

**Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung von
Rezidiven fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non Hodgkin
Lymphome und Mantelzell Lymphome**

**Bendamustin plus Rituximab
versus
Fludarabin plus Rituximab**

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

vorgelegt von Julia Vereshchagina, Moskau
Gießen, April 2013

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV/V mit dem Schwerpunkt Hämatologie der
Universitätsklinikum Gießen Marburg GmbH,
Standort Gießen,
unter der Leitung von Prof. Dr. med. Mathias Rummel

Gutacher: Prof. Dr. M. Rummel

Gutachter: Prof. Dr. B. Neubauer

Tag der Disputation: 10.03.2014

Für Alina

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1.1 Non-Hodgkin-Lymphome: Epidemiologie und Klassifikation

1.1.2 Ätiologie der NHL

1.2 Die in die Studie eingeschlossenen Non-Hodgkin-Lymphome

1.2.1 Follikuläres Lymphom Grad 1 und 2

1.2.2 Lymphoplasmazytisches Lymphom/ Immunozytom

1.2.3 Lymphozytisches Lymphom (CLL ohne Leukämie)

1.2.4 Marginalzonen Lymphom

1.2.5 Mantelzell Lymphom

1.3 Therapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome

1.4 Studiengruppe indolente Lymphome StiL

1.5 Studienmedikation und Begründung für die Studienuntersuchung

1.5.1 Rituximab

1.5.2 Bendamustin

1.5.3 Fludarabin

1.5.4 Überblick und Studienbegründung

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienaufbau

2.1.1 Art der Untersuchung

2.1.2 Prüfziele

2.1.3 Patientenzahl und Zeitplan

2.1.4 Amendment des Protokolls mit Erhöhung der Fallzahl und deren Begründung

2.2 Patientenauswahl

2.2.1 Einschlusskriterien

2.2.2 Ausschlusskriterien

2.2.3 Indikation zur Therapie

2.2.4 Drop-Outs

2.3 Methoden

2.3.1 Behandlungsstrategie

2.3.2 Rituximab-Erhaltungstherapie

2.3.3 Dosisreduktion und Veränderung des Zyklusintervalls

2.3.4 Begleittherapie

2.3.5 Diagnostik und Evaluationskriterien

2.3.5.1 Diagnostik vor Therapiebeginn

2.3.5.2 Diagnostik während der Therapie

2.3.5.3 Diagnostik bei Abschluss der Therapie und in der Nachbeobachtungsphase

2.3.5.4 Remissionskriterien

2.3.5.5 Evaluation der Toxizität

2.3.5.6 Severe Adverse Event (SAE)

2.3.5.7 Evaluation der Dauer des Therapieerfolges

2.4 Statistik

2.5 Ethische Regelungen

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.2 Therapieergebnisse

3.2.1 Ansprechen auf die Therapie

3.2.2 Dauer des Therapieerfolges

3.2.3 Überleben und Remissionsdauer nach der Rituximab-Erhaltungstherapie

3.3 Komplikationen und Toxizität

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Tabellen- Abbildungs- und Darstellungsverzeichnis

7. Literaturnachweis

8. Anlagen

1. Einleitung

1.1.1 Non-Hodgkin-Lymphome. Epidemiologie und Klassifikation

Unter dem Sammelbegriff **Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)** werden alle primären Neoplasien des lymphatischen Gewebes zusammengefasst, die nicht zum Morbus Hodgkin zählen. Das Hodgkin-Lymphom (HL), das zum ersten Mal 1832 von dem englischen Arzt Thomas Hodgkin beschrieben wurde, ist gekennzeichnet durch das Vorkommen der sogenannten Sternberg-Reed-Zellen im mikroskopischen Bild.

Die NHL zählen zu den Krebserkrankungen mit steigender Inzidenz und Mortalität.

Laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland entspricht der Anteil der im Jahre 2002 neu diagnostizierten NHL an allen Neoplasien 2,7% aller männlichen und 3% aller weiblichen Krebsneuerkrankungen.

Die Inzidenz ergab bei Männern 12,6/100.000 und bei Frauen 10,1/100.000. Damit steht das NHL bei den Männern an 10. und bei den Frauen an 12. Stelle.

Die Mortalitätsrate lag 2002 bei 5,8/100.000 bei Männern und bei 3,7/100.000 bei Frauen [1].

Einer der Gründe für den Anstieg der Inzidenz dieser Erkrankung ist, dass die Non-Hodgkin-Lymphome gehäuft im höheren Lebensalter auftreten und der Anteil der älteren Bevölkerung stetig wächst.

Zu beachten sind auch die über einen längeren Zeitraum existierenden verschiedenen Klassifikationsschemata für Lymphome sowie die Schwierigkeiten beim Abgrenzen der NHL gegenüber z.B. der chronischen lymphatischen Leukämie. Dadurch wird die genaue Erfassung der Erkrankungsdaten erschwert.

Die NHL sind in ihrer Entität sehr vielfältig. Dementsprechend gab es über lange Zeit verschiedene uneinheitliche Klassifikationen wie zum Beispiel 1966 die erste Klassifikation von Rappaport, gefolgt von der in Europa seit 1974 verbreiteten Kiel-Klassifikation und der amerikanischen Working Formulation aus dem Jahr 1982. Der erste Ausgangspunkt für eine einheitliche internationale Klassifikation war die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2001 [2].

Die WHO-Klassifikation basiert teilweise auf der Kiel-Klassifikation [3], welche die verschiedenen Lymphomtypen entsprechend den Reifungsstufen der nichtneoplastischen Zellen zuordnet. Zytologie und Immunologie spielen bei der Klassifikation eine sehr wichtige Rolle, das Wachstumsmuster (diffus oder nodulär) ist weniger bedeutend.

Die Kiel-Klassifikation unterscheidet zwischen den niedrig- (aus vorwiegend "zytischen" Zellen bestehend) und hochmalignen (mit überwiegend "blastischen" Zellen) Lymphomen.

Klinisch spricht man jedoch von einem indolenten (niedrigmalignen) Lymphom, wenn dieses durch ein langsames Wachstum gekennzeichnet ist. Indolente NHL bedürfen oft erst bei ausgeprägten Symptomen einer Therapie, die allerdings keine Heilung gewährleistet. Aggressive NHL führen ohne Therapie rasch zum Tod, es besteht aber die Wahrscheinlichkeit eine Heilung zu erzielen.

Das System der Kiel-Klassifikation basiert vor allem auf der Mikroskopie und der Zellgröße, was nicht immer mit dem Verlauf der Lymphome korreliert, wie zum Beispiel beim Mantelzell Lymphom, das klinisch aggressiv verläuft, morphologisch jedoch als niedrigmaligne eingeteilt werden konnte. Auch folliculäre Lymphome, welche die häufigste Subgruppe unter den indolenten Lymphomen präsentieren, werden ab einem bestimmten histologischen Grad (dem Gehalt der Zentroblasten im Gesichtsfeld entsprechend) den aggressiven Lymphomen zugerechnet [4].

Bei der WHO-Klassifikation werden nicht nur die morphologischen und immunphänotypischen Eigenschaften berücksichtigt, es werden auch klinische, zytogenetische und molekulargenetische Aspekte in Betracht gezogen.

Hier wurden das Hodgkin Lymphom, die extranodalen NHL und das Plasmazytom eingeschlossen, um die Malignitäten lymphozytären Ursprungs zu vervollständigen.

In der WHO-Klassifikation fehlt die schematische Differenzierung von "hochmalignen" und "niedrigmalignen" NHL, weil der klinische Verlauf von vielen verschiedenen Parametern wie Vortherapien, aktueller Therapie, und dem Stadium der Erkrankung abhängig sein kann [5] .

Ein Vergleich von Kiel- und WHO-Klassifikation für einige häufig vorkommende B-Zell-Lymphome ist in der Tabelle 1 dargestellt [6].

Tabelle 1 Vergleich Kiel- und WHO-Klassifikation.

Kiel Klassifikation	WHO-Klassifikation
B-Zell-Vorläufer-Neoplasien	
Lymphoblastisches B-Zell-Lymphom	B-Zell-Vorläufer lymphoblastisches Lymphom
Reife (periphere) B-Zell-Neoplasien	
B-lymphozytisches Lymphom, B-Zell chronisch-lymphatische Leukämie, B-Zell-Prolymphozytenleukämie	B-Zell chronische lymphatische Leukämie
Lymphoplasmazytoides Immunozytom	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
	Lymphoplasmazytoides Lymphom
Zentrozytisches Lymphom	Mantelzell-Lymphom
Zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom, folliculär	Follikuläres Lymphom
	Follikelzentrums-Lymphom, folliculär, Grad I und II
	Follikelzentrums-Lymphom, folliculär, Grad III
Monozytoides Lymphom, einschl. Marginalzonenlymphom	Extranodales Marginalzonen B-Zell Lymphom (MALT)
	Nodales Marginalzonen B-Zell Lymphom
	Marginalzonen-Lymphom der Milz

Die Häufigkeiten der einzelnen Entitäten unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Histologie der Non-Hodgkin-Lymphome.

Lymphome der T- und NK-Zell-Reihe machen weniger als 20% aller NHL aus.

Die größten Anteile an allen Non-Hodgkin-Lymphomen haben Neoplasien der B-Zell-Reihe.

Am häufigsten vertreten ist das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom mit einem Anteil von über 31% aller NHL.

Einige der Lymphomentitäten, die in der Studie untersucht werden, besitzen folgende Häufigkeiten: die folliculären Lymphome sind mit einem Anteil von 22% die am häufigsten vorkommende Entität unter den indolenten Lymphomen, der Anteil der Marginalzonen Lymphome liegt bei 8%, der Mantelzell Lymphome bei 6% und von den lymphoplasma-zytischen Lymphomen (Immunozytome) bei 1% [7].

1.1.2 Ätiologie der NHL

Die Ätiologie der Non-Hodgkin-Lymphome ist nicht eindeutig zu beschreiben.

Es werden immunologische und infektiöse Ursachen sowie Umweltnoxen diskutiert. Letztendlich sollen alle diese Faktoren eine Störung des Immunsystems verursachen und bei gleichzeitiger Immunstimulation die Entstehung eines NHL begünstigen. Dafür gibt es Hinweise bei Autoimmunerkrankungen (zum Beispiel beim Sjögren-Syndrom [8], Rheumatoide Arthritis [9], Lupus erythematodes [10]), bei genetischen Immundefekterkrankungen [11] (Wiskott-Aldrich-Syndrom, Common variable immundeficiency), bei erworbenen Immundefekten (HIV) [12] sowie bei Patienten unter Immunsuppression, (Cyclosporin, Azathioprin, Prednison) zum Beispiel nach Organtransplantation [13].

Eine infektiöse Genese ist nur für das epidemische Burkitt-Lymphom (EBV) [14] sowie dem adult T-cell leukemia lymphoma (HTLV-1) [15] gesichert. Einen kausalen Zusammenhang gibt es auch zwischen der Entwicklung des MALT Lymphoms des Magens und einer Infektion mit *Helicobacter pylori* [16].

Unter den Umweltnoxen wird die Exposition mit zum Beispiel organischen Lösungsmitteln, UV- Licht oder Insektiziden als krankheitserregend diskutiert.

1.2 Die in die Studie eingeschlossenen Non-Hodgkin-Lymphome

1.2.1 Follikuläres Lymphom Grad 1 und 2

Follikuläre Lymphome gehören zu den häufigsten unter den NHL. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55–60 Jahren, Männer und Frauen sind ungefähr gleich betroffen [17].

In 80-90% der Fälle wird die Translokation t(14;18) (q32;q21) nachgewiesen. In solchen Zellen wird das bcl-2-Onkogen von Chromosom 18 an einen Promotor auf Chromosom 14 gekoppelt, wodurch es zu einer Überexpression des Anti-Apoptose-Gens und zur Hemmung der Apoptose kommt.

Histologisch ist das follikuläre Lymphom durch das Vorkommen der kleinen Keimzentrumszellen (Zentrozyten) und der großen Keimzentrumszellen (Zentroblasten) charakterisiert, was dem zentroblastisch-zentrozytischen Lymphom der Kiel-Klassifikation entspricht [2].

Immunphänotypisch findet man eine Positivität für CD19, CD20, CD22, nicht regelhaft auch für CD10 und CD23, die Zellen sind CD5- und CD43-negativ, es werden auch häufig Immunoglobuline auf der Zelloberfläche exprimiert [2]. Es wird anhand der

Anzahl der vorhandenen Zentroblasten Grad 1, 2 und 3 unterschieden. Beim Grad 3 werden noch die Subtypen A und B unterschieden.

Grad 3A verläuft klinisch ähnlich den indolent verlaufenden Lymphomen vom Grad 1/2. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3B verhält sich wie ein diffus großzelliges Lymphom [18].

Klinisch verlaufen die follikulären Lymphome langsam, in den meisten Fällen wird die Diagnose erst im Stadium III oder IV gestellt, das mittlere Überleben ist ungefähr 10 Jahre [19].

1.2.2 Lymphoplasmazytisches Lymphom/ Immunozytom

Das lymphoplasmazytische Lymphom (Immunozytom in der Kiel-Klassifikation) zeigt eine Proliferation von kleinen Lymphozyten, plasmazytoiden Zellen und Plasmazellen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 60 Jahren. Bei einer IgM-Makroglobulinämie spricht man vom Morbus Waldenström.

Immunhistochemisch ist die Erkrankung nur schwer von anderen indolenten Lymphomen abzugrenzen, deswegen hat die IgM-Paraproteinämie eine große diagnostische Bedeutung sowie der Ausschluss anderer Entitäten.

Es liegt fast immer eine ausgeprägte Knochenmarksinfiltration vor. Typisch für die Klinik sind Hyperviskositätssyndrome, die mit einer Erhöhung des Paraproteins einhergehen, es kommen auch periphere Durchblutungsstörungen, Neuropathien, und/oder hämatopoetische Insuffizienz als Komplikationen vor. Daraus ergibt sich häufig die Therapieindikation, eine initiale Plasmapherese kann notwendig sein [20].

1.2.3 Lymphozytisches Lymphom (CLL ohne Leukämie)

Laut WHO-Klassifikation entspricht ein lymphozytisches Lymphom einer chronischen lymphatischen Leukämie ohne leukämische Ausschwemmung. Histologisch zeigt sich eine monoklonale Proliferation reifer überwiegend kleiner B-Lymphozyten (daher auch: kleinzelliges B-Zell-Lymphom). Es kommt zur einer zunehmenden Akkumulation von CD5- und CD23-positiven B-Lymphozyten mit schmalem Zytoplasma und dichtem Kern im Knochenmark, Lymphknoten sowie anderen lymphatischen Geweben und im peripheren Blut [2].

Der klinische Verlauf und die Prognose sind sehr heterogen, von vielen prognostischen Faktoren abhängig und das Überleben kann von Monaten bis Jahrzehnten variieren.

Im Verlauf kommt es zunehmend zur Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie, Leukozytose und Lymphozytose. Die normale B-Zell-Reifung ist aber gestört, es kommt zum Antikörpermangel und zur immunologischen Insuffizienz. Häufige Todesursachen sind Infektionen und Blutungen.

In circa 5% der Fälle kommt es zu einer Transformation in ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (Richter-Syndrom), das morphologisch einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom entspricht [21].

1.2.4 Marginalzonen Lymphom

Das Marginalzonen Lymphom wird in ein nodales, extranodales (MALT: mucosa-associated lymphoid tissue) und das splenische unterteilt [2].

Das MALT-Lymphom kann in jedem Organ auftreten, am häufigsten entsteht es im Magen.

Für die extranodalen Marginalzonen Lymphome sind sogenannte lymphoepitheliale Läsionen charakteristisch, bei denen die Marginalzellen epitheliales Gewebe infiltrieren [22].

Die Prognose sieht insbesondere für die extranodalen Mantelzell Lymphome insgesamt gut aus.

Ätiologisch besteht häufig ein Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen (z.B. Hashimoto-Thyroiditis oder Sjögren-Syndrom) [23]. Ähnlich wie die Entwicklung eines MALT-Lymphoms des Magens mit einer chronischen Infektion durch *Helicobacter pylori* assoziiert ist, wird ein Zusammenhang zwischen infektiösen Ursachen und anderen extranodalen Marginalzonen Lymphomen diskutiert [24]. Für ein splenisches Marginalzonen Lymphom bestätigen viele Untersuchungen eine Korrelation mit Hepatitis-C-Virusinfektionen [25].

Das mediane Erkrankungsalter beträgt ungefähr 60 Jahre mit Ausnahme des splenischen Marginalzonen Lymphoms mit „villösen Lymphozyten“, bei dem das mediane Erkrankungsalter circa 70 Jahre beträgt [26].

Der klinische Verlauf variiert in Abhängigkeit von dem Subtyp.

Die meisten Patienten mit MALT-Lymphom präsentieren einen indolenten Verlauf mit gutem Allgemeinzustand und Fehlen von B-Symptomen; die prognostischen Parameter wie zum Beispiel LDH oder β 2-Microglobulin liegen oft im Normbereich. Bei der Diagnosestellung ist die Erkrankung bei den meisten Patienten lokal begrenzt, in 30 bis 40 % der Fälle jedoch multifokal. Die Erkrankung manifestiert sich häufig in den früheren Stadien.

Das splenische Mantelzonen Lymphom kommt selten vor. Klinisch manifestiert sich es meistens mit einer Splenomegalie. Es sind häufig hiläre Lymphknoten der Milz befallen. Der Befall weiterer Lymphknoten ist häufig schon mit einem disseminierten Befall assoziiert. Knochenmarkbefall und leukämische Ausschwemmung findet man beim splenischen Subtyp in 95% der Fälle.

Wegen des seltenen Vorkommens liegen für das nodale Marginalzonen Lymphom weniger Daten vor. Die meisten Patienten haben bei der Diagnosestellung einen disseminierten Befall mit der Infiltration des Knochenmarkes [26] .

1.2.5 Mantelzell Lymphom

Das Mantelzell Lymphom ist ein Subtyp von den Non-Hodgkin-Lymphomen, der selten vorkommt (circa 6% der NHL) und mit einem aggressiven Verlauf vergesellschaftet ist. Die malignen Zellen beim Mantelzell Lymphom sehen aus wie die Lymphozyten der Mantelzone eines Lymphknotens (kleine Lymphozyten mit einem dunklen Kern).

Die Zellen exprimieren CD5, aber anders als bei B-CLL sind sie CD 23-negativ. Zytogenetisch ist eine Translokation t(11;14) charakteristisch, welche zu einer Überexpression von dem für das Protein Cyclin D1 kodierenden Gen führt. Normalerweise wird dieses Protein nicht in den lymphatischen Zellen exprimiert und kann daher der Diagnosestellung dienen.

Das Mantelzell Lymphom wird häufig erst im Stadium IV diagnostiziert, Infiltration vom Knochenmark, extralymphatischer Organe und leukämische Ausschwemmung sind charakteristisch.

Im Gastrointestinaltrakt kann sich das Mantelzell Lymphom in Form von Auftreten multipler Polypen präsentieren.

Das Lymphom ist in fortgeschrittenen Stadien im Verlauf häufig therapieresistent und die Prognose ist dann ungünstig [27].

1.3 Therapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome

Wie schon erwähnt, beinhaltet der Sammelbegriff Non-Hodgkin-Lymphome sehr unterschiedliche Erkrankungen. Verschieden sind sowohl die immunologischen Charakteristika, morphologische und genetische Eigenschaften als auch der klinische Verlauf und Prognose. Dementsprechend sehen auch die Therapiemöglichkeiten der NHL unterschiedlich aus.

So lassen sich hochmaligne Lymphome häufig gut chemotherapeutisch behandeln und können auch komplett geheilt werden, während niedrigmaligne Lymphome gegenüber Zytostatika nur bedingt empfindlich sind. Es gibt bei dieser Gruppe von Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium und bei Rückfällen auch mit aggressiver Chemotherapie nach wie vor keine Perspektive für eine Heilung, bei der intensiven Chemotherapie treten zudem auch zahlreiche Nebenwirkungen auf.

Darüber hinaus sind oft mehrere Therapien notwendig, da die indolenten Lymphome auch nach Therapieansprechen sehr häufig rezidivieren.

Deshalb ist es notwendig nach Therapiemöglichkeiten zu suchen, die neben längeren Überlebenszeiten auch signifikant bessere Lebensqualität ermöglichen.

Es gibt verschiedene Therapieansätze für indolente Non-Hodgkin-Lymphome.

Die Strahlentherapie ist gut wirksam bei lokal begrenzten Stadien und kann bei den follikulären Lymphomen in den Stadien I und II sogar kurativ sein.

Allerdings gibt es für die fortgeschrittenen Stadien der indolenten Lymphome keine kurative Option, weswegen in einigen Fällen sogar lediglich eine regelmäßige Kontrolle und abwartendes Verhalten ("watch and wait") praktiziert wird, da der Verlauf häufig über längere Zeit durch wenige Symptome und Beschwerden charakterisiert ist. Es wurden Studien initiiert, die zeigten, dass eine frühe Behandlung für symptomfreie Patienten mit niedrigen Tumormassen nicht empfehlenswert ist [28], [29], [30], [31]. Eine Therapie ist erst bei Progredienz der Erkrankung mit dem Zunehmen der Symptome gerechtfertigt.

Fortgeschrittene, generalisierte Stadien werden mit einer Polychemotherapie behandelt.

