Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell Lymphome

Bendamustin plus Rituximab

versus

CHOP plus Rituximab

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereiches Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Roller, Fritz-Christian

aus Gießen

Gießen 2011

Aus dem Institut für Hämatologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Leiter: Prof. Dr. Mathias J. Rummel

Gutachter: Prof. Dr. M.J. Rummel

Gutachter: Prof. Dr. A. Reiter

Tag der Disputation: 28.01.2013

Inhalt

1. Einleitung 5
1.1 Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome 6
1.2 Non-Hodgkin-Lymphome 10
1.2.1 Das follikuläre Lymphom 10
1.2.2 Das lymphoplasmozytische Lymphom/ Immunozytom 11
1.2.3 Das lymphozytische Lymphom 13
1.2.4 Das Marginalzonen-Lymphom 13
1.2.5 Das Mantelzelllymphom 15
1.3 Diagnostik der Non-Hodgkin-Lymphome 16
1.4 Prognose-Kriterien und Prognose-Indices für Non-Hodgkin-Lymphome 16
1.4.1 IPI – International Prognostic Index 16
1.4.2 FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index 17
1.5 Therapeutische Ansätze 18
1.6 Die Studienmedikation 19
1.6.1 Rituximab 19
1.6.2 Bendamustin (Ribomustin) 22
1.6.3 Therapieschema CHOP 23
1.7 Fragestellung der Studie 24
2. Patienten und Therapie 25
2.1 Einschlusskriterien 25
2.2 Ausschlusskriterien 26
2.3 Indikation zur Therapie 26
2.4 Behandlungsplan 27
2.4.1 Therapiedauer 28
2.4.2 Zellzahlen vor Fortsetzung der Therapie 29
2.4.3 Dosisreduktion bei therapieinduzierter Myelosuppression 29
2.4.4 Myelosuppression als mögliche Folge eines Lymphoms 30
2.4.5 Vincrsitin-Dosis und Neurotoxizität 30
2.4.6 Stammzellmobilisation für eine spätere Rezidivhochdosistherapie 30
2.4.7 Hochdosis Cyclophosphamid-Therpie – Dosierungsschema 30
2.4.8 Therapie bei primärer Resistenz 31
2.5 Begleittherapie 32

2.6 Ausscheiden aus der Studie 33
2.7 Diagnostik und Evaluationskriterien 33
2.7.1 Diagnostik vor Therapiebeginn und Histologie 33
2.7.2 Diagnostik während der Therapie 34
2.7.3 Diagnostik bei Abschluss der Therapie 35
2.7.4 Diagnostik in der Nachbeobachtungsphase 35
2.7.5 Evaluation der therapeutischen Effektivität 35
2.7.6 Evaluation und Meldung der Toxizität 36
2.7.7 Schwerwiegende unerwartete Ereignisse bzw. Arzneimittelnebenwirkungen 37
2.8 Statistische Verfahren und Fallzahl 37
2.9 Ethikvotum 40
2.10 Patienteninforation und Datenschutz 41
3. Ergebnisse der Studie 42
3.1 Patienteneigenschaften 42
3.2 Therapieergebnisse: 51
3.2.1 Remissionsraten 51
3.2.2 PFS, EFS, OS und TTNT 55
3.2.3 Nebenwirkungen und Toxizität 60
3.2.4 Zweitmalignome 68
4. Diskussion 70
5. Schlussfolgerung 79
Literaturverzeichnis 80
Tabellenverzeichnis: 86
Zusammenfassung: 88
Erklärung: 89
Danksagung: 91

1. Einleitung

Maligne Lymphome stellten im Jahr 2000 mit ca. 423.000 Neuerkrankungen weltweit etwa 4,2% aller malignen Neuerkrankungsfälle dar (1). Die Erkrankungsgruppe der malignen Lymphome besteht aus den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), den Hodgkin-Lymphomen (HD oder auch Hodgkin's disease) und den multiplen Myelomen (MM). Zusammengefasst ist diese Erkrankungsgruppe die siebthäufigste Tumorart. Pro Jahr versterben etwa 243.000 Menschen an einem Tumor aus dieser Erkrankungsgruppe. Der Anteil an allen Krebstodesfällen pro Jahr liegt bei ca. 3,9%. In den letzten 20 Jahren sind die Erkrankungsraten der malignen Lymphome kontinuierlich gestiegen.
Der englische Arzt ***Thomas Hodgkin*** beschrieb 1832 erstmals eine Krankheit bei der Lymphknotenschwellungen mit einem malignen Geschehen einhergingen. Der nach ihm benannte Morbus Hodgkin ist eine Lymphomentität, die sich durch seine spezielle Zellpathologie gut von den anderen Lymphomen abgrenzen lässt. Typisch für den **Morbus Hodgkin** sind die einkernigen Hodgkin-Zellen und die mehrkernigen Sternberg-Reed-Riesenzellen.
Alle von dieser Zellpathologie abweichenden Lymphome werden als **Non-Hodgkin-Lymphome** bezeichnet. Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen werden indolente von aggressiven bzw. niedrigmaligne von hochmalignen Lymphomen unterschieden.

Bei den in dieser Studie untersuchten Lymphomen handelt es sich um **niedrigmaligne bzw. indolente Non-Hodgkin-Lymphome**. Die Gruppe der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome zeichnet sich durch eine relativ große Heterogenität, die mit unterschiedlichen histologischen Eigenschaften einhergeht, aus, sie besitzt jedoch auch einige Gemeinsamkeiten. So zeichnen sich fast alle indolenten Non-Hodgkin-Lymphome, mit Ausnahme des Mantelzell-Lymphoms, durch ihre relativ langsame Progredienz und ihre Unheilbarkeit in späten Krankheitsstadien aus.

Diese Studie hat das Ziel alternative Wege bei der Primär-Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome herauszufinden. Hierbei soll **Bendamustin**, es wird so postuliert, eine weniger aggressive Substanz, mit der bisherigen First-Line-Therapie **CHOP** bei der Behandlung der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome, jeweils in Kombination mit dem Antikörper **Rituximab**, verglichen werden. Bei Rituximab handelt es sich um einen monoklonalen, chimären Antikörper gegen CD 20, welches ein Zelloberflächenantigen ist, das von fast allen indolenten Lymphomen exprimiert wird. Der zusätzliche Einsatz von Rituximab erwies sich

in vorhergegangenen Studien als vorteilhaft, da Rituximab eine antilymphproliferative Wirkung hat und eine Sensibilisierung von bisher chemotherapieresistenten Zellen nach Gabe von Rituximab nachgewiesen werden konnte, d.h., dass bisher resistente Zellen nach der Gabe von Rituximab nun auf die Chemotherapie ansprachen (Chemosensitizer) (2) (3). Da eine Heilung mit einer Rituximab-Monotherapie nicht erzielt werden kann, ist eine zusätzliche Chemotherapie notwendig. Das Potential einer solchen Immunochemotherapie wurde 1997 von *Demiden* in vitro herausgestellt (4). In kleineren Studien wurde die Kombination Bendamustin plus Rituximab schon geprüft und lieferte hierbei sehr vielversprechende Ergebnisse besonders was das Toxizitätsprofil der Substanz angeht (5).
Mit Hilfe dieser Studie soll durch den Vergleich der beiden Therapieregime eine Antwort auf die Frage gefunden werden, welche Therapie im Bezug auf die ereignisfreie Überlebenszeit bei der Primär-Therapie von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und Mantelzell-Lymphomen die bessere ist bzw. ob Bendamustin plus Rituximab der Polychemotherapie CHOP plus Rituximab nicht unterlegen ist.

1.1 Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome

Die ersten Versuche einer schematischen Klassifikation der NHL gehen auf ***Rappaport*** zurück (6). Während in Europa schon wenige Jahre nach Rappaports-Klassifikation zumeist die **KIEL-Klassifikation** verwendet wurde, wurde in Amerika mit der „**Working Formulation**“ gearbeitet (7) (8) (9) . Um der steigenden Anzahl der Neuerkrankungsfälle pro Jahr Rechnung zu tragen und um ein einheitliches Klassifikationssystem zu entwickeln, was es ermöglichen sollte, Studienergebnisse zwischen den beiden Kontinenten (Amerika und Europa) vergleichbar zu machen, wurde 1990 in Berlin die ILSG (International Lymphoma Study Group) gegründet. Die ILSG entwickelte basierend auf morphologischen, immunologischen und molekularpathologischen Kriterien die **R.E.A.L.-Klassifikation** (Revised European – American Classification of Lymphoid Neoplasms) zur Einteilung der NHL. Die Relevanz und Wirksamkeit der R.E.A.L.-Klassifikation wurde 1997 von ***Armitage*** in einer Studie belegt (10). Da es sich bei den Non-Hodgkin-Lymphomen um eine sehr uneinheitliche Gruppe maligner Erkrankungen handelt, wurden von klinisch tätigen Medizinern und Pathologen Anstrengungen unternommen, eine weitere Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome vorzunehmen. Eine einheitliche Klassifikation war von großer Notwendigkeit, da es bislang ohne klar definierte Begriffe der Krankheitsentitäten schier

unmöglich war die Ergebnisse von Therapiestudien und von grundlagenmedizinischen Forschungen miteinander zu vergleichen. Somit war eine Erforschung der Krankheitsursachen und von optimalen Behandlungsstrategien fast unmöglich. Aus der R.E.A.L.-Klassifikation entwickelte die WHO (World Health Organisation) 2001 ein Klassifikationssystem, welches weltweite Anerkennung genießt und regelmäßig überarbeitet wird.

Mit der **WHO-Klassifikation** waren erstmals ein Vergleich von internationalen Studienergebnissen und die Durchführung von internationalen Therpieoptimierungsstudien möglich. Die angesprochenen Klassifikationssysteme werden in der folgenden Tabelle mit Ausnahme der „Working Formulation“ (Tabelle 1) veranschaulicht.

Tabelle 1 Die Klassifikationssysteme

WHO 2001	R.E.A.L. 1994	Updated KIEL 1988 and 1992
Percursor B-cell diseases	Percursor B-cell diseases	
Percursor B-Lymphoblastic lymphoma/ leukemia	Percursor B-Lymphoblastic lymphoma/ leukemia	B-lymphoblastic
Mature B-cell disease	Peripheral B-cell disease	
- Chron. Lymphocytic leukemia - Small lymphocytic lymphoma - Prolymphocytic leukemia	- Chron. Lymphocytic leukemia - Small lymphocytic lymphoma - Prolymphocytic leukemia	- Chron. Lymphocytic leukemia - Immunocytoma, lymphoplasmacytoid typ - Prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia	Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia	Immunocytoma, lymphoplasmacytic type
Splenic marginal zone lymphoma	Splenic marginal zone lymphoma	
Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia
Plasma cell neoplasms	Plasmocytoma/ myeloma	Plasmacytic lymphoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	Extranodal low grade B-cell lymphoma of MALT type	Immunocytoma/ MALT type lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	Nodal marginal zone B-cell lymphoma (provisional)	Monocytoid, including marginal zone

Follicular lymphoma Variants: - Grade 1, 2 - Grade 3a and b	Follicle centre lymphoma Variants: - Grade I, II - Grade III	- Centroblastic-centrocytic, follicular and diffuse - Centroblastic, follicular
Mantle cell lymphoma Variant: blastic	Mantle cell lymphoma	Centrocytic
Diffuse large B-cell lymphoma Variants: - Centroblastic - Immunoblastic - T-cell or histiocyte rich - Anaplastic large cell	Diffuse large B-cell lymphoma	- Centroblastic - B-immunoblastic - B-large cell anaplastic
Medistinal (thymic) large B-cell lymphoma	Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	
Intravascular large B-cell lymphoma	Diffuse large B-cell lymphoma	Angio-endotheliotropic (intravascular) lymphoma
Primary effusion lymphoma		
Burkitt lymphoma (BL) Variants: - BL with plasmacytoid differentiation - Atypical Burkitt/ Burkitt-like	Burkitt lymphoma Variants: - High grade B-cell lymphoma - Burkitt-like (provisional)	Burkitt and Burkitt lymphoma with intracytoplasmic immunoglobulin

1.2 Non-Hodgkin-Lymphome

Entscheidend für die **Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome** ist sowohl der klinische Verlauf als auch die Histologie. Wie bereits in der Einleitung angesprochen, lassen sich Non-Hodgkin-Lymphome in indolente und in aggressive Lymphome unterteilen. Während sich indolente Lymphome durch eine eher langsame Progredienz und eine längere Überlebenszeit auszeichnen und in späteren Krankheitsstadien nicht heilbar sind, zeichnen sich aggressive Lymphome durch eine rasche Progredienz aus. Die Lebenserwartung ist unbehandelt bei den aggressiven Lymphomen relativ gering, allerdings sind die aggressiven Lymphome zum Teil auch heilbar. Aus diesen Feststellungen resultieren verschiedene Therapieansätze bei der Behandlung von indolenten und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen. Während aggressive Non-Hodgkin-Lymphome stets eine Therapieindikation darstellen, kann bei indolenten Lymphomen oftmals abgewartet werden, ein sogenanntes „**watch and wait**“ betrieben werden. Wie die WHO-Klassifikation gezeigt hat, lassen sich die Non-Hodgkin-Lymphome anhand von Zyto- und Histomorphologie in verschiedene Entitäten einteilen (siehe Tabelle 1). Die verschiedenen Lymphome weisen eine unterschiedliche Klinik mit unterschiedlichen mehr oder weniger klassischen Befallsmustern auf. Die in dieser Studie untersuchten Lymphome gehören ausschließlich zur Gruppe der **indolenten B-Zell-Lymphome**. Im Folgenden werden die in der Studie behandelten Lymphom-Entitäten vorgestellt.

1.2.1 Das follikuläre Lymphom

Das **follikuläre Lymphom** (zentroblastisch-zentrozytisch) ist mit einer Häufigkeit von 22% unter den Non-Hodgkin-Lymphomen die zweithäufigste Lymphomentität. Seit 1950 steigt die Inzidenz des follikulären Lymphoms jährlich um ca. 4% an. In den USA werden pro Jahr etwa 55.000 follikuläre Lymphome neu diagnostiziert (11). In der KIEL-Klassifikation nach *Lennert* entspricht das als niedrigmaligne beschriebene zentroblastisch-zentrozytische Lymphom weitestgehend dem in der WHO- und REAL-Klassifikation beschriebenen follikulären Lymphom (Grad 1 und 2), jedoch werden auch hochmaligne eingestufte follikuläre Typen des zentroblastischen Lymphoms in die Entität der follikulären Lymphome subsumiert - Diese werden dann in der WHO- und REAL-Klassifikation mit dem Zusatz Grad 3 versehen (12)(13)(14). Hierunter fallen auch die in der International Working Formulation abgegrenzten „follicular large cell lymphoma“ (15). Das follikuläre Lymphom

nach der KIEL-Klassifikation ist somit eine prognostisch heterogene Gruppe. Follikuläre Lymphome Grad 1 und Grad 2 haben eine ähnlich gute Prognose, während die Prognose der follikulären Lymphome Grad 3 wesentlich schlechter ist und signifikant davon abweicht (16).

Beim follikulären Lymphom handelt es sich um eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters. Der Altersmedian betrug in einer von *Armitage* untersuchten Kohorte ca. 59 Jahre, wobei die Extremwerte bei 23 Jahren und 90 Jahren lagen. Männer und Frauen erkranken am follikulären Lymphom in etwa gleich häufig. Obwohl immer wieder Faktoren wie organische Lösungsmittel, Pestizide und Haarfärbungsmittel als Ursache für follikuläre Lymphome diskutiert werden, ist die Ätiologie der follikulären Lymphome bisher unbekannt (17). In der frühen Phase der B-Zell-Entwicklung wird, hervorgerufen durch eine Translokation (14; 18), ein Rearrangement des bcl-2-Gens und des Immunglobulin-Schwerkettengens ausgelöst, was zu einer Überexpression des bcl-2-Proteins führt. Durch die Überexpression des bcl-2-Proteins werden nun zelluläre Apoptosemechanismen gehemmt. Hierdurch kommt es zu einer kontinuierlichen Anhäufung von bcl-2-positiven Zellen in den Keimzentren. Etwa 90% der follikulären Lymphome sind bcl-2 positiv (18). Morphologisch gesehen besteht das follikuläre Lymphom aus zwei Erscheinungsformen. Die Zellpopulation des Tumors im Keimzentrum besteht aus einer Mischung von großzelligen Zentroblasten und kleinzelligen Zentrozyten. Hingegen sind im Knochenmark vor allem Zentrozyten vorherrschend.

Bei ca. 67% der follikulären Lymphome wird die Erkrankung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, Stadium III oder IV nach Ann Arbor, diagnostiziert (31). Die Krankheit verläuft häufig indolent und kann gelegentlich auch regrediente Verläufe haben. Eine Transformation in einen aggressiven Verlauf kann vorkommen und sollte deshalb nicht unterschätzt werden. Solche Transformationen sind zumeist prognostisch ungünstig und treten im fortschreitenden Krankheitsverlauf in bis zu 40% der Fälle auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate für follikuläre Lymphome liegt bei etwa 72% und die 5-Jahres-failure-free-Überlebensrate bei 40% (31).

1.2.2 Das lymphoplasmozytische Lymphom/ Immunozytom

Das **lymphoplasmozytische Lymphom** (Immunozytom) gehört zur Gruppe der kleinzelligen lymphatischen B-Zell-Neoplasien. In der WHO-Klassifikation stellt das

lymphoplasmozytische Lymphom oder Immunozytom eine eigenständige Entität dar (19). Ist beim lymphoplasmozytischem Lymphom eine IgM-Paraproteinämie nachweisbar spricht man von einem Morbus Waldenström oder einer Waldenström Makroglobulinämie. Der **Morbus Waldenström** liegt etwa bei einem Drittel aller neu diagnostizierten lymphoplasmozytischen Lymphome vor und hat einen Anteil von 2% an allen Non-Hodgkin-Lymphomen. Der Altersmedian liegt zwischen 63 und 65 Jahren (20).

Erstmalig wurde die Erkrankung 1944 von Jan Waldenström bei zwei Patienten entdeckt und beschrieben. Diese Patienten hatten eine ausgeprägte Anämie, eine mäßige Lymphadenopathie, eine Hepatosplenomegalie, eine stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (sog. „Sturzsenkung“), Blutungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich und einen stark erhöhten Eiweißgehalt im Serum (21). Gekennzeichnet ist der Morbus Waldenström durch einen Knochenmarksbefall und ein erhöhtes Paraprotein (monoklonales IgM). Während beim Immunozytom etwa zu 90% eine Knochenmarksinfiltration vorliegt, liegt beim Morbus Waldenström sogar zu 100% eine Knochenmarksinfiltration vor. Je nach Ausprägungsgrad der Knochenmarksinfiltration bestehen bei den Patienten Anämien oder Panzytopenien. Dabei ist zusätzlich zu der stark erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit eine normochrome, normozytäre Anämie mit einem medianen Hämoglobinwert von 10g/dl der führende pathologische Laborparameter (22). Eine sehr wichtige Komplikation des Morbus Waldenström ist ein, durch eine massiv erhöhtes IgM-Paraprotein (bis zu 10.000 mg/dl) hervorgerufenes, Hyperviskositätssyndrom. Durch dieses Hyperviskositätssyndrom werden Schleimhautblutungen, Sehstörungen, neurologische Beschwerden (Kopfschmerzen, Schwindel, Synkope, Taubheit etc.) und kardiale Probleme ausgelöst. In einigen Fällen können beim Morbus Waldenström Kälteagglutinine oder auch Kryoglobuline vom IgM-Typ nachgewiesen werden (23). Die IgM-Kryoglobuline können zu akralen Durchblutungsstörungen wie dem Raynaud-Syndrom oder auch zu Glomerulonephritiden führen. 10-20% der Patienten mit einem Morbus Waldenström haben Symptome einer Polyneuropathie (24), die in ihrer klinischen Ausprägung, hervorgerufen durch eine große Variationsbreite von pathogenetischen Mechanismen, sehr heterogen erscheint. Liegt bei der Diagnosestellung eines Morbus Waldenström ein klinisch schwerwiegendes IgM-assoziertes Hyperviskositätssyndrom vor, kann in der Akutphase eine Plasmapherese indiziert sein. Hierdurch kann eine Senkung der IgM-Paraprotein-Konzentration um 35-50% und eine Senkung der Plasmaviskosität um bis zu 50% erreicht werden (25) Erhöhte LDH-Werte und extranodaler Befall werden beim Morbus Waldenström

eher selten beobachtet. Bei starker Milzschwellung kann eine Splenektomie, die eine bestehende Zytopenie häufig verbessert, indiziert sein

1.2.3 Das lymphozytische Lymphom

Die WHO bezeichnet eine chronische lymphatische Leukämie ohne leukämische Ausschwemmung als **lymphozytisches Lymphom**. Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist mit 31% aller Leukämien die häufigste Leukämie in der westlichen Welt (31). Die CLL wird zu den indolenten Non Hodgkin-Lymphomen gerechnet. Bei der CLL handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Der Altersmedian liegt bei etwa 70 Jahren (31). Nur selten tritt eine Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr auf. In den letzten Jahren hat jedoch der Anteil der jungen Patienten (30% der Patienten sind jünger als 55 Jahre) zugenommen, obwohl die Inzidenz der CLL nicht größer geworden ist (26). Wie auch beim follikulären Lymphom ist die Ätiologie der CLL ungeklärt, wobei von einer genetischen Prädisposition ausgegangen wird. Das Erkrankungsrisiko ist in einer Familie, wenn eine Erkrankung eines Verwandten ersten Grades vorliegt, um das 2- bis 7-fache erhöht (27). Bei der CLL gibt es unterschiedliche geographische Varianzen, deren Gründe ebenso wie die Ätiologie ungeklärt sind. So liegt die Erkrankungshäufigkeit in China und Japan nur bei 10% der westlichen Inzidenzrate (28). Die CLL kann mit einem großen Spektrum von Symptomen, pathologischen Laborwerten und pathologischen körperlichen Untersuchungsbefunden zum Diagnosezeitpunkt einhergehen. Häufig stellt die CLL jedoch einen Zufallsbefund dar, der bei einer Routineuntersuchung durch eine **ausgeprägte Lymphozytose** festgestellt wird, denn bei 25% der diagnostizierten Fälle liegen zum Diagnosezeitpunkt keine Symptome vor. Häufige Symptome sind Lymphknotenschwellungen, B-Symptomatik, erhöhte Infektanfälligkeit und Leistungsknick. Typische Laborkonstellationen für eine CLL sind eine erhöhte LDH, eine erhöhte Harnsäure, erhöhte Transaminasen und selten auch eine Hyperkalzämie.

