

**Stellenwert der Erhaltungstherapie
mit Rituximab und Bendamustin
bei Morbus Waldenström**

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

vorgelegt von

Jasmin Alexandra Müller, geb. Wupperfeld

Aus Leonberg

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Medizinische Klinik IV
Hämatologie

Gutachter: Prof. Dr. M. J. Rummel

Gutachter: Prof. Dr. G. Bein

Tag der Disputation: 14.04.2025

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Morbus Waldenström | 1 |
| 1.1.1 | Diagnosekriterien | 1 |
| 1.1.2 | Risiko- und Prognosefaktoren | 1 |
| 1.2 | Studienmedikation..... | 3 |
| 1.2.1 | Rituximab | 3 |
| 1.2.2 | Bendamustin | 3 |
| 2 | Patienten, Material und Methoden..... | 5 |
| 2.1 | Prüfziele | 5 |
| 2.1.1 | Primäres Untersuchungsziel..... | 5 |
| 2.1.2 | Sekundäre Untersuchungsziele..... | 5 |
| 2.2 | Untersuchungsdesign..... | 5 |
| 2.3 | Patientenauswahl..... | 5 |
| 2.3.1 | Einschlusskriterien | 5 |
| 2.3.2 | Ausschlusskriterien | 6 |
| 2.3.3 | Indikation zur Therapie..... | 6 |
| 2.4 | Behandlungsplan | 7 |
| 2.4.1 | Dosisreduktion bei Myelosuppression | 7 |
| 2.5 | Begleittherapie | 8 |
| 2.6 | Ausscheiden eines Patienten aus der Protokoll-gemäßen Behandlung..... | 8 |
| 2.7 | Diagnostik | 8 |
| 2.7.1 | – vor Therapiebeginn | 8 |
| 2.7.2 | – während der Therapie mit Bendamustin und Rituximab | 9 |
| 2.7.3 | – bei Abschluss der Therapie mit Bendamustin und Rituximab | 9 |
| 2.7.4 | – während der Erhaltungstherapie und in der Nachbeobachtungsphase | 9 |
| 2.8 | Evaluation der therapeutischen Effektivität..... | 9 |
| 2.8.1 | Kriterien für eine komplette Remission | 10 |
| 2.8.2 | Kriterien für eine sehr gute partielle Remission | 10 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.8.3 | Kriterien für eine partielle Remission..... | 10 |
| 2.8.4 | Kriterien für eine geringe Remission..... | 11 |
| 2.8.5 | Kriterien für eine stabile Erkrankung | 11 |
| 2.8.6 | Kriterien für ein Rezidiv und eine progrediente Erkrankung..... | 11 |
| 2.8.7 | Evaluation der Dauer des Therapieerfolges | 11 |
| 2.9 | Evaluation der Toxizität und unerwünschter Ereignisse..... | 12 |
| 2.10 | Statistische Verfahren | 12 |
| 2.11 | Ethikvotum | 13 |
| 2.12 | Patienteninformation und Datenschutz..... | 13 |
| 3 | Ergebnisse..... | 14 |
| 3.1 | Patientencharakteristika..... | 14 |
| 3.2 | Remissionsrate | 24 |
| 3.3 | Ergebnisse im Hinblick auf die Therapie | 26 |
| 3.3.1 | Dauer des Therapieerfolgs..... | 26 |
| 3.3.2 | Zweitmalignome | 43 |
| 3.3.3 | Analyse der Prognosekriterien | 44 |
| 3.3.4 | Folgetherapie | 53 |
| 3.4 | Toxizität und unerwünschte Ereignisse | 54 |
| 4 | Diskussion | 60 |
| 5 | Zusammenfassung | 72 |
| | Abkürzungsverzeichnis | 74 |
| | Literaturverzeichnis | 76 |
| | Publikationsverzeichnis | 82 |

1 Einleitung

1.1 Morbus Waldenström

Morbus Waldenström, auch bekannt als Waldenström Makroglobulinämie oder Immunozytom, gehört zu den indolenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Die Benennung geht auf den schwedischen Erstbeschreiber und Internisten Jan Gösta Waldenström zurück, welcher 1944 einen Fallbericht über zwei Patienten mit den Leitsymptomen Hyperglobulinämie und Fibrinogenopenie veröffentlichte⁵⁶ und die Erforschung zeitlebens begleitete⁴⁰. Die Immunglobulin-M-Gammopathie (IgM-Gammopathie) wurde als Ursache entdeckt¹¹.

Morbus Waldenström (MW) tritt in Deutschland (ICD-10: C88) ungefähr mit einer Inzidenz von 1,6/100 000 auf⁴⁸. Insgesamt sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen²³. Über 90% der Patienten weisen eine MYD88_{L265P}-Mutation und etwa 30% eine CXCR4_{WHIM}-Mutation¹. Diese können sowohl zur Bestätigung der Diagnose als auch bei der Therapieentscheidung hilfreich sein^{51,55}.

Trotz der langen Bekanntheit dieser seltenen Erkrankung von über 70 Jahren gibt es bislang keine einheitliche Standardtherapie, sondern verschiedene Therapieansätze. Diese Studie untersucht den Stellenwert der Erhaltungstherapie mit Rituximab in Bezug auf Therapieerfolg, Nebenwirkungen und wird mit anderen etablierten Therapien verglichen.

1.1.1 Diagnosekriterien

MW ist nach der „World Health Organisation“ (WHO) definiert als Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) mit Knochenmarkinfiltration und IgM-Gammopathie. Das LPL ist eine Neoplasie der kleinzelligen B-Lymphozyten, der plasmazytoiden Lymphozyten und Plasmazellen, welches meist das Knochenmark befällt, aber auch eine Beteiligung des lymphatischen Systems wie Milz und Lymphknoten ist möglich. Im Knochenmark zeigt sich ein noduläres, diffuses oder auch ein interstitielles Bild^{47,51}.

1.1.2 Risiko- und Prognosefaktoren

Es gibt verschiedene Risikofaktoren, welche eine Erkrankungswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhen. Dazu zählt die Erkrankung eines erstgradig Verwandten²⁸ oder einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)³². Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Landwirtschaft, Holzstaub, Pestizide und organische Substanzen können ebenfalls das Risiko erhöhen⁴².

Die Prognosefaktoren sind in einem eigenem Risikoscore für Morbus Waldenström zusammengefasst, dem „International prognostic scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia“ (**IPSSWM**) von 2009. Dieser dient als Risikoeinschätzung, aber kann aktuell noch nicht zur Therapieentscheidung herangezogen werden. Dabei wird das Alter ≥ 65 Jahre, Hämoglobin (Hb) $\leq 11,5$ g/dl, Thrombozyten $\leq 100000/\mu\text{l}$, IgM > 70 g/l und β_2 -Microglobulin (β_2 -M) > 3 mg/l berücksichtigt. Jeder Faktor außer das Alter gibt einen Punkt. Bei 0 oder 1 Punkt ergibt sich ein niedriges Rezidivrisiko und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87%, bei 2 Punkten oder einem Alter ≥ 65 Jahren ein intermediäres Rezidivrisiko und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68% und bei ≥ 3 Punkten ein hohes Rezidivrisiko und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 36%³⁴. Im Jahr 2019 wurde der IPSSWM überarbeitet. Die Risikofaktoren Laktatdehydrogenase (LDH) > 250 IU/l und Albumin $< 3,5$ g/dl wurden ergänzt, die Werte für das Alter (66-75 und ≥ 76 Jahre) und β_2 -M (> 4 mg/l) wurden angepasst, die Thrombozytenzahl und IgM wurden nicht mehr berücksichtigt²⁷. Im rIPSSWM („revised IPSSWM“) wird in 5 Risikogruppen unterteilt. Eine Übersicht findet sich in den Tabellen 1 und 2. In dieser Studie wurde nur der IPSSWM von 2009 berücksichtigt.

Tabelle 1: Vergleich der Kriterien für rIPSSWM und IPSSWM

| rIPSSWM (2019)²⁷ | | IPSSWM (2009)³⁴ | |
|------------------------------------|---|--|---|
| Alter 66-75 | 1 | Hb $\leq 11,5$ g/dl | 1 |
| Alter ≥ 76 | 2 | Thrombozyten $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ | 1 |
| β_2 -M > 4 mg/l | 1 | β_2 -M > 3 mg/l | 1 |
| LDH > 250 IU/l | 1 | IgM > 70 g/l | 1 |
| Albumin $< 3,5$ g/dl | 1 | | |

Tabelle 2: Vergleich der Ergebnisse für rIPSSWM und IPSSWM

| rIPSSWM (2019)²⁷ | Risikogruppe | 5-Jahres-OS* [%] | IPSSWM (2009)³⁴ | Rezidivrisiko | 5-Jahres-OS* [%] |
|------------------------------------|--------------|------------------|-----------------------------------|---------------|------------------|
| 0 | Sehr niedrig | 95 | 0-1 | Niedrig | 87 |
| 1 | Niedrig | 86 | 2 / Alter ≥ 65 | Intermediär | 68 |
| 2 | Intermediär | 78 | ≥ 3 | Hoch | 36 |
| 3 | Hoch | 47 | | | |
| ≥ 4 | Sehr hoch | 36 | | | |

*OS: „Overall Survival“

1.2 Studienmedikation

1.2.1 Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler chimärer CD20-Antikörper, welcher sich gegen das Oberflächenantigen CD20 auf B-Zellen richtet und aus Ovarialzellen des Hamsters synthetisiert wurde^{2,8}. Der Wirkmechanismus setzt sich aus mehreren Elementen zusammen. Dazu zählt die komplement- und antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität und eine Hemmung der Signalübertragung²⁰. Die Applikation kann sowohl intravenös als auch subkutan erfolgen⁹.

1998 wurde Rituximab in Europa für die Behandlung von indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zugelassen³³. Mittlerweile besitzt es ein breites Anwendungsgebiet, welches neben den NHL die chronisch lymphatische Leukämie (CLL), die Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis und Pemphigus vulgaris umfasst^{18,20}.

Für MW konnte in der Monotherapie in verschiedenen Studien eine „Overall response rate“ (ORR) von etwa 40-50% und ein medianes progressionsfreies Überleben („Progression-free survival“, PFS) von 12-24 Monaten nachgewiesen werden^{15,17,21,52}. Ein deutlich besseres Therapieansprechen wird durch eine Kombinationstherapie erzielt. Die Nebenwirkungen bestehen vor allem in infusionsbedingten Reaktionen und einem Zytokin-Freisetzungssyndrom mit Fieber, Pruritus, Exanthem, Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus und Hypotonie, weitere sind Infektionen, hämatopoetische Insuffizienz und Übelkeit^{18,20}. Die infusionsbedingten Reaktionen sind im Verlauf abnehmend^{18,22}.

1.2.2 Bendamustin

Das Zytostatikum Bendamustin wurde bereits 1963 in der DDR von Olzegowski und Krebs synthetisiert¹⁰. Es gehört zu den Stickstofflost-Analoga, ist chemisch verwandt mit Chlorambucil und besitzt eine alkylierende Wirkung durch einen zentralen Methylbenzimidazolring⁵⁷. Der Metabolismus erfolgt in der Leber über CYP1A1 sowie spontanen Zerfall¹⁹. Dies führt dazu, dass es durch die Alkylierung zur Quervernetzung von DNA-Einzel- und -Doppelsträngen zur Störung der DNA-Synthese und Matrixfunktion kommt. Allerdings sind die Metabolisierung und der Wirkmechanismus weiterhin Gegenstand der Forschung¹⁰. Die Applikation erfolgt intravenös.

Das breite Einsatzspektrum umfasst viele hämatologischen Erkrankungen wie die CLL, das multiple Myelom, Hodgkin-Lymphome, indolente und aggressive B-Zell-Lymphome und periphere T-Zell-Lymphome¹⁰.

Für diese Arbeit von Interesse ist die Wirksamkeit und Toxizität bei NHL, besonders bei MW. In verschiedenen Studien mit unterschiedlichen NHL-Entitäten konnte eine ORR von über 73% erreicht werden¹⁰. In Kombination mit Rituximab konnte noch eine höhere ORR von über 90% und ein medianes PFS von 24 Monaten erreicht werden^{43,57}, welches für einen synergetischen Effekt spricht.

Die Toxizität ist im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika gering und äußert sich vor allem durch eine Myelosuppression. Die Granulozytopenie lässt sich mit Granulozyten-stimulierenden Faktoren (G-CSF) behandeln. In wenigen Fällen kommt es auch zu einer Thrombozytopenie⁴³. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen sind Übelkeit Grad 1-2 und Haut- und Gesichtsrötungen, welche sich mit Kortikosteroiden behandeln lassen¹⁰.

2 Patienten, Material und Methoden

Die Abschnitte 2.1 bis 2.12 besitzen als Grundlage das Studienprotokoll NHL-7 Studie⁵⁰.

2.1 Prüfziele

2.1.1 Primäres Untersuchungsziel

Als primäres Untersuchungsziel galt es den Stellenwert der Erhaltungstherapie mit Rituximab („Maintenance Therapy Rituximab“, M-R) anhand des Vergleichs des PFS von einer Induktionstherapie mit Bendamustin und Rituximab (B-R) ohne Erhaltungstherapie versus einer Induktionstherapie mit Bendamustin und Rituximab und einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit Rituximab (B-R + M-R) zu bewerten.

2.1.2 Sekundäre Untersuchungsziele

Als sekundäre Untersuchungsziele galten die Remissionsraten nach B-R, der Vergleich der Gesamtüberlebenszeiten („Overall Survival“, OS), der Remissionsdauer („Response Duration“, RD), des ereignisfreien Überlebens („Event-free-Survival“, EFS) und der Zeit bis zur nächsten Therapie („Time to next Treatment“, TTNT) der Patienten in beiden Therapiearmen. Des Weiteren bestand die Untersuchung der schwerwiegend unerwünschten Ereignisse („Serious adverse Event“, SAE) und unerwünschten Ereignissen („Adverse Events, AE´s) während der Induktionstherapie inklusive des Vergleichs von Akut- und Langzeittoxizitäten, infektiösen Komplikationen und der Dauer des immunsuppressiven Effektes. Zuletzt wurde die prognostische Wertigkeit des IPSSWM überprüft.

2.2 Untersuchungsdesign

Bei der Untersuchung handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-III Studie für Morbus Waldenström, die im Rahmen der NHL-7 Studie in der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) in Gießen durchgeführt wurde. Die protokollgemäße Nachbeobachtung der Patienten erfolgte bis zur Progression oder bis zum Tod.

2.3 Patientenauswahl

2.3.1 Einschlusskriterien

Für die Studienteilnahme waren mehrere Einschlusskriterien zu erfüllen. Hierbei sollte ein histologisch verifiziertes LPL beziehungsweise MW vorliegen. Die Histologie durfte

hierbei nicht älter als 6 Monate sein. Es wurden nur Patienten ohne Vortherapien bezüglich Zytostatika, Interferonen und monoklonalen Antikörpern aufgenommen. Zusätzlich musste eine Therapiebedürftigkeit vorliegen (Kapitel 2.3.3). Es musste das Ann Arbor Stadium III, IV oder II bulky disease (Tumormasse > 7 cm Durchmesser oder 3 Läsionen > 5 cm) vorliegen. Zudem musste ein ausreichender Allgemeinzustand (WHO 0-2), Altersklasse 18 - 80 Jahren, bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest sowie eine Antikonzeption und eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorhanden sein.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Zudem galten als Ausschlusskriterien die Möglichkeit einer primär, potentiell kurativen Strahlentherapie, Vorbehandlungen, außer eine einmalig lokal begrenzte Strahlentherapie (Strahlenfeld umfasst maximal zwei benachbarte Lymphknotenregionen), eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), eine aktiv replizierende Hepatitis-Infektion, eine schwere psychiatrische Erkrankung, eine unzureichende Compliance, bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Wirkstoff oder Bestandteil der Studienmedikation sowie gegen Maus-Proteine, schwangere oder stillende Frauen und Patienten mit einer malignen Vorerkrankung, die nicht sicher chirurgisch kurativ behandelt wurde. Zudem sprachen einige Begleiterkrankungen für einen Ausschluss. Hierzu gehörte eine schwere medikamentös nicht einstellbare Hypertonie, schwere Funktionseinschränkung des Herzens (NYHA („New York Heart Association“) \geq III), der Lunge (WHO \geq III), der Leber (Glutamat-Oxalat Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat Transaminase (GPT) oder Bilirubin über dreifaches der Norm) oder der Niere (Kreatinin > 2 mg/dl), außer wenn diese lymphombedingt sind. Genauso zählte hierunter ein nicht einstellbarer Diabetes mellitus, eine aktive Autoimmunerkrankung oder eine aktive Infektion, die eine Antibiotikabehandlung erforderte.

2.3.3 Indikation zur Therapie

Eine Therapiebedürftigkeit lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war. Hierzu zählen B-Symptomatik (Fieber unklarer Ätiologie > 38 °C, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust > 10 % des Ausgangsgewichtes innerhalb von 6 Monaten), hämatopoetische Insuffizienz (Granulozyten < 1500 / μ l, Hb < 10 g/dl oder Thrombozyten < 100 000 / μ l, insgesamt nicht durch eine Splenomegalie bedingt), objektivierbare, rasche Tumorprogredienz (Zunahme der Zahl und Größe der Lymphommanifestationen um > 50 % innerhalb eines halben Jahres), große Tumormasse („bulky disease“), lymphombedingte Komplikationen (u.a. rezidivierende Milzinfarkte,

tumorbedingte Kompression eines lebenswichtigen Organs, lymphominduzierte Schmerzen, Pleuraerguss, Aszites) oder ein Hyperviskositätssyndrom durch eine monoklonale Gammopathie.

2.4 Behandlungsplan

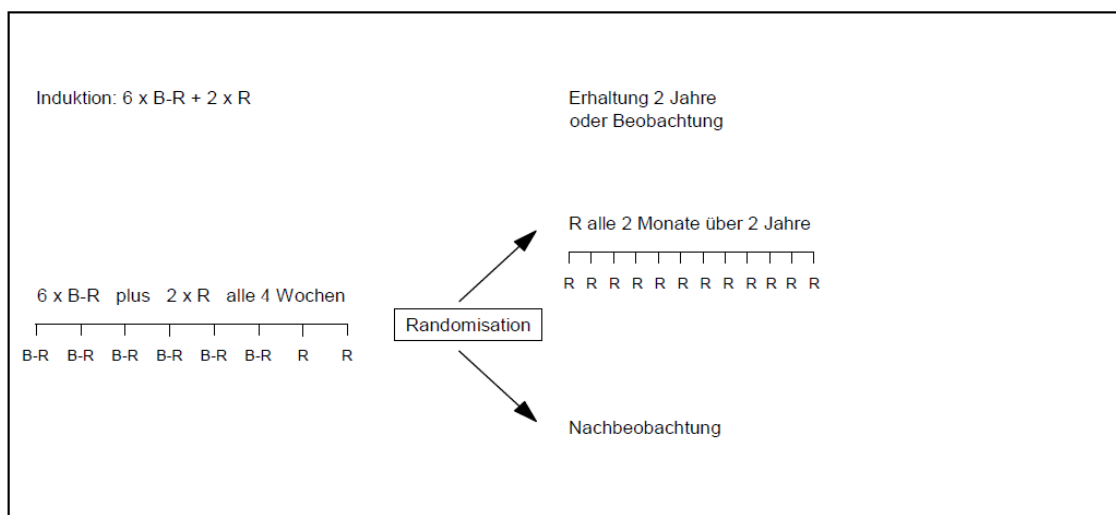
Der Behandlungsplan umfasste für alle Patienten eine sogenannte Induktionstherapie mit B-R, darauf folgte die Randomisation in den Therapiearm der Nachbeobachtung oder der zweijährigen Erhaltungstherapie mit Rituximab (siehe Abbildung 1).

Die Dosierung von Bendamustin erfolgte mit 90 mg/m² als 30-minütige Kurzinfusion. Rituximab wurde sowohl in der Induktion als auch in der Erhaltung mit 375 mg/m² langsam intravenös oder 1400 mg subkutan verabreicht.

Während der Induktion erhielt der Patient 8 Zyklen im Abstand von 4 Wochen. Die ersten 6 Zyklen erhielt der Patient B-R. Dabei erfolgte am Tag 1 die Gabe beider Medikamente. Am Tag 2 erfolgte nur die Gabe von Bendamustin. Im 7. und 8. Zyklus bekam der Patient nur Rituximab. Bei Patienten mit sehr ausgeprägter IgM-Gammopathie wurde im ersten Zyklus auf Rituximab verzichtet, um ein sogenanntes IgM-Flare zu verhindern. Nach dem 3. Zyklus erfolgte ein Zwischenstaging. Die Therapie wurde nur bei ausreichendem Therapieansprechen fortgeführt.

Im Therapiearm der zweijährigen Erhaltung erhielt der Patient 12 Zyklen Rituximab im Abstand von 2 Monaten.

Abbildung 1: Therapieschema⁵⁰



2.4.1 Dosisreduktion bei Myelosuppression

Vor Beginn eines neuen Therapiezyklus sollte eine suffiziente hämatopoetische Bildung (Leukozyten > 3000 /µl und Thrombozyten > 100000 /µl) vorhanden sein. Bei

unzureichenden Werten wurde der Zyklus um eine Woche verschoben. Bei weiterer hämatopoetischer Insuffizienz wurde die Dosis von Bendamustin auf 70 g/m² reduziert. Wenn hierunter eine weitere Myelosuppression auftrat, wurde die Bendamustin auf 60 g/m² oder weiter auf 50 g/m² reduziert.

War die Myelosuppression auf die Lymphominfiltration des Knochenmarks zurückzuführen, konnte auch eine Therapie ohne Dosisreduktion erwogen werden.

2.5 Begleittherapie

Bestimmte Begleittherapien waren im Rahmen der Studie zulässig und sollten durchgeführt werden. Hierzu zählte eine antiemetische Therapie mit einem 5-Hydroxytryptamin₃-Antagonisten intravenös, diese sollte vor jedem Zyklus erfolgen. Zur Reduktion der Knochenmarktoxizität konnten Wachstumsfaktoren wie beispielsweise G-CSF eingesetzt werden, allerdings sollte hierbei vorwiegend das Schema zur Dosisreduktion (Kapitel 2.4.1) verwendet werden. Die Gabe einer Pneumocystis-carinii-Prophylaxe war möglich, beispielsweise bei einer verminderten Anzahl von CD4⁺-Zellen < 200 /µl wurde Cotrimoxazol verabreicht. Ebenfalls sollte eine Behandlung eines Tumorlyse-Syndroms mit entsprechenden Medikamenten wie Allopurinol oder Rasburicase erfolgen. Eine Prämedikation vor der Rituximab-Infusion konnte mit Paracetamol erfolgen, um die Nebenwirkungen zu verringern. Gerade der ersten Gabe sollte besondere Aufmerksamkeit gegeben und bei anaphylaktischen Reaktionen entsprechende Medikamente verabreicht werden. Gegebenenfalls konnte die Therapie in reduzierter Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden.

2.6 Ausscheiden eines Patienten aus der Protokoll-gemäßen Behandlung

Unter bestimmten Aspekten war die Fortführung mit dem Therapieschema nicht weiter erlaubt, eine weitere Nachbeobachtung der Patienten sollte nach Möglichkeit trotzdem erfolgen. Hierzu gehörten der Patientenwunsch, der Lymphomprogress oder schwere, nicht tolerable Nebenwirkungen. Ein vollständiger Ausschluss ohne weitere Nachbeobachtung musste erfolgen, wenn eine mangelnde Patientencompliance oder die Rücknahme der Patienteneinwilligung zur Untersuchungsteilnahme vorlag.

2.7 Diagnostik

2.7.1 – vor Therapiebeginn

Zu Therapiebeginn wurde eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung mit Palpation der peripheren Lymphknotenregionen, eine Knochenmark-Zytologie und -Histologie, bei peripherem Lymphknotenbefall eine Punktion, bei leukämischer

Ausschwemmung (Lymphozyten > 4000/ μ l) eine immunologische Charakterisierung der Lymphomzellen, Computertomographie des Thorax (CT-Thorax) und Röntgen-Thorax, CT-Abdomen und Sonografie des Abdomens und bei klinischer Relevanz ein Elektrokardiogramm und eine Echokardiographie durchgeführt. Zudem wurde laborchemisch das Blutbild mit Differentialblutbild, die Retikulozyten, die CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten, ein Coombs-Test, die Blutsenkungsgeschwindigkeit, das biochemische Profil, die Blutgerinnung, die Immunglobuline quantitativ, eine Immunelektrophorese, das β_2 -M, eine Hepatitis-Serologie, ein HIV-Test sowie die Immunglobuline G (IgG) und M für das Cytomegalievirus (CMV), das Herpes-simplex-Virus und Varizella-Zoster-Virus bestimmt.

2.7.2 – während der Therapie mit Bendamustin und Rituximab

Vor jedem neuen Therapiezyklus und zwischen den Zyklen wurde das Blutbild inklusive Differentialblutbild und das biochemische Profil untersucht.

Nach dem dritten Zyklus erfolgte das Zwischenstaging mit Beurteilung des Therapieansprechens vor allem anhand der klinischen Symptomatik und dem IgM-Wert.

2.7.3 – bei Abschluss der Therapie mit Bendamustin und Rituximab

Nach Abschluss der Induktionstherapie sollte eine Wiederholung der Untersuchungen wie zu Therapiebeginn inklusive der Knochenmark-Zytologie und Histologie erfolgen. Apparative und invasive Maßnahmen erfolgten dabei nur, wenn zuvor ein positiver Befund vorlag. Das Gleiche galt für die Hepatitis-Serologie und die CMV-Diagnostik.

2.7.4 – während der Erhaltungstherapie und in der Nachbeobachtungsphase

Zur weiteren Beurteilung insbesondere von einem Rezidiv oder eines Progresses wurden die Patienten regelmäßig untersucht. Diese Kontrolluntersuchungen erfolgten alle zwei Monate und ab dem dritten Jahr alle drei Monate. Dabei wurde das Blutbild inklusive Differentialblutbild und biochemischem Profil bestimmt, sowie eine körperliche Untersuchung und eine Sonografie des Abdomens durchgeführt, fakultativ war eine Röntgen-Thorax-Aufnahme möglich. Alle sechs Monate sollte eine erweiterte Diagnostik mit umfassender Laboruntersuchung wie beim Abschlussstaging erfolgen, sowie eine CT-Untersuchung vom Hals, Thorax und Abdomen und eine Knochenmarkpunktion.

2.8 Evaluation der therapeutischen Effektivität

Die therapeutische Effektivität wurde anhand der festgelegten Remissionskriterien gemessen.

2.8.1 Kriterien für eine komplette Remission

Damit eine komplette Remission (CR) vorliegt, mussten alle der genannten Kriterien erfüllt werden. Dazu gehörte eine Normalisierung des Blutbildes: Granulozyten $> 1500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 100000/\mu\text{l}$ und Hämoglobin $> 11 \text{ g/dl}$. Die befallenen Lymphknoten (LK) mussten sich in ihrem Durchmesser nach dem folgenden Maßstab verkleinert haben: größter Durchmesser $< 1,5 \text{ cm}$, bei zuvor $> 1,5 \text{ cm}$ großen LK und kleinste Ausdehnung $< 1,0 \text{ cm}$ bei zuvor $1,1\text{-}1,5 \text{ cm}$ in ihrer längsten und $> 1,0 \text{ cm}$ in ihrer kleinsten Ausdehnung. Eine zuvor vergrößerte Milz oder Leber sollten nicht mehr palpabel sein und in einer CT-Untersuchung einer normalen Größe entsprechen. Dabei war die Bewertung der Milzgröße und -beteiligung nicht immer eindeutig, da eine Milz normaler Größe trotzdem einen Lymphombefall beinhalten konnte. Des Weiteren konnte eine vergrößerte Milz als Zeichen einer anatomischen Variabilität, eines vermehrten Blutvolumens oder auf Grund hämatopoetischer Wachstumsfaktoren aufgetreten sein. Zudem sollte keine Knochenmarkinfiltration mehr nachweisbar sein. Darüber hinaus wurden weitere Kriterien speziell für Morbus Waldenström berücksichtigt. Hierzu gehörte eine negative Immunfixation der monoklonalen IgM-Gammopathie und normale IgM-Werte $< 2,3 \text{ g/l}$ ³⁷.

2.8.2 Kriterien für eine sehr gute partielle Remission

Für eine sogenannte „very good partial response“ (VGPR) wurde eine Reduktion des IgM von über 90% im Vergleich zum Ausgangswert erreicht³⁷. Die restlichen Kriterien zur Hepato-, Splenomegalie und Lymphadenopathie entsprechen den, der kompletten Remission. Eine Beurteilung über das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration war hierbei nicht relevant.

2.8.3 Kriterien für eine partielle Remission

Der Rückgang der Lymphadenopathie und der Tumorkonglomerate definierte sich über eine Abnahme von mindestens 50% der Summe des Produktes der Durchmesser (SDP) der maximal 6 größten Ausdehnungen. Hierfür war es notwendig, dass die Ausdehnungen in mindestens 2 aufeinander senkrecht stehenden Ebenen ausmessbar waren, diese nach Möglichkeit in verschiedenen Körperregionen liegen und Bereiche eines mediastinalen oder retroperitonealen Befalls berücksichtigt wurden. Bei einzelnen Lymphknoten musste der größte Durchmesser um $\geq 50\%$ abgenommen haben. Weiterhin war es erforderlich, dass keine Hepato- oder Splenomegalie vorlag. Bei einem Befall dieser musste sich die SDP um $\geq 50\%$ reduziert haben. Für die Wertung als partielle Remission („Partial response“, PR) wurde das Ausmaß der

Knochenmarkinfiltration wie bei den Kriterien zur VGPR nicht berücksichtigt. Insgesamt lagen keine neuen Krankheitsmanifestationen vor.

Die Reduktion des IgM-Wertes befand sich im Bereich von $< 90\%$ und $\geq 50\%$ im Vergleich zum Ausgangswert³⁷.

2.8.4 Kriterien für eine geringe Remission

Bei der sogenannten „minor response“ (MR) wurde eine Reduktion des IgM-Ausgangswertes um $\geq 25\%$ aber $< 50\%$ erreicht. Ferner war es notwendig, dass keine neuen Krankheitsmanifestationen vorlagen³⁷.

2.8.5 Kriterien für eine stabile Erkrankung

Im Rahmen der „stable disease“ (SD) umfasste die Reduktion des IgM-Wertes des Ausgangswertes unter 25% , jedoch keinen Anstieg von über 25% . Des Weiteren wurde kein Progress der bisherigen oder neuer Krankheitsmanifestationen festgestellt³⁷.

