegangenen CT-Patienten

Patientencharakteristika der CT-Patienten		alle CT-Patienten		alle in die vergleichenden Analysen eingegangenen CT- Patienten		p
		n	%	n	%	
Alle		229		132		
Ge- schlecht	männlich	169	74	95	72	0,706
	weiblich	60	26	37	28	
Alter	<10 Jahre	108	48	70	53	0,423
	10-14 Jahre	71	30	40	30	
	≥15 Jahre	50	22	22	17	
	Median	10,3		9,6		
	Mean	10,6		9,9		
	Range	2,1-18,6		2,1-18,6		
Stadium	I	22	10	7	4	0,490
	II	53	23	27	20	
	III	83	36	51	39	
	IV CNS-	11	4	5	4	
	IV CNS+	18	9	16	12	
	B-ALL CNS-	20	9	17	13	
	B-ALL CNS+	10	4	6	5	
	k.A.	12	5	3	2	
LDH (U/l)	LDH<500	133	58	76	58	0,889
	LDH 500-<1000	37	16	20	15	
	LDH≥1000	57	25	36	27	
	k. A.	2	1	-	-	
Risiko- gruppe ¹	R1	29	13	2	2	0,01
	R2	79	34	55	42	
	R3	23	10	12	9	
	R4	72	31	52	39	
	PMLBL mit LDH<500 U/l	3	1	1	1	
	PMLBL mit LDH ≥500 U/l	11	5	7	5	
	k. A.	12	5	3	2	
Therapie- gruppe	R1	29	13	-	-	0,005
	R2	76	33	52	39	
	R3	28	12	14	11	
	R4	76	33	54	41	

Fortsetzung Tabelle 15: Charakteristika aller Chemotherapie (CT)-Patienten mit Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2006 sowie die Charakteristika der in die vergleichenden Analysen eingegangenen CT-Patienten

Patientencharakteristika der CT-Patienten		alle CT-Patienten		alle in die vergleichenden Analysen eingegangenen CT-Patienten		p
		n	%	n	%	
Therapiegruppe²	PMLBL LDH<500 U/l	4	2	2	2	
	PMLBL LDH≥500U/l	13	6	8	6	
	modifizierte Therapie bei Immundefekt	2	1	2	2	
	Therapie bei MALT-Lymphom	1	0	-	-	
Histologische Subgruppe	Burkitt	102	45	53	40	0,875
	B-ALL	32	14	25	19	
	PMLBL	11	5	5	4	
	B-NHL (DD: Burkitt/centroblastisch)	7	3	3	2	
	DLBCL	60	26	39	30	
	B-NHL nwk	4	2	2	2	
	follikuläres Lymphom	8	3	2	2	
	mediastinales Grauzonen-Lymphom	1	0	1	1	
	weitere spezifische B-NHL	4	2	2	2	
Sicherung der Diagnose durch einen Referenzpathologen³		203	89	115	87	
Allgemeinzustand bei Diagnose (modifizierter Karnofsky-Index)						0,929
normale Aktivität, keine Beeinträchtigung		56	24	30	23	
geringe Beeinträchtigung der Aktivität		82	36	48	36	
altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt		63	28	41	31	
bettlägerig, pflegebedürftig		14	6	6	5	
intensive Behandlung notwendig, schwerkrank, moribund		13	6	7	5	
k.A.		1	0	0	0	

Erläuterungen: ¹Die Risikogruppe spiegelt die Therapiegruppe wider, nach welcher der Patient protokollgemäß therapiert werden sollte („Intention to treat“), ²Die Therapiegruppe gibt an, wie der Patient tatsächlich therapiert wurde („As treated“), ³ Auflistung der Referenzpathologen im Anhang 4

Legende: MALT: Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe, PMLBL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom, CNS: Zentrales Nervensystem, k. A.: keine Angabe, LDH: Laktatdehydrogenase, B-ALL: Akute B-Zell-Leukämie, nwk; nicht weiter klassifizierbar; B- NHL: B-Zell Non-Hodgkin Lymphom, DD: Differentialdiagnose, DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Tabelle 16: Charakteristika aller Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2007 sowie die Charakteristika der in die vergleichenden Analysen eingegangenen Ri+CT-Patienten

Patientencharakteristika		alle Ri+CT-Patienten		alle in die vergleichenden Analysen eingegangene Ri+CT-Patienten		P
		n	%	n	%	
Alle		113		104		
Ge-schlecht	Männlich	91	81	85	82	0,822
	Weiblich	22	19	19	18	
Alter	<10 Jahre	53	47	49	47	0,998
	10-14 Jahre	39	35	36	35	
	≥15 Jahre	21	19	19	18	
	Median	10,6		10,8		
	Mean	10,2		10,1		
	Range	1,5-18,2		1,5-18,2		
	Stadium	I	3	3	3	
II		22	19	20	19	
III		51	45	48	46	
IV CNS-		5	4	4	4	
IV CNS+		5	4	5	5	
B-ALL CNS-		14	12	13	13	
B-ALL CNS+		10	9	8	8	
k.A.		3	3	3	3	
LDH (U/l)	LDH<500	55	49	52	50	0,964
	LDH 500-<1000	18	16	17	16	
	LDH≥1000	40	35	35	34	
Risiko-gruppe ¹	R1	-	-	-	-	0,988
	R2	49	43	47	45	
	R3	16	14	15	14	
	R4	44	39	38	37	
	PMLBL mit LDH<500 U/l	1	1	1	1	
	PMLBL mit LDH ≥500 U/l	-	-	-	-	
	k.A.	3	3	3	3	
Therapie-gruppe ²	R1	-	-	-	-	1,0
	R2	45	40	43	41	
	R3	19	17	18	17	
	R4	45	40	39	38	
	PMLBL LDH<500 U/l	2	2	2	2	
	PMLBL LDH>500U/l	1	1	1	1	
	modifizierte Behandlung bei Immundefekt	1	1	1	1	
Histo-logische Subgrup-pe	Burkitt	64	57	60	58	1,0
	B-ALL	23	20	20	19	
	PMLBL	2	2	2	2	
	B-NHL (DD: Bur-kitt/centroblastisch)	1	1	1	1	
	DLBCL	21	19	19	18	
	NHL-B nwk.	1	1	1	1	
	follikuläres Lymphom	1	1	1	1	

Fortsetzung Tabelle 16: Charakteristika aller Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2007 sowie die Charakteristika der in die vergleichenden Analysen eingegangenen Ri+CT-Patienten

Patientencharakteristika	alle Ri+CT-Patienten		alle in die vergleichenden Analysen eingegangene Ri+CT-Patienten		P
	n	%	n	%	
Sicherung der Diagnose durch einen Referenzpathologen ³	103	91%	95	91%	
Allgemeinzustand bei Diagnose (modifizierter Karnofsky-Index)					0,995
normale Aktivität, keine Beeinträchtigung	24	21	24	23	
geringe Beeinträchtigung der Aktivität	57	50	53	51	
altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt	24	21	20	19	
bettlägerig, pflegebedürftig	7	6	6	6	
intensive Behandlung notwendig, schwerkrank, moribund	1	1	1	1	

Erläuterungen:

¹Die Risikogruppe spiegelt die Therapiegruppe wider, nach welcher der Patient protokollgemäß therapiert werden sollte („Intention to treat“).

²Die Therapiegruppe gibt an, wie der Patient tatsächlich therapiert wurde („As treated“).

³ Auflistung der NHL-BFM-Referenzpathologen im Anhang 4

Legende: MALT: Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe, PMLBL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom, CNS: Zentrales Nervensystem, k. A.: keine Angabe, LDH: Laktatdehydrogenase, B-ALL: Akute B-Zell-Leukämie, nwk: nicht weiter klassifizierbar; B-NHL: B-Zell Non-Hodgkin Lymphom, DD: Differentialdiagnose, DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Tabelle 16 zeigt die Charakteristika aller 113 Ri+CT-Patienten mit Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2007 im Vergleich zu den 104 Ri +CT-Patienten, die auswertbar waren. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.2 Prätherapeutische Immunglobulin-Werte

4.2.1 Anteil der Patienten mit prätherapeutischer Hypogammaglobulinämie

Insgesamt konnten von 178 der rekrutierten 342 Patienten prätherapeutische Ig-Werte ausgewertet werden (52%). Von den 113 Ri+CT-Patienten hatten 66 (58%) vor Rituximabgabe eine Bestimmung der Ig erhalten, von den 229 CT-Patienten waren bei 112 (49%) vor Beginn der Chemotherapie Ig bestimmt worden.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv zeigten 57 der 178 Patienten (32%) bereits prätherapeutisch eine HG. Bezogen auf die beiden Subgruppen fanden sich bei 24 der 66 Ri+CT-Patienten (36%) und bei 33 der 112 CT-Patienten (29%) vor Therapiebeginn erniedrigte Spiegel von mindestens einem Ig (IgG und/oder IgM und/oder IgA) ($p=0,341$) (s. Abbildung 4).

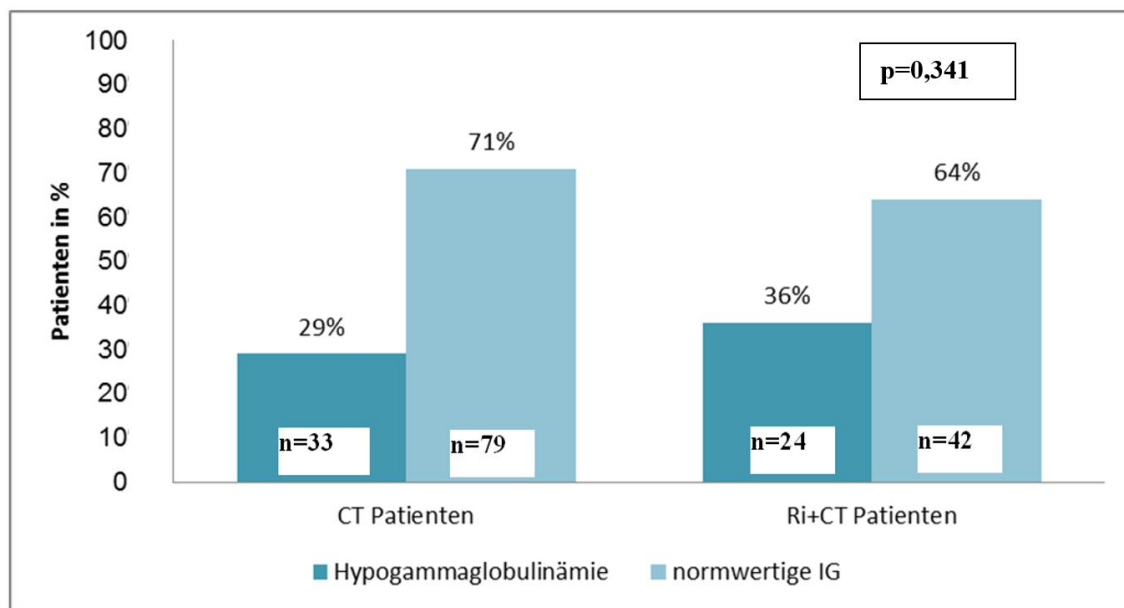


Abbildung 4: Prätherapeutisch normwertige bzw. erniedrigte Immunglobuline (Ig) für die Chemotherapie (CT)-Patienten und die Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit prätherapeutisch verfügbaren Werten (Hypogammaglobulinämie der CT vs. Ri+CT-Patienten $p=0,341$)

4.2.2 Deskriptive Statistik der prätherapeutischen Immunglobulin-Spiegel

Tabelle 17 zeigt die statistische Verteilung (Median, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.) und Maximum (Max)) aller prätherapeutisch verfügbaren Ig-Werte. Tabelle 18 und 19 stellen selbiges für die Ri+CT-Patienten sowie die CT-Patienten dar. Abbildung 5 beinhaltet die graphische Darstellung dieser Werte.

Tabelle 17: Übersicht der prätherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Werte als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert aller auswertbaren Patienten (n=178)

Immun-globuline	Median	Mittel-wert	SD	Min	Max	Anzahl der Patienten mit Mittelwert <0,95 der prätherapeutischen Ig
IgG (n=172)	1,32	1,36	0,53	0,5	3,029	43
IgM (n=174)	1,94	2,24	1,38	<NG	8,45	24
IgA (n=170)	1,83	2,24	1,71	<NG	14,62	23

Legende: SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max.: Maximum, NG: Nachweisgrenze

Tabelle 18: Übersicht der prätherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert (n=66)

Immun-globuline Ri+CT	Median	Mittel-wert	SD	Min	Max	Anzahl der Patienten mit Mittelwert <0,95 der prätherapeutischen Ig
IgG (n=64)	1,31	1,3	0,54	0,5	3,03	19
IgM (n=65)	1,8	2,0	1,18	0,03	6,72	11
IgA (n=63)	2	2,38	2,1	0,35	14,62	7

Legende: SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max.: Maximum, NG: Nachweisgrenze

Tabelle 19: Übersicht der prätherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Werte der Chemotherapie (CT)-Patienten als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert (n=112)

Immun-globuline CT	Median	Mittel-wert	SD	Min	Max	Anzahl der Patienten mit Mittelwert <0,95 der prätherapeutischen Ig
IgG (n=108)	1,32	1,40	0,53	0,5	2,8	24
IgM (n=109)	2,03	2,38	1,47	< NG	8,45	13
IgA (n=107)	1,8	2,16	1,44	< NG	7,89	16

Legende: SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max.: Maximum, NG: Nachweisgrenze

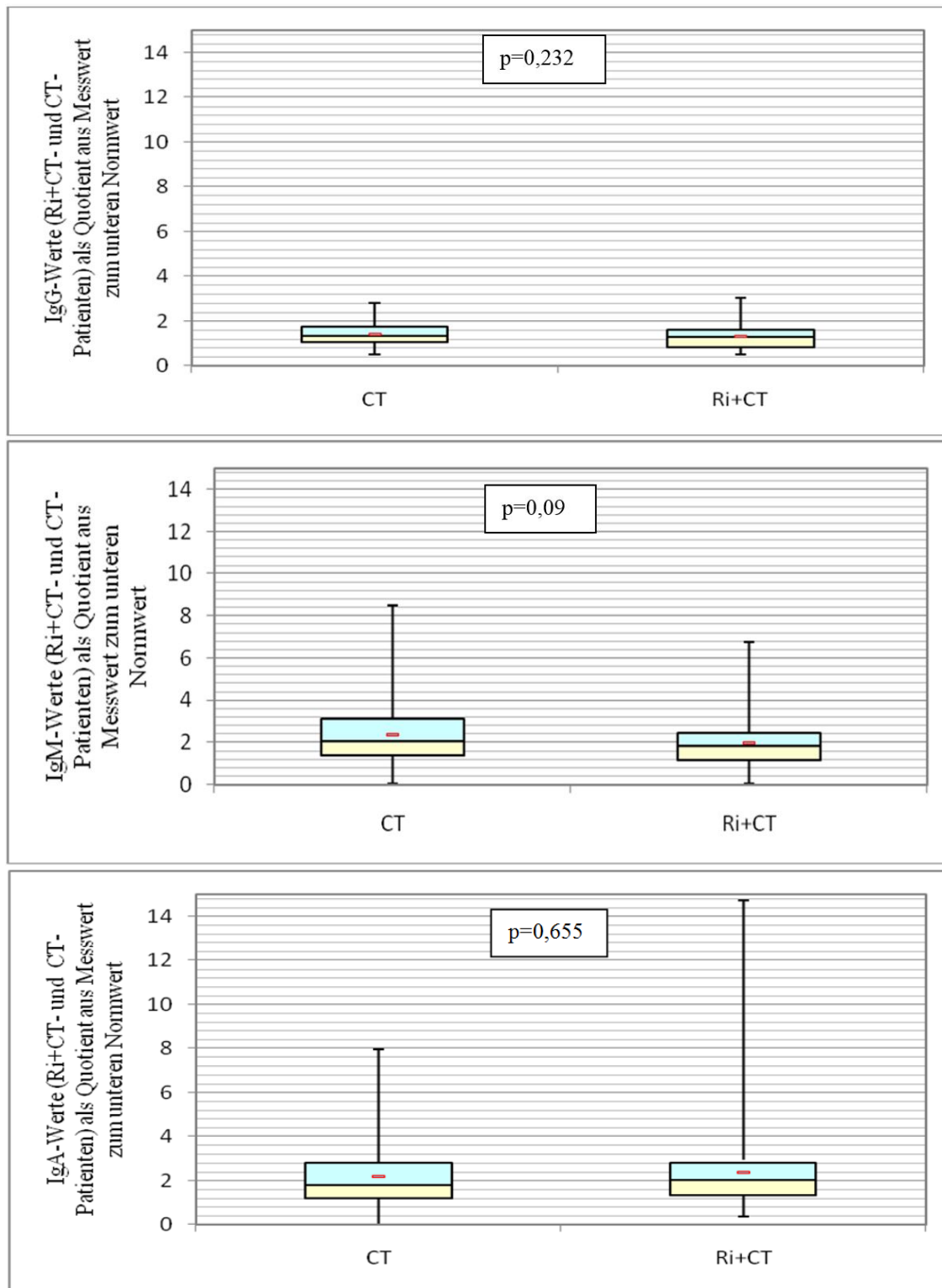


Abbildung 5: Statistik der prätherapeutisch erfassten Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten bzw. der Chemotherapie (CT)-Patienten nach Ig-Klasse

Legende: „-“: Mittelwert; gelber Kasten: unteres Quartil; türkisfarbener Kasten: oberes Quartil, unterer Whiskers: Minimum; oberer Whiskers: Maximum; Trennung zwischen gelber und türkisfarbener Fläche: Median

Für den Median der IgG-, IgM- sowie IgA-Werte ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Ri+CT- und CT- Patienten (IgG $p=0,232$, IgM $p=0,09$, IgA $0,655$).

Tabelle 20 zeigt Median und Mittelwert (als Quotient des Messwertes zum unteren Altersnormwert) mit SD sowie Min. und Max. für die IgG-, IgM- sowie IgA-Werte der Patienten beider Therapiegruppen mit prätherapeutisch vorhandenen normalen Ig-Werten.

Tabelle 20: Übersicht der prätherapeutisch, normalen Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie- und Chemotherapie-Patienten als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert (n=Anzahl der prätherapeutisch normalen Ig-Werte)

Ig	Median	Mittelwert	SD	Min	Max
IgG (n=130)	1,49	1,57	0,43	1	3,03
IgM (n=150)	2,19	2,5	1,3	1	8,45
IgA (n=147)	2,02	2,5	1,69	0,95	14,62

Legende: SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max.: Maximum

In Tabelle 21 finden sich diese Angaben für die Patienten (Ri+CT- und CT-Patienten) mit prätherapeutisch erniedrigten Ig-Werten.

Tabelle 21: Übersicht der prätherapeutisch, erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab-Chemotherapie- und Chemotherapie-Patienten als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert

Ig	Median	Mittelwert	SD	Min	Max
IgG (n=43)	0,71	0,72	0,13	0,5	0,943
IgM (n=24)	0,66	0,61	0,27	<NG	0,917
IgA (n=23)	0,72	0,59	0,3	<NG	0,893

Legende: SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max.: Maximum, NG: Nachweisgrenze

Unter den 178 Patienten mit prätherapeutisch bestimmten Ig-Spiegeln fanden sich 9 Patienten mit einem Immundefekt (Louis-Bar-Syndrom (n= 3), Hyper-IgE-Syndrom (n = 1), Nijmegen-Breakage-Syndrom (n = 1), M. Bruton (n = 1), schwerer, kombinierter Immundefekt (SCID, n = 1), Purtilo-Syndrom (n = 1), ungeklärter Immundefekt (n =1)). Von diesen neun Patienten zeigten sechs eine Erniedrigung mindestens einer Ig-Klasse (3 x IgG isoliert, 3 x IgG und IgA), drei hatten prätherapeutisch normale Ig-Werte.

4.2.3 Betrachtung der einzelnen Immunglobulin-Klassen

Vor Therapie war der IgG-Wert bei signifikant mehr Patienten erniedrigt als IgM und IgA ($p=0,006$). Während 43 der 172 (25%) verfügbaren IgG-Werte erniedrigt waren, waren von 174 IgM-Spiegeln nur 24 (14%) sowie von 171 IgA-Werten nur 23 (13%) unter der Norm. (s. Abbildung 6).

In der Ri+CT-Gruppe waren 19/64 IgG-Spiegel (25%), 11/65 IgM-Spiegel (17%) und 7/64 IgA-Spiegel (11%) erniedrigt. In der Chemotherapiegruppe waren 24/108 IgG- (22%), 13/109 IgM- (12%) und 16/107 IgA-Spiegel (15%) erniedrigt.

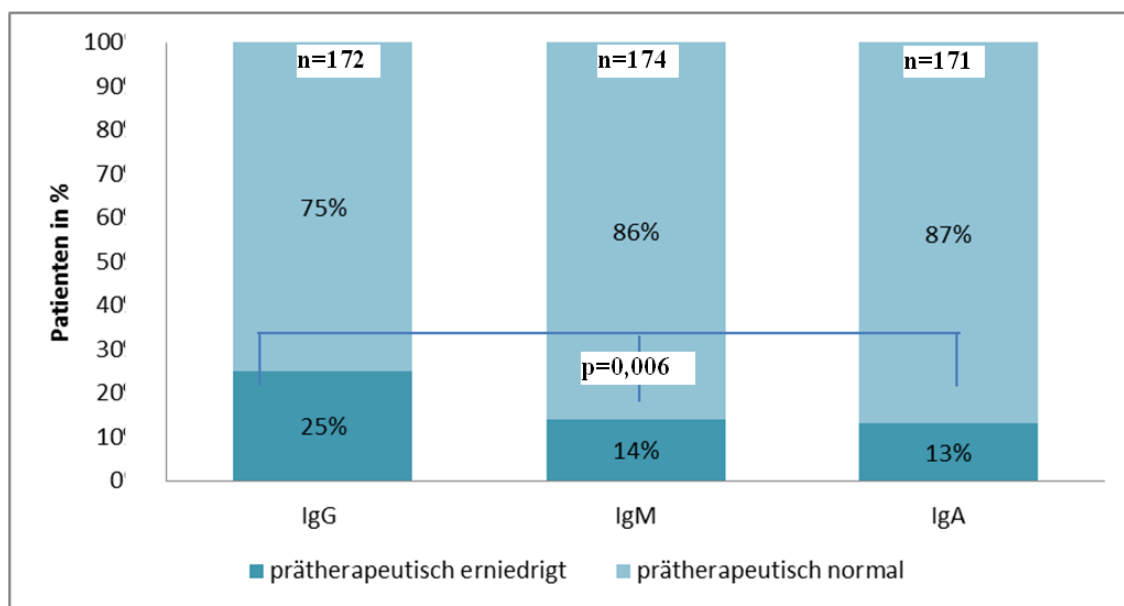


Abbildung 6: Anteil der prätherapeutisch erniedrigten vs. normalen Immunglobulin (Ig)-Spiegel nach Klasse in % mit Mehrfachnennung der Patienten

Betrachtet man für alle Patienten die Mittelwerte der Ig-Klassen, waren die prätherapeutischen IgG-Konzentrationen im Median signifikant niedriger als die prätherapeutischen IgM- und IgA-Konzentrationen (1,32 versus 1,94 bzw. 1,82) (s. Abbildung 7).

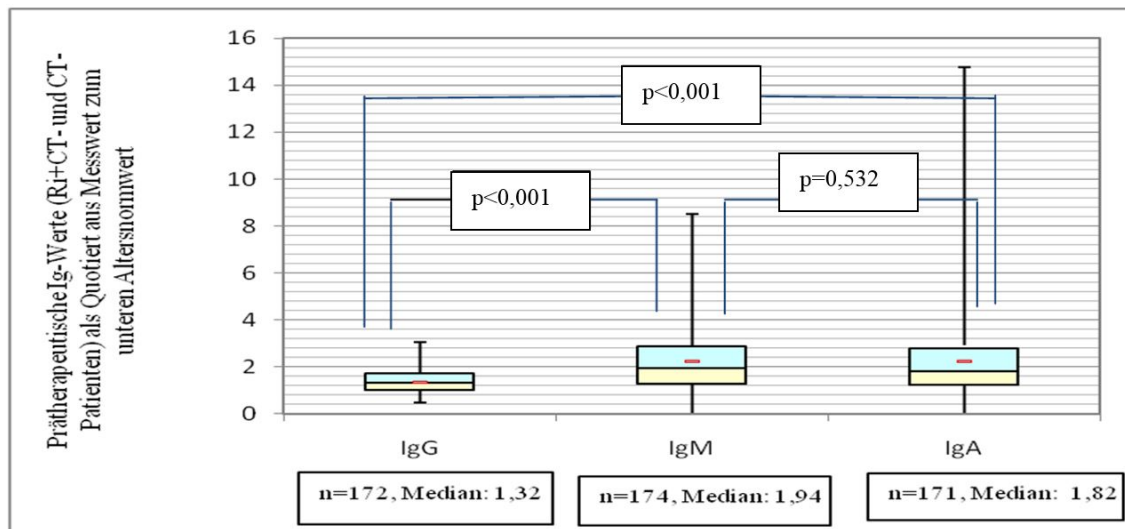


Abbildung 7: Prätherapeutische Verteilung der Immunglobulin (Ig)-Klassen der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- und Chemotherapie (CT)-Patienten

Legende: „-“: Mittelwert; gelber Kasten: unteres Quartil; türkisfarbener Kasten: oberes Quartil, unterer Whiskers: Minimum; oberer Whiskers: Maximum; Trennung zwischen gelber und türkisfarbener Fläche: Median

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der erniedrigten Ig-Klassen für die 57 Patienten mit prätherapeutisch mindestens einem verminderten Ig (ohne Mehrfachnennung der Patienten). 37% (n=21) der Patienten zeigten eine isolierte Erniedrigung von IgG. Eine isolierte IgM- bzw. IgA-Verminderung war bei jeweils 6 Patienten (11%) zu verzeichnen. Bei 14% (n=8) der Patienten fand sich eine Erniedrigung aller Ig-Klassen. 28% (n = 16) zeigten zwei Ig-Klassen unter der Norm. (8x IgG + IgM, 6x IgG + IgA, 2x IgM + IgA).

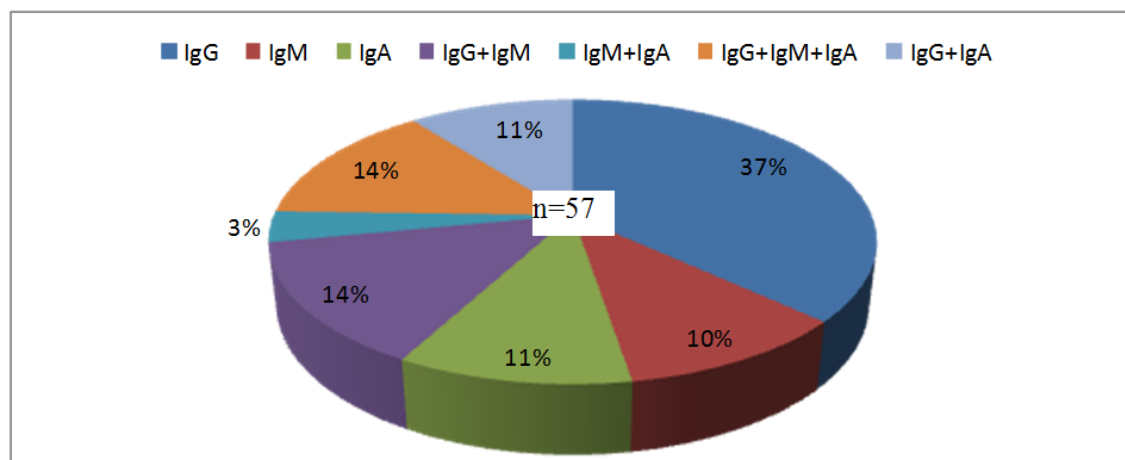


Abbildung 8: Erniedrigte Immunglobulin (Ig)-Klassen der Patienten mit prätherapeutischer Hypogammaglobulinämie in %

4.2.4 Prätherapeutische Immunglobulin-Spiegel und mögliche Einflussfaktoren

Es wurden mögliche Assoziationen zwischen den prätherapeutisch erniedrigten Ig-Spiegeln und dem Alter, dem Geschlecht, dem Stadium, der initialen Laktatdehydrogenase (LDH) als Parameter für die initiale Tumormasse, dem Therapiezeitpunkt, der histologischen Diagnose und dem Allgemeinzustand des Patienten bei Diagnosestellung geprüft.

Mit Hilfe einer multivariaten Analyse wurde geprüft, ob und welcher Faktor einen signifikanten Einfluss auf die prätherapeutischen Ig hat.

Die initiale LDH ($p=0,0057$) und das Stadium ($p=0,0105$) konnten als signifikante Einflussfaktoren auf die prätherapeutischen IgG-Werte herausgearbeitet werden. Dagegen hatten Alter ($p=0,8311$), Geschlecht ($p=0,4139$) und initialer Allgemeinzustand ($p=0,1527$) keinen signifikanten Einfluss.

Für die prätherapeutischen IgM-Werte konnte kein signifikanter Einflussfaktor definiert werden (Alter ($p=0,7182$), Geschlecht ($p=0,755$), LDH ($p=0,1791$), Stadium ($p=0,1239$), Allgemeinzustand ($p=0,5185$)). Selbiges galt für die initialen IgA-Werte (Alter ($p=0,5374$), Geschlecht ($p=0,4398$), Stadium ($p=0,6370$), LDH ($p=0,1178$), initialer Allgemeinzustand ($p=0,4457$)).

Tabelle 22: Prätherapeutische Immunglobulin (Ig)-Spiegel nach Geschlecht der Patienten

Geschlecht $p=0,214$	Ri+CT- und CT-Patienten mit prätherapeutisch verfügbaren Ig-Spiegeln			
	Alle Ig normal (n=121)		mindestens 1 Ig erniedrigt (<0,95) (n=57)	
	n	%	n	%
Männlich (n=140)	92	66	48	34
Weiblich (n=38)	29	76	9	24

Legende: Ri+CT: Rituximab+Chemotherapie, CT:Chemotherapie

Tabelle 22 zeigt das prätherapeutische Kollektiv mit dem Anteil an prätherapeutisch erniedrigten Ig-Werten abhängig vom Geschlecht. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Anteil der prätherapeutisch erniedrigten Ig-Werte bezüglich des Geschlechts ($p=0,214$).

Tabelle 23 zeigt das prätherapeutische Kollektiv geteilt in zwei Gruppen durch den Altersmedian des gesamten Kollektivs. Zwischen beiden Altersgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,093$) im Anteil der Patienten mit prätherapeutisch erniedrigten Ig-Spiegeln ($\leq 10,4$ Jahre vs. $> 10,4$ Jahre; s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Prätherapeutische Immunglobulin (Ig)-Spiegel der Patienten (Ri+CT-, CT-Patienten) nach Alter unterteilt durch den Altersmedian des Gesamtkollektivs

Alter $p=0,093$	Ri+CT- und CT-Patienten mit prätherapeutisch verfügbaren Ig-Spiegeln			
	Alle Ig normal (n=121)		mindestens 1 Ig erniedrigt (<0,95) (n=57)	
	n	%	n	%
$\leq$ Altersmedian des Gesamtkollektivs ($\leq 10,4$ Jahre), n=93	58	62	35	38
$>$ Altersmedian des Gesamtkollektivs ($> 10,4$ Jahre), n=85	63	74	22	26

Legende: Ri+CT: Rituximab+Chemotherapie, CT: Chemotherapie

Der Anteil an Patienten mit mindestens einer erniedrigten Ig-Klasse nahm mit dem Ausbreitungsstadium des Lymphoms zu. Der größte Anteil (48%) der Patienten mit prätherapeutisch erniedrigten Ig zeigte sich im leukämischen Stadium (B-ALL) (Stadium I < Stadium II < Stadium III < Stadium IV < B-ALL). Die Unterschiede im Anteil der Patienten mit HG zwischen den einzelnen Stadien waren dabei signifikant ($p=0,029$) (s. Abbildung 9).

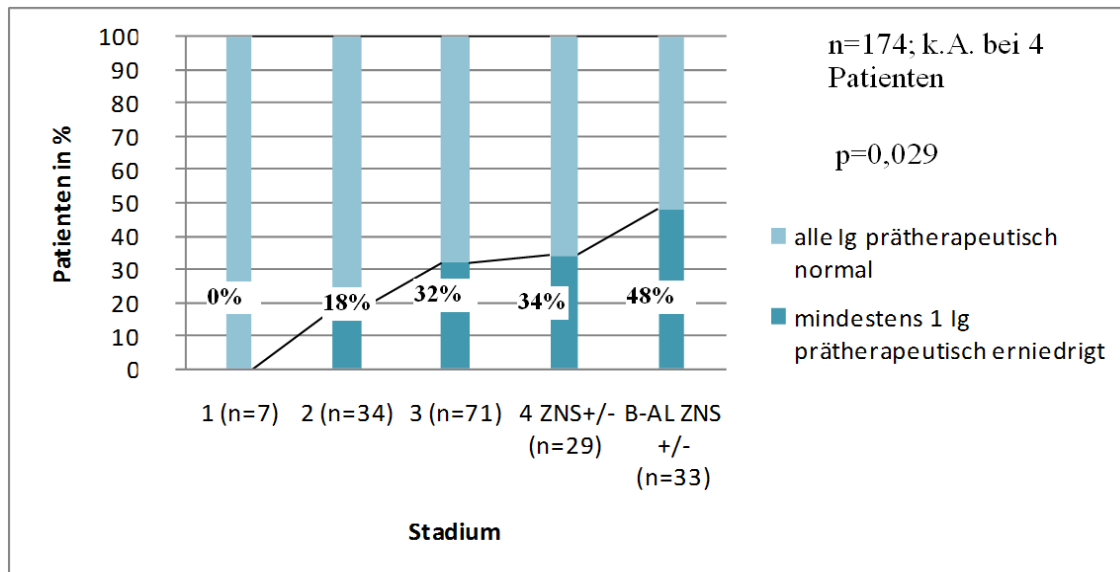


Abbildung 9: Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- und Chemotherapie (CT)-Patienten mit prätherapeutisch normalen Immunglobulinen (Ig) oder mindestens einem erniedrigten Ig-Wert unterteilt nach Stadium des Lymphoms ($p=0,029$)

Legende: k.A. = keine Angabe, Ig: Immunglobuline. ZNS: Zentrales Nervensystem, B-AL: Akute B-Zell-Leukämie

Des Weiteren wurden von den Patienten mit einer initialen HG die initialen Werte der LDH betrachtet. Die LDH ist ein Surrogatparameter für die Tumormasse und daher ein Marker für eine hohe Tumormasse. Patienten mit einer LDH ≥ 1000 U/l zeigten signifikant häufiger eine prätherapeutische HG (27/45, entspricht 60%) als Patienten mit einer initialen LDH < 500 U/l (21/101, entspricht 21%) oder einer LDH zwischen 500 und < 1000 U/l (9/32, entspricht 28%) ($p < 0,001$) (s. Abbildung 10).