1.2.4 Das Marginalzonen-Lymphom

Die Bezeichnung **Marginalzonenlymphom** beinhaltet folgende 3 Subtypen von B-Zell-Lymphomentitäten: (29)

- Das extranodale MALT-Lymphom (MALT = mucosa associated lymphoid tissue)

- Das nodale Marginalzonenlymphom
- Das splenische Marginalzonenlymphom mit und ohne villöse Lymphozyten

Es ist zu vermuten, dass die 3 Subtypen nicht von der gleichen Ursprungszelle abstammen, da sowohl klinisch als auch histologisch Variabilitäten und Uneinheitlichkeiten bestehen. Das extranodale Marginalzonenlymphom vom MALT-Typ entsteht in extranodalen Organen, in denen primär kein lymphatisches Parenchym vorhanden ist, sondern welches durch chronische Entzündungen im Rahmen von Infektionen oder Autoimmunerkrankungen in extranodalen Lokalisationen wie Magen, Lunge, Schilddrüse, Speicheldrüsen, okuläre Adnexen, Haut oder von der Mamma angelegt wird (30). Am häufigsten kommt das extranodale Marginalzonen Lymphom im Gastrointestinaltrakt vor (30% der Fälle), wobei besonders oft der Magen betroffen ist.
Die Zellen des Marginalzonenlymphoms vom MALT-Typ können zentrozytoid, monozytoid, lymphozytoid oder plasmazellulär differenziert sein, was die Differentialdiagnose zu anderen kleinzelligen B-Zell Lymphomen erschwert (31). Hingegen präsentiert sich das nodale Marginalzonenlymphom mit lymphatischen Zellen unterschiedlicher Morphologien, während beim splenischen Marginalzonenlymphom vor allem villöse Lymphozyten vorherrschen.
Das Marginalzonenlymphom des Magens kann uni- oder auch multifokal vorkommen und hat eine große histologische Ähnlichkeit mit den Peyerschen Plaques. Häufig sind reaktive Keimzentren vorhanden, die in Zusammenhang mit Helicobacter pylori Infektionen stehen. Helicobacter pylori verursacht eine Entwicklung von Lymphfollikeln aus denen durch B-Zell-Klonierung Lymphome entstehen. Ebenso werden Infektionen mit Borrelia burgdorferi, Hepatitis C, Chlamydia psittacii und Campylobacter jejuni mit der Entwicklung von Marginalzonenlymphomen in Verbindung gebracht (32). Während das Marginalzonenlymphom vom MALT-Typ vor allem Magenbeschwerden verursacht, liegen beim splenischen Typ häufig eine massive Splenomegalie und eine Knochenmarksinfiltration (95% der Fälle) vor. Mit 50-70% ist das MALT-Lymphom des Magens der häufigste Subtyp. Der Altersmedian der Marginalzonenlymphome liegt bei 60 Jahren, wovon der splenische Subtyp mit einem Altersmedian von ca. 70 Jahren leicht abweicht (32). Die Prognose der Marginalzonenlymphome ist mit der Prognose der anderen niedrigmalignen Lymphome vergleichbar. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 65-80% (33) (34) (35).

1.2.5 Das Mantelzelllymphom

Das **Mantelzelllymphom** hat eine jährliche Inzidenz von 2-3 pro 100.000 Einwohner. Der Anteil der Mantelzelllymphome an den malignen Lymphomen liegt zwischen 6 und 10% und der Altersmedian zwischen 65 und 70 Jahren. Mantelzelllymphome treten bei Männern signifikant häufiger als bei Frauen auf. Das Geschlechtsverhältnis beträgt ca. 3-4:1 (36) (37) (38). Die Ätiologie der Mantelzelllymphome ist bisher unklar. Das Mantelzelllymphom wurde 1994 erstmals in die REAL-Klassifikation aufgenommen und bildet seitdem eine eigenständige Lymphomentität. So auch in der WHO-Klassifikation. Bei fast allen Mantelzelllymphomen kann eine Translokation t(11; 14) nachgewiesen werden (39). Diese Translokation führt zu einer Verlagerung des bcl-1-Gens, dass auf Chromosom 11 liegt, auf den Promoter der schweren Immunglobulinrezeptorkette (IgH-Gen) auf Chromosom 14. Hierdurch kommt es zu einer Überexpression von Cyclin D1. Da es sich bei Cyclin D1 um ein den Zellzyklus regulierendes Protein handelt, entsteht durch eine Überexpression dieses Proteins eine Dysregulation des Zellzyklus, wodurch es zu einer vermehrten Proliferation von malignen Zellen kommt (40). Das Protein Cyclin D1 wird ausschließlich von Mantelzelllymphomen exprimiert und kann somit als Diagnosekriterium herangezogen werden. Histologisch finden sich beim Mantelzelllymphom kleine bis mittelgroße lymphoide Zellen mit unregelmäßig gekerbten Zellkernen. Im Unterschied zu den anderen indolenten non-Hodgkin-Lymphomen hat das Mantelzelllymphom mit einer mittleren Remissionsdauer von 1-2 Jahren und einem medianen Überleben von etwa 3 Jahren eine weitaus schlechtere Prognose. Die Mehrzahl der Fälle wird erst in den weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien Stadium III oder IV nach Ann Arbor diagnostiziert und in etwa 90% der Fälle liegt bereits ein extranodaler Befall vor. Besonders häufig sind das Knochenmark, die Leber und der Gastrointestinaltrakt von einem Extranodalbefall betroffen. Da Mantelzelllymphome unter den indolenten NHL mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 27% die schlechteste Prognose aufweisen, wird bei ihnen nur bei sehr alten und/oder gebrechlichen Patienten eine abwartende Strategie („watch & wait“) unter engmaschigen Verlaufskontrollen betrieben. Durch eine raschere Progredienz im Vergleich zu den anderen Lymphomen der Non-Hodgkin-Lymphom-Gruppe, werden sie von einigen Autoren zu den aggressiven Lymphomen gezählt. Bei Vorliegen der Ann-Arbor-Stadien I-II kann, wenn man die aktuelle Datenlage zugrunde legt, durch eine alleinige Strahlentherapie eine lange anhaltende

Remission erzielt werden, während eine Bestrahlung in den fortgeschrittenen Stadien III-IV nur kurzzeitig wirksam ist (41) (42).

1.3 Diagnostik der Non-Hodgkin-Lymphome

Die Diagnosestellung eines Non-Hodgkin-Lymphoms erfolgt durch den histologischen Befund. Hierfür ist eine **Lymphknotenexstirpation** oder eine **Lymphknotenbiopsie** notwendig. Um das komplette Ausmaß der Erkrankung durch ein „**Staging**“ erfassen zu können sind außer einer gründlichen Anamnese des Patienten eine Vielzahl von Untersuchungen notwendig. Hierzu sind Laborbefunde, Lymphknotenstatus, Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Sonographie, CT-Abdomen, Knochenmarkshistologie und –zytologie notwendig. Je nach Lymphomentität und vorhandenem Befallsmuster können weitere „spezifische Untersuchungen“ notwendig werden, um das „Staging“ zu komplettieren. Das MALT-Lymphom des Magens oder des Gastrointestinaltraktes kann z.B. eine Gastroskopie oder eine Koloskopie erforderlich machen.

1.4 Prognose-Kriterien und Prognose-Indices für Non-Hodgkin-Lymphome

Prognose-Indices kommen bei den Non-Hodgkin-Lymphomen zum Einsatz, um das Therapievorgehen besser einschätzen zu können, um unterschiedliche klinische Studien vergleichen zu können und um neue Studien, in denen neue Therapieansätze und -optionen erforscht werden sollen, entwerfen zu können. Im Folgenden soll auf die Prognose-Indices IPI und FLIPI näher eingegangen werden.

1.4.1 IPI – International Prognostic Index

Der **IPI** wurde initial für Patienten mit hochmalignen Lymphomen erstellt und validiert, wird aber auch bei follikulären und indolenten Lymphomen angewendet. Ausgangspunkt für die Entwicklung des IPI war der Wunsch, die Remissionsrate, die 5-Jahres-Überlebensrate und die Rezidivwahrscheinlichkeit eines Lymphoms anhand eines prognostischen Scores einschätzen zu können. Hierfür wurden insgesamt 5 prognostisch ungünstige Faktoren definiert, die je mit einem Punktwert von 1 bei Vorliegen des Faktors und 0 bei nicht

Vorliegen des Faktors versehen wurden. In der Addition der Punkte ergibt sich anschließend der IPI-Score. Die IPI-Score kann somit maximal einen Wert von 5 erreichen. Die Gültigkeit des IPI-Scores wurde von Shipp et al. (siehe Tabelle 2) belegt (43).

Als ungünstige prognostische Faktoren wurden definiert:

- Lebensalter > 60 Jahre
- Allgemeinzustand nach WHO $\geq$ 2
- Erhöhter LDH-Spiegel
- Ann Arbor Stadium III oder IV
- Mehr als 2 extranodale Manifestationen

Tabelle 2 International Prognostic Index – IPI (43)

Risk	**IPI-Score**	**CR – Rate**	**5-year PFS**	**5-year OS**
Low	0-1	87%	70%	73%
Low/ Intermediate	2	67%	50%	51%
Intermediate/ High	3	55%	49%	43%
High	>4	44%	40%	26%

1.4.2 FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Der **FLIPI** wurde entwickelt, da der IPI die prognostischen Untergruppen von Patienten mit follikulären Lymphomen, wie in einigen Studien festgestellt werden konnte, nur sehr ungleich verteilt erkennen kann (44). Regelmäßig finden sich bei der Nutzung des IPI nur sehr wenige follikuläre Lymphom Patienten in den prognostisch ungünstigen Risikogruppen (45). Grundlage für den FLIPI sind ebenfalls fünf prognostisch ungünstige Faktoren, die ebenfalls bei Vorliegen des Merkmals mit einem Punktwert von 1 versehen werden. In der Addition der Merkmalspunkte ergibt sich der FLIPI-Score. (Analog zur IPI-Berechnung)

Als ungünstige prognostische Faktoren wurden definiert:

- Alter ≥ 60 Jahre
- Ann Arbor Stadium III oder IV
- Erhöhter LDH-Spiegel
- Lymphknotenbefall in mehr als 4 Regionen
- Hämoglobin < 12 g/dl

Mit der Hilfe dieser fünf Faktoren war eine Einteilung der follikulären Lymphome in Risikogruppen nun besser möglich. Es werden drei Risikogruppen unterschieden:

- Gruppe niedriges Risiko = FLIPI 0-1
- Gruppe mittleres Risiko = FLIPI 2
- Gruppe hohes Risiko = FLIPI ≥ 3

1.5 Therapeutische Ansätze

In den Anfängen der Lymphomtherapie wurden Lymphome in fortgeschrittenen Tumorstadien zunächst mit **Alkylantien** therapiert. Die Entwicklung der Alkylantien begann im ersten Weltkrieg. Damals wurde Senfgas, welches auch Schwefel-Lost genannt wird, als Kampfgas eingesetzt. Das Kampfgas zeigte eine toxische Wirkung auf unterschiedliche Organsysteme - Augen, Haut, Atemwege sowie das blutbildende System wurden vom Senfgas angegriffen. Beim Schwefel-Lost zeigten jedoch Versuche, dass es für den systemischen Einsatz als Krebsmedikament beim Menschen zu toxisch war (46). Eine Weiterentwicklung des Schwefel-Losts war Stickstoff-Lost. Stickstoff-Lost war ebenfalls ursprünglich für militärische Zwecke entwickelt worden. Wegen der toxischen Wirkung auf das blutbildende System, wurde Stickstoff-Lost zur Behandlung von Patienten bei Krebs eingesetzt. In der Folge wurden weitere alkylierende Substanzen entwickelt, die wesentlich untoxischer als die Kampfgase Stickstoff-Lost und Schwefel-Lost waren. Die bekannteste und am häufigsten eingesetzte Substanz aus der Gruppe der Alkylantien in Deutschland ist **Cyclophosphamid**. In den Anfängen der Chemotherapien wurden vor allem Cyclophosphamid und Chlorambucil zur Behandlung von Lymphompatienten eingesetzt. Weiterhin wurden eine Vielzahl von Kombinationstherapien bzw. Polychemotherapien getestet. Hierbei wurden die Substanzen Vincristin, Bleomycin, Procarbacin, Mitoxantron und Prednison kombiniert oder zu

bisherigen Therapieschemas hinzugefügt und in unterschiedlichen Studien untersucht, jedoch erbrachte keine dieser Substanzen bzw. Substanzenkombinationen eine signifikante Verbesserung des „overall survival“ (Gesamtüberleben). Anfang der 60er Jahre wurde in der ehemaligen „Deutschen Demokratischen Republik“ in Jena eine völlig neue Substanz entwickelt. Diese neue Substanz hatte in Verknüpfung mit einer Stickstoff-Lost-Gruppe zusätzlich einen Benzimidazolring. Die Substanz wird γ-[1-Methyl-5-bis-(β-chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäure-hydrochlorid oder auch **Bendamustin** genannt. Im Wirkmechanismus besitzt Bendamustin durch den Benzimidazolring und die Stickstoff-Lost-Gruppe eine **Zwischenstellung zwischen den Alkylantien und den Purinanaloga** und wird deshalb häufig auch als bifunktionelles Alkylanz bezeichnet (47). Bendamustin war zwischen 1971 und 1992 in der „Deutschen Demokratischen Republik“ als Cytostasan erhältlich und hatte sich bereits als eine effektive Behandlugsmöglichkeit bei CLL (48), Hodgkin Lymphomen (49), Multiplen Myelomen und bei metastasierten Mammakarzinom herausgestellt. **Bendamustin** stellt, wie bisherige Studienergebnisse zeigen, eine neue, eventuell vielversprechende Möglichkeit bei der Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome dar (5). Eine weitere vielversprechende Substanz, die bei den heutigen Kombinationstherapien zum Einsatz kommt, ist der Antikörper **Rituximab**.
Der zusätzliche Einsatz von Rituximab erwies sich in vorhergegangenen Studien ebenso als vorteilhaft, da Rituximab eine antilymphproliferative Wirkung hat und eine Sensibilisierung von bisher chemotherapieresistenten Zellen nach Gabe von Rituximab nachgewiesen werden konnte, d.h., dass bisher resistente Zellen nach der Gabe von Rituximab nun auf die Chemotherapie ansprachen (Chemosensitizer) (2) (3).

1.6 Die Studienmedikation

1.6.1 Rituximab

Rituximab ermöglicht ein neues Therapiekonzept der Antikörper-vermittelten Zytotoxizität bei niedrig malignen Lymphomen. **Rituximab** richtet sich gegen CD20. CD20 ist ein Antigen, das auf normalen B-Zellen und auf den meisten malignen B-Zell-Lymphomen exprimiert wird (50).

Bei Rituximab handelt es sich um einen chimären Maus/Mensch anti-CD20 Antikörper - ein humaner gamma I kappa-Antikörper mit variablen Regionen, die von einem murinen anti-

CD20 Antikörper isoliert wurden. Der chimäre Antikörper wird von transfizierten Hamsterovarzellen „Chinese Hamster Ovary (CHO)“ Zellen sezerniert und bindet mit hoher Affinität an CD20-positive Zellen. In in-vitro-Systemen weist Rituximab Effektor-Funktionen auf und führt zu einer Depletion von B-Zellen in vivo (51).

Da bei einem chimären Antikörper nur die variablen Antikörperregionen einen murinen Ursprung haben sind immunogene Effekte wesentlich seltener und geringer ausgeprägt (52). Die konstanten Regionen haben einen humanen Ursprung. Die Effektivität des Antikörpers ist gesteigert – zum einen werden keine humanen Anti-Maus-Antikörper gebildet und der Antikörper wird nicht eliminiert, zweitens ist die Halbwertszeit des Antikörpers länger und drittens sind die Komplement vermittelte Zytolyse und Antikörper vermittelte Zytotoxizität ausgeprägter (51)(52)(53)(54).

In-vitro hat sich gezeigt, dass Rituximab unterschiedliche Wirkmechanismen besitzt:

1. Zytotoxische Wirkung durch komplementvermittelte Lyse der B-Zellen (51)
2. Apoptoseinduktion der B-Zellen (55)(56)
3. Gesteigerte transmembranöser Kalziumtransport in die B-Zelle, was eine weitere Proliferation der B-Zelle verhindert (55)

Somit bietet sich der Medizin durch die Einführung des CD20-Antikörpers Rituximab ein neues Wirkprinzip bei der Behandlung von CD20-positiven Lymphomen. Es bestehen keine Kreuzresistenzen oder Überschneidungen zu Vortherapien oder Kombinationspartnern. Rituximab bewirkt keine zusätzliche Knochenmarkssuppression und bisherige Studien haben gezeigt, dass Rituximab eine sichere und verträgliche Substanz ist. So zeigten sich gute Ansprechraten in einer Studie zur Monotherapie mit Rituximab bei Patienten mit rezidivierten follikulären Lymphomen, wo bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Remission erzielt werden konnte (57), und in einer Studie konnte in Kombination mit CHOP bei niedrigmalignen Lymphomen eine Ansprechrate von 95% erzielt werden (58).

Unerwünschte Wirkungen von Rituximab:

a.) Infusionsbedingter Symptomenkomplex – Fieber, Schüttelfrost/Zittern (zumeist während der ersten Infusion/ in der Regel innerhalb der ersten beiden Stunden) (3)

b.) Weitere in der Regel gut beherrschbare Nebenwirkungen: Übelkeit, Urtikaria/Exanthem, Müdigkeit, Kopfschmerz, Juckreiz, Bronchospasmus/Dyspnoe, Zungenbrennen oder Rachenschwellung (Angioödem), Rhinitis, Erbrechen, vorübergehende Hypotension, Gesichtsrötung und Schmerz an den Erkrankungsorten. (59)

Mit steigender Infusionsanzahl nimmt die Häufigkeit der infusionsbedingten Ereignisse drastisch ab. Selten treten hämatologische Nebenwirkungen der WHO Schweregrade 3 und 4 (nur bei etwa 3% der Patienten) auf. Die Mehrheit der Nebenwirkungen ist in der Regel leicht. Eine Fortführung der Behandlung wird im Allgemeinen nicht verhindert. Bei der erstmaligen Infusion sollten für den Fall eines anaphylaktischen Schocks Notfallmedikamente/Notfallset bereitstehen. Bei akuten Nebenwirkungen (WHO-Grad II/III) wird die Rituximab-Applikation unterbrochen und es erfolgt eine symptomorientierte Therapie. Es werden 100mg Solu-Decortin plus Antihistaminikum verabreicht. Wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind kann die Weitergabe der Medikation erfolgen. Eine Dosisreduktion von Rituximab erfolgt nicht. Bei WHO-Nebenwirkungen Grad IV erfolgt eine Information an den Studienleiter, ein Abbruch der Behandlung sollte erwogen werden.

Dosierung und Verabreichung von Rituximab:

- Beim ersten Zyklus soll Rituximab einen Tag vor der Chemotherapie verabreicht werden.
- Ab dem zweiten Zyklus wird Rituximab zusammen mit der Chemotherapie am gleichen Tag, und zwar vor der Chemotherapie, verabreicht.
- Dosis 375mg/qm als langsame intravenöse Infusion (nie als i.v.-Injektion oder Bolus), die einmal errechnete Dosis wird auch bei einer Änderung des Körpergewichtes beibehalten
- Prämedikation, insbesondere vor der ersten Gabe: 1.000mg Paracetamol p.o., Antihistaminikum i.v., ggf. Prednison 100mg
- Erste Infusion mit 50mg/h beginnen, alle 30 Minuten in 50mg/h Steigerungen auf ein Maximum von 300mg/h eskalieren (Monitoring der Vitalparameter RR, Puls, Temeratur)

- Folgeinfusionen mit 100mg/h beginnen, alle 30 Minuten in 100mg/h Schritten auf ein Maximum von 400mg/h steigern
- Im Falle schwerer unerwünschter Nebenwirkungen Infusion sofort unterbrechen und symptomatische Therapie einleiten, ggf. Verabreichung von 100mg Solu-Decortin
- Nach vollständigem Abklingen der Nebenwirkungen kann die Infusion mit 50% der Infusionsgeschwindigkeit vor Auftreten der Nebenwirkungen wieder fortgeführt werden

1.6.2 Bendamustin (Ribomustin)

Bendamustin ist, wie schon erwähnt, ein Bezimidazolderivat, das durch eine Stickstoff-Lost Gruppe alkylierend wirkt. Das Zytostatikum Bendamustin wird vor allem bei Plasmozytomen und niedrig-malignen Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzt. Auch in der Therapie von soliden Tumoren (kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mammakarzinom) zeigen vorläufige Ergebnisse aus Studien mit kleinen Patientenzahlen Ansprechraten von bis zu 40% (60) (61). In der Behandlung der niedrig-malignen Lymphome wird Bendamustin wegen der bisher vielversprechenden Studienergebnisse bei allerdings kleinen Patientenzahlen sowie der fehlenden Kreuzresistenz gegenüber Cyclophosphamid, welches das Standardtherapeutikum in der Primärtherapie der malignen Lymphome ist, eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen von Bendamustin

a.) Myelotoxizität (5)(62)

b.) Weitere Nebenwirkungen: Übelkeit/Erbrechen, Thrombophlebitiden an der Applikationsstelle, Abgeschlagenheit, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderungen, Haut und Schleimhautreizungen, Haarausfall (5) (62)

Die hauptsächliche Toxizität von Bendamustin ist die Myelotoxizität. Die Leukozytopenie ist meist stärker ausgeprägt als die Thrombozytopenie und die Anämie. In Abhängigkeit der Dosierung, der Vorbehandlung der Patienten und der Krankheitsentität treten WHO Grad III und IV Nebenwirkungen in 0-50% der Fälle auf. Grad IV Nebenwirkungen sind jedoch sehr selten. Auch Übelkeit und Erbrechen wurden bei den meisten Patienten vor der Verfügbarkeit von Serotoninantagonisten beschrieben, wobei diese nicht so stark zu sein scheinen, wie bei

einer Therapie mit Cyclophosphamid. Unter einer Begleittherapie mit Serotoninantagonisten sind solche höhergradigen Nebenwirkungen nur noch selten beschrieben.

Dosierung und Verabreichung von Bendamustin:

Bendamustin soll als Kurzinfusion verabreicht werden, um eine Venenreizung zu vermeiden. Die Dosis beträgt 90mg/qm an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Ein solcher Zyklus wird maximal 6x alle 28 Tage verabreicht.

1.6.3 Therapieschema CHOP

CHOP ist ein etabliertes und international sehr weit verbreitetes **Polychemotherapieregime.** Es kommt bei der Behandlung von malignen Non-Hodgkin-Lymphomen zur Anwendung. Ein Zyklus CHOP beinhaltet, (63)

C	**C**yclophosphamid (Endoxan)	750 mg/qm	i.v.	Tag 1
H	**H**ydroxy Daunorubicin (Doxorubicin)	50 mg/qm	i.v.	Tag 1
O	**O**ncovin (Vincristin)	1,4 mg/qm	i.v.	Tag 1 max. 2 mg
P	**P**rednison (Decortin)	100 mg abs	p.o.	Tag 1-5

und wird maximal 6x alle 21 Tage verabreicht.

Unerwünschte Wirkungen von CHOP: (58) (63)

Das Nebenwirkungs- und Toxizitätsspektrum von CHOP ist vielfach untersucht und dokumentiert.