2.8.6 Kriterien für ein Rezidiv und eine progrediente Erkrankung

Ein Rezidiv konnte nach einer kompletten Remission auftreten. Für alle anderen Remissionsstatus galt ein Progress als progrediente Erkrankung. Kennzeichnend hierbei waren neu aufgetretene Krankheitssymptome, Lymphknotenvergrößerungen, Manifestationen in Milz und Leber oder ein IgM-Anstieg. Die genaue Definition für eine progrediente Lymphknotenvergrößerung war dabei folgendermaßen definiert: longitudinaler Durchmesser $> 1,5$ cm; bei einer Länge von $1,1$ - $1,5$ cm nur, wenn die kurze Achse $> 1,0$ cm lag; Zunahme der niedrigsten SDP $\geq 50\%$, dabei musste bei Lymphknoten $< 1,0$ cm eine Größenzunahme auf mindestens $1,5 \times 1,5$ cm oder der lange Durchmesser $> 1,5$ cm vorliegen. Für weitere Manifestation wie in Milz oder Leber galt eine Zunahme $\geq 50\%$ der niedrigsten SDP als progredient.

Ein Anstieg des IgM-Wertes $\geq 25\%$ ausgehend vom niedrigsten gemessenen Wert galt ebenfalls als Progredienz. Wenn der IgM-Anstieg das einzige Kriterium für einen Progress oder ein Rezidiv war, musste diese Messung durch eine zweite bestätigt werden und ein absoluter Anstieg von mindestens 5 g/l vorliegen^{37,39}.

2.8.7 Evaluation der Dauer des Therapieerfolges

Der Therapieerfolg wurde anhand verschiedener Faktoren bemessen. Dazu zählte das OS, welches die Zeit ab der Registrierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache umfasste. Das PFS war die Zeit bis zum Fortschreiten des Lymphoms oder bis zum Tod

aus jeglicher Ursache. Das EFS beschrieb die Zeit ab der Randomisation bis zum Therapieversagen infolge von Krankheitsprogression, bis zum Nichterreichen zumindest einer partiellen Remission, bis zum Auftreten eines Zweitmalignoms oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Die RD ergab die Dauer des Therapieansprechens und begann mit dem Abschlussstaging, wenn hierbei mindestens eine PR erreicht wurde, und endete bei Rezidiv oder einer Progression. Die TTNT enthielt den Zeitraum vom Ende der Primärtherapie bis zum Beginn der nächsten Lymphom-spezifischen Therapie.

2.9 Evaluation der Toxizität und unerwünschter Ereignisse

Die Toxizität sowie die AE´s bemaßen sich anhand der Kriterien der CTC („Common Toxicity Criteria“)³⁶. Falls eine Graduierung anhand der CTC nicht möglich war, wurde folgende 5-Punkte-Skala zur Bewertung herangezogen: Grad 1: leichte Beschwerden, die die alltägliche Aktivität nicht einschränken; Grad 2: mittelgradige Beschwerden, die die alltägliche Aktivität beeinträchtigen; Grad 3: schwere Beschwerden, die die alltägliche Aktivität unmöglich machen; Grad 4: lebensbedrohliche Beschwerden; Grad 5: tödlich. Jegliches nachteilige Vorkommnis wurde dokumentiert, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zur Therapie bestand. Eine weitere Abstufung bestand darin festzustellen, ob ein Vorkommnis als schwerwiegend bewertet wurde. Ein SAE lag vor, wenn ein Ereignis tödlich, lebensbedrohlich, einen stationären Aufenthalt erforderte beziehungsweise verlängerte, eine bleibende beziehungsweise schwerwiegende Behinderung auftrat, einen Zweittumor zur Folge hatte oder eine medizinische Intervention erforderte, um eine der genannten Folgen zu verhindern.

Der immunsuppressive Effekt wurde anhand des Verlaufs der Immunglobuline A (IgA) und G (IgG) sowie der Infektionsrate bewertet.

2.10 Statistische Verfahren

Das primäre Studienziel wurde konfirmativ analysiert und ein globales Niveau von $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

Die Analyse aller übrigen Parameter erfolgte deskriptiv unter Angabe von Häufigkeiten, Medianen, Wertebereichen und Perzentilen. Bei explorativen Tests wurden die expliziten p-Werte angegeben. Dabei wurde auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus in Hinblick auf eine Multiplizität der Analyse in der Regel verzichtet, so dass die p-Werte einen auf den Einzelvergleich und nicht auf das Gesamtexperiment bezogenen α -Fehler reflektierten. Es kamen zweiseitige Tests zur Anwendung.

Remissions-, Toxizitäts- und Überlebens- beziehungsweise progressionsfreie Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten wurden mit ihren exakten Konfidenzintervallen (KI) berechnet und mittels Hazard-Ratio verglichen.

Ereignisbezogene Daten wie das PFS, OS, RD, EFS oder TTNT wurden nach der Life-Table-Methode von Kaplan und Meier dargestellt und mit dem Logrank-Test verglichen²⁵.

Für die univariate Betrachtung prognostischer Faktoren wie dem IPSSWM kamen die zuvor genannten Methoden entsprechend zur Anwendung.

2.11 Ethikvotum

Der Prüfplan wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgelegt und am 10.02.2009 mit einem positiven Votum belegt. Zudem wurden Erweiterungen bezüglich der Erhöhung der Fallzahl für MW und die subkutane Verabreichung von Rituximab am 28.08.2012 und am 04.06.2014 ebenfalls mit einem positiven Votum belegt.

2.12 Patienteninformation und Datenschutz

Alle Patienten wurden umfassend über die Modalitäten der Therapieoptimierungsuntersuchung unterrichtet. Dabei erfolgte die Aufklärung des Patienten sowohl schriftlich als auch mündlich durch den Arzt. Diese umfasste Art der Erkrankung, allgemeine Prognose, zur Verfügung stehende Therapiemöglichkeiten, Art und Ziele der klinischen Untersuchung, Vorkenntnisse über die Prüfsubstanz nach dem Stand der Wissenschaft, zu erwartende Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie, durchzuführende Kontrolluntersuchungen, Versicherungsschutz für den Fall einer Schädigung, Wahrung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz, Möglichkeit der Prüfung personenbezogener Daten durch die Behörden oder ordnungsgemäß autorisierter Personen und Speicherung der Daten in anonymer Form.

Dem Patienten musste ausreichend Zeit gegeben werden, sich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden. Es wurde darauf hingewiesen, dass er jederzeit die Möglichkeit hatte, die Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen zu beenden ohne dass ihm dadurch Nachteile entstanden.

Es wurden keine invasiven Maßnahmen durchgeführt, die ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken dienen.

3 Ergebnisse

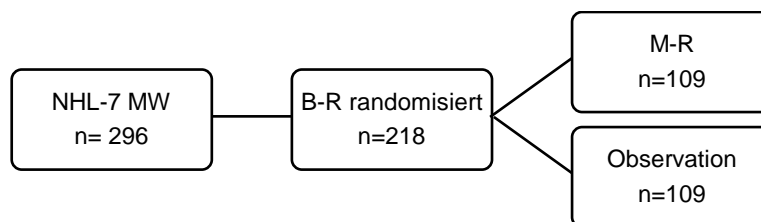
3.1 Patientencharakteristika

In die Studie wurden 296 Patienten aus 91 Zentren eingeschlossen. Davon sind 27 Patienten aus 6 österreichischen Zentren enthalten. Die Patienten wurden in der Zeit vom 20.4.2009 bis zum 18.10.2017 rekrutiert. Es wurden Daten bis zum 17.09.2020 für die Auswertung berücksichtigt.

218 Patienten wurden nach erfolgreicher Induktionstherapie randomisiert, davon erhielten 109 Patienten eine 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab („Maintenance Therapy Rituximab“/M-R) und 109 Patienten wurden lediglich nachbeobachtet (Observation/Obs.) (Abbildung 2).

Insgesamt sind 19 Patienten (M-R: 8; Obs.: 6) enthalten, bei denen laut Histologie und Laborbefund ein Lymphoplasmozytisches Lymphom ohne IgM-Gammopathie vorliegt. Diese werden in der weiteren Darstellung nicht gesondert berücksichtigt, sondern in die Gesamtwertung miteinbezogen.

Abbildung 2: Patientenverteilung



Ausscheiden aus der Studie in der Induktion

77 Patienten sind innerhalb der Induktionstherapie aus den folgenden Gründen ausgeschieden: 21 Rituximab-Unverträglichkeit, 11 Wunsch auf keine weitere Therapie ohne Rückzug der Einverständniserklärung, 9 Stable Disease, 7 Tod, 6 Progress, 5 Transformation DLBCL („Diffuse Large B-Cell Lymphoma“), 4 Rückzug der Einverständniserklärung, 4 Andere Histologie (3: Marginalzonenlymphom, 1: Follikuläres Lymphom), 3 Toxizität (1: Anhaltende Thrombozytopenie, 1: Medikamentös toxische Pneumonitis, 1: Synovitis, Arthritis, Tendovaginitis), 2 Anhaltende Neutropenie, 1 Schwere Komorbidität (Anhaltende Hepatopathie), 1 Abbruch durch den Studienarzt (Keine ausreichende Therapieindikation vorhanden), 1 Verstoß der Ein- und Ausschlusskriterien (Nicht eindeutige Histologie, differentialdiagnostisch Plasmazytom), 1 Anderer Grund (Gastrointestinale Blutung) und 1 Bendamustin-Unverträglichkeit.

Von einem Patienten haben wir nach der Registrierung keine weitere Dokumentation erhalten.

Ausscheiden aus der Studie in den ersten 2 Jahren ab Randomisation

80 Patienten (73,39 %) in der Gruppe M-R haben die 2-jährige Erhaltungstherapie mit 12 Zyklen vollständig erhalten (siehe Tabelle 3). In der gleichen Zeit befanden sich noch 84 Patienten (77,06 %) aus der Gruppe Observation in der protokollgemäßen Nachbeobachtungsphase.

9 Patienten (M-R: 5; Obs.: 4) sind bereits direkt nach der Randomisation ausgeschieden auf Grund eines Zweitmalignoms (M-R:1), einer Infektion (M-R:1), Toxizitäten (M-R: 2), auf Patientenwunsch über keine weitere Therapie (M-R: 1), Tod (Obs.: 2), Abbruch durch den Studienarzt (Obs.: 1) und Lost-for-follow-up (Obs.: 1).

Die Erhaltungstherapie und Kontrolluntersuchungen erfolgten in Zyklusabständen von 2 Monaten.

Nach einem Jahr (6 Zyklen) sind 24 Patienten (M-R: 8; Obs.: 16) aus der protokollgemäßen Therapie/Nachbeobachtung ausgeschieden. Ursächlich waren Tod (M-R: 2; Obs.: 3 Patienten), ein Zweitmalignom (M-R: 1; Obs.: 5 Patienten), Progress (M-R: 1; Obs.: 4 Patienten), Transformation in ein DLBCL (Obs.: 2), Infektion (M-R: 1 Patient), Rückzug der Einverständniserklärung (M-R: 1 Patient), schwere Komorbidität (M-R: 1 Patient), Patientenwunsch über keine weitere Therapie (M-R: 1 Patient) und Lost-for-follow-up (Obs.: 1 Patient).

Im zweiten Jahr (Zyklus 7 – 11) sind 21 Patienten (M-R: 16; Obs.: 5) aus folgenden Gründen ausgeschieden: Tod (M-R: 3 Patienten), Progress (M-R: 3; Obs.: 4 Patienten), Zweitmalignom (M-R: 2; Obs.: 1 Patient), Lost-for-follow-up (M-R: 2 Patienten), Rituximab-Unverträglichkeit (M-R: 1 Patient), Infektion (M-R: 1 Patient); Toxizität (M-R: 1 Patient), Reaktivierung einer Hepatitis B (M-R: 1 Patient) und Patientenwunsch über keine weitere Therapie (M-R: 1).

Tabelle 3: Übersicht über die ausgeschiedenen Patienten nach Anzahl der Therapiezyklen ab Randomisation

| Anzahl der Zyklen | M-R | Observation |
|-------------------|-----|-------------|
| 0 | 5 | 4 |
| 1 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 2 |
| 3 | 4 | 2 |
| 4 | 0 | 4 |
| 5 | 1 | 3 |
| 6 | 1 | 4 |
| 7 | 3 | 0 |
| 8 | 3 | 0 |
| 9 | 3 | 2 |
| 10 | 5 | 0 |
| 11 | 2 | 3 |
| Gesamt | 29 | 25 |

Dosisreduktion während der Induktionstherapie

Eine Dosisreduktion war bei 35,78% der Patienten (M-R: 34,86%; Obs.: 36,70%) im Verlauf der Induktionstherapie mindestens einmal notwendig ($p=0,993$; Chi-Quadrat-Test, siehe Tabelle 4). Von den 78 Patienten, bei denen eine Dosisreduktion notwendig war, erfolgte eine Bendamustin-Reduktion in 79,49% (M-R: 78,95%; Obs.: 80,00%), eine Rituximab-Reduktion in 15,38% (M-R: 15,79%; Obs.: 15,00%) und eine Reduktion beider Studienmedikamente in 5,13% der Fälle (M-R: 5,26%; Obs.: 5,00%).

Tabelle 4: Dosisreduktion der Studienmedikation während der Induktionstherapie

| Dosisreduktion | M-R | Observation |
|----------------|-----|-------------|
| Keine | 71 | 69 |
| Bendamustin | 30 | 32 |
| Rituximab | 6 | 6 |
| Beide | 2 | 2 |
| Gesamt | 109 | 109 |

Therapieindikation

Tabelle 5: Indikation zur Therapie

| | All (n= 295) | [%] | M-R (n= 109) | [%] | Obs. (n= 109) | [%] |
|---------------------------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|------------------|-------|
| Hämatopoetische Insuffizienz | 142 | 29,65 | 53 | 30,46 | 48 | 27,75 |
| B-Symptome | 106 | 22,13 | 44 | 25,87 | 33 | 19,08 |
| Hyperviskositäts-syndrom | 49 | 10,23 | 20 | 11,49 | 20 | 11,56 |
| Lymphombedingte Komplikationen | 49 | 10,23 | 15 | 8,62 | 17 | 9,83 |
| Rasche Tumorprogredienz | 22 | 4,59 | 6 | 3,45 | 12 | 6,94 |
| Große Tumormasse | 21 | 4,38 | 4 | 2,30 | 10 | 5,78 |
| Sonstige Gründe | 90 | 18,79 | 32 | 18,39 | 33 | 19,08 |
| Gesamt | 479 | 100 | 174 | 100 | 173 | 100 |

Zu den Einschlusskriterien zählt die Therapiebedürftigkeit. Es gab mehrere Therapieindikationen zur Auswahl, Mehrfachauswahlen waren möglich. Tabelle 5 zeigt eine genaue Auflistung über die vorgelegenen Indikationen zur Therapie. Die Gruppe „All“ umfasst alle 295 eingeschlossenen Patienten, von denen eine Indikation zur Therapiebedürftigkeit vorhanden ist. Am häufigsten mit 29,65% (M-R: 30,46%; 27,75%) lag eine hämatopoetische Insuffizienz vor, gefolgt von B-Symptomen mit 22,13% (M-R: 25,87%; Obs.: 19,08%). Es bestehen ein Hyperviskositätssyndrom, ein direktes Symptom der IgM-Antikörper, bei 10,23% (M-R: 11,49%; Obs.: 11,56%), lymphombedingte Komplikationen bei 10,23% (M-R: 8,62%; Obs.: 9,83%), eine rasche Tumorprogredienz bei

4,59% (M-R: 3,45%; Obs.: 6,94%) und eine große Tumormasse bei 4,38% (M-R: 2,30%; Obs.: 5,78%). Zudem sind bei 18,79% (M-R: 18,39%; Obs.: 19,08%) sonstige Gründe vorhanden.

Patientencharakteristika für die Gruppen M-R und Observation

Es wurden verschiedene Patientencharakteristika vor Studienbeginn erfasst wie beispielsweise Geschlechterverteilung, Alter, WHO-Grad des Allgemeinbefindens, Ann Arbor-Stadium oder IPSSWM Risikogruppe (siehe Tabelle 7), sowie laborchemische Charakteristika (siehe Tabelle 6), welche vergleichbare Ergebnisse in den beiden Therapiearmen zeigten. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen festgestellt.

Tabelle 6: Laborchemische Patientencharakteristika M-R und Observation

| | M-R (n= 109) | % | Obs. (n= 109) | % | p |
|---|---------------------|----------|----------------------|----------|--------------------|
| IgM-Wert vor Induktionstherapie | n= 108 | | n= 107 | | 0,482 ^b |
| Median [g/l] | 32,70 | | 31,25 | | |
| Perzentile 5-95% | 0,76 – 84,28 | | 1,09 – 79,10 | | |
| IgM-Wert > 70 g/l | 10 | 9,17 | 11 | 10,09 | |
| IgM-Wert [g/l] nach Induktionstherapie | | | n= 107 | | 0,888 ^b |
| Median | 5,30 | | 3,60 | | |
| Perzentile 5-95% | 0,20 – 27,80 | | 0,40 – 24,86 | | |
| β₂-Microglobulin | n= 97 | | n= 90 | | 0,185 ^b |
| Median [mg/l] | 3,30 | | 3,75 | | |
| Perzentile 5-95% | 1,68 – 7,31 | | 1,80 – 7,99 | | |
| β ₂ -M > 3 mg/l | 53 | 54,64 | 56 | 62,22 | |
| Hämoglobin [g/dl] | | | n= 108 | | 0,610 ^b |
| Median | 10,10 | | 9,95 | | |
| Perzentile 5-95% | 6,95 – 14,05 | | 7,19 – 13,26 | | |
| Hb ≤ 11,5 g/dl | 82 | 75,23 | 83 | 76,15 | |
| Albumin [g/dl] | n= 101 | | n= 95 | | 0,373 ^b |
| Median | 3,60 | | 3,70 | | |
| Perzentile 5-95% | 2,40 – 4,40 | | 2,50 – 4,53 | | |
| Albumin < 3,5 g/dl | 38 | 37,62 | 30 | 31,58 | |
| LDH [IU/l] | | | | | 0,888 ^b |
| Median | 167 | | 166 | | |
| Perzentile 5-95% | 99,50 – 298,50 | | 93,50 – 438,50 | | |
| LDH > 250 IU/l | 10 | 9,17 | 17 | 15,60 | |

b: Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 7: Patientencharakteristika M-R und Observation

| | M-R (n= 109) | % | Obs. (n= 109) | % | p |
|--|---------------------|----------|----------------------|----------|--------------------|
| Geschlecht | | | | | 0,656 ^a |
| Weiblich | 30 | 27,52 | 34 | 31,19 | |
| Männlich | 79 | 72,48 | 75 | 68,81 | |
| Alter | | | | | 0,660 ^b |
| Median | 67 | | 65 | | |
| Perzentile 5-95% | 47,50 – 78 | | 47 – 77,50 | | |
| Alter > 65 Jahre | | 56,88 | | 48,62 | |
| Körperoberfläche [m²] | | | | | 0,660 ^b |
| Median | 1,93 | | 1,95 | | |
| Perzentile 5-95% | 1,53 – 2,31 | | 1,56 – 2,31 | | |
| Ann-Arbor-Stadium | | | | | 1,000 ^a |
| III | 1 | 0,92 | 1 | 0,92 | |
| IV | 108 | 99,08 | 108 | 99,08 | |
| IPSSWM | n= 97 | | n= 93 | | 0,505 ^c |
| Niedrig | 19 | 17,43 | 22 | 20,18 | |
| Intermediär | 65 | 59,63 | 54 | 49,54 | |
| Hoch | 13 | 11,93 | 17 | 15,60 | |
| rIPSSWM | n= 92 | | n= 83 | | 0,586 ^c |
| Sehr niedrig | 17 | 18,48 | 17 | 20,48 | |
| Niedrig | 32 | 34,78 | 32 | 38,55 | |
| Intermediär | 28 | 30,43 | 21 | 25,30 | |
| Hoch | 11 | 11,96 | 6 | 7,23 | |
| Sehr hoch | 4 | 4,35 | 7 | 8,43 | |
| WHO | | | | | 0,631 ^c |
| 0 | 53 | 48,62 | 60 | 55,05 | |
| 1 | 51 | 46,79 | 45 | 41,28 | |
| 2 | 5 | 4,59 | 4 | 3,67 | |
| Knochenmarkbefall | 106 | 97,25 | 105 | 96,33 | 1,000 ^a |
| B-Symptome | 43 | 39,45 | 32 | 29,36 | 0,154 ^a |
| Extranodaler Befall | 105 | 96,33 | 102 | 93,58 | 0,538 ^a |
| Großer Tumorbefall | 3 von 108 | 2,78 | 10 von 109 | 9,17 | 0,083 ^a |
| Splenomegalie | 40 von 69 | 57,97 | 43 von 73 | 58,90 | 1,000 ^a |
| Anzahl befallener Lymphknotenregionen | n= 108 | | n= 106 | | 0,382 ^c |
| 0 | 46 | 42,20 | 49 | 44,95 | |
| 1 – 3 | 34 | 31,19 | 25 | 22,94 | |
| 4 – 6 | 19 | 17,43 | 17 | 15,60 | |
| ≥ 7 | 9 | 8,26 | 15 | 13,76 | |
| Dosisreduktion B-R | 38 | 34,86 | 40 | 36,70 | 0,993 ^c |
| SAE | 49 | 44,95 | 41 | 37,61 | 0,614 ^a |
| Zweitneoplasien | 17 | 15,60 | 18 | 16,51 | 1,000 ^a |
| Rezidiv/Progress | 38 | 34,86 | 47 | 43,12 | 0,267 ^a |
| Tod | 24 | 22,02 | 22 | 20,18 | 0,868 ^a |

a: Exakter Test nach Fisher

b: Mann-Whitney-U-Test

c: Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Geschlecht, Alter und Körperoberfläche

Beim Geschlecht zeigt sich mit 154 Männern und 64 Frauen ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten in der gesamten Studie. Die Verteilung auf die beiden Therapiearme (M-R: Männer: 79 = 72,48%, Frauen 30 = 27,52%; Obs.: Männer: 75 = 68,81%, Frauen: 34 = 31,19%) entspricht diesem Verhältnis ebenfalls, sodass in beiden Therapiearmen der Anteil an männlichen Patienten überwiegt.

Das mediane Alter lag bei 66 Jahren (M-R = 67 Jahre, Obs. = 65 Jahre), wobei 52,75% älter als 65 Jahre (M-R = 56,88%, Obs. = 48,62%) waren.

Die Körperoberfläche wurde mittels der Körpergröße und -gewicht nach Mosteller³⁵ bestimmt. Der Median der Körperoberfläche lag bei 1,94 m² (M-R: 1,93 m²; Obs.: 1,95 m²).

Ann-Arbor-Stadium

Die Verteilung des Ann-Arbor-Stadiums ist in beiden Gruppen identisch. 216 Patienten (je Therapiearm: 108 = 99,08%) befanden sich im Ann-Arbor-Stadium IV.

Bei 2 Patienten (je Therapiearm: 1 = 0,92%) kam das Stadium III vor aufgrund einer ausgeprägten Lymphadenopathie ober- und unterhalb des Diaphragmas.

Prognostischer Index

Als prognostischer Index wurde der IPSSWM (2009) für die weiteren Studienuntersuchung verwendet. Insgesamt wurden 41 Patienten (M-R: 19 = 17,43%, Obs.: 22 = 20,18%) der niedrigen, 119 Patienten (M-R: 65 = 59,63%, Obs.: 54 = 49,54%) der intermediären und 30 Patienten (M-R: 13 = 11,93%, Obs.: 17 = 15,6 %) der hohen Risikogruppe zugeordnet. Der Score war für 28 Patienten (M-R: 12 = 11,01%, Obs.: 16 = 14,68%) auf Grund fehlender Laborwerte in der Eingangsuntersuchung wie dem β_2 -M nicht bestimmbar. Insgesamt ergeben sich anhand des IPSSWM zwei in Bezug auf die Rezidiv-Risikoverteilung vergleichbare Therapiearme.

Der überarbeitete prognostische Index rIPSSWM (2019) wurde nachträglich miteinbezogen. Insgesamt wurden 34 Patienten (M-R: 17 = 18,48%; Obs.: 17 = 20,48%) der sehr niedrigen, 64 Patienten (M-R: 32 = 34,48%; Obs.: 32 = 38,55%) der niedrigen, 49 Patienten (M-R: 28 = 30,43%; Obs.: 21 = 25,30%) der intermediären, 17 Patienten (M-R: 11 = 11,96%; Obs.: 6 = 7,23%) der hohen und 11 Patienten (M-R: 4 = 4,35%; Obs.: 7 = 8,43%) der sehr hohen Risikogruppe zugeordnet. Bei 43 Patienten war eine Bestimmung aufgrund fehlender Albumin- oder β_2 -M-Werte nicht möglich.

Performance Status

Der sogenannte Performance Status wurde hier anhand des Allgemeinzustands nach der WHO-Klassifizierung oder auch „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG) genannt, bestimmt. Dieser umfasst 5 Stufen. WHO 0 bedeutet, dass eine normale bis geringfügig verminderte Aktivität, sowie Beschwerdefreiheit besteht. WHO 1 umfasst eine ausgeprägte Verminderung der Aktivität, allerdings ist noch eine selbstständige Versorgung möglich. WHO 2 bedarf eine gelegentlich bis dauerhafte Hilfsbedürftigkeit. WHO 3 erfordert zusätzlich eine überwiegende bis permanente Bettlägerigkeit. WHO 4 beinhaltet einen schwerstkranken Patienten, der vollständig und permanent auf intensive Pflege angewiesen ist. WHO 5 definiert den Tod.

113 Patienten (M-R: 53 = 48,62%, Obs.: 60 = 55,05%) wurden nach WHO 0, 96 Patienten (M-R 51 = 46,79%; Obs.: 45 = 41,28%) nach WHO 1 und 9 Patienten (M-R: 5 = 4,59%; Obs.: 4 = 3,67%) eingestuft.

Knochenmarkbefall

Bei 96,79% (M-R: 106 = 97,25%; Obs.: 105 = 96,33%) existierte ein initialer Knochenmarkbefall. Dies spiegelt das typische Bild des Morbus Waldenström wider.

B-Symptomatik

Zur B-Symptomatik zählt eine ungewollte Gewichtsabnahme > 10% in 6 Monaten, Fieber > 38°C unklarer Ätiologie und Nachtschweiß, welcher einen Wäschewechsel erfordert. Sobald ≥ 1 der Symptome zutrifft, liegt eine B-Symptomatik vor.

Bei 34,41% der Patienten (M-R: 43 = 39,45%; Obs.: 32 = 29,36%) traf dieses zu.

Extranodaler Befall

Ein extranodaler Befall war bei 94,96% der Patienten (M-R: 105 = 96,33%; Obs.: 102 = 93,58%) vorhanden. 191 Patienten (M-R: 98 = 89,91%; Obs.: 93 = 85,32%) wiesen ein betroffenes Organ auf. Bei 15 Patienten (M-R: 6 = 5,50%; Obs.: 9 = 8,26%) waren 2 Organe befallen. Lediglich ein Patient im Therapiearm der Erhaltung besaß 3 infiltrierte Organe.

Große Tumormasse

Bei 13 Patienten (M-R: 3 = 2,78%; Obs.: 10 = 9,17%) bestand eine große Tumormasse, eine sogenannte „bulky disease“. Ein Patient im Therapiearm der Erhaltung war aufgrund unzureichender Lymphknotenbeurteilung nicht auswertbar.

Splenomegalie

Bei 83 Patienten (M-R: 40 = 57,97%; Obs.: 43 = 58,11%) stellte man sonographisch eine Splenomegalie fest. Bei 75 Patienten wurde keine Sonographie des Abdomens durchgeführt und somit war eine Einschätzung der Milzgröße nicht möglich, da man zu besserer Vergleichbarkeit nur Sonographie-Befunde und keine CT-Untersuchung auswertete.

Lymphknotenbefall

95 Patienten (M-R: 46 = 4,20%; Obs.: 49 = 44,95%) wiesen keine der in Abbildung 3 dargestellten Lymphknotenregionen auf. Bei 24 Patienten (M-R: 13; Obs.: 11) war eine Region, bei 20 Patienten (M-R: 12; Obs.: 8) waren 2 Regionen, bei 15 Patienten (M-R: 9; Obs.: 6) waren 3 Regionen, bei 10 Patienten (M-R: 3; Obs.: 7) waren 4 Regionen, bei weiteren 9 Patienten (M-R: 6; Obs.: 3) waren 5 Regionen, bei 17 Patienten (M-R: 10; Obs.: 7) waren 6 Regionen, bei 6 Patienten (M-R: 2; Obs.: 4) waren 7 Regionen, bei 9 Patienten (M-R: 4; Obs.: 5) waren 8 Regionen, bei 7 Patienten (M-R: 1; Obs.: 6) waren 9 Regionen und bei 2 Patienten im Therapiearm der Erhaltung waren 10 Regionen betroffen. Bei 4 Patienten (M-R: 1; Obs.: 3) konnte der Lymphknotenstatus aufgrund unzureichender Diagnostik vor Beginn der Induktionstherapie nicht festgestellt werden.

Abbildung 3: Lymphknotenregionen⁴⁹

| rechts | ja | nein | cm | | cm | ja | nein | links |
|---|--------------------------|--------------------------|----|--|----|--------------------------|--------------------------|--|
| Waldeyer Rachenring | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Cervical supraklavikulär | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Cervical supraklavikulär |
| Mediastinal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Axillär |
| Axillär | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mesenterial Milzhilus Pfortader |
| Paraaortal iliakal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Inguinal femoral |
| Inguinal femoral | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Andere Lokalisation beschreiben: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | |

Immunglobulin M

Der Median für IgM vor Beginn der Induktionstherapie mit B-R lag bei 32,60 g/l (M-R: 32,7 g/l; Obs.: 31,25 g/l) bei einer Spannweite von 0,1-122,5 g/l (Normbereich 0,4-2,3 g/l). Dabei fällt auf, dass auch Patienten mit normwertigen IgM-Werten eingeschlossen wurden, welches einerseits darauf zurückzuführen ist, dass auch LPL's enthalten sind, andererseits gab es Patienten bei denen in der Vergangenheit erhöhte IgM-Werte gemessen wurden, aber aktuell Normwerte vorliegen.

Nach der Induktionstherapie befand sich der Median für IgM bei 3,90 g/l (M-R: 5,3 g/l; Obs.: 3,6 g/l) bei einer Spannweite von 0,1-40,9 g/l. Bei zwei Patienten aus dem Nachbeobachtungsarm wurde nach 8 Zyklen Induktionstherapie kein Immunglobulin M bestimmt.

Tumormarker und prognostische Marker

Als Tumormarker wurde β_2 -M herangezogen. LDH, der Hämoglobin- und Albumin-Wert wurden als prognostische Marker herangezogen. β_2 -M wurde in 189 Fällen (M-R: 98; Obs.: 91) bestimmt. Dabei lag der Median bei 3,50 mg/l (M-R: 3,3 mg/l; Obs.: 3,75 mg/l). Bei 58,29% der Patienten (M-R: 54,64%; Obs.: 62,22%) lag das β_2 -M > 3 mg/l. Der Median der LDH lag bei 166,50 U/l (M-R: 167 U/l; Obs.: 166,50 U/l). Größer als 250 U/l war der LDH-Wert bei 12,39% der Patienten (M-R: 9,17%; Obs.: 15,60%). Der Median des Hämoglobin-Wertes lag bei 10,00 g/dl (M-R: 10,10 g/dl; Obs.: 9,95 g/dl). In 76,04% der Fälle (M-R: 75,23%; Obs.: 76,15%) lag der Hämoglobin-Wert \leq 11,5 g/dl.