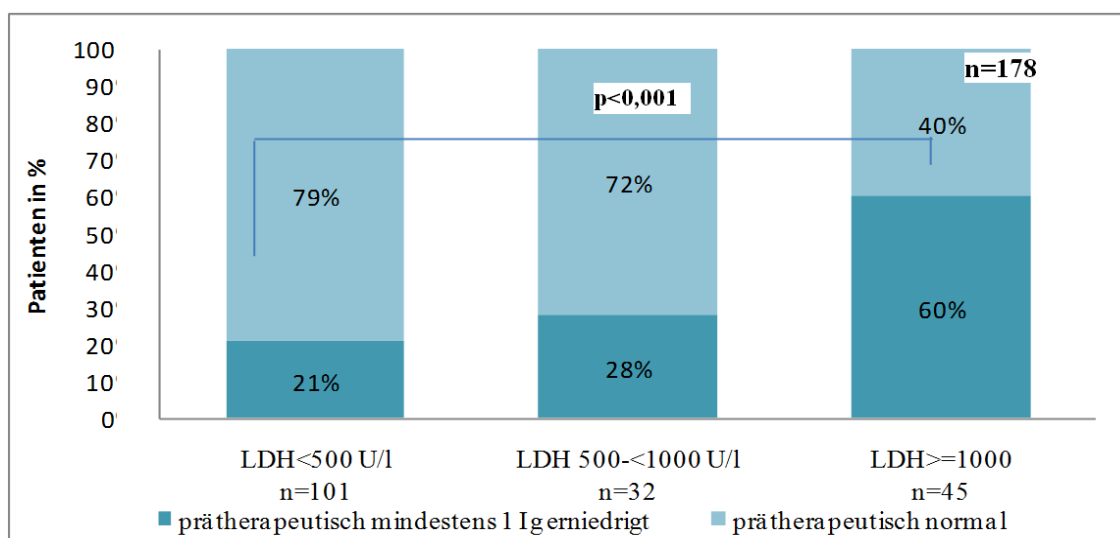


Abbildung 10: Anteil der Patienten mit prätherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin-Klasse bezogen auf die höchste Laktatdehydrogenase (LDH)-Serumkonzentration vor Therapiebeginn

Abbildung 11 stellt den Anteil der Patienten mit prätherapeutischer HG nach Therapiezweig dar. Die Einteilung in den jeweiligen Therapie-/Risikoarm basiert neben dem Resektionsausmaß im Rahmen der initialen Operation und dem ZNS-Status auf dem Tumorstadium und der initialen LDH.

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme des Anteils der Patienten mit prätherapeutisch erniedrigten Ig-Werten mit der Zunahme der notwendigen Therapieintensität ($p=0,007$). So zeigten im R2-Arm lediglich 20% der Patienten bereits vor Therapiebeginn eine HG, während im R3-Arm 32%, im R4-Arm sogar 45% der Patienten prätherapeutisch erniedrigte Ig zeigten.

Da die Einteilung in die jeweilige Therapiegruppe von der initialen LDH und dem Stadium abhängt, wird der höhere Anteil an Patienten mit initialer HG in den höheren Therapiearmen entsprechend durch den steigenden Anteil an Patienten mit erniedrigten, prätherapeutischen Ig bei steigender LDH reflektiert (s. Abbildung 10).

Auch wenn R1-Patienten in die Auswertung nicht mit einbezogen wurden, sei ergänzend angemerkt, dass von 7 der 29 R1-Patienten prätherapeutische Ig-Werte auswertbar waren und nur einer dieser sieben bereits vor Therapiebeginn eine HG zeigte (14%).

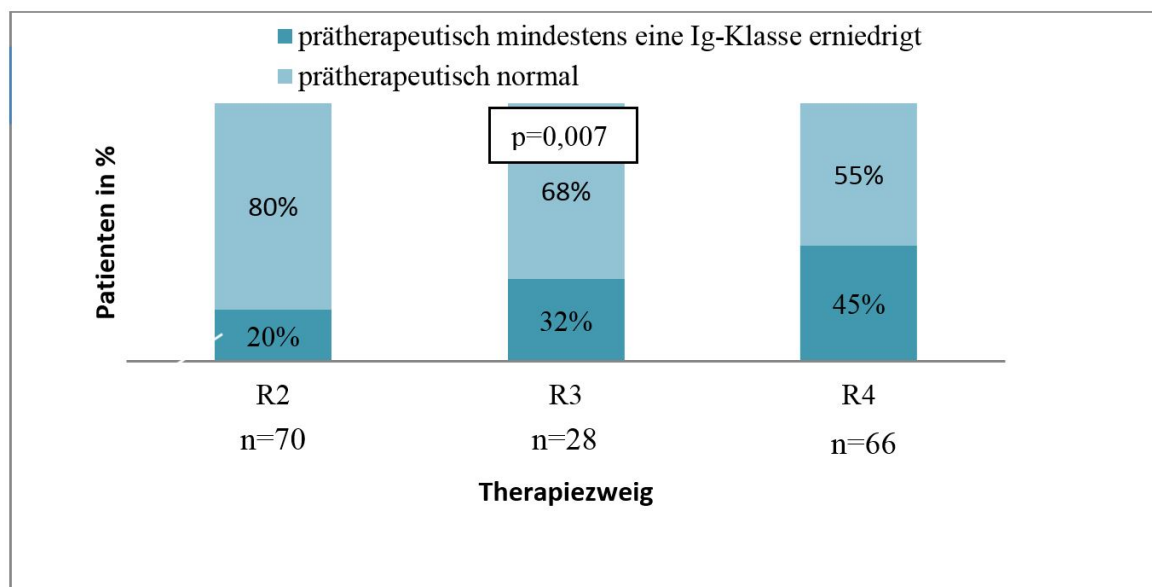


Abbildung 11: Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten und Chemotherapie (CT)-Patienten mit prätherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Klasse nach Therapiearm in %

Aufgrund der jeweils geringen Patientenzahlen sind die Patienten des Therapiezweiges „PMLBL, LDH <500 U/l (n=3; keiner erniedrigt), die Patienten des Therapiezweiges „PMLBL, LDH >500 U/l (n=8; 12,5% erniedrigt) sowie die Patienten mit modifizierter Therapie aufgrund eines Immundefektes (n=3, 100% erniedrigt) nicht graphisch dargestellt.

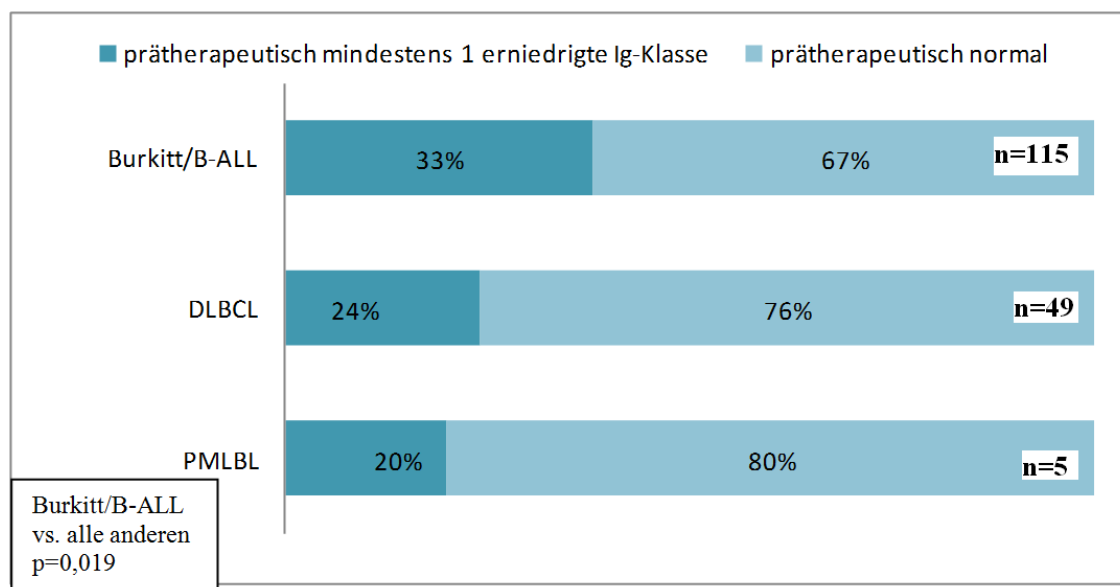


Abbildung 12: Anteil der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- und der Chemotherapie (CT)-Patienten mit prätherapeutischer Hypogammaglobulinämie dargestellt nach Lymphomentität ($p=0,019$); graphisch nicht dargestellt: follikuläres Lymphom, mediastinales Grauzonen-Lymphom, B-NHL nwk, Burkitt/DD: Centroblastisches DLBCL, genetisches B-NHL

Legende: DD: differentialdiagnostisch, DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, PMLBL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom, B-ALL: B-Zell-Leukämie, Ig: Immunglobulin

Abbildung 12 zeigt den Anteil der Patienten mit prätherapeutischer HG bezogen auf die jeweilige Lymphomentität. Der höchste Anteil an Patienten mit HG vor Therapie fand sich mit 38% bei der Diagnose „Burkitt/B-ALL“ (44/115), während bei Diagnose eines DLBCL nur 24% der Patienten (12/49) prätherapeutisch erniedrigte Ig-Werte zeigten. Unter den 5 PMLBL-Patienten mit prätherapeutisch verfügbaren Ig-Spiegeln fand sich nur ein Patient mit einer HG.

In den anderen histologischen Subgruppen (follikuläres Lymphom, mediastinales Grauzonen-Lymphom, B-NHL nwk, Burkitt / DD: Centroblastisches DLBCL, genetisches B-NHL) fanden sich jeweils nur wenige Patienten (zusammen n=9). Keiner von ihnen (n = 9) zeigte eine initiale HG.

Der Unterschied im Anteil der HG war zwischen den Patienten mit Burkitt/B-ALL und der Gesamtheit der Patienten aller anderen histologischen Subgruppen signifikant ($p=0,019$).

Der Anteil an Stadium IV-Patienten war innerhalb der einzelnen Lymphomentitäten unterschiedlich hoch. Während unter den Burkitt/B-ALL-Patienten mit prätherapeutisch verfügbaren Werten 43% (50/115) ein Stadium IV / B-ALL (CNS +/-) zeigten, zeigten unter den DLBCL nur 22% der Patienten (11/49) ein Stadium IV. Von den 5 PMLBL Patienten war keiner im Stadium IV (alle Stadium III).

Bei insgesamt 50 der 178 Patienten mit prätherapeutisch vorhandenen Ig-Werten war beim initialen Staging das Knochenmark mitbefallen. 52% ($n=26$) dieser 50 Patienten mit initialem Knochenmarksbefall zeigten prätherapeutisch bereits erniedrigte Ig-Werte. Bei den Patienten ohne initialen Knochenmarksbefall ($n=128$) zeigten nur 24,2% eine initiale HG. Dieser Unterschied war hoch signifikant ($p=0,0006$) (s. Tabelle 24)

Tabelle 24: Prätherapeutisch erniedrigte Immunglobuline (Ig) bezogen auf initialen Knochenmarksbefall

p=0.00060	Ig prätherapeutisch normal (n=121)		mindestens 1 Ig erniedrigt (<0,95) (n=57)		alle
	n	%	n	%	n
Knochenmarksbefall					
Nein	97	75.8	31	24.2	128
Ja	24	48.0	26	52.0	50

Bezogen auf den modifizierte Karnofsky-Index zeigte sich eine Zunahme des Anteils der Patienten mit prätherapeutischer HG mit zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei Diagnosestellung. Während bei normaler, unbeeinträchtigter Aktivität (modifizierter Karnofsky-Index Grad 1) nur 18% der Patienten eine prätherapeutische HG zeigten, waren es unter den pflegebedürftigen (modifizierter Karnofsky-Index Grad 4) bzw. schwerkranken Patienten (modifizierter Karnofsky-Index Grad 5) 55 bzw. 40%. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,1$). Für die graphische Darstellung wurden Patienten mit Karnofsky-Index 4 und 5 aufgrund der geringen Patientenzahl zusammengefasst (s. Abbildung 13).

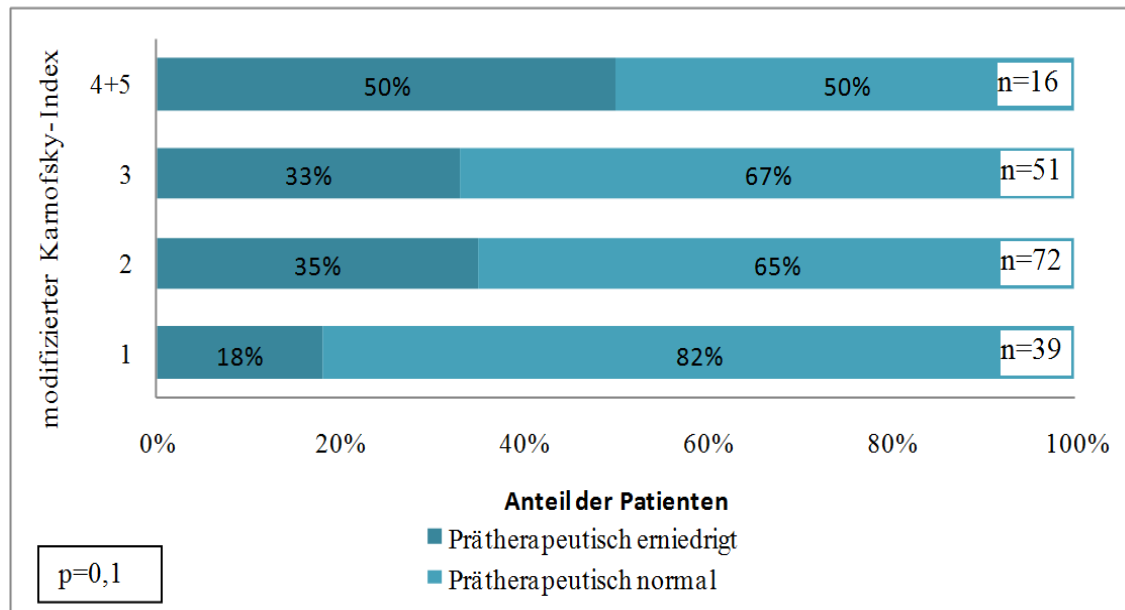


Abbildung 13: Anteil der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- und Chemotherapie (CT)-Patienten mit prätherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Klasse bezogen auf den initialen Allgemeinzustand (modifizierter Karnofsky-Index)

4.3 Posttherapeutische Immunglobuline (definiert als Ig >12 Monate nach Beginn der B-NHL BFM 04 Chemo- bzw. Rituximab Window-Therapie)

4.3.1 Evaluierbare Patienten mit Immunglobulin-Daten und der Anteil der Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie

Auswertbare Daten zu den posttherapeutischen Ig-Spiegeln lagen von 157 (87 Ri+CT-, 70 CT-Patienten) der 342 rekrutierten Patienten (46%) vor (s. Tabelle 13).

Von der Auswertung dieser posttherapeutischen Daten (im gesamten Kapitel 4.3.) ausgeschlossen wurden alle Ig-Werte, welche unter Substitution (Messung <4 Wochen nach letzter Ig-Gabe) gemessen wurden. Dabei mussten nur einzelne Ig-Werte, jedoch keine Patienten ausgeschlossen werden, da von allen Patienten mit substituierten, posttherapeutischen Werten auch Ig-Werte vorlagen, welche nicht unter Substitution gemessen wurden und somit auswertbar waren.

Des Weiteren wurden alle posttherapeutischen Ig-Werte der stammzelltransplantierten (SZT-) Patienten (n=17: 4 Ri+CT-, 13 CT-Patienten) aus der Auswertung ausgeschlossen, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch möglicherweise aufgetretene Rezidive, mehrfache Rituximabgaben, intensivere Chemotherapie und/oder die notwendige Immunsuppression zu vermeiden. Ein weiterer Grund zum Ausschluss der allogenen stammzelltransplantierten Patienten aus dem posttherapeutischen Kollektiv war, dass durch die Transplantation fremder Stammzellen die eigene Immunantwort nicht mehr messbar und erfassbar war.

Somit flossen die posttherapeutischen Ig-Daten von 140 Patienten (83 Ri+CT-, 57 CT-Patienten) in die Auswertung der Ig-Werte >12 Monate nach Therapiebeginn (Absatz 4.3.) ein.

Zwischen beiden Therapiegruppen stellte sich der Anteil an Patienten mit posttherapeutischer HG in einem vergleichbaren Range dar (s. Abbildung 14). 40 der 83 Ri+CT-Patienten (48%) bzw. 23 der 57 CT-Patienten (40%) zeigten mindestens eine erniedrigte Ig- Klasse ($p = 0,36$).

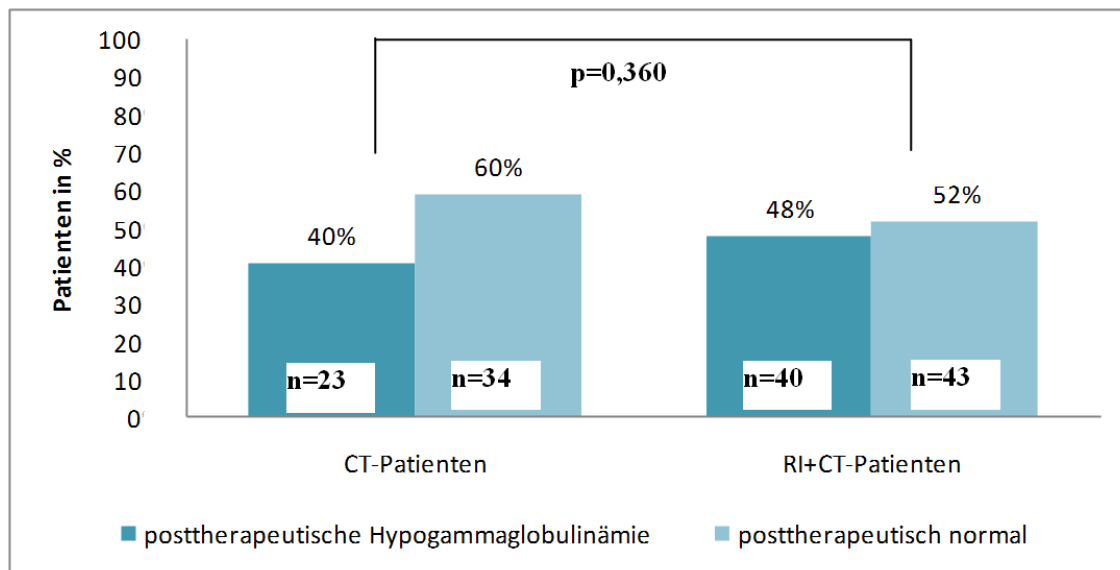


Abbildung 14: Anteil der Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie nach Rituximab-Window und Chemotherapie (Ri+CT) bzw. Chemotherapie allein (CT)

4.3.2 Deskriptive Statistik der posttherapeutischen Immunglobulin-Daten

Für die Bestimmung des Medians, des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Minimums sowie des Maximums der posttherapeutischen Ig-Daten wurden zwei verschiedene Zeiträume gewählt.

In die Tabellen 25 und 26 sowie Abbildung 15 flossen alle mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn bestimmten Ig-Spiegel ein. Die Messungen erfolgten 12 bis 80,4 Monate nach Therapiebeginn. Die Tabellen 27 und 28 sowie Abbildung 16 beziehen lediglich die posttherapeutischen Ig-Werte ein, die im Zeitraum von 12 - <36 Monate nach Therapiebeginn bestimmt wurden. Bei Patienten mit mehrmaliger posttherapeutischer Ig-Bestimmung wurde zunächst jeweils ein „patienteneigener“ MW berechnet. Zwischen beiden Auswertungsvarianten zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Ig-Werte der Ri+CT-Patienten mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn vs. Ig-Werte der Ri+CT-Patienten 12-<36 Monate nach Therapiebeginn: IgG p=0,228, IgM p=0,360; IgA p=0,093; Ig-Werte der CT-Patienten mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn vs. Ig-Werte der CT-Patienten 12-<36 Monate nach Therapiebeginn: IgG p=0,128; IgM p=0,319; IgA p=0,323).

Betrachtet man die posttherapeutischen IgG, IgA und IgM-Werte ergaben sich weder für den Gesamtzeitraum (Abbildung 15) noch für die Zeit 12 bis <36 Monate nach Therapiebeginn (Abbildung 16) signifikante Unterschiede zwischen den Ri+CT-Patienten und den CT-Patienten (12-<36 Monate nach Therapiebeginn).

Tabelle 25: Übersicht aller Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert (n=83)

Ig	Median	Mittelwert	SD	Min	Max	Anzahl der Patienten mit Mittelwert <0,95 der posttherapeutischen Ig
IgG (n=83)	1,17	1,27	0,45	0,51	2,75	23
IgM (n=80)	1,39	1,58	0,92	0	4,76	19
IgA (n=74)	1,82	2,09	1,38	0,425	8,61	12

Legende; SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Tabelle 26: Übersicht aller Immunglobulin (Ig)-Werte der Chemotherapie (CT)-Patienten mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert (n=57)

Ig	Median	Mittelwert	SD	Min	Max	Anzahl der Patienten mit Mittelwert <0,95 der posttherapeutischen Ig
IgG (n=57)	1,37	1,38	0,41	0,6	2,56	8
IgM (n=53)	1,52	1,67	0,98	0	5	9
IgA (n=53)	1,87	2,11	1,74	0	10,52	14

Legende: SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Tabelle 27: Übersicht der Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie-Patienten 12-<36 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert (n=81)

Ig	Median	Mittelwert	SD	Min	Max	Anzahl der Patienten mit Mittelwert <0,95 der posttherapeutischen Ig
IgG (n=81)	1,17	1,26	0,46	0,51	2,75	24
IgM (n=79)	1,38	1,58	0,94	0	4,76	21
IgA (n=73)	1,74	2,05	1,37	0,43	8,61	12

Legende; SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum,

Tabelle 28: Übersicht aller Immunglobulin (Ig)-Werte der Chemotherapie-Patienten 12-<36 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert (n=46)

Ig	Median	Mittelwert	SD	Min	Max	Anzahl der Patienten mit Mittelwert <0,95 der posttherapeutischen Ig
IgG (n=46)	1,3	1,29	0,37	0,6	2,56	8
IgM (n=41)	1,4	1,39	0,72	0	3,05	9
IgA (n=41)	1,79	2,04	1,83	0	10,52	11

Legende; SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum,

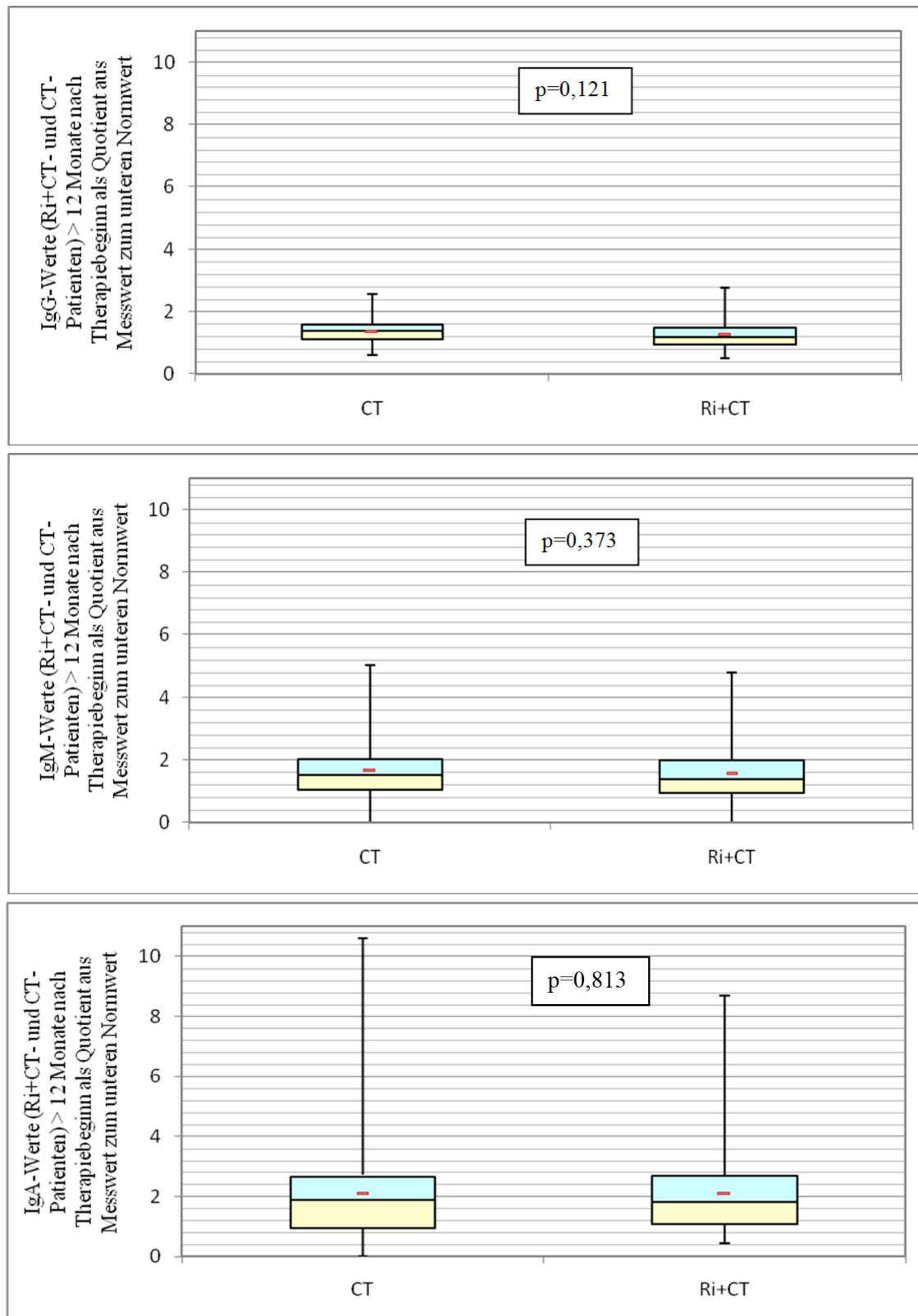


Abbildung 15: Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Werte mit Bestimmungszeitpunkt mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert

Legende: „-“: Mittelwert; gelber Kasten: unteres Quartil; türkisfarbener Kasten: oberes Quartil, unterer Whiskers: Minimum; oberer Whiskers: Maximum; Trennung zwischen gelber und türkisfarbener Fläche: Median, Ri+CT: Rituximab+Chemotherapie, CT: Chemotherapie

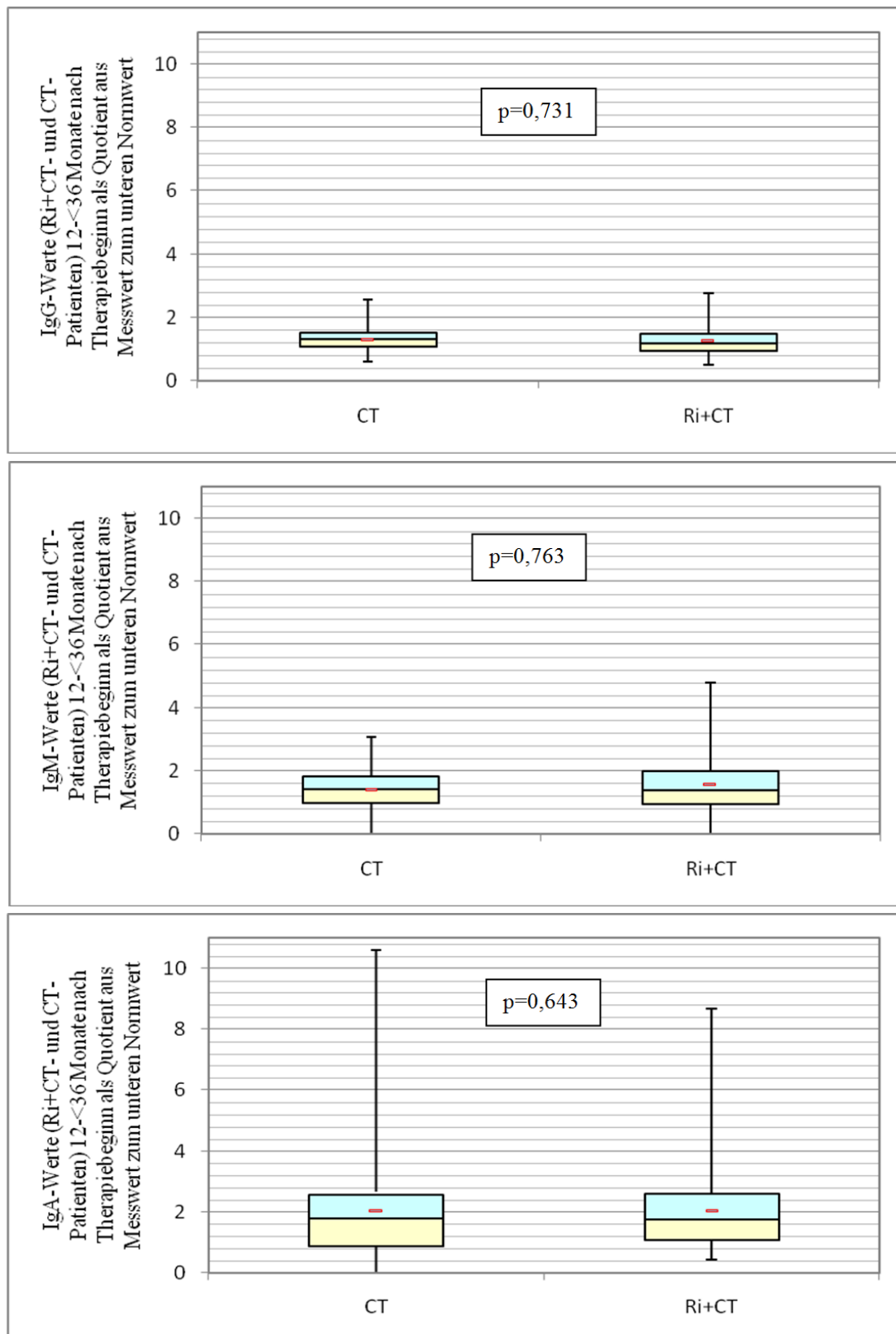


Abbildung 16: Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Werte mit Bestimmungszeitpunkt 12-<36 Monate nach Therapiestart als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert

Legende: „-“: Mittelwert; gelber Kasten: unteres Quartil; türkisfarbener Kasten: oberes Quartil, unterer Whiskers: Minimum; oberer Whiskers: Maximum ; Trennung zwischen gelber und türkisfarbener Fläche: Median, Ri+CT: Rituximab+Chemotherapie, CT: Chemotherapie

Ergänzend sei hier aufgeführt, dass von 121 Patienten (59 Ri+CT-, 62 CT-Patienten) auch Ig-Daten <12 Monate nach Therapiebeginn betrachtet werden konnten: 45/59 (76%) der Ri+CT-Patienten sowie 44/62 (71%) CT-Patienten zeigten eine HG. Der Unterschied war damit ebenfalls nicht signifikant ($p=0,509$).

4.3.3 Betroffene Immunglobulin-Klassen bei Patienten mit verminderten Immunglobulin-Spiegeln mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn

Abbildung 17 zeigt für alle 63 Patienten (40 Ri+CT-, 23 CT-Patienten) mit erniedrigten Ig-Werten mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn die jeweils verminderte(n) Ig-Klasse(n). Am häufigsten ($n=16$; 25%) fand sich eine isolierte Erniedrigung von IgM, gefolgt von einer isolierten Erniedrigung von IgG ($n=13$, 20%) und einer Verminderung aller drei Ig-Klassen (IgG + IgM + IgA) ($n=10$, 16%). IgA allein war in 9 Patienten (14%) erniedrigt, bei 15 Patienten (24%) waren zwei Ig-Klassen vermindert (5x IgG + IgM, 8x IgG + IgA, 2x IgM + IgA).