Nebenwirkungen: Myelotoxizität, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, periphere Polyneuropathie, Mukositis und Stomatitis, Kardiomyopathie, hämorrhagische Zystitis,

paralytischer Ileus, Nekrosen bei paravasaler Injektion, Unruhe, Magenbeschwerden, Myopathie, steroidinduzierter Diabetes mellitus (63).

Substanzspezifische Nebenwirkungen von CHOP:

Cyclophosphamid: Myelotoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Haarausfall, hämorrhagische Zystitis

Doxorubicin: Myelotoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Haarausfall, Kardiomyopathie (max. Gesamtdosis 500-550 mg/qm), Nekrosen bei paravasaler Injektion

Vincristin: periphere Polyneuropathie, paralytischer Ileus, Nekrosen bei paravasaler Injektion

Prednison: Unruhe, Magenbeschwerden, Myopathie, steroidinduzierter Diabetes mellitus

1.7 Fragestellung der Studie

Primäres Untersuchungsziel der Studie ist die Ermittlung und der Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) der beiden Therapienregime Bendamustin plus Rituximab und CHOP plus Rituximab. Weitere Vergleichspunkte sind progressfreies Überlebens (PFS), Gesamtüberlebens (OS) und time-to-next-treatment (TTNT). **Sekundäre Untersuchungsziele** sind die Ermittlung und der Vergleich der Remissionsraten, des Nebenwirkungsprofiles, der Toxizitätäten und der infektiösen Komplikationen.

EFS = event-free survival (ereignisfreies Überleben), Zeitraum vom Eintritt in eine klinische Studie bis zu jeder Art des Therapieversagens infolge von Krankheitsprogression oder Beendigung der Therapie aus jeglicher Ursache (Progression, Toxizität, Patientenpräferenz, Beginn einer anderen Therapie ohne dokumentierten Progress oder Tod)

PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben), Zeit vom Eintritt in eine klinische Studie bis zum Fortschreiten des Lymphoms oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

OS = overall survival (Gesamtüberleben), Zeit vom Eintritt in eine klinische Studie bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

TTNT = time to next treatment, Zeitdauer bis zum Beginn einer erneuten Therapie (Folgetherapie).

2. Patienten und Therapie

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell Lymphome.

Die Abschnitte 2.1 bis 2.10 entsprechen dem zugrundeliegenden Studienprotokoll der NHL-1 Studie!

2.1 Einschlusskriterien

Ein Patient musste folgende Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden zu können:

- Patienten mit histologisch verifizierten B-Zell-Lymphomen folgender Entitäten:
  a) Follikuläres Lymphom Grad 1 und 2 (cb-cc nach Kiel-Klassifikation)
  b) Lymphoplasmazytisches Lymphom/Immunozytom (inkl. M. Waldenstöm)
  c) Lymphozytisches Lymphom (CLL ohne Leukämie) (lymphoplasmazytoid nach Kiel-Klassifikation)
  d) Nodales und generalisiertes (nodal und extranodal) Marginalzonen Lymphom
  e) Mantelzell Lymphom (cc nach der Kiel-Klassifikation)
  f) Nicht weiter oder näher klassifizierbare niedrigmaligne Lymphome
     (z.B. wenn nicht genügend Biopsiematerial gewonnen werden konnte, oder wenn kein Lymphom exstirpiert werden konnte und die Diagnose anhand einer Knochenmark- oder anderen Biopsie gestellt wurde, das Gewebe trotz vollständiger Untersuchung nicht in eine der histologischen Kategorien der WHO-Klassifikation zugeordnet werden konnte und es sich sicher um ein niedrigmalignes B-Zell Lymphom handelt.)
- Histologie positiv für CD20
- Keine Vorbehandlung mit Zytostatika, Interferonen oder monoklonalen Antikörpern

- Therapiebedürftigkeit (siehe Indikation zur Therapie), außer bei Mantellzell Lymphomen
- Stadium III oder IV
- Alter mindestens 18 Jahre
- Allgemeinzustand nach WHO 0-2
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Eine aktuelle Histologie, die nicht älter als 6 Monate sein sollte, ist erforderlich

2.2 Ausschlusskriterien

- Patienten, die die Kriterien unter 2.1 nicht erfüllen
- Möglichkeit einer primären, potentiell kurativen Strahlentherapie
- Vorbehandlung, außer mit einer einmaligen lokal begrenzten Strahlentherapie (Strahlenfeld nicht größer als zwei benachbarte Lymphknotenregionen)
- Begleiterkrankungen, die eine studiengerechte Therapiedurchführung ausschließen: Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, schwere medikamentös nicht einstellbare Hypertonie, schwere Funktionseinschränkung des Herzens nach NYHA III oder IV, der Lunge WHO Grad III oder IV, der Leber und der Niere (Kreatinin > 2mg/dl, GOT und GPT oder Bilirubin über 3-faches der Norm), außer wenn lymphombedingt
- Patienten mit nachgewiesener HIV-Infektion
- Aktive Hepatitis-Infektion
- Schwere psychiatrische Erkrankung
- Fehlende oder nicht zu erwartende Compliance
- Schwangere oder stillende Frauen
- Patienten mit einem Zweitmalignom oder einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte, wenn nicht von einer sicheren chirurgischen Kuration ausgegangen werden kann

2.3 Indikation zur Therapie

Eine Therapieindikation ist bei den aggressiven und prognostisch ungünstigen Mantelzell Lymphomen immer gegeben.

Bei den anderen niedrigmalignen Lymphomentitäten ist eine Therapieindikation gegeben, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- B-Symptomatik:
    - Fieber unklarer Ätiologie > 38°C
    - Nachtschweiß
    - Gewichtsverlust > 10% des Ausgangsgewichtes innerhalb von 6 Monaten
- Hämatopoetische Insuffizienz:
    - Periphere Zytopenie, die nicht durch Splenomegalie bedingt (Granulozyten < 1500/ , Hb < 10 g/dl, Throbozyten < 100.000 / µl)
- Objektivierbare, rasche Tumorprogredienz:
    - Zunahme der Zahl oder der Größe von Lymphommanifestationen um > 50% innerhalb eines halben Jahres
- Große Tumormasse („bulky disease“):
    - Lymphome > 5 cm Durchmesser in 3 und mehr Regionen oder > 7,5 cm in einer Region
- Lymphombedingte Komplikationen, wie Einengung von Ureteren oder Gallengängen, rezidivierende Milzinfarkte, tumorbedingte Kompression eines lebenswichtigen Organs, lymphominduzierte Schmerzen, etc.
- Hyperviskositätssyndrom durch monoklonale Gammopathie

2.4 Behandlungsplan

Die Monotherapie Bendamustin plus Rituximab (B-R) wird gegen die Polychemotherapie CHOP plus Rituximab (CHOP-R) prospektiv randomisiert bei Patienten mit follikulären, lymphoplasmazytischen (Immunozytomen), lymphozytischen, Marginalzonen-, nicht näher klassifizierbaren niedrigmalignen sowie Mantellzell Lymphomen und als Primärtherapie geprüft.

Stratifiziert wird nach den Lymphomentitäten „follikulär“, „Immunozytom“, „lymphozytisch“, „Marginalzonen“, „nicht klassifizierbar“ sowie „Mantelzell“. Diesen stratifizierten Gruppen wird dann jeweils einer der beiden Therapiearme randomisiert zugeteilt.

Für die möglichen Rezidive der Erkrankung bei Patienten, die bezüglich ihres Alters und ihrer Compliance für eine spätere Rezidiv-Hochdosischemotherapie mit Stammzellsupport in Frage kommen, können nach abgeschlossener Therapie CD34-positive Stammzellen gesammelt werden, um dann in einer späteren Rezidivsituation die Hochdosistherapie mit autologen Stammzellsupport als therapeutische Option nutzen zu können. Dazu wird ca. 8 Wochen nach Abschluss der Therapie ein „Endoxanstoß“ mit nachfolgend G-CSF appliziert, wenn auf die initiale Therapie zumindest eine gute Remission (CR oder PR > 75%) erreicht wurde. In der Regenerationsphase nach Endoxan sollen Stammzellen gesammelt werden.

Patienten, die auf B-R oder CHOP-R keine Remission erreichen, die also primär therapieresistent sind, können mit der jeweils anderen Therapie behandelt werden. Diese Therapie bei primärer Therapieresistenz stellt eine Therapieempfehlung im Studienkonzept dar, ist jedoch kein obligatorischer Bestandteil des Prüfprotokolls. Die Durchführung dieser Salvage-Therapie sowie der Therapieerfolg sollen dokumentiert werden. Optional können die Patienten mit primärer Therapieresistenz (No Change oder Progression) nach B-R oder CHOP-R auch einem Hochdosiskonzept zugeführt werden. Die Hochdosistherapie erfolgt dann nach den Richtlinien des jeweiligen Zentrums.

2.4.1 Therapiedauer

Maximal 6 Zyklen. Bei früher eintretender CR oder Progression Reduktion der Zahl der Zyklen. Bei früher eintretender CR oder sehr guter PR können 2 weitere konsolidierende Zyklen verabreicht werden, jedoch insgesamt maximal nur 6 Zyklen.

Nach dem 3. Zyklus erfolgt ein Zwischenstaging. Wenn ein Ansprechen der Therapie zu beobachten ist, Therapiefortführung bis zum maximalen Ansprechen, jedoch maximal 6 Zyklen.

2.4.2 Zellzahlen vor Fortsetzung der Therapie

Vor Beginn eines Chemotherapiezyklus sollen Werte für Leukozyten > 2000/µl und Thrombozyten > 100.000 /µl vorliegen. Sind diese Grenzwerte 3 Wochen nach CHOP-R bzw. 4 Wochen nach B-R nicht erreicht, wird der nächste Zyklus um eine Woche verschoben. Bei persistierender Leukozytopenie oder Thrombozytopenie kann die Therapie mit einer reduzierten Dosis fortgeführt werden. Siehe Reduktionsstufen!

2.4.3 Dosisreduktion bei therapieinduzierter Myelosuppression

Bei höhergradiger therapieinduzierter Myelosuppression mit einem der folgenden Parameter wird in den nachfolgenden Zyklen die Dosis wie folgt reduziert:

- Leukozyten < 1.000 /µl gemessen an 2 Tagen
- Thrombozyten < 75.000 /µl (außer wenn lymphombedingt) gemessen an 2 Tagen

Erste Reduktionsstufe:

CHOP-R	Doxorubicin	40 mg/m²	i.v.	Tag 1
	Cyclophosphamid	600 mg/m²	i.v.	Tag 1
B-R	Bendamustin	70 mg/m²	i.v.	Tag 1 + 2

Tritt unter reduzierter Dosis gemäß 1. Reduktionsstufe eine erneute Myelosuppression mit Unterschreiten der oben genannten Leukozyten- oder Thrombozytenwerte auf, erfolgt eine weitere Dosisreduktion auf die 2. und ggf. auf die 3. Reduktionsstufe.

Zweite Reduktionsstufe:

CHOP-R	Doxorubicin	30 mg/m²	i.v.	Tag 1
	Cyclophosphamid	450 mg/m²	i.v.	Tag 1
B-R	Bendamustin	60 mg/m²	i.v.	Tag 1 + 2

Dritte Reduktionsstufe:

CHOP-R	Doxorubicin	20 mg/m²	i.v.	Tag 1

	Cyclophosphamid	300 mg/m²	i.v.	Tag 1
B-R	Bendamustin	50 mg/m²	i.v.	Tag 1 + 2

Eine Gabe von Wachstumsfaktoren sollte nach dieser Therapie nur bei bedrohlicher persistierender Granulozytopenie erfolgen. Eine Dosisreduktion darf auch nach Gabe von Wachstumsfaktoren nicht versäumt werden.

2.4.4 Myelosuppression als mögliche Folge eines Lymphoms

Ist die Myelosuppression als Folge der Lymphominfiltration des Knochemarks zu bewerten, so kann die Therapie in voller Dosierung nach Maßgabe des behandelnden Arztes weitergeführt werden.

2.4.5 Vincrsitin-Dosis und Neurotoxizität

Bei einer peripheren Neurotoxizität WHO-Toxizitätsgrad ≥ 2 soll in den folgenden Zyklen kein Vincristin mehr verabreicht werden.

2.4.6 Stammzellmobilisation für eine spätere Rezidivhochdosistherapie

Circa 8 Wochen nach Abschluss der Therapie und nach Durchführung aller erforderlichen Abschlussuntersuchungen kann ggf. eine Hochdosis Cyclophosphamid-Therapie („Endoxanstoss“) mit 4 g/m² zur Stammzellapharese durchgeführt werden, wenn der Patient auf die vorherige Therapie angesprochen hat und für eine spätere Hochdosistherapie mit Stammzellsupport bei einem möglichen folgenden Rezidiv in Frage kommt.

2.4.7 Hochdosis Cyclophosphamid-Therpie – Dosierungsschema

Cyclophosphamid 4 g/m² in 1.000 ml G5%-Lösungüber 12 Studen

- Vorspülung mit 1.000 ml NaCl-Lösung (mit 100 mval NaHCO3)
- Uromitexan (Mesna):

    - Vor Cyclophosphamid 40% der Gesamtcyclophosphamiddosis (Bolus)
    - In den nächsten 24 Std. 160% der Gesamtcyclophosphamiddosis als Dauerinfusion
- Antiemetische Therapie mit 5-HT3-Antagonisten i.v. und zusätzlich Dexamethason
- Nachspülung mit 2 l NaCl-Lösung über 12 Std. (mit insgesamt 200 mval NaHCO3)
- Urinmenge: Zielinnerhalb der ersten 48 Stunden über jeweils 4 Liter Urin pro Tag (ggf. forcierte Diurese mit zusätzlichen Gaben von Furosemid unterstützen)
- Harnkanalisierung (3 x pro Tag pH-Messung) mit NaHCO3 –Infusionen. Ziel: Urin-pH > 7.

Zur Regeneration der Granulopoese und Rekrutierung zirkulierender hämatopoetischer Stammzellen wird G-CSF in einer Dosierung von 10 µg/kg Körpergewicht als einmalige tägliche subkutane Injektion eingesetzt. Mit der G-CSF Applikation wird fünf Tage nach Cyclophosphamid begonnen und bis zum Abschluss der Leukapheresen fortgeführt.

Die Stammzell-Separation und Asservation erfolgt nach Maßgabe des jeweiligen hämatologischen Zentrums.

2.4.8 Therapie bei primärer Resistenz

Patienten, die auf B-R oder CHOP-R keine Remission erreichen, die also primär therapieresistent sind, können mit jeweils anderen Therapien behandelt werden. Dieses Vorgehen bei primärer Therapieresistenz stellt eine Therapieempfehlung dar, ist jedoch kein obligatorischer Bestandteil des Prüfprotokolls. Die Durchführung dieser Salvage-Therapie sowie der Therapieerfolg sollen dokumentiert werden. Optional können die Patienten mit primärer Therapieresistenz (No Change oder Progression) nach B-R oder CHOP-R auch einem Hochdosiskonzept zugeführt werden. Die Hochdosistherapie erfolgt dann nach den Richtlinien des jeweiligen Zentrums.

2.5 Begleittherapie

Eine Strahlentherapie ist nicht vorgesehen, ist jedoch nach Beendigung der Chemotherapie zur Elimination verbliebener großer Tumorherde oder bei Krankheitsprogression erlaubt.

Zur Reduktion der Knochemarkstoxizität ist fakultativ der Einsatz von Wachstumsfaktoren erlaubt, sollte aber zurückhaltend eingesetzt werden. Es sollte bei therapieinduzierter Myelonsuppression nach dem beschriebenen Dosisreduktionsschemata verfahren werden.

Zur Prophylaxe von Nausea und Emesis soll eine antiemetische Therapie mit 5-HT3-Antagonisten „Setron“ i.v. erfolgen, z.B. mit Kevatril 1,5 mg (Granisetron) oder Anemet 100 mg (Tropisetron) oder Navoban 5 mg (Ondasetron).

Eine Pneumocystis-carinii-Prophylaxe erscheint nicht erforderlich. Sie kann gegebenenfalls nach den lokalen Standards durchgeführt werden. Ggf. sollte die Messung der CD4+-Lymphozyten erfolgen. Bei Reduktion der CD4+-Zellen unter 200/ kann eine Prophylaxe mit 160 mg Trimethoprim 3x/Woche (Mo. – Mi. – Fr.) erfolgen.

Die Patienten sollten über das mögliche Auftreten von Fieber informiert werden.

Ein Tumorlyse-Syndrom sowie Hyperurikämie sind nach Behandlung mit zytotoxischen Therapien beschrieben worden. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen (erhöhte Diurese, Allopurinol) müssen individuell angewandt werden.

Eine Prämedikation vor Rituximab-Gabe mit Paracetamol kann die infusionbedingten Symptome von Rituximab reduzieren. Medikamente wie Epinephrin, Antihistaminika und Kortikosteroide sollten wegen selten möglicher anaphylaktoider oder anderer Hypersensitivitätsreaktionen bereitliegen. Bei akuten Nebenwirkungen (WHO-Grad II/III) wird die Rituximab-Applikation unterbrochen. Nach vollständigem Verschwinden der Nebenwirkungen kann eine Weitergabe der Medikation mit reduzierter Infusionsgeschwindigkeit erfolgen. Eine Reduktion der Dosis erfolgt nicht. Besonders die erste Gabe von Rituximab soll unter strenger Überwachung des Patienten erfolgen.

2.6 Ausscheiden aus der Studie

Scheidet ein Patient vorzeitig aus der Untersuchung aus, ist es Aufgabe des Prüfers, angemessene Anstrengungen (z.B. Telefonanruf, eingeschriebener Brief) zu unternehmen, um den Grund des Ausscheidens aus der Untersuchung zu erfahren. Eine Abschlussuntersuchung ist erforderlich.

Wenn mindesten eines der folgenden Kriterien in der Therapiephase gegeben ist, wird die Behandlung mit der Prüfmedikation abgebrochen (der Patient soll jedoch gemäß Untersuchungsprotokoll weiter dokumentiert werden):

- Auf Wunsch des Patienten
- Bei Tumorprogression
- Bei schweren nicht tolerablen Nebenwirkungen

Aus der laufenden Prüfung sind Patienten auszuschließen, wenn eines der Kriterien zutrifft:

- Mangelnde Patientencompliance
- Rücknahme der Patienteneinwilligung zur Untersuchungsteilnahme

2.7 Diagnostik und Evaluationskriterien

2.7.1 Diagnostik vor Therapiebeginn und Histologie

Zur genauen Stadieneinteilung und Statuserhebung vor Therapie gehören folgende Untersuchungen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Palpation der peripheren Lymphknotenregionen
- Knochenmarks-Zytologie (Aspiration) und –Histologie (Stanze)
- Lymphknotenexstirpation bei Befall von peripheren Lymphknoten
- Bei leukämischer Ausschwemmung (> 4.000 Lymphozyten /µl) immunologische Charakterisierung der Lymphomzellen (CD 3, CD 4, CD 5, CD 8, CD 10, CD 19, CD 20, CD 23, FMC 7, Doppelmarkierung CD 5/CD19 oder CD 5/CD 20)
- CT-Thorax und röntgenologische Untersuchung der Thoraxorgane
- CT-Abdomen und Sonographie des Abdomens

- Laboruntersuchungen: Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten, CD 4- und CD8-positive Lymphozyten, Coombs-Test, BSG, biochemisches Profil (GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glukose, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin), TPZ, PTT, Fibrinogen, quantitativ Immunglobuline, Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin
- EKG und Echokardiographie

Histologie:

Eine aktuelle Histologie, die nicht älter als 6 Monate sein sollte, ist erforderlich. Bei klinischem Verdacht auf eine Änderung der Histologie muss eine zweite Histologie veranlasst werden.

2.7.2 Diagnostik während der Therapie

Vor jedem Therapiezyklus:

Blutbild und Differentialblutbild, biochemische Profil (GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glukose, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin), Bestimmung der CD4- und CD8-positiven Lymphozyten

Zwischen den Therapiezyklen:

1 x wöchentliche Bestimmung des Blutbildes und Differentialblutbildes. Frequenz nach klinischer Relevanz. Während der Phthise können Blutbildkontrollen in kürzeren Abständen indiziert sein, z.B. 2 mal pro Woche.

Nach dem 3. Zyklus:

Eine Reevaluation der Tumorparameter erfolgt nach dem 3. Therapiezyklus mit Wiederholung aller entsprechenden Untersuchungen. Die Knochemarksbiopsie sollte jedoch erst nach Abschluss der Chemotherapie (spätestens nach dem 6. Therapiezyklus) durchgeführt werden, sofern die anderen Untersuchungen auf eine Remission des Lymphoms hinweisen.

2.7.3 Diagnostik bei Abschluss der Therapie

Nach dem letzten bzw. 6. Therapiezyklus erfolgt ein komplettes Restaging mit Wiederholung aller Eingangsuntersuchungen, inklusive Knochenmarkszytologie (Aspiration) und –Histologie (Stanze). Dabei sollen apparative bzw. invasive diagnostische Maßnahmen nur bei positivem (pathologischem) Befund des letzten Stagings erfolgen.

2.7.4 Diagnostik in der Nachbeobachtungsphase

„Follow-Up“ – und Kontrolluntersuchungen sollten alle 3 Monate erfolgen, um den Zeitpunkt eines Rezidivs oder der Progression der Krankheit erfassen zu können.

Laborparameter: Blutbild und Differentialblutbild, biochemisches Profil, BSG, quantitativ Immunglobuline, ggf. Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin, CD4-pos. Lymphozyten.

Diagnostik: körperliche Untersuchung, Sonographie und Röntgen-Thorax.

In Abhängigkeit vom klinischen Befund werden weitere apparative diagnostische Maßnahmen durchgeführt, z.B. CT-Thorax und/oder CT-Abdomen alle 6 Monate.

Bei Patienten mit initialem Knochenmarksbefall soll in halbjährlichen Abständen eine Kontrollpunktion durchgeführt werden.

2.7.5 Evaluation der therapeutischen Effektivität

Die Beurteilung der Remission erfolgt nach den Kriterien der WHO

Komplette Remission (CR)

Komplette Rückbildung aller objektivierbaren Krankheitsbefunde einschließlich einer Knochenmarksinfiltration zum Zeitpunkt des Restagings mit völliger Rückbildung vorbestehender Lymphknotenschwellungen und vorbestehender Hepatomegalie und/oder Splenomegalie für mindestens 4 Wochen. Die komplette Rückbildung einer vorbestehenden Lymphominfiltration des Knochenmarks muss histologisch verifiziert werden. Normalisierung des Blutbildes mit Granulozyten > 1500 /µl, Thrombozyten > 100.000 /µl,

Hämoglobin > 11 g/dl. Die immunologische oder molekularbiologische Bestätigung einer CR ist nicht vorgesehen.

Partielle Remission (PR)

Abnahme der messbaren und erfassbaren Tumorparameter um mindestens 50%, Abnahme der Knochenmarksinfiltration um mindestens 50%, für mindestens 4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie ohne Auftreten neuer Manifestationen.