Der Median des Albumins lag bei 3,70 g/dl (M-R: 3,60 g/dl; Obs.: 3,70 g/dl). In 34,69% der Fälle (M-R: 37,62%; Obs.: 31,58%) lag der Albumin-Wert < 3,5 g/dl.

Dosisreduktion der Studienmedikation in der Induktion

Bei 78 Patienten (M-R: 38; Obs.: 40) ist eine Reduktion der Studienmedikation während der Induktionstherapie notwendig gewesen. Dabei ist bei 62 Patienten (M-R: 30; Obs.: 32) die Bendamustin-Dosis reduziert worden. Bei jeweils 6 Patienten pro Randomisationsarm ist die Rituximab-Dosis und bei jeweils 2 Patienten pro Randomisationsarm ist die Dosis beider Studienmedikamente reduziert worden.

Progress

Insgesamt ist bei 85 Patienten (M-R: 34,86%; Obs.: 43,12%) ein Progress aufgetreten. 3 Patienten erreichten eine komplette Remission und sind zum Zeitpunkt der Auswertung weiterhin krankheitsfrei. Bei 6 Patienten (M-R: 3; Obs.: 3) kam es zu einer Transformation in ein DLBCL. Bei 4 Patienten (M-R: 2; Obs.: 2) trat dieses primär auf und

wurde als Progress ausgewertet. Bei 2 Patienten, einem je Therapiearm, trat das DLBCL jeweils 10 Monate (Obs.) und 14 Monate (M-R) nach einem bereits bestehenden Progress auf.

Todesursache

Insgesamt sind von den 296 Patienten 79 verstorben (26,69%). Als Todesursache bei den nicht-randomisierten Patienten war bei 13 Patienten Morbus Waldenström, bei 7 Patienten eine Infektion, bei 2 Patienten eine kardiale Erkrankung, bei 2 Patienten eine Encephalopathie, bei einem Patienten das Zweitmalignom, bei einem eine Hirnblutung, bei einem eine Sepsis mit Multiorganversagen und bei einem Lebersversagen ursächlich. Bei 7 Patienten war die Todesursache unbekannt.

Von den 218 randomisierten Patienten sind 46 verstorben (21,10%). Davon sind 4 Patienten während der Erhaltungstherapie (Todesursache: Infektion, Hirnblutung, Sepsis mit Multiorganversagen und unbekannte Ursache) gestorben. In der protokollgemäßen Nachbeobachtungszeit, also in den zwei Jahren aber der Randomisation, sind 13 Patienten gestorben, davon in der Gruppe M-R 5 Patienten (Andere kardiale Ursache: 2, Lebersversagen: 1, unbekannte Ursache: 1) und in der Gruppe Observation 8 Patienten (MW: 3, Infektion: 1, Zweitmalignom: 1, Sepsis mit Multiorganversagen: 1, Amyloidose: 1, unbekannte Ursache: 1). Nach Beendigung der protokollgemäßen Behandlung beispielsweise aufgrund eines Rezidives oder Zweitmalignoms sind 29 Patienten gestorben, davon in der Gruppe M-R 15 Patienten (Zweitmalignom: 6, MW: 3, Vorbestehende nicht-kardiale Erkrankung: 1, Infektion: 3; unbekannte Ursache: 2) und in der Gruppe Observation 14 Patienten (MW: 5, Zweitmalignom: 4, Myokardinfarkt: 1, Ileus:1, Unbekannte Ursache: 3). Tabelle 6 zeigt eine Zusammenfassung der Todesursachen.

Tabelle 8: Todesursachen

| Todesursache | Gesamt (n= 295) | [%] | M-R (n= 109) | [%] | Obs. (n= 109) | [%] |
|---|---------------------------|------------|------------------------|------------|-------------------------|------------|
| Morbus Waldenström | 24 | 30,38 | 3 | 12,50 | 8 | 36,36 |
| Zweitmalignom | 12 | 15,19 | 6 | 25,00 | 5 | 22,73 |
| Infektion | 10 | 12,66 | 4 | 16,67 | 1 | 4,55 |
| Myokardinfarkt | 1 | 1,27 | - | | 1 | 4,55 |
| Andere kardiale Ursache | 4 | 5,06 | 2 | 8,33 | - | |
| Vorbestehende nicht-kardiale Erkrankung | 1 | 1,27 | 1 | 4,17 | - | |
| Andere Ursache | 17 | 21,52 | 6 | 25,00 | 5 | 22,73 |
| Unbekannte Ursache | 10 | 12,66 | 2 | 8,33 | 2 | 9,09 |
| Gesamt | 79 | 100 | 24 | 100 | 22 | 100 |

3.2 Remissionsrate

Der Remissionsstatus wurde in der Regel nach abgeschlossener Induktionstherapie bestimmt. Bei vorzeitigem Ausscheiden wurde ebenfalls der Remissionsstatus bestimmt, wenn mindestens 3 Zyklen der Induktionstherapie verabreicht wurden und eine ausreichende Dokumentation vorhanden war. Wenn bereits ein bis zwei Zyklen nach dem 8. Zyklus der Induktionstherapie ein Progress oder eine Transformation festgestellt wurde, wurde der Remissionsstatus nachträglich geändert und als Progress („PRO“) bewertet. Mit „e.d.“ („early death“) beurteilte man Patienten, die vor dem Abschluss der Induktionstherapie verstorben sind. Diese Gruppe umfasst 6 Patienten. Alle Patienten, die nicht den anderen genannten Kategorien zugeordnet werden konnten, wurden als „n.b.“ („nicht beurteilbar“) eingeordnet. Hierunter fallen 28 Patienten. Zu dieser Gruppe gehören unter anderen 5 Patienten, bei denen eine andere Histologie vorlag.

Die ORR setzt sich aus CR, VGPR, PR und MR zusammen. Von den 296 Patienten war bei 262 Patienten eine Beurteilung möglich. Es konnte insgesamt eine ORR von 94,66% erreicht werden. Die „Major response rate“ („MRR“) setzt sich aus CR, VGPR und PR zusammen. Die MRR lag insgesamt bei 90,08%.

Die beiden Randomisationsarme wiesen beide eine ORR von 99,08% auf. Die MRR lag für M-R bei 95,41% und für die Gruppe Observation (Obs.) bei 97,25%. Die Ansprechraten in den beiden Randomisationsarmen sind wesentlich höher, da nur Patienten mit einer MR oder besser randomisiert wurden. 3 Patienten (M-R: 2 = 1,83%; Obs.: 1 = 0,92%) erzielten eine CR. 76 Patienten (M-R: 35 = 32,11%; Obs.: 41 = 37,61%) wurden mit VGPR und 131 Patienten (M-R: 67 = 61,47%; Obs.: 64 = 58,72%) mit PR bewertet. 6 Patienten (M-R: 4 = 3,67%; Obs.: 2 = 1,83%) erreichten eine MR. 2 Patienten, einer je Therapiearm, wurden als Progress eingeordnet. Laut Studienprotokoll sollten nur Patienten randomisiert werden, die mindestens eine MR erreicht hatten. Dieses ergab sich jedoch, da die beiden Patienten umgehend nach der Randomisation einen Progress erlitten und die Remissionsbeurteilung nachträglich geändert wurde.

Die Kategorien VGPR und MR wurden erst zur Auswertung nachträglich hinzugefügt. Daraus ergab sich, dass 4 Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisation als SD eingestuft wurden, später als MR bewertet wurden und randomisiert hätten werden können.

Detaillierte Angaben zu den Remissionsergebnissen finden sich in Tabelle 9 wieder.

Tabelle 9: Remissionsbeurteilung nach der Induktionstherapie

| | Gesamt | | M-R | | Observation | |
|-------------|---------------|-------|------------|-------|--------------------|-------|
| | n=262 | % | n=109 | % | n=109 | % |
| ORR | 248 | 94,66 | 108 | 99,08 | 108 | 99,08 |
| MRR | 236 | 90,08 | 104 | 95,41 | 106 | 97,25 |
| CR | 3 | 1,15 | 2 | 1,83 | 1 | 0,92 |
| VGPR | 81 | 30,92 | 35 | 32,11 | 41 | 37,61 |
| PR | 152 | 58,02 | 67 | 61,47 | 64 | 58,72 |
| MR | 12 | 4,58 | 4 | 3,67 | 2 | 1,83 |
| SD | 3 | 1,15 | - | - | - | - |
| PRO | 11 | 4,20 | 1 | 0,92 | 1 | 0,92 |
| e.d. | 6 | 2,29 | - | - | - | - |

Remissionsergebnisse und prognostischer Index IPSSWM

Von den 262 evaluierbaren Patienten war bei 229 Patienten eine Bestimmung des IPSSWM möglich. Davon gehörten 45 Patienten zur Niedrig-, 146 Patienten zur Intermediär- und 39 Patienten zur Hoch-Risiko-Gruppe. Die Gesamtansprechrate ORR nimmt mit zunehmender IPSSWM-Risiko-Gruppe ab (Niedrig-Risiko-Gruppe 98%, Intermediär-Risiko-Gruppe 95%, Hoch-Risiko-Gruppe 87%). Eine genaue Aufteilung findet sich in Tabelle 10 wieder.

Für die einzelnen Untergruppen der Remission lassen sich aufgrund der teilweisen geringen Patientenzahlen keine fundierten Aussagen treffen, sondern lediglich Tendenzen ableiten. Dazu gehört, dass Patienten, die zu Beginn einen niedrigen IPSSWM erreichten, vergleichsweise eine bessere Remission erzielten als Patienten, die einen höheren IPSSWM erlangten. Dieses spiegelt sich auch in der MRR wider, welche mit zunehmender Risikokategorie sinkt (Niedrig-Risiko-Gruppe 93%, Intermediär-Risiko-Gruppe 90%, Hoch-Risiko-Gruppe 82%). Dieser Trend ergibt sich jedoch nicht für jede Remissionskategorie, beispielsweise für VGPR (Niedrig-Risiko-Gruppe 22%, Intermediär-Risiko-Gruppe 36%) oder PR (Niedrig-Risiko-Gruppe 69%, Intermediär-Risiko-Gruppe 53%).

Tabelle 10: Remission IPSSWM (2009)

| | Niedrig-Risiko-Gruppe | | Intermediär-Risiko-Gruppe | | Hoch-Risiko-Gruppe | |
|-------------|------------------------------|-------|----------------------------------|-------|---------------------------|-------|
| | n=45 | % | n=146 | % | n=39 | % |
| ORR | 44 | 97,78 | 138 | 94,52 | 34 | 87,18 |
| MRR | 42 | 93,33 | 131 | 89,73 | 32 | 82,05 |
| CR | 1 | 2,22 | 1 | 0,68 | 0 | - |
| VGPR | 10 | 22,22 | 53 | 36,30 | 6 | 15,38 |
| PR | 31 | 68,89 | 77 | 52,74 | 26 | 66,67 |
| MR | 2 | 4,44 | 7 | 4,79 | 2 | 5,13 |
| SD | 0 | - | 2 | 1,37 | 1 | 2,56 |
| PRO | 1 | 2,22 | 4 | 2,74 | 3 | 7,69 |
| e.d. | 0 | - | 2 | 1,37 | 1 | 2,56 |

Beim Vergleich zwischen Remissionsergebnis und IPSSWM unter Berücksichtigung der beiden Vergleichsarmen ergibt sich eine ähnliche Verteilung (siehe Tabelle 11). Auch hier sind einzelne Untergruppen nur gering vertreten, insbesondere die Hoch-Risiko-Gruppe, sodass die Aussagekraft eingeschränkt ist.

Tabelle 11: Remission IPSSWM in beiden Vergleichsarmen

| | Niedrig-Risiko-Gruppe (n=41) | | Intermediär-Risiko-Gruppe (n=119) | | Hoch-Risiko-Gruppe (n=30) | |
|----------------|-------------------------------------|---------------------|--|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| | M-R n=19 | Obs n=22 | M-R n=65 | Obs n=54 | M-R n=13 | Obs n=17 |
| MRR [%] | 100 | 95,45 | 93,85 | 98,15 | 92,31 | 94,12 |
| CR | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| VGPR | 4 | 6 | 24 | 25 | 2 | 3 |
| PR | 15 | 14 | 36 | 28 | 10 | 13 |
| MR | 0 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| PRO | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |

3.3 Ergebnisse im Hinblick auf die Therapie

3.3.1 Dauer des Therapieerfolgs

Dieser Abschnitt stellt die Dauer des Therapieerfolgs in Hinblick auf das progressionsfreie, das ereignisfreie, das gesamte Überleben und die Zeit bis zur nächsten Therapie mit Hilfe der Kaplan-Meier-Graphen dar. In den folgenden Kaplan-Meier-Graphen wird auf der X-Achse die Zeit in Tagen und auf der Y-Achse die jeweilige Überlebenswahrscheinlichkeit kumulativ angegeben. Patienten wurden zensiert, wenn bis zum Ende der vorhandenen Daten über die Beobachtungszeit kein Ereignis eingetroffen ist. Hierfür bestehen unterschiedliche Gründe wie beispielsweise kürzere Nachbeobachtungszeit aufgrund späterem Rekrutierungszeitpunkt oder „Lost-for-follow-up“.

Als weitere Vergleichsgruppe ist hier die Gruppe „B-R gesamt“ (n=178) angegeben. Diese umfasst alle Patienten, bei denen eine Induktionstherapie mit B-R begonnen wurde, also mindestens ein Zyklus verabreicht wurde, die eindeutige Histologie MW vorliegt und keine 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt wurde.

Follow-Up-Zeit

Die mediane Follow-Up-Zeit beträgt für „B-R gesamt“ 81,7 Monate (95%-KI: 72,7-90,8 Monate), für M-R 84,4 Monate (95%-KI: 77,2-91,6 Monate) und für Observation 85,9 Monate (95%-KI: 78,4-93,3 Monate).

Progressionsfreies Überleben

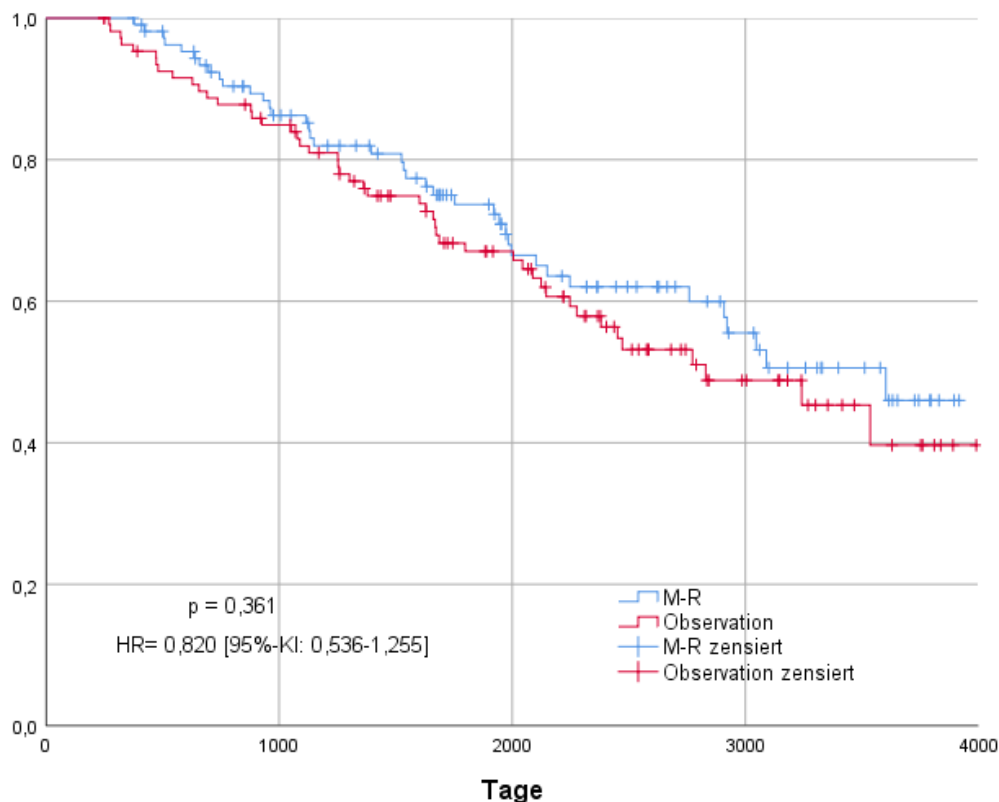
Die Kaplan-Meier-Grafik (Abbildung 4) zeigt zwei annähernd gleichförmig verlaufende Kurven. Bis zu einem dem Zeitpunkt von etwa 6 Monaten verlaufen die Kurven gleich, da bis zu diesem Zeitpunkt die erfolgreiche Induktionstherapie stattfand.

Das mediane PFS im Therapiearm M-R liegt bei 120,10 Monaten. Das 95%-KI kann noch nicht angegeben werden. Das mediane PFS im Therapiearm Observation liegt bei 94,33 Monaten (95%-KI: 68,09-120,58 Monate). Somit ist das mediane PFS für M-R 25,77 Monate länger. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant ($p=0,361$, Log-Rank-Test).

Die Hazard-Ratio mittels Cox-Regression zeigt ein 0,82-fach geringeres Risiko für das Ereignis PFS für die Gruppe M-R im Vergleich zu Observation. Allerdings umfasst das 95%-KI die „1“ (95%-KI: 0,536-1,255) und ist somit nicht aussagekräftig.

Nach 5 Jahren liegt das PFS in der Gruppe M-R bei 73,50% und in der Gruppe Observation bei 67,00%. Nach 10 Jahren liegt das PFS in der Gruppe M-R bei 46,00% und in der Gruppe Observation bei 39,70%.

Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben



Bei einer Unterteilung in Patienten unter 65 und darüber fällt ein interessanter Trend auf.

Die Kaplan-Meier-Grafik zum PFS für das Alter ≥ 65 Jahre (Abbildung 5) zeigt zwei gleichförmig verlaufende Kurven mit einer Überlegenheit für M-R. Das mediane PFS in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre liegt für M-R bei 120,10 Monaten und für die Observation bei 75,90 Monaten (95%-KI:50,24-101,56 Monate). Das 95%-KI für das mediane PFS bei M-R kann noch nicht angegeben werden. In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre ergibt sich für das PFS mit M-R ein statistisch signifikant höheres progressionsfreies Überleben von 44,2 Monaten ($p=0,040$).

In der Altersgruppe unter 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,424$). Die Kaplan-Meier-Grafik (Abbildung 6) zeigt zwei gleichförmig verlaufende Kurven, welche sich mehrfach tangieren. Die Kurve der Gruppe Observation liegt oberhalb von der Gruppe M-R. Das mediane PFS in der Altersgruppe < 65 Jahre liegt für M-R bei 103,00 Monaten und für die Observation bei 108,03 Monaten. Das 95%-KI wurde noch nicht erreicht. Es ergibt sich ein 5,03 Monate längeres PFS für die Gruppe Observation.

Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben ≥ 65 Jahre

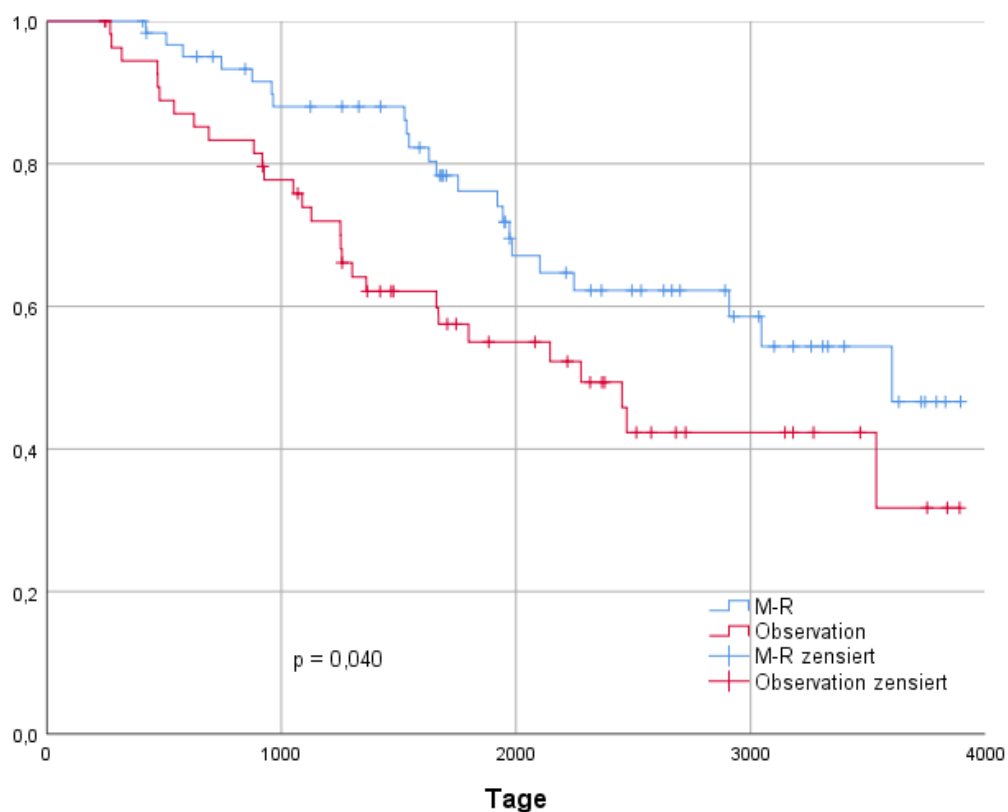
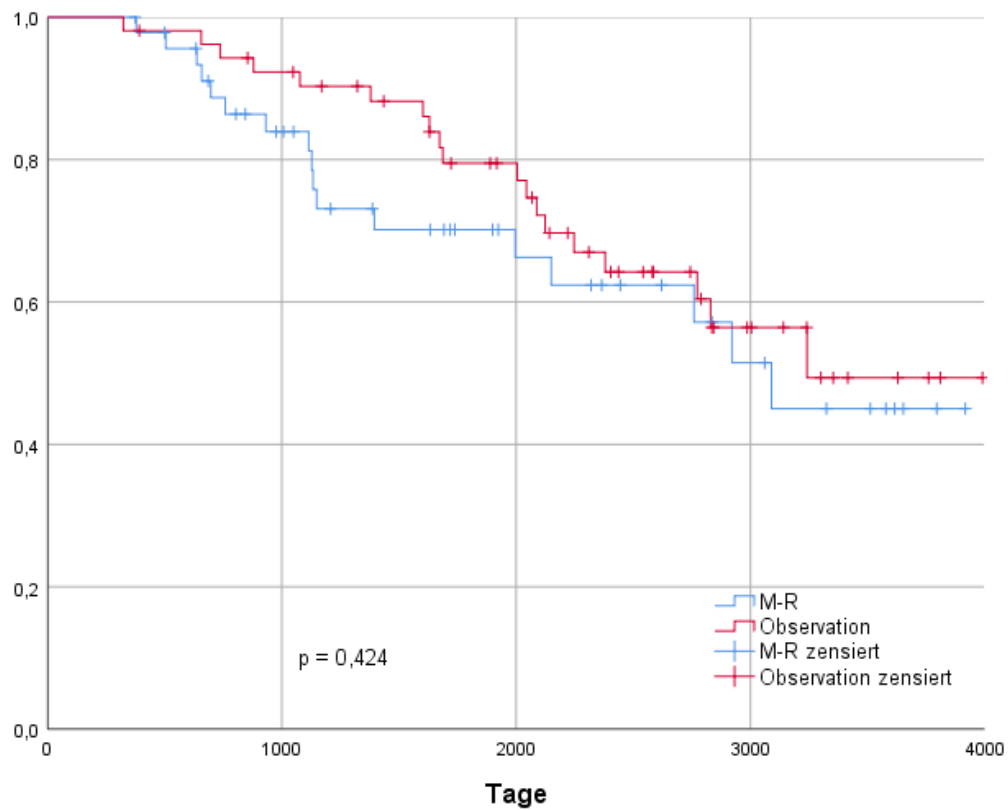
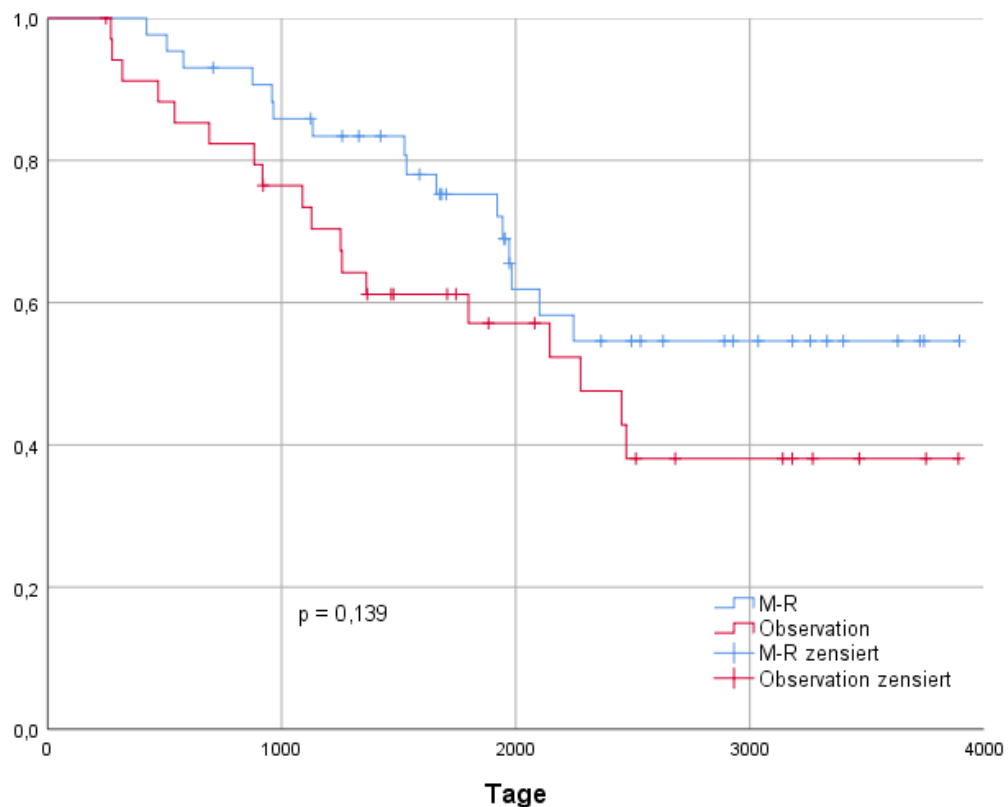


Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben < 65 Jahre



Die statistisch signifikante Überlegenheit für das PFS für die Gruppe M-R bestätigt sich mit steigendem Alter nicht. Hier beispielhaft dargestellt für das Alter ≥ 70 Jahre. Die Kaplan-Meier-Grafik (Abbildung 6) zeigt zwei Kurven mit ähnlichem Verlauf. Die Kurve M-R verläuft oberhalb ($p= 0,139$, Log-Rank-Test). Das mediane PFS wurde für M-R noch nicht erreicht. In der Gruppe Observation liegt es bei 75,9 Monaten (95%-KI: 47,24-104,56 Monaten).

Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben für das Alter ≥ 70 Jahre

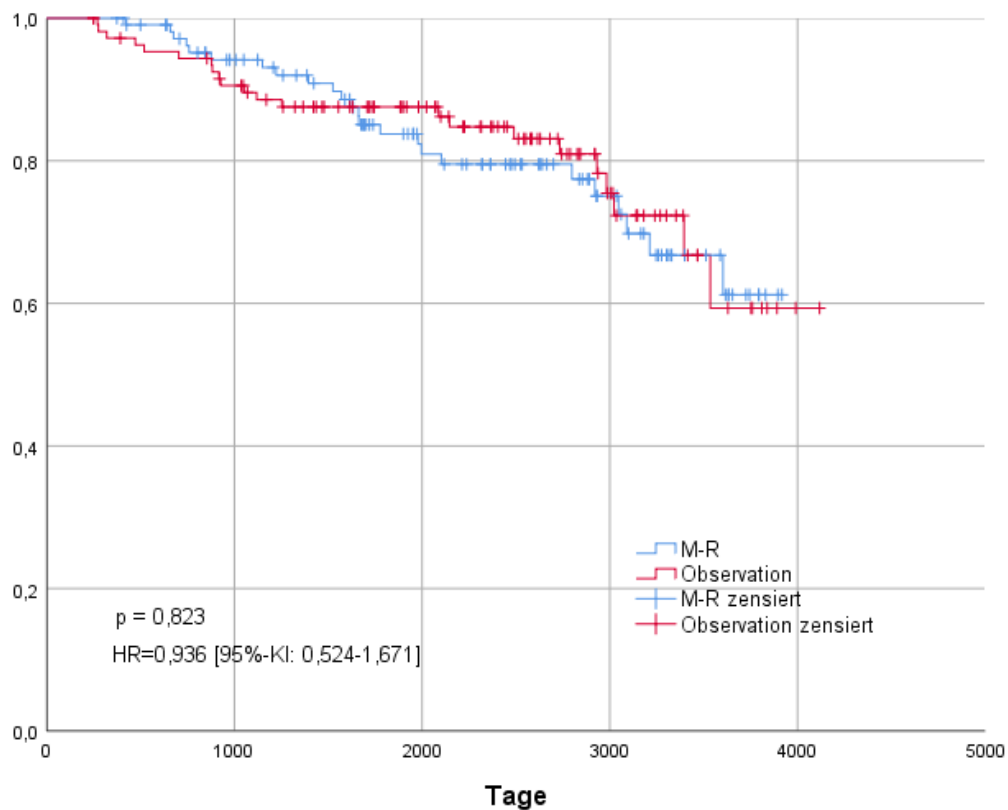


Gesamtüberleben

Das mediane OS wurde in beiden Therapiearmen noch nicht erreicht. Nach 5 Jahren leben in der Gruppe M-R 83,80 % und Gruppe Observation 87,60 %. Nach 10 Jahren leben in der Gruppe M-R 61,50 % und Gruppe Observation 59,30 %. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant ($p=0,823$; Log-Rank-Test). Der Log-Rank-Test ist an dieser Stelle nicht zu verwenden, da die bei beiden Kurven sich mehrfach überschneiden. Zu Beginn liegt die Kurve M-R oberhalb, ab etwa 1600 Tagen liegt die Kurve Observation oberhalb und kurz vor Ende der Beobachtungszeit bei etwa 3500 Tagen liegt die Gruppe M-R wieder oberhalb.

Die Hazard-Ratio mittels Cox-Regression zeigt ein 0,936-fach niedrigeres Risiko für das Ereignis Tod für die Gruppe M-R im Vergleich zur Gruppe Observation. Allerdings ist diese nicht aussagekräftig, da das 95%-KI die „1“ umfasst (95%-KI: 0,524.1,671).

Abbildung 8: Gesamtüberleben



Auch beim Gesamtüberleben wurde der Faktor Alter berücksichtigt. Es ergeben sich hierbei keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigt die Kaplan-Meier-Grafik (Abbildung 9) zwei Kurven mit ähnlichem Verlauf. Es zeigt sich ein relatives Plateau zwischen der Zeit von 1000-3000 Tagen, danach kommt es zum weiteren Abfall. Die Kurve M-R liegt oberhalb. Der Median für M-R noch nicht erreicht. Für Observation liegt das mediane OS bei 117,83 Monaten (95%-KI: 95,47-140,19 Monate) ($p=0,207$, Log-Rank-Test).