Ursprünglich wurden allein alkylierende Substanzen eingesetzt, später zunehmend als Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin (Mitosehemmstoff, Pflanzenalkaloid) und Prednisolon (COP-Schema) oder als verbreitetes CHOP-Schema aus Cyclophosphamid, Doxorubicin (Topoisomerase II-Inhibitor, Anthrazyklin), Vincristin und Prednisolon. Es wurden auch die Auswirkungen von Substanzen wie Procarbacin, Bleomycin und Mitoxantron für die Behandlungsergebnisse untersucht, was keinen signifikanten Erfolg brachte.

Da kein signifikanter Erfolg bezüglich der Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit erzielt werden konnte, kamen zusätzlich andere Ansätze wie der Immunmodulator Alpha-Interferon, eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation, Purinanaloga und monoklonale Antikörper zur Anwendung.

Die Ergebnisse der zur Therapie mit Alpha-Interferon vorliegenden Studien sind nicht einheitlich. Für folliculäre Lymphome konnte man zeigen, dass eine Alpha-Interferon-Erhaltungstherapie das progressionsfreie Überleben und die Remissionsdauer verlängern kann. Allerdings gehört dieses Medikament nicht zur Standardmedikation, da die Verträglichkeit für die Patienten schlecht ist.

Da die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine kurative Behandlung für ein rezidiertes, hochmalignes Lymphom darstellt, gab es Hoffnung, dass diese auch für indolente Lymphome in fortgeschrittenen Stadien einen Erfolg bringt. Es konnte allerdings kein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt werden, außerdem wurde ein erhöhtes Risiko für Sekundärneoplasien festgestellt.

Die allogenen Stammzellentransplantationen bei den indolenten Lymphomen werden wegen der hohen transplantationsbedingten Mortalität, erheblichen Nebenwirkungen und Toxizität nur selten durchgeführt.

Nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung könnten jüngere Patienten mit einer rezidierten, fortgeschrittenen Erkrankung von der Stammzelltransplantation profitieren.

Ein Meilenstein in der Therapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome war die Anwendung des monoklonalen Antikörpers Rituximab.

Als Standard für die Behandlung fortgeschrittener, indolenter Non-Hodgkin-Lymphome gilt eine Immunchemotherapie, bei der die klassischen Chemotherapeutika mit Rituximab kombiniert werden.

1.4 Studiengruppe indolente Lymphome StiL

Die Studiengruppe indolente Lymphome StiL ist aus der Frankfurter Lymphomgruppe (Prof. Dr. M.J. Rummel und Prof. Dr. P.S. Mitrou) hervorgegangen und hat sich unter der Leitung vom Prof. Dr. M.J. Rummel am Universitätsklinikum Gießen etabliert.

Die Studiengruppe StiL stellt eine Kooperation der Ärzte und Wissenschaftler aus den Kliniken und Praxen mit Schwerpunkt Hämato-Onkologie deutschlandweit dar.

Das Ziel ist, mithilfe der Durchführung von prospektiv randomisierten und Phase-II Studien die Therapieergebnisse bei malignen Lymphomen zu optimieren und gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Die Kommunikation der teilnehmenden Zentren, die Koordination der Studienführung und die Präsentation der Studiengruppe übernimmt die vom Fachapotheker für klinische und onkologische Pharmazie, Herrn Jürgen Barth geleitete Studienzentrale in Gießen.

An der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie waren 51 Kliniken und Praxen deutschlandweit beteiligt.

Zu Beginn meiner Arbeit an diesen Untersuchungen war das Studienprotokoll bereits beschrieben und ein Teil der Patienten in die Studie aufgenommen.

Mein Beitrag bestand in der Bearbeitung und Komplettierung der Patientendaten, sowie die Auswertung und Bewertung dieser Daten. Ich habe mit den Prüfzentren telefoniert und korrespondiert, um die Dokumentation zu vervollständigen und Fehler auszuschließen. Mithilfe des Programms zur statistischen Auswertung (GraphPad Prism Project) habe ich die Daten verglichen und verarbeitet. Die Ergebnisse habe ich dann zum Teil mit Prof. Rummel und den Ärzten und Mitarbeitern der Studienzentralen anderer teilnehmender Zentren diskutiert und anschließend in dieser Arbeit zusammengefasst.

1.5 Studienmedikation und Begründung für die Studienuntersuchung

1.5.1 Rituximab

Rituximab (Mabthera[®]) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen das CD20-Antigen.

Es besteht aus einem menschlichen Immunglobulin, woran biotechnologisch der murine Anti-CD20-Antikörper angekoppelt ist.

Rituximab bindet sich spezifisch an die Zellen, die das CD-20-Antigen exprimieren. Das sind die normalen B-Zellen und auch die meisten Lymphomzellen, nicht aber die Stammzellen. Daraus resultiert eine fehlende Suppression des Knochenmarks durch das Medikament. Immunoglobulinwerte im Blut und die T-Lymphozyten werden durch das Medikament nicht beeinflusst, dadurch entsteht auch kein hohes Risiko für opportunistische Infektionen.

Die Wirkung basiert auf apoptoseinduzierenden Mechanismen, es wird außerdem eine komplementvermittelte Lyse der B-Zellen und zelluläre zytotoxische Aktivität induziert.

Schon als Monotherapeutikum hat sich Rituximab als wirksam gezeigt [32], [33]. Es wurden aber keine dauerhaften Remissionen erreicht.

Deswegen wurden Studien initiiert, die Rituximab mit konventionellen Zytostatika kombiniert untersuchen. Eine erste Studie zur Kombinationstherapie wurde von Czuczman et al. 1999 durchgeführt. 40 Patienten mit indolentem Lymphom (31 davon nicht vorbehandelt) erhielten 6-mal CHOP plus Rituximab. Die Gesamtansprechrate lag bei 100%, bei 58% wurde eine komplette Remission erzielt [34].

Weitere klinische Studien zeigten auch eine Verbesserung der Chemotherapiewirksamkeit durch Rituximab, durch das Medikament konnte die Sensitivität der B- Zell Lymphome zur Chemotherapie moduliert werden [35], [36]. Für die Kombination von Fludarabin plus Rituximab wurde ein chemotherapiesensibilisierender Effekt bei Fludarabin resistenten Zellen von Alas et al. in vitro gezeigt [37].

Im Jahr 2002 wurden auch von Chow et al. die Kombinationen von Rituximab mit Chemotherapeutika (Bendamustin, Cladribin, Doxorubicin, Mitoxantron) in vitro untersucht. Der gezeigte chemotherapiesensibilisierende Effekt erlaubte eine Reduktion der Zytostatikadosis bei gleicher Wirksamkeit [38].

Weiterhin wurde ein Vorteil für die Kombination mit Rituximab für FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) bei rezidivierten und refraktären follikulären und Mantelzell Lymphomen demonstriert, wo das Ansprechen für die Kombinationstherapie FCM plus Rituximab (FCM-R) 83% gegenüber den 61% bei alleiniger FCM-Gabe war [39]. Nur für die Mantelzell Lymphome waren Remissionsraten von 77% bei FCM-R gegen 27% bei FCM noch beeindruckender [40].

Diese positiven Effekte von Rituximab in Kombination mit zytostatischen Regimen wurden dann in den Phase-II Studien auch für die Kombination mit jeweils unseren Studientherapeutika Bendamustin und Fludarabin bestätigt (siehe Punkte 1.5.2, 1.5.3). Die von Schulz et al. im Jahr 2007 publizierte Metaanalyse hat nochmals einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Rituximab plus Chemotherapie gegen alleinige Chemotherapie insbesondere bei follikulären Lymphomen gezeigt [41].

Die Kombination der Chemotherapie mit Rituximab ist mittlerweile ein Standard in der Behandlung der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome.

Darüber hinaus belegten weitere Studien, dass eine signifikante Überlebensverlängerung durch die sogenannte Erhaltungstherapie mit wiederholten Gaben von Rituximab über einen längeren Zeitraum möglich ist.

Erste Ergebnisse zur solchen Erhaltungstherapie von Hainsworth et al. zeigten bei Patienten mit indolenten NHL eine Überlegenheit der im Anschluss an eine primäre Monotherapie (Rituximab einmal wöchentlich, 4-mal) durchgeführten Erhaltungstherapie (Rituximab alle 6 Monate, 6-mal) gegenüber der in den vorherigen Untersuchungen beschriebenen alleinigen Monotherapie ohne Erhaltung [33].

Ghielmini et al. konnte beobachten, dass bei Patienten mit follikulären NHL eine Erhaltungstherapie (Rituximab alle 2 Monate, 4-mal) im Anschluss an eine Standardmonotherapie (Rituximab einmal wöchentlich, 4-mal) das ereignisfreie Überleben (Event free survival, EFS) statistisch signifikant verbessert [42].

Hochster et al. präsentierte Daten zur Überlebensverlängerung durch die Erhaltungstherapie mit Rituximab nach erfolgreicher Primärtherapie mit der Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) [43].

Im Jahr 2006 publizierte Ergebnisse von van Oers et al. (EORTC-Studie) demonstrierten eine signifikante Überlegenheit der Rituximab-Erhaltungstherapie bei rezidivierenden und refraktären follikulären Lymphomen. Die Erhaltungstherapie alle 3 Monate über 2 Jahre konnte das EFS und das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) statistisch signifikant verlängern. [44].

Forstpointner et al. konnte in einer kleineren Studie die Resultate von van Oers et al. bestätigen und zeigte, dass die Rituximab-Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Immunchemotherapie mit Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (FCM-R) das ereignisfreie Überleben und Gesamtüberleben von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem und Mantelzell Lymphom statistisch signifikant verlängert [45].

Diese in zwei Phase-III Studien unabhängig voneinander bestätigten Ergebnisse trugen dazu bei, dass Rituximab zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidivierten follikulären oder Mantelzell Lymphomen durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) zugelassen wurde. Die Erhaltung sollen die Patienten bekommen, die im Rezidiv auf eine Induktionstherapie mit oder ohne Rituximab ansprechen.

Die aktuelle PRIMA-Studie von Salles et al. demonstrierte eine Verbesserung der Remissionsraten sowie des ereignisfreien Überlebens durch eine Rituximab-Erhaltungstherapie alle 2 Monate über 2 Jahre bei Patienten mit follikulärem Lymphom

mit hoher Tumorlast nach Ansprechen auf eine Immunchemotherapie (CVP, CHOP oder FCM).

Es wurde eine geringe Zunahme der Nebenwirkungen beobachtet, insgesamt aber die Wertigkeit einer Rituximab-Erhaltungstherapie bewiesen [46].

Diese bisher größte multizentrische Phase-III Studie etablierte die Rituximab-Erhaltungstherapie als neuen Standard in der Erstlinientherapie beim follikulärem Lymphom.

Im Jahr 2010 hat EMA die Zulassung für Rituximab in der Erstlinienbehandlung des follikulären Lymphoms erteilt.

Unerwünschte Wirkungen von Rituximab

Das Verabreichen von Rituximab kann zu einem infusionsbedingten Symptomkomplex führen. Hauptsächlich Fieber und Schüttelfrost treten meist während der ersten Infusion auf, für gewöhnlich in den ersten zwei Stunden. Als weitere häufige Symptome können Urtikaria, Dyspnoe, Juckreiz, Kopfschmerzen, Zungenbrennen, Angioödem, Rhinitis, Erbrechen und Müdigkeit, seltener Blutdruckabfall auftreten. Diese Reaktionen werden deutlich seltener mit der zunehmenden Anzahl von Infusionen. Sie können gut medikamentös mit Steroiden und Antihistaminika beherrscht oder sogar vermieden werden durch dessen prophylaktische Gabe. Nach Sistieren der Nebenwirkungen kann die Therapie in der Regel fortgeführt werden.

Bei hoher Tumorlast sollte Rituximab allerdings mit Vorsicht appliziert werden. In diesem Fall kann ein erhöhtes Risiko des schweren "cytokine release"-Syndroms vorkommen.

Zwar kann Rituximab ambulant verabreicht werden, es wird aber empfohlen, die erste Gabe unter zumindest teilstationären Bedingungen durchzuführen. Wegen möglicher anaphylaktischen Schocks sollten Notfallmedikamente und ein Notfallset zur Akutintervention bereitstehen.

1.5.2 Bendamustin

Anfang der 60er Jahre wurde in Jena von Ozegowski et al. eine Substanz entwickelt, die einen Benzimidazolring in Verknüpfung mit einer Stickstoff-Lost-Gruppe aufwies.

Stickstoff-Lost-Analoga wirken zytotoxisch hauptsächlich durch eine Alkylierung der DNA und DNA-Quervernetzung. Eines der bekanntesten Stickstoffderivate in Deutschland ist Cyclophosphamid.

Durch die Bindung mit einem Purin-Ringsystem verwandten, heterozyklischen Benzimidazolring hat Bendamustin eine Zwischenstellung zwischen Alkylanzien und Purinanaloge. Daher wird das Medikament häufig als bifunktionelles Alkylanz bezeichnet [47], [48].

Bendamustin ist ein alkylierend wirkendes Zytostatikum, das vor allem bei multiplen Myelomen [49], niedrigmalignen NHL [50], aber auch bei Morbus Hodgkin, chronischer lymphatischer Leukämie und Mammakarzinom eingesetzt wurde. Dieses Medikament induziert nur eine geringe Toxizität und verursacht keine Alopezie.

Auch eine immer wieder beschriebene inkomplette Kreuzresistenz gegenüber anderen Alkylanzien, insbesondere die fehlende Kreuzresistenz gegenüber Cyclophosphamid, ein Standardtherapeutikum in der Primärtherapie der malignen Lymphome, unterstützt die Grundlage für den Einsatz von Bendamustin bei niedrigmalignen Lymphomen [51], [52].

Bendamustin ist eine Substanz, deren Einsatz schon in mehreren Studien sehr gute Ergebnisse zeigte. Nachdem die in-vitro durchgeführten Untersuchungen von Chow et al. einen synergistischen Effekt von Bendamustin und Rituximab bei der Apoptoseinduktion von Lymphomzellen zeigten [38], wurde in der von der Studiengruppe StiL durchgeführten Phase-II Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Bendamustin plus Rituximab bei Patienten mit rezidivierenden bzw. refraktären Lymphomen untersucht. Es wurde eine niedrige Toxizität dieser Kombination beschrieben. Die Ansprechraten auf die Behandlung war mit einem Gesamtansprechen von 90% bei einer Rate der kompletten Remissionen von 60% sehr hoch [53].

Diese vielversprechenden Ergebnisse sind die Rationale für diese Phase-III Studie, in der die Kombination Bendamustin plus Rituximab mit der bereits geprüften Kombination Fludarabin plus Rituximab für rezidierte indolente Lymphome verglichen werden soll.

Weiterhin wurde zeitgleich die Kombination von Bendamustin plus Rituximab gegen CHOP plus Rituximab als Primärtherapie für indolente Non-Hodgkin- und Mantelzell Lymphome in einer weiteren großen randomisierten Studie der StiL untersucht. Das progressionsfreie Überleben und die Raten der kompletten Remissionen waren nach

B-R und CHOP-R mit jeweils 54,8 Monaten vs. 34,8 Monaten für PFS und jeweils 40,1% vs. 30,8% für CR für den Bendamustin Arm statistisch signifikant höher [54].

Unerwünschte Wirkungen von Bendamustin.

Bendamustin ist insgesamt gut verträglich. Es wurden keine bedeutenden Organtoxizitäten beschrieben, eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht notwendig.

Die wichtigste Nebenwirkung von Bendamustin ist die Myelototoxizität. Leukozytopenie und Granulozytopenie sind meist stärker ausgeprägt als Anämie oder Thrombozytopenie. Der Grad der Ausprägung hängt von der Dosierung, den Vorbehandlungen und der Krankheitsentität ab.

Es treten auch häufig Übelkeit und Erbrechen auf, diese sind allerdings gut mit Serotoninantagonisten beherrschbar. Seltene Nebenwirkungen sind Thrombophlebitiden an der Applikationsstelle, Haut- und Schleimhautreizungen, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderungen und sehr selten Haarausfall.

1.5.3 Fludarabin

Fludarabin ist ein Purinanalogon, das als Einzelsubstanz die höchste Wirksamkeit bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) zeigt [55].

Das Medikament demonstriert in der Therapie von CLL eine höhere Gesamtansprech- und PFS Rate im Vergleich zur Behandlung mit Chlorambucil [56].

Fludarabin stellt zur Zeit das Mittel der Wahl in der Therapie von CLL und bei Resistenz gegen Chlorambucil dar.

Auch bei nicht-leukämischen niedrigmalignen B-Zell Lymphomen wurde in verschiedenen Studien die hohe Wirksamkeit der Fludarabin-Monotherapie im Rezidiv [57] und als Primärbehandlung [58] beobachtet.

Nachdem die in-vitro Untersuchung von Alas et al. einen sensibilisierenden Effekt vom Rituximab bei Fludarabinresistenten Zellen demonstrierte [37], wurde diese Kombination von Czuczman et al. einer Phase-II Studie geprüft [59]. Nach initialer Beobachtung einer unerwarteten Hämatotoxizität, die Fludarabin in der üblichen

Dosierung von 25 mg/qm an fünf Tagen in Kombination mit Rituximab induzierte, wurde die Dosis von Fludarabin um 40% auf 25 mg/qm an nur drei Tagen reduziert. Die Ergebnisse bei 30 Patienten mit einer Gesamtansprechrate von 93% und mit 80% von kompletten Remissionen waren vielversprechend.

Unerwünschte Wirkungen von Fludarabin

Fludarabin verfügt allgemein über nur geringe Toxizität. Es wird eine niedrige Rate an Alopezie beobachtet, nur ca. 10% der Patienten verspüren eine leichte Übelkeit.

Die bedeutsamste Nebenwirkung von Fludarabin ist die Myelotoxizität, wobei bedingt durch lang anhaltende Lymphozytopenien eine Immunsuppression entsteht.

Obwohl Rai et al. die höheren Gesamtansprech- und PFS Raten für die CLL-Behandlung mit Fludarabin im Vergleich zur Therapie mit Chlorambucil demonstrierte, wurden Neutropenie und schwere infektiöse Komplikationen bei Patienten im Fludarabin-Arm häufiger beobachtet [56].

Insbesondere wurden im Zusammenhang mit der ausgeprägten CD4-Lymphozytopenie erhöhte Inzidenzen von opportunistischen Infektionen mit *Pneumocystis carinii*, *Candida*, *Aspergillus fumigatus*, Zytomegalovirus, Herpes simplex, Herpes Zoster, Listerien und Mykobakterien beobachtet. Moderate Myelosuppression und schwere Immunsuppression können mehr als ein Jahr nach Abschluss von Fludarabin Therapie persistieren [60].

Aufgrund des möglichen raschen Ansprechens besteht die Gefahr eines Tumor-Lyse-Syndromes bei Patienten mit einer großen Tumormasse oder mit initial hohen Leukozytenwerten. Der erste Zyklus sollte in solchen Fällen unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

Nach Einsatz von Fludarabin wie auch anderen Purinanaloga können Patienten autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) oder autoimmune Thrombozytopenie entwickeln [55]. Wenn eine AIHA unter Therapie auftritt sollte diese nicht fortgeführt werden. Eine Behandlung mit Fludarabin ist beim Vorliegen einer aktiven AIHA kontraindiziert.

1.5.4 Überblick und Studienbegründung

Mit der Einführung des spezifischen Antikörpers Rituximab stand ein neues Therapiekonzept für niedrigmaligne Lymphome zur Verfügung. Es wurden viele

Studien zur Untersuchung von Rituximab sowohl als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit Zytostatika durchgeführt.

Die Kombination von Fludarabin mit Rituximab stellt aktuell einen etablierten Therapieansatz dar und kann als Vergleichsarm in einer randomisierten Studie untersucht werden.

Der Einsatz von Bendamustin hat in mehreren Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt.

Diese Resultate geben den Grund für eine multizentrische Phase-III Studie, die im September 2003 von der StiL initiiert wurde. Zielsetzung war die Rolle der B-R-Kombination näher zu untersuchen und die Wirksamkeit und Sicherheit von B-R versus F-R als Therapie für Patienten mit rezidivierenden follikulären, indolenten und Mantel Zell Lymphomen zu prüfen.

2 Patienten und Methoden

In diesem Abschnitt sind Passagen aus dem Originalstudienprotokoll enthalten.

2.1 Studienaufbau

2.1.1 Art der Untersuchung

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive randomisierte multizentrische kontrollierte Untersuchung an Patienten mit rezidierten oder therapierefraktären niedrigmalignen und Mantelzell Lymphomen.

2.1.2 Prüfziele

Primär soll in dieser Studie geprüft werden, ob in der Rezidivtherapie niedrigmaligner und Mantelzell Lymphome die Chemo-/Immuntherapie mit B-R der bereits erprobten Therapie mit F-R im Bezug auf die progressionsfreie und ereignisfreie Überlebenszeit gleichwertig ist. Als Ereignis werden hier die objektive Progression der Erkrankung gemäß WHO-Kriterien, das Nichterreichen zumindest einer partiellen Remission nach drei Therapiezyklen, das Auftreten eines Zweitmalignoms sowie der Tod jeglicher Ursache betrachtet.