Stable disease (SD)

Keine Rückbildung der objektivierbaren Krankheitsbefunde (Patienten, die keine Remission erreicht haben und die Bedingungen für eine Progression nicht erfüllen). Neue Tumormanifestationen bei Rückbildung vorhandener Tumorparameter (mixed response) werden als Progression gewertet.

Progression (PD)

Zunahme eines oder mehrerer Tumorparameter um mindestens 25% oder auftreten neuer Tumormanifestationen. Vermehrung der Häufigkeit und Schwere der Krankheitssymptome.

2.7.6 Evaluation und Meldung der Toxizität

Die Beurteilung der Toxizität erfolgt nach den Kriterien der WHO

Definition des immunsuppressiven Effektes:

Der immunsuppressive Effekt wird anhand der Reduktion der Lymphozyten einschließlich CD4+ / CD8+ Lymphozyten bestimmt. Die Dauer dieses Effektes wird definiert als der Zeitpunkt bei Erfassung des niedrigsten Wertes bis zum Erreichen der Norm- bzw. Ausgangswerte. Die Bestimmung dieser Parameter sowie die Erfassung möglicherweise damit zusammenhängender Infektionen muss während der Nachbeobachtungszeit gewährleistet sein.

2.7.7 Schwerwiegende unerwartete Ereignisse bzw. Arzneimittelnebenwirkungen

Schwerwiegende unerwartete Ereignisse bzw. Arzneimittelnebenwirkungen müssen sofort dem Studienleiter Prof. Dr. Rummel telefonisch oder per Telefax mitgeteilt werden.

Unerwartete unerwünschte Ereignisse sind alle Ereignisse, die in ihrer Natur, Schweregrad oder Häufigkeit nicht im aktuellen Prüfplan oder in der Fachinformation erscheinen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse schließen jedes Ereignis ein, das

- tödlich ist
- unmittelbar lebensbedrohlich ist
- dauernde Invalidität zur Folge hat
- eine unvorhersehbare nicht geplanten Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes erfordert
- einen Zweittumor oder eine kongenitale Anomalie verursacht

2.8 Statistische Verfahren, Fragestellung/Hypothese und Fallzahl

Das das primäre Studienziel betreffende Kriterium wird konfirmativ analysiert, wobei ein globales Niveau von $p \leq 0.05$ als signifikant angesehen wird.

Die Analyse aller übrigen Parameter erfolgt deskriptiv unter Angabe von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen, Wertebereichen und Konfidenzintervallen. Bei eventuell zum Vergleich der Therapiearme oder von Subgruppen durchgeführten explorativen statistischen Tests werden explizite p-Werte angegeben. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus im Hinblick auf eine Multiplizität der Analyse wird in der Regel nicht vorgenommen, so dass die p-Werte einen auf den Einzelvergleich und nicht auf das Gesamtexperiment bezogenen a-Fehler reflektieren. Soweit nicht anders angegeben, kommen zweiseitige Tests zur Anwendung. Die unten aufgeführten statistischen Methoden sind üblicherweise für die bei derartigen Studien zu erwartenden Daten und Verteilungen geeignet. Die Eignung wird nach der Erfassung der Daten geprüft. Nötigenfalls wird die Wahl der Methodik unter kritischer Diskussion der jeweiligen Ergebnisse entsprechend modifiziert.

Die demographischen und prognostischen Ausgangsdaten werden auf Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen überprüft. Falls größere Unterschiede bei prognostisch relevanten

Variablen bestehen, wird die statistische Analyse modifiziert, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen zu erzielen. Adjustierte und nicht-adjustierte Analysen werden im Vergleich kritisch diskutiert.

Toxizitäts-, Response- und Überlebens- bzw. ereignisfreie Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten werden mit ihren exakten Konfidenzintervallen berechnet und ggf. je nach Ausprägungsart und Umfang mittels Fisher's Exact Test, der x^2-Test oder der Mantel-Haenszel-Test (bzw. Trendtest von Cochran und Armitage (64)(65)) verglichen.

Ergebnisbezogene Daten wie die ereignisfreie und die Gesamtüberlebenszeit sowie die Zeit bis zum Therapieversagen (neben den Kriterien für das EFS werden auch Abbruch wegen Toxizität als auch Therapieverweigerung als Ereignis gewertet) werden nach der Life-Table-Methode von Kaplan und Meier (1958) dargestellt und mit dem Logrank-Test verglichen (66). Falls die dem Peto-Logrank-Test (Peto et al., 1972, 1976) zugrunde liegende Annahme des „Proportional Hazard" nicht erfüllt ist (Haybittle, 1988), wird Gehans Generalisierung des Wilcoxon-Rangsummentests auf zensierte Daten (1975) herangezogen, und zwar vorzugsweise in ihrer Modifikation durch Peto et al. (1972) und Prentice (1978) (67)(68)(69)(70)(71). Hierbei wird die Stratifizierung sowie im Bedarfsfalle weitere prognostische Schichten berücksichtigt (Peto, 1976).

Für die univariate Betrachtung prognostischer Faktoren kommen o.g. Methoden entsprechend zur Anwendung. Bei einer ggf. durchzuführenden Analyse werden geeignete Regressionsmodelle verwendet: Proportional Hazard Regression Model (Cox, 1972), logistische Regression (72).

Fragestellung und Hypothese:

Im Rahmen dieser Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob die Monotherapie mit Bendamustin der weit verbreiteten Anwendung von CHOP, jeweils in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab, bezüglich der eriegnisfreien Überlebenszeit (EFS) gleichwertig ist. Als Ergebnis in diesem Sinne werden die objektive Progression der Erkrankung gemäß der WHO-Kriterien angesehen, sowie das Nichterreichen zumindest einer partiellen Remission nach 3 Therapiezyklen, das Auftreten eines Zweitmlignoms bzw. Tod aus jeglicher Ursache.

H0: EFS (Bendamustin/Rituximab) < EFS (CHOP/Rituximab) – **Δ**

H1: EFS (Bendamustin/Rituximab) ≥ EFS (CHOP/Rituximab) – **Δ**

Δ = klinisch relevanter Unterschied (Unterlegenheit), der durch die Studie ausgeschlossen werden soll.

EFS = ereignisfreie Überlebenszeit

Fallzahl:

Die in der ersten Phase II-Studie zu CHOP plus Rituximab publizierten progressionsfreien Überlebensraten von ca. 70% nach 3 Jahren und ca. 50% nach über 6 Jahren dürfen als Annahme für die vorliegende Studie zu optimistisch sein, da hier keine Mantelzelllymphome integriert waren (58). Zwar wurden präliminäre Daten einer Studie mit ausreichend großer Fallzahl zum primären Einsatz einer zu CHOP vergleichbaren Kombinationstherapie (MCP) mit vs. ohne Rituximab (unter Einschluss von Mantelzelllymphomen) publiziert, jedoch war das mediane EFS (435 Tage unter CHOP) in der Chemoimmuntherapiegruppe noch nicht erreicht. Nimmt man an, dass ähnlich wie bei der parallel publizierten Rezidivstudie das mediane EFS durch Rituximab mehr als verdoppelt wird, so kann von einer EFS-Rate nach 3 Jahren von ca. 50% ausgegangen werden (73). (Diese Annahme wird bei Vorliegen reiferer Daten aus dieser Studie überprüft und ggf. eine Anpassung der Planung vorgenommen.)

Um beim Vergleich der Studienarme eine geringere Wirksamkeit der experimentellen Therapie (Bendamustin/Rituximab) in Form einer um mehr als 15%-Punkte geringeren ereignisfreien Überlebensrate nach 3 Jahren ausschließen zu können, ist eine Fallzahl von n=100 auswertbarer Patienten pro Therapiearm erforderlich (d.h. insgesamt 200). Die Fallzahlkalkulation basiert auf den folgenden Rahmenbedingungen:

- Das Risiko, bei tatsächlich fehlender therapeutischer Äquivalenz von Bendamustin plus Rituximab diese fälschlicherweise zu behaupten (alpha-Fehler), beträgt 5%.
- Die Erfolgsrate, eine tatsächlich vorliegende Äquivalenz zum Standard zu erkennen, beträgt 80% (Power, I-beta-Fehler).
- Annahme eines exponentiellen Verlaufs der ereignisfreien Überlebenskurve; keine nennenswerten Heilungsraten.

- Rekrutierungszeit: 4 Jahre. Mindest-Beobachtungszeit für alle Patienten: 3 Jahre oder aber bis zum Ereignis.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die erforderliche Fallzahl (ohne Berücksichtigung der Drop-outs) bei verschiedenen angenommenen Äquivalenzmargen und ansonsten gleichen Bedingungen.

Ereignisfreie Rate nach 3 Jahren unter Standardtherapie	Nachweis der Nicht-Unterlegenheit um … %-Punkte	Power	Mindest-Follow-up	Fallzahl pro Arm	Gesamtzahl
50%	-20%	80%	3 Jahre	57	114
50%	-15%	80%	3 Jahre	100	200
50%	-15%	90%	3 Jahre	138	276
50%	-10%	80%	3 Jahre	224	448
60%	-15%	80%	3 Jahre	100	200

Berücksichtigt man eine Drop-out-Rate von 10% innerhalb des Mindestbeobachtungszeitraumes von 3 Jahren und unterstellt man für diesen Ausfall einen exponentiellen Verlauf, so ergibt sich eine Fallzahl von n = 107 pro Therapiearm. Somit wären insgesamt ca. n = 214 Patienten in der Studie zu rekrutieren.

2.9 Ethikvotum

Der Prüfplan wurde der Ethikkommission des Fachbereiches der Humanmedizin der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main am 26.08.2003 und der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen am 12.04.2007 vorgelegt und mit einem positiven Votum belegt.

2.10 Patienteninforation und Datenschutz

Jeder Patient wird über die Modalitäten der Therapieoptimierungsuntersuchung entsprechend der beiliegend beschriebenen Aufklärungsform unterrichtet. Die Aufklärung des Patienten erfolgt sowohl schriftlich (siehe Patientenaufklärung im Anhang) als auch mündlich durch den Arzt. Dem Patienten muss ausreichend Gelegenheit gegeben werden, sich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden. Er ist ferner darauf hinzuweisen, dass er jederzeit die Möglichkeit hat, die Teilnahme an der Untersuchung ohne Angabe von Gründen zu beenden und dass ihm dadurch keine Nachteile entstehen.

3. Ergebnisse der Studie

3.1 Patienteneigenschaften

Von August 2003 bis August 2008 wurden **549 Patienten aus 82 Zentren** in die Therapieoptimierungsstudie eingeschlossen. Insgesamt konnten 513 Patienten zur Auswertung der Ergebnisse herangezogen werden. 36 Patienten waren nicht zur Auswertung geeignet. Bei 12 dieser Patienten ergab sich eine differente Referenzhistologie (4 DLBCL, 3 CLL, 2 MM, 1 HD, 1 Mamma-Ca, 1 Bronchial-Ca), 9 Patienten hatten ihre Einverständniserklärung vor Therapiebeginn zurückgezogen, bei 6 Patienten wurde aus anderen Gründen keine Chemotherapie appliziert, 5 Patienten erfüllten die Studien-Einschlusskriterien nicht (Alkoholabusus, Allgemeinbefinden WHO Grad 4, Incompliance der Patienten, Zweitmalignom, KHK) und 4 Patienten hatten bereits von Beginn an eine andere Chemotherapie erhalten. Der Altersmedian der Patienten lag bei 64 Jahren mit einer Range zwischen 31 und 83 Jahren. 271 Patienten waren männlich, 242 Patienten waren weiblich. 260 Patienten wurden in den Therapiearm Bendamustin-Rituximab (B-R) und 253 Patienten in den Therapiearm CHOP-Rituximab (CHOP-R) randomisiert. Die Patientencharakteristika der beiden Therapiearme in Bezug auf Geschlechtsverteilung, Altersverteilung, WHO-Grad des Allgemeinbefindens bei Einschluss in die Studie, Tumorstadium nach Ann-Arbor sowie IPI- und FLIPI-Score waren ähnlich und vergleichbar.

<u>Tumorentitäten:</u>

Histologisch hatten 279 der Studienpatienten ein **follikuläres Lymphom**, davon wurden 139 Patienten in die Therapiegruppe B-R und 140 Patienten in die Gruppe CHOP-R eingeschlossen. 41 der Studienpatienten waren an einem **Immunozytom** erkrankt, wovon 22 mit B-R und 19 mit CHOP-R behandelt wurden. Von den 21 eingeschlossenen Patienten mit einem **lymphoplasmozytischem Lymphom** wurden 10 Patienten in die Gruppe B-R und 11 Patienten in die Gruppe CHOP-R eingeschlossen. Insgesamt wurden 67 Patienten mit einem **Marginalzonenlymphom** in die Studie eingeschlossen, wobei 37 Patienten in die Gruppe B-R und 30 Patienten in die Gruppe CHOP-R randomisiert wurden. 93 der Patienten hatten ein **Mantelzelllymphom**, davon wurden 45 mit B-R und 48 mit CHOP-R behandelt. Da bei 12 Patienten eine Klassifizierung des Lymphoms nicht möglich war, wurden diese in die Gruppe der **unklassifizierbaren Lymphome** subsumiert. 7 davon wurden in die Gruppe B-R und 5 in die Gruppe CHOP-R randomisiert.

Tabelle 3 Patientencharakteristika B-R und CHOP-R

	B-R (n=260)	%	CHOP-R (n=253)	%
Geschlecht:				
M	134	51,54	137	54,15
W	126	48,46	116	45,85
Alter:				
Median	64		63	
➢ **70 Jahre**	23 %		23 %	
Range	34-83		31-82	
Ann-Arbor-Stadium:				
I	1	0,38	1	0,4
II	8	3,08	8	3,16
III	50	19,23	47	18,58
IV	200	76,92	196	77,47
n.e.	1	0,38	1	0,4
WHO-Performance:				
0	104	40	97	38,34
1	136	52,31	140	55,34
2	17	6,54	15	5,93
n.e.	3	1,15	1	0,4
IPI:				
0	2	0,77	4	1,58
1	48	18,46	49	19,37
2	111	42,69	99	39,13
3	67	25,77	71	28,06
4	25	9,62	13	5,14
5	3	1,15	5	1,98
n.e	4	1,54	12	4,74
IPI > 2		36,54		35,18

Fortsetzung Tabelle 3

FLIPI:	n = 139		%	n = 140		%
0	1		0,72	3		2,14
1	14		10,07	23		16,43
2	57		41,01	44		31,43
3	31		22,30	40		28,57
4	28		20,14	21		15,00
5	4		2,88	3		2,14
n.e.	4		2,88	6		4,29
FLIPI 0-1	15		10,79	26		18,57
FLIPI 2	57		41,01	44		31,43
FLIPI ≥ 3	63		45,32	64		45,71
Knochenmarksbefall:	176	von 256	68,75	170	von 248	68,55
B-Symptome:	100	von 258	38,76	74	von 252	29,37
Extranodalbefall:	209	von 258	81,01	193	von 251	76,89
GT:	71	von 254	27,95	74	von 248	29,84
Milzbefall:	95	von 232	40,95	100	von 221	45,25
Lymphknotenbefall:						
0	25	von 257	9,73	24	von 250	9,6
1-3	23	70	27,24	33	84	33,6
4-6	22	81	31,52	25	72	28,8
>7	23	81	31,52	20	70	28
Symptome:	221	von 258	85,66	202	von 252	80,16
SAE:	49		39,84	74		60,16
Zweitneoplasien:	15		42,86	20		57,14
Relapse/ Rezidiv:	78		41,27	111		58,73
Deaths/ Verstorben:	35		51,47	33		48,53

Erläuterung: n.e. = non-eligible (nicht zugelassen)

Stadium der Erkrankung:

Die Stadieneinteilung der Lymphome wurde nach der Ann-Arbor-Klassifikation vorgenommen. Es wurden insgesamt 18 Patienten mit einem Stadium von I bzw. II in die Studie eingeschlossen, obwohl ein Ann-Arbor-Stadium I oder II eigentlich einen Ausschluss nach den Richtlinien des Studienprotokolls zur Folge haben sollte. Der Einschluss dieser Patienten erfolgte aufgrund von lymphombedingten Komplikationen.

Ein Patient mit Ann-Arbor-Stadium I wurde in den Therapiearm B-R (0,38%) und ein Patient in den Therapiearm CHOP-R (0,4%) randomisiert. 16 Patienten befanden sich im Stadium II (8 B-R 3,08%; 8 CHOP-R 3,16%). 97 der in die Studie eingeschlossenen Patienten befand sich im Ann-Arbor-Stadium III (50 B-R 19,23%; 47 CHOP-R 18,58%) und 396 Patienten befanden sich im Ann-Arbor-Stadium IV (200 B-R 76,92%; 196 CHOP-R 77,47%).

Prognostische Indices:

Wie im allgemeinen Teil der Arbeit bereits erwähnt lässt sich mit der Hilfe des IPI- und des FLIPI-Scores das Risikoprofil der Patienten einschätzen:

Die Bestimmung des **„International Prognostic Index“ (IPI)** ergab die in der Tabelle dargestellten Ergebnisse. Entsprechend der Kriterien des IPI befanden sich somit 103 Patienten (50 B-R = 19,23%; 54 CHOP-R = 20,95%) in der Gruppe mit niedrigen Risikofaktoren (IPI = 0-1), 210 Patienten in der Gruppe mit mittlere Risikofaktoren (IPI = 2; 111 B-R = 42,69%; 99 CHOP-R = 39,13%) und 184 Patienten in der Gruppe mit hohe Risikofaktoren (IPI > 2; 95 B-R = 36,54%; 89 CHOP-R = 35,18%). (43) Bei 16 Patienten konnte der IPI-Score nicht bestimmt werden, da relevante prognostische Faktoren, die für die Bewertung des IPI notwendig waren, vor Therapiebeginn nicht bestimmt wurden (4 B-R = 1,54%; 12 CHOP-R = 4,74%).

Bei der Bestimmung des **„Follicular Lymphoma International Prognostic Index“ (FLIPI)**, der ein prognostischer Index speziell für follikuläre Lymphome ist, ergaben sich für 41 Patienten niedrige Risikofaktoren (FLIPI = 0-1; 15 B-R = 10,79%; CHOP-R 26 = 18,57%), für 102 Patienten mittlere Risikofaktoren (FLIPI = 2; 57 B-R = 41,01%; 44 CHOP-R = 31,43%) und ein hohes Risiko für insgesamt 127 Patienten (FLIPI > 2; 63 B-R = 45,32%, 64 CHOP-R = 45,71%). Bei 10 Patienten (4 B-R = 2,88%, 6 CHOP-R = 4,29%) konnte der

FLIPI-Score nicht bestimmt werden, da ebenfalls relevante Informationen zur Bewertung nicht erhoben wurden. (44)

Performance Status:

Vor Beginn der Therapie wurde das Allgemeinbefinden der Patienten anhand der WHO-Richtlinien bewertet. Die WHO nimmt eine Einstufung nach dem Allgemeinbefinden des Patienten (PS = Performance Status) vor. Performance Status Werte von 1 bis 4 werden hierbei unterschieden, wobei ein PS = 0 ein gänzlich uneingeschränktes Allgemeinbefinden mit einer ambulanten Behandlungsfähigkeit des Patienten beschreibt, PS = 1 eine ambulante Behandlungsfähigkeit mit einer Einschränkung des Patienten bei physisch belastenden Tätigkeiten, PS = 2 beschreibt Patienten, die zwar ambulant behandelt werden können, aber zu 50% arbeitseingeschränkt sind und ein PS = 3 bedeutet, dass Patienten sich nur eingeschränkt selbstversorgen können und zu 50% der Tageszeit an ihr Bett gebunden sind, ein PS = 4 beschreibt Patienten die vollständig pflegebedürftig sind und zu 100% der Tageszeit an ihr Bett gebunden sind.

Insgesamt wurden 201 Patienten der Studie mit PS = 0 eingestuft (104 B-R = 40%; 97 CHOP-R = 38%), 276 Patienten wurden mit PS = 1 eingestuft (136 B-R = 52%; 140 CHOP-R = 55%) und 32 Patienten wurden mit PS = 2 bewertet (17 B-R = 7%; 15 CHOP-R = 6%). Für insgesamt 4 Patienten war eine Beurteilung des „Performance Status“ nicht möglich (3 B-R = 1,1%; 1 CHOP-R = 0,4%).

Extranodalbefall:

Ein Extranodalbefall des Lymphoms lag bei 402 Patienten vor (209 B-R = 81%, 193 CHOP-R = 77%).
Bei 307 Patienten war nur ein Organ betroffen (159 B-R = 76,08%; 148 CHOP-R = 76,68%) und bei 82 Patienten waren 2 Organe von dem Lymphom befallen (39 B-R = 18,66%; 43 CHOP-R = 22,28%). Bei 12 Patienten waren 3 Organe durch das Lymphom infiltriert (12 B-R = 5,74%; 1 CHOP-R = 0,52%) und bei einem Patienten im Therapiearm B-R waren insgesamt sogar 5 Organe von dem Lymphom befallen.

Knochemarksbefall:

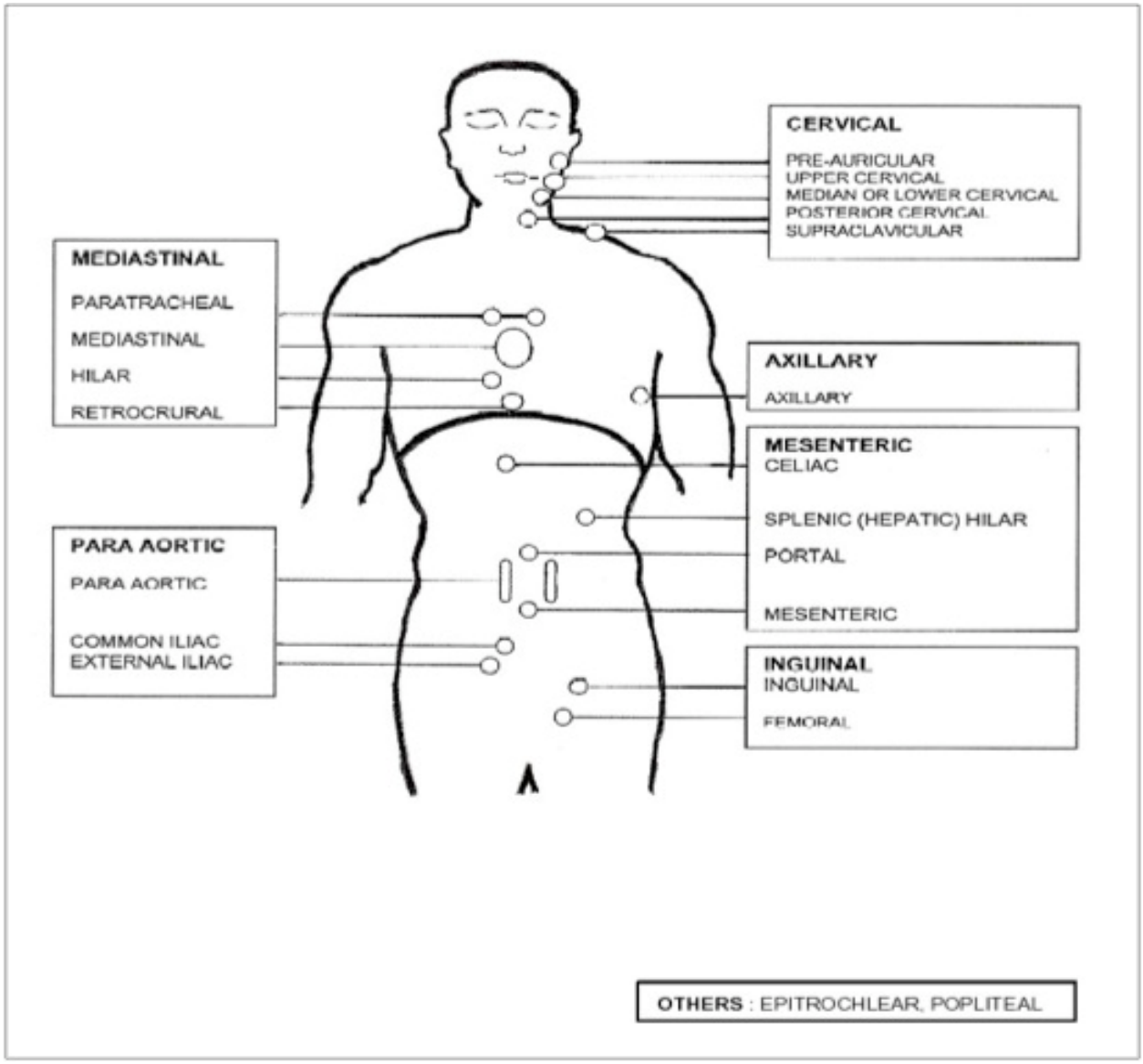
346 der 513 Patienten hatten zu Beginn der Studie eine Knochenmarksbefall (positive Histologie) des Lymphoms (176 B-R = 68,75%; 170 CHOP-R = 68,55%), während 158 Patienten zu Beginn der Studie keinen Befall des Knochenmarks hatten (negative Histologie des Knochenmarks) (80 B-R = 31,25%; 78 CHOP-R = 31,45%).