Abbildung 9: Gesamtüberleben Altersgruppe ≥ 65 Jahre

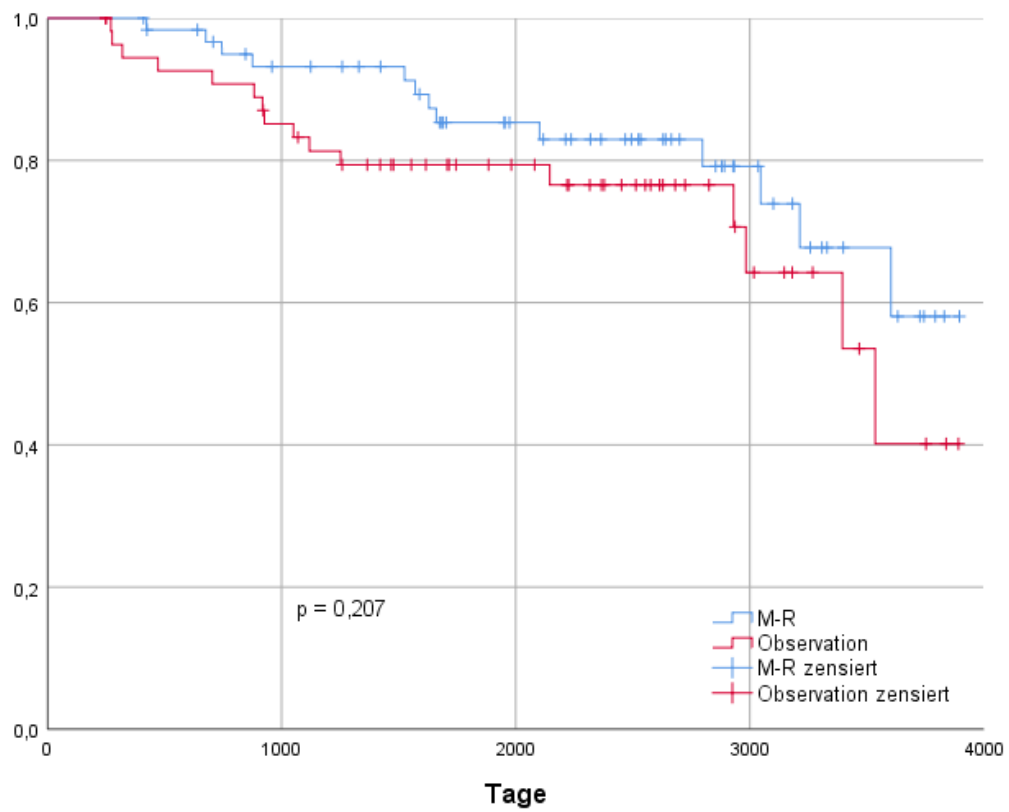
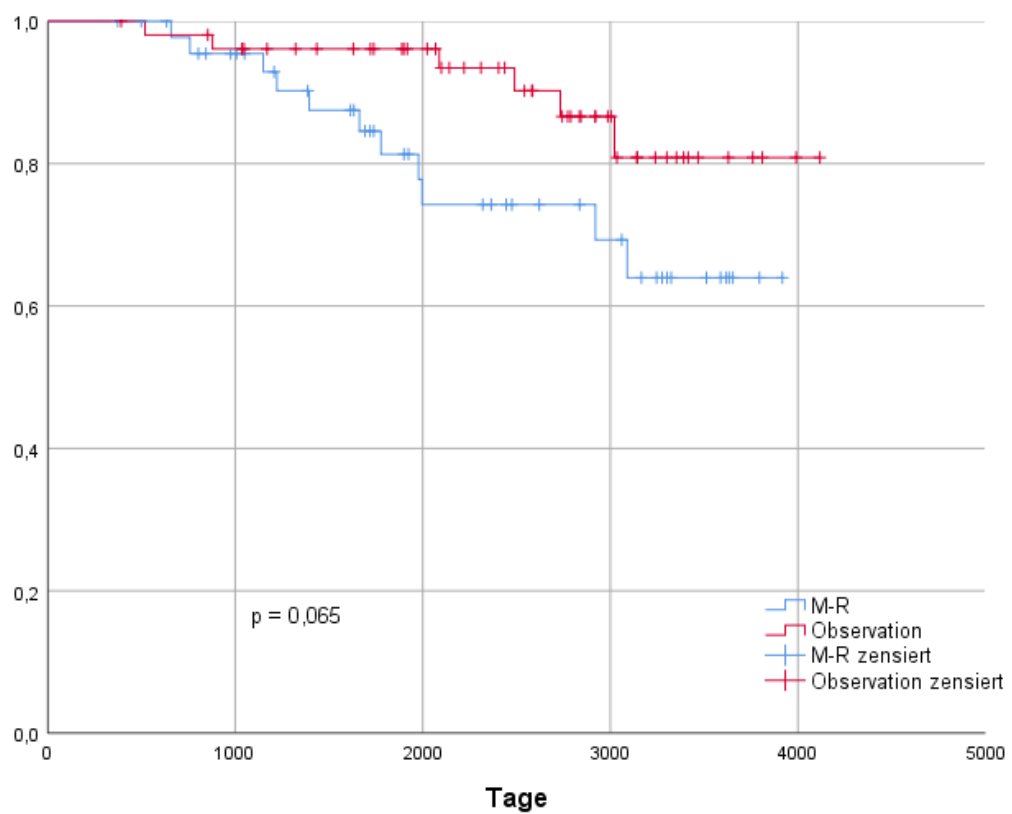


Abbildung 10: Gesamtüberleben in der Altersgruppe < 65 Jahre

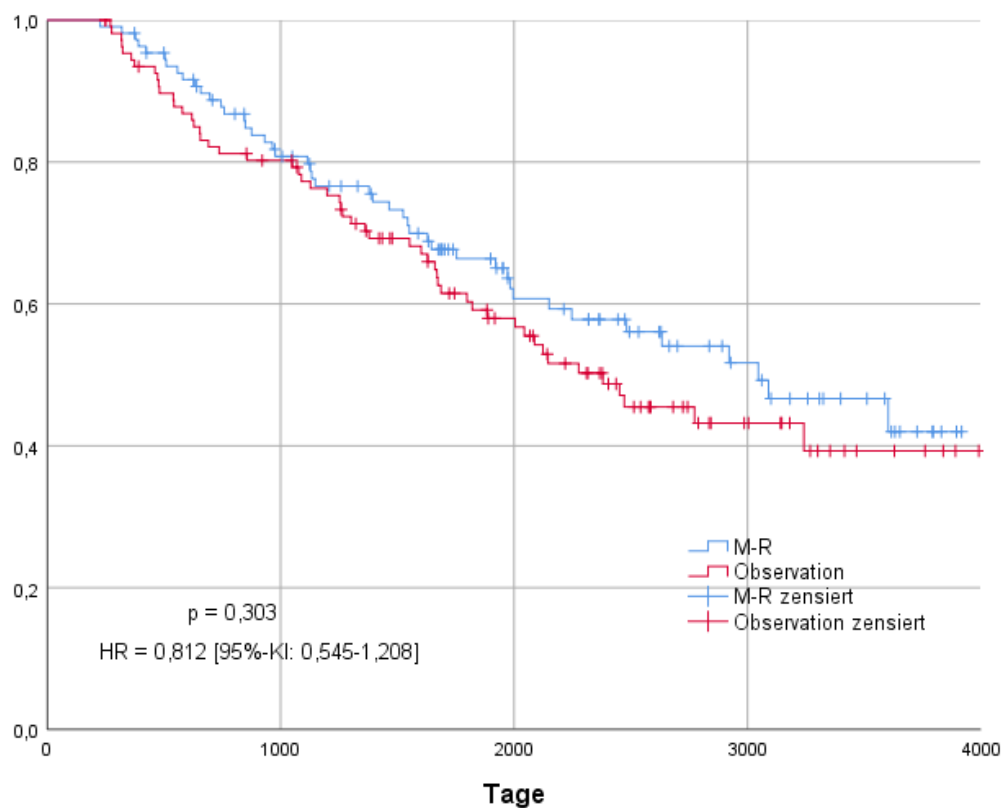


In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt die Kaplan-Meier-Grafik (Abbildung 10) zwei Kurven. Bei etwa 600 Tagen liegt die Kurve M-R kurzzeitig oberhalb. Ab 1000 Tagen liegt die Kurve Observation eindeutig oberhalb mit zunehmendem Abstand zur Unteren Kurve M-R im Verlauf der Beobachtungszeit. Der Median wurde für beide Gruppen noch nicht erreicht ($p=0,065$, Log-Rank-Test).

Nach 5 Jahren liegt das OS für M-R bei 81,3% und für die Beobachtungsgruppe bei 96,1%. Nach 10 Jahren liegt das OS für M-R bei 64,0% und für die Beobachtungsgruppe bei 80,8%.

Ereignisfreies Überleben

Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben

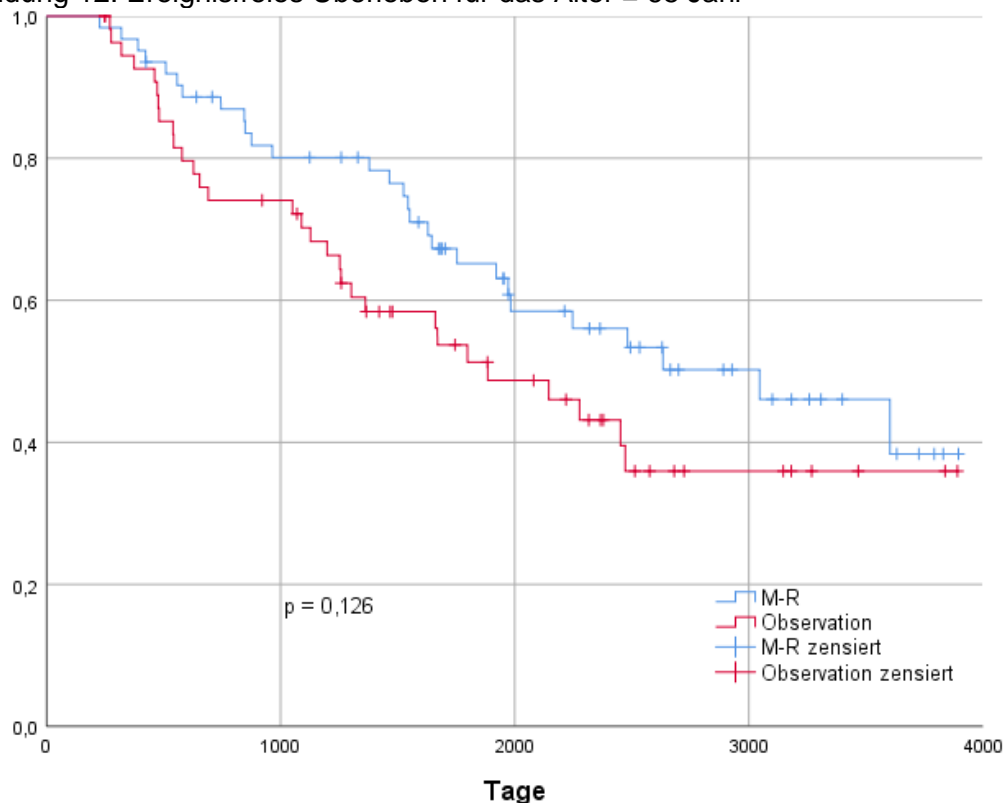


Das mediane EFS im Therapiearm M-R liegt bei 101,53 Monaten (95%-KI: 70,01-133,05 Monate). Das mediane EFS im Therapiearm Observation liegt bei 79,33 Monaten (95%-KI: 58,81-99,86 Monate). Somit ist das mediane EFS für die Erhaltungstherapie 22,2 Monate länger. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant ($p=0,303$, Log-Rank-Test).

Die Hazard-Ratio mittels Cox-Regression ergibt ein 0,812-fach niedrigeres Risiko für das Ereignis einer Zweitneoplasie, Progress oder Tod für die Gruppe M-R im Vergleich zur Gruppe Observation.

In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigt die Kaplan-Meier-Grafik (Abbildung 12) zwei Kurven, welche sich zu Beginn und zum Ende der Beobachtungszeit annähern. Die Kurve M-R liegt oberhalb. Es wurde kein statistisch signifikanter Vorteil festgestellt ($p= 0,126$, Log-Rank-Test). Das mediane EFS für M-R liegt bei 101,53 Monaten (95%-KI: 62,28-140,78 Monate) und für Observation bei 62,83 Monaten (95%-KI: 40,39-85,27 Monate). Somit weist M-R ein 38,7 Monate längeres medianes EFS auf.

Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben für das Alter ≥ 65 Jahr

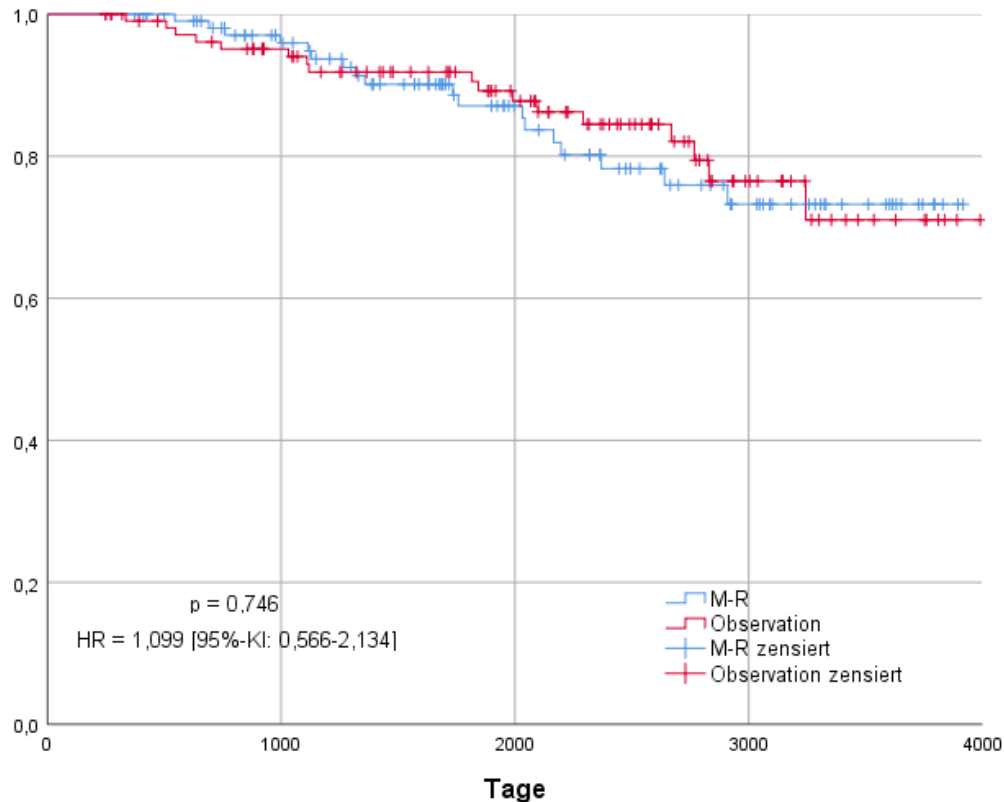


Zeit bis zur nächsten Therapie

Die Kaplan-Meier-Grafik zur TTNT (Abbildung 13) zeigt zwei mehrfachüberschneidende Kurven. Bis etwa Tag 1300 liegt die Kurve M-R oberhalb. In der Zeit bis etwa Tag 3200 die Kurve Observation oberhalb. In der folgenden Beobachtungszeit ist die Kurve M-R überlegen. Die mediane TTNT für beide Therapiearme wurde noch nicht erreicht. Nach 5 Jahren haben in der Gruppe M-R 12,3% und in der Gruppe Observation 9,5% eine neue Therapie erhalten. Nach 10 Jahren haben in der Gruppe M-R 26,8% und in der Gruppe Observation 29,00% eine neue Therapie erhalten. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant ($p=0,781$, Log-Rank-Test). Der Log-Rank-Test ist hier aufgrund der Kurvenüberschneidungen nicht aussagekräftig.

Die Cox-Regression ist ebenfalls nicht aussagekräftig, da die Ereignisse nicht über die gesamte Zeit konstant sind.

Abbildung 13: Zeit bis zur nächsten Therapie



Remissionsdauer

Die Kaplan-Meier-Grafik (Abbildung 14) zeigt zwei linear abfallenden teilweise überschneidende Kurven bis etwa Tag 1000. Danach liegt die Kurve M-R zunehmend oberhalb der Kurve Observation. Die mediane RD wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Nach 5 Jahren liegt die RD in der Gruppe M-R bei 78,30 % und Gruppe Observation bei 73,20 %. Nach 10 Jahren haben in der Gruppe M-R 69,50% keinen Progress oder Tod durch MW erlitten, in der Gruppe Observation sind es 52,80%.

Die Hazard-Ratio mittels Cox-Regression ergibt ein 1,545-fach höhere RD für die Gruppe M-R im Vergleich zur Gruppe Observation. Das Ergebnis ist nicht aussagekräftig, da das 95%-KI die „1“ umfasst (95%-KI: 0,903-2,642).

Abbildung 14: Remissionsdauer

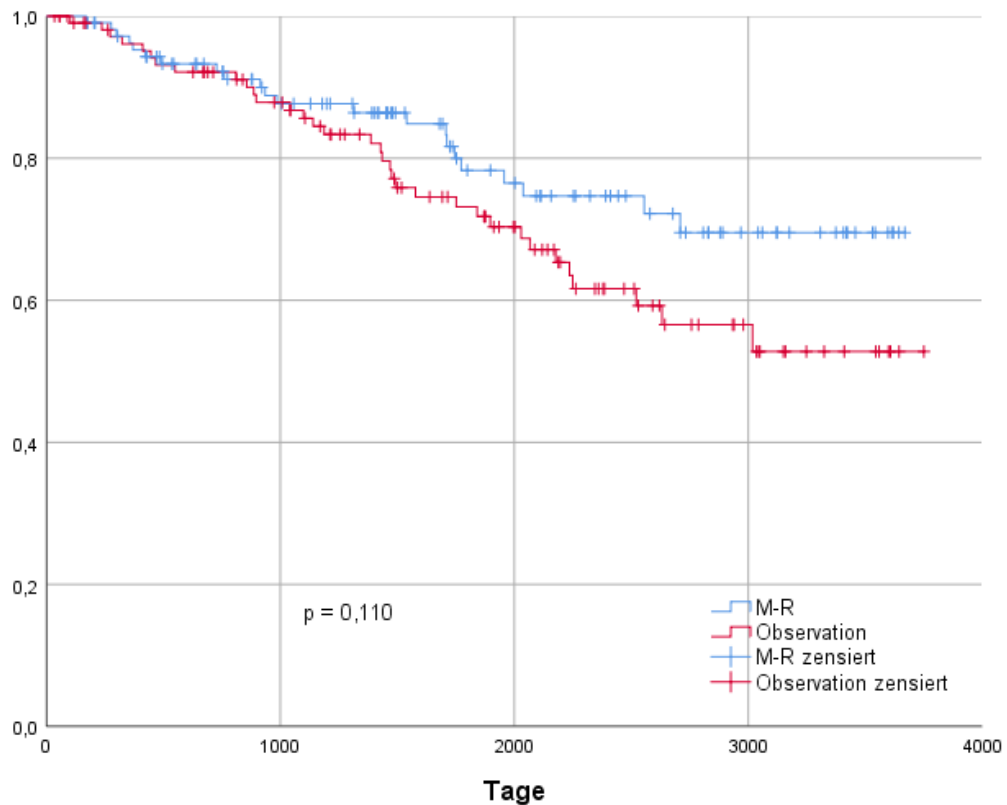


Tabelle 12 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse zur Dauer des Therapieerfolges.

Tabelle 12: Ereigniszusammenfassung

| | M-R* | Observation* | P Log-Rank | HR [95%-KI] |
|-------------|-------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| PFS | 120,10 | 94,33 | 0,361 | 0,820 [0,536-1,255] |
| OS | n.y.r. | n.y.r. | 0,823 | 0,936 [0,524-1,671] |
| EFS | 101,53 | 79,33 | 0,303 | 0,812 [0,545-1,208] |
| TTNT | n.y.r. | n.y.r. | 0,746 | 0,910 [0,469-1,767] |
| RD | n.y.r | n.y.r | 0,110 | 1,545 [0,903-2,642] |

*Median in Monaten

Weiterführende Untersuchungen zum Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben habe ich für die Patientengruppe, welche früh einen Progress erlitt, genauer untersucht unabhängig von ihrem Therapiestatus. Zum einen habe ich das OS für die Patientengruppen, die innerhalb von 12, 24 oder 36 Monaten einen Progress erlitt, verglichen. Sowie das OS für die Patientengruppe, welche eine zweite Therapie erhalten hat.

Die Patientengruppe TTP < 12 Monate („Time to Progress“) umfasst 26 Patienten. Beim Vergleich des PFS für TTP über und unter 12 Monaten (Abbildung 15), ergibt sich nach unserer Definition natürlich, dass alle Patienten der Gruppe

TTP < 12 Monate einen Progress erlitten haben ($p < 0,001$). Bei der Untersuchung des OS ergibt sich für TTP < 12 Monate ein signifikant niedrigeres OS ($p < 0,001$) (Abbildung 16). Das mediane OS für TTP < 12 Monate liegt bei 11,43 Monaten (95%-KI: 6,23-16,64 Monate). In der Gruppe TTP > 12 Monate wurde das mediane OS noch nicht erreicht.

Die Hazard-Ratio mittels Cox-Regression gibt ein 15,892-fach höheres Risiko (95%-KI: 9,507-26,563) für den Tod für die Gruppe TTP < 12 Monate im Vergleich zur Gruppe TTP > 12 Monate.

Abbildung 15: PFS für TTP < 12 Monate

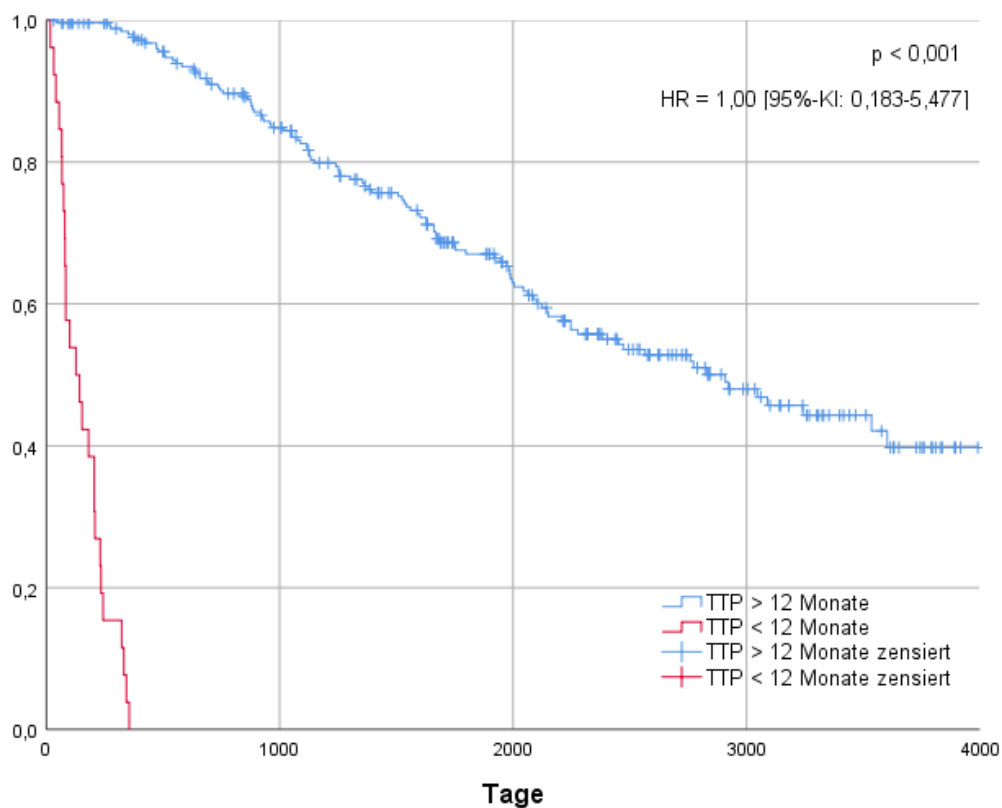
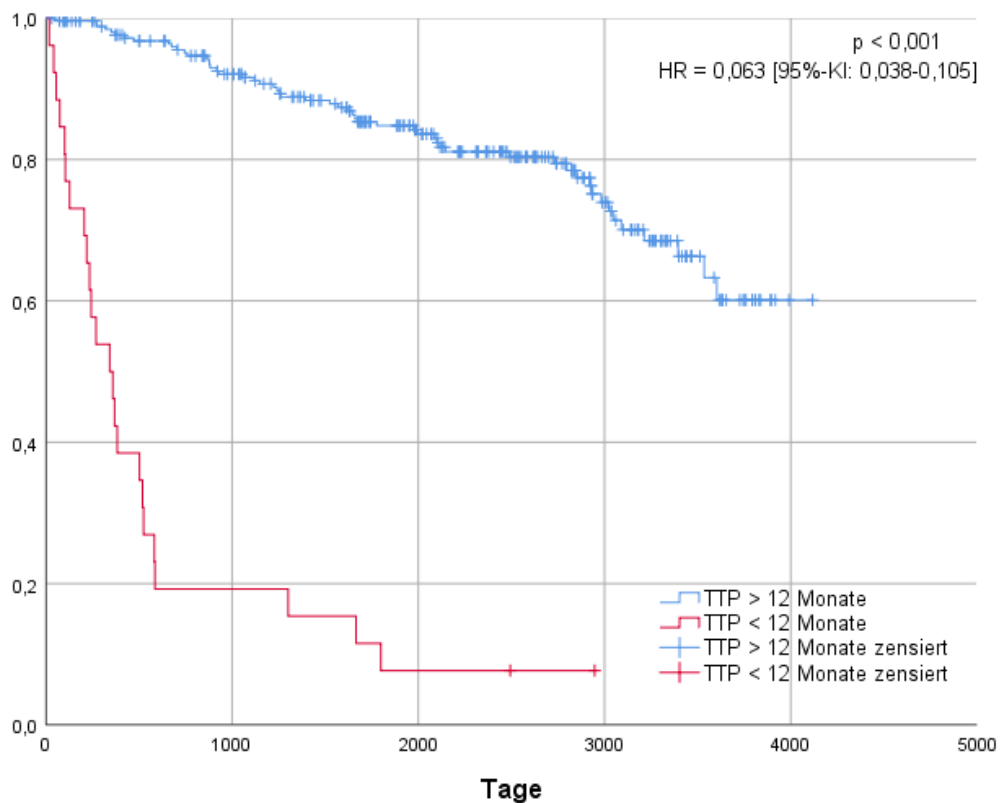


Abbildung 16: OS für TTP < 12 Monate



Ähnliche Ergebnisse ergeben sich für den Zeitraum von 24 Monaten sowie 36 Monaten.

Bei 40 Patienten lag innerhalb von 24 Monaten uns bei 53 Patienten innerhalb von 36 Monaten ein Progress vor. Für das PFS für die Gruppen TTP < 24 Monaten und < 36 Monaten ergibt sich ein identischer Verlauf wie für den Vergleich bei 12 Monaten (Abbildung 15, 17 und 19). Beim Vergleich der beiden Gruppe für das OS zeigt sich ein signifikant niedrigeres Überleben für die Gruppe TTP < 24 Monate und TTP < 36 Monate ($p < 0,001$) (Abbildung 18 und 20).

Das mediane OS für TTP < 24 Monate liegt bei 19,43 Monaten (95%-KI: 12,25-26,61 Monate). Das mediane OS für TTP > 24 Monate wurde noch nicht erreicht.

Die Hazard-Ratio mittels Cox-Regression gibt ein 8,939-fach höheres Risiko (95%-KI: 5,620-14,219) für den Tod für die Gruppe TTP < 24 Monate im Vergleich zur Gruppe TTP > 24 Monate.

Das mediane OS für TTP < 36 Monaten liegt bei 28,77 Monaten (95%-KI: 10,73-46,80 Monate). Das mediane OS für TTP > 36 Monaten wurde noch nicht erreicht.

Die Hazard-Ratio mittels Cox-Regression gibt ein 7,365-fach höheres Risiko (95%-KI: 4,672-11,608) für den Tod für die Gruppe TTP < 36 Monate im Vergleich zur Gruppe TTP > 36 Monate.