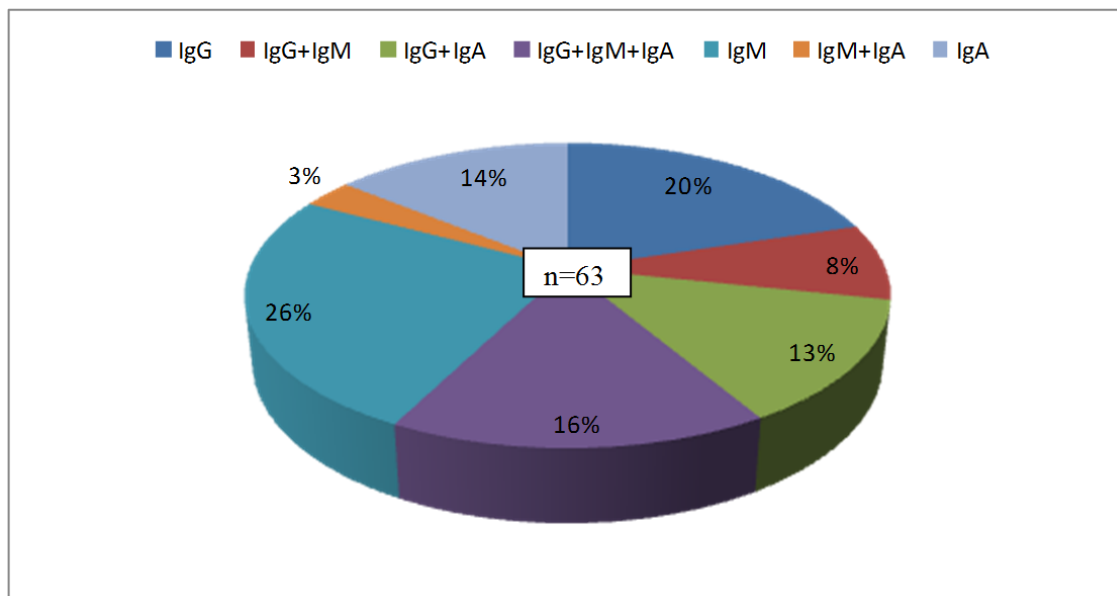


Abbildung 17: Erniedrigte Immunglobulin (Ig)-Klassen der Patienten mit Hypogammaglobulinämie >12 Monate nach Therapiebeginn

4.3.4 Posttherapeutische Immunglobulin-Spiegel und mögliche Einflussfaktoren

Auch bei den posttherapeutischen Ig-Daten wurden mögliche Faktoren in einer multivariaten Analyse auf ihren Einfluss untersucht.

Geprüft wurden Alter, Geschlecht, Stadium, initiale LDH, die Gabe von Rituximab sowie der prätherapeutische Ig-Status.

Von signifikantem Einfluss auf die posttherapeutischen IgG-Werte war dabei nur der prätherapeutische IgG-Status ($p \leq 0,0001$). Das Alter bei Diagnosestellung ($p=0,7652$), Geschlecht ($p=0,3929$), Stadium ($p=0,2499$), LDH ($p=0,5226$) sowie die Gabe von Rituximab ($p=0,1624$) zeigten in der multivariaten Analyse dagegen keinen signifikanten Einfluss.

Für die posttherapeutischen IgM-Werte erwies sich ebenfalls ausschließlich der initiale IgM-Status ($p < 0,001$) als signifikanter Einflussfaktor (Alter $p=0,1621$, Geschlecht $p=0,6806$, Stadium $p=0,7961$, LDH $p=0,5473$, Rituximab-Gabe $p=0,9681$).

Als signifikante Einflussfaktoren der posttherapeutischen IgA-Werte zeigte sich die initiale LDH ($p < 0,0001$) sowie der prätherapeutische IgA-Status ($p=0,045$). Das Alter ($p=0,3715$), das Geschlecht ($p=0,5473$), das initiale Stadium ($p=0,5861$) sowie die Gabe von Rituximab ($p=0,4965$) zeigten keine Signifikanz.

Des Weiteren wurde die Verteilung der posttherapeutischen Ig der Ri+CT- und CT-Patienten nach verschiedenen Faktoren betrachtet.

Tabelle 29 zeigt das posttherapeutische Kollektiv mit dem Anteil an erniedrigten, posttherapeutischen Ig- Werten unterteilt nach Geschlecht. Dabei zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied im Anteil der posttherapeutisch erniedrigten Ig-Werte bezüglich des Geschlechts bei den Ri+CT-Patienten ($p=0,862$) noch bei den CT-Patienten ($p=0,382$) (s. Tabelle 29).

Tabelle 29: Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Spiegel nach Geschlecht der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- sowie der Chemotherapie (CT)-Patienten

Geschlecht p=0,862	Ri+CT-Patienten mit posttherapeutisch verfügbaren Ig-Spiegeln			
	Alle Ig normal (n=43)		mindestens 1 Ig erniedrigt (<0,95) (n=40)	
	n	%	n	%
Männlich (n=65)	34	52	31	48
Weiblich (n=18)	9	50	9	50
Geschlecht p=0,382	CT-Patienten mit posttherapeutisch verfügbaren Ig-Spiegeln			
	Alle Ig normal (n=34)		mindestens 1 Ig erniedrigt (<0,95) (n=23)	
	n	%	n	%
Männlich (n=41)	23	56	18	44
Weiblich (n=16)	11	69	5	31

Tabelle 30 zeigt das posttherapeutische Kollektiv, unterteilt durch den Altersmedian des Gesamtkollektivs ($\leq 10,4$ Jahre vs. $> 10,4$ Jahre). Zwischen diesen zwei Altersgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Anteil der Patienten mit posttherapeutisch erniedrigten Ig-Spiegeln (Ri+CT-Patienten p=0,219, CT-Patienten p=0,708, Tabelle 30).

Tabelle 30: Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Spiegel der Patienten nach Alter unterteilt durch den Altersmedian des Gesamtkollektivs

Alter p=0,219	Ri+CT-Patienten mit posttherapeutisch verfügbaren Ig-Spiegeln			
	Alle Ig normal (n=43)		mindestens 1 Ig erniedrigt (<0,95) (n=40)	
	n	%	n	%
≤10,4 Jahre, n=39	23	59%	16	41%
>10,4 Jahre, n=44	20	45%	24	55%
Alter p=0,708	CT-Patienten mit posttherapeutisch verfügbaren Ig-Spiegeln			
	Alle Ig normal (n=34)		mindestens 1 Ig erniedrigt (<0,95) (n=23)	
	n	%	n	%
≤10,4 Jahre, n=33	19	58%	14	42%
>10,4 Jahre, n=24	15	63%	9	38%

Legende: Ri+CT: Rituximab+Chemotherapie, CT: Chemotherapie

Betrachtet man das Erkrankungsstadium, zeigten 64% (4/6 Ri+CT-Patienten) der Ri+CT- Patienten im Stadium IV sowie 64% (9/14 Ri+CT-Patienten) mit einer B-ALL erniedrigte, posttherapeutische Ig-Werte. Generell nahm der Anteil an Ri+CT-Patienten mit einer HG mit dem Stadium zu (Stadium I < Stadium II < Stadium III < Stadium IV/B-ALL). Die Unterschiede im Anteil der Patienten mit HG zwischen den einzelnen Stadien waren dabei allerdings nicht signifikant (p=0,288) (s. Abbildung 18).

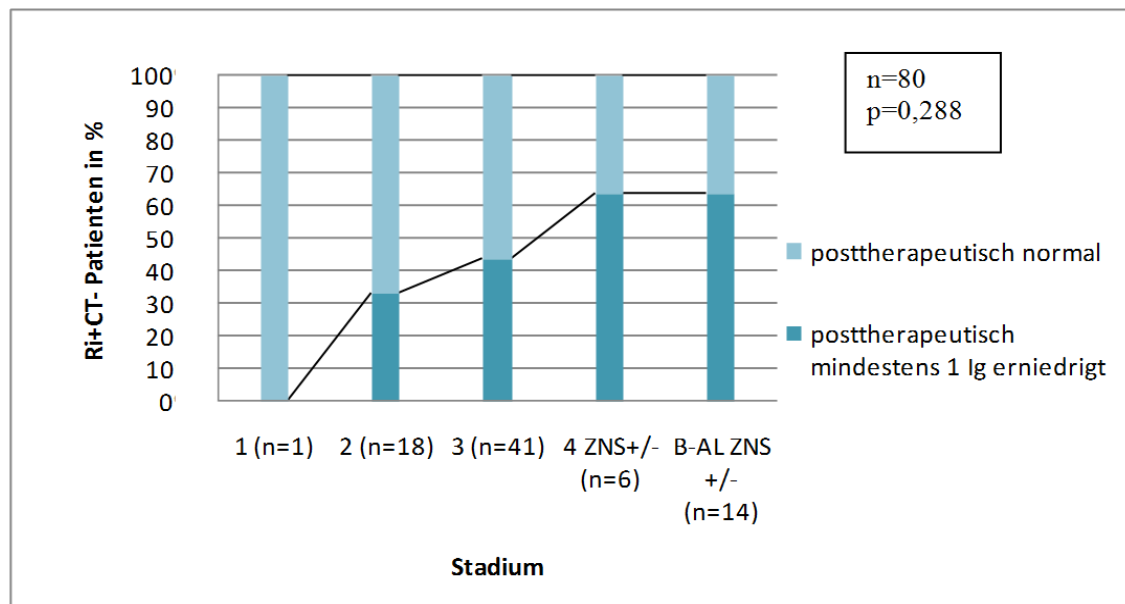


Abbildung 18: Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten nach initialem Stadium, nicht dargestellt: Stadium nicht evaluierbar, n=3, Legende: ZNS: Zentrales Nervensystem, B-AL: Akute B-Zell-Leukämie

Auch bei den CT-Patienten war diese Tendenz ersichtlich. Insgesamt 64% der CT-Patienten im Stadium IV (7/11 CT-Patienten), allerdings nur 29% (2/7 CT-Patienten) mit einer B-ALL zeigten erniedrigte, posttherapeutische Ig-Werte. Generell nahm der Anteil an CT-Patienten mit einer HG bis zum Stadium IV zu (Stadium I < Stadium II < Stadium III < Stadium IV). Die Unterschiede im Anteil der Patienten mit HG zwischen den einzelnen Stadien waren dabei ebenfalls nicht signifikant ($p=0,313$) (s. Abbildung 19).

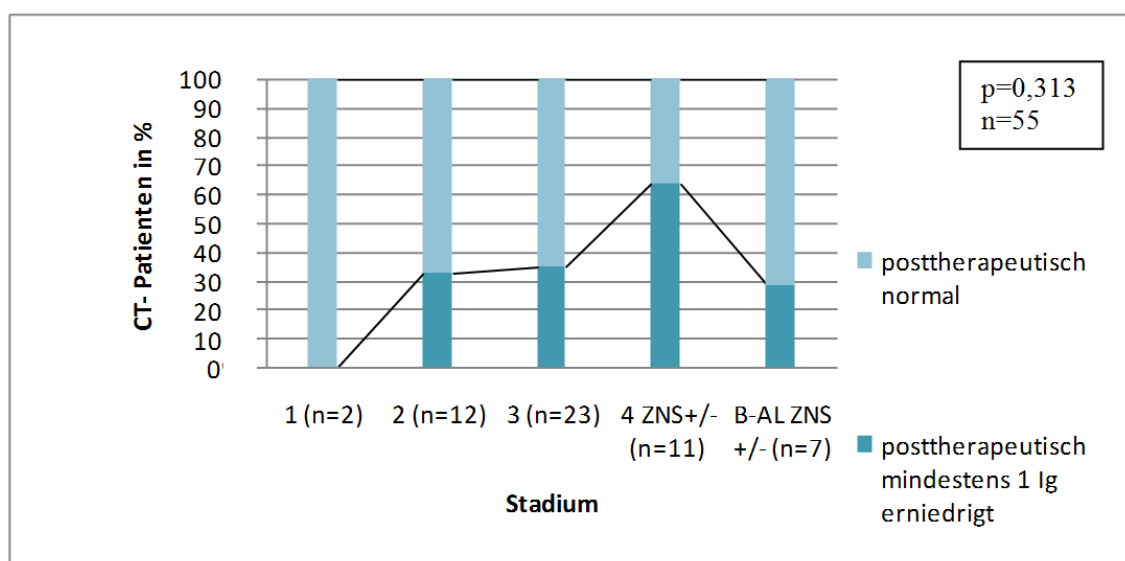


Abbildung 19: Posttherapeutische Immunglobulin-Werte der B-NHL BFM 04 Patienten nach initialem Stadium; nicht dargestellt: Stadium nicht evaluierbar, n=2

Des Weiteren wurden die posttherapeutischen Ig-Werte in Abhängigkeit von der initialen LDH betrachtet. Ri+CT-Patienten mit einer LDH ≥ 1000 U/l zeigten zwar häufiger eine posttherapeutische HG (15/25; 60%) als Patienten mit einer initialen LDH < 500 U/l (18/46, 39%), der Unterschied war jedoch nicht signifikant (s. Abbildung 20). Auch bei den CT-Patienten fanden sich keine signifikanten Unterschiede. So zeigten 44% der Patienten mit einer LDH < 500 U/l bzw. 57% (8/14) der Patienten mit einer LDH ≥ 1000 U/l eine HG (p=0,257, Abbildung 21).

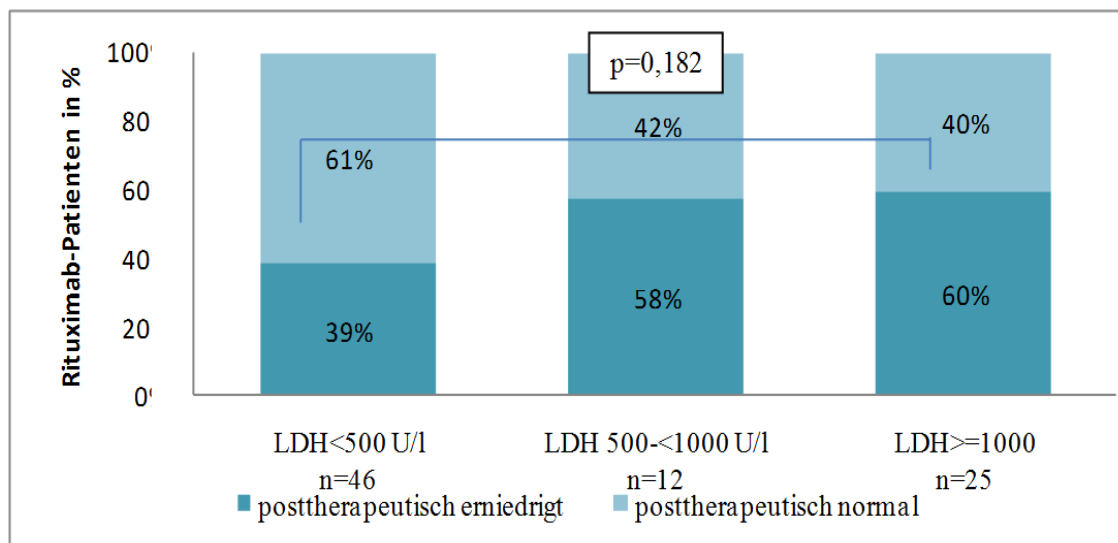


Abbildung 20: Anteil der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit mindestens einer posttherapeutisch erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Klasse bezogen auf die höchste Laktatdehydrogenase (LDH) vor Therapiebeginn

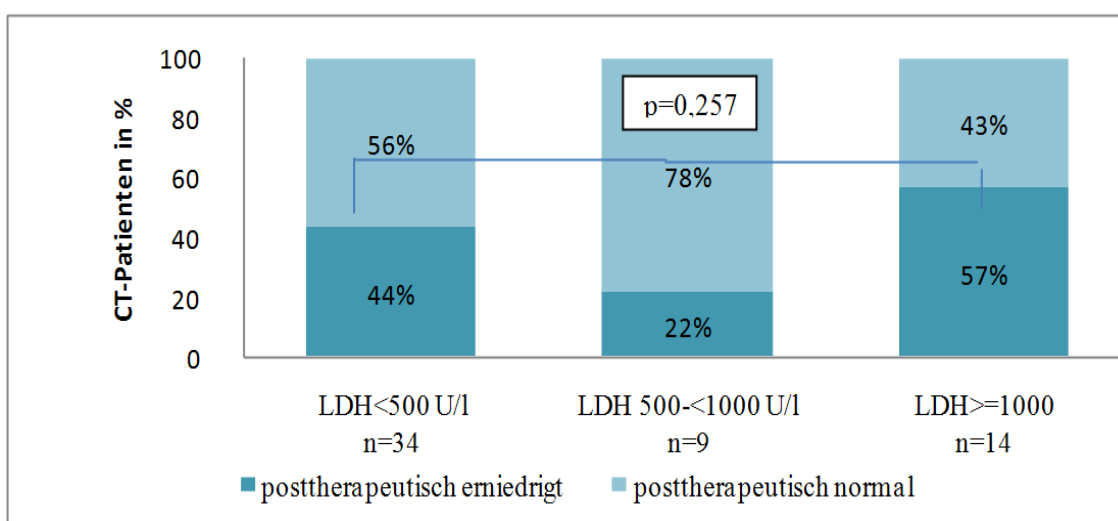


Abbildung 21: Anteil der Chemotherapie (CT)-Patienten mit mindestens einer posttherapeutisch erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Klasse bezogen auf die höchste Laktatdehydrogenase (LDH) vor Therapiebeginn

Abbildung 22 zeigt den Anteil der Ri+CT-Patienten mit posttherapeutischer HG bezogen auf die jeweilige Lymphomentität. Unter den 2 PMLBL-Patienten fand sich ein Patient mit einer HG. Insgesamt 51% (31/61) der Burkitt/B-ALL Patienten und 35% (6/17) der DLBCL-Patienten zeigten erniedrigte posttherapeutische Ig-Werte.

In den anderen histologischen Subgruppen (follikuläres Lymphom, mediastinales Grauzonen-Lymphom, B-NHL nwk, Burkitt / DD: centroblastisches DLBCL, genetisches B-NHL) fanden sich insgesamt nur 3 Patienten. Zwei von ihnen zeigten eine HG. Die Unterschiede im Anteil der HG waren zwischen den Ri+CT-Patienten mit Burkitt-Lymphom/B-ALL und der Gesamtheit der Patienten aller anderen histologischen Subgruppen nicht signifikant ($p=0,525$).

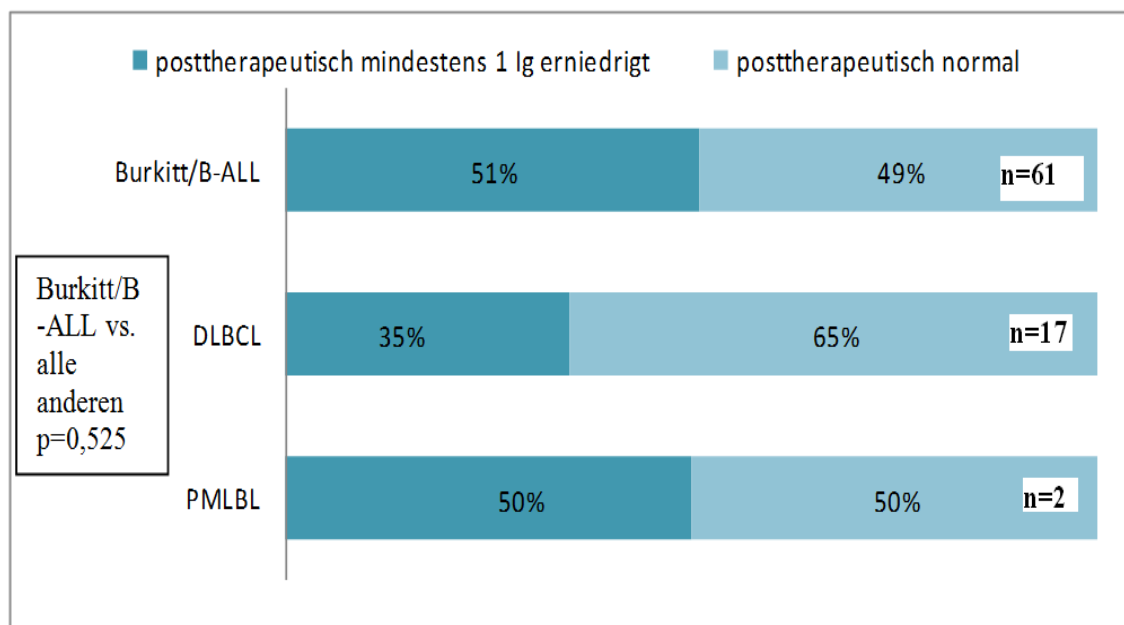


Abbildung 22: Anteil der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie, dargestellt nach Lymphomentität ($p=0,525$); graphisch nicht dargestellt: follikuläres Lymphom, mediastinales Grauzonen-Lymphom, B-NHL nicht weiter klassifizierbar, Burkitt/DD centroblastisches DLBCL, genetisches B-NHL, $n=3$

Legende: B-ALL: Akute B-Zell-Leukämie, DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, PMLBL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom, Ig: Immunglobuline, vs.: versus

Abbildung 23 zeigt den Anteil der CT-Patienten mit posttherapeutischer HG bezogen auf die jeweilige Lymphomentität. Unter den 2 PMLBL-Patienten fand sich ein Patient mit einer HG. Insgesamt 39% (13/33) der Burkitt/B-ALL Patienten und 41% (7/17) der DLBCL-Patienten zeigten erniedrigte Ig-Werte. In den anderen histologischen Subgruppen (follikuläres Lymphom, mediastinales Grauzonen-Lymphom, B-NHL nwk,

Burkitt / DD: centroblastisches DLBCL, genetisches B-NHL) fanden sich jeweils nur wenige Patienten (zusammen n=5). Zwei von ihnen zeigten eine HG. Der Unterschied im Anteil der HG war zwischen den CT-Patienten mit Burkitt/B-ALL und der Gesamtheit der Patienten aller anderen histologischen Subgruppen nicht signifikant ($p=0,954$).

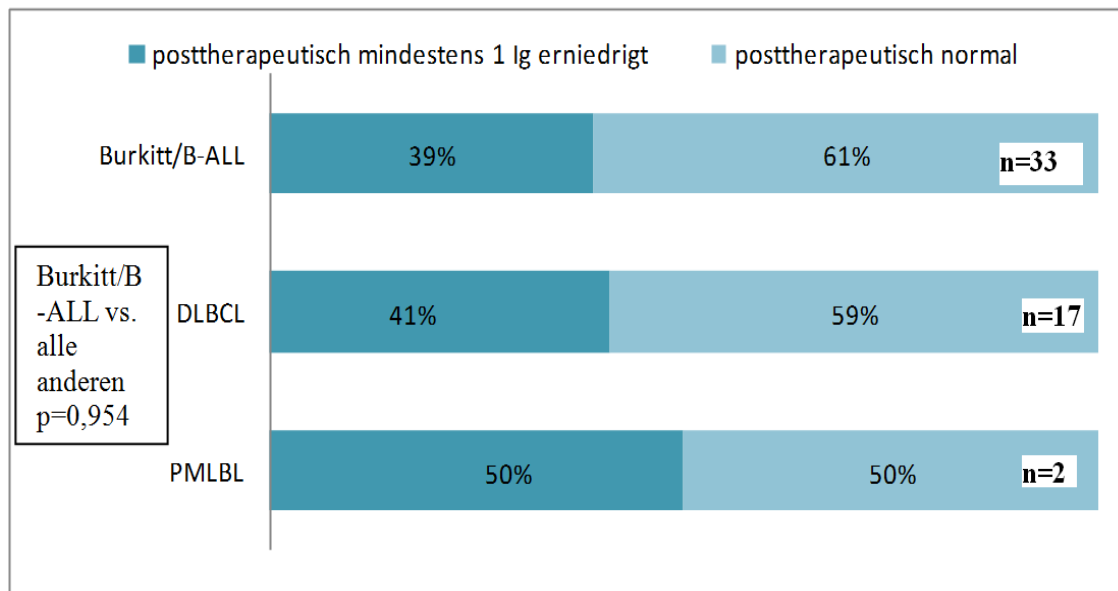


Abbildung 23: Anteil der Chemotherapie (CT)-Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie dargestellt nach Lymphomentität ($p=0,954$); graphisch nicht dargestellt n=5: follikuläres Lymphom, mediastinales Grauzonen-Lymphom, B-NHL nicht weiter klassifizierbar, Burkitt/DD centroblastisches DLBCL, genetisches B-Non-Hodgkin-Lymphom

Legende: B-ALL: Akute B-Zell-Leukämie, DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, PMLBL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom, Ig: Immunglobulin

Betrachtet man die posttherapeutischen Ig in Bezug zum Therapiezeitpunkt, nahm mit der Anzahl der Therapiekurse und somit der Intensität der Chemotherapie die Prozentzahl der Patienten mit posttherapeutischer HG zu ($p=0,042$). Während von 63 Patienten, die 4 CT-Blöcke $\pm$ Rituximab erhielten, nur 35% ($n=22$) eine posttherapeutische HG zeigten, fand sich nach 6 CT-Blöcken $\pm$ Rituximab bei 54% der Patienten ($28/52$) eine HG.

Getrennt betrachtet ergab sich nach 4 Therapiekursen eine HG für 32% ($12/38$) der Ri+CT-Patienten und 40% der CT-Patienten ($10/25$). Nach 6 Therapiekursen zeigten dagegen 61% ($17/28$) der Ri+CT-Patienten und 46% ($11/24$) der CT-Patienten eine HG (s. Abbildung 24).

Ergänzend sei angemerkt, dass nach 2 CT-Kursen nur 2 von 14 Patienten (14%; Therapiegruppe R1) eine posttherapeutische HG zeigten.

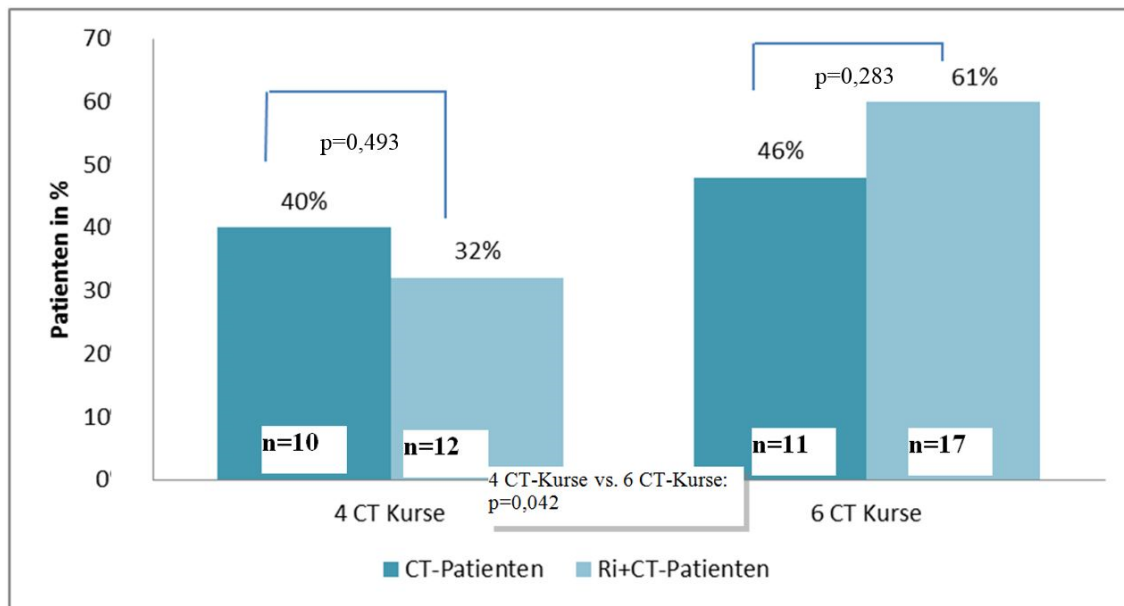


Abbildung 24: Anteil der Patienten (%) mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie (HG) nach Intensität der Chemotherapie (CT) (nicht dargestellt: 8 Patienten mit mindestens 1 erniedrigten Immunglobulin nach 5 CT Kursen (R3), 1 Patient mit HG nach Therapie im Zweig PMLBL mit LDH<500U/l, 2 Patienten nach Therapie im Zweig PMLBL und LDH >500 U/l und 2 Patienten mit HG im modifizierten Therapiearm aufgrund Immundefizienz)

Bezogen auf den modifizierten Karnofsky-Index zeigte sich bei den Ri+CT-Patienten eine Zunahme des Anteils der Patienten mit posttherapeutischer HG mit zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei Diagnosestellung. Während bei normaler, unbeeinträchtigter Aktivität (modifizierter Karnofsky-Index Grad 1) nur 25% (5/20) der Ri+CT-Patienten eine posttherapeutische HG zeigten, waren es unter den pflegebedürftigen (modifizierter Karnofsky-Index Grad 4+5) 85% (4/5). Allerdings waren diese Unterschiede nur als Tendenz ersichtlich und nicht signifikant ($p=0,051$). Patienten mit Karnofsky-Index 4 und 5 wurden aufgrund der geringen Patientenzahl zusammengefasst (s. Abbildung 25).

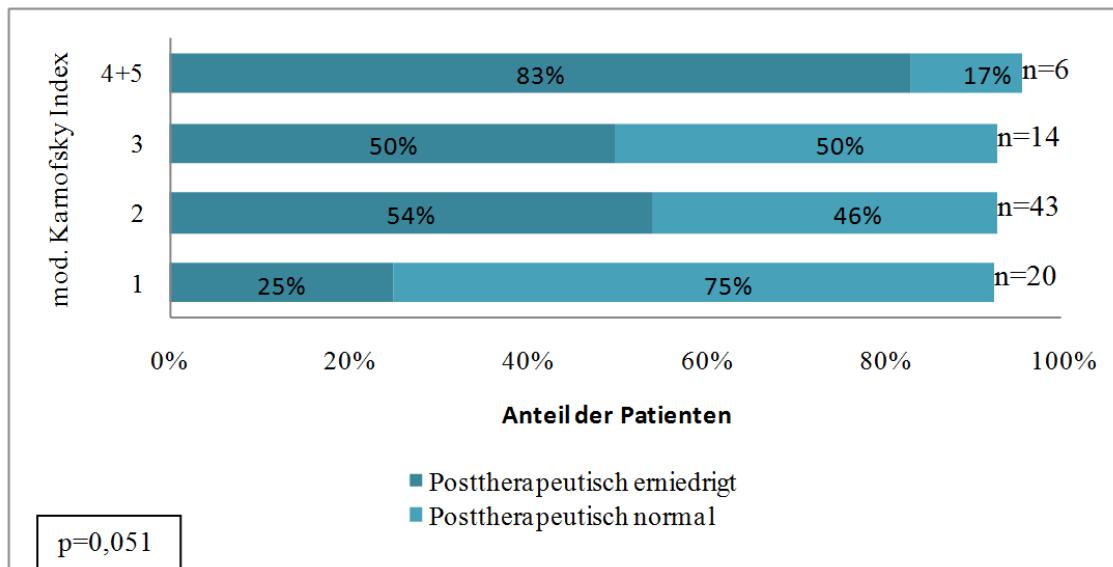


Abbildung 25: Anteil der Rituximab+Chemotherapie-Patienten (Ri+CT-Patienten) mit posttherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin-Klasse bezogen auf den initialen Allgemeinzustand (modifizierter (mod.) Karnofsky-Index)

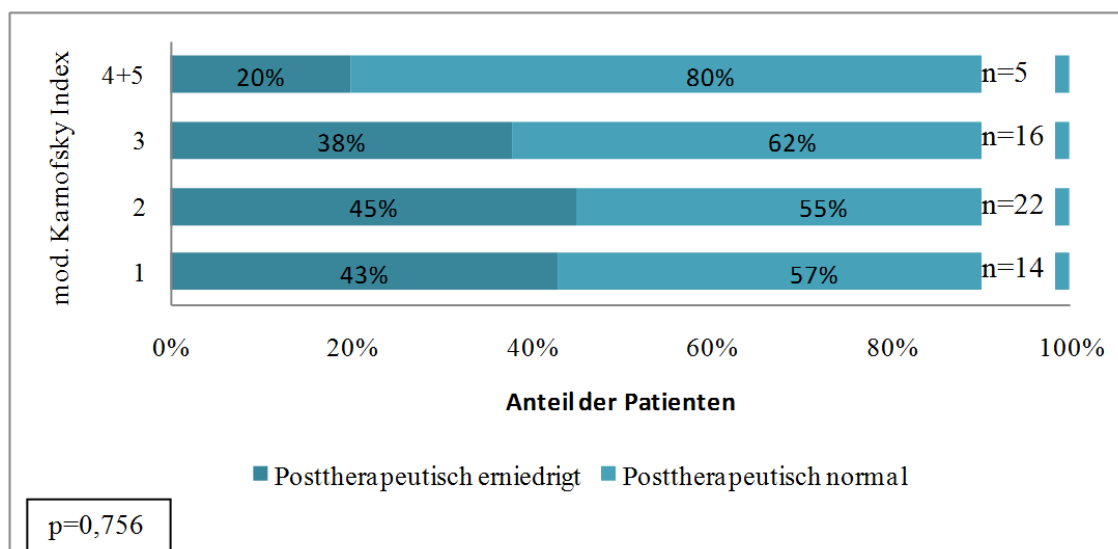


Abbildung 26: Anteil der Chemotherapie (CT)-Patienten mit posttherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin-Klasse bezogen auf den initialen Allgemeinzustand (modifizierter(mod.) Karnofsky-Index)

Bei den CT-Patienten war der Anteil der Patienten mit einer HG bezogen auf den modifizierten Karnofsky-Index in etwa gleich (p=0,756) (s. Abbildung 26).