Sekundäre Untersuchungsziele waren die Ermittlung und der Vergleich der Remissionsraten beider Therapien, Erfassung und Vergleich der Toxizitäten, der infektiösen Komplikationen, der Dauer des immunsuppressiven Effekts und der Nebenwirkungen beider Therapien, sowie ein Vergleich der Gesamtüberlebenszeiten beider Therapien.

Außerdem soll ein Vergleich zwischen den beiden Patientenkohorten mit und ohne Rituximab-Erhaltungstherapie bezüglich des progressionsfreien, des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens durchgeführt werden. Die Patienten, deren Induktionschemotherapie nach dem 01.06.2006 endete, sollten nach Abschluss der Therapie über die Dauer von 2 Jahren mit einer alle 3 Monate erfolgenden Rituximab-Erhaltungstherapie weiterbehandelt werden. Diese Ergänzung des Studienprotokolls fand am 06.09.2006 statt, nach der Zulassung der Erhaltungstherapie mit Rituximab durch die EMA bei Patienten mit rezidierten niedrigmalignen Lymphomen. Die Zulassung erfolgte aufgrund der Ergebnisse einer Studie der EORTC (EORTC 20981

Intergroup Study von van Oers et al.), die eine signifikante Überlegenheit der Erhaltungstherapie mit Rituximab versus alleiniger Chemotherapie zeigte [44].

2.1.3 Patientenzahl und Zeitplan

In dieser Dissertation werden die Daten der Patienten ausgewertet, die in den ersten 6 Jahren (Patientenrekrutierung 73 Monate, Patientenzahl $n = 219$) [vom 01.09.2003 bis zum 24.09.2009, – letztes Randomisationsdatum] in die Studie eingeschlossen waren. Das sind alle Patienten, deren Daten bis zum 28.06.2010 (Zeitpunkt der Auswertung) in der Studienzentrale vorlagen.

Zu Beginn der Untersuchung am 01.09.2003 ergab sich bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ und $\beta = 20\%$ (power von 80%) und einer angenommenen wahrscheinlichen medianen ereignisfreien Überlebenszeit nach Fludarabin plus Rituximab von ca. 55% nach einem Jahr ein Studienprobenumfang von 2 mal 78 Patienten, um im Vergleich zu Fludarabin plus Rituximab eine geringere Wirksamkeit von Bendamustin plus Rituximab in Form von einer um mehr als 15%-Punkte geringeren ereignisfreien Überlebensrate nach einem Jahr ausschließen zu können. Insgesamt mussten 156 Patienten rekrutiert werden.

Die Fallzahlkalkulation basiert auf folgenden Rahmenbedingungen:

- Das Risiko, bei tatsächlich fehlender therapeutischer Äquivalenz von Bendamustin plus Rituximab diese fälschlicherweise zu behaupten (α -Fehler), beträgt 5%.
- Die Erfolgsrate einer tatsächlich vorliegenden Äquivalenz zum Standard zu erkennen, beträgt 80% (Power, $1-\beta$ -Fehler).
- Annahme eines exponentiellen Verlaufs der ereignisfreien Überlebenskurven; keine nennenswerten Heilungsraten.
- Rekrutierungszeit: 3 Jahre. Mindest-Beobachtungszeit für alle Patienten: 3 Jahre oder aber bis zum Ereignis.

Als man eine Drop-out-Rate von 10% innerhalb von 3 Jahren berücksichtigte und für diesen Ausfall einen exponentiellen Verlauf unterstellte, ergab sich eine Fallzahl von $n = 86$ pro Therapiearm. Es waren also zur Beginn der Untersuchung 36 Monate für die Rekrutierung der Patienten geplant, mit der Patientenzahl insgesamt $n=172$ und Nachbeobachtung bis zum Ereignis (siehe Punkt 2.1.2).

2.1.4 Amendment des Protokolls mit Erhöhung der Fallzahl und deren Begründung

Nach der Zulassung der Erhaltungstherapie mit Rituximab durch die EMA bei Patienten mit rezidierten niedrigmalignen Lymphomen wurden in dem Studienprotokoll NHL 2-2003 vom 01.09.2003 Veränderungen vorgenommen, und zwar in der Form vom Amendment "Zusätzliche Erhaltungstherapie mit Rituximab für alle Patienten" vom 06.09.2006. Es mussten mehr Patienten in die Studie eingeschlossen werden, damit die beiden Patientenkohorten mit und ohne Rituximab-Erhaltungstherapie für den Vergleich der Effektivität und Toxizität eine gleiche Zahl an Patienten beinhalten.

Entsprechend dem Amendment sollten alle Patienten, deren Induktionschemotherapie nach dem 01.06.2006 endete, mit einer Erhaltungstherapie weiter behandelt werden. Bis zu diesem Zeitpunkt sind ungefähr 120 Patienten innerhalb des Studienprotokolls behandelt worden, so dass deswegen die Patientenzahl von initial 178 auf $2 \times 120 = 240$ erhöht wurde. In diesem Zusammenhang verlängerte sich auch die Rekrutierungszeit der Patienten um 18 Monate von 36 auf 54 Monate.

2.2 Patientenauswahl

2.2.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit histologisch verifizierten B-Zell-Lymphomen folgender Entitäten:
 - Follikuläres Lymphom Grad 1 und 2 (cb-cc nach Kiel-Klassifikation)
 - Lymphoplasmazytisches Lymphom / Immunozytom (inkl. M. Waldenström)
 - Lymphozytisches Lymphom (CLL ohne Leukämie, lymphoplasmazytoid nach der Kiel-Klassifikation)
 - Nodales und generalisiertes (nodal und extranodal) Marginalzonenlymphom
 - Mantelzell Lymphom (cc nach der Kiel-Klassifikation)
 - nicht weiter oder näher klassifizierbare niedrigmaligne Lymphome

Im letzten Fall soll es sich sicher um ein niedrigmalignes Lymphom handeln, wenn auch das Gewebe trotz vollständiger Untersuchung nicht sicher einer der histologischen Kategorien der WHO-Klassifikation zugeordnet werden konnte oder wenn nicht genügend Biopsiematerial gewonnen werden konnte.

- Histologie positiv für CD20
- Rezidiv der Erkrankung (mindestens drei Monate Remissionsdauer)
 - unabhängig von der Art und der Anzahl der Vortherapien,
 - wenn bisher noch keine Therapie mit Rituximab erfolgt ist oder
 - nach vorheriger Rituximab-haltiger Therapie bei einer Remissionsdauer > 1 Jahr oder
 - therapierefraktär auf die Vortherapie (Progression unter der Therapie oder innerhalb von drei Monate nach Ende der vorherigen Therapie), außer Therapierefraktärität auf Purinanaloga oder Bendamustin
- Therapiebedürftigkeit (siehe Punkt 2.2.3), außer bei Mantelzell Lymphomen
- Stadium II (bulky disease 7,5 cm), III oder IV
- Alter mindestens 18 Jahre
- Allgemeinzustand nach WHO 0-2
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Eine aktuelle Histologie, die nicht älter als 6 Monate sein sollte, ist erforderlich.

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Patienten, welche die Kriterien unter 2.2.1 nicht erfüllen
- Möglichkeit einer potentiell kurativen Strahlentherapie
- Patienten, die refraktär auf eine Rituximabhaltige Therapie sind
- Begleiterkrankungen, die eine studiengerechte Therapiedurchführung ausschließen (außer lymphombedingt): Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, schwere medikamentös nicht einstellbare Hypertonie, schwere Funktionseinschränkungen des Herzens nach NYHA III oder IV, der Lunge WHO-Grad III oder IV, der Leber und der Niere (Kreatinin > 2 mg/dl, GOT und GPT oder Bilirubin über 3-faches der Norm)
- Aktive autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)
- Patienten mit nachgewiesener HIV-Infektion
- Aktive Hepatitis-Infektion
- Schwere psychiatrische Erkrankungen
- Fehlende Compliance
- Schwangere oder stillende Frauen
- Patienten mit einem Zweitmalignom oder einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte, wenn nicht von einer sicheren, kurativen chirurgischen Behandlung ausgegangen werden kann

2.2.3 Indikation zur Therapie

Bei den aggressiven und prognostisch ungünstigen Mantelzell Lymphomen ist die Indikation zur Therapie stets gegeben.

Bei den anderen niedrigmalignen Lymphomentitäten besteht eine Therapiebedürftigkeit, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- B-Symptomatik:
 - Fieber unklarer Ätiologie > 38°C
 - Nachtschweiß
 - Gewichtsverlust > 10 % des Ausgangsgewichtes innerhalb von 6 Monaten
- Hämatopoetische Insuffizienz:
Periphere Zytopenie, nicht durch eine Splenomegalie bedingt (Granulozyten < 1.500/µl, Hb < 10 g/dl, Thrombozyten 100.000 < /µl)

- Objektivierbare, rasche Tumorprogredienz:
Zunahme der Zahl oder Größe von Lymphommanifestationen um > 50% innerhalb eines halben Jahres
Große Tumormasse ("bulky disease"):
Lymphome >5 cm Durchmesser in 3 und mehr Regionen oder > 7,5 cm in einer Region
- Lymphombedingte Komplikationen, wie Einengung von Ureteren oder Gallengängen, rezidivierende Milzinfarkte, tumorbedingte Kompression eines lebenswichtigen Organs, lymphombedingte Schmerzen, etc.
- Hyperviskositätssyndrom durch monoklonale Gammopathie

2.2.4 Drop-outs

Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind ohne eine Therapie zu erhalten oder wenn keine histologische Bestätigung der Diagnose und keine Dokumentation sowohl des Zeitpunktes der Diagnose als auch der Therapie erfolgte, wurden als drop-outs bewertet.

Patienten, deren Therapie abgebrochen wurde, sind entsprechend dem "Intention-to-treat-Prinzip" weiter dokumentiert und ausgewertet worden. Abbruchgründe waren schwere Infektionen, Progression der Erkrankung oder Toxizität und einer früher Tod.

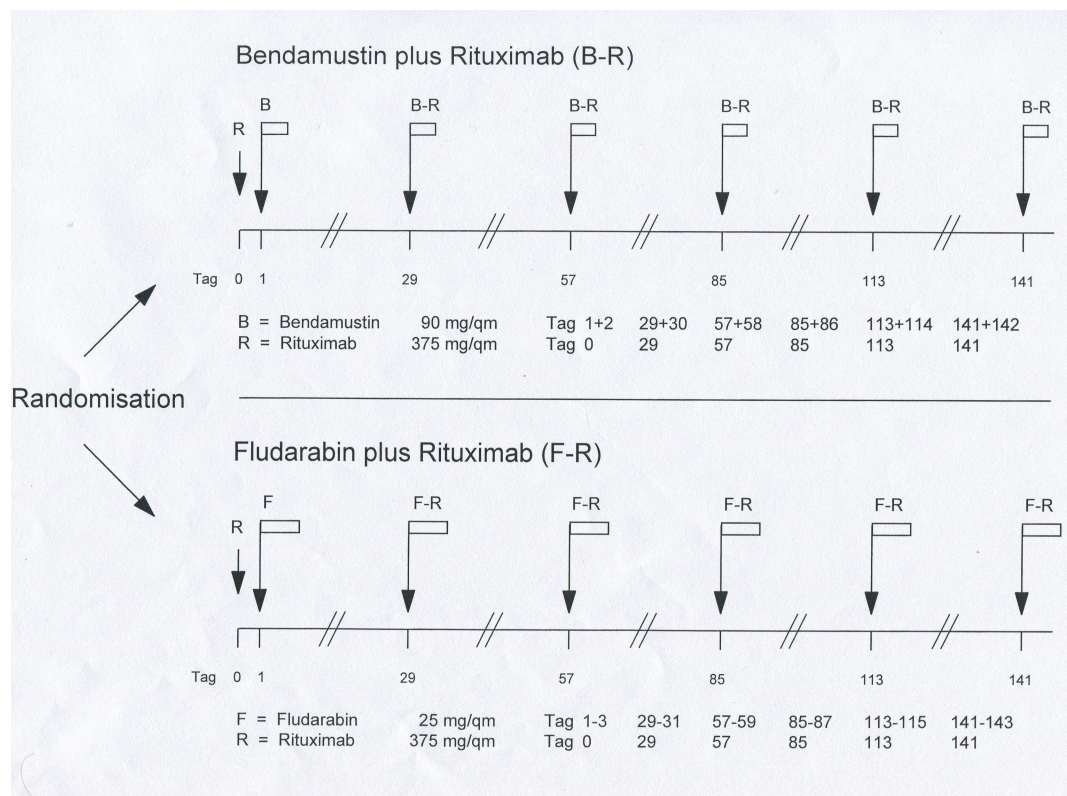
2.3 Methoden

2.3.1 Behandlungsstrategie

Bendamustin plus Rituximab (B-R) wurde gegen Fludarabin plus Rituximab (F-R) prospektiv randomisiert bei Patienten mit Rezidiven der follikulären, lymphoplasmazytischen (Immunozytomen), lymphozytischen, Marginalzonen-, nicht näher klassifizierbaren niedrig-malignen sowie Mantelzell Lymphomen als Therapie geprüft.

Stratifiziert war nach den Lymphomentitäten "follikulär", "Immunozytom", "lymphozytisch", "Marginalzonen", "nicht klassifizierbar" sowie "Mantelzell". Außerdem ist nach den letzten Vortherapien stratifiziert worden. Diesen stratifizierten Gruppen sind dann jeweils einer der beiden Therapiearme randomisiert zugeteilt worden.

Abbildung 1 Behandlungsplan



Nach dem in der Abbildung dargestellten Schema erhielten Patienten entsprechend dem randomisiert zugeteilten Therapiearm ihre Medikation in folgender Dosierung:

Bendamustin plus Rituximab (B-R) :

Bendamustin	90 mg/m ²	Inf.	Tag 1+2
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	Tag 1

Die Wiederholung der Behandlung erfolgte alle 4 Wochen bis zu maximal 6 Zyklen. Im 1. Zyklus erfolgt die Gabe von Rituximab einen Tag vor Bendamustin. Bendamustin wurde als 30-Minuten-Infusion verabreicht, um Venenreizungen zu vermeiden. Rituximab wurde vor Bendamustin gegeben. Die antiemetische Therapie erfolgte (nicht obligatorisch) mit Serotonin-Antagonisten i.v.

Fludarabin plus Rituximab (F-R):

Fludarabin	25 mg/m ²	Inf.	Tag 1-3
Rituximab	375 mg/m ²	Inf.	Tag 1

Die Wiederholung der Therapie erfolgte alle 4 Wochen bis zum Erreichen von maximal 6 Zyklen. Im 1.Zyklus erfolgte die Gabe von Rituximab einen Tag vor Fludarabin, Rituximab wurde vor Fludarabin verabreicht. Gegebenenfalls wurde eine antiemetische Therapie mit 5-HT3-Antagonisten i.v. (nicht obligatorisch) durchgeführt.

Die Therapiedauer betrug maximal 6 Zyklen. Bei früher eintretender kompletter Remission oder bei Progression wurde die Zahl der Zyklen reduziert. Bei früher eintretender kompletter Remission oder sehr guter partielle Remission konnten 2 weitere konsolidierende Zyklen verabreicht werden, jedoch insgesamt maximal nur 6 Zyklen. Nach dem 3. Zyklus erfolgte ein Zwischenstaging. Wenn ein Ansprechen auf die Therapie zu beobachten war, wurde diese bis zu maximal 6 Zyklen fortgeführt.

2.3.2 Rituximab-Erhaltungstherapie

Entsprechend dem Amendment "Zusätzliche Erhaltungstherapie mit Rituximab für alle Patienten" vom 06.09.2006 sollten alle Patienten, deren Induktionstherapie nach dem 01.06.2006 endete, nach Abschluss der Therapie über die Dauer von 2 Jahren mit einer alle 3 Monate erfolgenden Rituximab-Therapie nach folgendem Dosisregime weiter behandelt werden:

Rituximab 375 mg/m² alle 3 Monate Infusion über 2 Jahre

Alle teilnehmende Zentren wurden über das Amendment informiert und die Erhaltungstherapie für die Patienten empfohlen.

Es wurden insgesamt nur 40 Patienten mit einer Rituximab-Erhaltung weiter behandelt, davon erhielten 23 eine B-R- und 17 eine F-R-Therapie.

2.3.3 Dosisreduktion und Veränderung des Zyklusintervalls

Vor Beginn eines neuen Therapiezyklus sollten die Werte für Leukozyten > 2.000/μl und Thrombozyten > 100.000/μl vorliegen. Falls diese Grenzwerte 4 Wochen nach B-R oder F-R nicht erreicht waren, wurde der nächste Zyklus um eine Woche verschoben. Bei persistierender Leukozytopenie oder Thrombozytopenie konnte die Therapie mit einer reduzierten Dosis fortgeführt werden.

Eine Dosisreduktion bei therapieinduzierter Myelosuppression erfolgte nach dem folgenden Schema:

1. Reduktionsstufe:

Bei Leukozyten < 1.000/μl und/oder Thrombozyten < 75.000/μl (außer lymphombedingt) an zwei aufeinander folgenden Tagen

Bendamustin	70 mg/m ²	i.v. Tag 1+2
Fludarabin	20 mg/m ²	i.v. Tag 1-3

Trat unter reduzierter Dosis gemäß 1. Reduktionsstufe eine erneute Myelosuppression mit Unterschreiten der obengenannten Leukozyten- oder Thrombozytenwerten auf, erfolgte eine weitere Dosisreduktion auf die 2. und ggf. auf die 3. Reduktionsstufe.

2. Reduktionsstufe:

Bendamustin	60 mg/m ²	i.v. Tag 1+2
Fludarabin	25 mg/m ²	i.v. Tag 1+2

3. Reduktionsstufe:

Bendamustin	50 mg/m ²	i.v. Tag 1+2
Fludarabin	20 mg/m ²	i.v. Tag 1+2

Eine Gabe von Wachstumsfaktoren sollte nur im Fall einer bedrohlichen persistierenden Granulozytopenie erfolgen, eine Dosisreduktion ist trotzdem indiziert.

Ein ausführliches Studienprotokoll zu dieser klinischen Untersuchung hat jedes an der Studie teilnehmende Zentrum bei Randomisierung des ersten Patienten erhalten. Daraus konnten die Zentren relevante Informationen zur Durchführung der Medikation, Dosierungen und Dokumentation entnehmen.

2.3.4 Begleittherapie

Bei den multipel vorbehandelten Patienten erschien eine Pneumocystis-carinii-Prophylaxe erforderlich. Aus diesem Grund sollte bei einer Reduktion der CD4+-Zellen unter 200/ μ l Trimethoprim-Prophylaxe (z. B. Cotrim forte) 3 $\times$ /Woche (Mo.-Mi.-Fr.) durchgeführt werden.

Eine Strahlentherapie nach Abschluss der Chemotherapie zur Elimination verbliebener größere Tumorherde war im Protokoll nicht vorgesehen, aber erlaubt.

Zur Reduktion der Myelotoxizität waren Gaben von Wachstumsfaktoren erlaubt, die zurückhaltend eingesetzt werden sollten.

Eine antiemetische Therapie mit 5-HT₃-Antagonisten sollte zur Prophylaxe von Nausea und Emesis i.v. erfolgen.

Nach der Behandlung mit zytotoxischen Substanzen konnten ein Tumorlyse-Syndrom sowie Hyperurikämie auftreten. Aus diesem Grund mussten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen (erhöhte Diurese, Allopurinol) individuell angewandt werden.

Über das mögliche Auftreten von Fieber sollten Patienten informiert werden.

Die infusionsbedingten Symptome nach Rituximab-Gabe konnten mit prophylaktischer Paracetamol-Einnahme reduziert werden.

Notfallmedikamente wie Epinephrin, Antihistaminika und Kortikosteroide sollten wegen möglicher anaphylaktoider oder anderer Hypersensitivitätsreaktionen bereitgestellt werden. Besonderes Rituximab sollte unter strenger Überwachung verabreicht werden. Bei akuten Nebenwirkungen sollten die Rituximab-Applikation unterbrochen werden. Nach dem vollständigen Verschwinden der Symptome konnte die Infusion mit reduzierter Geschwindigkeit weiter erfolgen. Eine Dosisreduktion war nicht vorgesehen.

2.3.5 Diagnostik und Evaluationskriterien

2.3.5.1 Diagnostik vor Therapiebeginn

Eine Erstuntersuchung zur Stadieneinteilung und Statuserhebung sollte möglichst zeitnah vor Therapiebeginn stattfinden. Im Rahmen der Erstuntersuchung sollte folgendes durchgeführt werden

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Palpation der peripheren Lymphknotenregionen
- EKG
- CT- Thorax und Röntgen-Thorax, CT-Abdomen sowie Abdomensonographie
- Knochenmarkzytologie (Aspiration) und -Histologie (Stanze) sowie Lymphknotenexstriktion bei Befall von peripheren Lymphknoten.

Alle Histologien sollten nicht älter als 6 Monate sein. Zusätzlich zur der histologischen Diagnose durch den Pathologen des beteiligten Zentrums, sollten alle Histologien von einem Referenzpathologen für Hämatopathologie aus 6 möglichen Referenzzentren ("Lymphknotenregister") beurteilt werden.