Abbildung 17: PFS für TTP < 24 Monate

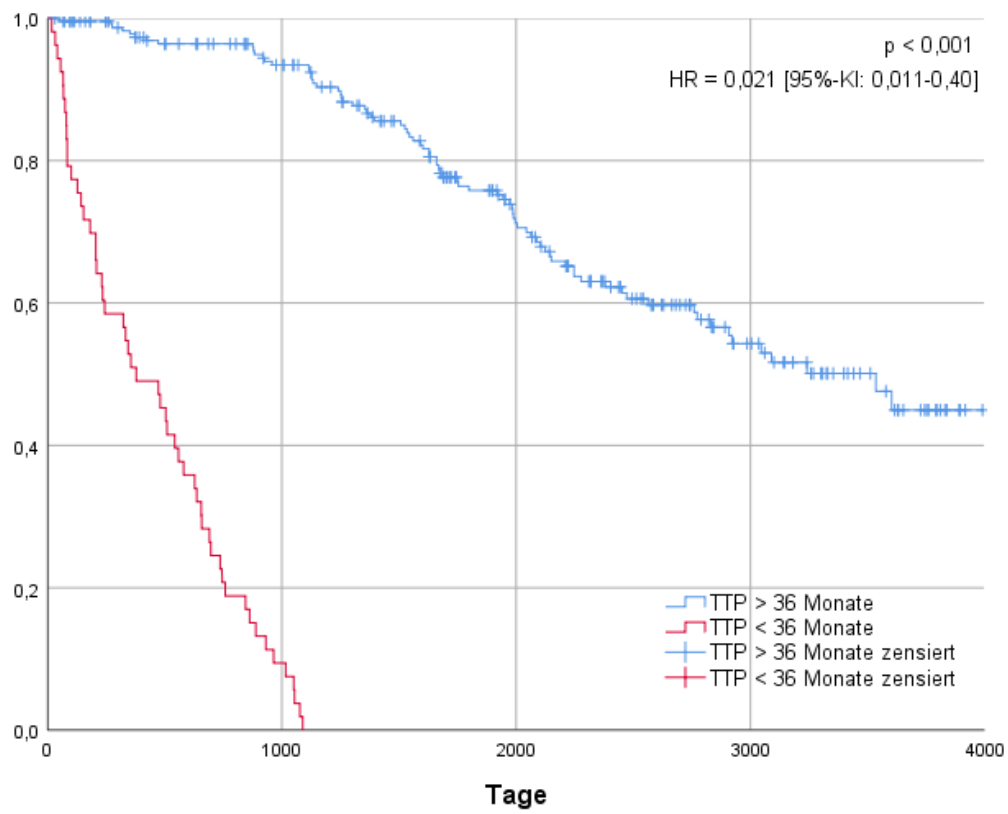


Abbildung 18: OS für TTP < 24 Monate

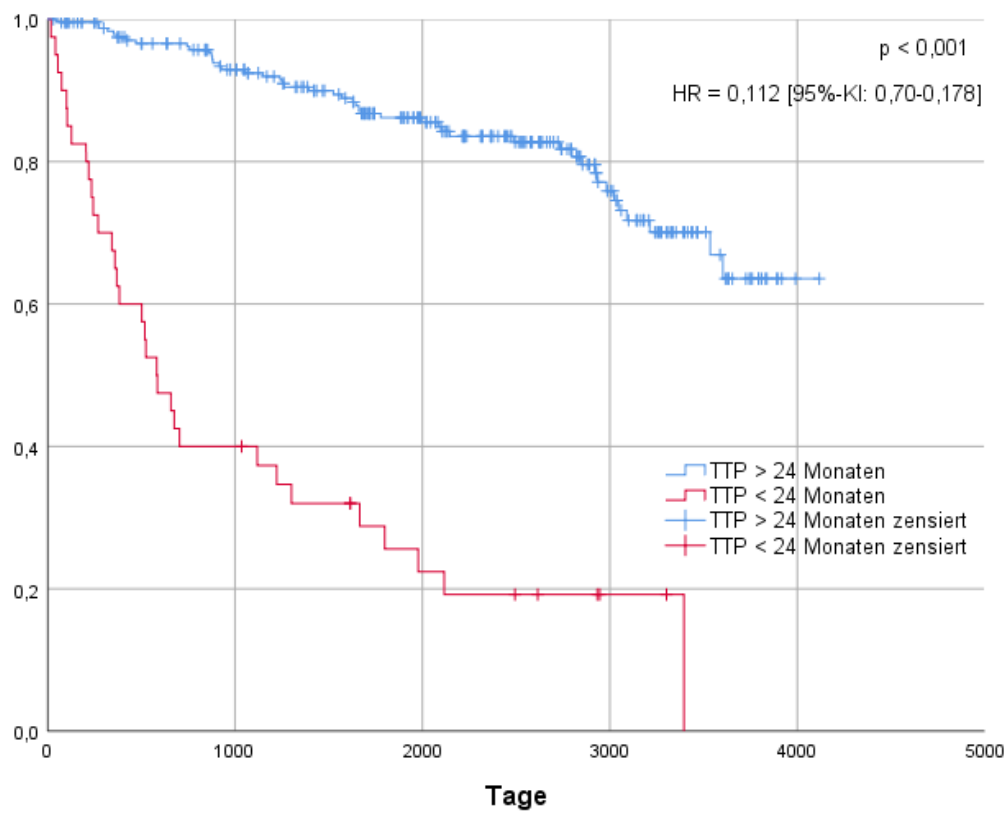


Abbildung 19: PFS für POD < 36 Monate

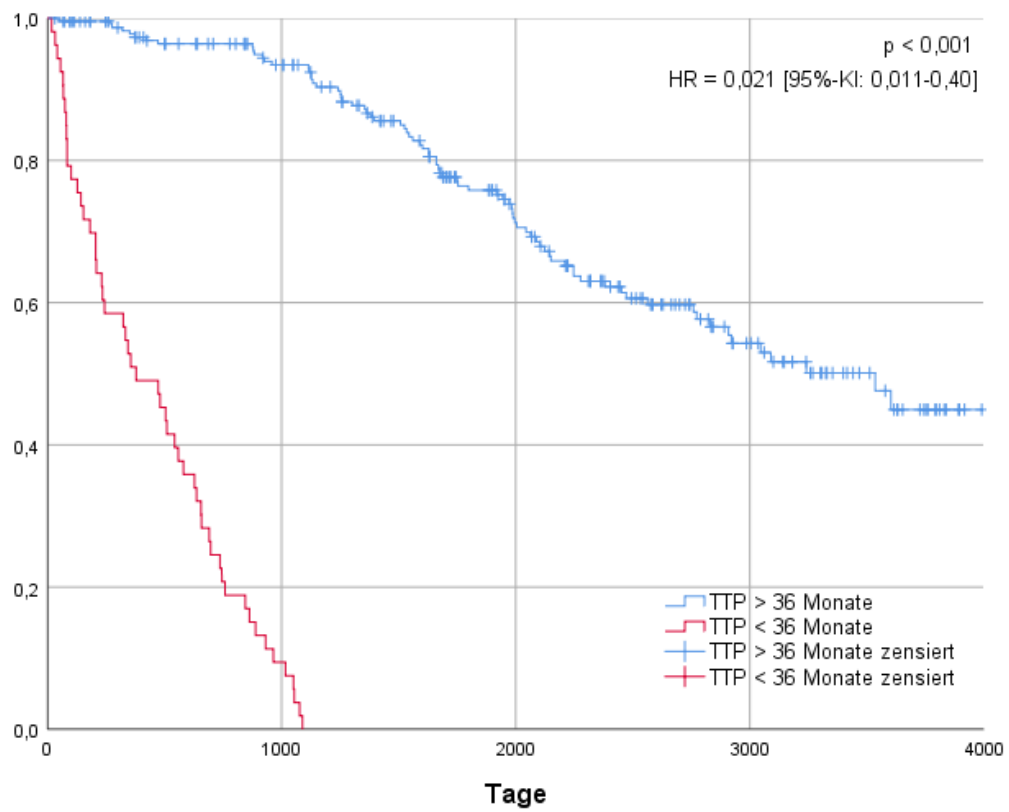
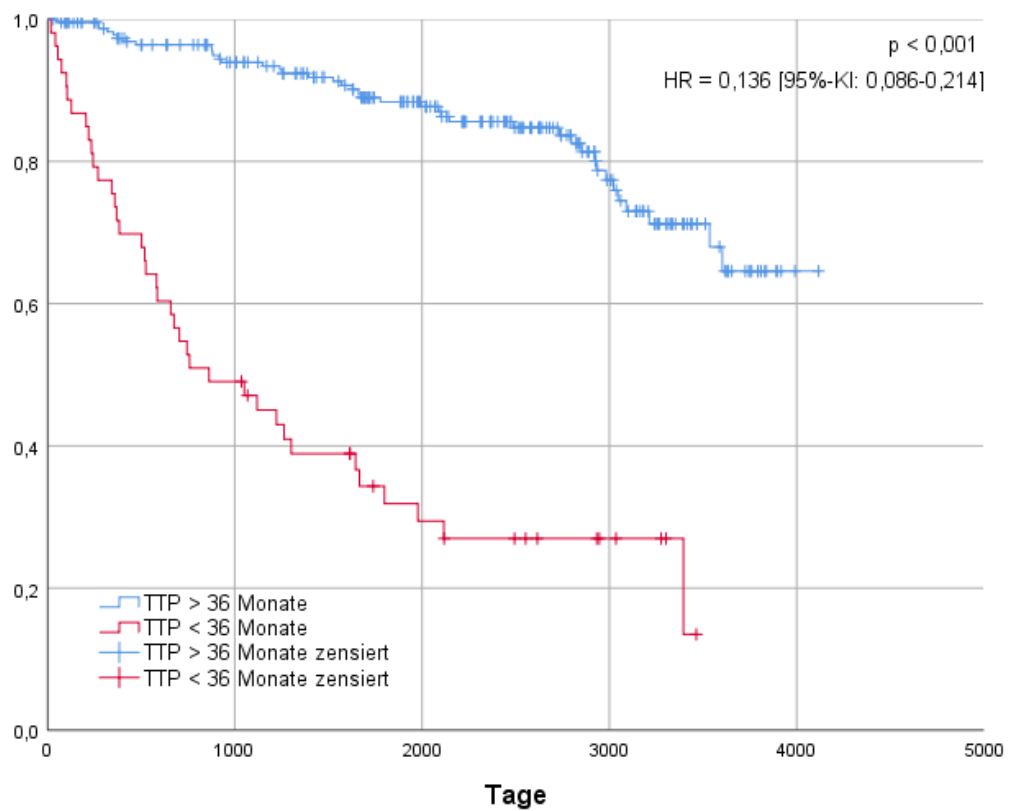


Abbildung 20: OS für POD < 36 Monate



Zur detaillierteren Beurteilung dieser Ergebnisse wurde der Einfluss einer zweiten Therapie auf das Gesamtüberleben untersucht.

In Abbildung 21 wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen die eindeutige Histologie MW vorlag und ausreichend Daten vorhanden sind (n= 289). Dabei haben 59 Patienten eine 2. Therapie bei einem Progress erhalten.

Die Kaplan-Meier-Grafik zum OS bei 2. Therapie (Abbildung 21) zeigt sich zu Beginn schneidende Kurven. Nach 400 Tagen liegt die Kurve der Gruppe ohne 2. Therapie oberhalb. Der Median des OS für Patienten ohne 2. Therapie wurde noch nicht erreicht. Das mediane OS für Patienten mit 2. Therapie liegt bei 107,10 Monaten (95%-KI:96,13-118,07 Monate). Damit ist das OS der Patienten ohne 2. Therapie signifikant länger ($p= 0,015$; Log-Rank-Test).

Die Hazard-Ratio mittels Cox-Regression gibt ein 1,781-fach erhöhtes Risiko (95%-KI: 1,109-2,858) für den Tod in der Gruppe mit 2. Therapie im Vergleich zur Gruppe ohne 2. Therapie. Die Aussagekraft ist eingeschränkt, da das Ereignis nicht konstant ist.

Abbildung 21: OS bei 2. Therapie

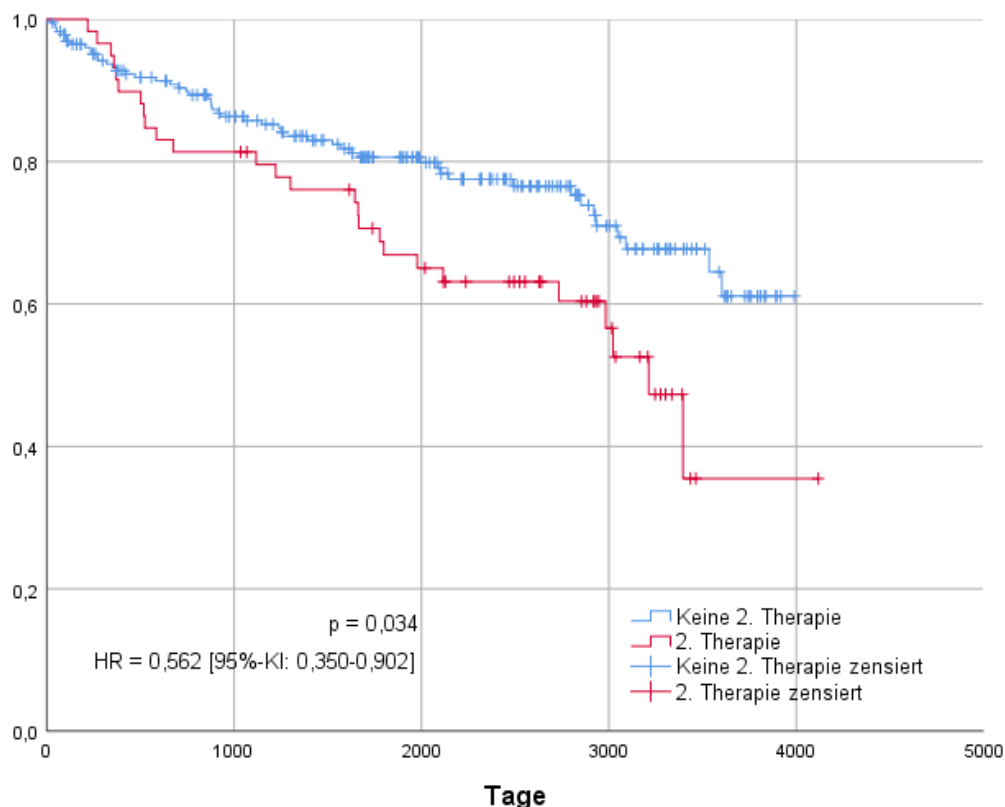
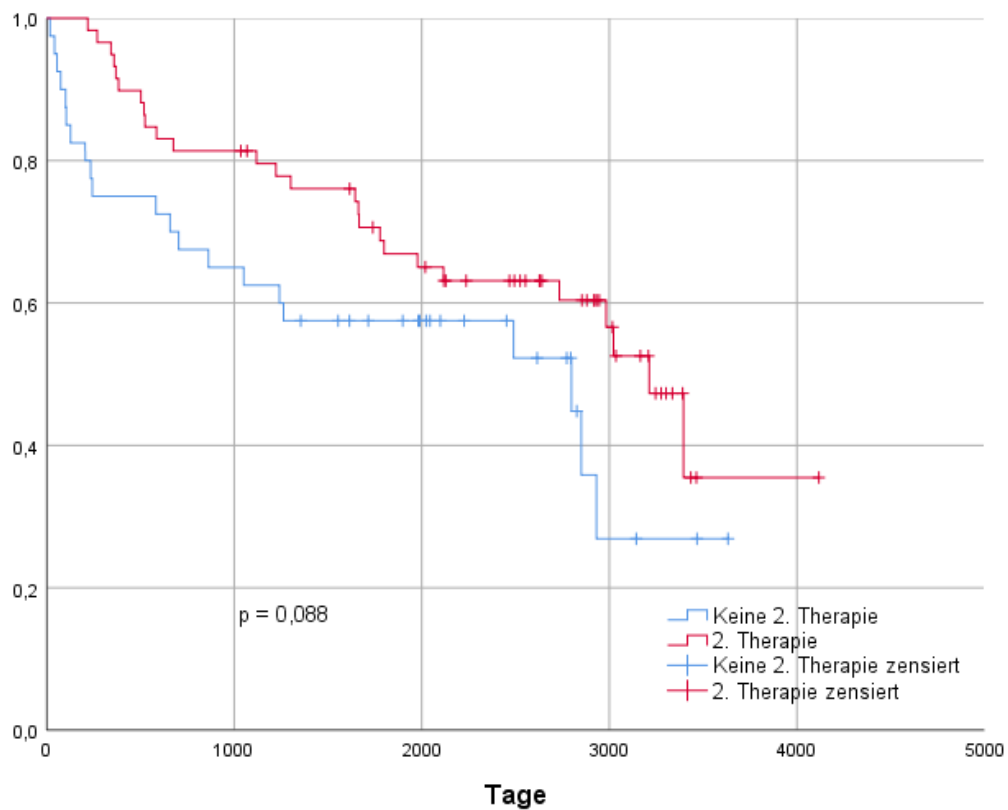


Abbildung 22: OS bei Progress in Abhängigkeit von einer 2. Therapie

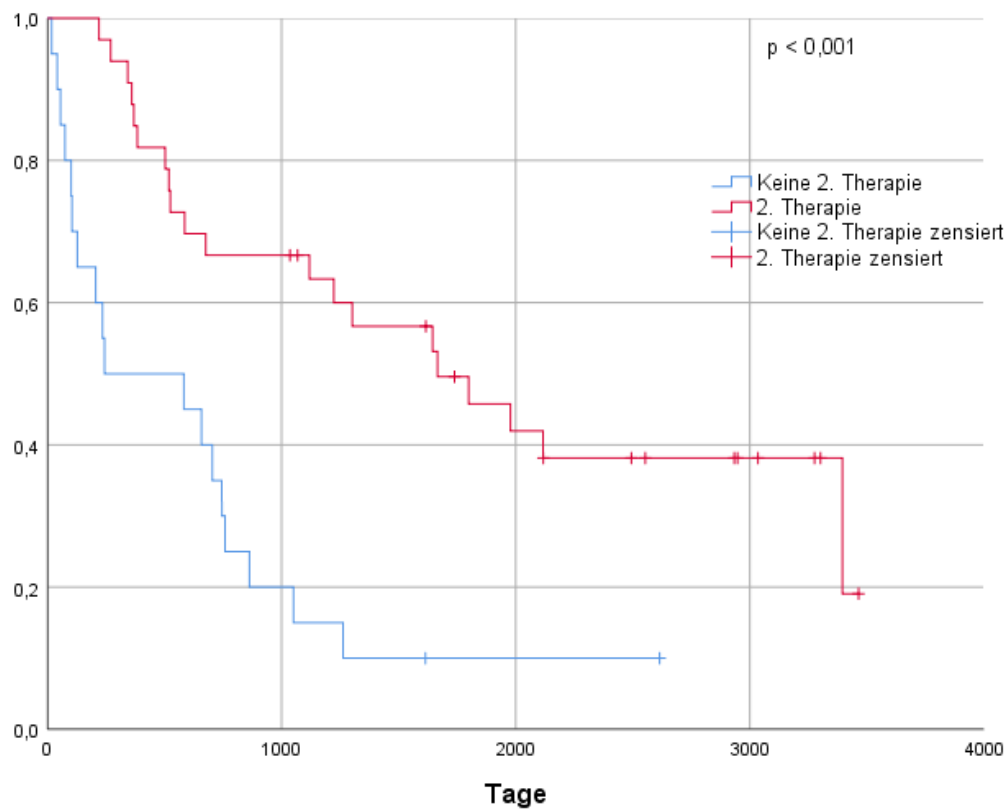


Die Kaplan-Meier-Grafik zum OS bei Progress und 2. Therapie (Abbildung 22) zeigt das OS der 99 Patienten mit Progress in Abhängigkeit zu einer 2. Therapie. 59 Patienten haben eine 2. Therapie erhalten. Die Kurven verlaufen gleichförmig. Die Kurve der Gruppe mit 2. Therapie liegt oberhalb. Das mediane OS für Patienten mit Progress und 2. Therapie liegt bei 107,10 Monaten (95%-KI: 96,13-118,07 Monate). Das mediane OS für Patienten mit Progress ohne 2. Therapie liegt bei 93,27 Monaten (95%-KI: 13,04-173,50 Monate). Damit ist das OS für Patienten mit Progress und 2. Therapie 13,83 Monate länger. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,088$; Log-Rank-Test).

In Abbildung 23 wurde das OS unter Einfluss einer 2. Therapie beurteilt. Es wurden dabei die 53 Patienten berücksichtigt, welche einen Progress innerhalb der ersten 36 Monate erlitten. Davon haben 33 Patienten eine 2. Therapie erhalten.

Das mediane OS für Patienten mit 2. Therapie liegt bei 55,53 Monaten (95%-KI: 28,53-82,53 Monate). Das mediane OS für Patienten ohne 2. Therapie liegt bei 8,13 Monaten (95%-KI: 0-33,55 Monate). Das mediane OS in der Gruppe TTP < 36 Monate bei 2. Therapie ist 47,4 Monate länger im Vergleich zu keiner 2. Therapie ($p < 0,001$; Log-Rank-Test).

Abbildung 23: OS bei Progress < 36 Monaten und 2. Therapie



3.3.2 Zweitmalignome

Insgesamt sind 35 Zweitneoplasien aufgetreten, davon 17 im Therapiearm M-R und 18 im Therapiearm Observation. Am häufigsten trat das Basaliom mit 8 Patienten (M-R: 3; Obs.: 5) auf, gefolgt von dem Prostatakarzinom mit 4 Patienten (M-R: 2; Obs.: 2) und Bronchialkarzinom mit 3 Patienten (M-R: 2; Obs.: 1). Alle weiteren Zweitmalignome traten bei maximal 2 Patienten auf. Eine genaue Auflistung ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Zweitmalignome

| | M-R (n=109) | Observation (n= 109) |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Basaliom | 3 | 5 |
| Prostatakarzinom | 2 | 2 |
| Bronchialkarzinom | 2 | 1 |
| Plasmozytom | 2 | 0 |
| Melanom | 0 | 2 |
| Plattenepithelkarzinom der Haut | 0 | 1 |
| Spinaliom | 1 | 0 |
| Morbus Bowen | 0 | 1 |
| Glioblastom | 0 | 1 |
| Akustikusneurinom | 1 | 0 |
| Myelodysplastische Syndrom | 1 | 0 |
| Akute myeloische Leukämie | 0 | 1 |
| Nierenkarzinom | 0 | 1 |
| Onkozytom | 0 | 1 |
| Tonsillenkarzinom | 1 | 0 |
| Zungenkarzinom | 0 | 1 |
| Nasopharynxkarzinom | 1 | 0 |
| Gallenblasenkarzinom | 1 | 0 |
| Hepatozelluläres Karzinom | 0 | 1 |
| Kolonkarzinom | 1 | 0 |
| Pankreaskarzinom | 1 | 0 |
| Zweitneoplasien (gesamt) | 17 | 18 |

3.3.3 Analyse der Prognosekriterien

Der IPSSWM gibt eine Prognose in Bezug auf das Rezidivrisiko und die 5-Jahres-Überlebensrate an. Die Patienten wurden zu Studienbeginn entsprechend der Kriterien eingruppiert und die Ergebnisse bezüglich Rezidivrate und 5-Jahres-Überlebensrate zum Zeitpunkt der Auswertung verglichen.

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben erkennt man in der Gruppe M-R ein tendenziell prozentual höheres Überleben bei niedrigerem IPSSWM (siehe Abbildung 24). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Für die Gruppe Observation zeigt die Niedrig-Risiko-Gruppe das beste Gesamtüberleben. Die Kurve für die Intermediär- und Hoch-Risiko-Gruppe überschneiden sich (Abbildung 25).

Abbildung 24: Gesamtüberleben für M-R in Bezug auf den IPSSWM

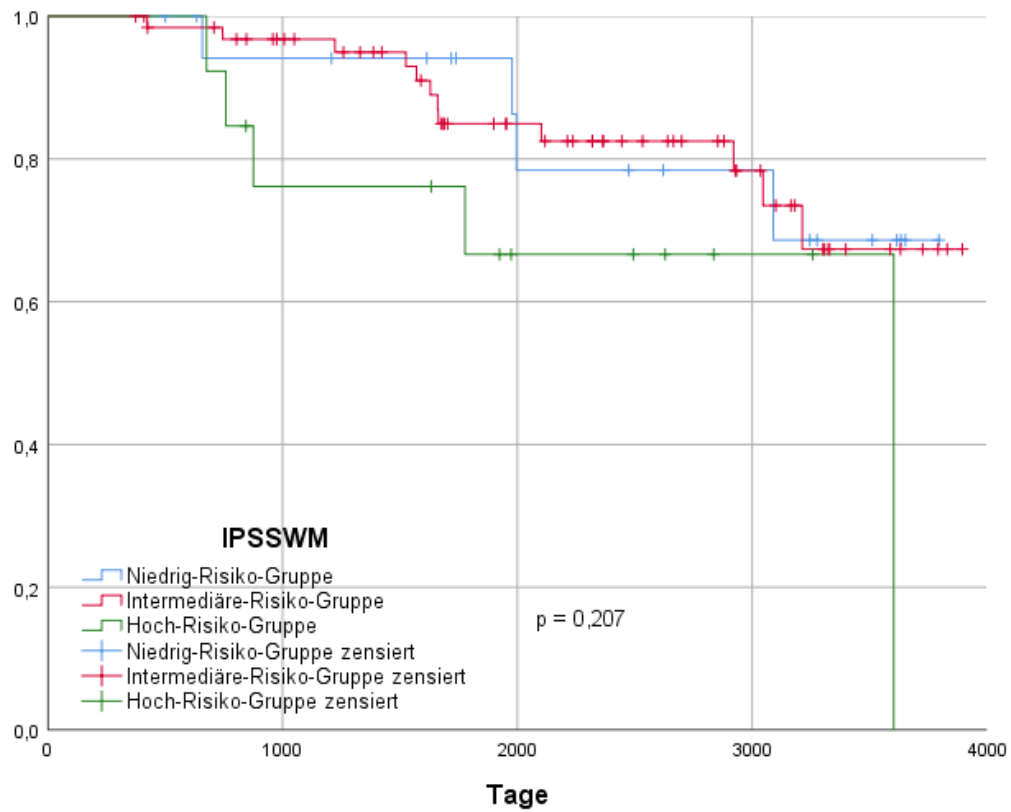
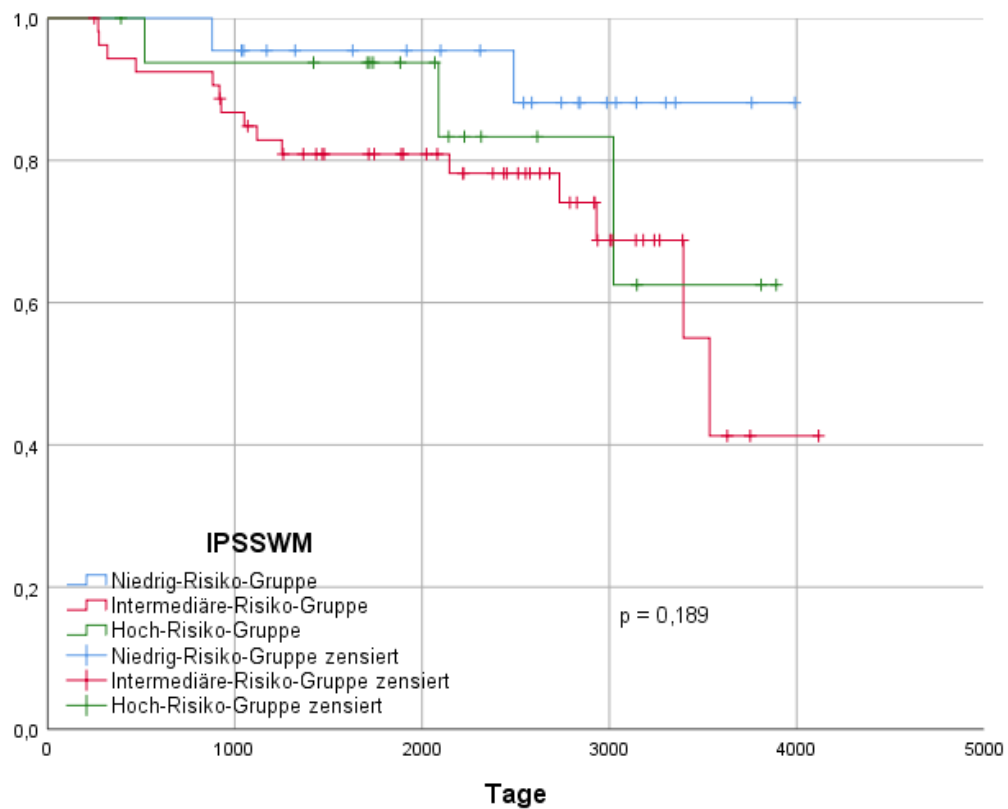


Abbildung 25: Gesamtüberleben für Observation in Bezug auf den IPSSWM



Beim Vergleich der 5-Jahresüberlebensrate zwischen den beiden Therapiearmen und den verschiedenen Risikogruppen verdeutlichen sich diese Ergebnisse. Im Therapiearm M-R zeigt sich eine abnehmende 5-Jahresüberlebensrate mit zunehmender Risikogruppe (siehe Tabelle 14), allerdings ist der Abfall im Vergleich zu den Literaturwerten²⁴ (siehe Tabelle 15) geringer. Für den Therapiearm der Nachbeobachtung zeigt sich dieser Verlauf nicht (siehe Tabelle 16). Die Niedrig-Risiko-Gruppe weist ebenfalls die höchste 5-Jahres-Überlebensrate auf. Die Hoch-Risiko-Gruppe zeigt eine höhere 5-Jahresüberlebensrate (83,3%) als die Intermediär-Risiko-Gruppe (80,9%).

Tabelle 14: 5-Jahresüberlebensrate M-R

| Risiko-Gruppe bei M-R | 5-Jahres-Gesamtüberleben [%] |
|-----------------------|------------------------------|
| Niedrig | 94,1 |
| Intermediär | 84,9 |
| Hoch | 66,6 |

Tabelle 15: 5-Jahresüberlebensrate Literaturwerte³⁴

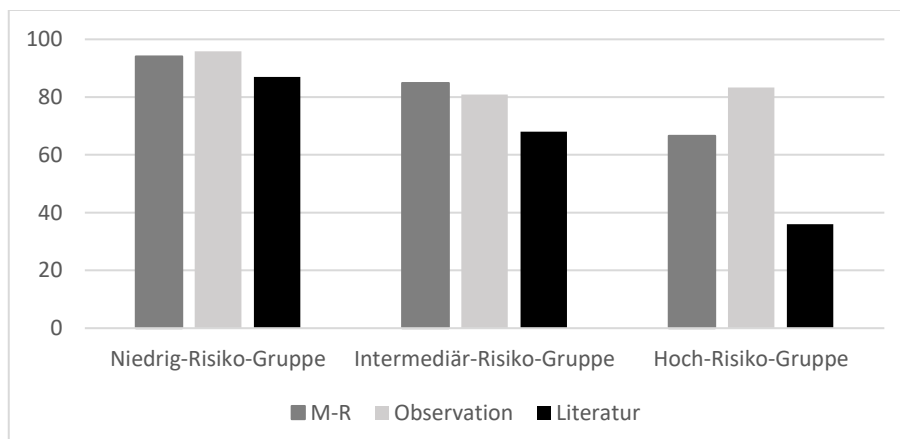
| Risiko-Gruppe Literaturwerte | 5-Jahres-Gesamtüberleben [%] |
|------------------------------|------------------------------|
| Niedrig | 87,0 |
| Intermediär | 68,0 |
| Hoch | 36,0 |

Tabelle 16: 5-Jahresüberlebensrate Observation

| Risiko-Gruppe bei Observation | 5-Jahres-Gesamtüberleben [%] |
|-------------------------------|------------------------------|
| Niedrig | 95,5 |
| Intermediär | 80,9 |
| Hoch | 83,3 |

Die Abbildung 26 stellt den Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen (Tabelle 14-16) graphisch dar. Die Y-Achse gibt das Gesamtüberleben in % an.

Abbildung 26: Vergleich 5-Jahresüberlebensrate im Bezug zur Risiko-Gruppe



Beim Rezidivrisiko geht man mit steigendem IPSSWM auch von einem steigenden Risiko aus. Hierbei wurde einerseits das PFS bezogen auf die drei Risikogruppen mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve untersucht, andererseits die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Rezidive in den einzelnen Gruppen.

Die Kaplan-Meier-Grafik zum PFS für M-R in Bezug auf den IPSSWM (Abbildung 27) zeigt drei sich mehrfach überschneidende Kurven. In dem Zeitraum von Tag 700-1700 liegt die Kurve für die Intermediär-Risiko-Gruppe oberhalb. In dem Zeitraum Tag 2200-3600 liegt die Kurve für die Hoch-Risiko-Gruppe oberhalb, welche danach abrupt auf null abfällt. Der Log-Rank-Test ist hierbei nicht verwertbar.