4.3.5 Posttherapeutische Immunglobulin-Spiegel in Bezug auf den prätherapeutischen Immunglobulin-Status

Des Weiteren haben wir die posttherapeutischen Ig-Daten in Bezug auf den initialen Ig-Status (s. Tabelle 31) analysiert. Dabei zeigte sich, dass in der Therapiegruppe der CT-Patienten signifikant mehr Patienten posttherapeutisch erniedrigte Ig-Spiegel zeigten, wenn diese schon prätherapeutisch erniedrigt waren ($p=0,018$). In der Therapiegruppe der Ri+CT-Patienten konnte diese Auffälligkeit tendenziell bestätigt werden ($p=0,066$). So zeigten 72% der Ri+CT-Patienten (13/18) bzw. 67% der CT-Patienten (10/15) mit prätherapeutisch erniedrigten Ig-Werten posttherapeutisch ebenfalls erniedrigte Werte ($p=0,730$), während nur 44% (12/27) der Ri+CT-Patienten bzw. 27% (6/22) der CT-Patienten mit prätherapeutisch normalen Ig posttherapeutisch erniedrigte Werte zeigten ($p=0,215$).

Bei identischem Status der initialen Immunglobuline (prätherapeutisch erniedrigt oder normal) ergab sich kein signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit posttherapeutisch erniedrigten Werten nach Chemotherapie allein oder in Kombination mit Rituximab.

Tabelle 31: Vergleich der posttherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Daten der Rituximab+Chemotherapie- (Ri+CT)-Patienten sowie der Chemotherapie (CT)-Patienten abhängig vom prätherapeutischen Ig-Status

Ri+CT-Patienten (n=45)		CT-Patienten (n=37)	
mindestens 1 Ig prätherapeutisch erniedrigt (n=18)		mindestens 1 Ig prätherapeutisch erniedrigt (n=15)	
Posttherapeutischer Status		Posttherapeutischer Status	
normal	mindestens 1 Ig erniedrigt	normal	mindestens 1 Ig erniedrigt
5	13 (72%)	5	10 (67%)
p=0,066 Posttherapeutische Ig-Werte der Ri+CT-Patienten versus CT-Patienten mit prätherapeutisch erniedrigten Ig-Werten p=0,730			
Ig prätherapeutisch normal (n=27)		Ig prätherapeutisch normal (n=22)	
Posttherapeutischer Status		Posttherapeutischer Status	
normal	mindestens 1 Ig erniedrigt	normal	mindestens 1 Ig erniedrigt
15	12 (44%)	16	6 (27%)
p=0,018 Posttherapeutische Ig-Werte der Ri+CT-Patienten versus CT-Patienten mit prätherapeutisch normalen Ig-Werten p=0,215			

Nicht dargestellt: Ri+CT-Patienten mit posttherapeutisch vorhandenen Ig-Werten, aber prätherapeutisch nicht bestimmt n=38; CT-Patienten mit posttherapeutisch vorhandenen Ig-Werten, aber prätherapeutisch nicht bestimmt n=20

Auch die zusätzlich durchgeführte Regressionsanalyse, mit welcher der Einfluss von Rituximab auf die posttherapeutischen IgG-, IgM- und IgA-Werte untersucht wurde, zeigte keinen Einfluss der einmaligen Gabe von Rituximab (IgG: $p=0,1254$, $r^2=0,0169$, $\Sigma=0,0098$ / IgM: $p=0,5913$, $r^2=0,0022$, $\Sigma=-0,0054$ / IgA: $p=0,9170$, $r^2=0,001$, $\Sigma=-0,0079$).

4.3.6 Entwicklung der Immunglobulin-Spiegel von prä- zu posttherapeutisch

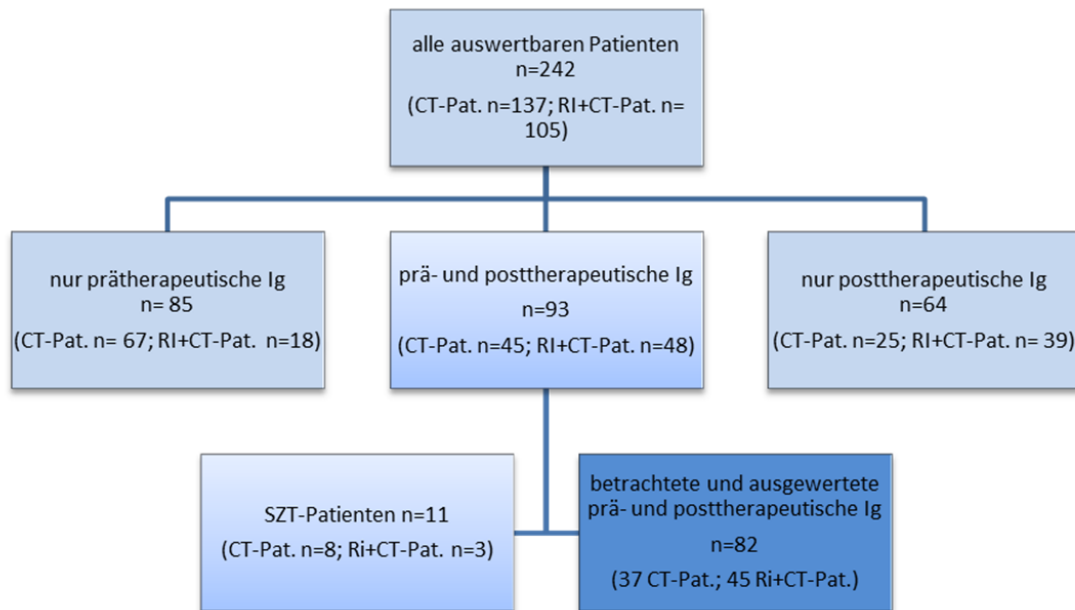


Abbildung 27: Übersicht der auswertbaren prä- und posttherapeutisch vorhandenen Immunglobulin (Ig)-Werte

Legende: SZT: Stammzelltransplantation, CT: Chemotherapie, Ri+CT: Rituximab+Chemotherapie, Pat. Patient

Von 93 Patienten (48 Ri+CT-, 45 CT- Patienten) lagen uns sowohl prä- als auch posttherapeutische Ig-Werte vor (Abbildung 27). 11 Patienten wurden im Verlauf stammzelltransplantiert und wurden daher aus der Auswertung ausgeschlossen. In Tabelle 32 sind die 82 Patienten (45 Ri+CT-Patienten und 37 CT-Patienten) mit ihrer prä- und posttherapeutischen Ig-Konstellation nachfolgend dargestellt. Es wurde analysiert, in welcher Konstellation und Kombination die Patienten prä- und posttherapeutisch erniedrigte Ig-Klassen zeigten.

Wie in Tabelle 32 ersichtlich zeigten 49 der 82 Patienten (27/45 (60%) Ri+CT-Patienten, 22/37 (59%) CT-Patienten) **prätherapeutisch normale Werte** für IgG, IgM und IgA (s. Tabelle 32, „kein Ig erniedrigt“). Posttherapeutisch (mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn) fanden sich bei 31 dieser 49 Patienten (15/27 (56%) Ri+CT-Patienten vs. 16/22 (73%) CT- Patienten.; $p=0,248$) ebenfalls normwertige Befunde. Bei den übrigen 18 Patienten (12/27 (44%) Ri+CT-, 6/22 (27%) CT –Patienten; $p=0,215$) waren die posttherapeutischen Ig erniedrigt (s. Tabelle 31 und Tabelle 32).

Tabelle 32: Prä- und posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Konstellation der 82 Patienten mit verfügbaren Werten vor und mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn

Prä- therapeutisch erniedrigte Ig	posttherapeutisch erniedrigte Ig								Σ
	alle Ig	IgG isoliert	IgM isoliert	IgA isoliert	IgG+ IgM	IgG+ IgA	IgM+ IgA	Kein Ig erniedrigt	
alle Ig			1 (1)	2 (2)	1 (1)				4 (1,3)
IgG isoliert	2 (1,1)	3 (3)			1 (1)		1 (1)	3 (2,1)	10 (7,3)
IgM isoliert			3 (2,1)						3 (2,1)
IgA isoliert				1 (1)				4 (1,2,1 ³)	5 (1,4)
IgG+IgM			1 (1)			1 (1)		3 (2,1)	5 (4,1)
IgG+IgA	1 (1)	1 (1)			1 (1)	1 (1)			4 (2,2)
IgM+IgA	1 (1)					1 (1)			2 (1,1)
kein Ig erniedrigt	4 (3,1)	4 (2,1 ¹ ,1)	3 (3)	3 (3)	1 (1)	3 (2,1)		31 (12,3 ² , 14,2 ³)	49 (27,2 2)
Σ	8 (4,4)	8 (6,2)	8 (7,1)	6 (6)	4 (3,1)	6 (5,1)	1 (1)	41 (20, 21)	82 (45,3 7)

Legende: *blau* Chemotherapie-Patienten, *rot* Rituximab+Chemotherapie-Patienten, ¹IgM posttherapeutisch nicht bestimmt, ²IgA posttherapeutisch nicht bestimmt, ³IgM+IgA posttherapeutisch nicht bestimmt

33 der 82 Patienten (18/45 (42%) RI+CT-, 15/37 (41%) CT - Patienten) zeigten bereits **prätherapeutisch erniedrigte Ig** (s. Tabelle 32: Spalten „Ig prätherapeutisch erniedrigt“). Dabei fand sich am häufigsten ein isoliert oder in Kombination erniedrigtes IgG (n=23 bzw. 14 Ri+CT-Patienten, 9 CT-Patienten) (s. Tabelle 32). Posttherapeutisch fanden sich bei 23 dieser 33 Patienten (69,7%; 13/18 Ri+CT- (72,2%), 10/15 CT (66,7%)-Patienten) ebenfalls erniedrigte Werte.

4.3.7 Auswertung der prä- und posttherapeutischen Immunglobuline nach Therapieintensität und prätherapeutischem Immunglobulin-Status

Tabelle 33 stellt die posttherapeutischen Ig-Spiegel der Ri+CT- sowie der CT-Patienten abhängig von zwei Faktoren dar: Intensität der verabreichten Chemotherapie und prätherapeutischer Ig-Status. Berücksichtigt wurden ausschließlich Patienten mit 4 oder 6 Kursen Chemotherapie, von denen prä- und posttherapeutisch Ig-Werte verfügbar waren. Bei kleinen Fallzahlen zeigten sowohl nach 4 bzw. 6 Kursen Chemotherapie allein als auch in Kombination mit Rituximab mehr Patienten eine posttherapeutische HG, wenn bereits prätherapeutisch eine Erniedrigung der Ig vorlag.

Tabelle 33: Immunglobulin (Ig)-Spiegel der Patienten mit prä- und posttherapeutisch vorhandenen Ig-Daten nach Intensität der verabreichten Chemotherapie und prätherapeutischem Ig-Status (erniedrigt/normal); nicht dargestellt: 13 Patienten (10 Ri+CT-, 3 CT-Patienten) nach 5 CT-Kursen, 2 Patienten (1 Ri+CT-, 1 CT-Patient) mit modifizierter Therapie bei Immundefizienz, 1 Patient (Ri+CT) mit PMLBL und LDH <500, 3 Patienten (1 Ri+CT-, 2 CT-Patienten) mit PMLBL und LDH >500

Ri+CT-Patienten (n=32)	prätherapeutischer Status	posttherapeutischer Status		erniedrigt in %
		normal (n)	erniedrigt* (n)	
4 CT-Kurse	normal n=16	12	4	25%
	erniedrigt* n=5	2	3	60%
6 CT-Kurse	normal n=4	1	3	75%
	erniedrigt* n=7	1	6	86%
CT-Patienten (n=31)	prätherapeutischer Status	posttherapeutischer Status		erniedrigt in %
		normal (n)	erniedrigt* (n)	
4 CT-Kurse	normal n=11	8	3	27%
	erniedrigt* n=6	3	3	50%
6 CT-Kurse	normal n=7	5	2	29%
	erniedrigt* n=7	0	7	100%

*Legende: CT: Chemotherapie, Ri+CT: Rituximab+Chemotherapie, * mindestens eine Ig-Klasse erniedrigt*

4.3.8 Vergleich der prä- und posttherapeutisch erniedrigten Immunglobulin-Klassen

Für 79 Patienten lagen uns prä- und posttherapeutische IgG-Werte vor. IgM-Spiegel vor und mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn waren von 77 Patienten verfügbar, IgA-Werte von 75 Patienten (s. Tabelle 34).

Tabelle 34: Anzahl der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- bzw. Chemotherapie (CT)-Patienten mit Immunglobulin (Ig)-Spiegeln vor und mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn

	IgG	IgM	IgA
Ri+CT-Patienten	44	44	42
CT-Patienten	35	33	33
Alle	79	77	75

4.3.8.1 Vergleich der prä- und posttherapeutischen IgG-Werte

23 der 79 Patienten (29%), von denen sowohl prä- als auch posttherapeutische IgG-Werte verfügbar waren, zeigten schon vor Therapiebeginn ein erniedrigtes IgG. 56 Patienten (71%) hatten prätherapeutisch normale Werte.

Abbildung 28 stellt für die 79 Patienten, unterteilt nach Ri+CT- und CT-Patienten sowie prätherapeutisch normalem und erniedrigtem IgG, jeweils die Höhe des prä- und posttherapeutischen IgG-Wertes gegenüber. Aufgetragen ist jeweils der Mittelwert (MW), Median und Range der IgG-Werte als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert. Bei Vorhandensein mehrerer posttherapeutischer IgG-Werte für einen Patienten wurde zunächst ein „patienteneigener“ Mittelwert gebildet.

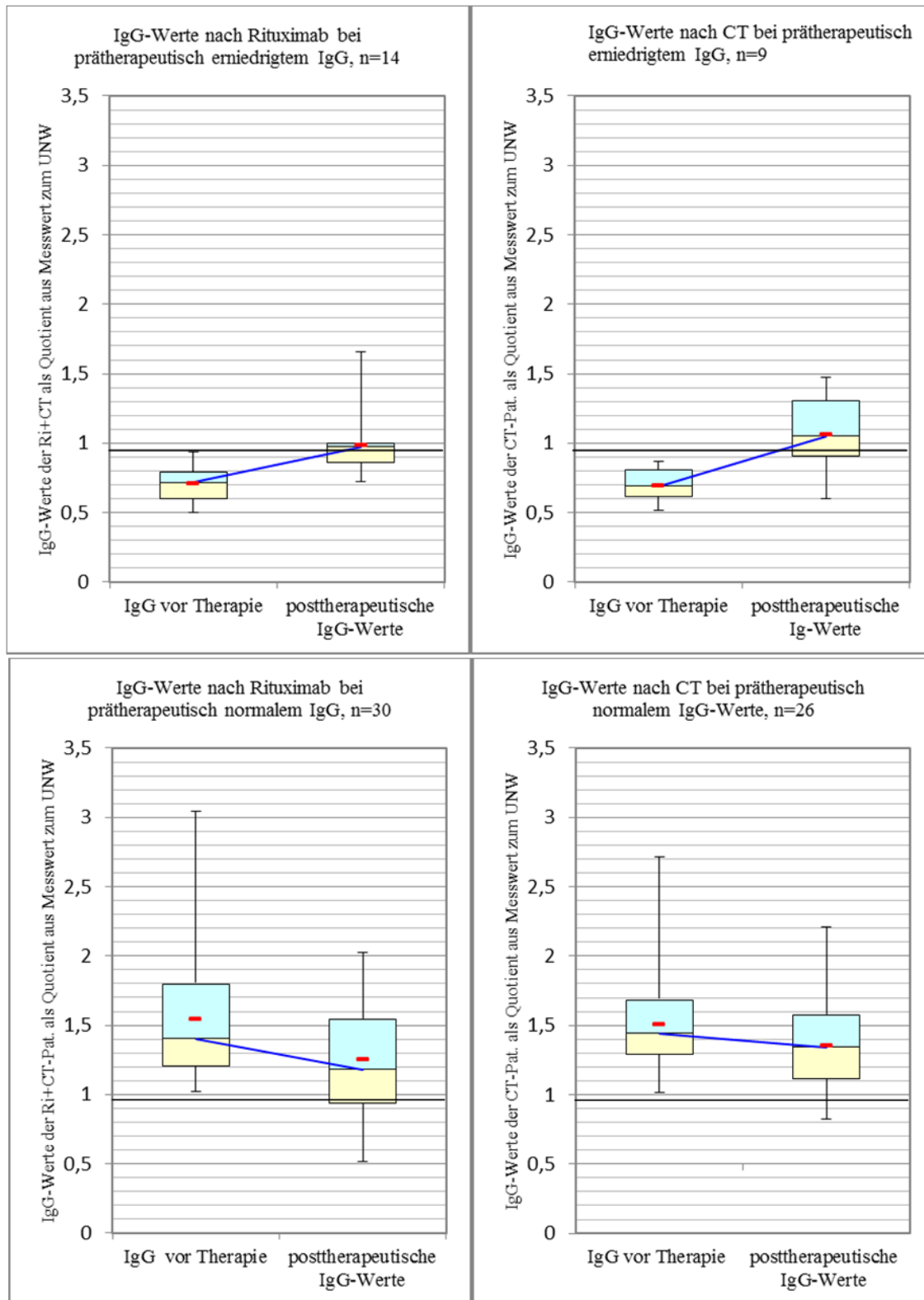


Abbildung 28: Prä- und posttherapeutisches IgG der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten bzw. der Chemotherapie (CT)-Patienten unterteilt nach prätherapeutisch normalen bzw. erniedrigten IgG-Spiegeln

Legende: „-“: Mittelwert; gelber Kasten: unteres Quartil; türkisfarbener Kasten: oberes Quartil, unterer Whiskers: Minimum; oberer Whiskers: Maximum; — Normalgrenze, UNW: unterer Altersnormwert, Pat.: Patient, Ig: Immunglobulin

Sowohl die Ri+CT-Patienten (n=14) als auch die CT-Patienten (n=9) mit **prätherapeutisch erniedrigten IgG-Werten** (Ri+CT-Patienten: MW 0,71 / Median 0,72; CT-Patienten: MW 0,69 / Median:0,69) zeigten posttherapeutisch im Mittel angestiegene, niedrignormale IgG-Werte (Ri+CT-Patienten: MW 0,98 / Median: 0,97; CT-Patienten: MW 1,06 / Median 1,05). Dabei bestand weder zwischen den prätherapeutisch erniedrigten ($p=0,772$) noch zwischen den posttherapeutischen IgG-Werten ($p=0,439$) ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Ri+CT-Patienten mit den CT-Patienten.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen mit **prätherapeutisch normalen IgG-Spiegeln** (Ri+CT-Patienten: MW 1,54 / Median 1,4, CT-Patienten: MW 1,5 / Median: 1,44) zeigten sowohl die Ri+CT-Patienten (MW 1,25 / Median 1,18) als auch die CT-Patienten (MW 1,35 / Median 1,3) posttherapeutisch gesunkene, aber normwertige IgG-Spiegel. Weder zwischen den prä- ($p=0,844$) noch den posttherapeutischen IgG-Werten ($p=0,326$) bestand ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Ri+CT-Patienten mit den CT-Patienten.

Betrachtet man nur die Gruppe der **Ri+CT-Patienten** waren die posttherapeutischen IgG-MW bei prätherapeutisch erniedrigten Werten zwar normal (MW 0,98 / Median: 0,97), aber signifikant niedriger als bei prätherapeutisch normalen Werten (MW 1,25 / Median 1,18) ($p=0,008$).

Ebenso waren die posttherapeutischen IgG-Werte der **CT-Patienten** bei prätherapeutisch erniedrigten Werten im Mittel zwar normal (MW 1,06 / Median 1,05), aber signifikant niedriger als bei prätherapeutisch normalen Spiegeln (MW 1,35 / Median 1,3; $p=0,021$).

Abbildung 29 stellt die prä- und posttherapeutischen IgG-Werte der einzelnen Patienten graphisch dar. Bei Vorhandensein mehrerer posttherapeutischer Werte >12 Monate nach Therapiebeginn für einen Patienten wurde zunächst jeweils ein „patienteneigener“ posttherapeutischer Mittelwert gebildet. Um eine Zuordnung des prätherapeutischen Wertes zum zugehörigen posttherapeutischen Wert des Patienten zu ermöglichen, wurden die beiden Werte durch einen Graphen verbunden, wenngleich es sich bei dieser Darstellung keinesfalls um eine Verlaufsgraphik handelt.

Bei den Ri+CT-Patienten fand sich ein Anstieg der IgG-Werte bei 15/44 Patienten (34%). Demgegenüber fand sich ein Absinken der IgG-Werte bei 23/44 Patienten (52%), wobei der Großteil der Werte im Normbereich blieb (14/23). Ein posttherapeutisches Absinken des IgG unter die Norm fand sich nur bei 9 der 23 Patienten. Bei 6/44 Patienten war IgG sowohl prä- als auch posttherapeutisch erniedrigt (14%).

Vergleichend fand sich bei den CT-Patienten ein Anstieg der IgG-Werte bei 15/35 Patienten (43%). Ein Absinken der IgG-Werte war bei 17/35 CT-Patienten (49%) zu verzeichnen. Auch bei den CT-Patienten blieb jedoch der Großteil dieser Werte im Normbereich. Nur bei 2 der 17 CT-Patienten sank das IgG posttherapeutisch unter die Norm. Bei 3/35 Patienten (9%) war das IgG sowohl prä- als auch posttherapeutisch erniedrigt (s. Abbildung 29).

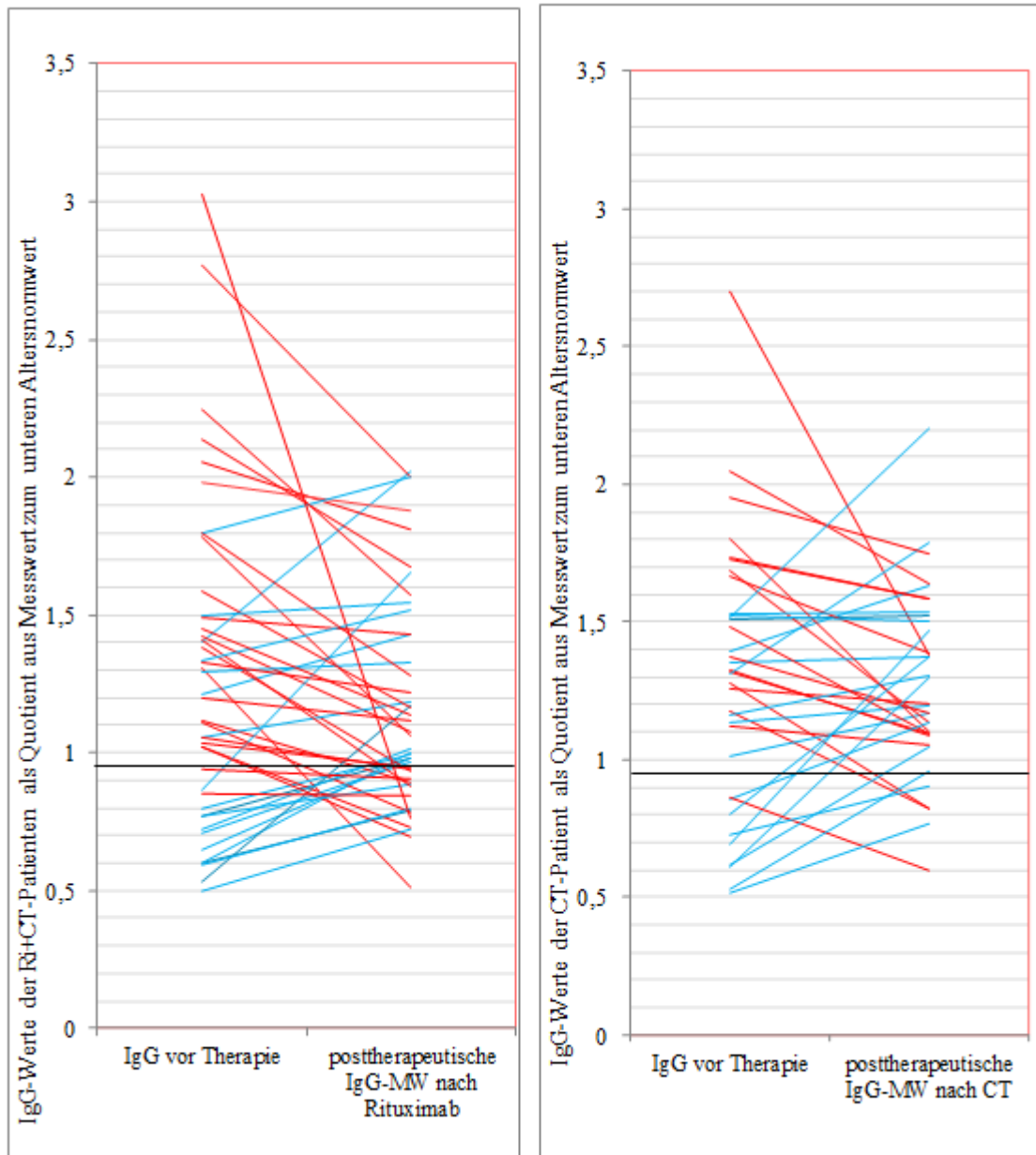


Abbildung 29: IgG-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT-) Patienten (links) sowie der Chemotherapie (CT-) Patienten (rechts) vor Therapie und mehr als 12 Monate nach Start der Therapie

Legende: — IgG-Anstieg von prä- nach posttherapeutisch, — IgG-Abfall von prä- nach posttherapeutisch, — Normgrenze, MW: Mittelwert, Ig: Immunglobuline

4.3.8.2 Vergleich der prä- und posttherapeutischen IgM-Werte

Von den 77 Patienten (44 Ri+CT-Patienten; 33 CT-Patienten) mit sowohl prä- als auch posttherapeutisch verfügbaren IgM-Werten, zeigten 14 (18%) schon vor Therapiebeginn ein erniedrigtes IgM. 63 Patienten (82%) hatten initial normale Werte.

Abbildung 30 stellt für die 77 Patienten, unterteilt nach Ri+CT- und CT-Patienten sowie prätherapeutisch normalem und erniedrigtem IgM, jeweils die Höhe des prä- und posttherapeutischen IgM-Wertes gegenüber. Aufgetragen ist jeweils der Mittelwert, Median und Range der IgM-Werte als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert. Bei Vorhandensein mehrerer posttherapeutischer IgM-Werte für einen Patienten wurde zunächst ein „patienteneigener“ MW gebildet.

Bei **prätherapeutisch erniedrigten IgM-Werten** (Ri+CT-Patienten: MW 0,62 / Median 0,65; CT-Patienten: MW 0,56 / Median: 0,51) zeigten die Ri+CT-Patienten posttherapeutisch im Mittel angestiegene, niedrignormale IgM-Werte (MW 1,07 / Median: 0,98), während sich bei den CT-Patienten im Mittel zwar ebenfalls angestiegene, aber weiterhin erniedrigte IgM-Werte (MW 0,81 / Median: 0,93) fanden. Zwischen den Werten der Ri+CT- und der CT-Patienten fand sich sowohl prä- ($p=0,414$) als auch posttherapeutisch ($p=0,573$) kein signifikanter Unterschied.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen mit **prätherapeutisch normalen IgM-Spiegeln** (Ri+CT-Patienten: MW 2,44 / Median 2,23; CT-Patient: MW 2,72 / Median: 2,5; $p=0,398$), zeigten sowohl die Ri+CT-Patienten (MW 1,57 / Median 1,39) als auch die CT-Patienten (MW 1,78 / Median 1,6) posttherapeutisch gesunkene, aber normwertige IgM-Spiegel (Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert), welche sich wiederum nicht signifikant unterschieden ($p=0,327$).

Betrachtet man nur die Gruppe der **Ri+CT-Patienten** waren die posttherapeutischen IgM-MW bei prätherapeutisch erniedrigten Werten zwar normal (MW 1,07 / Median: 0,98), aber tendenziell niedriger als bei prätherapeutisch normalen Werten (MW 1,57 / Median 1,39) ($p=0,098$).

Im Unterschied dazu fanden sich in der Gruppe der **CT-Patienten** die posttherapeutischen IgM-Werte nur bei den Patienten mit prätherapeutisch normalen IgM-Spiegeln im Normbereich (MW 1,78 / Median 1,6), während bei prätherapeutisch erniedrigten Werten auch die posttherapeutischen IgM-Spiegel im Mittel (MW 0,81 / Median: 0,93) weiterhin erniedrigt waren. Der Unterschied zwischen den posttherapeutischen IgM-Werten war dabei signifikant ($p=0,002$).

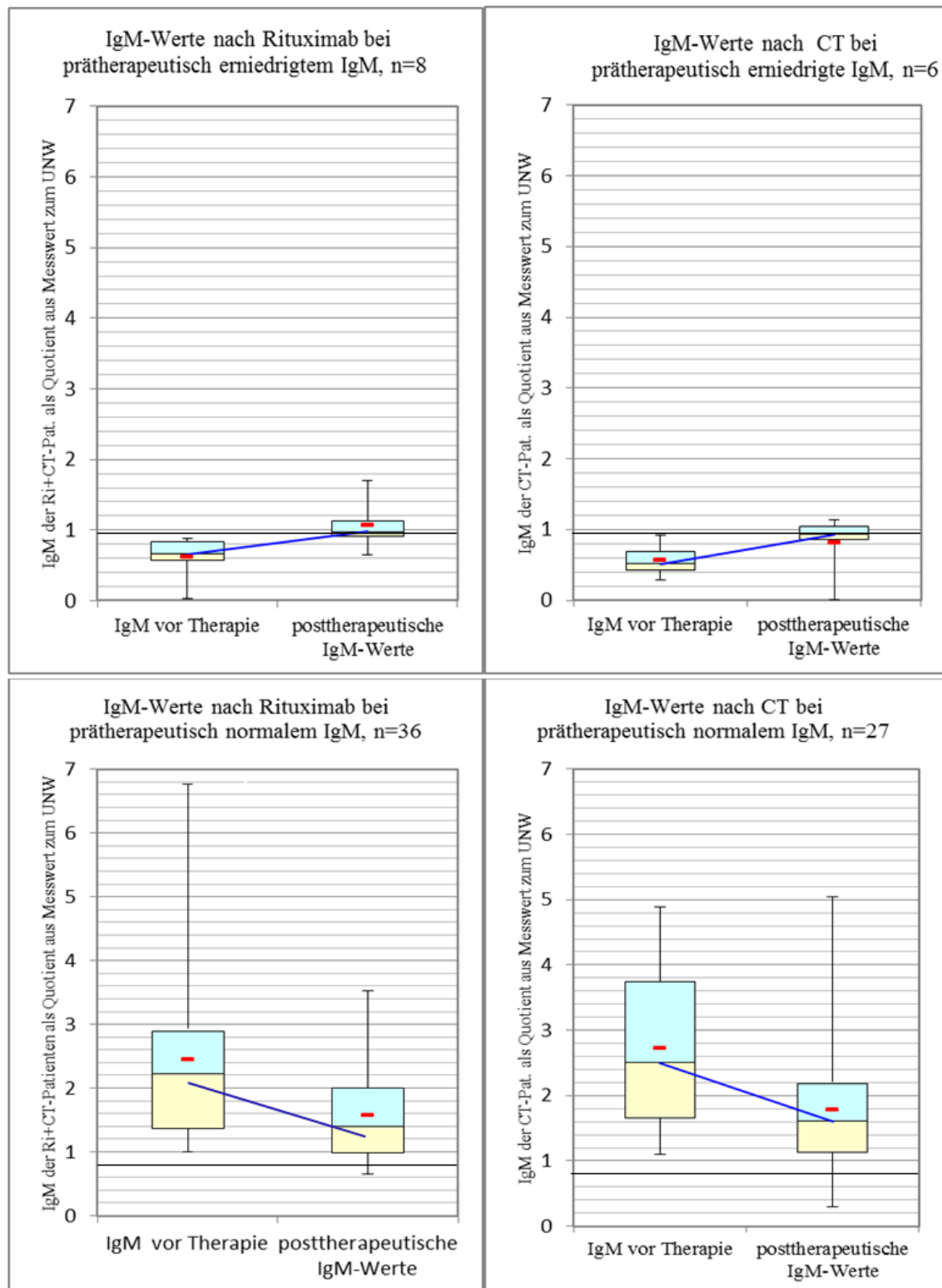


Abbildung 30: Prä- und posttherapeutisches IgM der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten bzw. der Chemotherapie (CT)-Patienten unterteilt nach prätherapeutisch normalen bzw. erniedrigten IgM-Spiegeln

Legende: „-“: Mittelwert; gelber Kasten: unteres Quartil; türkisfarbener Kasten: oberes Quartil, unterer Whiskers: Minimum; oberer Whiskers: Maximum; — : Normalgrenze, MW: Mittelwert, Pat. Patient, UNW: unterer altesspezifischer Normwert, Ig: Immunglobulin

4.3.8.3 Vergleich der prä- und posttherapeutischen IgA-Werte

Betrachtet man die Patienten mit vorhandenen prä- als auch posttherapeutischen IgA-Werten, lagen uns diese von insgesamt 75 Patienten (42 Ri+CT-Patienten; 33 CT-Patienten) vor. 14 der 75 Patienten (19%) zeigten schon vor Therapiebeginn ein erniedrigtes IgA. 61 Patienten (81 %) hatten initial normale Werte.

Abbildung 31 stellt für die 75 Patienten, unterteilt nach Ri+CT- und CT-Patienten, sowie prätherapeutisch normalem und erniedrigtem IgA, jeweils die prä- und posttherapeutischen Werte gegenüber. Aufgetragen ist jeweils Mittelwert, Median und Range der IgA-Werte als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert.

Sowohl die Ri+CT- als auch die CT-Patienten mit **prätherapeutisch erniedrigten IgA-Werten** (Ri+CT: MW 0,57 / Median 0,6; CT: MW 0,59 / Median 0,72; $p=0,91$) zeigten posttherapeutisch im Mittel angestiegene, niedrignormale IgM-Werte (Ri+CT: MW 1,01 / Median 1,04; CT: MW 1,25 / Median 1,19; $p=0,61$).