- Bei leukämischer Ausschwemmung (> 4.000 Lymphozyten/ μl) immunologische Charakterisierung der Lymphomzellen (CD3, CD4, CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, FMC7, Doppelmarkierung CD5/CD19 oder CD5/CD20).
- Laboruntersuchungen:
Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten, CD4- und CD8-positive Lymphozyten, Coombs-Test, BSG, biochemisches Profil (GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glukose, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin), TPZ, PTT, Fibrinogen, quantitativ Immunglobuline, Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin

2.3.5.2 Diagnostik während der Therapie

- Vor jedem Therapiezyklus waren Blutbild und Differentialblutbild, Biochemisches Profil (GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glukose,

Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin), CD4- und CD8-positive Lymphozyten zu bestimmen.

- Zwischen den Therapiezyklen war 1×wöchentlich eine Bestimmung des Blutbildes und Differentialblutbildes erforderlich. Je nach klinischer Relevanz konnten Blutbildkontrollen in kürzeren Abständen indiziert sein.
- Nach dem 3. Zyklus erfolgte eine Reevaluation der Tumorparameter mit Wiederholung aller entsprechenden Untersuchungen. Lediglich die Knochenmarkbiopsie sollte erst nach Abschluss der Chemotherapie durchgeführt werden, falls die anderen Untersuchungen auf eine Remission des Lymphoms hinwiesen.

2.3.5.3 Diagnostik bei Abschluss der Therapie und in der Nachbeobachtungsphase

- Nach dem letzten bzw. 6. Therapiezyklus erfolgte ein komplettes Restaging mit der Wiederholung aller Untersuchungen, die vor Beginn der Therapie durchgeführt wurden. Apparative bzw. invasive Diagnostik sollte nur bei positivem (pathologischem) Befund des letzten Stagings erfolgen.
- Nach dem letzten Zyklus waren "Follow-up-" und Kontrolluntersuchungen alle 3 Monate vorgesehen, um den Zeitpunkt eines möglichen Rezidivs oder der Progression der Erkrankung erfassen zu können. Es waren durchgeführt: eine körperliche Untersuchung, Sonographie und Röntgen-Thorax sowie Bestimmung folgender Laborparameter: Blutbild, Differentialblutbild, biochemisches Profil, BSG, quantitativ Immunglobuline, ggf. Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin, CD4-positive Lymphozyten. Alle 6 Monate wurden in Abhängigkeit vom klinischen Befund weitere apparative diagnostische Maßnahmen durchgeführt: eine Kontrollpunktion bei Patienten mit initialem Knochenmarkbefall, CT-Thorax und/oder CT-Abdomen.

2.3.5.4 Remissionskriterien

Die Beurteilung der Remission erfolgte nach den Kriterien der WHO.

- Komplette Remission (Complete Remission, CR)

Vollständige Rückbildung aller vor Therapiebeginn objektivierbaren Krankheitsbefunde für mindestens 4 Wochen. Die komplette Rückbildung einer vorbestehenden Lymphominfiltration des Knochenmarks musste histologisch bestätigt werden. Eine Normalisierung des Blutbildes mit Granulozyten > 1.500/ μ l, Thrombozyten > 100.000/ μ l und Hämoglobin > 11 g/dl war ebenso erforderlich.

- Partielle Remission (Partial Remission, PR)
Abnahme der erfassten Tumorparameter um mindestens 50% für mindestens 4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie ohne Auftreten neuer Manifestationen.
- Stable Disease (Stable Disease, SD)
Nichterreichen einer Remission und die Bedingungen für eine Progression sind nicht erfüllt.
- Progression (Progressiv Disease, PD)
Zunahme eines oder mehrerer Tumorparameter um mindestens 25% oder Auftreten neuer Tumormanifestationen. Verstärkung oder häufigeres Auftreten der Krankheits-symptome. Neue Tumormanifestationen bei Rückbildung vorhandener Tumor-parameter ("mixed response") sind als Progression gewertet.

2.3.5.5 Evaluation der Toxizität

Die Beurteilung der Toxizität erfolgt nach Kriterien der WHO. Die Nebenwirkungen der Therapie wurden für jeden Zyklus einzeln dokumentiert.

Der immunsuppressive Effekt wurde anhand der Reduktion der Lymphozyten einschließlich der CD4+ / CD8+ Lymphozyten bestimmt. Die Dauer dieses Effektes wurde definiert als der Zeitpunkt bei Erfassung des niedrigsten Wertes bis zum Erreichen der Norm- bzw. Ausgangswerte. Die Bestimmung dieser Parameter sowie die Erfassung der möglicherweise damit zusammenhängenden Infektionen sollte während der Beobachtungszeit erfolgen.

2.3.5.6 Severe Adverse Event (SAE)

Das schwerwiegende unerwünschte Ereignis (Severe Adverse Event, SAE) ist definiert als in seiner Natur, Schweregrad oder Häufigkeit nicht im Prüfplan oder in

Fachinformationen erscheinendes Ereignis. Dazu gehören Tod, lebensbedrohliche oder dauernde Invalidität zur Folge habende Ereignisse, unerwartete Krankenhausaufenthalte oder dessen unvorhergesehene Verlängerung sowie einen Zweittumor oder eine kongenitale Anomalie verursachende Ereignisse.

Jedes SAE wurde mittels eines dafür vorgesehenen Bogens durch die teilnehmenden Zentren an die Studienzentrale gemeldet.

2.3.5.7 Evaluation der Dauer des Therapieerfolges

- Progressionsfreie Überlebenszeit (Progression Free Survival, PFS) ist definiert als die Zeitspanne von Randomisation bis zum Eintreten einer Progression der Erkrankung oder auch Tod
- Ereignisfreie Überlebenszeit (Event Free Survival, EFS) ist definiert als die Zeitspanne von Randomisation bis zum Eintreten eines Ereignisses. Als Ereignis werden die objektive Progression der Erkrankung gemäß WHO-Kriterien, das Nichterreichen zumindest einer partiellen Remission nach drei Therapiezyklen, das Auftreten eines Zweitmalignoms sowie der Tod angesehen.
- Überlebenszeit oder Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist die Zeit zwischen Randomisation und Tod.

2.4 Statistik

Das primäre Studienziel war der Vergleich des PFS und des EFS der beiden Therapiearme Bendamustin plus Rituximab und Fludarabin plus Rituximab für Patienten mit rezidierten niedrigmalignen und Mantelzell Lymphomen.

Die Ermittlung und der Vergleich des Therapieansprechens (Remissionsraten: OR, CR, PR, SD, PD) und des OS, sowie Auswertung der infektiösen Komplikationen und der Toxizität waren weitere Untersuchungsziele.

Das EFS, PFS und OS waren konfirmativ analysiert, wobei ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ gewählt wurde. Die Analyse anderer Parameter erfolgt deskriptiv unter Angabe von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen, Wertebereichen und Konfidenzintervallen. Bei den statistischen Tests, die eventuell zum Vergleich der Therapiearme oder von Subgruppen durchgeführt worden sind, waren p-Werte angegeben, die sich auf

Einzelvergleich und nicht auf α -Fehler des Gesamtexperiments beziehen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Nebenwirkungs-, Ansprechs- und Überlebens- bzw. PFS oder EFS-Raten zu bestimmten Zeitpunkten wurden mittels Fischer's Exact Test verglichen.

Ereignisbezogene Daten wie z.B. die ereignisfreie und die Gesamtüberlebenszeit wurden nach der Life-Table-Methode von Kaplan und Meier (1958) dargestellt und mit dem Logrank-Test verglichen.

2.5 Ethische Regelungen

- Ethikvotum

Der Prüfplan wurde bei der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main eingereicht und am 02.09.2003 mit einem positiven Votum belegt. Im September 2006 wurde die Studienleitung von Frankfurt nach Gießen verlegt und der Prüfplan von der Ethikkommission in Gießen am 24.04.2007 bestätigt.

- Patienteninformation und Datenschutz

Entsprechend einer speziellen Aufklärungsform wurden mit jedem Patienten die Modalitäten der Therapieoptimierungsuntersuchung ausführlich besprochen. Die Aufklärung erfolgte sowohl schriftlich als auch mündlich durch den Arzt. Es wurde darauf hingewiesen, dass der Patient jederzeit die Möglichkeit hat, die Teilnahme an der Untersuchung ohne Angabe von Gründen zu beenden und dass ihm dadurch keine Nachteile entstehen. Dem Patienten war ausreichend Gelegenheit gegeben, sich für oder gegen eine Teilnahme an der Studie zu entscheiden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden 219 Patienten innerhalb des Zeitraumes von September 2003 bis September 2010 in die Studie eingebracht. 51 Zentren haben an der Studie teilgenommen, es wurden 1 bis maximal 14 Patienten von jedem Zentrum eingeschlossen.

11 Patienten wurden als drop-outs gewertet. Von einem Patienten war der Zeitpunkt des Rezidivs nicht bekannt, es lag keine histologische Bestätigung der Diagnose sowie keine erforderliche Therapie-Dokumentation vor, von einem Patienten existierten keine Daten, er war "lost to follow up" gleich nach der Randomisation. Die restlichen neun Patienten erhielten keine Studienmedikation. Die Gründe dafür waren: bei vier Patienten wurde eine andere Diagnose bestätigt (3 x CLL, 1x Morbus Hodgkin), ein Patient hat sich gegen die Teilnahme an der Studie entschieden, bei einem Patienten wurde eine Transformation in ein aggressives Lymphom nachgewiesen, drei Patienten haben aus unbekannten Gründen keine Studientherapie erhalten.

Anschließend blieben 208 Patienten, die für die finale Analyse evaluierbar waren (109 Patienten erhielten B-R, 99 wurden mit F-R behandelt). Von diesen Patienten waren 9 Patienten bezüglich der Remissionsbeurteilung nicht auswertbar: ein Patient aufgrund des frühen Todes (B-R), 1 Patient aufgrund der Exstirpation des einzigen messbaren Lymphknotens (F-R), 6 Patienten wegen des Therapieabbruches ohne nachfolgenden Restaging (1 x F-R und 3 x B-R aufgrund der Infektionen, 1x F-R aus unbekannten Gründen, 1x F-R aufgrund der Toxizität) und 1 Patient (B-R) war nicht studienkonform behandelt worden. Alle 208 Patienten wurden dokumentiert und ausgewertet im Sinne der überlebensbezogenen Parameter entsprechend dem "Intention-to-treat Prinzip".

Die Patientencharakteristika wie Alter, Stadium, LDH, International Prognostic Index (IPI), IPI für folliculäre Lymphome (FLIPI), Knochenmarkinfiltration und extranodaler Befall waren zwischen den beiden Armen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 2). Die mediane Zeit von der letzten Vortherapie bis zu unserer Therapie betrug bei Patienten im Prüfarm 26 Monate und im Kontrollarm 28 Monate.

Entsprechend der Stadieneinteilung nach Ann Arbor haben 16 Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllt, wurden trotzdem als therapiebedürftig eingeschätzt und

nach dem Studienprotokoll behandelt. Von 5 Patienten im Stadium I hat 1 Patient B-R und 4 Patienten F-R erhalten. 11 Patienten mit dem Stadium II ohne bulky disease waren eingeschlossen. Davon haben 4 B-R und 7 F-R erhalten.

Die meisten Patienten hatten das Stadium IV (71,6% B-R; 60,6% F-R) und das Stadium III (21,1% B-R; 25,3% F-R). Das mediane Alter der Patienten betrug 68 Jahre mit einer Spannbreite von 38 bis 87 Jahre. 126 Patienten waren männlich, 82 weiblich. Histologische Subtypen waren ähnlich zwischen den beiden Armen verteilt. Die größte Gruppe bildeten erwartungsgemäß die Patienten mit follikulärem Lymphom, 45,9% im Prüf- und 47,5% im Kontrollarm, gefolgt von Immunozytom mit 11,9% und 11,1%, Mantelzell Lymphom mit 20,2% und 21,2% und anderen indolente Lymphome mit 23% und 20,2% jeweils in den beiden Therapiearmen.

Nach dem International Prognostic Index (IPI) hatten 44 Patienten ein niedriges Risiko (19 B-R und 25 F-R), 68 Patienten ein mittleres Risiko (41 B-R und 27 F-R) und 70 Patienten ein hohes Risiko (36 B-R und 34 F-R). Bei 26 Patienten, jeweils 13 in jedem Therapiearm, konnte IPI aufgrund fehlender Kriterienwerte nicht bestimmt werden.

Bei der Bestimmung vom prognostischen Index für follikuläre Lymphome (FLIPI) ergab sich für 19 Patienten mit follikulärem Lymphom ein niedriges Risiko (8 B-R und 11 F-R), für 34 Patienten ein mittleres (20 B-R und 14 F-R) und für 33 Patienten ein hohes Risiko (19 B-R und 14 F-R). Für 11 Patienten war FLIPI nicht evaluierbar (3 im B-R- und 8 im F-R-Arm).

27 Patienten, die B-R erhielten, und 30 Patienten, die mit F-R therapiert waren, zeigten vor der Therapie B-Symptome.

Knochenmarkbefall war bei 37 Patienten aus dem B-R-Arm und bei 40 Patienten aus dem F-R-Arm nachgewiesen, wobei eine Knochenmarkpunktion nur bei jeweils 93 und 86 durchgeführt wurde.

Das Vorhandensein oder Fehlen vom Extranodalbefall war nur bei 103 Patienten im B-R-Arm und bei 95 Patienten im F-R-Arm bekannt, davon waren jeweils bei 18 und 13 Patienten die extranodalen Organe befallen.

Der klinische Zustand der Patienten wurde vor der Therapie nach WHO-Kriterien (PS, Performance Status 0 bis 4) beurteilt. Es hatten 76 Patienten (47 B-R und 29 F-R) ein uneingeschränktes Allgemeinbefinden (PS von 0), 110 Patienten (53 B-R und 57 F-R) hatten trotz Symptomen eine Fähigkeit zur ambulanten Behandlung (PS von 1), 16 Patienten (6 B-R und 10 F-R) benötigten Pflegehilfe, bettlägerig waren sie jedoch weniger als 50% der Zeit (PS von 2). Höhere PS-Werte kamen nicht vor.

Bei 6 Patienten (jeweils 3 in jedem Therapiearm) war die PS-Beurteilung nicht möglich.

Milzbefall lag bei 71 Patienten vor (41 B-R und 30 F-R), wobei das Vorhandensein oder Fehlen des Milzbefalls nur bei 98 Patienten im B-R-Arm und bei 91 Patienten im F-R-Arm dokumentiert war.

Große Tumormasse (GT) lag bei 47 Patienten (22 B-R und 25 F-R) vor, wobei das Vorhandensein oder Fehlen der GT nur bei 103 Patienten im B-R-Arm und bei 98 Patienten im F-R-Arm dokumentiert war.

LDH wurde bei 100 Patienten im Prüfarm und bei 90 Patienten im Kontrollarm bestimmt, davon fanden sich erhöhte Werte (> 240 U/l) bei jeweils 37 und 40 Patienten in beiden Armen.

40 Patienten erhielten eine Rituximab-Erhaltungstherapie (23 nach B-R und 17 nach F-R).

Eine detaillierte Darstellung von Patienteneigenschaften der beiden Gruppen ist in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Patientencharakteristika

	B-R (n=109)	F-R (n=99)
Alter		
Median (Spannbreite)	69 (40-87)	67 (38-86)
< =60 Jahre, n (%)	28 (25,6)	28 (28,3)
61-70 Jahre, n (%)	39 (35,8)	35 (35,4)
> 70 Jahre, n (%)	42 (38,5)	36 (36,4)
Geschlecht, n (%)		
M	63 (57,8)	63 (63,6)
W	46 (42,2)	36 (36,4)
Stadium, n (%)		
I	1 (0,9)	4 (4,0)
II ohne großer Tumormasse	4 (3,7)	7 (7,1)
II mit großer Tumormasse	1 (0,9)	3 (3,0)
III	23 (21,1)	25 (25,3)
IV	78 (71,6)	60 (60,6)
n.e.	2 (1,8)	0 (0)
Histologie, n (%)		
Follikulär	50 (45,9)	47 (47,5)
Immunozytom	13 (11,9)	11 (11,1)
Lymphozytisch	8 (7,3)	8 (8,1)
Mantelzell	22 (20,2)	21 (21,2)
Marginalzonen	10 (9,2)	7 (7,1)
Unklassifiziert	1 (1,9)	1 (1,0)
Bestrahlung	5 (4,6)	4 (4,0)

Vortherapie, n (%)		
1 Vortherapie	74 (67,9)	54 (54,6)
2 Vortherapien	18 (16,5)	23 (23,2)
3 Vortherapien	10 (9,2)	15 (15,2)
> 3 Vortherapien	6 (5,5)	3 (3,0)
Bendamustin als Vortherapie	14 (12,8)	18 (18,2)
Fludarabin als Vortherapie	4 (3,7)	7 (7,1)
B-Symptome, n (%) ¹	27 (24,8)	30 (30,3)
Knochenmarkbefall, n (%) ²	58 (53,3)	49 (49,5)
Extranodalbefall > 1, n (%) ³	18 (16,5)	13 (13,1)
LDH > 240 U/l, n (%) ⁴	37 (33,9)	40 (40,3)
Median β -2-Mikroglobulin (mg/l)	2,5	2,7
β -2-Mikroglobulin > 2 mg/l ⁵ , n (%)	42 (38,5)	44 (44,4)
IPI, n (%)		
0-1	19 (17,4)	25 (25,3)
2	41 (37,6)	27 (27,3)
3-5	36 (33)	34 (34,3)
n.e.	13 (11,9)	13 (13,1)
FLIPI, n (%)		
0-1	8 (16)	11 (23,4)
2	20 (40)	14 (29,8)
3-5	19 (38)	14 (29,8)
n.e.	3 (6)	8 (17,0)
PS (Performance Status), n (%)		
0	47 (43,1)	29 (29,3)
1	53 (48,6)	57 (57,6)
2	6 (5,5)	10 (10,1)
n.e.	3 (2,8)	3 (3,0)
Lymphknotenbefall, n (%)		
0	9 (8,3)	10 (10,1)
1	12 (11,0)	8 (8,1)
2	10 (9,2)	15 (15,2)
3	13 (11,9)	13 (13,1)
4	14 (12,8)	12 (12,1)
5	9 (8,3)	8 (8,1)
6	10 (9,2)	8 (8,1)
≥ 7	28 (25,7)	24 (24,2)
n.e.	4 (3,7)	1 (1,0)
Große Tumormasse ⁶ , n (%)	22 (20,2)	25 (25,2)
Milzbefall ⁷ , n (%)	41 (37,6)	30 (30,3)
Symptome vor Therapie ⁸ , n (%)	69 (63,3)	73 (73,7)

Erhaltungstherapie mit Rituximab, n (%)	23 (21,1)	17 (17,2)
Abkürzungen: B-R, Bendamustin plus Rituximab; F-R, Fludarabin plus Rituximab; LDH, Laktatdehydrogenase; IPI, International Prognostic Index; FLIPI, Follicular Lymphoma IPI. ¹ Vorhandensein oder Fehlen von B-Symptomen war nur bei 106 Patienten im B-R-Arm und bei 98 Patienten im F-R-Arm bekannt. ² Knochenmarkbefall war nur bei 93 Patienten im B-R-Arm und bei 86 Patienten im F-R-Arm bestimmt. ³ Vorhandensein oder Fehlen des Extranodalbefalls war nur bei 103 Patienten im B-R-Arm und bei 95 Patienten im F-R-Arm bekannt. ⁴ LDH war nur bei 100 Patienten im B-R-Arm und bei 90 Patienten im F-R-Arm bestimmt. ⁵ β -2-Mikroglobulin war nur bei 60 Patienten im B-R-Arm und bei 64 Patienten im F-R-Arm bestimmt. ⁶ Vorhandensein oder Fehlen von großer Tumormasse war nur bei 103 Patienten im B-R-Arm und bei 98 Patienten im F-R-Arm bekannt. ⁷ Vorhandensein oder Fehlen vom Milzbefall war nur bei 98 Patienten im B-R-Arm und bei 91 Patienten im F-R-Arm bekannt. ⁸ Vorhandensein von lymphombedingten Symptomen vor der Therapie war nur bei 104 Patienten im B-R-Arm und bei 97 Patienten im F-R-Arm bekannt.		

Nachdem am 06.09.2006 im Studienprotokoll NHL 2-2003 vom 01.09.2003 die Veränderungen bezüglich der Rituximab-Erhaltungstherapie vorgenommen waren (siehe Punkt 2.3.2), bekamen insgesamt 40 Patienten (23 nach B-R und 17 nach F-R Therapie) diese Weiterbehandlung.

Um die zwei Patientenkohorten mit und ohne Erhaltungstherapie in einer ungeplanten Analyse bezüglich des Überlebens zu vergleichen, betrachteten wir die Verteilung der wichtigen Parameter zwischen den beiden Gruppen.

Das mediane Alter und Geschlecht sowie wichtige prognostische Parameter wie Anzahl der Patienten im Stadium IV nach Ann Arbor, das Vorhandensein der B-Symptome vor Studientherapie, Knochenmarkbefall, LDH oder IPI waren ähnlich zwischen den Patienten Kohorten mit und ohne Erhaltungstherapie verteilt (siehe Tabelle 3).

Von allen Patienten, die eine Erhaltungstherapie bekamen, hatten 85% bereits nach der Studientherapie eine Remission erreicht (davon waren 32,5% CR und 52,5% PR). In der Patientenkohorte ohne Erhaltung war der Anteil der Patienten mit Remission statistisch signifikant geringer (60,7% OR, $p=0,0031$), davon 26,8% mit CR und 33,9% mit PR (Tabelle 3).