Bei 9 der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde das Knochenmark initial vor Beginn der Therapie nicht punktiert (4 B-R = 1,54%; 5 CHOP-R = 1,98%). Somit konnte keine Aussage zu einem Lymphombefall des Knochenmarks bei diesen Patienten gemacht werden.

Lymphknotenbefall:

Bei der Beurteilung der befallenen Lymphknotenregionen wurde die Einteilung der Lymphknotenregionen des FLIPI als Maßstab herangezogen (siehe Abbildung 1). Demnach war bei 49 Patienten zu Beginn der Therapie keine der Lymphknotenregionen (25 B-R ; 24 CHOP-R) befallen, bei 40 Patienten war eine Region (18 B-R ; 22 CHOP-R), bei 58 Patienten waren zwei Regionen (29 B-R ; 29 CHOP-R), bei 56 Patienten drei Regionen (23 B-R ; 33 CHOP-R), bei 59 Patienten vier Regionen (31 B-R ; 28 CHOP-R), bei 47 Patienten fünf Regionen (28 B-R ; 19 CHOP-R), bei 47 Patienten sechs Regionen (22 B-R ; 25 CHOP-R), bei 43 Patienten sieben Regionen (23 B-R ; 20 CHOP-R), bei 41 Patienten acht Regionen (21 B-R ; 20 CHOP-R), bei 63 Patienten 9 Regionen (36 B-R ; 27 CHOP-R) und bei 4 Patienten sogar zehn Regionen (1 B-R ; 3 CHOP-R) vom Lymphom befallen. Bei 6 Patienten wurde der Lymphknotenbefall vor Beginn der Therapie nicht vollständig abgeklärt und es konnte somit keine Aussage zur Anzahl der Befallen Lymphknotenareale gemacht werden (3 B-R; 3 CHOP-R).
In Tabelle 3 Patientencharakteristika wurden die befallenen Lymphknotenareale in 0, 1-3, 4-6 und mehr als 7 befallene Lymphknoten-Areale zusammengefasst.

Abbildung 1 Lymphknotenregionen FLIPI (44)



Milzbefall:

Ein Milzbefall des Lymphoms lag vor Beginn der Therapie bei 195 Patienten vor (95 B-R = 36,54%; 100 CHOP-R = 39,53%). 258 Patienten hatten vor Therapiebeginn keinen Milzbefall (137 B-R = 52,69%; 121 CHOP-R = 47,83%), während bei 60 Patienten ein Befall der Milz vor Beginn der Therapie nicht beurteilt wurde (28 B-R = 10,77%; 32 CHOP-R = 12,65%).

Tumorbulk:

Bei 145 Patienten lag eine sehr große Tumormasse vor (74 B-R = 28,46%; 71 CHOP-R = 28,06%). Ein große Tumormasse **(Tumorbulk = „bulky disease“)** ist definiert als Tumor mit einer Größe von > 7,5cm im Durchmesser in einer der Lymphknotenregion des FLIPI oder als Tumor mit einem Durchmesser von > 5cm in 3 oder mehr Lymphknotenregionen des FLIPI.

Tumormarker:

Der Tumormarker **Beta-2-Mikroglobulin** wurde bei 342 Patienten bestimmt (182 B-R = 70%; 160 CHOP-R = 63,24%). 227 dieser Patienten hatten einen Beta-2-Mikroglobulin-Wert von über 2mg/dl (119 B-R = 45,77%; 108 CHOP-R = 42,69%).

Bei 504 Patienten wurde vor Therapiebeginn eine Bestimmung der **LDH** (Lactat-Dehydrogenase) vorgenommen. 183 Patienten hatten einen LDH-Wert von über 240 (B-R 99 = 38,08%; CHOP-R 84 = 33,20%).

Zyklenanzahl:

431 (84%) der Studienpatienten erhielten 6 Zyklen der Chemotherapie, 82,3% der Patienten mit B-R und 85,8% der Patienten mit CHOP-R erhielten 6 Zyklen ihrer Therapie. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4 Anzahl der Chemotherapie-Zyklen der

Therapie	B-R	CHOP-R	Zyklen gesamt
6 Zyklen	214 = 82,3%	217 = 85,8%	431
5 Zyklen	228 = 87,7%	230 = 90,9%	458
4 Zyklen	238 = 91,5%	233 = 92,1%	471
3 Zyklen	252 = 96,9%	245 = 96,8%	497
2 Zyklen	258 = 99,2%	247 = 97,6%	505
1 Zyklus	260	253	513

Tabelle 5 Zyklen Chemotherapie

	B-R	CHOP-R
Applizierte Zyklen	1450	1425
Mögliche Zyklen	1560	1518
Durchschnittliche Zyklenzahl	5,58	5,63
Volle Dosis (% Zyklen)	95,86%	88,77%

Die durchschnittlich applizierte Zyklenzahl der Chemotherapieregime lag im Therapiearm B-R bei 5,58 Zyklen pro Patient und im Therapiearm CHOP-R bei 5,63 Zyklen pro Patient. (siehe Tabelle 5)

In beiden Therapiearmen wurden Dosisreduktionen gemäß dem Studienprotokoll durchgeführt. Im Therapiearm B-R wurde bei 95,86% der Patienten keine Dosisreduktion vorgenommen, während im Therapiearm CHOP-R mit 88,77% etwas weniger Patienten die volle Chemotherapiedosis erhielten. Bei der Berechnung der Dosisreduktionen wurden nur die applizierten Chemotherapeutika berücksichtigt (Eine Rituximab-Dosisreduktionen wurden nicht gewertet).

3.2 Therapieergebnisse:

3.2.1 Remissionsraten

Bei der Beurteilung des/der Therapieerfolges/**Remissionsrate** fehlte von 9 Patienten nach der Therapie eine Remissionsbeurteilung, so dass in der Therapiegruppe B-R von 260 Patienten nur 257 Patienten und in der Therapiegruppe CHOP-R von 253 Patienten nur 247 Patienten hinsichtlich ihres Remissionserfolges/-ergebnisses beurteilt werden konnten. Tabelle 6 veranschaulicht die Remissionsergebnisse.

Tabelle 6 Remissions-Ergebnisse

	B-R (260)	**%**	**CHOP-R**	**%**	**P**
ORR	241	92,7	231	91,3	
CR	103	39,6	76	30,0	0,0262
PR	138	53,1	155	61,3	
SD/NC	7	2,7	9	3,6	
Pro	9	3,5	7	2,8	
n.e.	3	1,2	6	2,4	

Erläuterung: ORR = Overall Response Rate; CR = komplette Remission; PR = partielle Remission; SD = stable disease; NC = no change; Pro = Progress; P = Signifikanz

Die **ORR (CR + PR)** lag im Therapiearm Bendamustin-Rituximab (B-R) bei 92,7%, wovon bei 39,6% der Patienten eine komplette Remission der Erkrankung erzielt werden konnte und bei 53,1% zumindest eine partielle Remission erzielt werden konnte.
Im Therapiearm CHOP-Rituximab (CHOP-R) lag die ORR bei 91,3%. 30,0% der Patienten hatten eine komplette Remission und 61,3% eine partielle Remission ihrer Erkrankung.

Damit ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit B-R behandelten Patienten für eine komplette Remission (P= 0,0262). Was die ORR angeht erscheinen beide Therapien gleichwertig, ebenso was SD/NC und Progress angeht. Der höhere Anteil der partiellen Remissionen im Therapiearm CHOP-R erklärt sich durch den höheren Anteil der kompletten Remission im Therapiearm B-R bei ähnlicher hoher ORR.

Die Tabellen 7 – 12 veranschaulichen die Remissionsergebnisse der einzelnen Lymphomentitäten bei beiden Therapiearmen: Anmerkung: n.e. = non-eligible

Tabelle 7 Remission „Follikuläres Lymphom“

Follikuläres Lymphom	B-R	%	CHOP-R	%
ORR	130	93,5	127	90,7
CR	61	43,9	44	31,4
PR	69	49,6	83	59,8
SD	3	2,2	5	3,6
Progress	6	4,3	4	2,9
n.e.			4	2,9

n.e. = non-eligible (nicht zugelassen)

Tabelle 8 Remission „Immunozytom“

Immunozytom	B-R	%	CHOP-R	%
ORR	21	95,5	18	94,7
CR	5	22,7	4	21,1
PR	16	72,7	14	73,7
SD				
Progress				
n.e.	1	4,5	1	5,3

Tabelle 9 Remission „Lymphoplasmozytisches Lymphom“

Lymphoplasmozytisches Lymphom	B-R	%	CHOP-R	%
ORR	10	100	7	63,6
CR	4	40		
PR	6	60	7	63,6
SD			3	27,3
Progress			1	9,1

Tabelle 10 Remission „Mantelzelllymphom“

Mantelzelllymphom	B-R	%	CHOP-R	%
ORR	41	91,1	46	95,8
CR	8	17,8	16	33,3
PR	32	71,1	30	62,5
SD	3	6,7	1	2,1
Progress	1	2,2	1	2,1
n.e.	1	2,2		

Tabelle 11 Remission „Marginalzonenlymphom“

Marginalzonen-Lymphom	B-R	%	CHOP-R	%
ORR	34	91,9	27	90,0
CR	15	40,5	11	36,7
PR	19	51,4	16	53,3
SD			1	3,3
Progress	2	5,4	1	3,3
n.e.	1	2,7	1	3,3

Tabelle 12 Remission „unklassifizierbare Lymphome“

Unklassifizierbare Lymphome	B-R	%	CHOP-R	%
ORR	7	100	5	100
CR	3	42,9	2	40
PR	4	57,1	3	60
SD				
Progress				

Außer bei den follikulären Lymphomen erscheinen die Patientenzahlen zu gering, um eine valide Aussage zu den unterschiedlichen Ansprechraten der beiden Therapiearmen zu machen. Dennoch sind die lymphomspezifischen Remissionsraten aus Gründen der

Vollständigkeit an dieser Stelle aufgeführt. Bei den follikulären Lymphomen ist der Unterschied im Ergebnis der kompletten Remissionen statistisch signifikant (p = 0,032).

Remissionsergebnisse und prognostische Indices:

Tabelle 13 Remission IPI

IPI-Score	0 (n=4)	I (n=95)	%	II (n=201)	%	III (n=132)	%	IV (n=38)	%	V (n=8)	%
ORR	4	90	94,7	195	97	121	91,7	34	89,5	7	87,5
CR		46	48,4	74	36,8	42	31,8	12	31,6	1	12,5
PR	4	44	46,3	121	60,2	79	59,8	22	57,9	6	75
SD		4	4,2	2	1	7	5,3	2	5,3		
Progress		1	1,1	4	2	4	3	2	5,3	1	12,5

Der IPI-Score war aufgrund von fehlenden Informationen bei insgesamt 29 Patienten nicht beurteilbar. Bei 6 weiteren Patienten war keine Beurteilung des Remissionsstatus möglich, da relevante Informationen nicht erhoben werden konnten.

Tabelle 14 Remission FLIPI

FLIPI-Score	0 (n=2)	I (n=37)	%	II (n=97)	%	III (n=67)	%	IV (n=44)	%	V (n=7)	%
ORR	2	36	97,3	92	94,8	65	97	42	95,5	6	85,7
CR		21	56,8	41	42,3	27	40,2	14	31,8	1	14,3
PR	2	15	40,5	51	52,6	38	56,7	28	63,6	5	71,4
SD		1	2,7	3	3,1	2	3				
Progress				2	2,1			2		1	14,3

Der FLIPI-Score war aufgrund von fehlenden Informationen bei insgesamt 3 Patienten nicht beurteilbar. Bei 3 weiteren Patienten war keine Beurteilung des Remissionsstatus möglich.
Die prognostische Wertigkeit der beiden Indices kann in dieser Studie anhand des fallenden Anteils der kompletten Remissionen (CR) mit fortschreitendem IPI- und FLIPI-Grad bestätigt werden. Bei der IPI-Score ist dies ebenso für die ORR der Fall, während dieses bei der FLIPI-Score, hervorgerufen durch einen hohen Anteil an partiellen Remissionen, nicht der Fall ist.

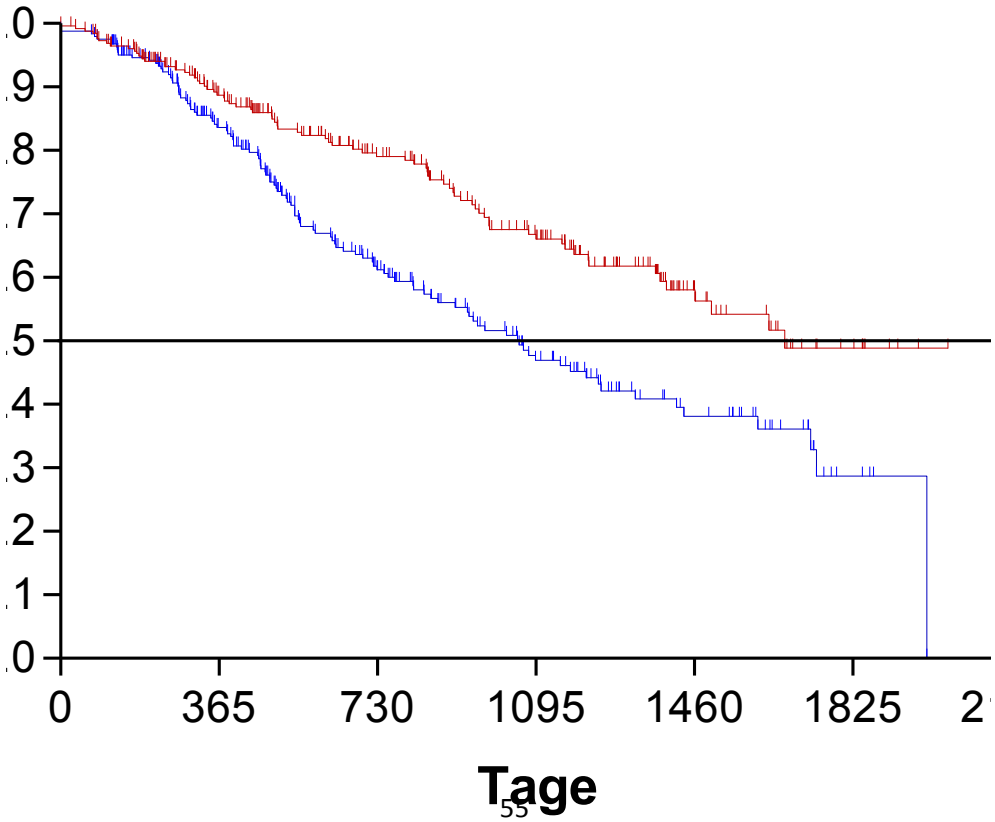
3.2.2 PFS, EFS, OS und TTNT

Im Folgenden werden beide Therapiearme bezüglich der Parameter PFS (progression-free survival), EFS (event-free survival), OS (overall survival) und TTNT (time-to-next-treatment) verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 und Tabelle 16 zusammengefasst. Die folgenden Graphen (Kaplan-Meier) zeigen auf der X-Achse die Zeit(Tage) und auf der Y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Das **progressionsfreie Überleben (PFS)** beschreibt die Zeit vom Eintritt eines Patienten in die klinische Studie bis zum fortschreiten des Lymphoms oder bis zum Tod durch jegliche Ursache. Das PFS spiegelt das Tumorwachstum wieder und wird insbesondere bei Studien mit indolenten oder unheilbaren Lymphomen angewendet.

In der Therapiegruppe B-R lag das mediane PFS zum Auswertungszeitpunkt bei 1669 Tagen (54,87 Monate) während das mediane PFS in der Therapiegruppe CHOP-R zum Auswertungszeitpunkt bei 1057 Tagen (34,75 Monate) lag. Somit ist das PFS in der Therapiegruppe B-R 612 Tage (20,12 Monate) länger. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,0001).

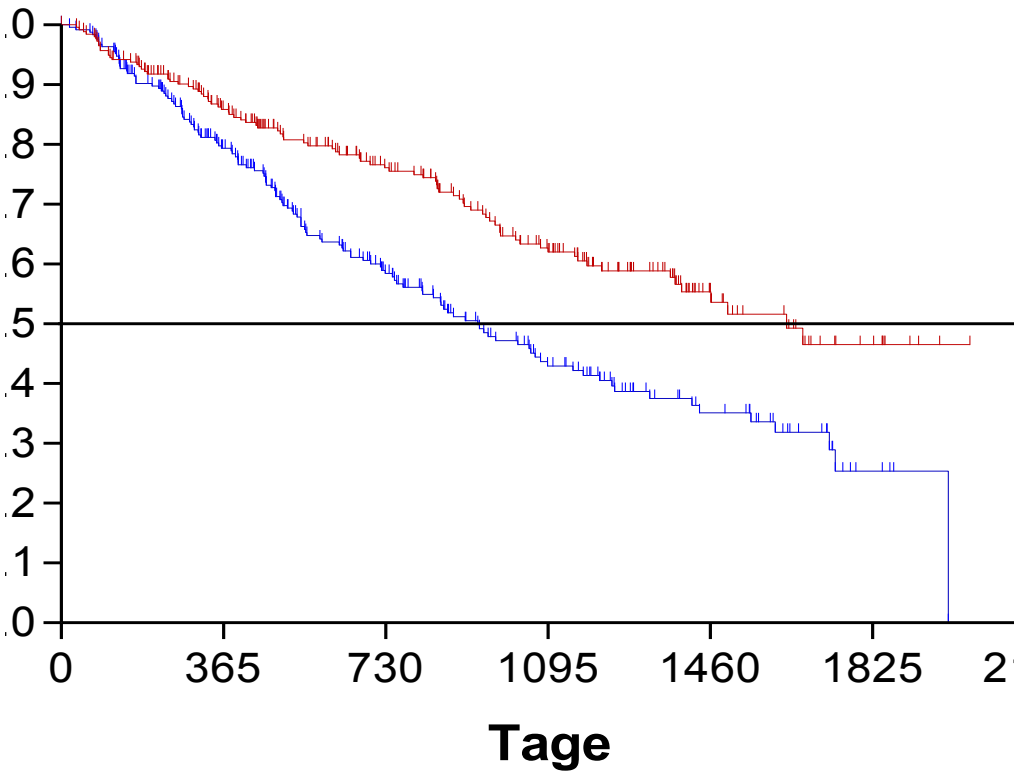
Abbildung 2 PFS (B-R = rot; CHOP-R = blau)



Das **EFS oder auch ereignisfreie Überleben** (Zeit bis zum Therapieversagen) beschreibt den Zeitraum vom Eintritt in die klinische Studie bis zu jeder Art des Therapieversagens infolge von Krankheitsprogression oder Beendigung der Therapie aus jeglicher Ursache.

Für die Therapiegruppe B-R ergibt sich zum Auswertungszeitpunkt ein medianes EFS von 1632 Tagen (53,66 Monate) und für die Therapiegruppe CHOP-R ein medianes EFS von 937 Tagen (30,81 Monate). Dieser Unterschied von 695 Tagen (22,85 Monate) ist statistisch signifikant ($p < 0{,}0001$).

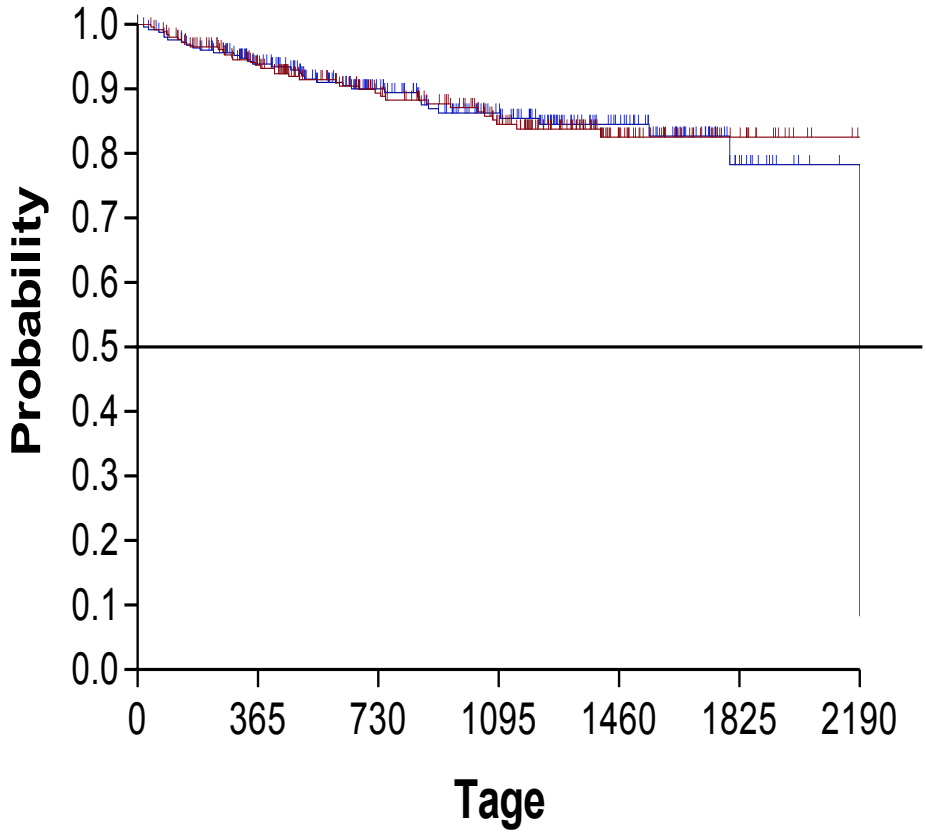
Abbildung 3 EFS (B-R = rot; CHOP-R = blau)



Das **Gesamtüberleben (OS = overall survival)** beschreibt die Zeit vom Eintritt in eine klinische Studie bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

Während sich sowohl für die PFS als auch für die EFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen gezeigt hat, ist dies beim medianen OS nicht der Fall (das mediane OS für beide Therapiegruppen ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht erreicht). Der Unterschied der beiden Kurven ist nicht statistisch signifikant (p = 0,9521).