Abbildung 27: Progressionsfreies Überleben für M-R in Bezug auf den IPSSWM

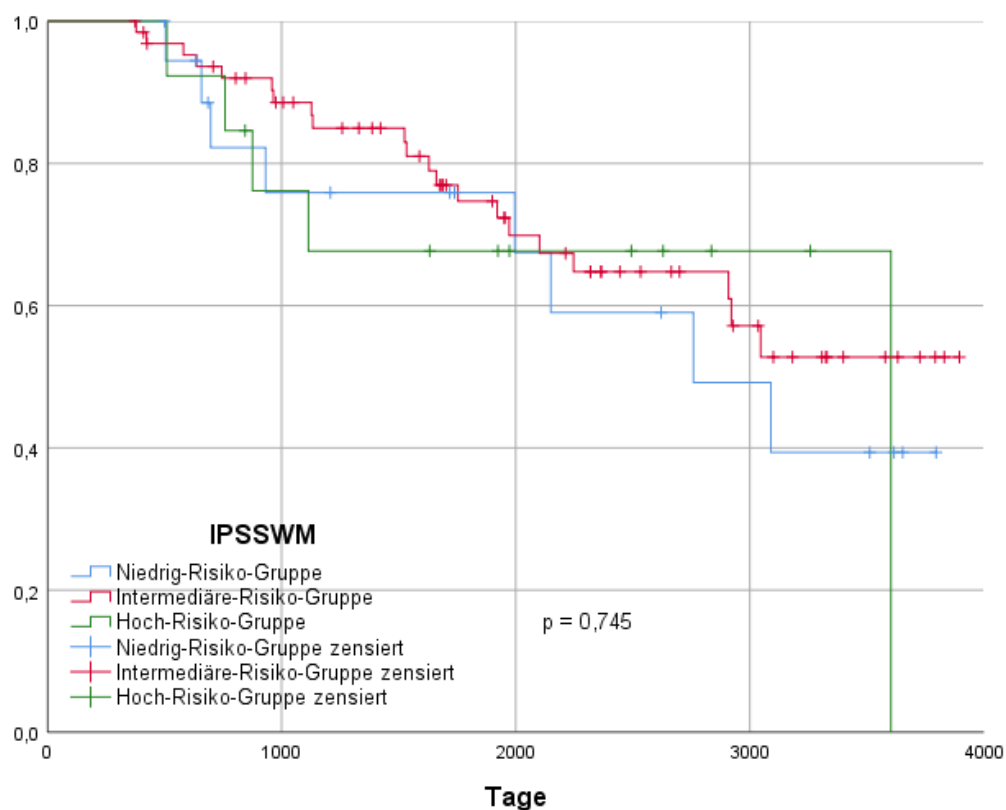
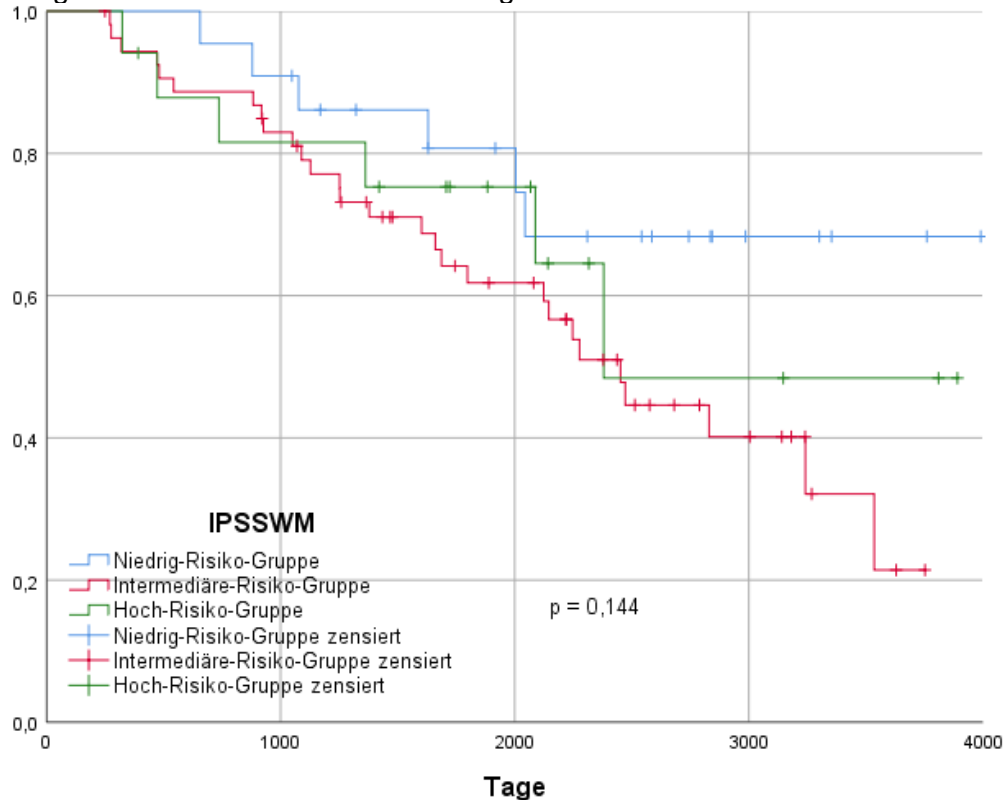


Abbildung 28: PFS für Observation in Bezug auf den IPSSWM



Die Kaplan-Meier-Grafik zum PFS für die Gruppe Observation in Bezug auf den IPSSWM (Abbildung 28) zeigt drei überschneidende Kurven bis zu einem Zeitraum von etwa 2500 Tagen, danach zeigt tendenziell die Niedrig-Risiko-Gruppe ein besseres progressionsfreies Überleben als die Intermediär- und Hoch-Risiko-Gruppe. Das Ergebnis des Log-Rank-Test ist aufgrund der mehrfach überschneidenden Kurven nicht verwertbar.

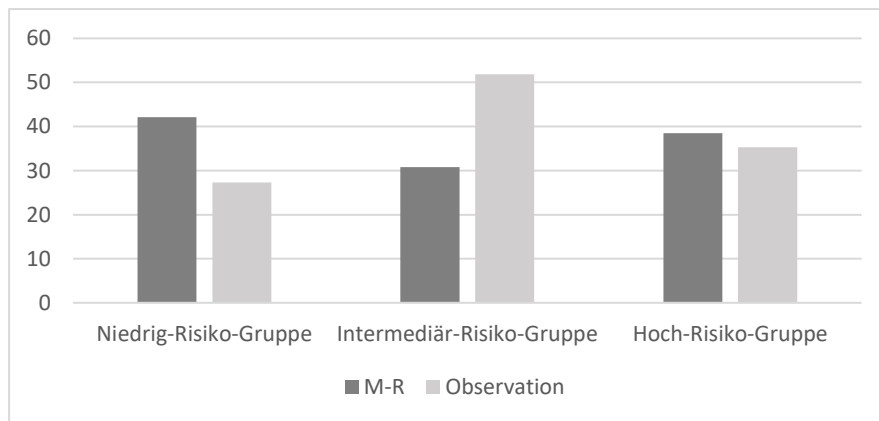
Beim Vergleich der absoluten Rezidivanzahl und den prozentualen Anteilen spiegeln sich diese Ergebnisse wider. Im Therapiearm M-R zeigt die Niedrig-Risiko-Gruppe eine Rezidivrate von 42,11 %. Die Intermediär- und Hoch-Risiko-Gruppe weisen allerdings nur eine Rezidivrate von 30,77 % und 38,46 % auf. Im Therapiearm Observation erkennt man tendenziell eine Zunahme der Rezidivrate mit steigender Risikogruppe (Niedrig-Risiko-Gruppe: 27,27 %; Intermediär-Risiko-Gruppe 51,85 % und Hoch-Risiko-Gruppe: 35,29 %). Eine genaue Auflistung findet sich in Tabelle 17.

Tabelle 17: Rezidivanzahl in Bezug auf den IPSSWM

| IPSSWM | | Rezidiv Anzahl | % |
|---------------------------|--------------------|----------------|-------|
| Niedrig-Risiko-Gruppe | M-R (n=19) | 8 | 42,11 |
| | Observation (n=22) | 6 | 27,27 |
| Intermediär-Risiko-Gruppe | M-R (n=65) | 20 | 30,77 |
| | Observation (n=54) | 28 | 51,85 |
| Hoch-Risiko-Gruppe | M-R (n=13) | 5 | 38,46 |
| | Observation (n=17) | 6 | 35,29 |
| n.e. | M-R (n=12) | 5 | 41,67 |
| | Observation (n=16) | 7 | 43,75 |

Abbildung 29 stellt die Ergebnisse graphisch dar. Auf der Y-Achse ist die Rezidivanzahl in % angegeben.

Abbildung 29: Rezidivanzahl in % in Bezug auf den IPSSWM



Ebenfalls untersucht wurde, ob der IPSSWM richtungsweisend ist für eine Therapieentscheidung ist (siehe Abbildungen 30-32). Für die Niedrig-, Intermediär- und Hoch-Risiko-Gruppe ergab sich im Hinblick auf das PFS und OS kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Die Kaplan-Meier-Grafik (Abbildung 30) für das PFS in Bezug auf die Niedrig-Risiko-Gruppe zeigt zwei Kurven mit ähnlichem Verlauf bis zum Tag 2000. Dabei liegt die Kurve der Gruppe Observation oberhalb und dabei mit deutlicher Überlegenheit ab Tag 2000. Das mediane PFS für M-R liegt bei 91,67 Monaten (95%-KI: 47,36-136,58 Monaten). Das mediane PFS für Observation wurde noch nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Grafik (Abbildung 31) für das PFS in Bezug auf die Intermediär-Risiko-Gruppe zeigt zwei gleichförmig verlaufende Kurven, wobei die Kurve M-R über den gesamten Zeitraum oberhalb liegt. Das mediane PFS wurde für M-R noch nicht erreicht. Das mediane PFS für Observation liegt bei 81,73 Monaten (95%-KI: 68,02-95,45 Monate).

Abbildung 30: Progressionsfreies Überleben für die IPSSWM Niedrig-Risiko-Gruppe

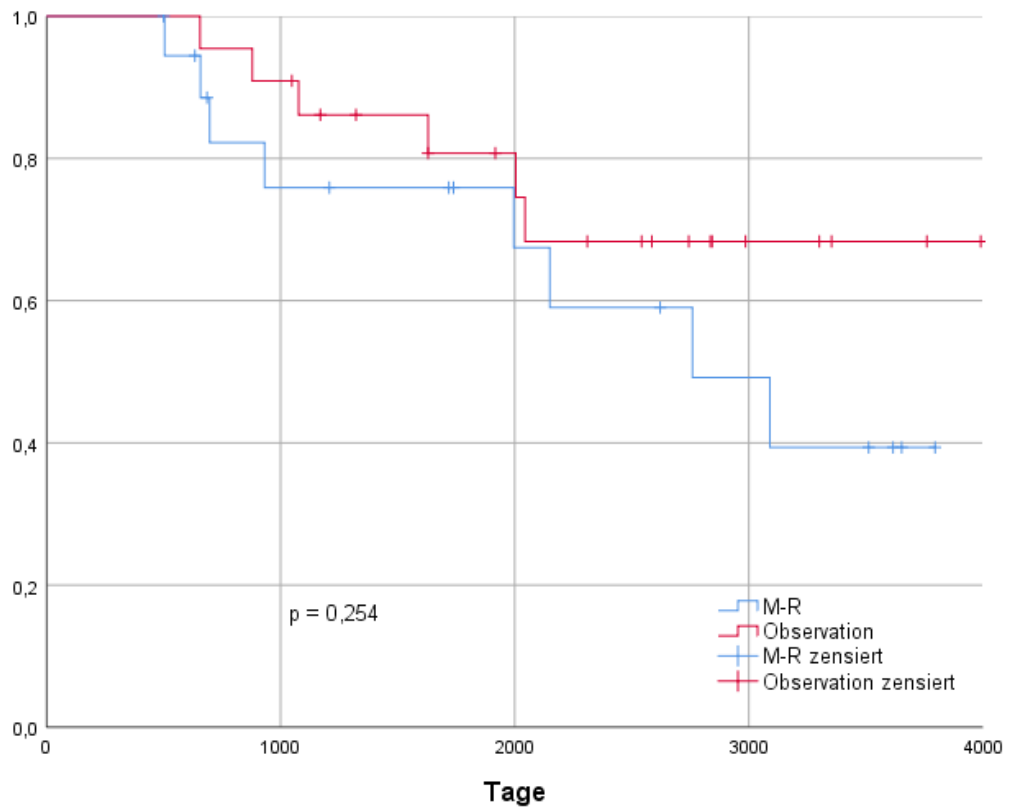


Abbildung 31: PFS für die IPSSWM Intermediär-Risiko-Gruppe

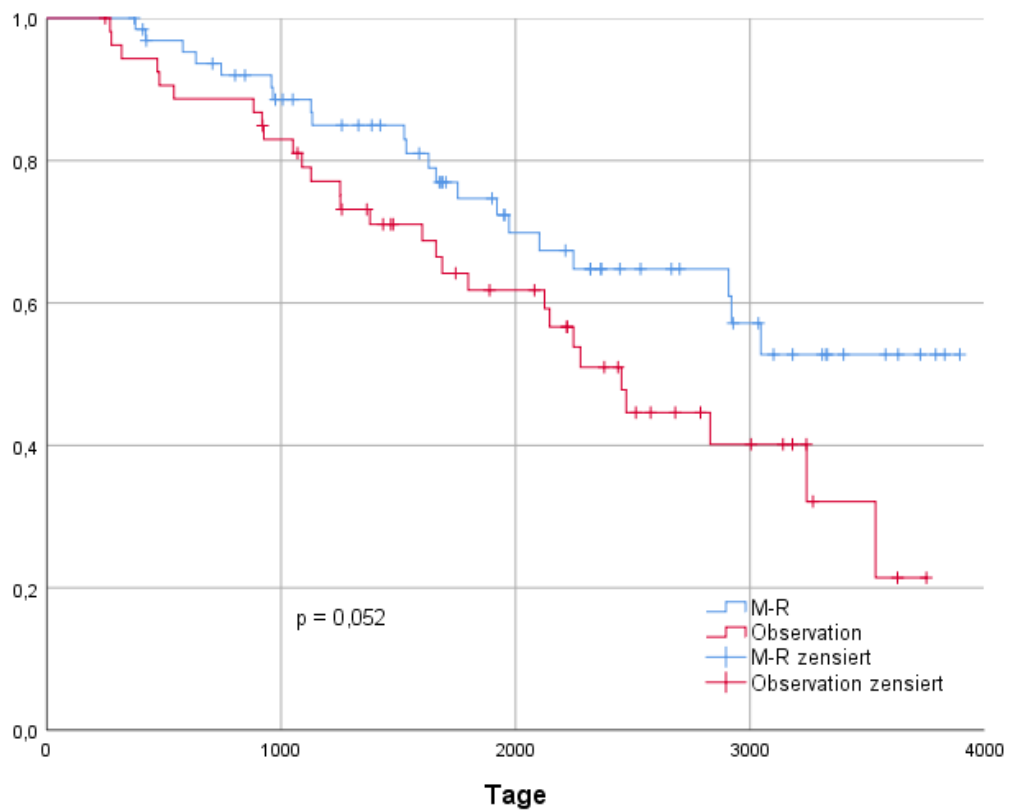


Abbildung 32: Progressionsfreies Überleben für die IPSSWM Hoch-Risiko-Gruppe

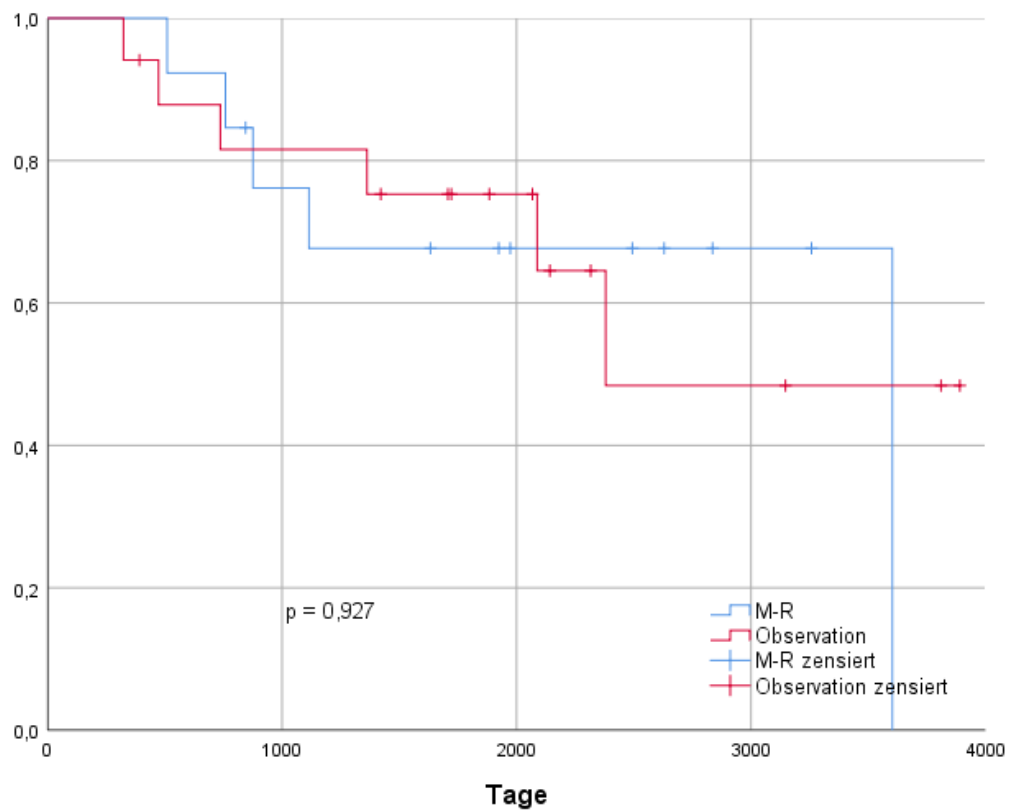
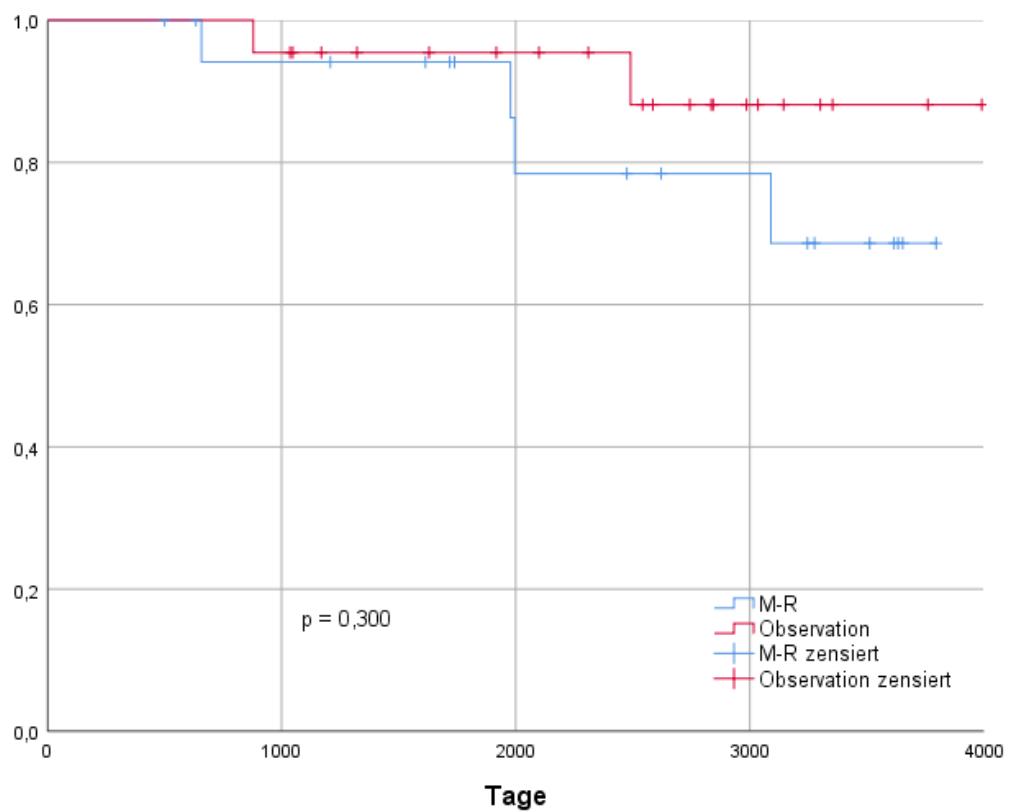


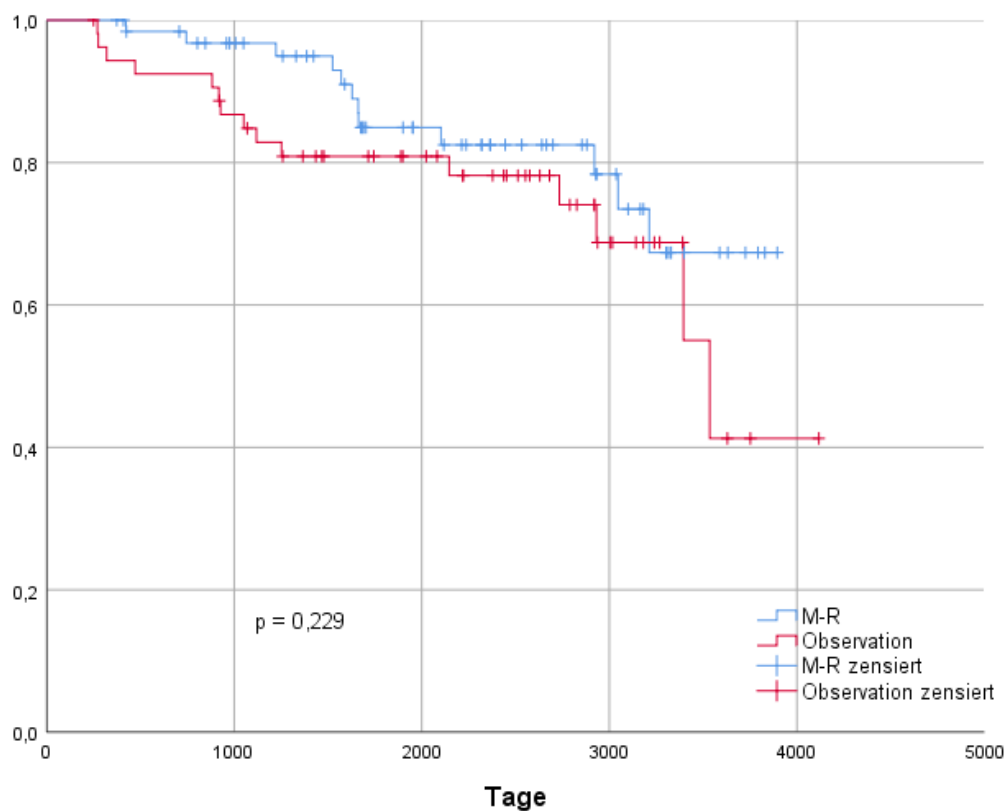
Abbildung 33: Gesamtüberleben in der IPSSWM Niedrig-Risiko-Gruppe



Die Kaplan-Meier-Grafik zum OS in der Niedrig-Risiko-Gruppe (Abbildung 33) zeigt zwei gleichförmige Kurven mit einer Überlegenheit der Gruppe Observation. Der Median wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht.

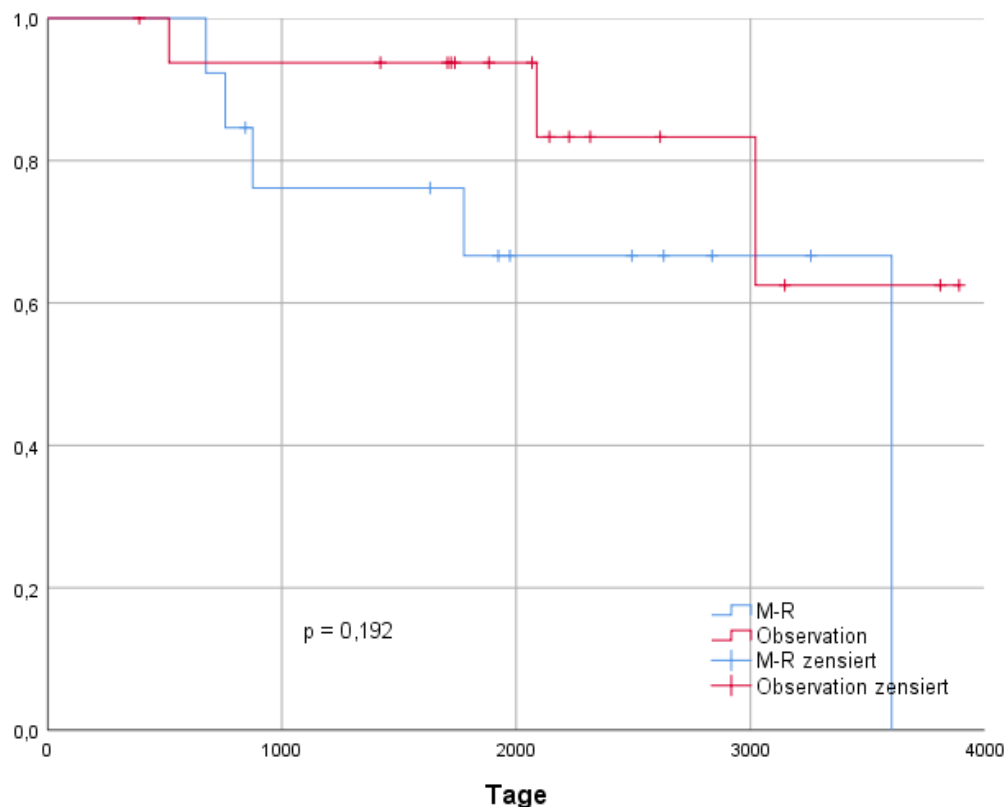
Die Kaplan-Meier-Grafik zum OS in der Intermediär-Risiko-Gruppe (Abbildung 34) zeigt zwei gleichförmig verlaufende Kurven mit einer Überschneidung bei etwa Tag 3400. Die Kurve M-R liegt oberhalb. Das mediane OS wurde für die Gruppe M-R noch nicht erreicht. Das mediane OS für die Gruppe Observation liegt bei 117,83 Monaten (95%-KI: 107,30-128,37 Monate).

Abbildung 34: Gesamtüberleben in Bezug auf die Intermediär-Risiko-Gruppe



Die Kaplan-Meier-Grafik zum OS in Bezug auf die Hoch-Risiko-Gruppe (Abbildung 35) zeigt zunächst den gleichen Verlauf beider Kurven. Bei etwa Tag 600 liegt die Kurve M-R kurzzeitig oberhalb. Im Folgenden bis Tag 3000 liegt die Kurve Observation oberhalb. Bis zum Tag 3603 liegt die Kurve M-R wieder oberhalb, da ist der letzte Patient in dieser Gruppe verstorben. Aufgrund der Kurvenüberschneidungen ist Log-Rank-Test nicht verwertbar. Der Median für die Gruppe M-R liegt bei 120,10 Monaten. Das Konfidenzintervall kann aktuell noch nicht angegeben werden. In der Gruppe Observation wurde der Median noch nicht erreicht.

Abbildung 35: Gesamtüberleben in Bezug auf die Hoch-Risiko-Gruppe



3.3.4 Folgetherapie

Insgesamt war bei 35 Patienten (M-R: 18, Obs.: 17) eine weitere Therapie auf Grund eines Progresses notwendig (siehe Tabelle 18). Bei 85 Patienten (M-R: 38, Obs.: 47) war zwar ein Progress aufgetreten, aber bis zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Zweittherapie notwendig.

Es wurden verschiedene Folgetherapien eingesetzt. Bei 9 Patienten (M-R: 4; Obs.: 5) wurde B-R angewendet. Ibrutinib kam bei 10 Patienten (M-R: 4; Obs.: 6) zur Anwendung. Ein Patient aus der Gruppe Observation erhielt Rituximab kombiniert mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin und Prednisolon, kurz R-CHOP. Zwei Patienten des Therapiearms M-R erhielten Fludarabin mit Rituximab (F-R). Weitere 5 Patienten (M-R: 3; Obs.: 2) bekamen Rituximab in Kombination mit einer oder mehreren weiteren Substanzen (Rituximab +) wie Cyclophosphamid, Dexamethason oder Methotrexat sowie das COMP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) und DHAP-Schema (Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin). Vier Patienten (M-R:3; Obs.:1) wurden mit einem Bortezomid-haltigem Schema (Bortezomid +) therapiert, welches weitere Medikamente wie Rituximab, Dexamethason oder Doxorubicin beinhaltet. Ein Patient im Therapiearm M-R wurde mit Bendamustin (Benda mono) behandelt, ein weiterer mit Hochdosischemotherapie O-ICE und

O-CHOP und darauffolgender autologen Stammzelltransplantation (SZT). Eine Strahlentherapie (Radiatio) kam bei zwei Patienten im Therapiearm Observation zum Einsatz.

Tabelle 18: Folgetherapie

| | M-R | Observation |
|---------------------|-----------|-------------|
| B-R | 4 | 5 |
| Ibrutinib | 4 | 6 |
| R-CHOP | 0 | 1 |
| F-R | 2 | 0 |
| Rituximab + | 3 | 2 |
| Bortezomid + | 3 | 1 |
| Benda mono | 1 | 0 |
| Autologe SZT | 1 | 0 |
| Radiatio | 0 | 2 |
| Gesamt | 18 | 17 |

3.4 Toxizität und unerwünschte Ereignisse

Die Toxizität und unerwünschten Ereignisse wurde anhand der CTCAE-Kriterien des National Cancer Instituts³⁶ klassifiziert.

Geringe Toxizität und unerwünschte Ereignisse mit CTC 1&2 traten insgesamt bei 87,84% der Patienten auf. Davon waren 103 Patienten in der Beobachtungsgruppe (94,50%) und 102 Patienten in der Erhaltung (93,58%) betroffen. Tabelle 19 gibt die genaue Aufschlüsselung der einzelnen Untergruppen in der Kategorie CTC 1&2 an. Sowohl im Erhaltungs- als auch im Beobachtungsarm waren die beiden häufigsten unerwünschten Ereignisse die Infektion (M-R= 59,63%; Obs.= 54,13%) und die Leukozytopenie (M-R= 55,96%; Obs.= 53,21%).

Im Vergleich der absoluten Fälle gab es 530 unerwünschte Ereignisse im Erhaltungsarm und 483 Fälle im Beobachtungsarm. Dieses zeigt, dass prozentual in beiden Armen ungefähr gleich viele Patienten betroffen sind. Allerdings waren einzelne Patienten im Erhaltungsarm wesentlich häufiger betroffen als im Vergleich zum Nachbararm.