Tabelle 3 Patientencharakteristika mit vs. ohne Erhaltung

	Mit Erhaltung (n=40)	Ohne Erhaltung (n=168)
Medianes Alter	67	68
Geschlecht, n (%)		
M	27(67,5)	99(58,9)
W	13(32,5)	69(41,1)
Stadium IV, n (%)	26 (65)	114(67,9)
B-Symptome, n (%) ¹	8(20)	49(29,2)
Knochenmarkbefall, n (%) ²	23(57,5)	84(50)
LDH > 240 U/l, n (%) ³	14(35)	63(37,5)
IPI>2, n (%) ⁴	12(30)	58(34,5)
OR , n (%)	34(85)	102(60,7)
CR, n (%)	13(32,5)	45(26,8)
PR, n (%)	21(52,5)	57(33,9)
B-R, n(%)	23(57,5)	86(51,2)
F-R, n(%)	17(42,5)	82(48,8)
Abkürzungen: B-R, Bendamustin plus Rituximab; F-R, Fludarabin plus Rituximab; LDH, Laktatdehydrogenase; IPI, International Prognostic Index, OR, Gesamtansprechen auf Studientherapie, hier nur CR oder PR berücksichtigt (PRx oder Rem hier ausgenommen) ; CR, Komplette Remission nach Studientherapie ; PR, Partielle Remission nach Studientherapie ¹ Vorhandensein oder Fehlen von B-Symptomen war bei allen 40 Patienten mit Erhaltungstherapie und nur bei 165 Patienten ohne Erhaltung bekannt. ² Knochenmarkbefall war nur bei 33 Patienten mit Erhaltungstherapie und bei 148 Patienten ohne Erhaltung bestimmt. ³ LDH war nur bei 37 Patienten mit Erhaltungstherapie und bei 154 Patienten ohne Erhaltung bestimmt. ⁴ IPI war nur bei 35 Patienten mit Erhaltungstherapie und bei 147 Patienten ohne Erhaltung bestimmt.		

Um vergleichbare Patientenkohorten zu finden und den Einfluss der Erhaltungstherapie besser beurteilen zu können, betrachteten wir dann nur solche Patienten, die auf die Studientherapie mit einer PR oder CR angesprochen hatten. Es waren insgesamt 136 solcher Patienten in unserer Studie eingeschlossen, 34 davon erhielten eine Rituximab-Erhaltungstherapie, 102 Patienten bekamen keine.

Vergleichen wir die Patientencharakteristika für diese zwei Patientenkohorten, fehlt der Selektionsbias aufgrund des unterschiedlichen Ansprechens auf die Studientherapie. Auch die Verteilung der CR und PR, das mediane Alter und Geschlecht sowie wichtige prognostische Parameter wie Anzahl der Patienten im Stadium IV nach Ann Arbor, das Vorhandensein der B-Symptome vor Studientherapie, Knochenmarkbefall, LDH oder

IPI waren ohne statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Patienten Kohorten mit und ohne Erhaltungstherapie verteilt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Patientencharakteristika von Patienten mit Remission nach Studientherapie mit vs. ohne Erhaltung

	Mit Erhaltung (n=34)	Ohne Erhaltung (n=102)
Medianes Alter	67	68
Geschlecht, n (%)		
M	22(64,7)	55(53,9)
W	12(35,3)	47(46,1)
Stadium IV, n (%)	24 (70,6)	68(66,7)
B-Symptome, n (%)	8(23,5)	30(29,4)
Knochenmarkbefall, n (%) ¹	21(61,8)	50(49,0)
LDH > 240 U/l, n (%) ²	13(38,2)	34(33,3)
IPI > 2, n (%) ³	11(32,4)	36(35,3)
OR, n (%)	34(100)	102(100)
CR, n (%)	13(38,2)	45(44,1)
PR, n (%)	21(61,8)	57(55,9)
B-R, n(%)	22(64,7)	66(64,7)
F-R, n(%)	12(35,3)	36(35,3)
Abkürzungen: B-R, Bendamustin plus Rituximab; F-R, Fludarabin plus Rituximab; LDH, Laktatdehydrogenase; IPI, International Prognostic Index, OR, Gesamtansprechen auf Studientherapie, hier nur CR oder PR berücksichtigt (ausgenommen unklare Fälle wie z.B. PRx oder Rem); CR, Komplette Remission nach Studientherapie ; PR, Partielle Remission nach Studientherapie ¹ Knochenmarkbefall war nur bei 29 von 34 Patienten mit Remission mit Erhaltungstherapie und bei 92 von 102 Patienten ohne Erhaltung bestimmt. ² LDH war nur bei 32 von 34 Patienten mit Remission mit Erhaltungstherapie und bei 96 von 102 Patienten ohne Erhaltung bestimmt. ³ IPI war nur bei 30 von 34 Patienten mit Remission mit Erhaltungstherapie und bei 93 von 102 Patienten ohne Erhaltungstherapie bestimmt.		

3.2 Therapieergebnisse

3.2.1 Ansprechen auf die Therapie

Es wurde eine Gesamtzahl von 585 Zyklen von Bendamustin plus Rituximab sowie 458 Zyklen von Fludarabin plus Rituximab verabreicht. Eine mediane Anzahl von Zyklen betrug 6 für jeden Arm.

Von den 99 Patienten im Therapiearm mit F-R zeigten insgesamt 49,5% (49 Patienten) ein Gesamtansprechen. Eine CR erreichten 16 (16,2%) und eine PR 32 (32,3%) Patienten nach der Behandlung mit F-R. Es zeigten 46 Patienten (46,5%) kein Therapiensprechen, davon wurde bei 16 Patienten (16,2%) der Remissionsstatus als stabile Erkrankung bewertet, 30 Patienten (30,3%) hatten eine Progression ihrer Krankheit. 4 Patienten waren zur Beurteilung vom Remissionsstatus nicht auswertbar (siehe Punkt 3.1).

Das Gesamtansprechen (OR, Overall Response) von den 109 Patienten im B-R Therapiearm war mit 81,7% (89 Patienten) der im F-R Therapiearm mit 49,5% (49 Patienten) statistisch signifikant überlegen ($p < 0.0001$). Die CR-Rate im Prüfarm lag mit 38,5% (42 Patienten) ebenso statistisch signifikant über der CR-Rate im Kontrollarm mit 16,2% ($p < 0.0004$).

Eine PR erreichten 47 (43,1%) Patienten nach der Therapie mit B-R. Kein Ansprechen auf die Behandlung mit B-R zeigten deutlich weniger Patienten als nach der Therapie mit F-R (13,8% vs. 46,5%), 7 Patienten davon (6,4%) zeigten eine SD und bei 8 Patienten (7,3%) kam es zur Progression. Bei 5 Patienten war der Remissionsstatus nicht beurteilbar (siehe Punkt 3.1).

Die Remissionsraten sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Therapieansprechen

	Gesamt (n=208)	B-R (n=109)	F-R (n=99)	Irrtums- wahrscheinlichkeit ¹
Remissionsstatus	n(%)	n(%)	n(%)	p
OR	138 (66,3)	89 (81,7)	49 (49,5)	<0,0001
CR	58 (27,9)	42 (38,5)	16 (16,2)	0,0004
PR	80 (38,5)	47 (43,1)	33 (33,3)	0,1564
SD	23 (11,1)	7 (6,4)	16 (16,1)	0,0283
PD	38 (18,3)	8 (7,3)	30 (30,3)	<0,0001
n.e.	9 (4,3)	5 (4,6)	4 (4,0)	

Abkürzungen: B-R, Bendamustin plus Rituximab; F-R, Fludarabin plus Rituximab; OR, Gesamtansprechen; CR, Komplette Remission; PR, Partielle Remission; SD, Stabile Erkrankung; PD, Progression der Erkrankung; n.e., nicht evaluierbar.

¹ Zum Vergleich des Therapieansprechens wurde der exakte Fischer-Test angewendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) wurde gewählt bei 5% (0,05).

Bezogen auf die einzelnen Entitäten sind die Remissionsraten in der Tabelle 6 dargestellt.

Obwohl die Fallzahlen zu klein sind, um sicher das Therapieansprechen in Abhängigkeit von den einzelnen histologischen Entitäten des Lymphoms zu beurteilen, lässt sich zumindest bei dem follikulären Lymphom, beim Mantelzell Lymphom und beim Immunozytom ein Vorteil der B-R Therapie beobachten.

Die Patienten mit follikulärem Lymphom zeigten eine höhere CR-Rate nach B-R Therapie im Vergleich zu den mit F-R behandelten Patienten (40% vs. 27,7 %) sowie eine höhere PR-Rate (44% vs. 34%). Dementsprechend war eine Progressionsrate nach B-R mit 8% deutlich niedriger als mit 29,8% nach F-R.

Der Anteil der kompletten Remissionen lag bei dem Mantelzell Lymphom bei 36,4% im Prüfarm und bei nur 9,5% im Kontrollarm. Eine PR erreichten 31,8% der Patienten mit dem Mantelzell Lymphom nach B-R Therapie und 14,3% nach F-R Behandlung. Eine Progression der Erkrankung zeigten 13,6% der Patienten nach B-R und 52,4% der Patienten nach F-R.

Eine CR erreichten 30,8% der Patienten mit Immunozytom nach Behandlung mit B-R und kein Patient nach F-R Therapie. Die PR-Rate lag bei 61,5% vs. 45,5%.

Zusammenfassend, war die CR-Rate bei Patienten nach der B-R Therapie bei allen Entitäten höher als nach der F-R Behandlung, und die Progressionsrate zeigte sich umgekehrt im Prüfarm niedriger als im Kontrollarm.

Weitere valide Aussagen bezüglich Unterschiede für einzelne histologische Entitäten lassen sich aufgrund kleiner Fallzahlen nicht treffen.

Tabelle 6 Therapieansprechen für die einzelnen Entitäten

Entität	n	OR n(%)	CR n(%)	PR n(%)	SD n(%)	PD n(%)	n.e. n(%)
Follikulär							
B-R	50	42(84)	20(40)	22(44)	3(6)	4(8)	1(2)
F-R	47	29(61,7)	13(27,7)	16(34)	4(8,5)	14(29,8)	-
Immunozytom							
B-R	13	12(92,3)	4(30,8)	8(61,5)	1(7,7)	-	-
F-R	11	5(45,5)	-	5(45,5)	5(45,5)	1(9,1)	-
Lymphozytisch							
B-R	8	6(75)	2(25)	4(50)	1(12,5)	-	1(12,5)
F-R	8	3(37,5)	-	3(37,5)	2(25)	-	3(37,5)
Mantelzell							
B-R	22	15(68,2)	8(36,4)	7(31,8)	2(9,1)	3(13,6)	2(9,1)
F-R	21	5(23,8)	2(9,5)	3(14,3)	4(19,0)	11(52,4)	1(4,8)
Marginalzonen							
B-R	10	8(80)	3(30)	5(50)	-	1(10)	1(10)
F-R	7	5(71,4)	1(14,3)	4(57,1)	-	2(28,6)	-
Unklassifizierbar							
B-R	1	1(100)	1(100)	-	-	-	-
F-R	1	-	-	-	-	1(100)	-
Radiatio als Vorthherapie							
B-R	5	5(100)	4(80)	1(20)	-	-	-
F-R	4	3(75)	-	2(50)	1(25)	1(25)	-

Abkürzungen: B-R, Bendamustin plus Rituximab; F-R, Fludarabin plus Rituximab; OR, Gesamtansprechen; CR, Komplete Remission; PR, Partielle Remission; SD, Stabile Erkrankung; PD, Progression der Erkrankung; n.e., nicht evaluierbar.

3.2.2 Dauer des Therapieerfolges

Die mediane Beobachtungszeit in unserer Studie betrug 33 Monate. Das mediane PFS betrug bei allen Patienten 18 Monate, das mediane EFS 16 Monate und das mediane Gesamtüberleben lag bei 57 Monaten.

Von den 109 mit B-R therapierten Patienten waren laut zum Auswertungszeitpunkt vorhandenen Daten 43 Patienten (39,4%) in einer anhaltenden Remission. Die

restlichen 66 Patienten (60.6%) haben eine Progression der Erkrankung erlitten, dabei hatten sie ein medianes PFS von 30 und medianes EFS von 31 Monaten. Das mediane OS wurde nicht erreicht.

Demgegenüber zeigten sich das mediane PFS und EFS für den Kontrollarm deutlich kürzer. So befanden sich 21 (21,2%) der 99 auswertbaren Patienten im Therapiearm mit Fludarabin in einer anhaltenden Remission, 78 Patienten (78.8%) hatten eine Progression der Erkrankung mit medianem PFS von 11 und medianem EFS von 9 Monaten.

Das bedeutet, dass das Risiko, ein Rezidiv oder ein anderes Ereignis (Nichterreichen einer Remission, Auftreten eines Zweitmalignoms oder Tod) zu erleiden, für die Patienten im Therapiearm mit Fludarabin plus Rituximab statistisch signifikant höher war (HR 0.51, 95% CI 0.33-0.67; $p < 0.0001$ für PFS (Figure 1) und HR 0.48, 95% CI 0.31-0.63; $p < 0.0001$ für EFS (Figure 2)).

Figure 1 Kaplan-Meier Analyse des PFS für B-R vs. F-R.

Dargestellt sind die progressionsfreien Zeiten der mit B-R sowie mit F-R behandelten Patienten. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) ohne Progression überlebt. Das mediane PFS betrug nach B-R Therapie 30 und nach F-R 11 Monate.

HR 0.51, 95% CI 0.33-0.67; $p < 0.0001$

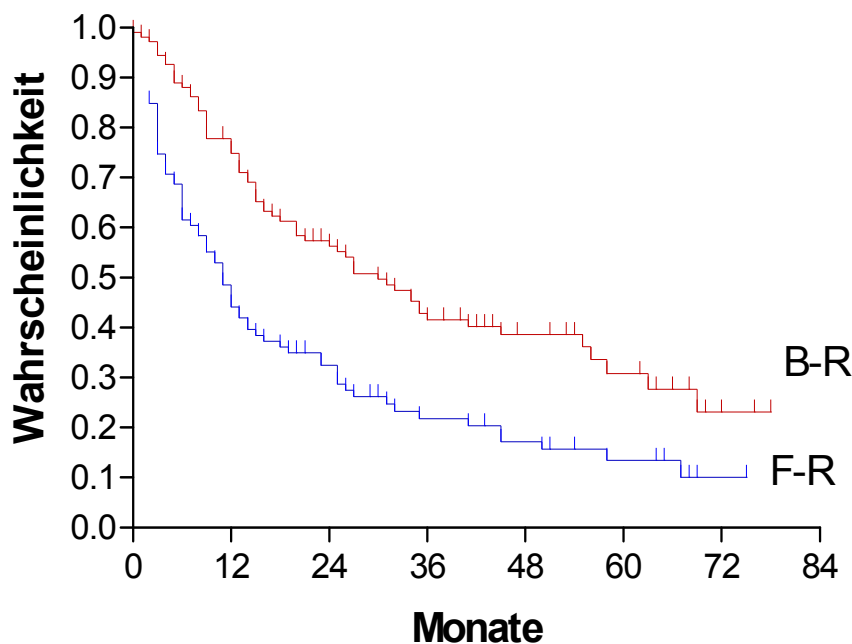
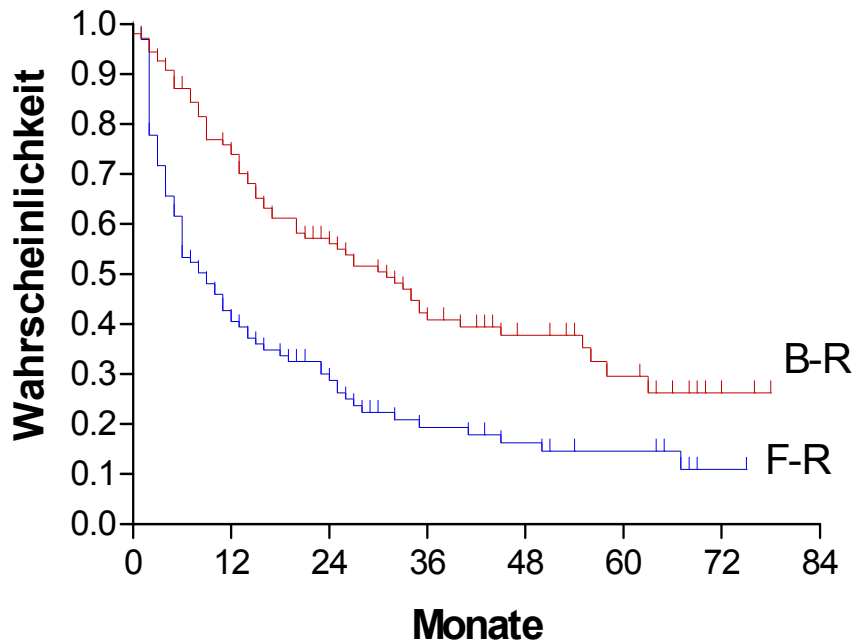


Figure 2 Kaplan-Meier Analyse des EFS für B-R vs. F-R.

Dargestellt sind die ereignisfreien Zeiten der mit B-R sowie mit F-R behandelten Patienten. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) ohne Ereignis überlebt. Das mediane EFS betrug nach B-R Therapie 31 und nach F-R 9 Monate.

HR 0.48, 95% CI 0.31-0.63; $p < 0.0001$



Das mediane EFS und PFS von den mit B-R behandelten Patienten ergab sich also als signifikant höher.

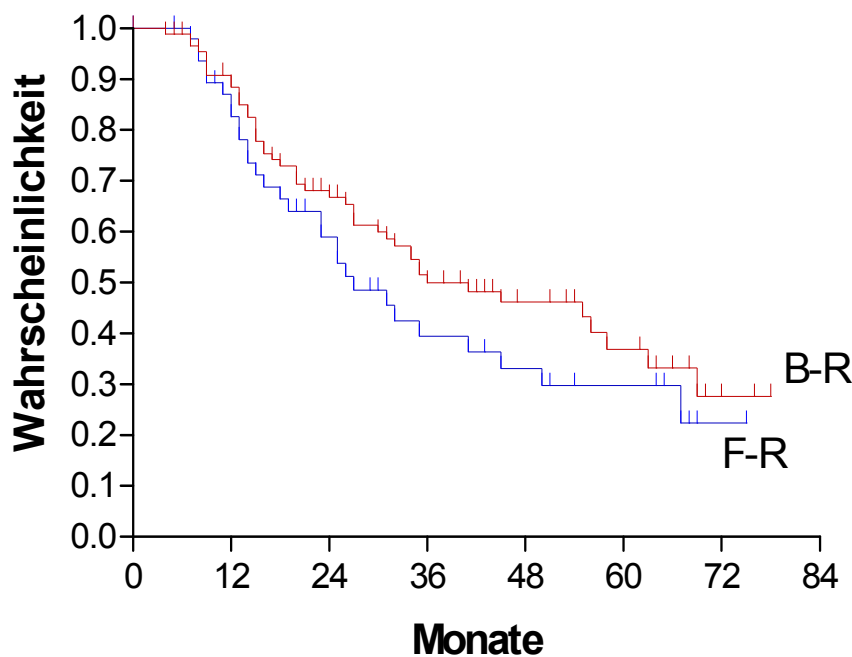
Wir wissen aber auch, dass viel mehr Remissionen nach der Therapie mit B-R erreicht wurden.

Eine nach B-R erreichte Remission hält etwas länger an als eine Remission nach F-R-Behandlung (36 vs. 27 Monate), allerdings ist der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p < 0,2$) (Figure 3).

Figure 3 Kaplan-Meier Analyse der Remissionsdauer für B-R vs. F-R.

Dargestellt sind die progressionsfreien Zeiten der mit B-R sowie mit F-R behandelten Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) nach Erreichen einer Remission ohne Rezidiv überlebt. Die mediane Remissionsdauer betrug nach B-R Therapie 36 und nach F-R 27 Monate.

p<0,2



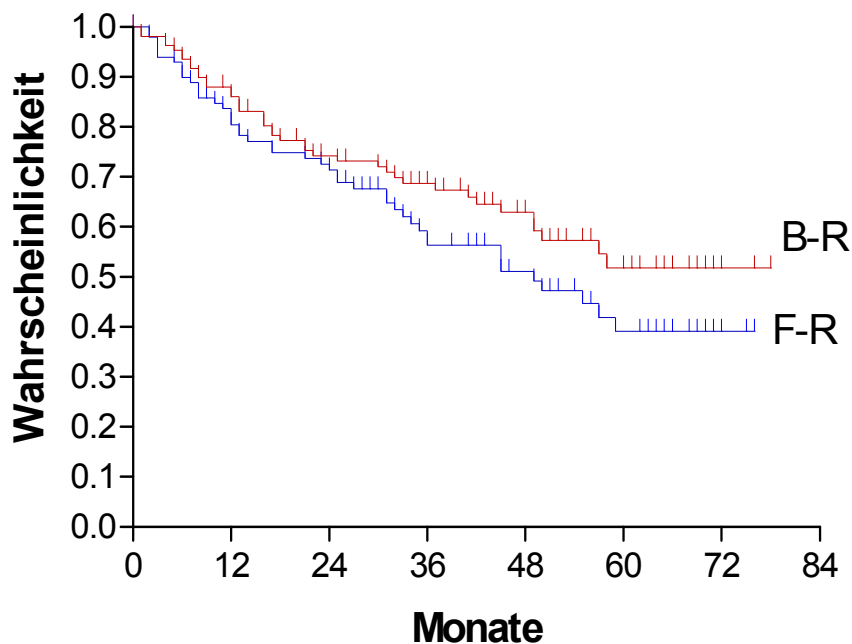
Das mediane Gesamtüberleben (OS) für die 109 auswertbaren Patienten des Prüfarmes wurde zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht, 68 Patienten (62,4%) lebten noch. Im Kontrollarm war das mediane Gesamtüberleben 49 Monate, es lebten noch 53 (53,5%) von den 99 auswertbaren Patienten in dieser Gruppe.