Abbildung 4 OS (B-R = rot; CHOP-R = blau)



Die **TTNT (time-to-next-treatment)** beschreibt die Zeit vom Eintritt in eine klinische Studie bis zur Aufnahme einer Folgetherapie (Progress oder Rezidiv).

Die mediane TTNT für die Therapiegruppe CHOP-R ist bereits erreicht und beträgt zum Auswertungszeitpunkt 1141 Tage (37,51 Monate) während für die Therapiegruppe B-R die mediane TTNT noch nicht erreicht ist. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p < 0{,}0001$).

Abbildung 5 TTNT (B-R = rot; CHOP-R = blau)

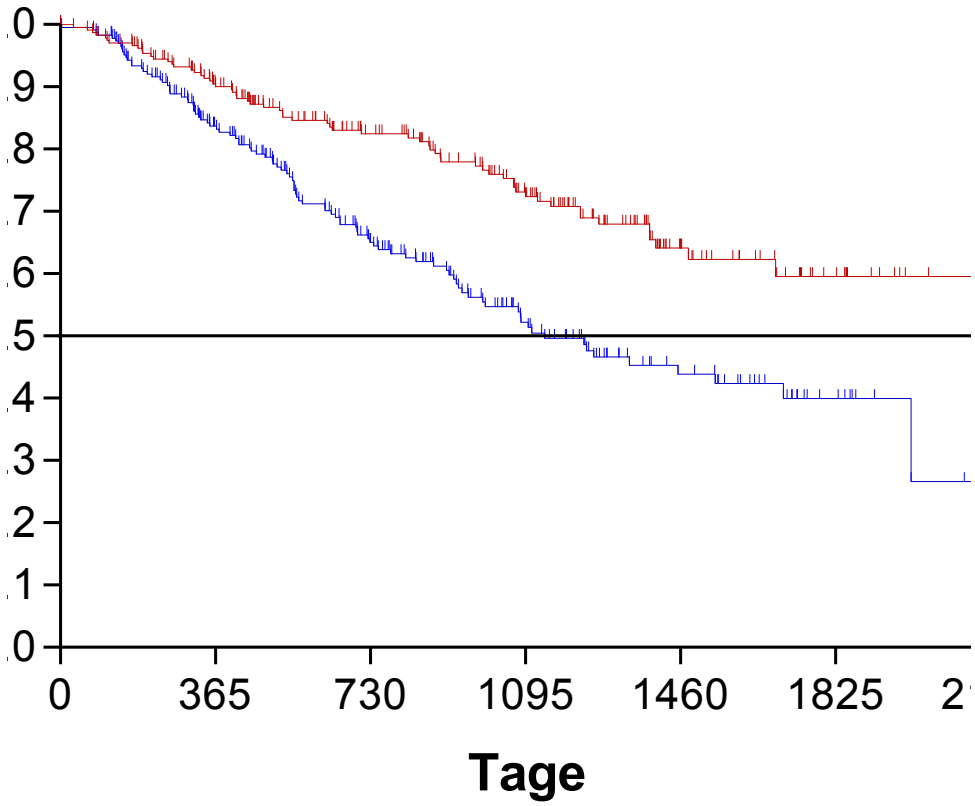


Tabelle 15 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse von PFS, EFS, TTNT und OS.

Tabelle 15 Ergebniszusammenfassung

	B-R	CHOP-R	P	HR	95% KI
PFS	54,9	34,8	**0.0001**	0.57	0.43 - 0.76
EFS	54,0	31,0	**< 0.0001**	0.58	0.44 - 0.75
TTNT	n.y.r.	37,5	**< 0.0001**	0.52	0.38 - 0.70
OS	n.y.r.	n.r.	0.95210	1.02	0.63 - 1.63

Erläuterung: n.y.r. = not yet reached – noch nicht erreicht; P = Signifikanz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 16 PFS nach Lymphomentitäten

	B-R	CHOP-R	P	HR	95% KI
Follikuläres L. (n=279)	n.y.r.	46,7	**0.0281**	0.63	0,42 – 0,95
Mantelzell L. (n=93)	32,5	22,3	**0.0146**	0.52	0.28 - 0.87
Marginalzonen L. (n=67)	n.y.r.	47,2	0.6210	0.80	0.32 - 1.97
Immunozytom (n=41)	n.y.r.	34,8	**0.0024**	0.21	0.06 - 0.56

Erläuterung: n.y.r. = not yet reached; P = Signifikanz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

In Tabelle 16 ist das mediane progressionsfreie Überleben für die in der Studie behandelten unterschiedlichen Lymphomentitäten dargestellt.

Die Unterschiede bezüglich des PFS sind beim follikulären Lymphom (p = 0,0281), beim Mantelzelllymphom (p = 0,0146) und beim Immunozytom (p = 0,0024) statistisch signifikant.

3.2.3 Nebenwirkungen und Toxizität

Tabelle 17 zeigt eine Zusammenfassung der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen und der Toxizität von CHOP-R. Tabelle 18 zeigt dazu analog B-R. Die Ergebnisse werden in den Tabellen als Absolutwerte und Prozentwerte angegeben und im Anschluss erläutert.

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen:

Tabelle 17 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen von CHOP

CHOP	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Unb. Grad	Gesamt/% aller NW
Alopezie	8 4,96%	55 34,2%	54 33,5	16 9,9%	28 17,4%	161 25,5%
Nausea	53 53,5%	24 24,2%	6 6,1%	1 1%	15 15,2%	99 15,7%
Parästhesie	38 52,1%	15 20,5%	1 1,4%		19 26,0%	73 11,58%
Stomatitis	27 57,4%	12 25,5%	2 4,3%		6 12,8%	47 7,5%
Emesis	4 10,3%	17 43,6%	3 7,7%	1 2,6%	14 35,9%	39 6,2%
Schmerz	18 58,1%	5 16,1%	3 9,7%	1 3,2%	4 12,9%	31 4,9%
Fatigue	15 53,6%	7 25,0%	1 3,6%		5 17,9%	28 4,4%
Diarrhö	12 46,2%	8 30,8%	4 15,4%	1 3,8%	1 3,8%	26 4,1%
Haut	10 43,5%	9 39,1%	1 4,3%	1 4,3%	2 8,7%	23 3,6%
Obstipation	10 52,6%	1 5,3%	6 31,6%		2 10,5%	19 3,0%

Fortsetzung Tabelle 17

GOT/GPT	9 56,3%	3 18,8%	1 6,3%	1 6,3%	2 12,5%	16 2,5%
Allergie	4 26,7%	5 33,3%		1 6,7%	6 40%	15 2,4%
Schwindel	3 25%	6 50%	1 8,3%		2 16,7%	12 1,9%
Lunge	3 25%	5 41,7%	2 16,7%	1 8,3%	1 8,3%	12 1,9%
Kreatinin	5 62,5%	3 37,5%				8 1,3%
AP	6 85,7%			1 14,3%		7 1,1%
Geschmacks Störung	1 14,3%	5 71,4%	1 14,3%			7 1,1%
Bilirubin	5 83,3%	1 16,7%				6 0,95%
Myokard-Infarkt					2 100%	2 0,3%

Erläuterung: AP = alkalische Phosphatase, GOT und GPT (Leberenzyme)

Tabelle 18 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen von Bendamustin

Bendamustin	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Unb. Grad	Gesamt/ % aller NW
Nausea	56 63,6%	25 28,4%	4 4,5%		13 14,8%	88 17,5%
Haut	30 7,1%	9 21,4%	1 2,4%		2 4,8%	42 8,4%
Allergie	18 45,0%	6 15,0%	4 10,0%	2 5,0%	10 25,0%	40 8,0%
Alopezie	17 43,6%	8 20,5%	9 23,1%	1 2,6%	4 10,3%	39 7,8%
Fatigue	20 55,6%	8 22,2%			8 22,2%	36 7,2%
Emesis	7 19,4%	13 36,1%	5 13,9%		11 30,6%	36 7,2%
Diarrhö	14 46,7%	10 33,3%	4 13,3%		2 6,7%	30 6,0%
Schmerz	14 50,0%	5 17,9%	1 3,6%		8 28,6%	28 5,6%
GOT/GPT	14 66,7%	5 23,8%		2 9,5%		21 4,2%
Obstipation	8 42,1%	6 31,6%	1 5,3%		4 21,1%	19 3,8%
Stomatitis	8 50,0%	2 12,5%	3 18,75%		3 18,75%	16 3,2%
Kreatinin	10 90,9%	1 9,1%				11 2,2%
Parästhesie	12 66,7%	1 5,6%			5 27,8%	18 3,6%
AP	8 80,0%		1 10,0%	1 10,0%		10 2,0%

Dyspnoe	1 11,1%	5 55,6%			3 33,3%	9 1,8%
Schwindel	4 44,4%	2 22,2%			3 33,3%	9 1,8%
Thrombophlebitis/ Thrombose					9 100,0%	9 1,8%
Lunge	1 11,1%	6 66,6%	1 11,1%		1 11,1%	9 1,8%
Bilirubin	7 87,5%		1 12,5%			8 1,6%
Pruritus					8 100,0%	8 1,6%
Bilirubin	7 87,5%		1 12,5%			8 1,6%
Appetitlosigkeit	4 66,7%	1 16,7%	1 16,7%			6 1,2%
Geschmacks-Störung	1 50,0%				1 50,0%	2 0,4%

Erläuterung: AP (alkalische Phosphatase), GOT und GPT (Leberenzyme)

An nicht-hämatologischen Nebenwirkungen traten in beiden Therapiearmen in etwa gleich häufig Nausea (B-R 17,5%; CHOP-R 15,7%), Emesis (B-R 7,2%; CHOP-R 6,2%), Fatigue (B-R 7,2%; CHOP-R 4,4), Diarrhön (B-R 6,0; CHOP-R 4,1) und Obstipation (B-R 3,8; CHOP-R 3,0) auf.

Alopezie war die häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkung im Therapiearm CHOP-R. Insgesamt waren dort 161 Patienten von einer Alopezie von unterschiedlichem Schweregrad betroffen. Dies entspricht einem Anteil von 25,5% an allen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen im Therapiearm CHOP-R. 43,4% dieser Patienten hatten sogar eine Alopezie der WHO-Grade III-IV.

Im Therapiearm B-R trat ausschließlich Alopezie des WHO-Grades I auf (leichte Alopezie). Außerdem traten Parästhesien mit einem Anteil von 11,6% und Stomatitis mit einem Anteil von 7,5% im Therapiearm CHOP-R häufiger als im Therapiearm B-R auf. Im Therapiearm B-R lag der Anteil der Parästhesien nur bei 2,0% und der Anteil der Stomatitiden nur bei 3,2%,

jedoch traten unter Therapie mit B-R vermehrt allergische Reaktionen/Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus auf. Insgesamt wurden bei 90 Patienten solche Ereignisse berichtet. Dies entspricht einem Anteil von 18,0% an allen nicht-hämatologischer Nebenwirkungen im Therapiearm B-R. Im Therapiearm CHOP-R lag der Anteil solcher allergischer Ereignisse nur bei 5,0%. Weitere, in beiden Therapiearmen vermehrt auftretende nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren Schmerz, Leberenzymerhöhungen (GOT, GPT), Schwindel, Geschmacksstörungen, Kreatinin- und Bilirubinanstieg. Im Therapiearm B-R gab es außerdem vermehrt Thrombophlebitiden und im Therapiearm CHOP-R hatten 2 Patienten einen Herzinfark. Tabelle 19 zeigt eine Zusammenfassung und Gegenüberstellung der häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen beider Therapieregime.

Tabelle 19 Zusammenfassung der nicht-hämatologische Nebenwirkungen

	CHOP	Benda	Gesamt	P
Alopezie	161	39	200	< 0,0001
Nausea	99	88	187	
Emesis	39	36	75	
Haut/Skin	23	42	65	= 0,0122
Fatigue	28	36	64	
Stomatitis	47	16	63	< 0,0001
Diarrhoe	26	30	56	
Allergie	15	40	55	= 0,0003
Parästhesien	73	18	91	< 0,0001
Obstipation	19	19	38	
SGOT/SGPT	16	21	37	
Bilirubin	6	8	14	
Geschmackstörung	7	2	9	

Erläuterung: Tabelle gibt die Absolutwerte an; P = Signifikanz

Infektionen:

Insgesamt wurde in beiden Therapiearmen zum Auswertungszeitpunkt 223 Infektionen gezählt, wobei im Therapiearm CHOP-R 127 (57%) und im Therapiearm B-R 96 (43%) Infektionen auftraten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (P = 0,0025).

Am häufigsten traten bakterielle Infektionen bei beiden Chemotherapieregimen auf. Während unter der Therapie mit B-R nur ein Patient eine Sepsis hatte, hatten im Therapiearm CHOP-R 8 Patienten eine Sepsis. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (P = 0,019).

Tabelle 20 fasst die Infektionen unter den beiden Therapieregimen zusammen.

Tabelle 20 Infektionen

Infektionen	B-R	CHOP-R	P
Total:	**96**	**127**	**0.0025**
Bronchitis	2	-	
Pneumonie	5	4	
PcP	-	2	
Sepsis	1	8	0.0190
Herpes zoster	5	3	
Herpes labialis	5	13	
Fieber	18	-	
Grippaler Infekt	4	10	
Harnwegsinfekt	5	8	
Bakt. Infektionen	23	36	
Mukositis	-	6	
Pilzinfektionen	2	3	
FUO	22	24	
Andere	4	10	

Erläuterung: Tabelle gibt die Absolutwerte an; P = Signifikanz

Hämatologische Nebenwirkungen:

Den folgenden Ausführungen liegen Tabelle 21 und Tabelle 22 auf der folgenden Seite zugrunde.

Im Therapiearm B-R standen zur Beurteilung der **Leukopenie** insgesamt 1254 Therapiezyklen und im Therapiearm CHOP-Rituximab 1201 Therapiezyklen zur Verfügung. Leukopenie war die häufigste hämatotoxische Nebenwirkung bei beiden Therapieregimen.
Im Therapiearm CHOP-R waren Leukopenien wesentlich häufiger und auch stärker ausgeprägt als im Therapiearm B-R. Bei 954 von 1201 Therapiezyklen lag bei CHOP-R eine Leukopenie und bei 789 von 1254 Therapiezyklen lag bei B-R eine Leukopenie vor. Bei 39,22% aller Zyklen trat eine Leukopenie WHO Grad III/IV unter Therapie mit CHOP-R auf, unter Therapie mit B-R war dies nur bei 12,05% der Zyklen der Fall. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p = 0,0001$).

Zur Auswertung von **Neutropenien** standen im Therapiearm B-R 889 Therapiezyklen zur Verfügung. Bei 18,56% lag ein Neutropenie WHO-Grad I, bei 14,29% eine Neutropenie WHO-Grad II, bei 8,21% eine Neutropenie WHO-Grad III und bei 2,47% eine Neutropenie WHO-Grad IV vor. Im Therapiearm CHOP-R konnten insgesamt 845 Therapiezyklen ausgewertet werden, wobei bei 10,89% der Therapiezyklen ein Neutropenie WHO-Grad I, bei 15,38% eine Neutropenie WHO-Grad II, bei 23,55% eine Neutropenie WHO-Grad III und bei 22,96 eine Neutropenie WHO-Grad IV vorlag. Somit waren sowohl Neutropenie als auch Leukopenie unter CHOP-R ausgeprägtere und häufiger auftretende hämatotoxische Nebenwirkungen. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p = 0,0001$).

Anämie und **Thrombozytopenie** kamen im Therapieregime CHOP-R etwas häufiger als im Therapieregime B-R vor, jedoch zählten sowohl Anämien als auch Thrombozytopenien zu den eher selteneren hämatotoxische Nebenwirkungen.
Lediglich 0,7% der Patienten im Therapiearm B-R und 1,2% der Patienten im Therapiearm CHOP-R hatten eine schwere Anämie WHO-Grad III-IV.
Schwere Thrombozytopenien (WHO-Grad III-IV) hatten unter Therapie mit B-R 1,4% der Patienten und unter Therapie mit CHOP-R 1,9% der Patienten.

G-CSF wurde bei starken hämatotoxischen Nebenwirkungen in 20% der Fälle unter Therapie mit CHOP-R verabreicht, während eine Gabe von G-CSF unter der Therapie mit B-R nur in 4% der Fälle notwendig war. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,0001). Bei G-CSF handelt es sich um einen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden-Faktor der die Bildung von Granulozyten anregt.

Tabelle 21 Hämatotoxizität von B-R und CHOP-R

Toxizität:	**Therapie**	**WHO 0**	**WHO 1**	**WHO 2**	**WHO 3**	**WHO 4**	**WHO 3 + 4**	**n.b.**
Leukopenie	B-R	465	331	307	137	14	151	306
		37,10%	26,40%	24,48%	10,93%	1,12%	12,05%	
	CHOP-R	247	191	292	345	126	571	317
		20,57%	15,90%	24,31%	28,73%	10,49%	39,22%	
Neutropenie	B-R	502	165	127	73	22	95	671
		56,47%	18,56%	14,29%	8,21%	2,47%	10,68%	
	CHOP-R	230	92	130	199	194	393	673
		27,21%	10,89%	15,38%	23,55%	22,96%	46,51%	
Anämie	B-R	1057	142	39	8	1	9	313
		84,76%	11,39%	3,13%	0,64%	0,08%	0,72%	
	CHOP-R	754	314	111	10	4	14	325
		63,20%	26,32%	9,30%	0,84%	0,34%	1,18%	
Thrombopenie	B-R	1115	78	35	13	4	17	315
		89,56%	6,27%	2,80%	1,04%	0,32%	1,36%	
	CHOP-R	1016	107	43	17	6	23	329
		85,45%	9%	3,63%	1,43%	0,50%	1,93%	

Erläuterung: Die Tabelle zeigt die Absolutwerte und die Prozentwerte; n.b. = nicht beurteilbar

Tabelle 22 Zusammenfassung der Hämatotoxizität von CHOP-R und B-R

Hämatotoxizität	B-R (%)	CHOP-R (%)	P
Leukozyten Grad 3	10,9	28,7	
Leukozyten Grad 4	1,1	10,5	
Leukozyten Grad 3 + 4	**12,1**	**39,2**	**< 0.0001**
Neutrophile Grad 3	8,2	23,6	
Neutrophile Grad 4	2,5	23,0	
Neutrophile Grad 3 + 4	**10,7**	**46,5**	**< 0.0001**
G-CSF used (% of cycles)	**4,0**	**20,0**	**< 0.0001**
Thrombozyten Grad 3 + 4	1,4	1,9	
Anämie Grad 3 + 4	0,7	1,2	

Erläuterung: P = Signifikanz

3.2.4 Zweitmalignome

Sowohl nach Therapie mit B-R als auch nach Therapie mit CHOP-R sind in der Nachbeobachtungsperiode Zweitmalignome aufgetreten. Im Therapiearm B-R sind bisher 15 Zweitmalignome und im Therapiearm CHOP-R bisher 20 Zweitmalignome zum Auswertungszeitpunkt bekannt. Die Zweitmalignome sind in Tabelle 23 aufgeführt. Bisher haben sich keine großen Häufungen bezüglich einzelner Zweitmalignom-Entitäten ergeben.

Tabelle 23 Zweitmalignome nach Therapie

	B-R (n=260)	CHOP-R (n=253)
Zweitneoplasien (gesamt)	**15**	**20**
- Prostata	2	4
- Kolon/Magen	4	4
- Bronchial	1	2
- Niere/Urothel	3	1
- Pankreas	-	2
- Andere Karzinome	4	6
- MDS	1	-
- AML	-	1

3.2.5 Folgetherapie

In der Tabelle 24 sind die Zweittherapien/Folgetherapien aufgeführt. Nach Therapie mit B-R haben zum Auswertungszeitpunkt 63 Patienten eine Folgetherapie erhalten (24% dieser Patienten erhielten als Folgetherapie CHOP plus Rituximab) und nach Therapie mit CHOP-R haben 100 Patienten eine Folgetherapie erhalten (40% dieser Patienten erhielten als Folgetherapie Bendamsutin plus Rituximab). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,0002).

Tabelle 24 Folgetherapien

	B-R (n=260)	**CHOP-R (n=253)**	**P**
Folgetherapien gesamt	**63**	**100**	**0,0002**
B-R	8 (13%)	40 (40%)	
CHOP-R	24 (38%)	3 (3%)	
Fludarabin	7	14	
DHAP ± R	3	9	
Radiatio	6	6	
Rituximab-Mono	3	5	
Dexa-BEAM ± R	1	4	
ICE ± R	1	5	
Zevalin	1	3	
Bortezomib	1	1	
Andere Therapien	8	10	

Erläuterung: P = Signifikanz

4. Diskussion

Ausgangspunkt für die Durchführung der Studie war es, die Kombinationstherapie Bendamustin-Rituximab mit der bisher etablierten Polychemo-Antikörpertherapie CHOP-Rituximab bei der Primärbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenen progredienten niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen und Mantelzelllymphomen in Bezug auf ereignisfreies Überleben (EFS), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), time-to-next-treatment (TTNT) sowie Ansprechraten (Remissionen) und Toxizität zu vergleichen.

Wie vorherige Studien schon gezeigt haben, hat Rituximab einen ausgeprägten chemotherapiesensibilisierenden Effekt (2)(3)(4)(74). In Folgestudien wurde Rituximab mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen kombiniert, wobei sich nicht nur hohe Remissionsraten von über ORR 90% sondern auch sehr lange progressionsfreie Perioden nach Therapie zeigten (75) (76) (77). Wie ***Hiddemann*** in einer Studie gezeigt hat, ist die alleinige Therapie mit CHOP der Therapie CHOP plus Rituximab bei der Behandlung von fortgeschrittenen follikulären Lymphomen unterlegen (63). Dies konnte ebenfalls bei rezidivierten und therapierefraktären follikulären Lymphomen und Mantelzelllymphomen in einer Studie der GLSG (German Low Grade Lymphoma Study Group) gezeigt werden (78). Diese Vorteilhaftigkeit durch den Zusatz von Rituximab zur jeweiligen Chemotherapie wurde auch in einigen anderen Studien belegt (51) (55). Die Therapie Bendamsutin plus Rituximab wurde von ***Rummel et al.*** in einer Phase-II-Studie getestet und zeigte hohe Ansprechraten von ORR 90% und CR 60% sowie ein sehr geringes Toxizitätsprofil (5). Nur bei 16% der Patienten, die 4 Zyklen der Chemotherapie erhielten, konnte eine schwere Leukopenie der WHO-Grade III und IV beobachtet werden. Außerdem wurde keine Alopezie beobachtet. Im Gegensatz dazu wurden in der oben angesprochenen Studie von *Hiddemann* unter Therapie mit CHOP plus Rituximab bei 69% der Patienten und unter Therapie mit CHOP bei 61% der Patieten schwere Leukopenien beobachtet. Ebenso trat schwere Alopezie (Grad III und IV) in 67% bzw. 61% der Fälle auf. Die ORR lag bei 96% bzw. 90% (63).