Tabelle 19: CTC 1+2

| | M-R (n=109) | % | Observation (n=109) | % |
|--------------------------------|----------------|----------|------------------------|----------|
| Infektion | 65 | 59,63 | 59 | 54,13 |
| Leukozytopenie | 61 | 55,96 | 58 | 53,21 |
| Neutropenie | 39 | 35,78 | 41 | 37,61 |
| Thrombozytopenie | 10 | 9,17 | 6 | 5,50 |
| Anämie | 11 | 10,09 | 7 | 6,42 |
| GOT/GPT/GGT | 27 | 24,77 | 24 | 22,02 |
| Andere Laborabnormalitäten | 32 | 29,36 | 37 | 33,94 |
| Schüttelfrost/Fieber | 26 | 23,85 | 33 | 30,28 |
| Schmerzen | 45 | 41,28 | 38 | 34,86 |
| Übelkeit/Erbrechen | 22 | 20,18 | 21 | 19,27 |
| Allergie | 17 | 15,60 | 18 | 16,51 |
| Kardiovaskuläre Erkrankungen | 16 | 14,68 | 15 | 13,76 |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 20 | 18,35 | 17 | 15,60 |
| Husten | 21 | 19,27 | 11 | 10,09 |
| Vertigo | 12 | 11,01 | 12 | 11,01 |
| Fatigue | 21 | 19,27 | 14 | 12,84 |
| Dyspnoe | 9 | 8,26 | 9 | 8,26 |
| Inflammation | 3 | 2,75 | 9 | 8,26 |
| Hauterscheinung | 29 | 26,61 | 28 | 25,69 |
| Diarrhoe | 16 | 14,68 | 9 | 8,26 |
| Alopezie | 1 | 0,92 | 2 | 1,83 |
| Mood | 7 | 6,42 | 2 | 1,83 |
| Insomnia | 8 | 7,34 | 2 | 1,83 |
| Anorexie | 8 | 7,34 | 2 | 1,83 |
| Gewichtsänderung | 4 | 3,67 | 9 | 8,26 |
| Gesamt | 530 | - | 483 | - |

Ausgeprägte Toxizität und unerwünschte Ereignisse mit CTC 3&4 traten bei insgesamt bei 52,29% auf. Davon waren 29 Patienten in der Beobachtungsgruppe (26,61%) und 25 Patienten in der Erhaltungsgruppe (22,94%) betroffen. Eine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Untergruppe in der Kategorie CTC 3&4 sind in der Tabelle 20 aufgelistet. Im Erhaltungsarm trat am häufigsten die Leukozytopenie mit 11,93% auf. Im Beobachtungsarm trat diese nur in 3,67% der Fälle auf. Die Neutropenie war mit 15,60% das häufigste Ereignis im Beobachtungsarm, im Erhaltungsarm trat diese in 7,34% der Fälle auf.

Absolut ergeben sich 43 unerwünschte Ereignisse bei 25 Patienten im Erhaltungsarm und 35 bei 29 Patienten im Beobachtungsarm. Somit waren in der Gruppe M-R weniger Patienten betroffen. Allerdings waren diese 25 Patienten häufiger betroffen als im Vergleich zur Gruppe Observation.

Tabelle 20: CTC 3+4

| | M-R (n=109) | % | Observation (n=109) | % |
|-------------------------------|----------------|----------|------------------------|----------|
| Neutropenie | 8 | 7,34 | 17 | 15,60 |
| Leukozytopenie | 13 | 11,93 | 4 | 3,67 |
| Thrombozytopenie | 1 | 0,92 | 2 | 1,83 |
| GOT, GPT, GGT | 1 | 0,92 | 3 | 2,75 |
| Anämie | 1 | 0,92 | 0 | - |
| Andere Laborabnormalitäten | 6 | 5,50 | 2 | 1,83 |
| Katarakt | 2 | 1,83 | 2 | 1,83 |
| Infektion | 3 | 2,75 | 0 | - |
| Hauterscheinung | 2 | 1,83 | 1 | 0,92 |
| Kardiovaskulär | 0 | - | 1 | 0,92 |
| Gastrointestinal | 1 | 0,92 | 0 | - |
| Fatigue | 1 | 0,92 | 0 | - |
| Diarrhoe | 0 | - | 1 | 0,92 |
| Vertigo | 1 | 0,92 | 0 | - |
| Andere | 3 | 2,75 | 2 | 1,83 |
| Gesamt | 43 | - | 35 | - |

Serious adverse events

Zu schweren unerwünschten Ereignissen kam es in beiden Therapiearmen. Insgesamt waren 49 Patienten der Gruppe M-R und 41 Patienten in der Gruppe Observation betroffen ($p=0,614$; Exakter Test nach Fisher). Bei den betroffenen Patienten lagen oft mehrere Ereignisse vor. In der Gruppe M-R lagen 126 Meldungen vor, darunter waren 93 Erstmeldungen. In der Gruppe Observation lagen 117 Meldungen vor, darunter waren 75 Erstmeldungen. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,258$; Exakter Test nach Fisher).

Tabelle 21 zeigt eine Übersicht der verschiedenen SAE-Meldungen. Am häufigsten waren kardiologische Ereignisse (M-R: 11,11%; Obs.: 17,86%) wie beispielsweise Hypertonie, Vorhofflimmern und Angina pectoris. Am zweithäufigsten waren pulmonale Ereignisse (M-R: 13,49%; Obs.: 15,18%). Hierunter fielen unter anderem Pneumonien und Dyspnoen. Am dritthäufigsten traten gastroenterologische Ereignisse (M-R: 14,29%; Obs.: 7,14%) auf wie beispielsweise abdominellen Schmerzen, Gastroenteritiden und Leberversagen. Als vierthäufigstes SAE trat Fieber (M-R: 8,73%; Obs.: 11,61%) auf. An fünfter Stelle standen die unfallchirurgischen Ereignisse (M-R: 7,94%; Obs.: 6,25%). Diese umfassten vor allem Frakturen. Allergische Reaktion als SAE trat bei 6,30% (M-R: 5,56%; Obs.: 7,14%) auf. In der Gruppe neurologische und -chirurgische Ereignisse (M-R: 3,17%; Obs.: 6,25%) waren unter anderem Paresen, Hirnblutungen, ischämische und hämorrhagische Apoplexe zusammengefasst. Als weitere

Ereignisse traten Zweitmalignome (M-R: 3,17%; Obs.: 3,57%), Schmerzen (M-R: 3,17%; Obs.: 2,68%), Synkope (M-R: 0,79%; Obs.: 4,46%), Sepsis (M-R: 2,38%; Obs.: 2,68%); Infektion (M-R: 3,97%; Obs.: 0,89%), Husten (M-R: 2,38%), Urologisches Ereignis (Obs.: 2,68%), Progress (Obs.: 2,68%) und Tod (M-R: 1,58%). Bei 27 Patienten (M-R: 4,76%; Obs.: 18,75%) lag ein anderes Ereignis vor wie beispielsweise eine Anämie, Thrombozytopenie, gynäkologisches Ereignis oder ein dermatologisches Ereignis. Bei 6 Meldungen wurde keine Angabe gemacht.

Tabelle 21: SAE-Meldung

| SAE-Meldung | M-R | [%] | Obs. | [%] |
|--|------------|------------|-------------|------------|
| Kardiolog. Ereignis | 14 | 11,11 | 20 | 17,86 |
| Pulmonales Ereignis | 17 | 13,49 | 17 | 15,18 |
| Gastroenterologisches Ereignis | 18 | 14,29 | 8 | 7,17 |
| Fieber | 11 | 8,73 | 13 | 11,61 |
| Unfallchirurgisches Ereignis | 10 | 7,94 | 7 | 6,25 |
| Allergische Reaktion | 7 | 5,56 | 8 | 7,14 |
| Neurologisches/-chirurgisches Ereignis | 4 | 3,17 | 7 | 6,25 |
| Zweitmalignom | 4 | 3,17 | 4 | 3,57 |
| Schmerzen | 4 | 3,17 | 3 | 2,68 |
| Synkope | 1 | 0,79 | 5 | 4,46 |
| Sepsis | 3 | 2,38 | 3 | 2,68 |
| Infektion | 5 | 3,97 | 1 | 0,89 |
| Husten | 3 | 2,38 | 0 | - |
| Urologisches Ereignis | 0 | - | 3 | 2,68 |
| Progress | 0 | - | 3 | 2,68 |
| Tod | 2 | 1,59 | 0 | - |
| Anderes Ereignis | 6 | 4,76 | 21 | 18,75 |
| Keine Angabe | 2 | 1,59 | 4 | 3,57 |
| Gesamt | 126 | 100 | 112 | 100 |

In Tabelle 22 sind die Schweregrade der SAE-Meldung zusammengefasst. Am häufigsten lag der Schweregrad „Neue Hospitalisation“ (M-R: 72,22%; Obs.: 77,68%) vor. In 5,04% der Fälle (M-R: 6,35%; Obs.: 3,57%) kam es in Folge des SAE zum Tode.

Tabelle 22: Schweregrad der SAE-Meldung

| Schweregrad | M-R | [%] | Obs. | [%] |
|-----------------------------|------------|------------|-------------|------------|
| Tod | 8 | 6,35 | 4 | 3,57 |
| Lebensbedrohlich | 1 | 0,79 | 4 | 3,57 |
| Neue Hospitalisation | 91 | 72,22 | 87 | 77,68 |
| Verlängerte Hospitalisation | 5 | 3,97 | 1 | 0,89 |
| Persistierende Behinderung | 3 | 2,38 | 0 | - |
| Medizinisch signifikant | 2 | 1,59 | 3 | 2,68 |
| Keine Angabe | 16 | 12,70 | 13 | 11,61 |
| Gesamt | 126 | 100 | 112 | 100 |

Tabelle 23 gibt eine Auflistung der möglichen Ursachen des SAE's. Für die Studie am relevantesten ist ein Zusammenhang zur Studienmedikation. In 28,99% der Fälle (M-R: 33,33%; Obs.: 24,11%) wurde die Studienmedikation als mögliche Ursache für das SAE angegeben. Bei 10,50% der Patienten (M-R: 16= 12,70%; Obs.: 9= 8,04%) gab es einen Bezug des SAE's zu Rituximab ($p= 0,208$; Exakter Test nach Fisher). Bei 3,78% der Patienten (M-R: 1 = 0,79%; Obs.: 8 = 7,14%) gab es einen Bezug zur Therapie mit Bendamustin ($p= 0,037$; Exakter Test nach Fisher).

Tabelle 23: Mögliche Ursache für das SAE

| Ursache | M-R | [%] | Obs. | [%] |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|
| Vorerkrankung | 16 | 12,70 | 29 | 25,89 |
| Studienmedikation | 42 | 33,33 | 27 | 24,11 |
| Andere Therapie | 3 | 2,38 | 23 | 20,54 |
| Andere Ursache | 59 | 46,83 | 28 | 25,00 |
| Keine Angabe | 6 | 4,76 | 5 | 4,46 |
| Gesamt | 126 | 100 | 112 | 100 |

Immunsuppressive Effekt

Einerseits wurde die Infektionsrate ab der Randomisation bestimmt, andererseits wurde die Entwicklung der Immunglobuline verglichen.

Insgesamt lag während der 2-jährigen Erhaltungstherapie bei 51,92% eine Infektion vor. In der gleichen Beobachtungszeit lag bei 46,67% der Patienten der Gruppe Observation eine Infektion vor ($p= 0,581$; Exakter Test nach Fisher). Während der 12 Zyklen in der Erhaltungstherapie lag durchschnittlich bei 9,88% der Patienten pro Zyklus eine Infektion vor, in der Nachbeobachtungsgruppe lag in dem gleichen Zeitraum bei 8,68% der Patienten eine Infektion vor.

Tabelle 24 gibt einen Überblick über den Verlauf der Immunglobuline. Das mediane IgG für alle randomisierten Patienten lag vor Therapiebeginn bei 7,17 g/l (M-R: 6,75g/l; Obs.: 7,93 g/l), IgA bei 0,78 g/l (M-R: 0,69 g/l; Obs.: 0,81 g/l). Nach der Induktionstherapie sank das mediane IgG auf 5,63 g/l (M-R: 5,27 g/l; Obs.: 6,10 g/l), IgA auf 0,50 g/l (M-R: 0,45 g/l; Obs.: 0,56 g/l). Zwischen den Gruppen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Jedoch fällt auf, dass die Immunglobuline in der Gruppe Observation höher liegen.

Das mediane IgG lag 12 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie bei 4,91 g/l, in der Gruppe Observation liegt das IgG bei 5,77 g/l. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p= 0,019$). Das IgG fiel bis zum Ende der 2-jährigen Erhaltungstherapie kontinuierlich ab bis zu einem Wert von 4,68 g/l, in der Gruppe Observation stieg es auf 6,27 g/l ($p= 0,001$). Im weiteren Verlauf 2 Jahre nach Therapieende stieg das

mediane IgG in der Gruppe M-R kontinuierlich an und lag nach 2 Jahren bei 5,36 g/l, in der Gruppe Observation hält es sich stabil bei 6,24 g/l (p= 0,090).

Das mediane IgA fällt 12 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie auf 0,43 g/l, in der Gruppe Observation steigt das IgA auf 0,61 g/l (p= 0,101). Das IgA fiel bis zum Ende der 2-jährigen Erhaltungstherapie kontinuierlich ab bis zu einem Wert von 0,37 g/l, in der Gruppe Observation stieg es auf 0,78 g/l. Dieser Unterschied zeigt sich als statistisch signifikant (p= 0,001). Im weiteren Verlauf 2 Jahre nach Therapieende stieg das mediane IgA in der Gruppe M-R kontinuierlich an und lag nach 2 Jahren bei 0,76 g/l, in der Gruppe Observation fällt das IgA auf 0,62 g/l (p= 0,619).

Tabelle 24: Verlauf der Immunglobuline

| | M-R Median [g/l] | n | Obs. Median [g/l] | n | P* |
|----------------------|-----------------------------|----------|------------------------------|----------|-----------|
| IgA | | | | | |
| - vor der Induktion | 0,69 | 106 | 0,81 | 104 | 0,582 |
| - nach der Induktion | 0,45 | 103 | 0,56 | 104 | 0,511 |
| - 1 Jahr nach R. | 0,43 | 74 | 0,61 | 75 | 0,101 |
| - 2 Jahre nach R. | 0,37 | 62 | 0,78 | 62 | 0,001 |
| - 3 Jahre nach R. | 0,50 | 51 | 0,78 | 50 | 0,032 |
| - 4 Jahre nach R. | 0,76 | 35 | 0,62 | 38 | 0,619 |
| IgG | | | | | |
| - vor der Induktion | 6,75 | 107 | 7,93 | 105 | 0,090 |
| - nach der Induktion | 5,27 | 103 | 6,10 | 103 | 0,079 |
| - 1 Jahr nach R. | 4,91 | 82 | 5,77 | 75 | 0,019 |
| - 2 Jahre nach R. | 4,68 | 67 | 6,27 | 64 | 0,001 |
| - 3 Jahre nach R. | 5,03 | 52 | 6,09 | 50 | 0,006 |
| - 4 Jahre nach R. | 5,36 | 37 | 6,24 | 37 | 0,090 |

R. = Randomisation

*Mann-Whitney-U-Test

4 Diskussion

Die Basis der Studie bestand in der Überprüfung des Stellenwertes der Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Morbus Waldenström anhand des PFS im Vergleich zur reinen Nachbeobachtung. Weitere Untersuchungsziele stellten das OS, EFS, TTNT, RD sowie die Toxizität dar.

Für andere Entitäten wie zum Beispiel dem follikulärem Lymphom konnte bereits ein Nutzen von M-R in Bezug auf ein längeres PFS im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie nachgewiesen werden⁴⁶. Für MW gibt es retrospektive Studien, die einen Vorteil von M-R gegenüber einer reinen Nachbeobachtung zeigen^{4,53}. Treon legt in seiner retrospektiven Studie vor, dass M-R ein längeres PFS und OS im Vergleich zur Beobachtung bewirkte, allerdings ging die Erhaltungstherapie mit einer höheren Rate an Infektionen ein⁵³. Bisher konnte die Überlegenheit von M-R noch nicht in einer prospektiven randomisierten Studie dargestellt werden.

Für die Induktion bei MW gibt es mehrere etablierte Therapien, die gute Ergebnisse im Hinblick auf ORR, PFS und Toxizität zeigen^{3,7,14}.

In unserer Studien kam die Induktionstherapie mit B-R zum Einsatz, für die bereits ein großer Stellenwert von MW bewiesen werden konnte^{38,43}.

Das **mediane PFS** für die 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab liegt bei 120,10 Monaten. In der Gruppe der reinen Nachbeobachtung liegt das mediane PFS bei 94,33 Monaten. Das ergibt ein 25,77 Monate längeres medianes PFS für M-R, welches sich allerdings nicht als statistisch signifikant erweist ($p=0,361$). Allerdings ist hierfür auch eine 24 Monate längere Therapie notwendig.

Die Untergruppen Alter ≥ 65 Jahre ($p=0,026$) hat einen statistisch signifikanten Vorteil im PFS für M-R hervorgebracht. Das mediane PFS für das Alter ≥ 65 Jahre mit M-R liegt bei 120,10 Monaten, für Observation nur bei 75,90 Monaten. Allerdings konnten diese Ergebnisse weder für ein Alter über 70 Jahre bestätigt werden, noch wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für das OS, EFS oder TTNT erzielt. Insgesamt müsste man die Untersuchung dieser speziellen Untergruppen mit einer größeren Probandenzahl wiederholen, um die Ergebnisse zu validieren.

Ähnlich fielen die Ergebnisse für das OS, EFS, TTNT und RD aus. Dabei wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielt.

Das **mediane OS** wurde in beiden Therapiearmen noch nicht erreicht ($p=0,823$). Nach 5 Jahren leben in der Gruppe M-R 83,80 % und Gruppe Observation 87,60 %.

Todesfälle traten absolut in beiden Therapiearmen etwa gleich häufig auf mit 24 Patienten für M-R und 22 Fällen in der Gruppe Observation ($p= 0,868$).

Das **mediane EFS** liegt für M-R bei 101,53 Monaten und für die Nachbeobachtung bei 79,33 Monaten. Das ergibt ein 22,2 Monate längeres medianes EFS für M-R, welches sich allerdings nicht als statistisch signifikant erweist ($p= 0,303$).

In beiden Therapiearmen kam es ähnlich häufig zu **Zweitmalignomen** ($p= 1,000$). 17 wurden in der Gruppe M-R und 18 wurden in der Gruppe Observation festgestellt. Dabei wurde am häufigsten mit 8 Patienten das Basaliom diagnostiziert, jedoch in einem ausgeglichenen Verhältnis zwischen den Gruppen mit 3 Patienten im Therapiearm M-R und 5 Patienten im Therapiearm Observation.

Die **mediane RD** wurde in beiden Therapiearmen noch nicht erreicht ($p= 0,110$). Nach 5 Jahren habe in der Gruppe M-R 78,30 % und Gruppe Observation 73,20 % keinen Progress erlitten. Rezidive wurden absolut etwas gehäufte in der Gruppe Observation festgestellt mit 47 Ereignissen, für M-R ergaben sich lediglich 38 Ereignisse ($p= 0,267$). Das zeigt, dass es sowohl für die Dauer als auch für die Häufigkeit der Rezidive keine Überlegenheit für M-R vorliegt.

Die **mediane TTNT** wurde in beiden Therapiearmen noch nicht erreicht ($p= 0,746$). Bis zum Zeitpunkt der Auswertung trat bei 85 Patienten (M-R: 38; Obs.: 47) ein Progress auf, aber nur 41,18 % der Patienten mussten therapiert werden. Bei den Progressen handelt es sich gehäuft um laborchemische Progresse auf Grund eines definierten IgM-Anstiegs ohne weitere Symptomatik und Therapiebedürftigkeit. Nach 5 Jahren haben in der Gruppe M-R 12,3% und in der Gruppe Observation 9,5% eine neue Therapie erhalten. Nach 10 Jahren haben in der Gruppe M-R 26,8% und in der Gruppe Observation 29,00% eine neue Therapie erhalten. Hierdurch wird verdeutlicht, dass eine zuvor längere Therapie durch M-R keine Verbesserung bringt, um eine erneute Therapie zu vermeiden.

Es fällt auf, dass das absolute längere mediane PFS von 25,77 Monaten für M-R sich weder in einem längeren Gesamtüberleben noch zur größeren Vermeidung einer erneuten Therapie führt. Dabei muss der Patient beziehungsweise die Patientin selbst betrachtet werden. Im Rahmen der Erhaltungstherapie verbringen sie mehr Zeit im Krankenhaus oder Arztpraxis zur Verabreichung der Therapie, ohne insgesamt an Überlebenszeit zu gewinnen. Sie können jedoch das Gefühl haben einer intensiveren Betreuung und besseren Krankheitskontrolle. Ein weiterer wichtiger Faktor zur

Beurteilung des Stellenwertes der Erhaltungstherapie ist die Lebensqualität und der Allgemeinzustand der Patienten. Hier liegt ein Nachteil in unserer Studie vor, da diese im Studienverlauf nicht untersucht wurden.

Die **mediane Follow-Up-Zeit** beträgt für M-R 84,4 Monate und für Observation 85,9 Monate. Diese lange Follow-Up-Zeit bringt große Vorteile für die Auswertung, da durch B-R und M-R lange Überlebenszeiten erreicht wurden und auch untersucht werden konnten. Diese langen Follow-Up-Zeiten sind vor allem durch eine lange Rekrutierungszeit zustande gekommen. Diese bringt jedoch auch Nachteile, gerade bei Untersuchung der Kaplan-Meier-Kurve. Die Patienten, welche spät rekrutiert wurden, werden teilweise als zensiert angegeben, wenn noch kein entsprechendes Ereignis vorlag und die untersuchte Follow-Up-Zeit erreicht ist. Einerseits sind das unbekannte Variablen, welche die Kurvenverläufe noch ändern können und zu einer Verzerrung führen können. Andererseits sind die aktuellen Ergebnisse sehr eindeutig sind und auch weitere Ereignisse werden die Auswertung mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht verändern.

Der **IPSSWM** wurde zu Beginn der Induktionstherapie bestimmt und im Hinblick auf die Aussagekraft in Bezug auf die 5-Jahresüberlebensrate und das Rezidivrisiko untersucht. Es werden mit zunehmender Risiko-Gruppe eine geringere 5-Jahresüberlebensrate und zunehmende Rezidive erwartet³⁴. In dieser Studie konnten sich diese Ergebnisse nicht eindeutig nachweisen und es stellte sich keine statistische Signifikanz heraus. Eine Ursache könnte eine zu geringe Patientenzahl in den einzelnen Untergruppen und die ungleiche Verteilung auf die Risikogruppen sein.

Für M-R ergibt sich mit zunehmender Risiko-Gruppe eine sinkende Überlebensrate wie erwartet, allerdings zeigt sich untypischerweise ein geringeres Rezidivrisiko. Es könnte einen Hinweis darauf geben, dass diese Risiko-Gruppe von einer Erhaltungstherapie profitieren.

Für die Nachbeobachtung ergibt sich mit zunehmender Risiko-Gruppe ein höheres Rezidivrisiko wie erwartet, allerdings zeigt sich eine unwesentlich veränderte Überlebensrate.

Eine weitere Ursache für den Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit kann sein, dass bei der Untersuchung der IPSSWM 2009 wenige Patienten ein Rituximabhaltiges Therapieschema erhalten haben, welches die Überlebenswahrscheinlichkeit insgesamt verbessert hat^{26,34}. Im rIPSSWM wird diese berücksichtigt, sowie andere Risikofaktoren miteinbezogen²⁷. Auf eine genauere Untersuchung retrospektiv wurde in dieser Arbeit verzichtet, da auch hierbei geringe Fallzahlen in den einzelnen Risikogruppen vorliegen.

Toxizitäten und **unerwünschte Ereignisse** waren in beiden Gruppen ähnlich häufig vertreten mit einzelnen Ausnahmen. In der Gruppe M-R traten häufiger Infektionen und Leukozytopenien auf. In der Gruppe Observation traten häufiger Neutropenien auf. Bei der Beurteilung über den **immunsuppressiven Effekt** erkennt man einen deutlicheren Unterschied. Während der Erhaltungstherapie traten häufiger Infektionen auf als im Vergleich zur reinen Nachbeobachtung (M-R: 51,92%; Obs.: 46,67%). Allerdings waren die Infektionen nicht statistisch signifikant gehäuft ($p=0,581$).

Das IgG und IgA als Marker für die Immunsuppressivität zeigten während der Erhaltungstherapie einen weiteren Abfall und einen langsamen Anstieg nach dem Therapieende. Im Vergleich dazu zeigt die Gruppe Observation bereits nach dem Ende der Induktionstherapie einen Anstieg des IgG und des IgA. Anhand des IgG und des IgA lässt sich die Wirkung der Immunsuppressivität gut darstellen und zeigt, dass es wenige Monate nach Therapieende sowohl in der Gruppe Observation als auch in der Gruppe M-R zum Wiedererlangen der Immunkompetenz kommt. Das IgA zeigt nach dem zweiten Jahr ($p=0,001$) und das IgG bereits nach dem ersten Jahr ($p=0,019$) der Erhaltungstherapie statistisch signifikant höhere Werte in der Gruppe Observation. Die frühere Signifikanz für das IgG kann durch größere Unterschiede bereits bei den Ausgangswerten in den beiden Gruppen erklärt werden (M-R: 6,75 g/l; Obs.: 7,93 g/l). Somit bedeutet eine längere Therapie, hier die Erhaltungstherapie, auch eine statistisch signifikant längere Immunsuppression und auch eine höhere Rate an Infektionen, welche allerdings nicht statistisch signifikant war. Nach dem Ende der Erhaltungstherapie steigen bereits zum folgenden Jahr die Immunglobuline IgG und IgA wieder an. Dabei muss man abwägen, ob eine verlängerte Immunsuppression und damit verbundene höhere Rate an Infektionen während der Erhaltungstherapie dem geringeren Risiko an Infektionen in der reinen Nachbeobachtung überwiegt. Als Vorteil ist anzumerken, dass beide Gruppen gleichermaßen ihre Immunkompetenz nach Therapieabschluss zurück-erlangen. In der Gruppe der Erhaltungstherapie aber zwei Jahre später.

Die **ORR** für die Induktionstherapie mit B-R ($n=261$) liegt bei 92,88% und die **MRR** bei 88,39%. Dabei erreichten nur 1,15% eine **CR**. Dies lässt sich damit begründen, dass in den Kriterien eine negative Immunfixation vorgesehen war und diese in vielen Fällen nicht durchgeführt worden war, obwohl die restlichen Kriterien zutrafen. In 31,03% liegt eine **VGPR** und 58,24% eine **PR** vor.

Der **POD** wurde unabhängig vom Therapiestatus untersucht. Dabei wurden richtungsweisende Ergebnisse erzielt. Ein früher Progress innerhalb der ersten drei Jahren zeigt ein signifikant niedrigeres medianes Gesamtüberleben ($p < 0,001$). Auch bei

Durchführung einer 2. Therapie zeigt sich ein signifikant niedrigeres medianes Gesamtüberleben gegenüber der Gruppe ohne Progress und ohne 2. Therapie ($p=0,034$). Somit ist trotz einer erneuten Therapie das Gesamtüberleben geringer. Dieses habe ich nochmal genauer anhand kleinerer Untergruppen untersucht. Dabei zeigt sich, dass ein nicht statistisch signifikantes, längeres medianes OS für Patienten mit Progress unabhängig vom Zeitpunkt ($n=99$) und 2. Therapie von 13,83 Monaten im Vergleich zu Patienten mit Progress ohne 2. Therapie ($p=0,088$). Wenn man die Gruppe mit einem Progress innerhalb der ersten 3 Jahre ($n=53$) abhängig von ihrer Therapie untersucht, ergibt sich ein statistisch signifikant längeres medianes OS von 47,4 Monaten für Patienten, welche eine 2. Therapie erhalten haben ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Patientengruppe mit einem Progress innerhalb der ersten Jahre besondere Aufmerksamkeit bezüglich einer engmaschigen Kontrolle und eventuell einer intensivierten Therapie zukommen muss. Man muss jedoch auch darauf hinweisen, dass dies eine nachträgliche Analyse von kleineren ausgewählten Untergruppen ist.

B-R als Induktionstherapie gehört bereits zur etablierten Therapie bei MW⁷. Hierunter konnten bereits hervorragende Ergebnisse erzielt werden wie die Phase-III-Studie von Rummel et al. zeigt mit einem medianen PFS von 69,5 Monaten⁴⁵. Allerdings beinhaltet die Studie verschiedene Entitäten der niedrigmalignen Lymphome und Mantelzelllymphome. Von den 549 eingeschlossenen Patienten besitzen 41 die Entität Morbus Waldenström (B-R: $n=22$; R-CHOP: $n=19$) und 21 die Entität Lymphoplasmazytisches Lymphom (B-R: $n=10$; R-CHOP: $n=11$)⁴¹. Über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten waren folliculäre Lymphome (B-R: $n=139$; R-CHOP: $n=140$). Das mediane PFS für Morbus Waldenström wurde zum Zeitpunkt der Auswertung nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten noch nicht erreicht⁴¹.

Die retrospektiven Studien von Laribi et al. und Paludo et al. zeigen überaus erfolgreiche Ergebnisse für Therapieregime mit B-R. Die Single-Arm-Studie von Laribi et al. umfasste 69 neu-diagnostizierte Patienten. Es wurde eine ORR von 97%, 2-Jahres-OS von 97,1% und ein 2-Jahres-PFS von 87% erreicht³⁰. Die Phase-II-Studie von Paludo et al. umfasste 60 Patienten, wovon lediglich 17 Patienten keine vorherigen Therapien erhalten haben. Es wurde eine ORR von 93%, ein 2-Jahres-PFS von 88% und das mediane OS ist bei einem medianen Follow-up von 30 Monaten noch nicht erreicht. Jedoch ist die Aussagekraft einer retrospektiven Studie begrenzt, da keine Randomisation vorgenommen wurde und der Umfang an Daten begrenzt ist. Zudem umfassen beide Studien nur eine geringe Teilnehmeranzahl.

Auch zur Erhaltungstherapie mit Rituximab gibt es bereits Studien, die diese befürworten, allerdings sind diese retrospektiv^{4,53}. Dabei wird darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse in einer prospektive Phase-III-Studie untersucht werden sollten⁵³. Treon et al. (n= 248)⁵³ stellte in seiner Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit des medianen PFS (Obs.: 28,6 Mon.; M-R: 56,3 Mon.) und des medianen OS (Obs.: 116 Mon.; M-R: noch nicht erreicht) vor. Von 248 Patienten haben nur 86 Patienten (35%) eine Erhaltungstherapie erhalten. Alle Patienten haben eine Induktionstherapie erhalten, überwiegend mit B-R (Obs.:65,4%; M-R: 73,3%), einige haben nur Rituximab erhalten (Obs.: 34,6%; M-R: 26,7%). Somit ist der Anteil an Patienten in der Gruppe M-R höher, welche schon in der Induktion eine effizientere Therapie erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Kriterien vor, anhand denen entschieden wurde, welche Patienten eine Erhaltungstherapie bekommen. An dieser Stelle liegt auch der entscheidende Nachteil dieser Studie, es liegt keine unabhängige Randomisation vor. Sondern die Patienten wurden individuell mit der Erhaltungstherapie behandelt. Castillo et al. (n=182)⁴ gibt in seiner Studie ein medianes PFS für M-R (n= 116) von 81,6 Monaten und für die Beobachtungsgruppe von 33,6 Monaten an. In dieser Studie haben ebenfalls alle Patienten zuvor eine Induktionstherapie erhalten, entweder mit CDR, BDR oder B-R. Diese verschiedenen Induktionstherapien verzerren das Ergebnis für die Erhaltungstherapie. Ein besserer Vergleich in beiden Studien wäre es gewesen, wenn eine Gruppe mit der gleichen Induktionstherapie untersucht wird. Dabei wären wiederum die Fallzahlen wesentlich geringer ausgefallen und die Aussagekraft ebenfalls gering. Die Zahlen für das mediane PFS liegen in beiden Studien weit unter den Werten, welche unsere prospektive Studie zeigt mit 120,10 Monaten für M-R und 94,33 Monaten für Observation. Der Stellenwert dieser beiden Studien ist damit gering und lediglich als Hinweis auf eine Therapieverbesserung durch M-R zu bewerten.