Für das Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen gezeigt werden ($p<0.15$), es waren zum Zeitpunkt der Auswertung 41 Todesfälle (37,6%) nach B-R Therapie und 46 Todesfälle (46,5%) nach der Behandlung mit F-R dokumentiert (Figure 4).

Figure 4 Kaplan-Meier Analyse des OS für B-R vs. F-R.

Dargestellt sind die Überlebenszeiten der mit B-R sowie mit F-R behandelten Patienten. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) überlebt. Das mediane Gesamtüberleben wurde nach B-R Therapie nicht erreicht, nach F-R Behandlung betrug sie 49 Monate.

$p < 0.15$



3.2.3 Überleben und Remissionsdauer nach der Rituximab-Erhaltungstherapie

Ein interessantes Ergebnis ergab unsere ungeplante Subanalyse. Sie zeigte, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie sowohl das mediane PFS (HR 0,27, 95% CI 0,27-0,59; $p < 0,0001$) (Figure 5) als auch das mediane OS (HR 0,22, 95% CI 0,22-0,67; $p < 0,0008$) (Figure 6) statistisch signifikant verlängert.

Das mediane PFS wurde durch die Rituximab-Erhaltung von 13 auf 56 Monate verlängert.

Das mediane OS lag bei den Patienten ohne Erhaltung bei 49 Monaten, bei den Patienten mit Erhaltungstherapie wurde das mediane OS nicht erreicht.

Figure 5 Kaplan-Meier Analyse des PFS für Patienten mit Rituximab-Erhaltungstherapie vs. ohne Erhaltung.

Dargestellt sind die Zeiten der Patienten mit (40 Patienten) vs. ohne Rituximab-Erhaltungstherapie (168 Patienten). Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) ohne Progression überlebt. Das mediane PFS betrug ohne Erhaltung 13 Monate und mit der Rituximab-Erhaltung 56 Monate.

HR 0,27, 95% CI 0,27-0,59; $p < 0,0001$

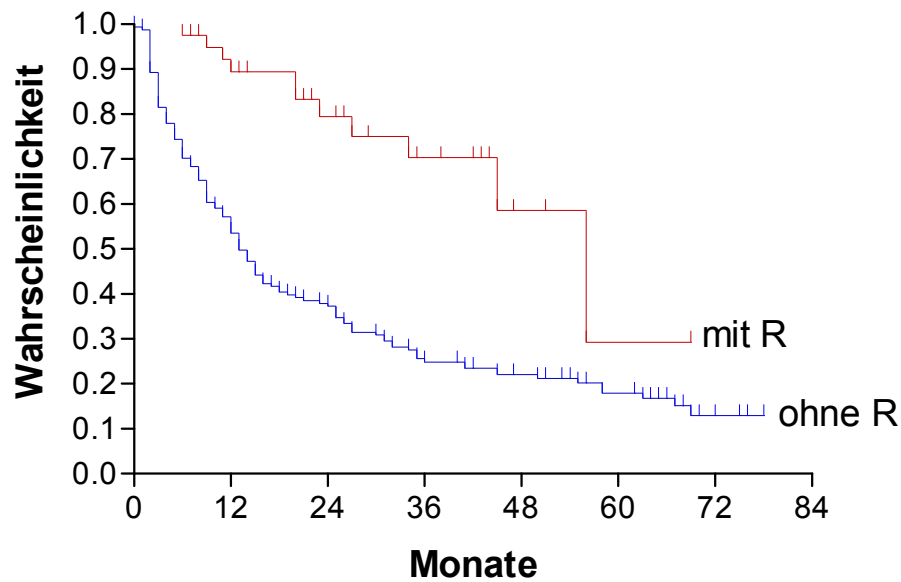
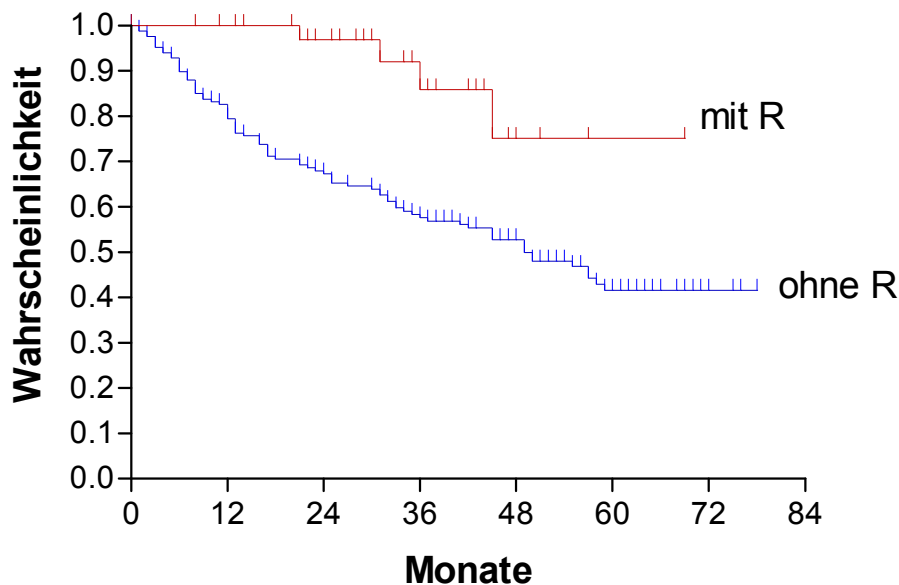


Figure 6 Kaplan-Meier Analyse des OS für Patienten mit Rituximab-Erhaltungstherapie vs. ohne Erhaltung.

Dargestellt sind die Überlebenszeiten der Patienten mit Rituximab-Erhaltungstherapie (40 Patienten) sowie der ohne Erhaltung behandelten Patienten (168 Patienten). Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) überlebt. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den Patienten ohne Erhaltungstherapie 49 Monate, nach der Rituximab-Erhaltung wurde das mediane OS nicht erreicht.

HR 0,22, 95% CI 0,22-0,67; $p < 0,0008$



Allerdings konnten wir durch die Analyse der zwei Patientenkohorten mit und ohne der Erhaltungstherapie feststellen, dass fast nur solche Patienten eine Rituximab-Erhaltung bekamen, die auf die Studientherapie angesprochen hatten.

Dem entsprechend war in der Patientenkohorte mit Erhaltungstherapie der Anteil der Patienten mit Remission statistisch signifikant höher. (OR 85% vs. 60,7%, $p = 0,003$, siehe auch Tabelle 3). Aus diesem Grund sind diese Ergebnisse nicht aussagekräftig.

Um dem Einfluss dieses Selektionsbias auf das Überleben mit und ohne Erhaltungstherapie zu entgehen, betrachteten wir dann nur solche Patienten, die eine Remission nach der Studientherapie erreichten und verglichen wieder die Patientenkohorten mit und ohne Erhaltungstherapie (hier werteten wir nur 136 Patienten aus, die eine CR oder PR erreichten, ausgeschlossen MR, SD, PRx oder Rem). Davon erhielten 34 Patienten eine Erhaltung, die restlichen 102 Patienten bekamen keine.

Für diese Patienten war somit das Ansprechen auf die Studientherapie in den beiden Kohorten mit jeweils 100% gleich. Die CR und PR, das mediane Alter und Geschlecht sowie wichtige prognostische Parameter wie Anzahl der Patienten im Stadium IV nach

Ann Arbor, das Vorhandensein der B-Symptome vor Studientherapie, Knochenmarkbefall, LDH oder IPI waren ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten Kohorten mit und ohne Erhaltungstherapie verteilt (siehe auch Tabelle 4).

Wir konnten demonstrieren, dass die Rituximab-Erhaltungstherapie sowohl das mediane PFS (HR 0,31, 95% CI 0,25-0,71; $p=0,0013$) (Figure 7) als auch das mediane OS (HR 0,20, 95% CI 0,17-0,81; $p=0,0129$) (Figure 8) statistisch signifikant verlängert. Das mediane PFS für die auf die Studientherapie angesprochenen Patienten wurde durch die Rituximab-Erhaltung von 27 auf 56 Monate verlängert. Das mediane OS wurde bei den Patienten mit Remission ohne Erhaltung sowie bei den Patienten mit Erhaltungstherapie nicht erreicht.

Figure 7 Kaplan-Meier Analyse des PFS für Patienten mit Remission mit Rituximab-Erhaltungstherapie vs. ohne Erhaltung.

Dargestellt sind die Zeiten der auf die Studientherapie mit CR oder PR angesprochenen Patienten und anschließend mit vs. ohne Rituximab-Erhaltungstherapie (34 vs. 102 Patienten). Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) ohne Progression überlebt. Das mediane PFS betrug für diese Patienten ohne Erhaltung 27 Monate und mit der Rituximab-Erhaltung 56 Monate.

HR 0,31, 95% CI 0,25-0,71; $p=0,0013$

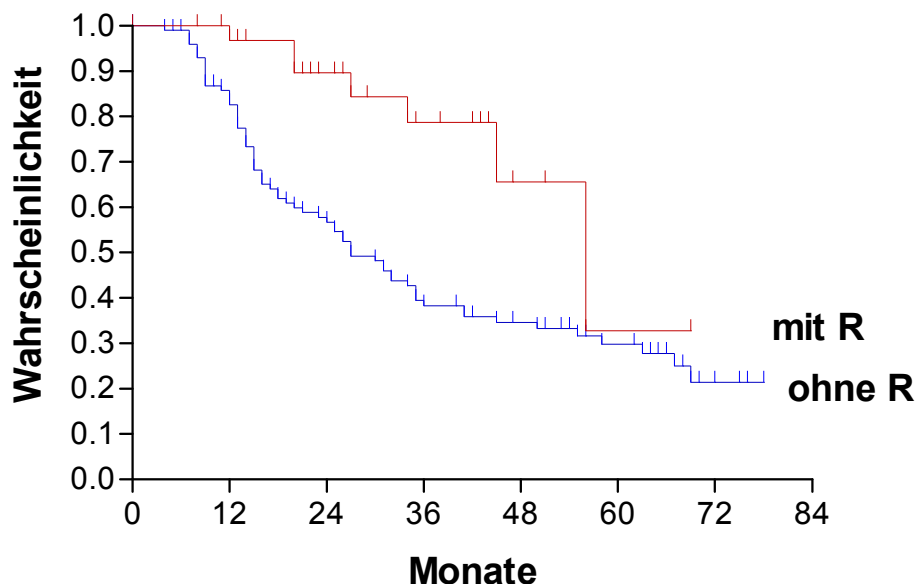
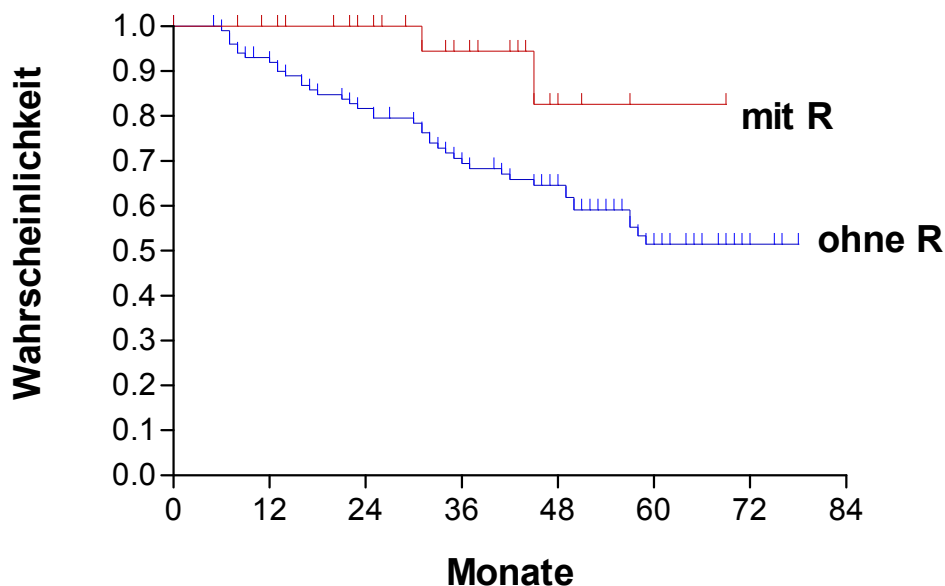


Figure 8 Kaplan-Meier Analyse des OS für Patienten mit Remission mit Rituximab-Erhaltungstherapie vs. ohne Erhaltung.

Dargestellt sind die Überlebenszeiten der auf die Studientherapie mit CR oder PR angesprochenen Patienten und anschließend mit vs. ohne Rituximab-Erhaltungstherapie (34 vs. 102 Patienten). Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) überlebt. Das mediane Gesamtüberleben wurde bei den Patienten ohne Erhaltungstherapie sowie nach der Rituximab-Erhaltung nicht erreicht.

HR 0,20, 95% CI 0,17-0,81; p=0,0129



Zusätzlich haben wir das Überleben und die Remissionsdauer zwischen den beiden Therapiearmen jeweils nur für die Patienten mit und dann nur für die Patienten ohne eine Erhaltungstherapie verglichen.

Für die Patienten, die eine Erhaltungstherapie nach B-R und F-R Behandlung bekamen (insgesamt 40 Patienten, 23 mit B-R und 17 mit F-R behandelt), unterscheidet sich das mediane PFS zwischen den beiden Armen nicht statistisch signifikant ($P=0,2475$) (Figure 9). Ein interessantes Ergebnis war, dass das mediane PFS mit 56 vs. 45 Monate insgesamt deutlich höher lag, als für die Patienten in jeweils jedem Therapie Arm, die anschließend keine Erhaltung bekamen (24 Monate nach B-R ohne Erhaltung vs. 9 Monate nach F-R ohne Erhaltung).

Für die Patienten ohne Erhaltung zeigte sich für das mediane PFS, so wie in der Auswertung für alle Patienten der Studie, weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen ($P<0.0001$, HR=0.5, 95% CI: 0.33-0.67) (Figure 10).

Figure 9 Kaplan-Meier Analyse des PFS für B-R vs. F-R bei Patienten mit Rituximab-Erhaltungstherapie.

Dargestellt sind die Zeiten der mit B-R sowie mit F-R und mit jeweils einer Erhaltungstherapie behandelten Patienten. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) ohne Progression überlebt. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den Patienten nach B-R plus Erhaltung 56 Monaten und nach F-R plus Erhaltung 45 Monate.

P=0,2475

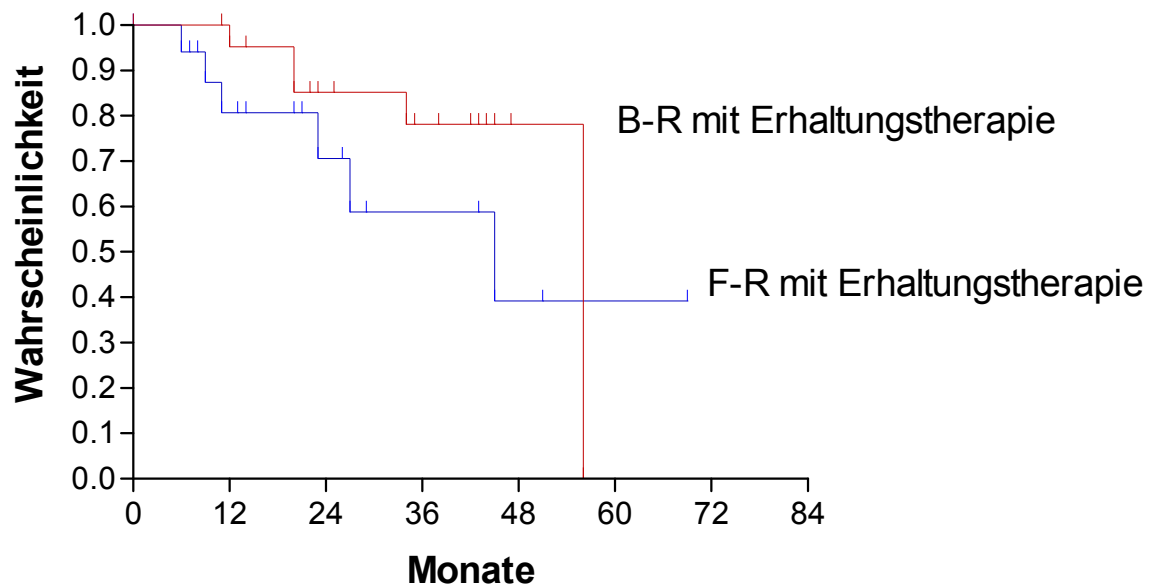
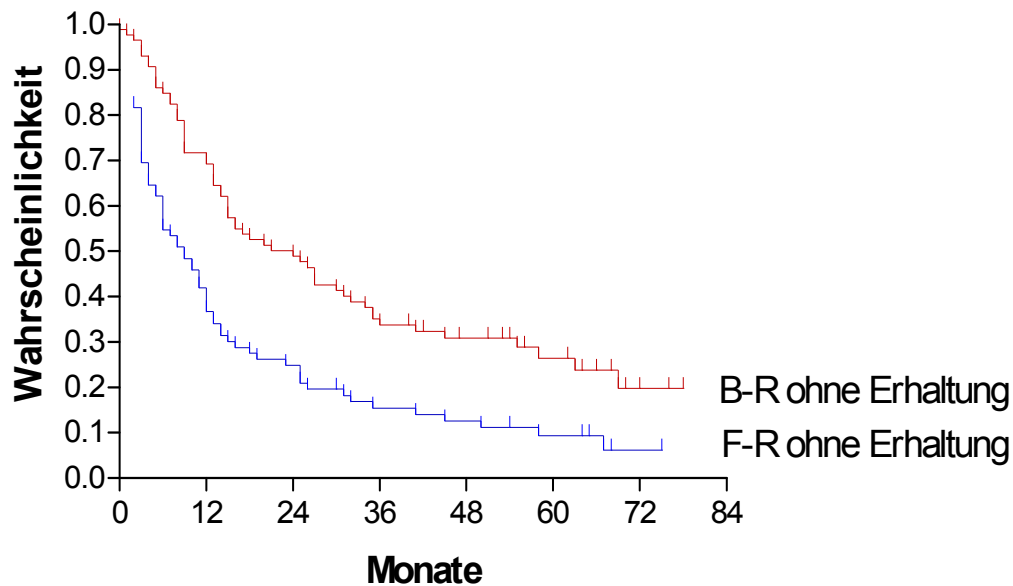


Figure 10 Kaplan-Meier Analyse des PFS für B-R vs. F-R bei Patienten ohne Rituximab-Erhaltungstherapie.

Dargestellt sind die Zeiten der mit B-R sowie mit F-R und ohne eine Erhaltungstherapie behandelten Patienten. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) ohne Progression überlebt. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den Patienten nach B-R ohne Erhaltung 24 Monaten und nach F-R ohne Erhaltung 9 Monate.

$P < 0.0001$, HR=0.5, 95% CI: 0.33-0.67

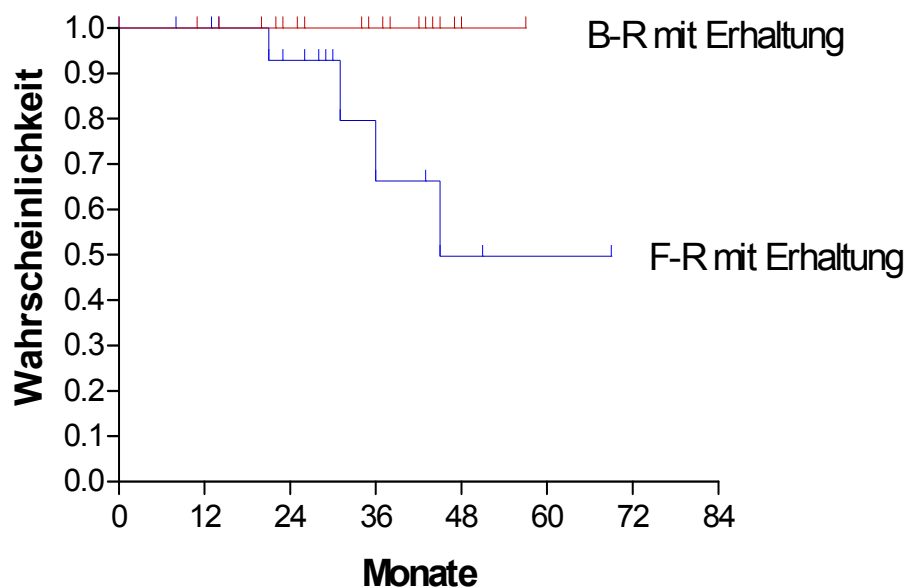


Für das mediane OS nach einer Erhaltungstherapie konnten wir zwischen den beiden Armen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Prüfarmes dokumentieren ($P < 0.0185$, HR=0.0, 95% CI: 0.01-0.66). Alle 23 Patienten aus dem Prüfarm, die eine Rituximab-Erhaltung bekamen, lebten zum Zeitpunkt der Auswertung. Das mediane OS wurde somit für die Patienten nach der B-R Therapie plus Erhaltung nicht erreicht, für die Patienten nach der F-R Therapie plus Erhaltung betrug diese 45 Monate (Figure 11).