Diese Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass vor der Durchführung unserer Studie sowohl unter Therapie mit CHOP plus Rituximab als auch unter Therapie mit Bendamustin plus Rituximab mit hohen Ansprechraten bei beiden Therapieregimen gerechnet werden konnte.

Wie erwartet erbrachten unsere Ergebnisse für beide Therapieregime sehr hohe **Ansprechraten (ORR)**. Unter Therapie mit Bendamustin plus Rituximab konnte eine ORR von 92,7% (241 von 257 Patienten; 103 CR und 138 PR) erzielt werden. Die ORR unter Therapie mit CHOP plus Rituximab war mit einem Ansprechen von 91,3% (231 von 247 Patienten; 76 CR und 155 PR) nicht minderhoch.
Bezüglich der kompletten Remissionen ergab sich eine statistisch signifikante Überlegenheit (p= 0,0262) der Therapie von Bendamustin plus Rituximab gegenüber CHOP plus Rituximab. Ebenso konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit für das vorliegen einer kompletten Remission für follikuläre Lymphome belegt werden (p = 0,032).

Da sich das **Mantelzelllymphom** von den anderen indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen durch seine höhere Aggressivität und durch hohe Rezidivraten in den ersten 3 Jahren nach Therapie auszeichnet, soll der Unterschied im „Outcome“ bei der Behandlung gesondert betrachtet werden.
Eine Phase-II-Studie von *Rummel* hatte für Mantelzelllymphome Ansprechraten unter Behandlung mit Bendamustin plus Rituximab von ORR 75% und CR 50% gezeigt (5). Zum Auswertungszeitpunkt lag die Ansprechrate der Patienten mit einem Mantelzelllymphom in dieser Studie unter Therapie mit Bendamustin plus Rituximab bei ORR 91,1% und CR 17,8%, während die Ansprechraten unter Therapie mit CHOP plus Rituximab bei ORR 95,8% und CR 33,3% lagen.
Dies lässt einen Vorteil der Therapie CHOP plus Rituximab bei Mantelzelllymphomen vermuten, jedoch betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit unter Therapie mit Bendamustin plus Rituximab 32,5 Monate und unter Therapie mit CHOP plus Rituximab nur 22,3 Monate. Der Unterschied beträgt somit 10,2 Monate zugunsten der Therapie Bendamustin plus Rituximab. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant. (p = 0,0146)

Das **mediane progressionsfreie Überleben (PFS)** in der Therapiegruppe B-R betrug 54,87 Monate und in der Therapiegruppe CHOP-R 34,75 Monate. Die Differenz beträgt 20,13 Monate. Somit ergibt sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit B-R. (p = 0,0001)
Ebenso ergibt sich für das ereignisfreie Überleben (EFS) und die time-to-next-treatment (TTNT) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapiegruppe B-R. (p < 0,0001)

Das **mediane ereignisfreie Überleben (EFS)** betrug in der Therapiegruppe B-R 53,66 Monate und in der Therapiegruppe CHOP-R 30,81 Monate.
Die **mediane time-to-next-treatment (TTNT)** ist in der Therapiegruppe B-R noch nicht erreicht und betrug in der Therapiegruppe CHOP-R 37,51 Monate.
Hingegen ergibt sich im **Gesamtüberleben (OS)** kein statistisch signifikanter Vorteil für eines der beiden Therapieregime. (p = 0,9521) Bisher ist das mediane Gesamtüberleben für beide Therapieregime noch nicht erreicht.

In der Studie wurde auch für die **unterschiedlichen Lymphomentitäten** ein Vergleich des progressionsfreien Überlebens vorgenommen. Die Unterschiede bezüglich des PFS sind beim follikulären Lymphom (p = 0,0281), beim Mantelzelllymphom (p = 0,0146) und beim Immunozytom (p = 0,0024) statistisch signifikant zugunsten einer B-R-Therapie. Nur für das Marginalzonenlymphom ergibt sich kein statistisch signifikanter Vorteil oder Nachteil der Therapie Bendamustin plus Rituximab.

Um eine Aussage bezüglich der Prognose eines Lymphoms, zum „overall survival“ und zur Rezidivrate machen zu können, wurden prognostische Indices (IPI – International Prognostic Index; FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index) entwickelt. Diese Indices dienen ebenfalls als Entscheidungshilfe bei der Wahl einer adäquaten Therapie für einen erkrankten Patienten.

Bei der Auswertung der **IPI-Werte** zeigt sich eine abnehmende ORR mit ansteigendem IPI-Wert mit Ausnahme bei den IPI-Werten I und II. Während die ORR für einen IPI von I 94,7% beträgt, beträgt sie bei einem IPI von II 97%, bei einem IPI von III 91,7%, bei einem IPI von IV 89,5% und bei einem IPI von V 87,5%.
In der niedrigen Risikogruppe (IPI = 0-1) beträgt die ORR 94,95%, in der mittleren Risikogruppe (IPI = 2) beträgt die ORR 97% und in der hohen Risikogruppe (IPI > 2) 91%. Somit konnte bezüglich der ORR retrospektiv anhand der IPI-Werte keine genaue Risikoeinschätzung des Patienten vorgenommen werden.
Eine solche Risikoeinschätzung war jedoch für die kompletten Remissionen (CR) möglich. Wie die Ergebnisse der Studie zeigen nimmt der Anteil der kompletten Remissionen mit steigendem IPI-Wert ab.

In der niedrigen Risikogruppe (IPI = 0-1) haben 46,46% der Patienten eine komplette Remission, in der mittleren Risikogruppe (IPI = 2) sind dies 36,8% und in der hohen Risikogruppe (IPI > 2) 30,9%.
Ebenso ist eine Zunahme der Progresse mit steigendem IPI-Wert zu beobachten. In der niedrigen Risikogruppe hat 1 Patienten einen Progress, in der mittleren Risikogruppe haben 2 Patienten einen Progress und in der hohen Risikogruppe haben sogar 7 Patienten einen Progress erlitten.
Bei der Auswertung der **FLIPI-Werte** zeigt sich eine abnehmende ORR mit ansteigendem FLIPI-Wert. Eine Ausnahme bilden hierbei die FLIPI-Werte II und III. Während die ORR für einen FLIPI von I 97,3% beträgt, beträgt sie bei einem FLIPI von II 94,8%, bei einem FLIPI von III 97%, bei einem FLIPI von IV 95,5% und bei einem FLIPI von V 85,7%.
In der niedrigen Risikogruppe (FLIPI = 0-1) beträgt die ORR 97,44%, in der mittleren Risikogruppe (FLIPI = 2) beträgt die ORR 94,8% und in der hohen Risikogruppe (FLIPI > 2) 95,76%. Somit konnte bezüglich der ORR retrospektiv anhand der FLIPI-Werte keine genaue Risikoeinschätzung vorgenommen werden.
Eine solche Risikoeinschätzung war jedoch für die kompletten Remissionen möglich. Wie die Ergebnisse der Studie zeigen nimmt der Anteil der kompletten Remissionen mit steigendem FLIPI-Wert ohne Ausnahme ab.
In der niedrigen Risikogruppe (IPI = 0-1) haben 53,85% der Patienten eine komplette Remission, in der mittleren Risikogruppe (IPI = 2) sind dies 42,3% und in der hohen Risikogruppe (IPI > 2) 35,6%.
Ebenso ist eine Zunahme der Progresse mit steigendem FLIPI-Wert zu beobachten. In der niedrigen Risikogruppe hat kein Patient einen Progress, in der mittleren Risikogruppe haben 2 Patienten und in der hohen Risikogruppe 3 Patienten einen Progress erlitten.

In der Therapiegruppe B-R traten insgesamt 96 Infektionen unter der Chemotherapie auf und in der Therapiegruppe CHOP-R 127 Infektionen. Der Unterschied in Bezug auf die Infektionsrate ist statistisch signifikant (p = 0,0025).
Bezüglich der unterschiedlichen **Infektionen** ergab sich nur für das Auftreten von Sepsen ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,0190). Während in der Therapiegruppe B-R nur ein Patient eine Sepsis entwickelte, waren es in der Therapiegruppe CHOP-R 8 Patienten. Es sei angemerkt, dass eine genaue Dokumentation der Infektionen in der multizentrischen Studie schwierig war, aber dennoch davon auszugehen ist, dass eine gründliche Meldung an

die Studienzentrale erfolgte. Dies gilt ebenfalls für die hämatologischen und die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen.

Bezüglich des Toxizitätsprofiles ergibt sich sowohl für die **hämatologische Toxizität** als auch für die **nicht-hämatologische Toxizität** ein Vorteil für das Therapieregime B-R.

Während im Therapieregime CHOP-R 39,2% der Patienten schwere Leukopenien (WHO Grad 3 und 4) hatten, waren es im Therapieregime B-R nur 12,1% der Patienten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Dies gilt ebenfalls für das Auftreten von schweren Neutropenien (WHO Grad 3 und 4). Im Therapieregime CHOP-R hatten 46,5% der Patienten eine schwere Neutropenie und im Therapieregime B-R 10,7% der Patienten. Dieses Ergebnis ist ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die Unterschiede im Ergebnis der Anämien und Thrombozytopenien hingegen sind sehr gering und nicht signifikant verschieden.

Das oben angesprochene Infektionsmuster kann somit durch den Unterschied der hämatologischen Nebenwirkungen (Leukozytopenien und Neutropenien) belegt werden.

Aufgrund der schwereren hämatologischen Nebenwirkungen wurde bei 20% der Patienten im Therapieregime CHOP-R G-CSF eingesetzt. Im Therapieregime B-R war lediglich in 4% der Fälle der Einsatz von G-CSF nötig. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Das Ergebnis spiegelt sich ebenfalls in der Anzahl der Zyklen in denen die Patienten die volle Chemotherapiedosis erhalten haben wieder. Im Durchschnitt haben die Patienten im Therapieregime B-R 5,58 Zyklen der Therapie und im Therapieregime CHOP-R 5,63 Zyklen erhalten. Jedoch erhielten im Therapieregime B-R 95,86% der Patienten die volle Dosisstärke der Therapie während es im Therapieregime CHOP-R nur 88,77% der Patienten waren. Dieses Ergebnis belegt ebenfalls eine geringere Toxizität der Therapie mit B-R gegenüber einer Therapie mit CHOP-R.

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren unter der Therapie mit CHOP-R häufiger als unter der Therapie mit B-R. Alopezie war unter Therapie mit CHOP-R die insgesamt häufigste Nebenwirkung. Während unter der Therapie mit CHOP-R 161 Patienten eine Alopezie hatten, hatten unter Therapie mit B-R nur 39 Patienten eine Alopezie. Ebenso war der Alopezie Schweregrad unter der Therapie mit CHOP-R höher. Im Therapiearm B-R wurde ausschließlich leichte Alopezie berichtet (WHO Grad 1). Der Unterschied ist statistisch signifikant. ($p < 0,0001$)

Nachteilige statistisch signifikante Unterschiede für CHOP-R ergaben sich außerdem für Stomaditiden ($p < 0,0001$) und Parästhesien ($p < 0,0001$). Unter der Therapie mit B-R kamen vermehrt Allergien und Hautausschläge vor. Allergien ($p = 0,0003$) und Hautausschläge ($p = 0,0122$) waren dort statistisch signifikant häufiger. Andere nicht-hämatologischen Nebenwirkungen wie Nausea, Emesis, Diarrhoe, Fatigue und Obstipation waren über die beiden Therapieregime ähnlich verteilt und nicht statistisch signifikant different.

Die Ergebnisse belegen somit die bereits von ***Rummel et al.*** beschriebenen relativ geringen hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sowie Infektionsraten unter Therapie mit B-R (5). Diese Ergebnisse zeigen außerdem ein statistisch signifikant besseres Ergebnis der Therapie mit B-R in Bezug auf Hämatotoxizität und Infektionen gegenüber CHOP-R. Auch bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen scheint die Kombination B-R der Therapie CHOP-R überlegen zu sein.

Sowohl nach Therapie mit B-R als auch nach Therapie mit CHOP-R haben sich in der Nachbeobachtungsperiode **Zweitmalignome** entwickelt. Im Therapiearm B-R sind bisher 15 und im Therapiearm CHOP-R bisher 20 Zweitmalignome zum Auswertungszeitpunkt bekannt. Somit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied für das Auftreten von Zweitmalignomen in der Nachbeobachtungsphase zwischen den Therapieregimen. Ebenso ist es bisher nicht möglich Unterschiede bezüglich des Auftretens einzelner Entitäten von Zweitmalignomen festzustellen.

Schwere Nebenwirkungen, die als **SAE (Severe Adverse Event)** beschrieben werden, waren im Therapieregime CHOP-R mit 74 ebenfalls häufiger als im Therapieregime B-R mit 49. Dies ist ein weiterer Beleg für die höhere Toxizität des Therapieregimes CHOP-R.

In der Nachbeobachtungsperiode gab es bisher 78 **Rezidive** nach der Therapie mit B-R und 111 Rezidive nach der Therapie mit CHOP-R. Bisher sind 35 Patienten die mit B-R und 33 Patienten die mit CHOP-R behandelt wurden verstorben.

Studienvergleich: Um unsere Studie und unsere Studienergebnisse mit zuvor durchgeführten Studien zu vergleichen, bietet sich am ehesten die **Studie Hiddemann et al.** an (63). In dieser

Studie wurde ein Vergleich von CHOP mit CHOP-R in der Therapie von den gleichen Lymphomentitäten, nämlich von niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, vorgenommen. In dieser Studie erwies sich die Kombination CHOP plus Rituximab vorteilhaft gegenüber der alleinigen Gabe der Polychemotherapie CHOP und bietet sich somit am ehesten zu einem Vergleich mit unseren Ergebnissen an. Tabelle 25 zeigt eine Vergleichszusammenfassung.

Tabelle 25 Vergleich wichtiger Parameter zur Hiddemann-Studie

	B-R	**CHOP-R**	**CHOP-R Hiddemann et al. (63)**
Medianes Alter	64	63	54
Stadium IV	77%	77%	n.a.
Knochenmarksbefall	69%	69%	61%
LDH > 240 U/I	38%	33%	23%
IPI > 2	36%	35%	19%
FLIPI ≥3	45%	46%	n.a.
Medianes Follow up	34 Monate	34 Monate	19 Monate
Konsolidierung	Nein	Nein	Ja
ORR	93%	91%	96%
CR	40%	30%	20%
TTNT	Nicht erreicht	37 Monate	n.a.

Erläuterung: n.a. = nicht angegeben

Bei einem Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen unter Therapie mit CHOP-R in der Hiddemann-Studie, fällt auf, wie Tabelle 25 zeigt, dass das mediane Alter der Patienten in beiden Therapiegruppen unserer Studie höher ist. Im Therapiearm B-R beträgt das mediane Alter 64 Jahre und im Therapiearm CHOP-R 63 Jahren während bei Hiddemann et al. die Patienten lediglich ein medianes Alter von 54 Jahren hatten.

Während bei Hiddemann keine Zuordnung der Patienten zu den Stadien der Ann-Arbor-Klassifikation vorgenommen wurde und keine Einteilung der Follikulären Lymphome in den FLIPI-Index erfolgte, wurde in unserer Studie eine solche Zuordnung vorgenommen. Somit lassen sich die beiden Studien bezüglich dieser Merkmale – Schweregrade der Erkrankung – nicht vergleichen.

Was den Knochenmarksbefall angeht, waren 61% der Patienten bei Hiddemann betroffen, während in unserer Studie im Therapiearm B-R 69% und im Therapiearm CHOP-R 69% eine Infiltration des Knochenmarkes hatten.
Außerdem hatten in unserer Studie im Therapiearm B-R 38% und im Therapiearm CHOP-R 33% der eingeschlossenen Patienten eine LDH>240 U/l. Bei Hiddemann hatten nur 23% der eingeschlossenen Patienten eine LDH>240 U/l.
Bei der Berechnung des IPI-Index ergab sich bei Hiddemann in 19% der Fälle ein Grad größer als 2. In unserer Studie hatten in der B-R-Gruppe 36% und in der CHOP-R-Gruppe 35% der eingeschlossenen Patienten einen IPI-Grad größer als 2.
Die ORR (overall response rate) lag in der Hiddemann-Studie bei 96% mit 20% kompletten Remissionen (CR). In unserer Studie lag die ORR in der B-R-Gruppe bei 93% mit 40% CR und in der CHOP-R-Gruppe bei 91% ORR mit 30% CR. Die Kriterien für das Erreichen einer kompletten Remission (CR) sind in den Studien jedoch unterschiedlich. Wenn in unserer Studie nach Abschluss der Therapie vom Patienten eine Knochenmarksbiopsie abgelehnt wurde, war eine komplette Remission ausgeschlossen.
Während das mediane Follow-up in der Hiddemann-Studie bei 19 Monaten lag, liegt das mediane Folluw-up in beiden Therapiearmen in unserer Studie bei 34 Monaten.
Ein wesentlicher Unterschied unserer Studie zu der Studie von Hiddemann besteht darin, dass bei Hiddemann bei 93% eine konsolidierende Anschlusstherapie erfolgte, wobei 70% der Patienten eine IFN Erhaltungstherapie und 23% der Patienten eine Hochdosischemotherapie mit APBSCT (autologe periphere Blutstammzell-Transplantation) erhielten, während in unserer Studie keine Erhaltungstherapien im Anschluss folgten. Dies macht einen Vergleich der Follow-up-Ergebnisse somit nicht möglich.
Wie die obigen Ausführungen verdeutlichen ist die Diskussion über eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien und deren Ergebnissen müßig, weswegen unser Studienziel nicht die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, sondern der direkte Vergleich der beiden Chemotherapiekombinationen Bendamustin plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab war.

Therapie in Zukunft? Es stellen sich nun die Fragen, ob es ethisch vertretbar wäre eine erneute Vergleichsstudie zwischen CHOP-R und B-R zur Bestätigung der Ergebnisse durchzuführen oder wie die Therapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome weiter verbessert werden könnte.

Eine erneute Testung und der Vergleich von CHOP-R und B-R im Rahmen einer weiteren Studie scheint nicht vertretbar, da die Ergebnisse bisher eindrucksvoll eine Vorteilhaftigkeit von B-R in Bezug auf ereignisfreies Überleben (EFS), progressionsfreies Überleben (PFS), time-to-next-treatment (TTNT) und das Nebenwirkungsprofil bei ähnlichen Ansprechraten zeigen.

Somit würde eine sehr wahrscheinliche Benachteiligung für Patienten, die im Rahmen der Studie mit der Therapie CHOP-R behandelt werden, gegenüber den Patienten, die mit B-R behandelt werden, entstehen.

Wie kann nun die Therapie der niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome in naher Zukunft verbessert werden?

Grundsätzlich kann man zur Therapieoptimierung an unterschiedlichen **Stellschrauben** drehen. Einerseits könnte man eine **Dosisreduzierung von Bendamustin** vornehmen, um bei eventuell gleich hohen Ansprechraten die Nebenwirkungen der Therapie noch weiter zu reduzieren, andererseits könnte man eine **Dosiserhöhung von Bendamustin** vornehmen, um bei weiter tolerablen Nebenwirkungen höhere Ansprechraten zu erzielen.

Eine weitere Stellschraube wäre der Versuch geeignete **Substanzen zur Erweiterung des Therapieschemas** zu detektieren, mit deren Hilfe eine weitere Verbesserung der Therapie hinsichtlich der Studienziele (ORR, PFS, EFS und Nebenwirkungen) erreicht wird.

Eine weitere Möglichkeit ist der Versuch im Anschluss an die Therapie eine **konsolidierende Erhaltungstherapie mit Rituximab** anzuschließen, wie dies derzeit in der NHL-7 Studie unserer Studiengruppe (Studiengruppe StiL) praktiziert wird.

Eine Dosisreduzierung könnte sehr wahrscheinlich keine wirkliche Therapieverbesserung erbringen, da die angesprochenen Nebenwirkungen unter der Therapie mit Bendamustin plus Rituximab bereits sehr gering im Vergleich zur Therapie CHOP plus Rituximab und zu den anderen bereits erprobten Regimen sind. Eine Dosiserhöhung wiederum birgt das Risiko eines Verlustes der Vorteilhaftigkeit von Bendamustin bezüglich der Nebenwirkungsraten.

Welche weiteren Substanzen eine gute und erfolgreiche Ergänzung zu Therapie Bendamustin plus Rituximab darstellen könnten ist bisher noch nicht erforscht, wird aber sicherlich in den nächsten Jahren in unterschiedlichen Studien ein Untersuchungsziel darstellen.

5. Schlussfolgerung

Zusammengefasst ist zu sagen, dass die Kombination Bendamustin plus Rituximab eine etwa gleich hohe Ansprechrate (ORR) wie die Therapie CHOP plus Rituximab hat, aber statistisch signifikant besser bei der Auftretenswahrscheinlichkeit einer kompletten Remission ist ($p<0,0001$).

Ebenso zeigt sich, dass die Kombination Bendamustin plus Rituximab statistisch signifikant besser in Bezug auf progressionsfreies Überleben PFS ($p = 0,0001$), ereignisfreies Überleben EFS ($p < 0,0001$) und time-to-next-treatment TTNT ($p < 0,0001$) ist.

Kein statistischer Unterschied besteht bezüglich des Gesamtüberlebens (OS). Hier ist für beide Therapieregime das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht.

Bezüglich des Auftretens von Infektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bendamustin plus Rituximab. Dies gilt ebenfalls für die hämatologischen Nebenwirkungen. Der Unterschied für das Auftreten einer Leukozytopenie und einer Neutropenie ist statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit B-R. Auch der Unterschied im Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden-Faktoren (G-CSF) ist statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit B-R.

Diese Ergebnisse belegen somit bei etwa gleichen Ansprechraten jedoch besserer Rate an kompletten Remissionen, sowie besserer PFS, EFS, TTNT und niedrigerem Toxizitätsprofil, dass sich die Therapie mit Bendamustin plus Rituximab gegenüber der bisherigen Standardtherapie CHOP plus Rituximab bei der Primärbehandlung von fortgeschrittenen progredienten niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen und Mantelzelllymphomen als überlegen dargestellt hat und deswegen den Anspruch erhebt den bisherigen Therapiestandard abzulösen.