Zur Einordnung des Stellenwertes der Ergebnisse habe ich weitere prospektive Phase-II/III-Studien zum internationalen Vergleich herangezogen. Idealerweise sollte ein Vergleich mit der Standardtherapie erfolgen. Diese liegt allerdings aufgrund der geringen Prävalenz, mehreren etablierten Therapieoptionen und wenigen randomisierten prospektiven Phase-III-Studien nicht vor. Zu den etablierten Therapieoptionen zählen CD20-Antikörper wie Rituximab, Nukleosidanaloga wie Fludarabin, Alkylantien wie Cyclophosphamid und Bendamustin, Proteasominhibitoren wie Bortezomib und Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Ibrutinib⁷.

Die sechs Studien sind in Tabelle 25 und 26 detailliert dargestellt. Sie zeigen ähnliche Patientencharakteristika.

Dabei fällt auf den ersten Blick auf, dass die Studie von Leblond et al. (n=339)³¹ neben der NHL-7⁴⁴ die einzige weitere Phase-III-Studie ist, welche zwei Therapiearme direkt miteinander vergleicht, nämlich Fludarabin (Flu.) mit Chlorambucil (Chloram.). Der Vergleich zeigt für Fludarabin ein signifikant höheres medianes PFS (Fludarabin: 37,8 Mon.; Chlorambucil: 27,1 Mon.). Fludarabin hat eine signifikant höhere Rate an Neutropenien Grad 3/4 (Fludarabin: 36%; Chlorambucil: 17,8%). Die 6-Jahres-Inzidenz für Zweitmalignome ist für Chlorambucil signifikant höher (Fludarabin: 3,7%; Chlorambucil: 20,6%). Insgesamt zeigen beide Therapien im Vergleich jedoch eine wesentlich geringere ORR, PFS und OS. Die Anwendung mit einem alleinigem Zytostatikum wird aktuell nicht präferiert⁷. Mit 339 Patienten (Flu.: 169; Chloram.: 170) ist es eine der größten prospektiv-randomisierten Studien zu MW, besitzt heute allerdings keine nennenswerte Bedeutung mehr.

Drei Studien enthalten ein Therapieschema mit einem Proteasom-inhibitor in Kombination mit Dexamethason und Rituximab. Trotz gleicher Substanzklasse fallen die Studien sehr unterschiedlich aus.

Castillo et al. (n=26)^{5,6} verwendet Ixazomib. Darunter zeigt sich eine sehr gute ORR mit 96% bei geringen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Jedoch umfasst die Studie nur eine Patientenzahl von 26 und weist ein vergleichsweise niedriges medianes PFS von 40 Monaten auf. Die untersuchten Patienten besitzen im Vergleich zu den anderen Studien im Median einen höheren IgM-Wert und einen höheren IPSSWM.

Treon et al. (n= 31)⁵⁴ verwendet Carfilzomib, welches ebenfalls eine gute ORR mit 87% erzielt. Allerdings umfasst sie eine kleine Patientengruppe von 31, eine kurze mediane Follow-up-Zeit von 15,4 Monaten und einige höhergradigen Nebenwirkungen wie Hyperglykämien (77,4%), Hyperlipasämien (41,9%) und Rituximab-assoziierte Infusionsreaktionen (19,4%). Nach 15,4 Monaten liegt das PFS bei 64,5%. In unserer Studie ergibt sich für „B-R gesamt“ nach 15,4 Monaten ein PFS von 81,80 %.

Dimopoulos et al. (2013)(n= 59)¹³ verwendet Bortezomib mit einer guten ORR von 85% und einem sehr gutem 3-Jahres-OS von 81%. Nachteilig an der Studie ist das geringe mediane PFS von 42 Monaten und die hohe Rate an Nebenwirkungen insbesondere der Neuropathie mit 46%, davon 7% > Grad 2. Hier liegt ebenfalls wie bei Castillo et al. ein höherer medianer IgM-Wert und höherer IPSSWM vor.

Die älteste Studie in meinem Vergleich von Dimopoulos et al. (2007)(n= 72)¹² mit dem Therapieschema CDR (Cyclophosphamid-Dexamethason-Rituximab) zeigt mit einer ORR von 83%, einen 2-Jahres-PFS von 80% und einem 2-Jahres-OS von 81% beachtliche Ergebnisse bei insgesamt geringen höhergradigen Nebenwirkungen. An niedriggradigen Nebenwirkungen treten vor allem Übelkeit/Erbrechen (38%), Neutropenie (25%) und Alopezie (22%) auf.

Zuletzt stelle ich die Phase-III-Studie von Dimopoulos et al. (2018)¹⁵ mit dem Therapieschema R-I (Rituximab-Ibrutinib) im Vergleich zu Rituximab-Placebo vor, welche erfolgsversprechende Ergebnisse zeigt. Die ORR liegt bei 92% (Rituximab-Placebo: 47%), nach 30 Monaten liegt das OS bei 94% (Rituximab-Placebo: 92%) und das PFS bei 82% (Rituximab-Placebo: 28%). Es überwiegen vor allem die kardialen höhergradigen Nebenwirkungen mit Vorhofflimmern (19%) und Hypertonie (13%). Dennoch gibt es auch bei dieser Studie Schwachpunkte, da etwa 38% der Patienten bereits in einer früheren Therapie auf Rituximab angesprochen haben und somit auch in der durchgeführten Studie mit R-I von einem Ansprechen auszugehen. Die Vergleichsgruppe mit alleiniger Gabe von Rituximab (Rituximab-Placebo), welche ich in den Tabelle 25 und 26 nicht aufgelistet habe, da die Ergebnisse für den Vergleich nicht relevant sind und bereits frühere Studien ein schlechteres Ansprechen für die Monotherapie mit Rituximab mit einer ORR von etwa 50% gezeigt haben^{16,21}. Dies ist auch ein entscheidender Kritikpunkt an der Studie, da eine Vergleichsgruppe gewählt wurde, welche mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit schlechtere Ergebnisse zeigt. Vermutlich wurde diese gewählt, da die Studie als Zulassungsstudie für die Kombinationstherapie R-I bei MW besonders erfolgsversprechende Ergebnisse zeigen sollte. Die Studie wurde von dem Pharmaunternehmen Janssen gesponsert, welches Ibrutinib vermarktet.

Tabelle 25: Studienvergleich Patientencharakteristika

| | NHL-7 | | | Dimopoulos et. al. (2018) R-I | Dimopoulos et. al. (2007) CDR | Dimopoulos et. al. (2013) BDR | Leblond et. al. (2013) Chloram. | | Treon et.al. (2014) CaRD | Castillo et al. (2018) IDR |
|------------------------|------------|--------|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------|--------------------------|----------------------------|
| | B-R gesamt | M-R | Obs | | | | Flu. | | | |
| n | 178 | 109 | 109 | 75 | 72 | 59 | 169 | 170 | 31 | 26 |
| Alter | 67 | 67 | 65 | 70 | 69 | 70 | 68* | 68* | 61 | 65 |
| ♂ [%] | 70 | 72 | 68 | 60 | 62,5 | 64 | 67* | 67* | 61 | 81 |
| Hb g/dl | 10,2 | 10,1 | 10,0 | 10,5 | 57 % < 10 | 82% < 11,5 | 9,9* | 9,9* | 10,7 | 10,2 |
| IgM g/l | 31,3 | 32,7 | 31,25 | 32,9 | 36 g/l | 38,6 g/l | 28,0* | 27,4* | 33,75 | 45,3 |
| β ₂ -M mg/l | 3,6 | 3,3 | 3,75 | 3,4 | 43 % > 4 mg/l | 64% > 3 mg/l | 3,2* | 3,6* | 3,6 | 4,0 |
| ISSWM [%] | | | | | | | | | | |
| Niedrig | 20 | 20 | 24 | 20 | - | 15 | - | - | 36 | 19 |
| Intermediär | 61 | 67 | 58 | 44 | - | 40 | - | - | 48 | 42 |
| Hoch | 19 | 13 | 18 | 36 | - | 45 | - | - | 16 | 39 |
| ORR [%] | 93 | 99 | 99 | 92 | 83 | 85 | 47 | 38 | 87 | 96 |
| MRR [%] | 88 | 95 | 97 | 72 | 74 | 68 | - | - | 68 | 77 |
| 3-J-OS [%] / 30 Mon. | 78,7 | 94,1 | 89,6 | 94 (30 Mon.) | 81 (24 Mon.) | 81 | - | - | 100 (15,4 Mon.) | - |
| 2-J-PFS [%] / 30 Mon. | 75,9 | 92,4 | 88,7 | - | 80 | - | - | - | 64,5 (15,4 Mon.) | - |
| Median-OS [Mon.] | 118 | n.y.r. | n.y.r. | n.y.r. | - | - | n.y.r. | 69,8 | - | - |
| Median-PFS [Mon.] | 68 | 120 | 94 | n.y.r. | - | 42 | 37,8 | 27,1 | - | 40 |
| Median follow-up time | 81,7 | 84,3 | 85,9 | 26,5 | 23,4 | 42 | 36* | 36* | 15,4 | 52 |

*: inkl. MZL und LPL

Tabelle 26: Studienvergleich Nebenwirkungen

| | NHL-7 | | | Dimopoulos et al. (2018) R-I | Dimopoulos et al. (2013) BDR | Dimopoulos et al. (2007) CDR | Leblond et al. (2013) Flu. Chloram. | Treon et al. (2014) CaRD | Castillo et al. (2018) IDR |
|-------------------|------------|---------|----------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| | B-R gesamt | M-R | Obs. | | | | | | |
| AE CTC 3+4 | 26 | 39 | 32 | 60 | k.A. | k.A. | 63 | 50 | k.A. |
| Infusionsreaktion | k.A. | k.A. | k.A. | 43 (1*) | k.A. | 35 (2*) | k.A. | 23 (0*) | 39 (0*) |
| Neutropenie | 33 (10*) | 43 (7*) | 53 (16*) | 9* | 17 (15*) | 34 (9*) | 43* | 35 (10*) | k.A. |
| Anämie | 4 (0*) | 11 (1*) | 6 (0*) | 19 (11*) | 10 (0*) | k.A. | 15* | 10 (3*) | k.A. |
| Thrombozytopenie | 4 (1*) | 10 (1*) | 7 (2*) | 0* | 17 (5*) | 7 (0*) | 16* | 3 (0*) | k.A. |
| Infektionen | 33 (0*) | 62 (3*) | 54 (0*) | 13 (9*) | 42 (22*) | 20 (6*) | k.A. | k.A. | k.A. |
| Neuropathie | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. | 46 (7*) | k.A. | 0* | 19 (0*) | 23 (4*) |
| Arthralgie | k.A. | k.A. | k.A. | 24 | k.A. | k.A. | k.A. | 10 (0*) | k.A. |
| Besondere NW | - | - | - | aHT 13* VHF 12* | Neuropath. Schmerz 20 (2*) | Alopezie 22 (0*) | - | Lipase ↑ 55 (16*) Glucose ↑ 100 (23*) | Ödeme 19 (0*) Glucose ↑ 19 (0*) |

Alle Angaben in %

* ≥ Grad 3

Insgesamt weisen alle Kombinationstherapien ein gutes Ansprechen von über 80% auf, darunter am besten R-I und IDR (Ixazomib-Dexamethason-Rituximab). Die beste MRR erzielt „B-R gesamt“ mit 83%. Im Gesamt- und progressionsfreien Überleben zeigen sich große Unterschiede und der Vergleich ist aufgrund der unterschiedlichen zeitlichen Angaben sowie teilweise kurzer Follow-up-Zeiten eingeschränkt. Das mediane PFS und OS sind soweit Angaben vorhanden für M-R, Observation und „B-R gesamt“ mit Abstand am längsten. Beim Vergleich der prozentualen Anteile für das PFS und OS zeigen CDR und insbesondere R-I ähnlich gute Ergebnisse wie die Gruppen „B-R gesamt“, Observation und M-R. Gerade für den Vergleich zur Therapie mit R-I wäre das mediane PFS aussagekräftig, liegt allerdings aufgrund der kurzen Follow-up-Zeit noch nicht vor. BDR (Bortezomid-Dexamethason-Rituximab) erzielt im OS ein ähnlich gutes Ergebnis, bei vergleichsweise schlechtem medianen PFS. Unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofil zeigen alle Therapien Nachteile und es muss individuell abgewogen werden. In der NHL-7 überwiegen die hämatologischen Nebenwirkungen insbesondere die Neutropenie und auch die Infektionen und Immunsuppression bei M-R. Die anderen Rituximab-haltigen Therapieschema enthalten ebenfalls diese Nebenwirkungen, aber es kommen weitere Aspekte hinzu. R-I ist nachteilig bei kardiologischen Vorerkrankungen, da gehäuft Hypertonie und Vorhofflimmern auftraten. Unter BDR traten gehäuft Neuropathien mit neuropathischen Schmerzen auf. Geringer waren diese unter CaRD (Carfilzomib-Rituximab-Dexamethason) und IDR, allerdings kam es hier zu Hyperglykämien, Hyperlipasämien (CaRD) und Ödemen (IDR). Diese Nebenwirkungen sind nachteilig bei Diabetes mellitus und vorbestehenden Polyneuropathien. CDR zeigte gehäuft milde Alopezie.

Nach diesem ausführlichen Studienvergleich präferiere ich die Therapie mit B-R. Hierbei werden sehr gute Überlebensraten bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil erreicht. Zudem besitzt unsere Studie die größte Evidenz bei einer Probandenzahl von 296 Patienten. Das besondere Augenmerk liegt hierbei auf der Gruppe „B-R gesamt“ (n= 178) mit einem medianen PFS von 68 Monaten. Da hierbei alle Patienten enthalten sind, die B-R erhalten und teilweise die Induktionstherapie nicht abgeschlossen haben. Dennoch erzielte diese Gruppe sehr gute Ergebnisse.

Eine hieran angeschlossene Erhaltungstherapie mit Rituximab, wie sie vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in ihrer Leitlinie erwogen wird²⁹, befürworte ich aufgrund der vorliegenden Studie nicht. Das NCCN widerspricht sich in ihrer Leitlinie sogar selbst, da einerseits M-R nur für Patienten erwogen werden soll, welche eine PR oder MR als Remission erreicht haben. Im weiteren Diskussionsverlauf steht das M-R für Patienten mit CR, VGPR, PR und MR erwogen kann. Diesen beiden Aussagen

sind jeweils keine Literaturnachweise zugeordnet, was bedeutet, dass es sich um eine freie nicht studienbasierte Empfehlung handelt. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass die Diskussion in Bearbeitung ist und auf die retrospektive Studie von Treon et al.⁵³ verwiesen, diese jedoch selbst abschließend angibt, dass die Ergebnisse unserer prospektiven Studie abzuwarten sind. M-R weist zwar absolut ein etwa 2-Jahre längeres PFS und EFS im Vergleich zu B-R auf, allerdings ist hierfür auch 2 Jahre länger eine Therapie notwendig mit den damit verbundenen Nebenwirkungen und Krankenhausaufenthalten für den Erhalt der Therapie ohne eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Ein Ausblick in die Zukunft zeigt, dass aufgrund der niedrigen Inzidenz und den damit verbundenen wenigen Phase-III-Studien, es auch ferner schwierig bleibt, eine einheitliche Standardtherapie festzulegen. Ich präferiere B-R als Erstlinien-Standardtherapie für MW, ohne eine Erhaltungstherapie mit Rituximab anzuschließen.

5 Zusammenfassung

Die randomisierte Phase-III-Studie untersuchte den Stellenwert der Erhaltungstherapie mit Rituximab für das indolente B-Zell-Lymphom Morbus Waldenström. Zunächst haben alle Patienten (n= 296) eine Induktionstherapie über 8 Zyklen mit Bendamustin und Rituximab (B-R) erhalten. Bei erfolgreicher Induktionstherapie erfolgte die Randomisation in die Gruppe der 2-jährigen Erhaltungstherapie mit Rituximab („Maintenance Rituximab“, M-R) (n= 109) oder die Gruppe Observation (n= 109).

Für den primären Endpunkt das PFS (p= 0,361), als auch für die sekundären Endpunkte OS (p= 0,823), EFS (p= 0,303), TTNT (p= 0,746) und RD (p= 0,110) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Für M-R lag das mediane PFS bei 120 Monaten und für die Gruppe Observation bei 94 Monaten. Nach 5 Jahren leben in der Gruppe M-R 83,80 % und Gruppe Observation 87,60 %. Verbunden mit einer höheren Nebenwirkungsrate, insbesondere der Immunsuppression, und einer längeren Therapiedauer ist die Erhaltungstherapie mit Rituximab aktuell nicht als Standard im Anschluss an eine Induktionstherapie mit B-R zu erwägen. Ob es Ausnahmen für einzelne Gruppen gibt, kann weiter untersucht werden, ist aber auf Grundlage dieser Studie für ein höheres Alter (≥ 65 Jahre) und einem hohen IPSSWM (2009) aktuell nicht zu empfehlen.

Beim Studienvergleich mit anderen etablierten Therapien wie R-I¹⁵, CDR¹² und BDR¹³ ist das Therapieschema B-R (n=261) als Erstlinientherapie zu präferieren, da es eine nebenwirkungsarme und sehr wirksame Therapie (ORR 93%; MRR 88%; mediane PFS 68 Monate) ist. Das mediane OS wurde nach einer medianen Follow-up-Zeit von 81,7 Monaten noch nicht erreicht.

In der heutigen Zeit mit umfassenden Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten ist die Behandlung von Morbus Waldenström nicht standardisiert.

In der überwiegenden Zahl der Fälle wird keine komplette Remission erreicht, jedoch hat sich das PFS und OS der Patienten in den letzten Jahren erheblich verbessert. Die Patienten versterben dabei größtenteils nicht an Morbus Waldenström, sondern den verschiedenen Begleiterkrankungen. Das Ziel sollte es sein in Zukunft eine Standardtherapie sowie weitere Kriterien für individuelle Therapieformen zu erforschen und festzulegen, um die Prognose als auch die Lebensqualität weiter zu verbessern.

Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auch in zukünftigen Studien die Patientengruppe mit einem Progress innerhalb der ersten drei Jahre erhalten, da sie ein signifikant niedrigeres Überleben ($p < 0,001$) unabhängig von einer weiteren Therapie zeigt (p= 0,006).

Summary

The randomised phase III trial investigated the value of maintenance therapy with rituximab for indolent B-cell-lymphoma Waldenström's macroglobulinemia. Initially, all patients (n= 296) received 8 cycles of induction therapy with bendamustine and rituximab (B-R). If induction therapy was successful, they were randomised to the 2-year maintenance therapy group with rituximab ("Maintenance Rituximab", M-R) (n= 109) or the observation group (n= 109).

The primary endpoint PFS ($p=0,361$) and the secondary endpoints OS ($p=0,823$), EFS ($p=0,303$), TTNT ($p=0,746$) and RD ($p=0,110$) showed no statistically significant difference. The median PFS for M-R was 120 months and for the observation group 94 months. After 5 years, 83,80 % of patients in the M-R group and 87,60 % in the observation group were alive.

Combined with a higher rate of side effects, in particular immunosuppression, and a longer duration of therapy, maintenance therapy with rituximab should not currently be considered as the standard of care following induction therapy with B-R. Whether there are exceptions for individual groups can be further investigated but based on this study it is not currently recommended for a higher age (≥ 65 years) and a high IPSSWM (2009).

In the study comparison with other established therapies such as R-I¹⁵, CDR¹² and BDR¹³, the therapy regimen B-R is to be preferred as first-line therapy, as it is a therapy with few side effects and is highly effective (ORR 95%; MRR 90%; median PFS 68 months). The median OS was not reached after a median follow-up time after 81,7 months.

Nowadays, with comprehensive diagnostic and therapeutic options, the treatment of Waldenström's macroglobulinemia is not standardized. In most cases, complete remission is not achieved, but the PFS and OS of patients has improved considerably in recent years. Most of the patients do not die of Waldenström's macroglobulinemia, but of concurrent conditions. In the future, the goal should be to research and define a standard therapy as well as further criteria for individual therapies to further improve the prognosis as well as the quality of life.

In future studies, special attention should be paid to the group of patients with a progression within the first years, as they show a significantly lower survival ($p < 0,001$) regardless of further therapy ($p = 0,006$).

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| AE | Adverse Event, Unerwünschtes Ereignis |
| BDR | Bortezomid, Dexamethason, Rituximab |
| β_2 -M | β_2 -Microglobulin |
| B-R | Bendamustin-Rituximab |
| CaRD | Carfilzomib, Rituximab, Dexamethason |
| CDR | Cyclophosphamid, Dexamethason, Rituximab |
| Chloramb. | Chlorambucil |
| CLL | Chronische lymphatische Leukämie |
| CMV | Cytomegalie-Virusinfektion |
| COMP | Cyclophosphamid, Vincristin, Myocet, Prednisolon |
| CR | Complete Remission, Komplette Remission |
| CT | Computertomographie |
| CTC | Common Toxicity Criteria |
| DHAP | Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin |
| DLBCL | Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom |
| ECOG | Eastern Cooperative of Oncology Group |
| EFS | Event-free Survival, Ereignisfreies Überleben |
| Flu. | Fludarabin |
| F-R | Fludarabin-Rituximab |
| G-CSF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor |
| GOT | Glutamat-Oxalat Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat Transaminase |
| Hb | Hämoglobin |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HR | Hazard-Ratio |
| IDR | Ixazomib, Dexamethason, Rituximab |
| IgA | Immunglobulin A |
| IgG | Immunglobulin G |
| IgM | Immunglobulin M |
| IPSSWM | International Prognostic Scoring System for Waldenström macroglobulinemia |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LPL | Lymphoplasmocytisches Lymphom |

| | |
|---------|--|
| M-R | Maintenance Rituximab, Erhaltungstherapie Rituximab |
| MR | Minor Response, Geringe Remission |
| MRR | Major Response Rate |
| MW | Morbus Waldenström |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NYHA | New York Heart Association |
| Obs | Observation, Nachbeobachtungsgruppe |
| ORR | Overall Response Rate |
| OS | Overall Survival, Gesamtüberleben |
| PFS | Progression-free Survival, Progressionsfreies Überleben |
| POD | Progress of disease, Progress der Erkrankung |
| PR | Partial response, Partielle Remission |
| R-CHOP | Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolon |
| RD | Response Duration, Remissionsdauer |
| R-I | Rituximab-Ibrutinib |
| rIPSSWM | revised IPSSWM |
| SAE | Serious Adverse Event, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SD | Stable Disease, Stabile Erkrankung |
| SDP | Summe des Produkts |
| StiL | Studiengruppe indolente Lymphome |
| SUSAR | Suspected unexpected serious adverse reaction, schwerwiegende unerwartete Nebenwirkung |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| TTNT | Time to next Treatment, Zeit bis zur nächsten Therapie |
| TTP | Time to Progress, Zeit bis zum Progress |
| VGPR | Very good partial Response, Sehr gute partielle Remission |
| WHO | World Health Organisation |

Literaturverzeichnis

- 1 Advani P, Paulus A, Ailawadhi S. Updates in prognostication and treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Hematology/oncology and stem cell therapy* 2019; 12: 179–188.
- 2 Aicha Demidem, Tammy Lam, Steve Alas, Kandasamy Hariharan, Nabil Hanna, and Benjamin Bonavida. Chimeric Anti-CD20 (IDEC-C2B8) Monoclonal Antibody Sensitizes a B Cell Lymphoma Cell Line to Cell Killing by Cytotoxic Drugs. *CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS* 1997; 12: 177–186.
- 3 Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; 24 Suppl 6: 155-159.
- 4 Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Severns P, Xu L, et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. *British journal of haematology* 2018; 181: 77–85.
- 5 Castillo JJ, Meid K, Flynn CA, Chen J, Demos MG, Guerrero ML, et al. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood advances* 2020; 4: 3952–3959.
- 6 Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Dubeau T, Severns P, Hunter ZR, et al. Prospective Clinical Trial of Ixazomib, Dexamethasone, and Rituximab as Primary Therapy in Waldenström Macroglobulinemia. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2018; 24: 3247–3252.
- 7 Castillo JJ, Treon SP. What is new in the treatment of Waldenström macroglobulinemia? *Leukemia* 2019; 33: 2555–2562.
- 8 Chow KU, Sommerlad D, Boehrer S, Schneider B, Seipelt G, Rummel MJ, et al. Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro: role of cytokines, complement, and caspases. *haematologica* 2002; 87: 33–43.
- 9 Davies A, Berge C, Boehnke A, Dadabhoy A, Lugtenburg P, Rule S, et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Advances in therapy* 2017; 34: 2210–2231.
- 10 Derenzini E, Zinzani PL, Cheson BD. Bendamustine: role and evidence in lymphoma therapy, an overview. *Leukemia & lymphoma* 2014; 55: 1471–1478.
- 11 Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 1994; 83: 1452–1459.

- 12 Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis M-C, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 3344–3349.
- 13 Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsolis M-C, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013; 122: 3276–3282.
- 14 Dimopoulos MA, Kastiris E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014; 124: 1404–1411.
- 15 Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *The New England journal of medicine* 2018; 378: 2399–2410.
- 16 Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Hamilos G, Gika D, Efstathiou E, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical lymphoma* 2002; 3: 163–166.
- 17 Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Hamilos G, Gika D, Efstathiou E, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical lymphoma* 2002; 3: 163–166.
- 18 European Medicines Agency. MabThera Product Information. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf, Zugriff: 27.11.2020.
- 19 Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2016.
- 20 Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Auflage3* Springer Berlin Heidelberg 2020.
- 21 Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leukemia & lymphoma* 2004; 45: 2047–2055.
- 22 Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, et al. Rituximab: The first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2000; 1: 1–9.

- 23 Groves FD, Travis LB, Devesa SS, Ries LAG, Fraumeni JF. Waldenström's macroglobulinemia. Incidence Patterns in the United States, 1988-1994. *Cancer* 1998; 82: 1087-1081.
- 24 Herold G. Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2020 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis 2020.
- 25 Kaplan EJ, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958: 457-481.
- 26 Kastritis E, Kyrtsolis M-C, Morel P, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E, Symeonidis AS, et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *haematologica* 2015; 100: e446-9.
- 27 Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis MC, Durot E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019; 33: 2654–2661.
- 28 Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood* 2008; 112: 3052–3056.
- 29 Kumar SK, Callander NS, Baljevic M, Campagnaro E, Castillo JJ, Chandler JC, et al. Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmic Lymphoma. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf, Zugriff: 27.11.2020.
- 30 Laribi K, Poulain S, Willems L, Merabet F, Le Calloch R, Eveillard JR, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenström macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *British journal of haematology* 2019; 186: 146–149.
- 31 Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 301–307.
- 32 McMaster ML, Kristinsson SY, Turesson I, Björkholm M, Landgren O. Novel aspects pertaining to the relationship of Waldenström's macroglobulinemia, IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance, polyclonal gammopathy, and hypoglobulinemia. *Clinical lymphoma & myeloma* 2009; 9: 19–22.

- 33 Mohammed R, Milne A, Kayani K, Ojha U. How the discovery of rituximab impacted the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of blood medicine* 2019; 10: 71–84.
- 34 Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163–4170.
- 35 Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine* 1987; 317: 1098.
- 36 National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm, Zugriff: 10.01.2021.
- 37 Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *British journal of haematology* 2013; 160: 171–176.
- 38 Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Annals of hematology* 2018; 97: 1417–1425.
- 39 Provan D, Singer CRJ, Baglin T. *Oxford Handbook of Clinical Haematology*. 3rd ed. OUP Oxford, Oxford 2009.
- 40 Ribatti D. The fundamental contribution of Jan C. Waldenström to the discovery and study of the so-called "Waldenström macroglobulinemia". *Leukemia research* 2007; 31: 435–438.
- 41 Roller F-C. Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell Lymphome.
- 42 Royer RH, Koshiol J, Giambarresi TR, Vasquez LG, Pfeiffer RM, McMaster ML. Differential characteristics of Waldenström macroglobulinemia according to patterns of familial aggregation. *Blood* 2010; 115: 4464–4471.
- 43 Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23: 3383–3389.
- 44 Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, Goerner M, Buske C, Schulz H, et al. Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's

- Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood* 2019; 134: 343.
- 45 Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Grünhagen U von, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multi-centre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2013; 381: 1203–1210.
- 46 Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* 2011; 377: 42–51.
- 47 Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg. 2006). *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. Auflage4* Springer Berlin Heidelberg, 2006.
- 48 Statistischen Bundesamt. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. www.krebsdaten.de/abfrage, Zugriff: 23.11.2020.
- 49 StiL NHL 7-2008 Dokumentationsbogen. Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter follikulärer sowie anderer niedrigmaligner und Mantelzell Lymphome, Gießen.
- 50 StiL NHL 7-2008 Studienprotokoll Version 1.5. Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter follikulärer sowie anderer niedrigmaligner und Mantelzell Lymphome, Gießen 2014.
- 51 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Hrsg. 2017). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition* International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2017.
- 52 Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, Kelliher A, Preffer F, Branagan AR, et al. Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2005; 16: 132–138.
- 53 Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *British journal of haematology* 2011; 154: 357–362.

- 54 Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2014; 124: 503–510.
- 55 Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 1430–1440.
- 56 Waldenström JG. Incipient myelomatosis or “essential” hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome? *Acta Medica Scandinavica* 1944: 216–222.
- 57 Werner W, Herold M, Ruffert K, Merkle K, Brakhage A, Leoni L, et al. Entwicklungsgeschichte: Bendamustin gestern, heute, morgen. *Onkologie* 2013; 36 Suppl 1: 2–10.

Publikationsverzeichnis

1. Mathias J Rummel, Christian Lerchenmüller, Manfred Hensel, Martin Goerner, Christian Buske, Holger Schulz, Burkhard Schmidt, Georgi Kojouharoff, Elisabeth Lange, Wolfgang Willenbacher, Jan Dürig, Erik Engel, Frank Kauff, Jürgen Barth, Alexander Christoph Burchardt, Axel Hinke, Jasmin Wupperfeld, Richard Greil. Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial), Blood 2019, Volume 134, Supplement 1, Page 343

Erklärung zur Dissertation

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

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Anfertigen meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Mathias Rummel für die Überlassung des Themas, der notwendigen Unterstützung, dem regelmäßigen Austausch und den hilfreichen Anregungen beim Schreiben der Arbeit.

Ich möchte mich auch bei der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) bedanken, besonders bei Herrn Jürgen Barth für seinen fachlichen Rat, bei Frau Yvonne Holderer und Frau Gudrun Biemer-Mansouri für die organisatorische Betreuung und Hilfe bei der Datenerhebung und bei Herrn Frank Kauff für seine Hilfe bei statistischen Fragestellungen.

Auch bei meinen Eltern, Schwiegereltern, welche mir zur Seite stehen, und meinem Mann Lars Müller, welcher mich bei meinem Weg immer unterstützt hat.