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen mit **prätherapeutisch normalen IgA-Spiegeln** (Ri+CT-Patienten: MW 2,78 / Median 2,11; CT-Patienten: MW 2,41 / Median 2,09; $p=0,941$), zeigten sowohl die Ri+CT-Patienten (MW 2,18 / Median 1,9) als auch die CT-Patienten (MW 2,39; Median 2,02) posttherapeutisch nur minimal gesunkene, normwertige IgA-Spiegel (Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert), welche sich nicht signifikant unterschieden ($p=0,808$).

Bei separater Betrachtung der **Ri+CT-Patienten** waren die posttherapeutischen IgA-MW bei prätherapeutisch erniedrigten IgA-Werten zwar normal, aber signifikant niedriger als bei prätherapeutisch normalen IgA-Werten (MW 1,01 versus 2,18; $p=0,021$). Selbiges fand sich für die **CT-Patienten**. Die posttherapeutischen IgA-Werte lagen bei prätherapeutisch erniedrigten Werten im Mittel zwar im Normalbereich, waren aber signifikant niedriger als bei prätherapeutisch normalen Spiegeln (MW 1,25 versus 2,39 bzw. Median 1,19 versus 2,02; $p=0,023$).

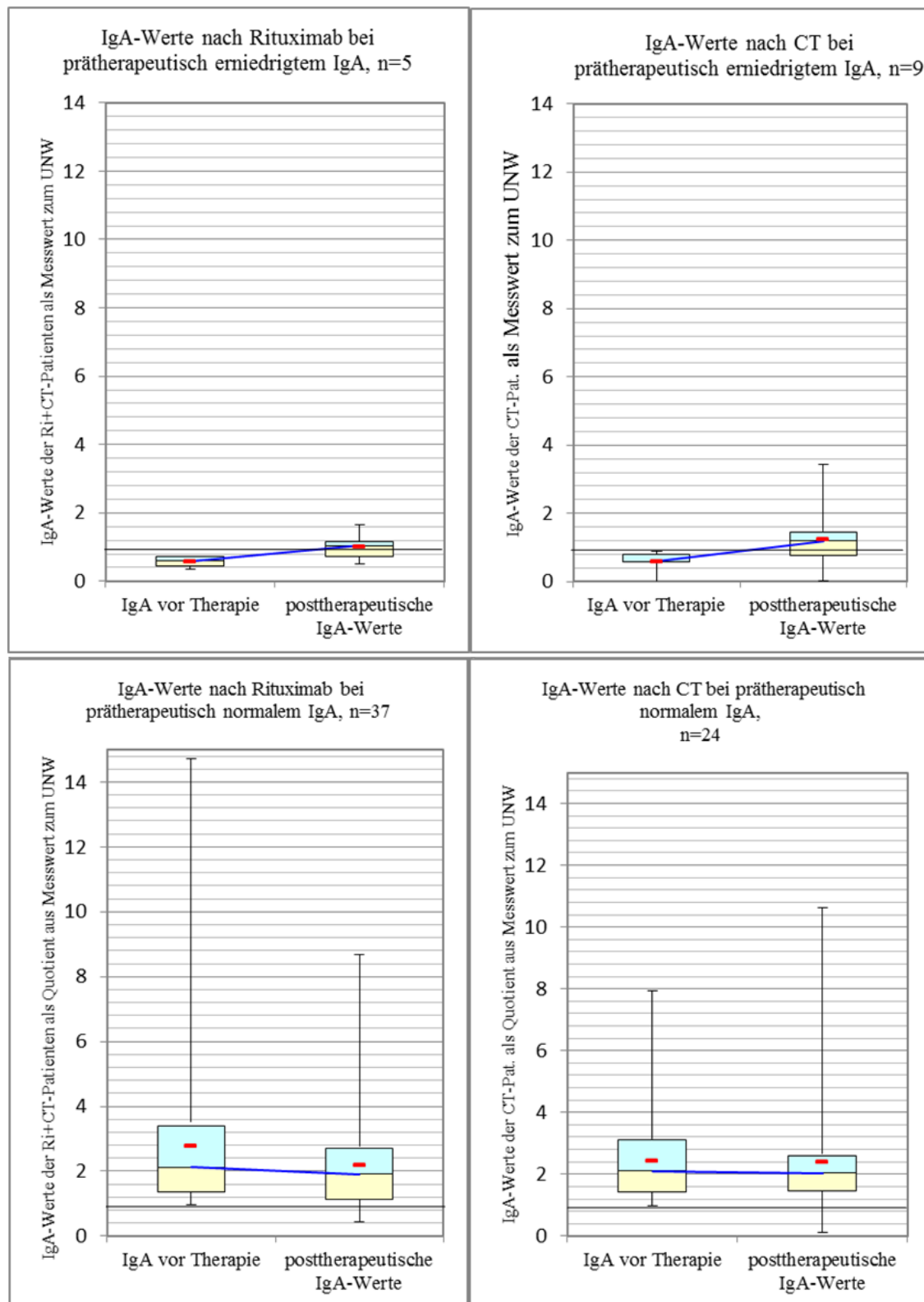


Abbildung 31: Prä- und posttherapeutisches IgA der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten bzw. der Chemotherapie (CT)-Patienten unterteilt nach prätherapeutisch normalen bzw. erniedrigten IgA-Spiegeln

Legende: „-“: Mittelwert; gelber Kasten: unteres Quartil; türkisfarbener Kasten: oberes Quartil, unterer Whiskers: Minimum; oberer Whiskers: Maximum; — Normalgrenze, Pat.: Patient, UNW: unterer altersspezifischer Normwert, Ig: Immunglobuline.

4.3.9 Betrachtung der Patienten mit Langzeit-Hypogammaglobulinämie (>36 Monate nach Therapiebeginn)

10 Patienten (7 Ri+CT-, 3 CT- Patienten) zeigten auch mehr als 36 Monate nach Therapiebeginn noch eine HG. Die Tabellen 35 und 36 geben für diese 10 Patienten zusätzliche Informationen.

So zeigten 3 von ihnen bereits vor Therapiebeginn erniedrigte Ig-Werte. Drei der 10 Patienten hatten klinisch vermehrte Infekte. Bei ihnen wurden Ig substituiert.

Tabelle 35: Übersicht der Chemotherapie (CT)-Patienten mit erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Werten mehr als 36 Monate nach Therapiebeginn

Pat.-ID.	Diagnose	Therapie-zweig	Ig prätherapeutisch	erniedrigte Ig-Klasse >36 Monate (Ig/unteren Altersnormwert)	Substitution	letzte Ig-Bestimmung und Werteverlauf	Klinik
AU1	Burkitt	R2	nicht bestimmt	IgA (0,6)	nein	41 Monate nach CT-Start: keine IgA-Normalisierung	-
E1	Burkitt	R4	nicht bestimmt	IgA (0,84)	nein	44 Monate nach CT-Start: keine IgA-Normalisierung	-
LZ1	DLBCL	R4	normal	IgG (0,64)	nein	37 Monate nach CT-Start: keine IgG-Normalisierung	-

Legende: Pat. ID: Identifikationsnummer der Patienten

Tabelle 36: Übersicht der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Werten mehr als 36 Monate nach Therapiebeginn

Pat.-ID	Diagnose	Therapie-zweig	Ig prätherapeutisch	erniedrigte Ig-Klasse >36 Monate (Ig/unteren Altersnormwert)	Substitution	letzte Ig-Bestimmung und Werteverlauf	Klinik
EF4	Burkitt	R4	IgG erniedrigt	IgM (0,88MW)	ja	43 Monate nach Ri: keine IgM-Normalisierung	Infektionen der oberen Luftwege
F7	Burkitt	R3	IgG+IgM+IgA erniedrigt	IgG (0,64MW) IgM (0,65MW) IgA (0,62MW)	ja	53 Monate nach Ri: keine Normalisierung von IgG, IgM und IgA	häufige Infekte ca. 1 Jahr nach Ri
J1	Burkitt	R4	normal	IgG (0,71MW) IgM (0,75)	ja	29 / 40 Monate nach Ri: keine Normalisierung von IgM / IgG	gehäufte respiratorische Infekte, persistierende Rhinitis
KS1	Burkitt	R2	IgG+IgA erniedrigt	IgG (0,92MW) IgA (0,77MW)	nein	80 / 67 Monate nach Ri: keine Normalisierung IgG / IgA	-
M1	Burkitt	R2	nicht bestimmt	IgM (0,53MW)	nein	38 Monate nach Ri: keine Normalisierung von IgM	-
MD2	Burkitt	R4	normal	IgG (0,76MW), IgA (0,65MW)	nein	75 Monate nach Ri: keine Normalisierung von IgG, IgA	-
WB7	Burkitt	R2	nicht bestimmt	IgM (0,82)	nein	43 Monate nach Ri: keine Normalisierung von IgM	-

Legende: Pat. ID: Identifikationsnummer der Patienten, MW: patienteneigener Mittelwert der Ig-Daten >36 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert

4.3.10 Patienten mit klinischen Symptomen eines Immunglobulin-Mangels

Von insgesamt 136 der 140 Patienten (97%) mit verfügbaren posttherapeutischen Ig-Werten lagen uns Angaben zur klinischen Situation vor. 125 Kinder waren klinisch asymptomatisch, für 11 Patienten (9%) wurden vermehrte, meist milde Infekte berichtet.

Betrachtet man nur die 63 Patienten (40 Ri+CT-, 23 CT- Patienten) mit erniedrigten posttherapeutischen Ig-Spiegeln, zeigten 10 (16%) gehäufte, meist milde Infekte (5/38 Ri+CT-Patienten (Infektlage nicht angeben bei 2 Patienten) (13%), 5/23 CT-Patienten (22%)), (s. Tabelle 37).

Tabelle 37: Patienten mit gehäuften Infekten / Symptomen eines Immundefekts und vorhandenen, posttherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Daten

posttherapeutische Ig	CT-Patienten (n=57)						Ri+CT Patienten (n=83)					
	gehäuften Infekte oder andere Symptome eines Immundefekts						gehäuften Infekte oder andere Symptome eines Immundefekts					
	k.A.		Nein		Ja		k.A.		Nein		Ja	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
normwertig	1	3	33	97	0	-	1	2	41	95	1	2
vermindert	0	-	18	78	5	22	2	5	33	82	5	13
p-Wert			p=0,009						p=0,097			

Legende: k.A.: keine Angabe, , Ig: Immunglobulin, HG: Hypogammaglobulinämie, Ri+CT: Rituximab+Chemotherapie, CT: Chemotherapie

Keiner der 34 CT-Patienten mit posttherapeutisch normwertigen Ig zeigte vermehrte Infekte (k.A. bei einem Patienten). Im Gegensatz dazu wurde für 5 der 23 CT-Patienten (22%) mit posttherapeutischer HG von einer Infektneigung berichtet. Bei vier (D9, EF2, F5, MA1) dieser Patienten bestand ein Immundefekt. Der fünfte Patient (MD4) entwickelte ausgehend von einer EBV-Infektion ein immunoproliferatives Syndrom (s. Tabelle 38).

Von den 43 Ri+CT-Patienten mit posttherapeutisch normwertigen Ig wurde für einen Patienten (HV4) (2%) eine bestehende Infektneigung berichtet (s. Tabelle 37), (k.A. bei einem Patienten). Im Gegensatz dazu bestand bei 5 der 40 Ri+CT-Patienten (13%) mit posttherapeutischer HG eine vermehrte Infektfrequenz (EF4, F7, J1, KI9, Z6) (keine Angabe bei 2 Patienten). Bei KI9 bestand zusätzlich ein Immundefekt (s. Tabelle 39).

Dennoch zeigten keinesfalls alle Patienten mit einer HG auch eine Infektneigung. So fand sich für 33/40 Ri+CT-Patienten (82%) und 18 der 23 CT-Patienten (78%) mit posttherapeutischer HG kein klinisches Korrelat der HG.

Tabelle 38: Chemotherapie (CT)-Patienten mit gehäuften Infekten, Immundefekten sowie substituierte CT-Patienten

CT-Patienten	Therapie-zweig	Prätherapeutisch erniedrigte Ig-Klasse	Posttherapeutisch erniedrigte Ig-Klasse*	Infekte / Immundefekt	IgG-Substitution	Letztes Follow up (Monate nach CT-Start)
D9	R2	IgG	IgM, IgA	Louis-Bar-Syndrom (prätherapeutisch bekannt)	regelmäßig (alle 4 Wochen)	14,9
EF 2	R4	IgG	alle	rezidivierende Infekte, Purtilo-Syndrom (prätherapeutisch <u>nicht</u> bekannt)	regelmäßig (ab 14 Monate nach CT-Start: alle 4 Wochen)	16,9
F5	R2	normal	alle	Morbus Bruton (prätherapeutisch bekannt)	temporär (8, 9, 13, 15, 26, ,27 Monate nach CT-Start)	28,1
MA 1	mod.	IgG	alle	Louis-Bar-Syndrom (prätherapeutisch bekannt)	regelmäßig (ab 6 Monate nach CT-Start)	22,4
MD 4	R4	n.b.	IgM, IgA	Immunoproliferatives Syndrom / EBV	nein	30,5

*Legende; * Wert bei mindestens einer Messung >12 Monate nach Rituximab erniedrigt, mod.: modifiziert, EBV: Epstein-Barr Virus, n.b.: nicht bestimmt, Ig: Immunglobulin*

Tabelle 39: Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit gehäuften Infekten / Immundefekten

Ri+ CT- Patienten	Therapie- zweig	Prätherapeutisch erniedrigte Ig- Klasse	Postthera- peutisch erniedrigte Ig- Klasse*	Infekte / Immundefekt	IgG-Substitution	Letztes Follow up (Monate nach Ri)	Ig- Erniedrigung >36 Monate
EF4	R4	IgG	IgM, IgG	häufige Infekte der oberen Luftwege	temporär (7, 8, 12, 16, 24 Monate nach Ri)	43,7	ja
F7	R3	alle	alle	gehäuften Infekte ca. 1 Jahr nach Ri	temporär (7, 9, 13, 17, 23, 26 Monate nach Ri)	53	nein
J1	R4	normal	IgM, IgA	respiratorische Infekte, persistierende Rhinitis	1x (19 Monate nach Ri)	40,7	nein
K19	R4	IgG	IgG	Louis-Bar-Syndrom (prätherapeutisch bekannt)	2x (3, 5 Monate nach Ri)	28,2	k.A.
Z6	R3	n.b.	alle	rezidivierende Streptokokken-Angina	1x (4 Monate nach Ri)	15	k.A.
HV4	R4	n.b.	keine	rezidivierende Bronchitiden	Nein	22,7	k.A.

Legende: * Wert bei mindestens einer Messung >12 Monate nach Rituximab (Ri) erniedrigt, k.A.: keine Angabe, n.b.: nicht bestimmt, Ig: Immunglobulin, ca.: circa

Tabelle 40 zeigt die klinische Situation der Ri+CT- bzw. CT-Patienten mit der/den posttherapeutisch jeweils erniedrigten Ig-Klasse(n). Es zeigten 50% der Ri+CT-Patienten bzw. der CT-Patienten mit einer Erniedrigung aller 3 Ig-Klassen vermehrte Infekte, während die isolierte Erniedrigung einer einzelnen Ig-Klasse sich klinisch nur selten auswirken schien (Infektneigung nur bei 1/37 Patienten (3%) mit Erniedrigung nur einer Ig-Klasse versus 5/10 Patienten (50%) mit Erniedrigung aller 3 Ig-Klassen: $p < 0,001$).

Dabei machte es keinen Unterschied, ob die Patienten nur Chemotherapie oder zusätzlich Rituximab erhalten hatten.

Tabelle 40: Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie nach Infektneigung und verminderter Immunglobulin (Ig)-Klasse

posttherapeutisch erniedrigte Ig-Klasse	Anzahl - Patienten	Infektneigung		
		nein	ja	k.A.
IgG <u>und</u> IgM <u>und</u> IgA	10	5	5	-
IgA <u>oder</u> IgG <u>oder</u> IgM isoliert	37	35	1	1
IgM + IgA	2	-	2	-
IgG + IgA	8	8	-	-
IgG + IgM	6	3	2	1

Legende: k.A.: keine Angabe

4.3.11 Immunglobulin-Substitution

50 der 63 Patienten mit posttherapeutischer HG (33/40 Ri+CT-Patienten (83%) und 17/23 CT- Patienten (74%)) erhielten zu keiner Zeit eine Ig-Substitution. Bei 10 der 63 Patienten (6/40 Ri+CT- (15%), 4/23 CT- Patienten (17%)) wurden Ig substituiert (k.A. für 1/40 Ri+CT-Patienten, 2/23 CT-Patienten). Die Anzahl der Substitutionen reichte dabei von einer einmaligen Gabe bis hin zur regelmäßigen Ig-Gabe über mehrere Monate. Einzelheiten hierzu sind in Tabelle 38 und 41 aufgeführt. Fünf der 10 substituierten Patienten wiesen gleichzeitig zu ihrem B-NHL einen Immundefekt auf.

Tabelle 41: Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit Immunglobulin (Ig)-Substitution

Ri+ CT-Patienten	Therapie- zweig	Prätherapeutisch erniedrigte Ig- Klasse	Posttherapeutisch erniedrigte Ig- Klasse*	Infekte / Immundefekt	IgG-Substitution	Letztes Follow up (Monate nach Ri)	Ig- Erniedrigung >36 Monate
EF4	R4	IgG	IgM, IgG	häufige Infekte der oberen Luftwege	temporär (7, 8, 12, 16, 24 Monate nach Ri)	43,7	ja
F7	R3	alle	alle	gehäufte Infekte ca. 1 Jahr nach Ri	temporär (7, 9, 13, 17, 23, 26 Monate nach Ri)	53	nein
J1	R4	normal	IgM, IgA	respiratorische Infekte, persistierende Rhinitis	1x (19 Monate nach Ri)	40,7	nein
KI9	R4	IgG	IgG	Louis-Bar-Syndrom (prätherapeutisch bekannt)	2x (3, 5 Monate nach Ri)	28,2	k.A.
Z6	R3	k.A..	alle	rezidivierende Streptokokken-Angina	1x (4 Monate nach Ri)	15	k.A.
ER3	R4	alle	IgM	keine	1x (0,5 Monate nach Ri)	18,8	k.A.

Legende: k.A. : keine Angabe, * Wert bei mindestens einer Messung >12 Monate nach Rituximab (Ri) erniedrigt

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Klärung der Frage, ob eine Einzeldosis Rituximab (375 mg/m^2) einen Ig-Mangel bedingt bzw. die immunsuppressive Wirkung der B-NHL BFM-Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell-Lymphom verstärkt. Zum Vergleich der Auswertungsergebnisse des Toxizitäts- und Spätfolgenmonitorings der B-NHL BFM Rituximab-Studie mussten die posttherapeutischen Daten der B-NHL BFM 04 Studien sowie die prätherapeutischen Ig-Daten herangezogen werden. Dabei war nicht nur zu analysieren, ob Rituximab als ursächlich für diese Störung der humoralen Immunität angesehen werden muss, sondern auch ob und inwieweit sich die Chemotherapie auf die Ig auswirkt und inwiefern dieser Beobachtung eine klinische Bedeutung hinsichtlich Infektneigung und Substitutionsbedarf/-verhalten zukommt. Eine diesbezügliche Literatursuche führte zwar zu Studien zur Infekt- und Immunlage von Erwachsenen nach Chemotherapie und / oder Rituximab (Davis et al. 1999; Kimby 2005; Edwards et al. 2004; Hirayama et al. 2009; Ellison-Loschmann et al. 2007; Ghielmini et al. 2004; Motta et al. 2010; Nishio et al. 2006; Coiffier et al. 2002; Andersen et al. 1985; Cooper et al. 2004; Planinc-Peraica et al. 2010; Chaiwatanatorn et al. 2003), jedoch existieren keinerlei Daten zu den Ig-Spiegeln pädiatrischer Patienten nach einer Zytostatika-Therapie in Kombination mit Rituximab.

5.1 Diskussion der verwendeten Methodik

Beide Therapiegruppen, Patienten nach Rituximab-Window Gabe und Chemotherapie sowie die Patienten nach Chemotherapie allein, waren vergleichbar in Bezug auf Geschlecht, Alter, initiale LDH und Stadium. Lediglich der Risiko- und Therapiezeitpunkt sowie der initiale Karnofsky Index waren - bedingt durch die Einschlusskriterien der B-NHL BFM Rituximab-Studie - zwischen den Ri+CT- und den CT-Patienten signifikant unterschiedlich verteilt. Durch Ausschluss der R1-Patienten von den vergleichenden Analysen konnte der Bias reduziert werden.

Durch Erfassung der alters- und laborspezifischen Normwerte und Bildung des Quotienten aus Messwert zum unteren Altersnormwert wurde eine Vergleichbarkeit der Ig-Konzentrationen erreicht. Um die Auswirkungen der Chemotherapie mit und ohne Rituximab korrekt beurteilen zu können, wurden die Ig-Werte unter Substitution nicht

berücksichtigt. Allerdings mussten keine Patienten dafür ausgeschlossen werden, da wir von allen Patienten auch Werte hatten, welche nicht unter Substitution gemessen wurden.

Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden, wurden im Weiteren die Ig-Spiegel der im Verlauf autolog bzw. allogenen stammzelltransplantierten Patienten in die posttherapeutische Analyse der Ri+CT- versus CT-Patienten nicht eingeschlossen (mögliche Beeinflussung der Ig-Spiegel durch die Intensität der Therapie, notwendige Immunsuppressiva, zusätzliche Rituximab-Gaben oder bei allogener Stammzelltransplantation körperfremde Stammzellen). Somit konnte im Vergleich der CT- und der Ri+CT-Patienten der Effekt einer Einzelgabe Rituximab methodisch gut erfasst werden.

Patienten mit einem Immundefekt wurden in der vorliegenden Arbeit mit in die prätherapeutische Auswertung eingeschlossen, da durch die Herausnahme dieser Patienten ebenfalls ein Bias entstanden wäre. Das Patientenkollektiv wurde nicht systematisch untersucht, ob ein Immundefekt vorlag. Daher waren weitere Patienten mit prätherapeutisch vorhandenem, aber nicht erkannten Immundefekt nicht auszuschließen und der wahre Anteil an Patienten mit Immundefekt vor Therapie war unbekannt.

Wir fokussierten unsere Datenanalyse auf die Zeit mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn. Für die deskriptive Statistik wurden zum einen alle >12 Monate nach Therapiebeginn erfassten Ig-Werte (ohne zeitliche Begrenzung), zum anderen nur die im Zeitraum >12-36 Monate nach Therapiebeginn erfassten Ig-Spiegel berücksichtigt. Zwischen beiden Varianten zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Daher wurde trotz der größeren Streubreite der Ig-Messwerte im posttherapeutischen Kapitel die posttherapeutischen Ig-Werte >12 Monate ausgewertet.

Die Schwachpunkte der Auswertung gründen in der unvollständigen Erfassung der prä- und posttherapeutischen Ig-Spiegel aller Patienten und in der Schwankung der posttherapeutischen Messzeitpunkte. Auch fehlte bei vielen Patienten die prätherapeutische Ig-Bestimmung, da eine solche bislang offenbar nicht an allen Zentren in der Diagnostik vor Therapiebeginn etabliert ist und im Ersterhebungsbogen zwar der klinische Immunstatus nicht aber die Höhe der Ig-Werte erhoben wurde.

5.2 Initialer Immunglobulin-Status

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass 1/3 der Patienten mit reifem B-NHL bereits vor Therapiebeginn eine Erniedrigung mindestens einer Ig-Klasse aufwies. Am häufigsten fand sich eine Erniedrigung von IgG.

In der Literatur finden sich prätherapeutische Ig-Daten vor allem für Kinder mit einer ALL. Die meisten Autoren (Kiran und Gross 1969; Ragab et al. 1970; Hitzig et al. 1976) berichteten über prätherapeutisch normale Ig-Konzentrationen. Chandra et al. fanden hingegen signifikant niedrigere IgG-Mittelwertkonzentrationen vor Therapie in 29 Kindern mit ALL entgegen der Kontrollgruppe (n=29; Chandra et al., 1972). Khalifa et al. berichteten über signifikant niedrigere IgG-, IgM- und IgA-Mittelwertkonzentrationen bei 83 Patienten mit ALL (Alter: 7 Monate bis 16 Jahre) entgegen der Kontrollgruppe gleichen Alters und gleicher Größe, während von 37 Kindern mit AML oder atypischer Leukämie nur zwei initial niedrige Ig-Konzentrationen zeigten (Khalifa et al. 1974). McKelvey und Carbone beschrieben prätherapeutisch ausschließlich erniedrigte IgA-Mittelwertkonzentrationen der 34 von Ihnen untersuchten Kinder mit ALL (McKevley und Carbone, 1965). Gooch und Fernbach fanden nur bei einem von 19 ALL-Patienten eine Erniedrigung der Ig-Klassen (Gooch und Fernbach 1971).

Für Erwachsene mit B-NHL beschrieben Biggar et al. (Biggar et al. 2009) ähnliche Ergebnisse wie jene, welche wir für die pädiatrischen B-NHL-Patienten erheben konnten. So fanden sie bei 30% der Patienten prätherapeutisch mindestens eine erniedrigte Ig-Klasse sowie einen niedrigeren Median der Gesamt-Ig- sowie der IgG-Konzentrationen (Biggar et al. 2009). Grulich et al. (Grulich et al. 2007) und Melbye et al. (Melbye et al. 2007) beschrieben dagegen für erwachsene NHL-Patienten eine Erniedrigung aller Ig-Klassen, während Ellison-Loschmann et al. für Erwachsene mit neudiagnostiziertem Lymphom (n=467) signifikant niedrigere totale IgA und IgM Werte gegenüber der Kontrollgruppe (n= 544) angaben (Ellison-Loschmann et al. 2007). Gribben et al. berichteten über erniedrigte IgG-Werte bei erwachsenen ALL-Patienten (Gribben et al. 1997).

In unserer Analyse war der Anteil an Patienten mit initialer HG hinsichtlich Geschlecht und Alter nicht signifikant unterschiedlich.

Allerdings war der Anteil an Patienten mit HG je nach Lymphomentität signifikant verschieden: So zeigte sich unter den Patienten mit einer B-ALL/Burkitt-Lymphom der größte Anteil an Patienten mit einer HG, allerdings zeigten diese Patienten auch weitaus häufiger eine leukämische Form der Erkrankung bzw. ein Stadium IV als DLBCL- oder PMLBL-Patienten.

Wir konnten in der vorliegenden Studie eine signifikante Zunahme des Anteils an Patienten mit prätherapeutisch erniedrigten Ig mit Anstieg des Tumorstadiums (18% im Stadium 2 versus 48% bei B-ALL), der initialen LDH (21% bei LDH <500 U/l versus 60% bei LDH >1000 U/l) sowie des Therapiezweiges (20% in R2 versus 45% in R4) zeigen. Anzumerken ist dabei, dass sich diese Faktoren definitionsgemäß bedingen. Je höher LDH und initiales Stadium, desto höher ist die Therapiegruppe.

Diese Beobachtungen führten zu der Frage, ob die erniedrigten Ig im Rahmen einer vorbestehenden, bisher nicht klinisch manifest gewordenen und somit nicht diagnostizierten Immundefizienz zu sehen sind oder ob die Lymphomzellen die Ig-Produktion über eine B-Zell-Suppression beeinflussen und die erniedrigten Ig somit als Konsequenz des sich entwickelnden Lymphoms interpretiert werden müssen.

Die Korrelation der prätherapeutisch erniedrigten Ig mit dem Stadium des Lymphoms sowie der initialen LDH als Marker der Tumorlast legen eine zumindest teilweise durch das Lymphom bedingte Erniedrigung der Ig nahe. So war der höchste Anteil von Patienten mit einer prätherapeutisch bestehenden HG bei Patienten mit leukämischer Generalisation eines Burkitt-Lymphoms zu finden, jenen also bei denen das Lymphom am weitesten fortgeschritten war.

Biggar et al. (Biggar et al. 2009) und Ellison-Loschmann et al. (Ellison-Loschmann et al. 2007) konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Ig-Status bei erwachsenen Lymphom-Patienten und der Ausbreitung der Erkrankung aufzeigen.

Lymphombedingte Veränderungen der zellulären und/oder humoralen Immunität Erwachsener werden in der Literatur mehrfach beschrieben (Biggar et al. 2009; Ellison-Loschmann et al. 2007; Broder et al. 1978). Broder et al. postulierten bei Patienten mit T-Zell-Leukämie und initialer Hypogammaglobulinämie eine Suppression der Ig-Synthese durch die leukämischen Blasten um 85 bis 100 % (Broder et al. 1978). Biggar

et al. nahmen eine Störung der Ig-Produktion durch die malignen B-Zellen an. Sie vermuteten, dass die Ig-Produktion durch CD80, welches bei B-NHL-Patienten möglicherweise im Rahmen der B-Zell-Lyse freigesetzt wird, zu einer Downregulation der Ig-Synthese führt (Biggar et al. 2009). Eine CD80-vermittelte Hemmung der Ig-Produktion wurde auch von Suvas et al. beschrieben (Suvas et al. 2002). Mackall et al. fanden bei einer Immunstatus-Analyse vor und nach Chemotherapie bei 10 Kindern und jungen Erwachsenen mit NHL (n=4), Sarkom (n=5) und Hirntumoren (n=1) eine Depletion der initialen B-Zell-Zahl (Mackall et al. 1994).

Andererseits ist eine angeborene Immundefizienz als Risikofaktor für Non-Hodgkin-Lymphome bekannt (Filipovich et al. 1992). Ehl et al. postulierten, dass angeborene Antikörper-Mangelsyndrome zum einen häufiger vorkommen als bisher angenommen, zum anderen der Range der Diagnosezeitpunkte eines Immundefektes größer sei als bislang vermutet. So berichteten die Autoren, dass sich angeborene B-Zell-Störungen teilweise erst im Erwachsenenalter manifestieren (Ehl et al. 2008). Des Weiteren werde die Diagnose eines Immundefektes oft mit Verzögerung gestellt. Auch Gathmann et al. (Gathmann et al. 2012) beschrieben, dass 27,9% der angeborenen Immundefekte erst nach dem 16. Lebensjahr diagnostiziert werden. Somit wäre durchaus denkbar, dass die Ig bei unseren Patienten erstmals im Rahmen der Diagnosestellung des Lymphoms gemessen wurden und ein etwaig bestehender Immundefekt bis dahin nicht diagnostiziert wurde.

Parallel dazu fanden Hanson et. al. bei erwachsenen Patienten mit Haarzellleukämie eine initiale Erhöhung der Ig, bei CLL-Patienten dagegen eine initiale Erniedrigung (Hansen et al. 1994).

Größere Patientenkollektive, umfangreichere Daten und eine langfristige Nachbeobachtung der Patienten sind nötig, um die Frage nach den Ursachen der prätherapeutischen Ig-Erniedrigung beantworten zu können; vor allem, um eine ursächlich vorbestehende Immundefizienz von einer lymphombedingten prätherapeutischen HG abzugrenzen.

5.3 Posttherapeutischer Immunglobulin-Status

Ein wichtiges Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich der posttherapeutischen Ig-Spiegel der Patienten mit alleiniger B-NHL BFM 04 Chemotherapie mit denen der Patienten, die zusätzlich vor Beginn der B-NHL BFM 04 Chemotherapie eine Einzelgabe Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m² erhalten hatten.

Nach kombinierter Rituximab- und Chemotherapie existieren unseres Wissens nach bei Kindern und Jugendlichen mit NHL bislang keinerlei Daten zu den Immunglobulin-Spiegeln.

Der Verdacht, Rituximab könne in Kombination mit der B-NHL BFM Chemotherapie in einer stärkeren Erniedrigung der Ig resultieren, konnte durch unsere Daten nicht bestätigt werden. Vor allem zeigen unsere Daten, dass bereits die alleinige B-NHL-Chemotherapie in einem vergleichbaren Prozentsatz der Patienten in einer Verminderung der Ig resultiert und sich somit kein zwingender Hinweis ergibt, dass die Ig-Suppression durch die Kombination der Chemotherapie mit einer Einzelgabe Rituximab signifikant verstärkt wird. Mehr als ein Jahr nach Rituximab-Window-Therapie bzw. Beginn der B-NHL BFM 04 Chemotherapie stellte sich der Anteil an Patienten mit einer HG in einem vergleichbaren, nicht signifikanten Range dar: 40 der analysierten 83 Ri+CT-Patienten (48%) bzw. 23 der 57 als Kontrollgruppe untersuchten CT-Patienten (40%) zeigten mindestens eine erniedrigte Ig-Klasse mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn. Auch die Mittelwerte der IgG-, IgM- und IgA-Werte mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen.

Wir konnten im Rahmen dieser Arbeit erstmals den Einfluss der prätherapeutischen Ig-Spiegel auf die Entwicklung einer posttherapeutischen HG zeigen. Patienten, deren Ig-Werte schon initial erniedrigt waren, zeigten auch mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn signifikant niedrigere Ig-Spiegel als die Patienten, deren Ig initial im Normbereich lagen.

Der Einfluss des prätherapeutischen Immunstatus auf die posttherapeutischen Ig-Werte wurde nach unserem Wissen in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Als möglicher Hinweis einer Beeinflussung der posttherapeutischen Immunlage durch Rituximab muss die Tatsache gewertet werden, dass nach Ausschluss des Einflusses des prätherapeutischen Ig-Status, also unter der Voraussetzung prätherapeutisch normaler Ig, fast doppelt so viele Ri+CT-Patienten erniedrigte Ig zeigten als unter den CT-Patienten zu finden war (44% versus 27%). Dieser nicht signifikante Unterschied basiert dabei allerdings nur auf sehr kleinen Patientenzahlen, sodass diese zentrale Frage nur nach erneuter Prüfung an einem größeren Kollektiv beantwortet werden kann.