Figure 11 Kaplan-Meier Analyse des OS für B-R vs. F-R bei Patienten mit Rituximab-Erhaltungstherapie.

Dargestellt sind die Überlebenszeiten der mit B-R sowie mit F-R mit jeweils einer Erhaltungstherapie behandelten Patienten. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) überlebt. Das mediane Gesamtüberleben wurde bei den Patienten nach B-R plus Erhaltungstherapie nicht erreicht, nach F-R plus Erhaltung betrug das mediane OS 45 Monate.

P<0.0185, HR=0.0, 95% CI: 0.01-0.66

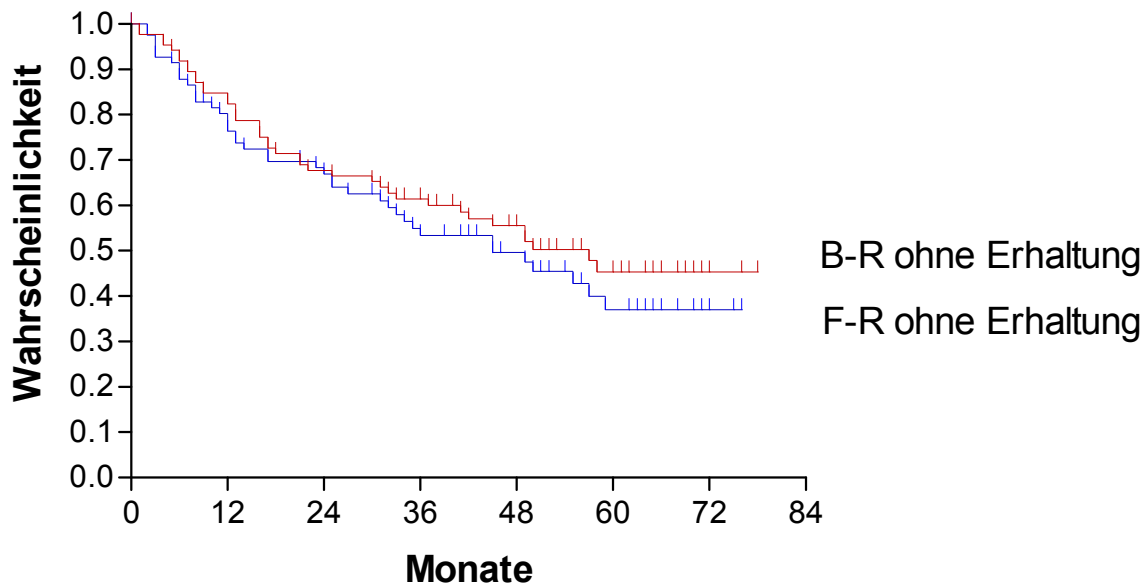


Das mediane OS für Patienten ohne nachfolgende Erhaltungstherapie unterschied sich zwischen den beiden Armen so wie in der Auswertung für alle Patienten der Studie weiterhin nicht statistisch signifikant ($P=0.4069$). Das mediane OS lag für die Patienten ohne Erhaltung in den beiden Therapiearmen bei jeweils 57 vs. 45 Monaten (Figure 12).

Figure 12 Kaplan-Meier Analyse des OS für B-R vs. F-R bei Patienten ohne Rituximab-Erhaltungstherapie.

Dargestellt sind die Überlebenszeiten der mit B-R sowie mit F-R und ohne eine Erhaltungstherapie behandelten Patienten. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine Zeit (in Monaten) überlebt. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den Patienten nach B-R ohne Erhaltungstherapie 57, nach der F-R ohne Erhaltung 45 Monate.

P=0.4069



Zusammenfassend konnten wir einen zusätzlichen Vorteil der Rituximab-Erhaltungstherapie für das progressionsfreie Überleben und für das Gesamtüberleben demonstrieren. Der ungeplante Charakter der Analyse, die fehlende Randomisation mit potentiellen Selektions-Bias sowie kleine Patientenzahlen schränken die Wertigkeit dieser Aussagen ein.

3.3 Komplikationen und Toxizität

Bei den **nicht hämatologischen nicht infektiösen Nebenwirkungen** handelte es sich zumeist um Ereignisse mit WHO-Grad 1 und 2. Nausea und Emesis konnten wir bei 29 Patienten (26,6%) im B-R-Arm vs. 27 Patienten (27,3%) im F-R-Arm dokumentieren. Allergische Reaktionen waren mit bei jeweils 14 (12,8%) vs. 15 Patienten (15,2%) auch relativ häufig.

Das Vorkommen von Alopezie wurde mit 15 (13,8%) bei B-R vs. 17 (17,2%) bei F-R dokumentiert (nur Patienten mit ≥ 3 Zyklen wurden berücksichtigt). Dies widerspricht allerdings der klinischen Erfahrung, weil die hier verabreichten Medikamente in der Regel keine Alopezie hervorrufen. Die meisten dokumentierten Alopeziefälle waren leichtgradig. Von den 15 Patienten mit dieser Nebenwirkung nach B-R Behandlung wurde bei 10 Patienten Alopezie 1 Grades und bei 5 Patienten die des 2 Grades dokumentiert. Von den 17 Alopezie Fällen bei F-R Patienten waren 9 vom Grad 1; 5 vom Grad 2, 1 vom Grad 4 und bei 2 Patienten wurde kein Grad der Nebenwirkung dokumentiert.

Ferner kam es zum Auftreten eines Erythems bei 10 Patienten (9,2%) im Prüfarm und bei 7 Patienten (7,1%) im Kontrollarm. Eine Stomatitis trat bei 8 Patienten (7,3%) unter Therapie mit B-R und bei 5 Patienten (5,1%) unter Behandlung mit F-R auf. Leichtgradige Parästhesien sind bei 4 (3,7%) und 8 (8,1%) Patienten jeweils in den beiden Armen aufgetreten. Sepsis wurde bei 3 Patienten mit B-R (2,8%) und bei einem Patienten mit F-R (1,0%) beschrieben. Im Prüfarm wurde bei einem Patienten eine medikamententoxische Sehnenschädigung dokumentiert. Medikamentenfieber war meist mit einer Rituximab-Gabe verbunden. Bei einem Patienten im Kontrollarm kam es zu einer starken allergischen Reaktion gegen Rituximab mit Kaltschweißigkeit und Blutdruckabfall, was auch den Therapieabbruch und eine SAE-Meldung zur Folge hatte. Eine Erhöhung vom SGOT/SGPT- Koeffizient wurde statistisch signifikant häufiger ($p < 0.05$) unter der B-R-Therapie beobachtet. Bei einem Patienten wurde nach 2 Zyklen F-R eine cholestatische Hepatopatitis dokumentiert, die zum Therapieabbruch geführt hatte.

Die nicht hämatologischen und nicht infektiösen Komplikationen waren ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen verteilt. Eine Übersicht über solche Nebenwirkungen zeigt die Tabelle 7.

Tabelle 7 Nicht hämatologische, nicht infektiöse Nebenwirkungen

	B-R (n=109)	F-R (n=99)	Irrtums- wahrscheinlichkeit ¹
Nebenwirkung	n (%)	n (%)	p
Alopezie ²	15 (13,8)	17 (17,2)	0,5757
Parästhesien	4 (3,7)	8 (8,1)	0,2360
Stomatitis	8 (7,3)	5 (5,1)	0,5747
Haut (Erythem)	10 (9,2)	7 (7,1)	0,6215
Haut (allergische Reaktionen)	14 (12,8)	15 (15,2)	0,6910
Nausea/Emesis	29 (26,6)	27 (27,3)	1,0
Schmerz	10 (9,2)	6 (6,1)	0,4452
Fatigue	14 (12,8)	13 (13,1)	1,0
Diarrhoe	11 (10,1)	6 (6,1)	0,3218
Obstipation	3 (2,8)	4 (4,0)	0,7109
Lungenfunktion/Dyspnoe	11 (10,1)	7 (7,1)	0,4705
Schwindel	3 (2,8)	7 (7,1)	0,1982
Medikamentenfieber	2 (1,8)	3 (3,0)	0,6705
Appetitverlust/ Geschmacksstörungen	5 (4,6)	1 (1,0)	0,2152
Alkalische Phosphatase ↑	5 (4,6)	8 (8,1)	0,3928
SGOT/SGPT ↑	21 (19,3)	7 (7,1)	0,0137
Phlebitis	3 (2,8)	0 (0,0)	0,2481
Kreatinin ↑	7 (6,4)	12 (12,1)	0,2277
Bilirubin ↑	11 (10,1)	6 (6,1)	0,3218
Herzfunktion/Rhythmusstö- rungen	3 (2,8)	1 (1,0)	0,6231
Hämaturie	2 (1,8)	2 (2,0)	1,0
Proteinurie	2 (1,8)	5 (5,1)	0,2612
Periphere Ödeme	2 (1,8)	0 (0,0)	0,4987
Medikamententoxische Sehnenschädigung	1 (0,9)	0 (0,0)	1,0
Cholestatische Hepatitis	0 (0,0)	1 (1,0)	0,4760

Abkürzungen: B-R, Bendamustin plus Rituximab; F-R, Fludarabin plus Rituximab; ↑, Erhöhung.

¹ Zum Vergleich des Therapieansprechens wurde der exakte Fischer-Test angewendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) wurde gewählt bei 5% (0,05).

² Enthält nur Patienten mit ≥3 Zyklen.

Infektiöse Komplikationen wurden entweder allgemein als bakterielle Infektion oder grippaler Infekt dokumentiert, oder, falls genauere Informationen vorhanden waren, als z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt, Herpes simplex, Herpes Zoster oder Sepsis beschrieben.

Infektionen zählten zu den häufigsten Komplikationen, sie traten bei 37 Patienten (33,9%) unter B-R vs. 25 Patienten (25,3%) unter F-R Therapie auf.

Zu den häufigsten infektiösen Komplikationen gehören nicht näher bezeichnete bakterielle Infektionen (bei 14 Patienten (11,8%) im Prüfarm vs. 8 (8,1%) im Kontrollarm), grippale Infekte (8 (7,3%) vs. 7 (7,0%)) und Fieber unklarer Genese (9 (8,3%) vs. 10 (10,0%)). Eine der Pilzinfektionen unter B-R-Behandlung war eine Kryptokokkenmeningitis. Zu einer Sepsis kam es bei 3 Patienten während einer B-R und bei einem Patienten während einer F-R-Therapie. Die einzelnen Arten der Infektionen unterschieden sich in der Häufigkeit zwischen den beiden Armen nicht statistisch signifikant. Die infektiösen Komplikationen sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 Infektiöse Komplikationen

	B-R (n=109)	F-R (n=99)	Irrtums- wahrscheinlichkeit ¹
Komplikation	n (%)	n (%)	p
Bakterielle Infektionen ²	14 (11,8)	8 (8,0)	0,367
Grippale Infekte	8 (7,3)	7 (7,1)	1,0
Pneumonie	4 (3,7)	2 (2,0)	0,6851
Pilzinfektionen ³	3 (2,8)	1 (1,0)	0,6231
Herpes Simplex	2 (1,8)	0 (0,0)	0,4987
Herpes Zoster	3 (2,8)	2 (2,0)	1,0
Harnwegsinfekt	4 (3,7)	0 (0,0)	0,1231
Sepsis	3 (2,8)	1 (1,0)	0,6231
Fieber unklarer Genese	9 (8,3)	10 (10)	0,8103

Abkürzungen: B-R, Bendamustin plus Rituximab; F-R, Fludarabin plus Rituximab.

¹ Zum Vergleich des Therapieansprechens wurde der exakte Fischer-Test angewendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) wurde gewählt bei 5% (0,05).

² Nicht näher bezeichnet.

³ Davon eine Kryptokokkenmeningitis im B-R-Arm.

Für die Auswertung der **hämatologischen Nebenwirkungen** konnten wir nicht alle Zyklen beurteilen, weil bei den einzelnen Zyklen nur ein Ausgangswert bestimmt wurde.

Insgesamt wurden 585 B-R Zyklen und 452 F-R Zyklen verabreicht.

Unter B-R waren für die Beurteilung des Auftretens einer Leukopenie 506 Zyklen auswertbar (d.h. in den 506 Zyklen war die Leukozytenzahl mindestens 1-mal im Verlauf bestimmt). Davon kam es zur einer Leukopenie WHO-Grad 1+2 in 44,5% der Zyklen und WHO-Grad 3+4 in 13,6%. Unter F-R kam es zur Leukopenie Grad 1+2 in 42,5% von den 393 dafür auswertbaren Zyklen und in 14,2% zur Leukopenie Grad 3+4.

Bezüglich des Auftretens einer Granulozytopenie waren 372 B-R Zyklen und 282 F-R Zyklen auswertbar. Zur einer Granulozytopenie Grad 1+2 kam es dann im B-R-Arm in 26,3% der auswertbaren Zyklen, bei Fludarabin in 25,5%. Diese Nebenwirkung von Grad 3+4 ist in 14% der B-R Zyklen und in 14,5% der F-R Zyklen aufgetreten.

Eine Anämie Grad 1+2 trat in 25,5% von den 509 dafür evaluierbaren B-R Zyklen und in 18,8% von den 393 F-R Zyklen auf. Grad 3+4 von der Anämie kam nur selten vor: in 1,6% bei B-R und 2% bei F-R.

Die Thrombozytenwerte waren ausreichend in 505 B-R Zyklen und 391 F-R Zyklen dokumentiert. Davon trat in 15,2% unter B-R und in 13,3% unter F-R eine Thrombozytopenie Grad 1+2. auf In nur 2,2% bei B-R und 2,8% bei F-R kam es zur Ausprägung dieser Nebenwirkung vom Grad 3+4.

Insgesamt zeigte die Verteilung der hämatologischen Komplikationen zwischen den beiden Therapiegruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine Übersicht über die Häufigkeit der hämatologischen Nebenwirkungen zeigt die Tabelle 9.

Tabelle 9 Hämatotoxizität

	B-R (n=109)	F-R (n=99)	Irrtums- wahrscheinlichkeit ¹
Leukopenie, auswertbare Zyklen	506	393	
WHO Grad 1+2, n (%)	225 (44,5)	167 (42,5)	0,5877
WHO Grad 3+4, n (%)	69 (13,6)	56 (14,2)	0,846
Granulozytopenie, auswertbare Zyklen	372	282	
WHO Grad 1+2, n (%)	98 (26,3)	72 (25,5)	0,8573
WHO Grad 3+4, n (%)	52 (14,0)	41 (14,5)	0,9101

Anämie (Hb), auswertbare Zyklen	509	309	
WHO Grad 1+2, n (%)	130 (25,5)	74 (18,8)	0,6183
WHO Grad 3+4, n (%)	8 (1,6)	8 (2,0)	0,3108
Thrombozytopenie, Auswertbare Zyklen	505	391	
WHO Grad 1+2, n (%)	77 (15,2)	52 (13,3)	0,4433
WHO Grad 3+4, n (%)	11 (2,2)	11 (2,8)	0,6643
Abkürzungen: B-R, Bendamustin plus Rituximab; F-R, Fludarabin plus Rituximab ¹ Zum Vergleich des Therapieansprechens wurde der exakte Fischer-Test angewendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) wurde gewählt bei 5% (0,05).			

Es wurden insgesamt 19 **Severe adverse events (SAE)** unter B-R und 22 unter F-R gemeldet. Sie waren in den beiden Gruppen auf jeweils 14 Patienten verteilt.

Von den 19 SAE-Meldungen im Bendamustin-Arm beziehen sich 2 auf Todesfälle. 1 Patient ist an den Folgen einer Pneumonie nach dem 1 Zyklus verstorben, 1 Patient ist bei einer Panzytopenie an infektiösen Komplikationen verstorben.

Die weiteren SAE-Meldungen im Prüfarm betreffen Krankenhausaufenthalte aufgrund folgender Ursachen: 2× Harnwegsinfekt, 2× Pneumonie, 1× Anisokorie, 1× Luftnot, 2× Diarrhoe, 1× Pleuraerguß, 1× Urosepsis, 1× abdominelle Schmerzen bei Lymphomprogress nach Therapieabbruch wegen Nichtansprechen, 1× Fieber, Leukopenie, dann Erstdiagnose einer sekundären AML, woran der Patient wenig später verstorben ist, 1× Entzündung des Auges, 1× septisches Bild mit Pneumonie und Panzytopenie, 1× Kryptokokkenmeningitis, 1× Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei Leukopenie, 1× Nausea, Emesis, Gewichtsverlust.

Im Kontrollarm wurden 3 SAE aufgrund der Reaktion auf Rituximab-Gabe gemeldet, 4 Meldungen bezogen sich auf Todesfälle. 1 Patient ist an seiner Lymphomerkkrankung nach dem 2. Therapiezyklus verstorben, bei einem Patienten trat der Tod aufgrund einer Pneumonie ein, ein Patient hat unter mehreren Komplikationen wie Pneumonie, akutem Nierenversagen und medikamenteninduzierter Hepatopathie den Tod erlitten und 1 Patient ist 2 Monate nach Therapieende an einer Progression des Lymphoms verstorben.

Die Krankenhausaufenthalte, die als SAE gemeldet waren, hatten in dieser Gruppe folgende Ursachen: 1× Fieber, 1× zerebraler Krampfanfall, 1× Synkope durch Hypoglykämie, 2× Dyspnoe, 1× Therapieabbrechen wegen cholestatischer Hepatitis, 1× Ikterus bei posthepatischer Stenose durch Lymphom, 2× Pneumonie, wobei bei

einem Patienten kurz danach im nächsten SAE der Tod gemeldet wurde, 1× Allgemeinzustandsverschlechterung und Exsikkose, 1× Parese des N. abducens, 1× Schüttelfrost, 1× perforierte Appendizitis, 1× Pneumothorax, 1× Panzytopenie.

Die Häufigkeit der SAE-Meldungen in den beiden Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant.

Die **Zweitneoplasien** kamen im Beobachtungsraum wie folgt vor: 8 Zweitmalignome bei den Patienten im Prüfarm und 11 bei den Patienten im Kontrollarm.

Bei den mit Bendamustin plus Rituximab behandelten Patienten trat 2mal ein Urothelkarzinom auf, 2mal eine AML, 3mal ein Plattenepithelkarzinom und 1mal Morbus Hodgkin. Bei den Patienten nach der Therapie mit Fludarabin plus Rituximab handelte es sich 1mal um ein Pankreaskarzinom, 2mal um eine AML, 3 Patienten waren an einem Plattenepithelkarzinom erkrankt, bei 2 Patienten trat ein Urothelkarzinom und bei 3 weiteren Patienten jeweils ein Adenokarzinom der Lunge, ein Analkarzinom und ein Rektumkarzinom auf.

Zum Zeitpunkt des Auftretens einer Zweitneoplasie waren insgesamt 3 Patienten im Alter unter 60 Jahre, 5 Patienten waren zwischen 60 und 70 Jahren, und 11 Patienten waren über 70 Jahre alt.

4 Diskussion

Unsere Untersuchung ist eine große prospektive randomisierte Studie, die eine Immunchemotherapie Bendamustin plus Rituximab mit einem anderen etablierten Schema Fludarabin plus Rituximab [37], [59] als Therapie für rezidierte indolente NHL vergleicht.

Die Ergebnisse von zwei Phase-II Studien zum Einsatz von B-R bei Patienten mit rezidivierenden indolenten und Mantelzell Lymphomen waren vielversprechend [53], [61]. So waren von Rummel et al. Ansprechraten (OR) von 90% und ein medianes PFS von 24 Monaten beschrieben [53]. Die Untersuchung von Robinson et al. zeigte vergleichbare Ergebnisse mit OR von 92% und einem medianen PFS von 23 Monaten [61].

In einer großen Studie der StiL wurde dann die Kombination von B-R gegen CHOP-R als Primärtherapie für indolente Non-Hodgkin- und Mantelzell Lymphome untersucht. Die B-R- Therapie zeigte sich mit verbesserten PFS-, CR-Raten und einer besseren Verträglichkeit der Standardtherapie mit CHOP-R als überlegen [54].

Auf Basis der Ergebnisse von den oben erwähnten Phase-II Untersuchungen wurde unsere Studie initiiert, um die B-R-Kombination bezüglich des ereignisfreien Überlebens, Remissionsraten, und Toxizität für rezidierte indolente und Mantelzell Lymphome im Vergleich zum etablierten Schema F-R zu untersuchen.

Im Jahr 2002 demonstrierte Czuczmann et al. in einer Untersuchung von 30 mit Fludarabin plus Rituximab behandelten Patienten mit indolenten NHL die OR von 93% mit CR von 80%. Ergebnisse dieser Phase-II Studie waren die Rationale für die Wahl der F-R Kombination als Kontrollarm-Therapie in unserer Untersuchung. Auf Grund der hohen unerwarteten hämatologischen Toxizität war in dieser Studie eine Dosisreduktion von Fludarabin erforderlich geworden (siehe auch Punkt 1.5.3) [59].