Literaturverzeichnis

1. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al.** Estimating the world cancer burden. *Int J Cancer .* 2000, 94, S. 153-156.

2. **Wilson WH.** Chemotherapy sensitization by rituximab: experimental and clinical evidence. *Semin Oncol.* 2000, 94, S. 30-36.

3. **Maloney DG, et al.** IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997, 90, S. 2188-2195.

4. **Demiden A, et al.** Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm.* 1997, 12, S. 177-186.

5. **Rummel MJ, Al-Baltran SE, Kim S-Z et al.** Bendamustin plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005, 15, S. 3383-3389.

6. **Sheehan WW, Rappaport H,.** Morphological criteria in the classification of malignant lymphomas. *Proc Natl Cancer Conf.* 1970, 6, S. 59-71.

7. **Lennert K.** Morphology and classification of malignant lymphomas and so-called reticuloses. *Acta Neuropathol Suppl.* 1975, 6, S. 1-16.

8. **Uppenkamp M, Feller AC,.** Classification of Malignant Lymphoma. *Onkologie.* 2002, 25, S. 563-570.

9. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin´s lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin´s Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer.* 1982, Bd. 49, 10, S. 2112-35.

10. **Armitage JO.** The changing classification of non-Hodgkin's lymphomas. *CA Cancer J Clin.* 1997, Bd. 6, 47, S. 323-325.

11. **Armitage JO, Weissenburger DD.** New approach to classifying non-hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-hodgkin's lymphomas classification project. *J Clin Oncol.* 1998, 16, S. 2780-2795.

12. **Nathwani BN, Harris NL, Weissenburger D, et al.** Follicular lymphoma In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoitic and Lymphoid Tissues. *IARC Press.* 2001, S. 162-167.

13. **Lennert K, Feller AC.** *Histopathology of Non-Hodgkin´s Lymphomas.* New York : Springer, 1992.

14. **Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al.** Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet.* 1988, 1, S. 292-293.

15. **Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, et al.** Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (Interlypmh). *Blood.* 2007, Bd. 110, 2, S. 695-708.

16. **Lymphoma, A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's.** The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood.* 1997, 89, S. 3909-3918.

17. **Weissenburger DD.** Epidemiology of non-Hodgkin´s lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol.* 1994, 5, S. 19-24.

18. **Korsemeyer SJ.** Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood.* 1992, 80, S. 879-886.

19. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting - Airlie House, Virgina, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999, S. 3835-3849.

20. **Groves FD, Travis LB, Devesa SS, et al.** Waldenstrom's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988-1994. *Cancer.* 1998, 82, S. 1078-1081.

21. **Waldenström.** Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: a new syndrome? *Act Med Scand.* 1944, 117, S. 216-222.

22. **Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV.** Waldenstrom's macroglobulinemia. *Oncologist.* 2000, 5, S. 63-67.

23. **Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Moulopoulos LA, et al.** Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications and management. *J Clin Oncol.* 2000, 18, S. 214-226.

24. **Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, et al.** Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2005, 23, S. 1564-1577.

25. **Reinhart WH, Lutolf O, Nydegger UR, et al.** Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenstrom and multiple myeloma: influence on blood rheology and the microcirculation. *J Lab Clin Med.* 1992, 119, S. 69-76.

26. **De Lima M, S OB, Lerner S, et al.** Chronic lymphocytic leukemia in the young patient. *Semin Oncol.* 1998, 25 (1), S. 107-116.

27. **Yuille MR, Matutes E, Marossy A et al.** Familial chronic lymphocytic leukemia: a survey and review of published studies. *Br Haematol.* 2000, Bd. 109, 4.

28. **Zheng W, Linet MS, Shu XO et al.** Prior medical conditions at the risk of adult leukemia in shanghai, peoples republic of china. *Cancer Causes Control.* 1993, Bd. 4, 4, S. 361-368.

29. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.** The World Health Organization classification of neoplasmatic diseases of the hematopoetic and lyphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airline house, Virginia, November. *Ann Oncol.* 1997, 10, S. 1419-1432.

30. **Adam P, Haralambieva E, Ott G.** Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type. *Pathologe.* 2007, 28 (1), S. 6-14.

31. **Rummel MJ.** *Diagnostik und Therapie: State of the art 2007.* 2008. S. 176-180.

32. **Thieblemont C.** Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *American Society of Haematology Educ Program.* 2005, S. 307-313.

33. **Fisher RI, Dahlberg S, Nahtwani BN, et al.** A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma: A southwest Oncology Group study. *Blood.* 1995, 85, S. 1075-1082.

34. **Pittaluga S, Bijnens L, Teodorovic I, et al.** Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group subtyped according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms. *Blood.* 1996, 87, S. 4358-4367.

35. **Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO et al.** Marginal zone B-cell lymphoma. A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin´s Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1999, 17, S. 2486-2492.

36. **Hiddemann W, Dreyling MH, Tiemann M et al.** Mantle cell lymphomas. *Haematologica.* 1999, 84, S. 93-95.

37. **Meusers P, Hense J, Brittinger G,.** Mantle cell lymphoma: diagnostic criteria, clinical aspects and therapeutic problems. *Leukemia.* 1997, 11, S. 60-64.

38. **Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ et al.** Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *J Clin Oncol.* 1996, 4, S. 1269-1274.

39. **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J.** World Health Organisation Classification of Tumours: Tumours of the Haemopoitic and Lymphoid tissues. *IARC Press, Lyon.* 2001.

40. **Rimokh R, et al.** Rearrangement and overexpression of the BCL-1/PRAD-1 gene in intermediate lymphocytic lymphomas and in t(11q13)-bearing leukemias. *Blood.* 1993, 81, S. 3063-3067.

41. **Leitch HA, et al.** Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2003, 14, S. 1555-1561.

42. **Rosenbluth BD, Yahalom Y.** Highly effective local control and palliation of mantle cell lymphoma with involved-field radiation therapy (IFRT). *Int J Oncol Biol Phys.* 2006, S. 1185-1191.

43. **Shipp MA, Harrington DPA, Armitage JO.** A predictive model for aggressive non-Hodgkin´s Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993, 329, S. 987-994.

44. **Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al.** Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004, 104, S. 1258-1265.

45. **Decaudin D, Lepage E, Brousse N, et al.** Low-grade stage III-IV follicular lymphoma: multivariate analysis of prognostic factors in 484 patients - a study of the group d'Etude des lymphomes J'Adulte. *J Clin Oncol.* 1999, 17, S. 2499-2505.

46. **Adair FE, Bagg HJ.** Experimental and clinical studies on the treatment of cancer by dichlorethylsulfide (mustard gas). *Ann Surg.* 1931, 93, S. 190-199.

47. **Ozegowski W, Krebs D.** (-(1-Methyl-5-bis-(ß-chloräthyl)aminobenzimidazolyl-(2))-butter säurehydrochlorid, ein neues Zytostatikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste. *Zbl Pharm.* 1971, 110, S. 1013-1019.

48. **Kath R, et al.** Bendamustin monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001, 127, S. 48-54.

49. **Herold M, et al.** Risk adapted combined radiotherapy and chemotherapy for Hodgkin's disease. *Onkologie.* 1992, 15, S. 501-505.

50. **Anderson KC, Bates MP, Slaughenhoypt BL et al.** Expression of human B-cell-assoziated antigens and leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentation. *Blood.* 63, S. 1424-1433.

51. **Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al.** Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 83, 1994, S. 435-445.

52. **Lo Buglio AF, Wheeler RH, Trang J et al.** Mouse/human chimeric monoclonal antibody in man: kinetics and immune response. *Proc Natl Acad Sci.* 1989, 86, S. 4220-4224.

53. **Hosono M, Endo K, Sakahara H et al.** Human mouse chimeric antibodies show low reactivity with human anti-murine antibodies (HAMA). *Br J Cancer.* 1992, 65, S. 197-200.

54. **Khazaeli MB, Saleh MN, Liu TP et al.** Pharmacokinetics and immune response of 131I-chimeric mouse/human B72.3 (human gamma 4) monoclonal antibody in humans. *Cancer Res.* 1991, 51, S. 5461-5466.

55. **Shan D, Ledbetter JA, Press OW.** Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood.* 1998, Bd. 91, S. 1644-1652.

56. **Mathas S, Rickers A, Bommert K,.** Anti-CD20 and B cell receptor mediated apoptosis evidence for shared intracellular signaling pathways. *Cancer Res.* 2000, 60, S. 7170-7176.

57. **Grillo-Lopez AJ, White CA, Dallaire BK, et al.** Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Cur Pharm Biotechnol.* 2000, 1, S. 1-9.

58. **Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al.** Treatment of patients with low-grade B-cell Lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999, 17, S. 268-276.

59. **Plosker GL, Figgitt DP,.** Rituximab: A review of its use in non-Hodgkin´s lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2003, 8, S. 803-843.

60. **Köster W, Stamatis G, Heider A,.** Carboplatin in Combination with Bendamustin in previously untreated Patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *Clin Drug Investig.* 2004, Bd. 24, 10, S. 611-618.

61. **Eichbaum MH, Schuetz F, Khbeis T, et al.** Weekly administration of bendamustin as salvage therapy in metastatic breast cancer: final results of a phase II study. *Anticancer Drugs.* 2007, Bd. 18, 8, S. 963-968.

62. **Tombleson RL, Ho V, Soko L, et al.** Optimizing premedications in the prevention of bendamustin infusion-related reactions. *Cancer Control.* 2012, Bd. 19, 3, S. 245-247.

63. **Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al.** Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone. *Blood.* 2005, 106, S. 3725-3732.

64. **Cochran WG.** Some methods for strengthening the common chi-squared tests. *Biometrics.* 1954, Bd. 10, 4, S. 417-451.

65. **Armitage P.** Tests for Linear Trends in Proportions and Frequencies. *Biometrics.* 1955, Bd. 11, 3, S. 375-386.

66. **Kaplan EL, Meier P,.** Non-parametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association.* Bd. 53, 282, S. 457-481.

67. **Peto R, Peto J,.** Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *Journal of the Royal Statistical Society.* 1972, 135, S. 185-206.

68. **Gehan EA.** A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly censored samples. *Biometrika.* 1965, 52, S. 203-223.

69. **Prentice RL.** Linear rank tests with right censored data. *Biometrika.* 1978, 65, S. 167-179.

70. **Peto R, Pike MC, Armitage P et al.** Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer.* 1976, Bd. 34, 6, S. 585-612.

71. **Haybittle JL.** Significance testing in the comparison of survival curves from clinical trials of cancer treatment. *Rec Res Cancer Res* 1988, 111, S. 75-81.

72. **Cox DR.** Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society.* Bd. 34, 2, S. 187-220.

73. **Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling M, et al.** The Addition of Rituximab (R) to Combination Chemotherapy (CT) Significantly Improves the Treatment of Mantle Cell Lymphomas (MCL): Results of Two Prospective Randomized Studies of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) *Blood.* 2002, 92a (abstr. 339).

74. **Alas S, Bonavida B,.** Rituximab inactivates signal transducer and activation of transcription 3 activity in B-non-Hodgkin´s lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and result in down regulation of BCL-2 and sensitization of cytotoxic drugs. *Cancer Res.* 2001, Bd. 61, 13, S. 5137-5144.

75. **Czuczman MS, Fallon A, Mohr A, et al.** Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin Oncol.* 2002, 29, S. 36-40.

76. **Hiddemann W, Dreyling M, Unterhalt M.** Rituximab plus chemotherapy in follicular and mantle cell lymphomas. *Semin Oncol.* 2003, 30, S. 16-20.

77. **Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-Lopez AJ.** Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Cli Oncol.* 2004, 22, S. 4659-4664.

78. **Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al.** The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantel cell lymphoma. *Blood.* 2004, 104, S. 3064-3071.

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1 Die Klassifikationssysteme 8
Tabelle 2 International Prognostic Index – IPI (36) 17
Tabelle 3 Patientencharakteristika B-R und CHOP-R 43
Tabelle 4 Anzahl der Chemotherapie-Zyklen der 49
Tabelle 5 Zyklen Chemotherapie 50
Tabelle 6 Remissions-Ergebnisse 51
Tabelle 7 Remission „Follikuläres Lymphom“ 52
Tabelle 8 Remission „Immunozytom“ 52
Tabelle 9 Remission „Lymphoplasmozytisches Lymphom“ 52
Tabelle 10 Remission „Mantelzelllymphom“ 53
Tabelle 11 Remission „Marginalzonenlymphom“ 53
Tabelle 12 Remission „unklassifizierbare Lymphome“ 53
Tabelle 13 Remission IPI 54
Tabelle 14 Remission FLIPI 54
Tabelle 15 Ergebniszusammenfassung 59
Tabelle 16 PFS nach Lymphomentitäten 59
Tabelle 17 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen von CHOP 60
Tabelle 18 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen von Bendamustin 62
Tabelle 19 Zusammenfassung der nicht-hämatologische Nebenwirkungen 64
Tabelle 20 Infektionen 65
Tabelle 21 Hämatotoxizität von B-R und CHOP-R 67
Tabelle 22 Zusammenfassung der Hämatotoxizität von CHOP-R und B-R 68
Tabelle 23 Zweitmalignome nach Therapie 68
Tabelle 24 Folgetherapien 69
Tabelle 25 Vergleich wichtiger Parameter zur Hiddemann-Studie 76

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 Lymphknotenregionen FLIPI 48
Abbildung 2 PFS (B-R = rot; CHOP-R = blau) 55
Abbildung 3 EFS (B-R = rot; CHOP-R = blau) 56
Abbildung 4 OS (B-R = rot; CHOP-R = blau) 57
Abbildung 5 TTNT (B-R = rot; CHOP-R = blau) 58

Abstract:

Purpose:

This multicentred study was created to find new therapeutic options in the treatment of indolent non-hodgkin lymphomas. We compared the standard first line-therapy CHOP plus rituximab (CHOP-R) with bendamustin plus rituximab (B-R) evaluating overll survival, progression free survival, event free survival and remission rates.

Patients and methods:

549 patients with non-hodgkin lymphomas of various entities and mantel cell lymphomas were included into our study and randomized into the two groups. Rituximab was administered on day 0, dosage 375mg/m^2. Bendamustin was given on day 1 and 2 (90mg/m^2) and CHOP (cyclophosphamid 750mg/m^2, doxorubicin 50mg/m^2, vincristin 1,4mg/m^2) was given on day 1 and prednisone (100mg abs.) on day 1 till day 5. The patients in both regimes received a maximum of 6 cycle's chemotherapy with an average of 5,58 cycles in the group B-R and 5,63 in the group CHOP-R.

Results:

513 patients were assessable, 260 patients in the B-R group and 253 in the CHOP-R group. The ORR in patients treated with B-R was 92,7% with 39,6% CR and 53,1% PR and the ORR of the patients treated with CHOP-R was 91,3% with 30% CR and 61,3% PR. The CR is significantly higher in patients treated with B-R with a p= 0,0262) The PFS with p= 0,0001, the EFS with p= 0,0001 and the TTNT with p<0,0001 were also calculated as significantly better in patients treated with B-R. The median duration of overall survival has not yet reached for both groups. There was also a significantly difference comparing the infection rates (p=0,0025) and the hematological toxicity WHO grade 3 and 4 leucopenia and neutropenia (p= 0,0001).

Conclusion:

The combination bendamustin-rituximab achieves similar remission rates with a significantly higher complete remission rate and a significantly longer performance free survival, event free survival and time-to-next-treatment than CHOP-rituximab, with a significantly (p= 0,0001) lower hematological toxicity profile and a significantly (p= 0,0025) lower infection rate.

Zusammenfassung:
Gegenstand:

Diese multizentrische Studie wurde initiiert, um neue Therapieoptionen für die Behandlung von fortgeschrittenen niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen herauszufinden. Hierzu wurde die bisherige First-Line-Therapie CHOP plus Rituximab mit der Studienmedikation Bendamustin plus Rituximab in Bezug auf „Ereignisfreies Überleben - EFS“, „Progressionsfreies Überleben - PFS“, „time-to-next-treatment - TTNT“, „Gesamtüberleben - OS“ und „Ansprechrate/Remissionsraten - ORR“ verglichen.

Patienten und Methoden:

Es wurden 549 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und Mantelzelllymphomen in die Studie eingeschlossen und in die beiden Therapiearme randomisiert. Die Gabe von Rituximab erfolgte jeweils am ersten Tag während Bendamustin an den beiden darauffolgenden Tagen verabreicht wurde. Die Gabe von CHOP erfolgte ebenso einen Tag nach Rituximab, wobei Prednisolon über fünf Tage gegeben wurde. In beiden Therapiearmen wurden maximal 6 Zyklen Chemotherapie verabreicht, im Therapiearm B-R durchschnittlich 5,58 Zyklen und im Therapiearm CHOP-R durchschnittlich 5,63 Zyklen.

Ergebnisse:

Insgesamt konnten 513 Patienten zur Auswertung herangezogen werden, wovon 260 in den Therapiearm B-R und 253 in den Therapiearm CHOP-R randomisiert wurden. Die ORR lag in der Therapiegruppe B-R bei 92,7% mit 39,6% kompletten Remissionen und in der Therapiegruppe CHOP-R bei 91,3% mit 30% kompletten Remissionen. Insgesamt waren komplette Remissionen signifikant häufiger in der Therapiegruppe B-R ($p=0,0262$). Das PFS und EFS jeweils mit $p=0,0001$ und die TTNT mit $p<0,0001$ waren ebenfalls signifikant besser in der Therapiegruppe B-R. Bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen in Bezug auf Leukozytopenien und Neutropenien und in der Auftretenswahrscheinlichkeit von Infektionen schnitt die Therapie mit B-R ebenfalls signifikant besser ab.

Schlussfolgerung:

Die Kombinationstherapie Bendamustin plus Rituximab schneidet bei etwa gleich hohen Remissionsraten signifikant besser in Bezug auf PFS, EFS, TTNT, hämatologische Nebenwirkungen und Infektionsraten ab als CHOP plus Rituximab.

Erklärung:

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich der Dissertation angegeben 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 zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Im September 2007 habe ich mit der Doktor-Arbeit unter Federführung von Herr Prof. Dr. Rummel in der Studienzentrale der StiL (Studiengruppe indolente Lymphome) begonnen und meine Tätigkeiten als Doktorand bis August 2010 fortgesetzt. Die Rekrutierung der Patienten innerhalb der Studie erfolgte bis August 2008, das Follow-up der Patienten habe ich bis Ende 2009 betreut.

Das Studienprotokoll der Studie NHL-1existiert bereits seit 2003. Dieses wurde von Herr Prof. Dr. Rummel und der Studienleitkommission der StiL entworfen. Die Fallzahlkalkulation zur Studie wurde von Herr Prof. Rummel und einem Statistiker vorgenommen. Zu Beginn meiner Tätigkeit waren bereits etwa 300 Patienten in die Studie eingeschlossen wovon annähernd 200 Patienten vorausgewertet waren (hier erfolgte eine Überprüfung meinerseits).

Meine Arbeit setzte zunächst das erlernen der Pathologie und Morphologie sowie der Therapieoptionen im Bereich der malignen Lymphome voraus. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen der Doktorarbeit auch interne Fortbildungen, Treffen der Studienleitkommission sowie Fortbildungen von Herr Prof. Dr. Rummel und unserem klinischen Apotheker Jürgen Barth besucht. Bei den Treffen der Studienleitkommission wurden Folgestudien besprochen und ausgearbeitet und initiiert.

Als Doktorand war ich im Rahmen der multizentrischen Studie unter Anleitung von Herr Prof. Dr. Rummel für die Überwachung des Patienteneinschlussverfahrens (Kontrolle von Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der Patienten)sowie der SAE (Severe adverse events) mitverantwortlich. Die Patientendokumentation erfolgte auf dem dafür entworfenem standardisierten Dokumentationsbogen, welcher größtenteils bereits in den externen Studienzentren von Studynurses in Rücksprache mit den Studienärzten vor Ort ausgefüllt wurde. Diese wurden nach Beendigung der Therapie an die Studienzentrale übersendet.

Meine Aufgaben bestanden nun in der Überprüfung der Dokumentationsbögen auf Plausibilität, Korrektheit und Einhaltung der Dokumentationsvorschriften. Bei Abweichungen jedweder Art erfolgte eine zielgerichtete Kommunikation mit den Studienzentren. Zur Überprüfung der Dokumentation gehörte des Weiteren die Einordnung des Lymphombefalls zu den Ann-Arbor-Stadien und eine Bewertung des Lymphombefalls anhand der prognostischen Indizes IPI und FLIPI - wie in der Arbeit erwähnt - sowie die Bewertung von Toxizitäten (hämatologische und nicht-hämatologische) und die Ermittlung des Therapieerfolges zum Zeitpunkt des Zwischenstagings und nach Abschluss der Therapie. Hierzu wurden alle benötigten/verfügbaren Patienteninformationen angefordert und evaluiert. Die Ergebnisse wurden mit Herr Prof. Dr. Rummel in kurzen Zeitintervallen regelmäßig besprochen und dokumentiert. Nach Beendigung der Patiententherapie erfolgte eine engmaschiges Follow-up der Patienten in Zusammenarbeit mit den Studienzentren zur Beurteilung und zur Ermittlung von PFS, EFS, OS und TTNT.

Im Rahmen meiner Studientätigkeit erfolgte ebenso teilweise eine Betreuung der Patienten vor Ort in meinem praktischen Studienjahr (PJ).

Nach Erhebung der relevanten Informationen erfolgte durch mich eine Endauswertung der Daten mit Excel und mit Statistikprogrammen PRISM (Erstellung der Kaplan-Meier-Diagramme) und SPSS. Zuvor hatten bereits einige gezielte Zwischenauswertungen z.B. vor der Präsentation der Zwischenergebnisse auf dem ASH (American Society of Haematology) für Vorträge und Abstracts stattgefunden. Hierfür wurden Mittelwerte, Mediane, Spannweiten, Absolutwerte, relative Werte, Kaplan-Meier-Überlebenskurven, Signifikanzwerte, Konfidenzintervalle sowie Hazardratios von mit berechnet.

Die statistischen Ergebnisse wurden anschließend von einem Statistiker überarbeitet/überprüft.

(Ort – Datum - Unterschrift)

Danksagung:

Herrn Professor Dr. Rummel und der Studienleitkommission der StiL (Studiengruppe indolente Lymphome) danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung sowie die Unterstützung bei der Auswertung der erhobenen Daten und bei der Erstellung der Arbeit.
Den Mitarbeitern der Studienzentrale indolente Lymphome „StiL“ für die stets freundliche Unterstützung und netten Momente über die Arbeit hinaus.
Meiner Frau Anna Roller, die mir in allen Lebenslagen ein großer Rückhalt ist, sowie meinem Sohn Fritz Hagen Roller und meiner Tochter Helene Sophia Roller, die mein Leben erfüllen und mich glücklich machen.
Meinem Vater Dr. med. Fritz Roller für die Unterstützung bei meinem Zweitstudium sowie meiner Mutter Christiane Roller die ich sehr vermisse.
Weiter Danken möchte ich meinen Schwiegereltern Dr. Rangolf und Dr. Barbara Hoffmann für die Unterstützung bei der nötigen Kinderbetreuung.