Des Weiteren konnten wir einen Zusammenhang zwischen der Intensität der verabreichten Chemotherapie und dem Anteil der Patienten mit posttherapeutischer HG zeigen. Nach 6 Kursen Chemotherapie zeigten signifikant mehr Patienten (54%) eine Ig-Erniedrigung als nach 4 Kursen (35%) - unabhängig davon ob zuvor eine Dosis Rituximab gegeben wurde oder nicht. Betrachtet man diesen Zusammenhang wie in Tabelle 31 zusätzlich in Abhängigkeit vom initialen Ig-Status, fällt auf, dass sowohl nach 4 als auch nach 6 Kursen Chemotherapie allein als auch in Kombination mit Rituximab mehr Patienten eine posttherapeutische HG zeigen, wenn bereits prätherapeutisch eine Erniedrigung der Ig vorlag. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte jedoch bedacht werden, dass unklar bleibt, inwiefern sich beide Faktoren gegenseitig bedingen (posttherapeutische HG nach 6 Kursen häufiger, weil Therapieintensität höher oder weil häufiger vorbestehender Immundefekt resultierend in einem höheren Stadium und damit höhere Therapiegruppe mit intensiverer Chemotherapie).

Ek et al. beschrieben die Immunrekonstitution nach ALL im Kindesalter ebenfalls in Abhängigkeit von der Therapieintensität. Auch hier zeigten die Patienten der Hochrisikogruppe die hinsichtlich Ausmaß und Dauer stärkste Beeinträchtigung. Im Weiteren fanden die Autoren eine zunehmende Erholung mit größerem Abstand zum Therapieende (Ek et al. 2005).

Auch Abrahamsson et al. berichteten über sehr niedrige Spiegel zirkulierender Ig bei pädiatrischen ALL-Patienten nach Hochdosischemotherapie (Abrahamsson et al. 1995).

Im Rahmen der B-NHL BFM 04-Chemotherapie wurden neben dem Anthrazyklin Doxorubicin, dem Pyrimidin-Antagonisten Cytarabin, den Vinka-Alkaloiden Vincristin

und Vindesin sowie dem Podophyllotoxin Etoposid die Alkylantien Cyclophosphamid und Ifosfamid, der Folsäureantagonist Methotrexat (Mtx) und die Glukokortikoide Predniso(lo)n und Dexamethason eingesetzt.

Anderson et al. zeigten eine verminderte Ig-Synthese nach Mtx-Gabe bei 12 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis (Andersen et al. 1985). Butler und Rossen (Butler und Rossen 1973) beschrieben bei 17 gesunden, nicht vorbehandelten, freiwilligen Probanden verminderte IgG-Spiegel nach 3 bzw. 5 Tagen Hochdosis-Methylprednisolon gegenüber einer nicht therapierten Kontrollgruppe. Reid et al. berichteten für pädiatrische ALL-Patienten erniedrigte IgG- und IgA-Werte nach Behandlung mit Vincristin und Prednisolon (Reid et al. 1981).

Auch Lehnbecher et al. beschrieben bei pädiatrischen AML-Patienten eine Immunsuppression und HG nach Hochdosis-CT mit Cytarabin, Etoposid und Anthrazyklin. Sie vermuteten, dass die zellulären Bestandteile des Immunsystems sowohl durch die Grunderkrankung als auch durch die intensive Therapie gestört werden (Lehnbecher et al. 1997).

Der immunsuppressive Effekt der Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit NHL/ALL wird in der Literatur mehrfach beschrieben. De Vaan et al. untersuchten an 32 pädiatrischen ALL-Patienten den Erholungszeitpunkt der verschiedenen Ig-Klassen nach Chemotherapie. Während sich eine IgG-Normalisierung bereits einen Monat nach Therapieende zeigte, fand sich eine IgA-Erhöhung erst 1,5 bis 2 Jahre nach Therapieende. IgM war auch nach 3 Jahren noch erniedrigt (de Vaan et al. 1982). Layward et al. zeigten bei pädiatrischen ALL-Patienten eine Ig-Erniedrigung noch mehr als 5 Jahre nach Therapieende (Layward et al. 1981).

Mustafa et al. berichteten bei 14 von 43 Kindern mit ALL (n=17), soliden Tumoren (n=17) oder einem Hodgkin-Lymphom (n=9) 12 Monate posttherapeutisch über mindestens eine Pathologie der Immunglobuline IgG, IgM oder IgA. So fand sich beispielsweise bei 7 der 43 Patienten 9-12 Monate nach Therapieende ein IgG ≥ 2 SD unterhalb des altersentsprechenden Mittelwertes (Mustafa et al. 1998). Auch Reid et al. beschrieben erniedrigte IgG- und IgA-Spiegel nach ALL-Therapie im Kindesalter, während IgM bei den von ihnen untersuchten Patienten im Normbereich blieb (Reid et al. 1981).

Dagegen berichteten Alanko et al. bei pädiatrischen ALL-Patienten bereits 1 bzw. 6 Monate nach Therapieende über eine vollständige Erholung der B-Zellen bzw. der Ig (Alanko et al. 1992).

Auch Borella und Webster fanden bei 20 pädiatrischen Patienten mit ALL in kompletter Remission 8-28 Monate nach Ende der Chemotherapie einen Mangel an Ig (Borella und Webster 1971).

Abrahamsson et al. zeigten bei Kindern mit ALL sowohl eine Erniedrigung der initialen als auch der postchemotherapeutischen Ig-Werte, zeigten aber keinen Zusammenhang zwischen beiden auf (Abrahamsson et al. 1995).

Nach alleiniger Rituximab-Therapie (4-6 Gaben in einer Dosis von 375 mg/m² im wöchentlichen Abstand) wird in der Literatur sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern über normwertige Ig berichtet. So fanden Cooper et al. bei 57 Erwachsenen mit chronischer ITP keine signifikante Änderung der Ig-Spiegel (Cooper et al. 2004). Davis et al. berichteten nach alleiniger Rituximab-Therapie bei Erwachsenen mit NHL zwar über eine B-Zell-Depletion für 2-6 Monate, jedoch zog diese keine Veränderung der Ig-Plasmaspiegel nach sich (Davis et al. 1999). Bennett et al. beschrieben bei 36 Kindern mit ITP einen signifikanten IgM- (nicht aber IgG-) Abfall innerhalb des Normbereichs nach Rituximab (Bennett et al. 2006). Keine oder nur minimale Veränderungen der Ig-Spiegel berichteten auch Giulino et al. (2007) und Kimby (2005).

Als ursächlich für die fehlende Beeinflussung der Ig-Spiegel durch die alleinige Rituximab-Therapie wird der CD20-Expressionsstatus der verschiedenen B-Zell-Reifungsstufen diskutiert. Da CD20 nicht auf Stamm- und Plasmazellen exprimiert wird (Cartron et al. 2004), scheint zum einen die Ig-Produktion der Plasmazellen ungestört, zum anderen können nach Beendigung der Rituximabtherapie aus den Stammzellen neue aktive B-Zellen heranreifen.

Andererseits wird vor allem bei immunsuppressiv (vor)behandelten oder immuninkompetenten Patienten über eine Hypogammaglobulinämie nach Rituximab berichtet. So fielen erniedrigte Ig nach Rituximab bei Patienten nach Stammzell- (Nishio et al. 2006; Quartier et al. 2003; Horwitz et al. 2004; Shimoni et al. 2003; Goldberg et al. 2002; Shortt und Spencer 2006; Imashuku et al. 2004) oder Organtransplantation (Verschuuren et al. 2002; Kuehnle et al. 2000; Imashuku et al. 2004), mit HIV (Miles und McGratten 2005) oder refraktären Autoimmunerkrankungen (ITP, autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmunzytopenie) (Quartier et al. 2003;

Quartier et al. 2001; El-Hallak et al. 2007; Rao et al. 2008; Adeli et al. 2009; Bisogno et al. 2007) auf. Nishio et al. beschrieben eine persistierende HG (IgG und IgM) bei 6 von 14 erwachsenen NHL-Patienten nach autologer SZT und vier Gaben Rituximab. Sie fanden im Weiteren bei normaler B-Zell-Zahl den Anteil an funktionalen B-Zellen (IgD-/CD27+; Agematsu et al. 2000) stark erniedrigt und postulierten eine verzögerte Erholung der Memory-B-Zellen und fehlende Differenzierung naiver B-Zellen zu Memory-B-Zellen oder Plasmazellen als ursächlich (Nishio et al. 2006).

Rao et al. untersuchten 30 pädiatrische Patienten mit chronischer Autoimmunzytopenie nach Rituximab-Therapie (4-6 Gaben à 375mg/m²) und Vorbehandlung mit Steroiden und Ig. Die B-Zellen, die ein bis zwei Monate nach Rituximab unter der Nachweisgrenze lagen, zeigten nach 6 Monaten eine Erholung. Der Median von IgG war 12 Monate, der von IgM bzw. IgA 6 bzw. 9 Monate nach Rituximab am niedrigsten (Rao et al. 2008). Adeli et al. beschrieben eine HG bei drei Kindern mit Autoimmunzytopenie, die Rituximab nach 9-monatiger Vorbehandlung mit Prednisolon- und Azathioprin erhielten (Adeli et al. 2009). Bisogno berichtete über eine HG bis zu 42 Monate nach Rituximabgabe bei einer 14-jährigen Patientin mit Steroid-resistenter ITP (Bisogno 2007).

Die bereits prätherapeutisch geprüften Faktoren wie Geschlecht, Alter, Stadium, Lymphomentität und initialer Allgemeinzustand waren posttherapeutisch sämtlich nicht signifikant. Einzig der initiale Ig-Status konnte in der multivariaten Analyse als signifikanter Einflussfaktor der IgG-, IgM- und IgA-Werte nachgewiesen werden. Bei separater Betrachtung der IgA-Werte zeigte sich zusätzlich die initiale LDH als signifikante Einflussgröße.

5.4 Klinische Situation und Notwendigkeit der IgG-Substitution

In der vorliegenden Arbeit wurden neben den Ig-Werten auch Angaben zur Klinik im Rahmen der Datenqueries erfasst. Dabei konnten wir zeigen, dass sich der Anteil an Patienten mit einer Infektneigung nach Chemotherapie in Kombination mit einer Einzelgabe Rituximab nicht signifikant vom Anteil klinisch auffälliger Patienten nach Chemotherapie allein unterschied (22% der CT-Patienten bzw. 13% der Ri+CT-Patienten). In beiden Therapiegruppen handelte es sich um meist milde Infekte.

In der CT-Gruppe war die Infektneigung signifikant, in der Ri+CT-Gruppe tendenziell häufiger mit einer posttherapeutischen HG assoziiert (CT-Patienten: 22% Infekte und

HG vs. kein Patient mit Infekten ohne HG; Ri+CT-Patienten: 13% Infekte und HG vs. 2% mit Infekten ohne HG).

McLaughlin et al. fanden bei Erwachsenen mit indolenten Lymphomen nach Chemotherapie und Rituximab eine stärkere Neutropenie als nach Chemotherapie allein, verzeichneten aber –korrespondierend zu unseren Ergebnissen- ebenfalls keinen Anstieg an Infektionen (McLaughlin et al. 2000).

In der Literatur existieren gegensätzliche Aussagen zur Infektlage nach konventioneller Chemotherapie. Während die meisten Autoren kein vermehrtes Auftreten schwerer Infektionen beschrieben (Mustafa et al. 1998; Haghbin et al. 1980; de Vaan et al. 1982; Chanock und Pizzo 1995; Alanko et al. 1992), zeigten Mackall et al. vor allem gehäuft parasitäre Infektionen bei bestehendem T4-Lymphozytenmangel auf (Mackall et al. 1994).

Sowohl Rao et al. als auch Adeli et al. fanden bei pädiatrischen Patienten mit Autoimmunzytopenien nach Rituximab-Therapie keine erhöhte Infektneigung trotz bestehender HG (Rao et al. 2008; Adeli et al. 2009). Kimby sowie Davis et al. beschrieben bei überwiegend erwachsenen Patienten normwertige Ig ebenfalls ohne eine Zunahme der Häufigkeit oder Schwere bakterieller oder fungoider Infektionen nach Rituximab (Kimby 2005; Davis et al. 1999).

Andererseits werden in der Literatur aber auch schwere virale Infektionen nach Rituximab berichtet. Quartier et al. beschrieben eine enterovirale Meningoenzephalitis bei einem pädiatrischen, allerdings Langzeit-immunsuppressiv vorbehandeltem ITP-Patienten nach 8 Gaben Rituximab in Kombination mit Prednison und Dapsone (Quartier et al. 2003). Song et al. sowie Sharma et al. berichteten jeweils über eine Parvovirus B19-getriggerte aplastische Anämie nach CHOP und Rituximab bei einem Patienten mit B-Zell-Lymphom bzw. einem Patienten mit follikulärem NHL (Song et al. 2002; Sharma et al. 2000). Des Weiteren wurden teils fatal verlaufende VZV-Infektionen (Bermúdez et al. 2000) und JC-Polyomavirus-Infektionen mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) (Yokoyama et al. 2008; Carson et al. 2007; Goldberg et al. 2002) beschrieben. Auch teils fatal verlaufende Hepatitis B- und C-Reaktivierungen wurden berichtet (Targhetta et al. 2008; Yokoyama et al. 2008; Hernández et al. 2003; Westhoff et al. 2003; Law et al. 2005; Coiffier und Bertrand 2006; Hsieh et al. 2008; Yeo et al. 2009). Johnston et al. beschrieben eine EBV-

induzierte lymphoproliferative Erkrankung nach kombinierter Rituximab- und Chemotherapie (R-CHOP) (Johnston et al. 2008).

Des Weiteren wurden Echo-, Cytomegalie- (Goldberg et al. 2002) und Papovavirus-Infektionen (Matteucci et al. 2002) bei Patienten mit malignen Erkrankungen nach Rituximab beschrieben.

Sowohl bei Betrachtung unserer eigenen Daten als auch der publizierten Arbeiten fiel auf, dass fast alle Patienten mit vermehrten oder schweren viralen Infektionen mehrere Dosen Rituximab erhielten oder bereits prätherapeutisch eine angeborene oder erworbene Immundefizienz bestand. Auch Cooper et al. postulierten, dass Rituximab, wenn überhaupt, in hohen Dosen bzw. nach mehrfacher Gabe in einem erhöhten Infektionsrisiko resultiert (Cooper et al. 2004). Bennett et al. sahen die Infektionskomplikationen nach Rituximab ebenfalls öfter im Zusammenhang mit einer adjuvanten Therapie bei malignen Erkrankungen oder systemischer Autoimmunität und selten durch Rituximab alleine bedingt (Bennett et al. 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Immunkompetenz durch eine Vielzahl von Faktoren (vorbestehender Immundefekt, Grunderkrankung, Intensität der Therapie) beeinflusst wird. Ein statistisch signifikanter Beweis, dass eine einzelne Dosis Rituximab zusätzlich zur Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein eine zusätzliche Suppression der humoralen Immunität verursacht, lässt sich aus unseren Daten nicht ableiten.

Eine Ig-Substitution erfolgte in unserem Patientenkollektiv vor allem bei kombiniertem Vorliegen von erniedrigten Ig-Spiegeln und klinisch bestehenden Infekten bzw. weiteren Risikofaktoren (vorbestehender Immundefekt). Patienten mit alleinig erniedrigten Ig-Spiegeln, erhielten nur vereinzelt Ig. Wahn empfiehlt eine IgG-Substitution für Kinder >6 Jahre und Erwachsene bei einem IgG <2 g/l (Wahn V. 2007), beim zusätzlichen Auftreten von Infektionen -je nach Schweregrad der Infektion- ab einem IgG von <5g/l. Bei Vorliegen eines Immundefektes wird die prophylaktische IgG-Gabe empfohlen. Auch die IgG-Substitution bei Kindern unter 6 Jahren sollte sich an den IgG-Werten, der Klinik sowie einem etwaig vorbestehendem B-Zell-Defekt orientieren (Wahn V. 2007).

5.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte kein eindeutiger Beweis für eine signifikante Verstärkung der humoralen Immunsuppression durch eine Einzeldosis Rituximab im Vergleich zur alleinigen B-NHL BFM Chemotherapie gefunden werden. Als relevanten Faktor für den posttherapeutischen Ig-Status konnten wir neben einem vorbestehenden Immundefekt erstmals auch den prätherapeutischen Ig-Status aufzeigen. In der Analyse der prätherapeutischen Ig-Werte zeigte sich eine Assoziation erniedrigter Werte zu höheren Erkrankungsstadien sowie einer hohen initialen LDH, so dass das Lymphom zumindest als mitverursachend für eine bereits prätherapeutisch bestehende Hypogammaglobulinämie angenommen werden kann.

Um die Ursachen und Folgen einer prä- und/oder posttherapeutischen Hypogammaglobulinämie umfassender klären zu können, ist eine definierte immunologische Begleitdiagnostik erforderlich, die prospektiv in einer Nachfolgestudie verankert werden sollte. Sinnvoll wäre neben der Messung der Ig und der IgG-Subklassen, die Bestimmung der B-Zell-Zahl, der Lymphozytensubpopulationen sowie der Impfantikörper sowohl initial als auch zu definierten posttherapeutischen Zeitpunkten.

6. Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung

Hintergrund dieser Arbeit war die im Rahmen des Toxizitäts- und Spätfolgenmonitorings der Studie B-NHL BFM Rituximab beobachtete Hypogammaglobulinämie bei Patienten mit pädiatrischem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom oder B-ALL nach B-NHL BFM 04-Chemotherapie in Kombination mit Rituximab.

Ziel der Arbeit war vordringlich die Klärung der Frage, ob eine Einzeldosis Rituximab (375 mg/m^2) einen anhaltenden Immunglobulin-Mangel bedingt bzw. die immunsuppressive Wirkung der B-NHL BFM Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell-Lymphom verstärkt. Im Weiteren sollte die klinische Bedeutung einer posttherapeutischen Hypogammaglobulinämie hinsichtlich Infektneigung und Substitutionsverhalten eruiert werden.

Material-Methoden: Von 229 Patienten der B-NHL BFM 04 Studie sowie 113 Patienten der B-NHL BFM Rituximab-Studie mit reifem B-NHL/B-ALL und Diagnosedatum zwischen 2004 und 2007 wurden die im Rahmen des Toxizitäts- und Spätfolgenmonitorings der multizentrischen Therapiestudien B-NHL BFM 04 und B-NHL BFM Rituximab erhobenen Angaben zu prä- und posttherapeutischen Immunglobulin-Spiegeln im Serum (IgG, IgM, IgA), alters- und laborspezifischen Normwerten, klinischen Symptomen einer Immundefizienz und einer etwaig erfolgten Immunglobulin-Substitution erfasst, ausgewertet und vergleichend analysiert. Die Therapie der beiden Patientengruppen unterschied sich nur in der Einzeldosis Rituximab (375 mg/m^2), die als Window 4 Tage vor Beginn der Chemotherapie gegeben wurde. Insgesamt konnten die Ig-Werte von 137 Patienten nach alleiniger Chemotherapie mit den Daten von 105 Patienten nach Rituximab- und Chemotherapie verglichen werden.

Ergebnisse: Prätherapeutisch waren die Ig-Spiegel von 178 Patienten auswertbar. 1/3 dieser Patienten wies bereits bei Diagnosestellung eine Erniedrigung mindestens einer Immunglobulin-Klasse auf. Am häufigsten fand sich eine Erniedrigung von IgG. Der Anteil an Patienten mit prätherapeutisch erniedrigten Immunglobulinen korrelierte mit

dem Stadium, der initialen LDH, dem Therapiezeitpunkt sowie tendenziell auch einem schlechteren Allgemeinzustand bei Diagnosestellung. Im Weiteren zeigten signifikant mehr B-ALL-/ Burkitt-Patienten eine prätherapeutische Hypogammaglobulinämie als DLBCL- oder PMLBL-Patienten, wobei die beiden Letztgenannten allerdings auch häufiger niedrigere Erkrankungsstadien aufwiesen.

Posttherapeutisch (>12 Monate nach Therapiebeginn) waren für 157 Patienten (70 Chemotherapie-Patienten, 87 Rituximab+Chemotherapie-Patienten) Daten auswertbar. Es fand sich kein signifikanter Hinweis, dass Rituximab die suppressive Wirkung der B-NHL BFM 04-Chemotherapie auf das humorale Immunsystem verstärkt. Die Rate der Patienten mit HG nahm mit steigender Intensität der Chemotherapie zu.

Des Weiteren waren die posttherapeutischen IgG- und IgA-Werte in beiden Therapiegruppen signifikant niedriger, wenn bereits prätherapeutisch erniedrigte Ig-Werte bestanden.

Insgesamt ergab sich kein zwingender Hinweis, dass die Nebenwirkungen der B-NHL BFM Chemotherapie auf das humorale Immunsystem durch eine Einzeldosis Rituximab verstärkt werden. Als relevanten Faktor für den posttherapeutischen Ig-Status konnten wir neben der Therapieintensität sowie einem vorbestehendem Immundefekt erstmals auch den prätherapeutischen Ig-Status aufzeigen. In der Analyse der prätherapeutischen Ig-Werte zeigte sich eine Assoziation erniedrigter Ig-Werte zu höheren Erkrankungsstadien sowie einer hohen initialen LDH. Hieraus ergibt sich die interessante Frage, ob ein bereits vorbestehender klinisch nicht erkannter Immundefekt die Entstehung der Lymphomkrankheit begünstigte oder die fortschreitende Lymphomkrankung die prätherapeutisch bestehende Hypogammaglobulinämie verursachte; eine wichtige Fragestellung für nachfolgende Studien.

6.2 Abstract

Background of this paper was the observation of hypogammaglobulinemia (HG) while monitoring the toxicity and late effects of B-NHL BFM 04 Rituximab in patients with pediatric B-non-Hodgkin lymphoma or B-ALL after B-NHL BFM 04 chemotherapy in combination with Rituximab.

Objectives: The aim of this study was to analyze whether one dose of Rituximab (375 mg/m²) administered prior to chemotherapy intensifies the long-lasting immunosuppressive effect of B-NHL chemotherapy in pediatric lymphoma.

Furthermore, we studied the clinical importance of post-therapeutic HG in regards to frequency of infections and Ig-substitution depending on the post-therapeutic Ig status.

Patients and methods: We analyzed data collected from 229 patients enrolled in NHL BFM 04 study and 113 patients registered in the NHL BFM Rituximab window study in regards to pre- and post-therapeutic Ig levels (IgG, IGM, IgA) in relation to the lower age-based and laboratory-specific norm, clinical status and the information of Ig-substitution. All patients were diagnosed with mature B-NHL/B-ALL between 2004 and 2007. The only difference between the two above mentioned therapy regimes was one single dose of Rituximab (375 mg/m²) given on day -4 prior to chemotherapy.

Altogether, we analyzed 242 patients, either treated with chemotherapy alone (n=137) or with chemotherapy in combination with Rituximab (n=105).

Results: We analyzed pretherapeutic Ig levels of 178 patients: 1/3 of measured Ig levels prior to therapy were already reduced. IgG was most frequently low. The frequency of pre-therapeutic Ig below normal range correlated with the initial stage of the tumor, the initial serum lactate dehydrogenase (LDH), the therapeutic group and generally also with a lower Karnofsky performance score at diagnosis. Additionally, we could demonstrate that significantly more B-ALL/Burkitt patients showed pretherapeutic decreased Ig in comparison with DLBCL- or PMLBL patients, This, however, can be due to the lower initial stage of PMLBL- and DLCBL patients.

Ig levels more than 12 month after starting Rituximab and/or chemotherapy were available in 157 patients (70 Chemotherapy patients, 87 Rituximab+Chemotherapy patients). We were unable to find compelling evidence that one dose of Rituximab significantly augments the effects of B-NHL chemotherapy on immunoglobulin levels. The amount of patients with HG after therapy was higher when a more intensive chemotherapy had been administered.

The post-therapeutic IgG and IgA levels were significantly lower if IgG and IgA concentrations were already reduced at diagnosis.

In conclusion, we found no evidence to support the theory that one dose of Rituximab significantly augments the effects of B-NHL chemotherapy on immunoglobulin levels. Apart from known risk factors for post-therapeutic HG, such as intensity of chemotherapy or known immunodeficiency, we were able to show that low pre-therapeutic Ig levels might serve as another relevant prognostic factor for this complication. An association between reduced pre-therapeutic Ig and high initial stage of lymphoma as well as a high initial LDH could be demonstrated. Therefore the question arises whether the progression of the lymphoma itself is the reason for pretherapeutic HG or vice versa, if clinically inapparent immunodeficiency may facilitate the progression of the lymphoma. A very interesting question that needs to be researched in future studies.

7. Abkürzungsverzeichnis

AG	Antigen
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALCL	großzelliges anaplastische Lymphom
AML	akute myeloische Leukämie
Ara C	Cytarabin
AT	Ataxia teleangiectasia
AZ	Allgemeinzustand
B-AL(L)	Akute B-Zell-Leukämie
BFM 04	Berlin-Frankfurt-Münster 2004
BCL-2	B-Cell lymphoma 2
BL	Burkitt Lymphom
BSAP	B-cell specific activation protein
B-Zellen	Lymphozyten, vom Bursa-Äquivalent abhängig
Ca ²⁺	Calcium
CB	Centroblastisches Lymphom
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
c-myc	Transkriptionsfaktor, Protoonkogen
CT	Chemotherapie
Cyc	Cyclophosphamid
DD	Differentialdiagnose
Dexa	Dexamethason
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell Non-Hodgkin Lymphom
Doxo	Doxorubicin
EBV	Epstein-Barr-Virus
ERK1/2	Extracellular-signal-regulated kinase 1/2
FAB-Klassifikation	French-American-British
FDA	Food and Drug Administration
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HCV	Hepatitis C-Virus (HCV)
HG	Hypogammaglobulinämie
HHV8	Herpes Virus Typ 8
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
ID	Identifikationsnummer
Ifo	Ifosfamid
Ig	Immunglobulin
IL2	Interleukin 2
ILSG	International Lymphoma Study Group
i.R.	im Rahmen
Ith	intrathekal
i.v.	intravenös
ITP	immunthrombozytopenische Purpura
k. A.	keine Angabe
KMP	Knochenmarkspunktion
LDH	Serum-Laktatdehydrogenase

MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
Max	Maximum
Min	Minimum
Mod	modifiziert
MRT	Magnetresonanztomographie
Mtx	Methotrexat
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NG	Nachweisgrenze
n.b.	nicht bestimmt
NBS	Nijmegen-Breakage-Syndrom
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Nwk	nicht weiter klassifizierbar
P38-MAPK	p38-mitogenaktivierte Proteinkinase
p53	Tumorsuppressorgen
Pat.	Patient
pB-LBL	precursor B-lymphoblastisches Lymphom
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PMLBL	Primär mediastinales (thymisches) B-Zell-Lymphom
Postther.	posttherapeutisch
Präther.	prätherapeutisch
R.E.A.L.	Revised European American Lymphoma-Klassifikation
R-CHOP	Rituximab+Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n
R1-R4	Risikogruppe 1-4
Ri+CT	Rituximab+Chemotherapie
Ri	Rituximab
SAS	Statistical Analysis Systems
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SD	Standardabweichung
SZT	Stammzelltransplantation
TCRB	T-Zell-reiches bzw. histiozytenreiches B-Zell-Lymphom
Tdt	terminale Desoxynucleotidyltransferase
T-LBL	T-Zell lymphoblastisches Lymphom
TOP	Therapieoptimierungsstudien
u. a.	und andere
UNW	unterer Altersnormwert
u./o.	und / oder
V	Vorphase
VCR	Vincristin
VD	Vindesin
VDJ	variable-,diversity- und joining-Segmente
VP-16	Etoposid
Vs	versus
WHO	World health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	B-Zell Differenzierung	5
Abbildung 2:	Therapieübersicht nach Risikozweig für Patienten mit reifem B-NHL / B-ALL (B-NHL BFM 04 Protokoll, Seite 2)	15
Abbildung 3:	Therapieplan der B-NHL BFM Rituximab Studie (B-NHL BFM Rituximab)	18
Abbildung 4:	Prätherapeutisch normwertige bzw. erniedrigte Immunglobuline (Ig) für die Chemotherapie (CT)-Patienten und die Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit prätherapeutisch verfügbaren Werten	34
Abbildung 5:	Statistik der prätherapeutisch erfassten Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten bzw. der Chemotherapie (CT)-Patienten nach Ig-Klasse	36
Abbildung 6:	Anteil der prätherapeutisch erniedrigten vs. normalen Immunglobulin (Ig)-Spiegel nach Klasse in % mit Mehrfachnennung der Patienten	38
Abbildung 7:	Prätherapeutische Verteilung der Immunglobulin (Ig)-Klassen der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- und Chemotherapie (CT)-Patienten	39
Abbildung 8:	Erniedrigte Immunglobulin (Ig)-Klassen der Patienten mit prätherapeutischer Hypogammaglobulinämie in %	39
Abbildung 9:	Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- und Chemotherapie (CT)-Patienten mit prätherapeutisch normalen Immunglobulinen (Ig) oder mindestens einem erniedrigten Ig-Wert unterteilt nach Stadium des Lymphoms	42
Abbildung 10:	Anteil der Patienten mit prätherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin-Klasse bezogen auf die höchste Laktatdehydrogenase (LDH)-Serumkonzentration vor Therapiebeginn	42
Abbildung 11:	Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten und Chemotherapie (CT)-Patienten mit prätherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Klasse nach Therapiezeitpunkt in %	43
Abbildung 12:	Anteil der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- und der Chemotherapie (CT)-Patienten mit prätherapeutischer Hypogammaglobulinämie dargestellt nach Lymphomentität	44

Abbildung 13: Anteil der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- und Chemotherapie- (CT)-Patienten mit prätherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Klasse bezogen auf den initialen Allgemeinzustand (modifizierter Karnofsky-Index)	46
Abbildung 14: Anteil der Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie nach Rituximab-Window und Chemotherapie (Ri+CT) bzw. Chemotherapie allein (CT)	48
Abbildung 15: Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Werte mit Bestimmungszeitpunkt mehr als 12 Monate nach Therapiestart als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	50
Abbildung 16: Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Werte mit Bestimmungszeitpunkt 12-<36 Monate nach Therapiestart als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	51
Abbildung 17: Erniedrigte Immunglobulin (Ig)-Klassen der Patienten mit Hypogammaglobulinämie >12 Monate nach Therapiebeginn	52
Abbildung 18: Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT-) Patienten nach initial eingeteiltem Stadium	56
Abbildung 19: Posttherapeutische Immunglobulin-Werte der B-NHL BFM 04 Patienten nach initial eingeteiltem Stadium	56
Abbildung 20: Anteil der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit mindestens einer posttherapeutisch erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Klasse bezogen auf die höchste Laktatdehydrogenase (LDH) vor Therapiebeginn	57
Abbildung 21: Anteil der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit mindestens einer posttherapeutisch erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Klasse bezogen auf die höchste Laktatdehydrogenase vor Therapiebeginn	57
Abbildung 22: Anteil der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie dargestellt nach Lymphomentität	58
Abbildung 23: Anteil der Chemotherapie (CT)- Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie dargestellt nach Lymphomentität	59
Abbildung 24: Anteil der Patienten (%) mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie (HG) nach Intensität der Chemotherapie (CT)	60

Abbildung 25: Anteil der Rituximab+Chemotherapie-Patienten (Ri+CT-Patienten) mit posttherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin-Klasse bezogen auf den initialen Allgemeinzustand	61
Abbildung 26: Anteil der Chemotherapie (CT)-Patienten mit posttherapeutisch mindestens einer erniedrigten Immunglobulin-Klasse bezogen auf den initialen Allgemeinzustand	61
Abbildung 27: Übersicht der auswertbaren prä- und posttherapeutisch vorhandenen Immunglobulin (Ig)-Werte	64
Abbildung 28: Prä- und posttherapeutisches IgG der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten bzw. der Chemotherapie (CT)-Patienten unterteilt nach prätherapeutisch normalen bzw. erniedrigten IgG-Spiegeln	68
Abbildung 29: IgG-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten (links) sowie der Chemotherapie (CT)-Patienten (rechts) vor Therapie und mehr als 12 Monate nach Start der Therapie	71
Abbildung 30: Prä- und posttherapeutisches IgM der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten bzw. der Chemotherapie (CT)-Patienten unterteilt nach prätherapeutisch normalen bzw. erniedrigten IgM-Spiegeln	73
Abbildung 31: Prä- und posttherapeutisches IgA der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten bzw. der Chemotherapie (CT)-Patienten unterteilt nach prätherapeutisch normalen bzw. erniedrigten IgA-Spiegeln	75

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	B-Zell Differenzierung und Ableitung der entsprechenden Lymphome	6
Tabelle 2:	Einteilung der reifen B-Zell-Lymphome gemäß WHO-Klassifikation	11
Tabelle 3:	Ein- und Ausschlussgründe der B-NHL BFM 04 Studie	12
Tabelle 4:	Kriterien für den Status „Beobachtungspatient“ im Rahmen der B-NHL BFM 04 Studie	12
Tabelle 5:	St. Jude Stadieneinteilung für NHL des Kindesalters	13
Tabelle 6:	Definition der Therapiearme entsprechend des Resektionsausmaßes der initialen Operation, des Stadiums und der initialen Laktatdehydrogenase (LDH)	14
Tabelle 7:	Therapieelemente der einzelnen Therapieblöcke des B-NHL 04-Protokolls	15
Tabelle 8:	Kumulativdosen der verabreichten Zytostatika in mg/m ² nach Therapiearm	16
Tabelle 9:	Modifizierter Karnofsky-Index zur Einteilung des initialen Allgemeinzustandes	16
Tabelle 10:	Ein- und Ausschlusskriterien der B-NHL BFM Rituximab Studie	17
Tabelle 11:	Gründe für die Einordnung als Beobachtungspatient	19
Tabelle 12:	Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- bzw. Chemotherapie (CT)-Patienten nach Studienzentrum	20
Tabelle 13:	Übersichtsdarstellung der auswertbaren Immunglobulin-Spiegel	25
Tabelle 14:	Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- sowie der Chemotherapie (CT)-Patienten mit erfassten Informationen bezüglich Immunglobulin (Ig)-Daten und/oder Klinik	27
Tabelle 15:	Charakteristika aller Chemotherapie (CT)-Patienten mit Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2006 sowie die Charakteristika der in die vergleichenden Analysen eingegangenen Patienten	30
Tabelle 16:	Charakteristika aller Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit Diagnosezeitpunkt zwischen 2004 und 2007 sowie	

die Charakteristika der in die vergleichenden Analysen eingegangenen Ri+CT-Patienten	32
Tabelle 17: Übersicht der prätherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Werte als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert aller auswertbaren Patienten	35
Tabelle 18: Übersicht der prätherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	35
Tabelle 19: Übersicht der prätherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Werte der Chemotherapie (CT)-Patienten als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	35
Tabelle 20: Übersicht der prätherapeutisch, normalen Ig-Werte der Rituximab+Chemotherapie- und Chemotherapie-Patienten als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	37
Tabelle 21: Übersicht der prätherapeutisch, erniedrigten Immunglobulin-Werte der Rituximab-Chemotherapie- und Chemotherapie-Patienten als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	37
Tabelle 22: Prätherapeutische Immunglobulin (Ig)-Spiegel nach Geschlecht der Patienten	40
Tabelle 23: Prätherapeutische Immunglobulin (Ig)-Spiegel der Patienten (Ri+CT-, CT-Patienten) nach Alter unterteilt durch den Altersmedian des Gesamtkollektivs	41
Tabelle 24: Prätherapeutisch erniedrigte Immunglobuline (Ig) bezogen auf initialen Knochenmarksbefall	45
Tabelle 25: Übersicht aller Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	49
Tabelle 26: Übersicht aller Immunglobulin (Ig)-Werte der Chemotherapie (CT)-Patienten mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	49
Tabelle 27: Übersicht der Immunglobulin (Ig)-Werte der Rituximab+Chemotherapie - Patienten 12-<36 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	49
Tabelle 28: Übersicht aller Immunglobulin (Ig)-Werte der Chemotherapie - Patienten 12-<36 Monate nach Therapiebeginn als Quotient aus Messwert zum unteren Altersnormwert	49

Tabelle 29:	Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Spiegel nach Geschlecht der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- sowie der Chemotherapie (CT)-Patienten	54
Tabelle 30:	Posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Spiegel der Patienten nach Alter unterteilt durch den Altersmedian des Gesamtkollektivs	55
Tabelle 31:	Vergleich der posttherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Daten der Rituximab+Chemotherapie- (Ri+CT)-Patienten sowie der Chemotherapie (CT)-Patienten abhängig vom prätherapeutischen Ig-Status	63
Tabelle 32:	Prä- und posttherapeutische Immunglobulin (Ig)-Konstellation der 82 Patienten mit verfügbaren Werten vor und mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn	65
Tabelle 33:	Immunglobulin (Ig)-Spiegel der Patienten mit prä- und posttherapeutisch vorhandenen Ig-Daten nach Intensität der verabreichten Chemotherapie und prätherapeutischem Ig-Status	66
Tabelle 34:	Anzahl der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)- bzw. Chemotherapie (CT)-Patienten mit Immunglobulin (Ig)-Spiegeln vor und mehr als 12 Monate nach Therapiebeginn	67
Tabelle 35:	Übersicht der Chemotherapie (CT)-Patienten mit erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Werten mehr als 36 Monate nach Therapiebeginn	77
Tabelle 36:	Übersicht der Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit erniedrigten Immunglobulin (Ig)-Werten mehr als 36 Monate nach Therapiebeginn	77
Tabelle 37:	Patienten mit gehäuften Infekten / Symptomen eines Immundefekts und vorhandenen, posttherapeutischen Immunglobulin (Ig)-Daten	78
Tabelle 38:	Chemotherapie (CT)-Patienten mit gehäuften Infekten, Immundefekten sowie substituierte CT-Patienten	80
Tabelle 39:	Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit gehäuften Infekten / Immundefekten	81
Tabelle 40:	Patienten mit posttherapeutischer Hypogammaglobulinämie nach Infektneigung und verminderter Immunglobulin (Ig)-Klasse	82
Tabelle 41:	Rituximab+Chemotherapie (Ri+CT)-Patienten mit Immunglobulin (Ig)-Substitution	83

10. Literaturverzeichnis

- Abrahamsson, J.; Marky, I.; Mellander, L. (1995): Immunoglobulin levels and lymphocyte response to mitogenic stimulation in children with malignant disease during treatment and follow-up. In: *Acta Paediatr* 84 (2), S. 177–182.
- Adeli, Mehdi Mohammad G.; Eichner, Brian H.; Thornburg, Courtney; Williams, Larry (2009): Persistent antibody depletion after rituximab in three children with autoimmune cytopenias. In: *Pediatr Hematol Oncol* 26 (8), S. 566–572.
- Agematsu, K.; Hokibara, S.; Nagumo, H.; Komiyama, A. (2000): CD27: a memory B-cell marker. In: *Immunol. Today* 21 (5), S. 204–206.
- Ahmad, M.; Khan, A. H.; Mansoor, A.; Khan, M. A.; Saeed, S. (1992): Non-Hodgkin's lymphoma--clinicopathological pattern. In: *J Pak Med Assoc* 42 (9), S. 205–207.
- Alanko, S.; Pelliniemi, T. T.; Salmi, T. T. (1992): Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. In: *Cancer* 69 (6), S. 1481–1486.
- Andersen, P. A.; West, S. G.; O'Dell, J. R.; Via, C. S.; Claypool, R. G.; Kotzin, B. L. (1985): Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. In: *Ann. Intern. Med* 103 (4), S. 489–496.
- Andreone, Pietro; Gramenzi, Annagiulia; Lorenzini, Stefania; Biselli, Maurizio; Cursaro, Carmela; Pileri, Stefano; Bernardi, Mauro (2003): Posttransplantation lymphoproliferative disorders. In: *Arch. Intern. Med* 163 (17), S. 1997–2004.
- Armenian, H. K.; Hoover, D. R.; Rubb, S.; Metz, S.; Martinez-Maza, O.; Chmiel, J. et al. (1996): Risk factors for non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In: *Am. J. Epidemiol* 143 (4), S. 374–379.
- Baimpa, Evangelia; Dahabreh, Issa J.; Voulgarelis, Michael; Moutsopoulos, Haralampos M. (2009): Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. In: *Medicine (Baltimore)* 88 (5), S. 284–293.
- Bennett, Carolyn M.; Rogers, Zora R.; Kinnamon, Daniel D.; Bussel, James B.; Mahoney, Donald H.; Abshire, Thomas C. et al. (2006): Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. In: *Blood* 107 (7), S. 2639–2642.
- Bermúdez, A.; Marco, F.; Conde, E.; Mazo, E.; Recio, M.; Zubizarreta, A. (2000): Fatal visceral varicella-zoster infection following rituximab and chemotherapy treatment in a patient with follicular lymphoma. In: *Haematologica* 85 (8), S. 894–895.
- Biggar, Robert J.; Christiansen, Michael; Rostgaard, Klaus; Smedby, Karin Ekström; Adami, Hans-Olov; Glimelius, Bengt et al. (2009): Immunoglobulin subclass levels in patients with non-Hodgkin lymphoma. In: *Int. J. Cancer* 124 (11), S. 2616–2620.
- Bisogno, Gianni (2007): Persistent B-cell depletion after rituximab for thrombocytopenic purpura. In: *Eur. J. Pediatr* 166 (1), S. 85–86.
- Boder, E. (1985): Ataxia-telangiectasia: an overview. In: *Kroc Found Ser* 19, S. 1–63.

- Bonavida, B. (2007): Rituximab-induced inhibition of antiapoptotic cell survival pathways: implications in chemo/immuno-resistance, rituximab unresponsiveness, prognostic and novel therapeutic interventions. In: *Oncogene* 26 (25), S. 3629–3636.
- Borella, L.; Webster, R. G. (1971): The immunosuppressive effects of long-term combination chemotherapy in children with acute leukemia in remission. In: *Cancer Res* 31 (4), S. 420–426.
- Broder, S.; Poplack, D.; Whang-Peng, J.; Durm, M.; Goldman, C.; Muul, L.; Waldmann, T. A. (1978): Characterization of a suppressor-cell leukemia. Evidence for the requirement of an interaction of two T cells in the development of human suppressor effector cells. In: *N. Engl. J. Med* 298 (2), S. 66–72.
- Bubien, J. K.; Zhou, L. J.; Bell, P. D.; Frizzell, R. A.; Tedder, T. F. (1993): Transfection of the CD20 cell surface molecule into ectopic cell types generates a Ca²⁺ conductance found constitutively in B lymphocytes. In: *J. Cell Biol* 121 (5), S. 1121–1132.
- Burkhardt, B.; Zimmermann, M.; Oschlies I.; Niggli F.; Mann G.; Parwaresch R.; Riehm H.; Schrappe M.; Reiter A. (2005): The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcomes of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. In: *Br J of Haematol.* 131 (1), S. 39–49.
- Butler, W. T.; Rossen, R. D. (1973): Effects of corticosteroids on immunity in man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. In: *J. Clin. Invest* 52 (10), S. 2629–2640.
- Canoso, J. J.; Cohen, A. S. (1974): Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis Rheum* 17 (4), S. 383–390.
- Carson KR, Evens AM Rosen ST et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with Rituximab treatment of B-cell lymphoproliferative disorders: A report of 29 cases from the RADAR Project. In: *Blood* 2007 (110), S. 370.
- Cartron, Guillaume; Watier, Hervé; Golay, Josée; Solal-Celigny, Philippe (2004): From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. In: *Blood* 104 (9), S. 2635–2642.
- Chaiwatanatorn, Kritika; Lee, Newton; Grigg, Andrew; Filshie, Robin; Firkin, Frank (2003): Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. In: *Br. J. Haematol* 121 (6), S. 913–918.
- Chandra, R. K. (1972): Serum immunoglobulin levels in children with acute lymphoblastic leukaemia and their mothers and sibs. In: *Arch. Dis. Child* 47 (254), S. 618–620.
- Chanock, S. J.; Pizzo, P. A. (1995): Infection prevention strategies for children with cancer and AIDS: contrasting dilemmas. In: *J. Hosp. Infect* 30, S. 197–208.
- Coiffier, Bertrand (2006): Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudine prophylaxis. In: *Cancer Invest* 24 (5), S. 548–552.
- Coiffier, Bertrand; Lepage, Eric; Briere, Josette; Herbrecht, Raoul; Tilly, Hervé; Bouabdallah, Reda et al. (2002): CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. In: *N. Engl. J. Med* 346 (4), S. 235–242.

- Cooper, Nichola; Stasi, Roberto; Cunningham-Rundles, Susanna; Feuerstein, Michael A.; Leonard, John P.; Amadori, Sergio; Bussel, James B. (2004): The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. In: *Br. J. Haematol* 125 (2), S. 232–239.
- Coppes, M. J.; Patte, C.; Couanet, D.; Caillaud, J. M.; Salloum, E.; Brugières, L. et al. (1991): Childhood malignant lymphoma of bone. In: *Med. Pediatr. Oncol* 19 (1), S. 22–27.
- da Silva, Suzane Ramos; Oliveira, Deilson Elgui de (2011): HIV, EBV and KSHV: viral cooperation in the pathogenesis of human malignancies. In: *Cancer Lett* 305 (2), S. 175–185.
- Daniels, J. L.; Olshan, A. F.; Savitz, D. A. (1997): Pesticides and childhood cancers. In: *Environ. Health Perspect* 105 (10), S. 1068–1077.
- Dalla-Favera, R.; Bregni, M.; Erikson, J.; Patterson, D.; Gallo, RC.; Croce, CM. (1982): Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in 666 lymphoma cells. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 79 (24), S. 7824–7
- Davis, T. A.; White, C. A.; Grillo-López, A. J.; Velásquez, W. S.; Link, B.; Maloney, D. G. et al. (1999): Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab. In: *J. Clin. Oncol* 17 (6), S. 1851–1857.
- Dembowska-Baginska, Bozena; Perek, Danuta; Brozyna, Agnieszka; Wakulinska, Anna; Olczak-Kowalczyk, Dorota; Gładkowska-Dura, Malgorzata et al. (2009): Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). In: *Pediatr Blood Cancer* 52 (2), S. 186–190.
- Demuth, I.; Digweed, M. (2007): The clinical manifestation of a defective response to DNA double-strand breaks as exemplified by Nijmegen breakage syndrome. In: *Oncogene* 26 (56), S. 7792–7798.
- Deutsches Kinderkrebsregister: Jahresbericht 2012 - Systematische Darstellung epidemiologischer Kenngrößen nach ICCO-3-Diagnosen*. Unter Mitarbeit von Peter Kaatsch. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Online verfügbar unter <http://www.kinderkrebsregister.de>
- Edwards, Jonathan C. W.; Szczepanski, Leszek; Szechinski, Jacek; Filipowicz-Sosnowska, Anna; Emery, Paul; Close, David R. et al. (2004): Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. In: *N. Engl. J. Med* 350 (25), S. 2572–2581.
- Ehl, S.; Grimbacher, B.; Warnatz K.; Wolf, H. M. (2008): Angeborene Antikörpermangelsyndrome ("B-Zell-Defekte"). In: *Kinder- und Jugendmedizin, Schattauer*, S. 151–158.
- Epstein, M. A.; Barr, Y. M. (1964): Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt's malignant lymphoma. In: *Lancet* 1 (7327), S. 252–253
- Einfeld, D. A.; Brown, J. P.; Valentine, M. A.; Clark, E. A.; Ledbetter, J. A. (1988): Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. In: *EMBO J* 7 (3), S. 711–717.

Ek, Torben; Mellander, Lotta; Andersson, Bengt; Abrahamsson, Jonas (2005): Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. In: *Pediatr Blood Cancer* 44 (5), S. 461–468.

El-Hallak, Moussa; Binstadt, Bryce A.; Leichtner, Alan M.; Bennett, Carolyn M.; Neufeld, Ellis J.; Fuhlbrigge, Robert C. et al. (2007): Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. In: *J. Pediatr* 150 (4), S. 376–382.

Ellison-Loschmann, Lis; Benavente, Yolanda; Douwes, Jeroen; Buendia, Enric; Font, Rebecca; Alvaro, Tomás et al. (2007): Immunoglobulin E Levels and Risk of Lymphoma in a Case-Control Study in Spain. In: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 16 (7), S. 1492–1498.

Farinha, Pedro; Gascoyne, Randy D. (2005): Helicobacter pylori and MALT lymphoma. In: *Gastroenterology* 128 (6), S. 1579–1605.

Filipovich, A. H.; Mathur, A.; Kamat, D.; Shapiro, R. S. (1992): Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. In: *Cancer Res* 52 (19 Suppl), S. 5465s–5467s.

Gathmann, B.; Binder, N.; Ehl, S.; Kindle, G. (2012): The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. In: *Clinical and experimental immunology* 167 (3), S. 479–491.

Gérard-Marchant, R., Hamlin, L., Lennert, K., Rilke, F., Stansfeld, A.G., van Unnik J.A.M. (1974): Classification of non-Hodgkin's lymphomas. (Letters to the editor) In: *Lancet* 2, S. 406–408

Ghielmini, Michele; Schmitz, Shu-Fang Hsu; Cogliatti, Sergio B.; Pichert, Gabriella; Hummerjohann, Jörg; Waltzer, Ursula et al. (2004): Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. In: *Blood* 103 (12), S. 4416–4423.

Giulino, Lisa B.; Bussel, James B.; Neufeld, Ellis J. (2007): Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. In: *J. Pediatr* 150 (4), S. 338–44, 344.e1.

Gładkowska-Dura, M.; Dzierzanowska-Fangrat, K.; Dura, W. T.; van Krieken, J. H. J. M.; Chrzanowska, K. H.; van Dongen, J. J. M.; Langerak, A. W. (2008): Unique morphological spectrum of lymphomas in Nijmegen breakage syndrome (NBS) patients with high frequency of consecutive lymphoma formation. In: *J. Pathol* 216 (3), S. 337–344.

Glennie, Martin J.; French, Ruth R.; Cragg, Mark S.; Taylor, Ronald P. (2007): Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. In: *Mol. Immunol* 44 (16), S. 3823–3837.

Goldberg, Stuart L.; Pecora, Andrew L.; Alter, Robert S.; Kroll, Mark S.; Rowley, Scott D.; Waintraub, Stanley E. et al. (2002): Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. In: *Blood* 99 (4), S. 1486–1488.

Gooch, W. M.; Fernbach, D. J. (1971): Immunoglobulins during the course of acute leukemia in children. Effects of various clinical factors. In: *Cancer* 28 (4), S. 984–989.

- Gribben, J. G.; Cardoso, A. A.; Schultze, J. L.; Nadler, L. M. (1997): Biologic response modifiers in acute lymphoblastic leukemia. In: *Leukemia* 11 Suppl 4, S. S31-3.
- Grulich, Andrew E.; Vajdic, Claire M.; Cozen, Wendy (2007): Altered immunity as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma. In: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 16 (3), S. 405–408.
- Haghighi, M.; Murphy, M. L.; Tan, C. C.; Clarkson, B. D.; Thaler, H. T.; Paseto, S.; Burchenal, J. (1980): A long-term clinical follow-up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens. In: *Cancer* 46 (2), S. 241–252.
- Hansen, D. A.; Robbins, B. A.; Bylund, D. J.; Piro, L. D.; Saven, A.; Ellison, D. J. (1994): Identification of monoclonal immunoglobulins and quantitative immunoglobulin abnormalities in hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia. In: *Am. J. Clin. Pathol* 102 (5), S. 580–585.
- Hanto, D. W. (1995): Classification of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative diseases: implications for understanding their pathogenesis and developing rational treatment strategies. In: *Annu. Rev. Med* 46, S. 381–394.
- Hardell, E.; Eriksson, M.; Lindström, G.; van Bavel, B.; Linde, A.; Carlberg, M.; Liljegren, G. (2001): Case-control study on concentrations of organohalogen compounds and titers of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in the etiology of non-Hodgkin lymphoma. In: *Leuk. Lymphoma* 42 (4), S. 619–629.
- Hardell, L.; Eriksson, M.; Degerman, A. (1994): Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma. In: *Cancer Res* 54 (9), S. 2386–2389.
- Hardell, L.; Eriksson, M.; Lenner, P.; Lundgren, E. (1981): Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. In: *Br. J. Cancer* 43 (2), S. 169–176.
- Harris, N. L.; Jaffe, E. S.; Stein, H.; Banks, P. M.; Chan, J. K.; Cleary, M. L. et al. (1994): A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. In: *Blood* 84 (5), S. 1361–1392.
- Harris, N. L.; Stein, H.; Coupland, S. E.; Hummel, M.; Fava, R. D.; Pasqualucci, L.; Chan, W. C. (2001): New approaches to lymphoma diagnosis. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, S. 194–220.
- Hecht, J. L.; Aster, J. C. (2000): Molecular biology of Burkitt's lymphoma. In: *J. Clin. Oncol* 18 (21), S. 3707–3721.
- Hernández, José-Angel; Díez, Raúl; Salat, David; del Río, Neus; Martínez, Xavier; Castellví, Josep-Maria (2003): Fulminant hepatitis subsequent to reactivation of precore mutant hepatitis B virus in a patient with lymphoma treated with chemotherapy and rituximab. In: *Haematologica* 88 (6), S. ECR22.
- Hirayama, Yasuo; Kohda, Kyuhei; Konuma, Yuichi; Hirata, Yasuji; Kuroda, Hiroyuki; Fujimi, Yuko et al. (2009): Late onset neutropenia and immunoglobulin suppression of the patients with malignant lymphoma following autologous stem cell transplantation with rituximab. In: *Intern. Med* 48 (1), S. 57–60.
- Hitzig, W. H.; Plüss, H. J.; Joller, P.; Pilgrim, U.; Tacier-Eugster, H.; Jakob, M. (1976): Studies on the immune status of children with acute lymphocytic leukaemia. I. Early phase before and after first remission. In: *Clin. Exp. Immunol* 26 (3), S. 403–413.

- Hofmeister, J. K.; Cooney, D.; Coggeshall, K. M. (2000): Clustered CD20 induced apoptosis: src-family kinase, the proximal regulator of tyrosine phosphorylation, calcium influx, and caspase 3-dependent apoptosis. In: *Blood Cells Mol. Dis* 26 (2), S. 133–143.
- Horwitz, Steven M.; Negrin, Robert S.; Blume, Karl G.; Breslin, Sheila; Stuart, Monic J.; Stockerl-Goldstein, Keith E. et al. (2004): Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. In: *Blood* 103 (3), S. 777–783.
- Hsieh, Ching-Yun; Huang, Hsin-Hui; Lin, Chen-Yuan; Lo Chung, Woei; Liao, Yu-Mine; Bai, Li-Yuan; Chiu, Chang-Fang (2008): Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation after spontaneous remission in diffuse large B-cell lymphoma. In: *J. Clin. Oncol* 26 (15), S. 2584–2586.
- Hsu, B.; Marin, M. C.; McDonnell, T. J. (1995): Cell death regulation during multistep lymphomagenesis. In: *Cancer Lett* 94 (1), S. 17–23.
- Hultin, L. E.; Hausner, M. A.; Hultin, P. M.; Giorgi, J. V. (1993): CD20 (pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes. In: *Cytometry* 14 (2), S. 196–204.
- Imashuku, S.; Teramura, T.; Morimoto, A.; Naya, M.; Kuroda, H. (2004): Prolonged hypogammaglobulinemia following rituximab treatment for post transplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. In: *Bone Marrow Transplant* 33 (1), S. 129–130.
- Ioannidis, John P. A.; Vassiliou, Vassilios A.; Moutsopoulos, Haralampos M. (2002): Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. In: *Arthritis Rheum* 46 (3), S. 741–747.
- Jaffe ES, Harris NL Stein H. et al: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 3). In: *Lyon, France, IARC Press* 2001.
- Janas, E.; Priest, R.; Wilde, J. I.; White, J. H.; Malhotra, R. (2005): Rituxan (anti-CD20 antibody)-induced translocation of CD20 into lipid rafts is crucial for calcium influx and apoptosis. In: *Clin. Exp. Immunol* 139 (3), S. 439–446.
- Jazirehi, Ali R.; Bonavida, Benjamin (2005): Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. In: *Oncogene* 24 (13), S. 2121–2143.
- Johnston, Anna; Salles, Gilles; Espinouse, Daniel; Felman, Pascale; André, Patrice; Berger, Françoise; Coiffier, Bertrand (2008): Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferative disorder after rituximab combined with CHOP therapy. In: *Clin Lymphoma Myeloma* 8 (6), S. 356–358.
- Kanzaki, M.; Shibata, H.; Mogami, H.; Kojima, I. (1995): Expression of calcium-permeable cation channel CD20 accelerates progression through the G1 phase in Balb/c 3T3 cells. In: *J. Biol. Chem* 270 (22), S. 13099–13104.
- Khalifa, A. S.; Take, H.; Cejka, J.; Zuelzer, W. W. (1974): Immunoglobulins in acute leukemia in children. In: *J. Pediatr* 85 (6), S. 788–791.
- Kimby, Eva (2005): Tolerability and safety of rituximab (MabThera). In: *Cancer Treat. Rev* 31 (6), S. 456–473.

- Kiran, O.; Gross, S. (1969): The G-immunoglobulins in acute leukemia in children. Hematologic and immunologic relationships. In: *Blood* 33 (2), S. 198–206.
- Klapproth, Kay; Wirth, Thomas (2010): Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis. In: *Br. J. Haematol* 149 (4), S. 484–497.
- Klein, Eva; Klein, George (2009): Burkitt lymphoma. In: *Semin. Cancer Biol* 19 (6), S. 345–346.
- Klein, G. (1983): Specific chromosomal translocations and the genesis of B-cell-derived tumors in mice and men. In: *Cell* 32 (2), S. 311–315.
- Klein, George; Klein, Eva; Kashuba, Elena (2010): Interaction of Epstein-Barr virus (EBV) with human B-lymphocytes. In: *Biochem. Biophys. Res. Commun* 396 (1), S. 67–73.
- Knowles, Daniel M. (2003): Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. In: *Hematol. Oncol. Clin. North Am* 17 (3), S. 785–820.
- Kuehnle, I.; Huls, M. H.; Liu, Z.; Semmelmann, M.; Krance, R. A.; Brenner, M. K. et al. (2000): CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. In: *Blood* 95 (4), S. 1502–1505.
- Küppers, Ralf (2005): Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. In: *Nat. Rev. Cancer* 5 (4), S. 251–262.
- Law, Joanna K.; Ho, Jin K.; Hoskins, Paul J.; Erb, Siegfried R.; Steinbrecher, Urs P.; Yoshida, Eric M. (2005): Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. In: *Leuk. Lymphoma* 46 (7), S. 1085–1089.
- Layward, L.; Levinsky, R. J.; Butler, M. (1981): Long-term abnormalities in T and B lymphocyte function in children following treatment for acute lymphoblastic leukaemia. In: *Br. J. Haematol* 49 (2), S. 251–258.
- Lehrnbecher, T.; Foster, C.; Vázquez, N.; Mackall, C. L.; Chanock, S. J. (1997): Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. In: *J. Pediatr. Hematol. Oncol* 19 (5), S. 399–417.
- Lennert, K. (1992): Non-Hodgkin-Lymphome: Prinzipien und Anwendung der Kiel-Klassifikation. In: *Verh Dtsch Ges Pathol* 76, S. 1–13.
- Li, Haidong; Ayer, Linda M.; Lytton, Jonathan; Deans, Julie P. (2003): Store-operated cation entry mediated by CD20 in membrane rafts. In: *J. Biol. Chem* 278 (43), S. 42427–42434.
- Lindström, Mikael S.; Wiman, Klas G. (2002): Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. In: *Semin. Cancer Biol* 12 (5), S. 381–387.
- Mackall, C. L.; Fleisher, T. A.; Brown, M. R.; Magrath, I. T.; Shad, A. T.; Horowitz, M. E. et al. (1994): Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. In: *Blood* 84 (7), S. 2221–2228.
- Matteucci, Paola; Magni, Michele; Di Nicola, Massimo; Carlo-Stella, Carmelo; Uberti, Caterina; Gianni, Alessandro M. (2002): Leukoencephalopathy and papovavirus infection after treatment with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. In: *Blood* 100 (3), S. 1104–1105.

- McKelvey, E., Carbone, P.D. et al. (1965): Serum immunoglobulin concentration in acute leukemia during intensive chemotherapy. In: *Cancer* 18:1292
- McLaughlin, P.; Hagemeister, F. B.; Rodriguez, M. A.; Sarris, A. H.; Pate, O.; Younes, A. et al. (2000): Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. In: *Semin. Oncol* 27 (6 Suppl 12), S. 37–41.
- Melbye, Mads; Smedby, Karin Ekström; Lehtinen, Tuula; Rostgaard, Klaus; Glimelius, Bengt; Munksgaard, Lars et al. (2007): Atopy and risk of non-Hodgkin lymphoma. In: *J. Natl. Cancer Inst* 99 (2), S. 158–166.
- Miles, Steven A.; McGratten, Marie (2005): Persistent panhypogammaglobulinemia after CHOP-rituximab for HIV-related lymphoma. In: *J. Clin. Oncol* 23 (1), S. 247–248.
- Morton, Lindsay M.; Wang, Sophia S.; Devesa, Susan S.; Hartge, Patricia; Weisenburger, Dennis D.; Linet, Martha S. (2006): Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. In: *Blood* 107 (1), S. 265–276.
- Motta, Giulia; Cea, Michele; Moran, Eva; Carbone, Federico; Augusti, Valeria; Patrone, Franco; Nencioni, Alessio (2010): Monoclonal antibodies for non-Hodgkin's lymphoma: state of the art and perspectives. In: *Clin. Dev. Immunol* 2010, S. 428253.
- Mueller, N. (1999): Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency. In: *J. Acquir. Immune Defic. Syndr* 21 Suppl 1, S. S5-10.
- Mustafa, M. M.; Buchanan, G. R.; Winick, N. J.; McCracken, G. H.; Tkaczewski, I.; Lipscomb, M. et al. (1998): Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. In: *J. Pediatr. Hematol. Oncol* 20 (5), S. 451–457.
- National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project (1982). In: *Cancer* 49 (10), S. 2112–2135.
- Niedobitek, G.; Meru, N.; Delecluse, H. J. (2001): Epstein-Barr virus infection and human malignancies. In: *Int J Exp Pathol* 82 (3), S. 149–170.
- Nishio, Mitsufumi; Fujimoto, Katsuya; Yamamoto, Satoshi; Endo, Tomoyuki; Sakai, Toshiya; Obara, Masato et al. (2006): Hypogammaglobulinemia with a selective delayed recovery in memory B cells and an impaired isotype expression after rituximab administration as an adjuvant to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. In: *Eur. J. Haematol* 77 (3), S. 226–232.
- O'Keefe, T. L.; Williams, G. T.; Davies, S. L.; Neuberger, M. S. (1998): Mice carrying a CD20 gene disruption. In: *Immunogenetics* 48 (2), S. 125–132.
- Perkins, Sherrie L.; Lones, Mark A.; Davenport, Virginia; Cairo, Mitchell S. (2003): B-Cell non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: surface antigen expression and clinical implications for future targeted bioimmune therapy: a children's cancer group report. In: *Clin Adv Hematol Oncol* 1 (5), S. 314–317.
- Pettersson, T.; Pukkala, E.; Teppo, L.; Friman, C. (1992): Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Ann. Rheum. Dis* 51 (4), S. 437–439.

- Planinc-Peraica, Ana; Kolonić, Slobodanka Ostojić; Radić-Kristo, Delfa; Dominis, Mara; Jakšić, Branimir (2010): Serum immunoglobulins in non-Hodgkin's lymphoma patients. In: *Coll Antropol* 34 (2), S. 407–411.
- Pope, J. H.; Scott, W.; Moss, D. J. (1973): Human lymphoid cell transformation by Epstein-Barr virus. In: *Nature New Biol* 246 (153), S. 140–141.
- Press, O. W.; Appelbaum, F.; Ledbetter, J. A.; Martin, P. J.; Zarling, J.; Kidd, P.; Thomas, E. D. (1987): Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. In: *Blood* 69 (2), S. 584–591.
- Quartier, P.; Brethon, B.; Philippet, P.; Landman-Parker, J.; Le Deist, F.; Fischer, A. (2001): Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. In: *Lancet* 358 (9292), S. 1511–1513.
- Quartier, Pierre; Tournilhac, Olivier; Archimbaud, Christine; Lazaro, Leila; Chaleteix, Carine; Millet, Pascale et al. (2003): Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment. In: *Clin. Infect. Dis* 36 (3), S. e47-9.
- Ragab, A. H.; Lindqvist, K. J.; Vietti, T. J.; Choi, S. C.; Osterland, C. K. (1970): Immunoglobulin pattern in childhood leukemia. In: *Cancer* 26 (4), S. 890–894.
- Rajewsky, K. (1996): Clonal selection and learning in the antibody system. In: *Nature* 381, S. 751-758
- Rao, Aarati; Kelly, Michael; Musselman, Mark; Ramadas, Jagadeesh; Wilson, David; Grossman, William; Shenoy, Shalini (2008): Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. In: *Pediatr Blood Cancer* 50 (4), S. 822–825.
- Rappaport, H. (1966): Tumors of the Hematopoietic System. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Sect. 3, Fasc. 8, Armed Forces Institute of Pathology, Washington
- Reff, M. E.; Carner, K.; Chambers, K. S.; Chinn, P. C.; Leonard, J. E.; Raab, R. et al. (1994): Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. In: *Blood* 83 (2), S. 435–445.
- Reid, M. M.; Craft, A. W.; Cox, J. R. (1981): Immunoglobulin concentrations in children receiving treatment for acute lymphoblastic leukaemia. In: *J. Clin. Pathol* 34 (5), S. 479–482.
- Reiter, Alfred (2004): Multizentrische Beobachtungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom oder B-ALL, Version I. In: *B-NHL BFM 04 Protokoll*
- Reiter, Alfred (2004): Multizentrische Therapiestudie mit einem Rituximab-Window vor anschliessender Chemotherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom oder B-ALL, Version I. In: *B-NHL BFM Rituximab Protokoll*
- Reiter, Alfred (2007): Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, S. 285–296.
- Reiter, Alfred (2005), Leitfaden Non-Hodgkin-Lymphome und B-ALL im Kindes-und Jugendalter, Leitfaden zur Diagnostik, Klassifizierung, Staging und Stratifizierung in Therapiegruppen, Version I, www.kinderkrebsinfo.de
- Salzburg, Janina; Burkhardt, Birgit; Zimmermann, Martin; Wachowski, Olga; Woessmann, Wilhelm; Oschlies, Ilse et al. (2007): Prevalence, clinical pattern, and

outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. In: *J. Clin. Oncol* 25 (25), S. 3915–3922.

Sandlund, J. T.; Downing, J. R.; Crist, W. M. (1996): Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. In: *N. Engl. J. Med* 334 (19), S. 1238–1248.

Savitz, D. A.; Chen, J. H. (1990): Parental occupation and childhood cancer: review of epidemiologic studies. In: *Environ. Health Perspect* 88, S. 325–337.

Schauer M., Brunsch U.: Rituximab-ein monoklonaler Antikörper in der Krebstherapie. In: *Fortschritte in der Medizin* 118 Jg.-Originalien Nr. I/2000, S. S. 45-47.

Schöllkopf, Claudia; Smedby, Karin Ekström; Hjalgrim, Henrik; Rostgaard, Klaus; Panum, Inge; Vinner, Lasse et al. (2008): Hepatitis C infection and risk of malignant lymphoma. In: *Int. J. Cancer* 122 (8), S. 1885–1890.

Seidemann, K.; Henze, G.; Beck, J. D.; Sauerbrey, A.; Köhl, J.; Mann, G.; Reiter, A. (2000): Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. In: *Ann. Oncol* 11 Suppl 1, S. 141–145.

Sela, O.; Shoenfeld, Y. (1988): Cancer in autoimmune diseases. In: *Semin. Arthritis Rheum* 18 (2), S. 77–87.

Sharma, V. R.; Fleming, D. R.; Slone, S. P. (2000): Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. In: *Blood* 96 (3), S. 1184–1186.

Shimoni, Avichai; Hardan, Izhar; Avigdor, Abraham; Yeshurun, Moshe; Raanani, Pia; Ben-Bassat, Isaac; Nagler, Arnon (2003): Rituximab reduces relapse risk after allogeneic and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. In: *Br. J. Haematol* 122 (3), S. 457–464.

Shortt, J.; Spencer, A. (2006): Adjuvant rituximab causes prolonged hypogammaglobulinaemia following autologous stem cell transplant for non-Hodgkin's lymphoma. In: *Bone Marrow Transplant* 38 (6), S. 433–436.

Smith, Martyn T.; Jones, Rachael M.; Smith, Allan H. (2007): Benzene exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. In: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 16 (3), S. 385–391.

Solans-Laqué, Roser; López-Hernandez, Andrés; Angel Bosch-Gil, Josep; Palacios, Andrés; Campillo, Mercedes; Vilardell-Tarres, Miquel (2011): Risk, Predictors, and Clinical Characteristics of Lymphoma Development in Primary Sjögren's Syndrome. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*.

Song, Kevin W.; Mollee, Peter; Patterson, Bruce; Brien, William; Crump, Michael (2002): Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. In: *Br. J. Haematol* 119 (1), S. 125–127.

Suvas, Susmit; Singh, Vinod; Sahdev, Sudhir; Vohra, Harpreet; Agrewala, Javed N. (2002): Distinct role of CD80 and CD86 in the regulation of the activation of B cell and B cell lymphoma. In: *J. Biol. Chem* 277 (10), S. 7766–7775.

Swerdlow SH, Campo E. Harris NL et al. editors: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press* 2008.

Targhetta, Clara; Cabras, Maria Giuseppina; Mamusa, Angela Maria; Mascia, Gabriella; Angelucci, Emanuele (2008): Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. In: *Haematologica* 93 (6), S. 951–952.

Taub, R; Kelly, K.; Battey, J.; Latt, S.; Lenoir G.M.; Tantravahi U.; Tu, Z.; Leder, P. (1984): A novel alteration in the structure of an activated c-myc gene in a variant t(2;8) Burkitt lymphoma. In: *Cell*. 37 (2), S. 511-20

Tedder, T. F.; Engel, P. (1994): CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. In: *Immunol. Today* 15 (9), S. 450–454.

Tedder, T. F.; Disteché, C. M.; Louie, E.; Adler, D. A.; Croce, C. M.; Schlossman, S. F.; Saito, H. (1989): The gene that encodes the human CD20 (B1) differentiation antigen is located on chromosome 11 near the t(11;14)(q13;q32) translocation site. In: *J. Immunol* 142 (7), S. 2555–2559.

Theander, E.; Henriksson, G.; Ljungberg, O.; Mandl, T.; Manthorpe, R.; Jacobsson, L. T. H. (2006): Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. In: *Ann. Rheum. Dis* 65 (6), S. 796–803.

Uppenkamp, M.; Feller, A. C. (2002): Classification of malignant lymphoma. In: *Onkologie* 25 (6), S. 563–570.

Vaan, G. A. de; van Munster, P. J.; Bakkeren, J. A. (1982): Recovery of immune function after cessation of maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL) of childhood. In: *Eur. J. Pediatr* 139 (2), S. 113–117.

Verschuuren, Erik A. M.; Stevens, Servi J. C.; van Imhoff, Gustaaf W.; Middeldorp, Jaap M.; Boer, Conny de; Koëter, Gerard et al. (2002): Treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with rituximab: the remission, the relapse, and the complication. In: *Transplantation* 73 (1), S. 100–104.

Voulgarelis, M.; Dafni, U. G.; Isenberg, D. A.; Moutsopoulos, H. M. (1999): Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. In: *Arthritis Rheum* 42 (8), S. 1765–1772.

Wahn V. (Hg.): Klinischer Einsatz von Immunglobulinen. 4th edn. Bremen, Germany: UNI-MED Verlag, zuletzt geprüft 2007.

Westhoff, Timm H.; Jochimsen, Friederike; Schmitt, Alexander; Stoffler-Meilicke, Marina; Schafer, Jurgen H.; Zidek, Walter et al. (2003): Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. In: *Blood* 102 (5), S. 1930.

Woessmann W.; Seidemann K.; Mann G.; Zimmermann M.; Burkhardt B.; Oshlies I.; Ludwig WD.; Klingebiel T.; Graf N.; Gruhn B.; Juergens H.; Niggli F.; Parwaresch R.; Gadner H.; Riehm H.; Schrappe M.; Reiter A.; BFM Group (2005): The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. In: *Blood* 105 (3), S. 948-58

Wotherspoon, A. C.; Ortiz-Hidalgo, C.; Falzon, M. R.; Isaacson, P. G. (1991): *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. In: *Lancet* 338 (8776), S. 1175–1176.

Yeo, Winnie; Chan, Tung C.; Leung, Nancy W. Y.; Lam, Wai Y.; Mo, Frankie K. F.; Chu, Miu Ting et al. (2009): Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. In: *J. Clin. Oncol* 27 (4), S. 605–611.

Yin, S. N.; Hayes, R. B.; Linet, M. S.; Li, G. L.; Dosemeci, M.; Travis, L. B. et al. (1996): An expanded cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China. Benzene Study Group. In: *Environ. Health Perspect* 104 Suppl 6, S. 1339–1341.

Yokoyama, Hiroki; Watanabe, Takashi; Maruyama, Dai; Kim, Sung-Won; Kobayashi, Yukio; Tobinai, Kensei (2008): Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. In: *Int. J. Hematol* 88 (4), S. 443–447.

Zhao, Xianfeng F.; Hassan, Anjum; Perry, Arie; Ning, Yi; Stass, Sanford A.; Dehner, Louis P. (2008): C-MYC rearrangements are frequent in aggressive mature B-Cell lymphoma with atypical morphology. In: *Int J Clin Exp Pathol* 1 (1), S. 65–74.

11. Anhang

11.1 Anhang 1

Version: Jan. 2004																																																																														
Therapiestudie NHL-BFM: B-NHL BFM Rituximab Studienleitung: Prof. Dr. A. Reiter, Universitäts-Klinikum Gießen, Kinderklinik, Päd. Hämatologie und Onkologie, Feulgenstr. 12, 35385 Gießen, Tel.: 0641 - 99-43627 (Studienzentrale); -43626 (Studiendokumentation); Fax: 0641 - 9943629																																																																														
Spätfolgen <i>Bitte unmittelbar nach der Diagnose einer Spätfolge und zusätzlich ein Jahr nach Ende des Rituximab-Windows an die Studienzentrale faxen.</i>																																																																														
Nachname: _____		Vorname: _____																																																																												
Geburtsdatum: _____._____._____	Registrierungs-Nr.: _____	GPOH-PID: _____ (falls bekannt)																																																																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Spätfolge(n):</th> <th style="text-align: center;">nein</th> <th style="text-align: center;">Ja</th> <th style="text-align: center;">Datum der Diagnose</th> <th style="text-align: center;">Diagnose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>• Herz/Kreislauf</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• ZNS/periphere Nerven</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Endokrinologie</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Lunge/Atemwege</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Psychosoziale Spätfolge</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Nieren/Harnwege</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Sinnesorgane</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Bewegungsapparat</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Leber</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Haut</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Hämatologie</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Gastrointestinaltrakt</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Immunglobuline in Altersnorm?</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>• Sonstige Spätfolge</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">→ _____._____._____</td><td>_____</td></tr> </tbody> </table>				Spätfolge(n):	nein	Ja	Datum der Diagnose	Diagnose	• Herz/Kreislauf	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• ZNS/periphere Nerven	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Endokrinologie	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Lunge/Atemwege	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Psychosoziale Spätfolge	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Nieren/Harnwege	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Sinnesorgane	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Bewegungsapparat	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Leber	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Haut	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Hämatologie	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Gastrointestinaltrakt	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Immunglobuline in Altersnorm?	☐	☐	→ _____._____._____	_____	• Sonstige Spätfolge	☐	☐	→ _____._____._____	_____
Spätfolge(n):	nein	Ja	Datum der Diagnose	Diagnose																																																																										
• Herz/Kreislauf	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• ZNS/periphere Nerven	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Endokrinologie	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Lunge/Atemwege	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Psychosoziale Spätfolge	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Nieren/Harnwege	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Sinnesorgane	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Bewegungsapparat	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Leber	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Haut	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Hämatologie	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Gastrointestinaltrakt	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Immunglobuline in Altersnorm?	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
• Sonstige Spätfolge	☐	☐	→ _____._____._____	_____																																																																										
Es handelt es sich (wahrscheinlich) um eine Spätfolge ☐ des Lymphoms ☐ der Operation ☐ der Therapie; bitte spezifizieren: ☐ mit Rituximab ☐ der Chemotherapie ☐ nicht entscheidbar ☐ Sonstiges: _____ ☐ nicht entscheidbar																																																																														
Genaue Beschreibung der Spätfolge(n) und der ggf. notwendigen therapeutischen Maßnahmen:																																																																														

Bemerkungen:

Version: Jan. 2004

Studienleitung: Prof. Dr. A. Reiter, Universitäts-Klinikum Gießen, Kinderklinik, Päd. Hämatologie und Onkologie, Feulgenstr. 12,
D - 35385 Gießen, Tel.: 0641 - 9943627 (Studienzentrale); 43626 (Studiendokumentation); Fax: 0641 - 9943629

Spätfolgen

Bitte unmittelbar nach der Diagnose einer Spätfolge an die Studienzentrale faxen.

Nachname: _____ Vorname: _____

[illegible]

Spätfolge(n):	nein	Ja	Datum der Diagnose	Diagnose
• Herz/Kreislauf	☐	☐	→	
• ZNS/periphere Nerven	☐	☐	→	
• Endokrinologie	☐	☐	→	
• Lunge/Atemwege	☐	☐	→	
• Psychosoziale Spätfolge	☐	☐	→	
• Nieren/Harnwege	☐	☐	→	
• Sinnesorgane	☐	☐	→	
• Bewegungsapparat	☐	☐	→	
• Leber	☐	☐	→	
• Haut	☐	☐	→	
• Hämatologie	☐	☐	→	
• Gastrointestinaltrakt	☐	☐	→	
• Immunglobuline in Altersnorm?	☐	☐	→	
• Sonstige Spätfolge	☐	☐	→	

Es handelt es sich (wahrscheinlich) um eine Spätfolge

- ☐ des Lymphoms
☐ der diagnostischen Operation
☐ der Therapie; bitte spezifizieren:
☐ mit Rituximab
☐ der Chemotherapie
☐ nicht entscheidbar
☐ Sonstiges: _____
☐ nicht entscheidbar

Genaue Beschreibung der Spätfolge(n) und der ggf. notwendigen therapeutischen Maßnahmen:

Bemerkungen:

Klinik-Stempel

Datum

Name (in Druckbuchstaben)

verantwortlicher Arzt

Unterschrift

11.3 Anhang 3

Beobachtungsstudie B-NHL BFM 04 Version: Jan. 2004																														
Studienleitung: Prof. Dr. A. Reiter, Universitäts-Klinikum Gießen, Kinderklinik, Päd. Hämatologie und Onkologie, Feulgenstr. 12, D - 35385 Gießen, Tel.: 0641 - 99-43627 (Studienzentrale); -43626 (Studiendokumentation); Fax: 0641 - 9943629 Malignome im Kindesalter - Kooperative Dokumentation Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz, Tel.: 06131/17-3227 - in Zusammenarbeit mit der GPOH -																														
ERSTERHEBUNG																														
<i>Bitte schicken Sie den Ersterhebungsbogen innerhalb des ersten Monats nach Therapiebeginn.</i>																														
Name/Vorname(n)	Pat.-Nr.	Klinik	Identifikationszahl																											
		Geschlecht (m.: 1; w.: 2)	Geburtsdatum																											
GPOH-PID: (falls bekannt)																														
Bitte beachten Sie, dass vor der Weiterleitung dieses Ersterhebungsbogens an die Studienleitung die schriftliche Einwilligung zur Übermittlung und zur dortigen Speicherung und Verarbeitung der Daten vorliegen muss!																														
Grund für Malignomdiagnostik: ☐ malignombezogene Symptome ☐ Befund einer Vorsorgeuntersuchung (U1-U9, J1) ☐ Zufallsbefund bei anderweitiger Untersuchung																														
bekannte Vorerkrankungen: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">nein</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">ja</th> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">nein</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">ja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Maligne Vorerkrankung?</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Schwerer Immundefekt?</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>HIV-Infektion?</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Vorausgegangene Organtransplantation?</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Sonstige Vorerkrankung, die e. protokollgerechte Therapie (Rituximab/Chemother.) nicht zulässt?</td> </tr> </tbody> </table>					nein	ja		nein	ja	Maligne Vorerkrankung?	☐	☐	Schwerer Immundefekt?	☐	☐	HIV-Infektion?	☐	☐	Vorausgegangene Organtransplantation?	☐	☐	Sonstige Vorerkrankung, die e. protokollgerechte Therapie (Rituximab/Chemother.) nicht zulässt?								
	nein	ja		nein	ja																									
Maligne Vorerkrankung?	☐	☐	Schwerer Immundefekt?	☐	☐																									
HIV-Infektion?	☐	☐	Vorausgegangene Organtransplantation?	☐	☐																									
Sonstige Vorerkrankung, die e. protokollgerechte Therapie (Rituximab/Chemother.) nicht zulässt?																														
Falls eine Vorerkrankung vorliegt, bitte genauere Informationen:																														
Allgemeinzustand bei Diagnosestellung (modifizierter Karnofsky-Index): ☐ Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung ☐ Geringe Beeinträchtigung der Aktivität, jedoch keine zusätzliche Hilfe erforderlich ☐ Altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt ☐ Bettlägerig, pflegebedürftig ☐ Intensive Behandlung notwendig, schwerstkrank, moribund																														
Krankheitsbezogene Symptome: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">nein</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">ja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gewichtsverlust (> 10% in 6 Monaten)</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>Unklares Fieber (> 38°C über mindestens 7 Tage)</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>Nachtschweiß</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> </tbody> </table>					nein	ja	Gewichtsverlust (> 10% in 6 Monaten)	☐	☐	Unklares Fieber (> 38°C über mindestens 7 Tage)	☐	☐	Nachtschweiß	☐	☐															
	nein	ja																												
Gewichtsverlust (> 10% in 6 Monaten)	☐	☐																												
Unklares Fieber (> 38°C über mindestens 7 Tage)	☐	☐																												
Nachtschweiß	☐	☐																												
Diagnosesicherung: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">nein</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">ja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• durch Punktion: ☐ nein ☐ ja:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 100px;">Knochenmark</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 100px;">Aszites</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 100px;">Pleuraerguss</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 100px;">Perikarderguss</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>• Operation: ☐ nein ☐ ja:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 100px;">☐ Feinnadelpunktion ☐ Biopsie ☐ (Teil-) Resektion</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">⇒ Vollständige Resektion aller Lymphom-Manifestationen? ☐ nein ☐ ja</td> </tr> </tbody> </table>					nein	ja	• durch Punktion: ☐ nein ☐ ja:			Knochenmark	☐	☐	Aszites	☐	☐	Pleuraerguss	☐	☐	Perikarderguss	☐	☐	• Operation: ☐ nein ☐ ja:			☐ Feinnadelpunktion ☐ Biopsie ☐ (Teil-) Resektion			⇒ Vollständige Resektion aller Lymphom-Manifestationen? ☐ nein ☐ ja		
	nein	ja																												
• durch Punktion: ☐ nein ☐ ja:																														
Knochenmark	☐	☐																												
Aszites	☐	☐																												
Pleuraerguss	☐	☐																												
Perikarderguss	☐	☐																												
• Operation: ☐ nein ☐ ja:																														
☐ Feinnadelpunktion ☐ Biopsie ☐ (Teil-) Resektion																														
⇒ Vollständige Resektion aller Lymphom-Manifestationen? ☐ nein ☐ ja																														
Datum der diagnostischen OP/Punktion:																														
Diagnostik vor Therapiebeginn:																														
Blut: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Leukozyten (x 10⁹/l):</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten (x 10⁹/l):</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>Hb (g/l):</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>Lymphomzellen (%):</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>				Leukozyten (x 10 ⁹ /l):		Thrombozyten (x 10 ⁹ /l):		Hb (g/l):		Lymphomzellen (%):																				
Leukozyten (x 10 ⁹ /l):																														
Thrombozyten (x 10 ⁹ /l):																														
Hb (g/l):																														
Lymphomzellen (%):																														
Knochenmarksausstriche: ☐ nicht untersucht ☐ untersucht, Lymphomzellen (%):																														
Liquor: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Kernhaltige Zellen im Liquor/µl:</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>Erythrozyten im Liquor/µl:</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>Lymphomzellen im Liquor/µl:</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table>				Kernhaltige Zellen im Liquor/µl:		Erythrozyten im Liquor/µl:		Lymphomzellen im Liquor/µl:																						
Kernhaltige Zellen im Liquor/µl:																														
Erythrozyten im Liquor/µl:																														
Lymphomzellen im Liquor/µl:																														

Lokale Diagnostik/Diagnostik vor Ort (Bitte Befundkopien an die Studienleitung!):

Diagnose (WHO-Klassifikation):

☐ Burkitt/B-ALL; bitte Variante angeben:
☐ typisches Burkitt-Lymphom
☐ atypisches Burkitt-Lymphom/Burkitt-like Lymph.

☐ diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, bitte Variante/Subtyp angeben:
☐ centroblastisches Lymphom
☐ T-Zell-reiches bzw. histiozytenreiches B-Zell-L.
☐ immunoblastisches B-Zell-Lymphom
☐ anaplastisches B-Zell-Lymphom
☐ plasmoblastisches Lymphom
☐ keine Subtypisierung möglich

☐ hochmalignes B-Zell-Lymphom; histologisch/immun-histochemisch nicht zu entscheiden, ob Burkitt- oder centroblastisches Lymph. mit hoher Proliferationsrate

☐ primär mediastinales (thymisches) B-Zell-Lymphom

☐ follikuläres Lymphom

☐ Sonstiges: _____

Immunhistochemie:

• CD20: ☐ negativ ☐ positiv ☐ n.u.
• Tdt: ☐ negativ ☐ positiv ☐ n.u.

Immunologie:

• CD20: ☐ negativ ☐ positiv ☐ n.u.
• Tdt: ☐ negativ ☐ positiv ☐ n.u.

Zytomorphologie/FAB:

☐ L1 ☐ L2 ☐ L1/L2 ☐ L3
☐ sonstige: _____
☐ nicht klassifizierbar ☐ nicht untersucht

Referenz-Diagnostik:

Referenz-Pathologie veranlasst?
☐ nein
☐ ja, in: ☐ Kiel ☐ Berlin ☐ Frankfurt ☐ Lübeck ☐ Ulm ☐ Würzburg

Referenz-Zytomorphologie veranlasst?
☐ nein ☐ ja (Studienzentrale in Gießen)

Material (vitale Tumorzellen) verschickt an:
• Onkogenetisches Labor, Gießen (Zyto- und Molekulargenetik, FISH) ☐ nein ☐ ja
• nur bei malignen Ergüssen oder bei Knochenmarkbefall:
Robert-Rössle-Klinik, Immunologisches Zellmarkerlabor, Berlin (Immunologie) ☐ nein ☐ ja

Lymphom-Manifestationen	klinisch	Sonografie	Röntgen	CT/NMR	PET (optional)	Histologie / Morphologie
Bitte kreuzen Sie für jede Untersuchung und jede Lokalisation das entsprechende Feld an, auch wenn Untersuchungen nicht durchgeführt wurden oder negativ waren! (n.u. = nicht untersucht - = nicht pathologisch + = pathologisch)	n.u. - +	n.u. - +	n.u. - +	n.u. - +	n.u. - +	n.u. - +
KNOCHENMARK						☐ ☐ ☐
ZNS						
ZNS: Raumforderung intracerebral	☐ ☐ ☐			☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
intramedullär	☐ ☐ ☐			☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
ZNS: Hirnnervenausfall	☐ ☐ ☐					☐ ☐ ☐
ZNS: Lymphomzellen im Liquor						☐ ☐ ☐
PERIPHERE LYMPHKNOTEN						
LK cervical, submandibulär, nuchal	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
LK supra-/infraclavikulär, axillär	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
LK inguinal	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
andere periphere LK	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
KOPF-/HALSBEREICH						
HNO Bereich	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
sonstige Manifestation(en) im Kopf-/Halsbereich	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
THORAX						
Medastinum		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Pleura/Pleuraerguss	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Perikard/Perikarderguss		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Lunge		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
sonstige thorakale Manifestation(en)	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
ABDOMEN						
Aszites		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Darm	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Leber	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Milz	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Magen	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Niere(n) ☐ unilateral ☐ bilateral	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
abdominelle LK	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
sonstige abdominelle Manifestation(en)	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
SONSTIGE LOKALISATIONEN						
Hoden/Ovarien ☐ unilateral ☐ bilateral	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Weichteile ☐ unilokulär ☐ multilokulär	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Haut ☐ unilokulär ☐ multilokulär	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
Knochen ☐ unilokulär ☐ multilokulär	☐ ☐ ☐		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
→ Szintigrafie pathologisch? ☐ n.u. ☐ nein ☐ ja						
epidural		☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
sonstige Lokalisation(en):	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐

Bemerkungen:

125

Therapiestudie NHL-BFM: B-NHL BFM Rituximab

Studienleitung: Prof. Dr. A. Reiter, Universitäts-Klinikum Gießen, Kinderklinik, Päd. Hämatologie und Onkologie, Feulgenstr. 12, 35385 Gießen, Tel.: 0641 - 99-43627 (Studienzentrale); -43626 (Studiendokumentation); Fax: 0641 - 9943629

Malignome im Kindesalter - Kooperative Dokumentation

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz, Tel.: 06131/17-3227- in Zusammenarbeit mit der GPOH -

ERSTERHEBUNG

Bitte schicken Sie den Ersterhebungsbogen innerhalb des ersten Monats nach Therapiebeginn.

Name, Vorname	Pat.-Nr.	Klinik	Identifikationszahl
_____	_____	_____	_____
		Geschlecht (m.: 1; w.: 2)	Geburtsdatum

GPOH-PID: _____ (falls bekannt)

Bitte beachten Sie, dass vor der Weiterleitung dieses Ersterhebungsbogens an die Studienleitung die schriftliche Einwilligung zur Übermittlung und zur dortigen Speicherung und Verarbeitung der Daten vorliegen muss!

- Grund für Malignomdiagnostik:**
- ☐ malignombezogene Symptome
- ☐ Befund einer Vorsorgeuntersuchung (U1-U9, J1)
- ☐ Zufallsbefund bei anderweitiger Untersuchung

bekannte Vorerkrankungen:	nein	ja		nein	ja
Maligne Vorerkrankung?	☐	☐	Schwerer Immundefekt?	☐	☐
HIV-Infektion?	☐	☐	Vorausgegangene Organtransplantation?	☐	☐
Sonstige Vorerkrankung, die e. protokollgerechte Therapie (Rituximab / Chemother.) nicht zulässt?	☐	☐		☐	☐

Falls eine Vorerkrankung vorliegt, bitte genauere Informationen:

Allgemeinzustand bei Diagnosestellung (modifizierter Karnofsky-Index):

- ☐ Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung
- ☐ Geringe Beeinträchtigung der Aktivität, jedoch keine zusätzliche Hilfe erforderlich
- ☐ Altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt
- ☐ Bettlägerig, pflegebedürftig
- ☐ Intensive Behandlung notwendig, schwerstkrank, moribund

Krankheitsbezogene Symptome:

	nein	ja
Gewichtsverlust (> 10% in 6 Monaten)	☐	☐
Unklares Fieber (> 38°C über mindestens 7 Tage)	☐	☐
Nachtschweiß	☐	☐

Diagnosesicherung:

- durch Punktion: ☐ nein ☐ ja: Knochenmark ☐ nein ☐ ja
 Aszites ☐ nein ☐ ja
 Pleuraerguss ☐ nein ☐ ja
 Perikarderguss ☐ nein ☐ ja
- Operation: ☐ nein ☐ ja: ☐ Feinnadelpunktion ☐ Biopsie ☐ (Teil-) Resektion
- ⇒ Vollständige Resektion aller Lymphom-Manifestationen? ☐ nein ☐ ja

Datum der diagnostischen OP/Punktion: ____/____/____

Diagnostik vor Therapiebeginn:

Blut: Leukozyten ($\times 10^9/l$): _____

Thrombozyten ($\times 10^9/l$): _____

Hb (g/l): _____

Lymphomzellen (%): _____

Knochenmarksausstriche: ☐ nicht untersucht ☐ untersucht, Lymphomzellen (%): _____

Liquor: Kernhaltige Zellen im Liquor/ μl : _____

Erythrozyten im Liquor/ μl : _____

Lymphomzellen im Liquor/ μl : _____

Lokale Diagnostik/Diagnostik vor Ort (Bitte Befundkopien an die Studienleitung!):

Diagnose (WHO-Klassifikation):

☐ Burkitt/B-ALL; bitte Variante angeben:
☐ typisches Burkitt-Lymphom
☐ atypisches Burkitt-Lymphom/Burkitt-like Lymph.

☐ diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, bitte Variante/Subtyp angeben:
☐ centroblastisches Lymphom
☐ T-Zell-reiches bzw. histiozytenreiches B-Zell-L.
☐ immunoblastisches B-Zell-Lymphom
☐ anaplastisches B-Zell-Lymphom
☐ plasmoblastisches Lymphom
☐ keine Subtypisierung möglich

☐ hochmalignes B-Zell-Lymphom; histologisch/immunhistochemisch nicht zu entscheiden, ob Burkitt- oder centroblastisches Lymph. mit hoher Proliferationsrate

☐ primär mediastinales (thymisches) B-Zell-Lymphom

☐ follikuläres Lymphom

☐ Sonstiges: _____

Immunhistochemie:

• CD20: ☐ negativ ☐ positiv ☐ n.u.
• Tdt: ☐ negativ ☐ positiv ☐ n.u.

Immunologie:

• CD20: ☐ negativ ☐ positiv ☐ n.u.
• Tdt: ☐ negativ ☐ positiv ☐ n.u.

Zytomorphologie/FAB:

☐ L1 ☐ L2 ☐ L1/L2 ☐ L3
☐ sonstige: _____
☐ nicht klassifizierbar ☐ nicht untersucht

Referenz-Diagnostik:

Referenz-Pathologie veranlasst?
☐ nein
☐ ja, in: ☐ Kiel ☐ Berlin ☐ Frankfurt ☐ Lübeck ☐ Ulm ☐ Würzburg

Referenz-Zytomorphologie veranlasst?
☐ nein ☐ ja (Studienzentrale in Gießen)

Material (vitale Tumorzellen) verschickt an:
• Onkogenetisches Labor, Gießen (Zyto- und Molekulargenetik, FISH) ☐ nein ☐ ja
• nur bei malignen Ergüssen oder bei Knochenmarkbefall:
Robert-Rössle-Klinik, Immunologisches Zellmarkerlabor, Berlin (Immunologie) ☐ nein ☐ ja

Lymphom-Manifestationen	klinisch	Sonografie	Röntgen	CT/NMR	PET (optional)	Histologie / Morphologie
Bitte kreuzen Sie für jede Untersuchung und jede Lokalisation das entsprechende Feld an, auch wenn Untersuchungen nicht durchgeführt wurden oder negativ waren!	(n.u. = nicht untersucht)	- = nicht pathologisch	- = nicht pathologisch	- = nicht pathologisch	+ = pathologisch	
	n.u.	-	+	n.u.	-	+
KNOCHENMARK						☐ ☐ ☐
ZNS						
ZNS: Raumforderung intracerebral	☐	☐	☐	☐	☐	☐
intramedullär	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ZNS: Hirnnervenausfall	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ZNS: Lymphomzellen im Liquor	☐	☐	☐	☐	☐	☐
PERIPHERE LYMPHKNOTEN						
LK cervical, submandibulär, nuchal	☐	☐	☐	☐	☐	☐
LK supra-/infraklavikulär, axillär	☐	☐	☐	☐	☐	☐
LK inguinal	☐	☐	☐	☐	☐	☐
andere periphere LK	☐	☐	☐	☐	☐	☐
KOPF-/HALSBEREICH						
HNO Bereich	☐	☐	☐	☐	☐	☐
sonstige Manifestation(en) im Kopf-/Halsbereich	☐	☐	☐	☐	☐	☐
THORAX						
Mediastinum	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Pleura/Pleuraerguss	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Perikard/Perikarderguss	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Lunge	☐	☐	☐	☐	☐	☐
sonstige thorakale Manifestation(en)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ABDOMEN						
Aszites	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Darm	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Leber	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Milz	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Magen	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Niere(n) ☐ unilateral ☐ bilateral	☐	☐	☐	☐	☐	☐
abdominelle LK	☐	☐	☐	☐	☐	☐
sonstige abdominelle Manifestation(en)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
SONSTIGE LOKALISATIONEN						
Hoden/Ovarien ☐ unilateral ☐ bilateral	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Weichteile ☐ unilokulär ☐ multilokulär	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Haut ☐ unilokulär ☐ multilokulär	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Knochen ☐ unilokulär ☐ multilokulär	☐	☐	☐	☐	☐	☐
← Szintigrafie pathologisch? ☐ n.u. ☐ nein ☐ ja						
epidural	☐	☐	☐	☐	☐	☐
sonstige Lokalisation(en):	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Bemerkungen:

Druckbuchstaben) Unterschrift
verantwortlicher Arzt

11.4 Anhang 4:

Referenzpathologie für Deutschland

Koordination der Referenzpathologie	
Prof. Dr. Dr. h.c. R. Parwaresch	Lymphknotenregister Institut für Hämatopathologie der Universität Kiel Niemannsweg 11 24105 Kiel Tel.: 0049 431 597 3425 Fax: 0049 431 597 3426
weitere Referenzpathologen	
Prof. Dr. A. C. Feller	Institut für Pathologie der Universität Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck
Prof. Dr. M. L. Hansmann	Senckenbergisches Institut für Pathologie Theodor-Stern-Kai 7 60596 Frankfurt
Prof. Dr. P. Möller	Institut für Pathologie und Rechtsmedizin Albert-Einstein-Allee 11 89081 Ulm
Prof. Dr. H. Müller-Hermelink	Institut für Pathologie Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg
Prof. Dr. H. Stein	Konsultations- u. Referenzzentrum für Lymphknoten- und Hämatopathologie Universitäts-Klinikum Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin

12. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

13. Danksagung

Abschließend möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Alfred Reiter danken, dass er mir dieses Thema und die Arbeit anvertraut und überlassen hat und mich vor allem gegen Ende mit sehr guten Ratschlägen und weiterführenden Diskussionen unterstützte.

Des Weiteren danke ich meiner Betreuerin Dr. med. Andrea Meinhardt für die Unterstützung, Motivation, konstruktive Kritik und unendliche Geduld, mit der sie mir ausschlaggebend bei der Umsetzung des Themas zur Seite stand. Danke für die tolle Betreuung!

Allen gegenwärtigen und ehemaligen Mitarbeitern der NHL Studienzentrale danke ich für ihre Unterstützung und die abwechslungsreichen Stunden.

Bedanken muss ich mich vor allem bei Bettina Paul „Pauli“ und Ulrike Meyer „Uli“, ohne die ich es niemals geschafft hätte, die Tiefen der B-NHL BFM Datenbank zu erkunden. Danke für Eure Hilfe bei der Bewältigung der Datenmenge.

Und natürlich muss ich auch Dr. Martin Zimmermann und Johannes Herrmann (statistische Studienberatung der Uni Gießen) danken, durch welche ich entdeckte, dass Statistik sogar spannend und unterhaltsam sein kann.

Auch Tine, Steffi, Fabian, Vera, Marius, Bettina, Jasmin und Jenny möchte ich für die tolle Zusammenarbeit und die lustige Unterhaltung zwischendurch danken - auch außerhalb der Klinik.

Außerdem bedanke ich mich bei Lukas für seine unendliche Geduld und all die gemeinsame Zeit, die für die Erstellung dieser Arbeit zurückgesteckt werden musste. Danke für Deine Unterstützung und Dein Verständnis.

Zum Schluss bedanke ich mich noch bei meinen Eltern, die mir durch Ihre Unterstützung die Möglichkeit gaben, eine solche Arbeit überhaupt anfertigen zu können. Danke für Eure Motivation und Eure Geduld. Ich danke Euch einfach für ALLES!