Später (2005) publizierte Czuczmann et al. Resultate der Phase-II Studie für insgesamt 40 Patienten mit vorthapierten sowie nicht vorbehandelten indolenten Lymphomen. Das Gesamtansprechen auf die F-R-Therapie lag für diese Studie bei 90%, mit CR bei 80% [62]

Bezüglich des Gesamtansprechens auf die B-R-Therapie zeigte unsere Studie mit OR von 81,7% ähnlich gute Resultate wie in den oben erwähnten Phase-II Studien von

Rummel et al. (hier OR von 90%) und Robinson et al (hier OR 92%). Die Rate an kompletten Remissionen lag in der Untersuchung von Rummel et al. mit 60 % höher, als die CR-Rate von 41% in der Studie von Robinson et al. oder 38,5% in unserer Auswertung. Das mediane PFS nach B-R Therapie war in unserer Studie mit 30 Monaten länger als in den beiden erwähnten Phase-II Studien (24 und 23 Monate) [53], [61]. Der Grund für das kürzere mediane PFS in den beiden Untersuchungen kann zum einen die kleinere Anzahl von Therapiezyklen sein (4 Zyklen). In der Studie vom Robinson et al konnte die Behandlung im Falle des Ansprechens bis zu 6 Zyklen verlängert werden. Zum anderen waren zum Beispiel in der Untersuchung von Rummel et al. einige Risikofaktoren bei den Patienten häufiger vorhanden als in unserer Studie (große Tumormasse bei 56% der Patienten vs. 20,2% in unserem Prüfarm, B-Symptome bei 52 % vs. 24,8%, Knochenmarkbefall bei 71% vs. 53,3%). Zusätzlich kann auch die bei 23 Patienten nach B-R durchgeführte Erhaltungstherapie die Ergebnisse für PFS positiv beeinflussen.

Eine Übersicht über die entsprechenden Studien mit B-R Therapie zeigt die Tabelle 10.

Tabelle 10 Übersicht über Studien mit Bendamustin-Rituximab Rezidivtherapie der indolenten und Mantellzell Lymphome

Studie	OR, %	CR, %	Medianes PFS Monate
Rummel et al. [53]	90	60	24
Robinson et al. [61]	92	41	23
Unsere Studie	81,7	38,5	30
Abkürzungen: OR, Gesamtansprechen; CR, Komplette Remission; PFS, Progressionsfreies Überleben			

Das OR nach B-R-Therapie war in unserer Untersuchung mit 83,5% dem OR von 52,5% nach F-R-Behandlung statistisch signifikant überlegen ($p < 0,0001$). Auch jeweils die CR- und PR-Raten im Arm mit Bendamustin plus Rituximab waren deutlich höher im Vergleich zu Fludarabin plus Rituximab (CR: 38,5% vs. 16,2%; PR: 42,2% vs. 32,2%).

Trotz der Tatsache, dass im Prüfarm deutlich mehr Remissionen erreicht wurden, konnten wir eine weitere wichtige Beobachtung machen. Wenn eine Remission im Kontrollarm erreicht wurde, dauerte diese fast genau so lang, wie im Prüfarm (Unterschied nicht statistisch signifikant mit $P < 0,2$, siehe auch Punkt 3.2.2).

Bei Betrachtung der medianen PFS und EFS für die beiden Therapieregime konnten wir wieder die Überlegenheit der B-R Behandlung dokumentieren.

Das mediane PFS betrug 31 Monate im Prüfarm und 11 Monate im Kontrollarm, das mediane EFS nach B-R war mit 30 Monaten ebenso deutlich länger als das mediane EFS von 9 Monaten nach F-R.

Für das Gesamtüberleben (OS) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden (siehe Punkt 3.2.2).

Neben der Überlegenheit des B-R- gegenüber dem F-R-Regime innerhalb unserer Studie, konnten wir ein schlechteres Ansprechen auf die F-R-Behandlung sowie ein kürzeres medianes PFS im Vergleich zu Ergebnissen aus anderen Studien für die F-R Kombination beobachten.

In der Studie von Czuczman et al. war wie oben beschrieben das Gesamtansprechen mit 90% deutlich besser, darunter 80% der CR, das mediane PFS wurde nicht erreicht [62].

Der Grund für die schlechteren Ergebnisse nach der F-R-Therapie in unserer Studie kann zum einen die reduzierte Dosis sein. In der Studie von Czuczman et al. erhielten die Patienten initial 25 mg/m² Fludarabin an 5 aufeinander folgenden Tagen bis zu maximal 6-mal. Erst nach der Beobachtung von signifikanten hämatologischen Nebenwirkungen wurde die Dosis um 40% reduziert. Diese reduzierte Menge von Fludarabin mit 25 mg/m² an den Tagen 1-3 erhielten unserer Patienten im Kontrollarm. Schulz et al. zeigte 2002 ein gutes Ansprechen auf F-R bei Patienten mit CLL mit OR bei 87%, CR bei 33% und längerem medianem PFS von 75 Wochen (17,25 Monate), hier bekamen die Patienten ebenso die beschriebene höhere Dosis an 5 Tagen, jedoch nur 4 Zyklen von F-R [63]. Außerdem sind die Ergebnisse für CLL in dieser Studie möglicherweise nicht auf verwandte Erkrankungen wie indolente Lymphome übertragbar.

In der Phase-III Studie von Forstpointner et al. erhielten die Patienten eine reduzierte Dosis von Fludarabin (an 3 Tagen) jeweils 4 Zyklen mit OR bei 79%, CR bei 33% und medianem PFS bei 16 Wochen. Das Ansprechen wurde hier allerdings auch durch die Kombination mit Cyclophosphamid und Mitoxantron beeinflusst [64].

Zum anderen kann auch das höhere Alter der Patienten in unserer Studie die Ergebnisse für F-R negativ beeinflussen. So ist das mediane Alter 53 Jahre in der Untersuchung von Czuczmann et al., 59 Jahre in der Studie von Schulz et al. und 63,5 Jahre im Therapiearm mit Rituximab. In der Studie von Forstpointer ist jeweils niedriger als das mediane Alter von 67 Jahre der Patienten im F-R-Arm unserer Studie.

Eine Rolle spielt auch der mit dem höheren Risiko assoziierte IPI von 3-5, der bei nur 13% der durch Czuczmann et al. untersuchten Patienten vor der Therapie mit F-R vorlag, während der Anteil solcher Patienten im F-R-Arm unserer Studie 34,4% betrug. Eine Übersicht über Studien mit einer F-R-Therapie in oben erwähnten Studien in der Tabelle 11 zeigt das deutlich schlechtere Ansprechen auf F-R in unserer Studie.

Tabelle 11 Übersicht über Studien mit Fludarabin- und Rituximabhaltiger Therapie

Studie	OR, %	CR, %	Medianes PFS, Monate
Czuczmann et al.[62]	90	80	Nicht erreicht
Schulz et al.[63] ¹	87	33	17,25
Forstpointer et al.[64] ²	79	33	16
Unsere Studie, F-R Arm	49,5	16	11
Abkürzungen: OR, Gesamtansprechen; CR, Komplette Remission; PFS, Progressionsfreies Überleben; F-R, Fludarabin plus Rituximab			
¹ Die Studie wurde durchgeführt für Patienten mit CLL(chronische lymphatische Leukämie)			
² Die Studientherapie wurde durchgeführt mit Kombination FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)			

Betrachtet man einzelne Entitäten des Lymphoms, lässt sich für das follikuläre, für das Mantelzell Lymphom und für Immunozytom ein Vorteil der B-R Therapie im Sinne des Gesamtansprechens deutlich beobachten. Bei den anderen Entitäten war das Erreichen einer Remission nach B-R genau so gut oder besser als nach F-R (siehe Tabelle 4). Allerdings lassen sich hier aufgrund sehr kleiner Fallzahlen keine soliden Aussagen bezüglich einer statistisch signifikanten Überlegenheit treffen.

Mantelzell Lymphome zeigen einen aggressiven Verlauf und ein längeres progressionsfreies Überleben ist für diese Krankheitsentität nicht typisch. So ist es von Bedeutung, ob eine Therapie mit B-R nicht nur ein gutes Ansprechen erzielt, sondern auch das mediane PFS bei Patienten mit Mantelzell Lymphom beeinflussen kann.

Rummel et al. beobachteten nach B-R Behandlung eine OR von 75% mit 50% CR und PFS von 18 Monaten bei Patienten mit Mantelzell Lymphom [53]. Eine CR-Rate von 42% bei einer OR von 92% und einem medianen PFS von 23 Monaten zeigte sich für mit B-R therapierte rezidierte Mantelzell Lymphome in der Studie von Robinson et al. [61].

In unserer Studie demonstrierten wir für das Ansprechen von Patienten mit Mantelzell Lymphomen vergleichbare Ergebnisse mit einem deutlichen Vorteil der Therapie mit B-R gegenüber der Behandlung mit F-R (OR 68,2% vs. 23,8% mit CR von 36,4% vs. 9,5%).

Es ergab sich außerdem eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS nach der B-R Therapie von rezidierten Mantelzell Lymphomen ($p < 0.001$), das mediane PFS war nach der Therapie mit B-R mit 18 Monaten vs. 4 Monaten nach F-R beeindruckend überlegen.

Auch verglichen mit dem OR von 58% und medianem PFS von 8 Monaten von den Patienten mit rezidierten Mantelzell Lymphomen nach der Therapie mit Rituximab plus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron in der Untersuchung von Forstpointner et al. [64] ergab sich das B-R Regime für diese Lymphom Entität als effektiv.

In der Übersicht zu diesen Ergebnissen zeigt die Tabelle 12 Bendamustin als Kombinationspartner in der Therapie der Mantelzell Lymphome als vorteilhaft.

Tabelle 12 Übersicht über Studien mit Rituximabhaltiger Therapie der Mantelzell Lymphome

Studie	OR, %	CR, %	Medianes PFS, Monate
Rummel et al., B-R Therapie [53]	75	50	18
Robinson et al., B-R-Therapie [61]	92	42	23
Forstpointner et al., FCM-R-Arm [64]	58	29	8
Unsere Studie, F-R-Arm	23,8	9,5	4
Unsere Studie, B-R-Arm	68,2	36,4	18
Abkürzungen: B-R, Bendamustin plus Rituximab; F-R, Fludarabin plus Rituximab; OR, Gesamtansprechen; CR, Komplette Remission; PFS, Progressionsfreies Überleben; FCM-R, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron plus Rituximab.			

Für das OS konnte man beim Mantelzell Lymphom wie auch bei allen Entitäten zusammen keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachten.

In diesem Kontext demonstriert unsere Studie die Kombination B-R verglichen mit oben erwähnten Untersuchungen als vorteilhaft für rezidierte indolente und Mantelzell Lymphome.

Diese hohen Ansprechraten wurden mit niedriger Toxizität und guter Verträglichkeit erreicht.

In einer single-agent Phase-II Studie von Friedberg et al. mit Rituximab refraktären Patienten wurde Neutropenie Grad 3+4 mit der Häufigkeit von 54% beobachtet, Thrombozytopenie Grad 3+4 mit 25% und Anämie mit 12%. Häufig aufgetreten waren auch Nausea und Erbrechen, Fatigue, Anorexie, Fieber, Husten und Diarrhoe. Allerdings

sollte man beachten, dass die Dosis von Bendamustin in dieser Untersuchung höher und das Intervall zwischen den Zyklen kürzer als in unserer Studie war (120 mg/m² i.v. am 1+2 Tag von jedem Zyklus, Wiederholung alle 3 Wochen) [65].

Die Myelotoxizität von B-R zeigte sich in unserer Studie mit Häufigkeit von Neutropenie Grad 3+4 bei 14%, Thrombopenie Grad 3+4 bei nur 2,2% und Anämie Grad 3+4 von 1,6% deutlich niedriger als in der Studie von Friedberg et al., was sich durch die niedrigere Dosis von Bendamustin plausibel erklären lässt.

Die beiden oben erwähnten Phase-II Studien [53], [61] beschreiben die B-R Therapie als gut tolerabel, wobei die Myelotoxizität die Hauptnebenwirkung war. Robinson et al. hatten eine Häufigkeit von Neutropenie Grad 3+4 bei 36%, Thrombozytopenie Grad 3+4 bei 9% und Anämie Grad 3+4 bei 2% [61] beobachtet. Rummel et al. hatten eine Leukozytopenie Grad 3+4 bei 16 %, Thrombozytopenie Grad 3+4 bei nur 3% und Anämie Grad 3+4 bei 1% dokumentiert, hier war die Zykluszahl mit 4 Zyklen niedriger als in unserer Untersuchung [53].

Unsere Studie bestätigte eine niedrige Hämatotoxizität der B-R Therapie. Eine Übersicht über die Hämatotoxizität in den oben erwähnten Studien zeigt die Tabelle 13.

Tabelle 13 Myelotoxizität Bendamustin

Studie	Neutropenie Grad 3+4,%	Thrombopenie Grad 3+4,%	Anämie Grad 3+4,%
Friedberg et al. [65], Mono B ¹	54	25	12
Rummel et al. [53], B-R	16 ²	3	1
Robinson et al. [61], B-R	36	9	2
Unsere Studie, B-R Arm	14	2,2	1.6
Abkürzungen: Mono B, Monotherapie mit Bendamustin; B-R, Bendamustin plus Rituximab			
¹ in dieser Studie wurde mit der höchsten Bendamustindosis im Vergleich zu den anderen Studien aus der Tabelle therapiert			
² dieser Prozentsatz bezieht sich auf Leukozytopenie			

Für die Kombination F-R beschrieb Schulz et al. in einer Phase-II Studie bei nicht mit Anthrazyklinen vorthera-pierten CLL Patienten eine Häufigkeit von Neutropenie Grad 3+4 bei 42%, Thrombozytopenie Grad 3+4 bei 9% und Anämie Grad 3+4 bei 10%. Die Patienten erhielten Fludarabin an fünf aufeinander folgenden Tagen, jeweils in nur vier Zyklen, so dass die Gesamtdosis doch etwas höher als in unserer Studie ausfiel [63].

Czuczman et al. beobachtete in einer kleinen Phase-II Studie von 40 mit F-R behandelten Patienten, wie oben bereits erwähnt, zunächst signifikante hämatologische Nebenwirkungen. Nach einer Dosisreduktion um 40% wurde für die

Gesamtzahl von 40 Patienten eine Neutropenie Grad 3+4 bei 72,5%, eine Thrombozytopenie Grad 3+4 bei 10% und eine Anämie Grad 3+4 bei 7,5% dokumentiert. Andere wesentliche Nebenwirkungen waren hier das Auftreten von Herpes simplex und Herpes Zoster-Infektionen mit 15%iger Inzidenz [62].

In unserer Studie zeigte sich das hämatologische Nebenwirkungsprofil mit Neutropenie Grad 3+4 bei 14,5%, Thrombozytopenie Grad 3+4 bei 2,8 und Anämie Grad 3+4 bei 2% deutlich geringer.

Eine Übersicht über die Hämatotoxizität in den oben erwähnten Studien zeigt die Tabelle 14.

Tabelle 14 Myelotoxizität Fludarabin plus Rituximab

Studie	Neutropenie Grad 3+4, %	Thrombopenie Grad 3+4, %	Anämie Grad 3+4; %
Schulz et al. [63] ¹	42	9	10
Czuczman et al. [62]	72,5	10	7,5
Unsere Studie, F-R Arm	14,5	2,8	2
Abkürzungen: F-R, Fludarabin plus Rituximab ¹ Die Studie wurde durchgeführt für Patienten mit CLL(chronische lymphatische Leukämie)			

Die oben erwähnten Ergebnisse anderer Studien [62], [63] belegen ein relativ häufiges Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen unter der Fludarabin Therapie. Wir konnten demonstrieren, dass die Wahl einer niedrigeren Fludarabindosis eine entsprechende Reduktion der Nebenwirkungsrate ermöglicht (siehe Tabelle 14). Allerdings bringt diese Dosisreduktion von Fludarabin ein unzureichendes Therapieansprechen mit sich (siehe Tabelle 11).

Ein anderer Grund für die seltener als erwartet beobachteten hämatologischen Nebenwirkungen nach F-R-Therapie kann der häufigere frühzeitige Therapieabbruch bei der mit Fludarabin behandelten Patienten in unserer Studie sein. So erhielten 32,7% der Patienten ≤ 3 F-R Zyklen (vs. 10,2% der Patienten, die ≤ 3 B-R Zyklen bekamen), weil die Therapie häufiger als bei B-R insbesondere beim Nichtansprechen abgebrochen und umgestellt werden musste. 46,5% der Patienten im F-R-Arm hatten weniger als 6 Therapiezyklen (vs. 24,8% der B-R-Patienten). Da mit der steigenden Zahl der Zyklen auch die Häufigkeit der hämatologischen Nebenwirkungen steigt, und die mit Fludarabin behandelten Patienten diese höhere Anzahl von Zyklen oft nicht erhielten, konnten wir diese Nebenwirkungen nicht erfassen.

Aus diesem Grund liefern unsere Daten, trotz der scheinbar ähnlichen prozentualen Häufigkeit der Myelotoxizität bei den beiden Regimen, auch in diesem Bezug Hinweise auf die Überlegenheit der B-R-Therapie.

In unserer Untersuchung war die Erhöhung des SGOT/SGPT-Koeffizienten im Prüfarm statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm dokumentiert (19,3% vs. 7,1%, $p=0,0137$). Obwohl diese Nebenwirkung in allen Fällen als leichtgradig dokumentiert wurde, kann diese wichtige Beobachtung ein Hinweis auf eine bisher nicht beschriebene Hepatotoxizität von Bendamustin liefern. Unter diesem Aspekt sollte die Leberfunktion vor und während der Bendamustin-Behandlung engmaschig kontrolliert werden.

Für die Häufigkeit der restlichen, nichthämatologischen, nichtinfektiösen Komplikationen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen (siehe Tabelle 7).

Insgesamt können wir eine F-R Therapie für Patienten mit rezidierten indolenten und Mantelzell Lymphomen nicht empfehlen.

Unsere ungeplante Subanalyse zeigte, dass die Rituximab-Erhaltungstherapie sowohl das mediane PFS (HR 0,31, 95% CI 0,25-0,71; $p=0,0013$) (Figure 7) als auch das mediane OS (HR 0,20, 95% CI 0,17-0,81; $p=0,0129$) (Figure 8) statistisch signifikant verlängert.

Nach dem wir die Unterschiede zugunsten der Patientenkohorte mit Erhaltungstherapie bezüglich des Ansprechens auf Studientherapie feststellen konnten (siehe Punkt 3.1, Tabelle 3), untersuchten wir für diese Analyse nur solche Patienten, die auf Studientherapie angesprochen haben, somit war die Verteilung des Ansprechens auf Studientherapie gleich, der CR und PR, das mediane Alter und Geschlecht sowie die weitere prognostische Parameter ohne statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Patienten Kohorten mit und ohne Erhaltungstherapie verteilt (siehe auch Punkt 3.1, Tabelle 4).

In unserer Studie beobachteten wir für die auf die Studientherapie angesprochenen Patienten einen Anstieg des medianen PFS durch die Rituximab-Erhaltungstherapie von 27 auf 56 Monate, während die Studie von van Oers et al. eine vergleichbare Verbesserung von PFS durch die Erhaltungstherapie von 14,9 auf 51,5 Monate demonstrierte [44].

Auch in der Studie von Forstpointer et al. betrug das PFS unter der alleinigen Nachbeobachtung nach der zweiten Randomisation 17 Monate, im Therapiearm mit

Rituximab-Erhaltung befanden sich nach 3 Jahren fast 60% der Patienten in einer Remission, das mediane PFS war noch nicht erreicht [45].

Nach der Betrachtung statt des gesamten Patientenkollektivs von nur solchen Patienten, die mit einer Erhaltungstherapie behandelt waren, konnten wir zusätzlich feststellen, dass sich das mediane PFS zwischen den beiden Armen für diese Patienten nicht mehr statistisch signifikant unterscheidet ($P=0,2475$) (siehe Punkt 3.2.3). Hier wird der Vorteil der Erhaltungstherapie für die Remissionsdauer nochmals demonstriert. Das mediane PFS lag nicht nur im Prüfarm mit 56 Monaten für Patienten mit Erhaltungstherapie vs. 24 Monaten für Patienten ohne Erhaltungstherapie deutlich höher. Auch für den Kontrollarm bewirkt die Erhaltungstherapie den Anstieg vom medianen PFS von 9 auf 45 Monate.

Eine weitere wichtige Beobachtung war, dass wir für das mediane OS nach einer Erhaltungstherapie zwischen den beiden Armen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Prüfarmes dokumentieren konnten ($P<0.0185$, $HR=0.0$, 95% CI: 0.01-0.66), was für das Gesamtkollektiv in der Studie nicht gegeben war. Alle 23 Patienten aus dem Prüfarm, die eine Rituximab-Erhaltung bekamen, lebten zum Zeitpunkt der Auswertung (Figure 11). Da in unserer Studie, wie oben bereits erwähnt, fast nur solche Patienten eine Rituximab-Erhaltung bekamen, die auf die Studientherapie angesprochen haben, können wir dieses Ergebnis folgendermaßen interpretieren: Eine B-R-Therapie plus eine Erhaltungstherapie verlängert im Vergleich zur F-R-Therapie mit Erhaltung für die Patienten mit Ansprechen das Gesamtüberleben signifikant.

Die oben beschriebenen Beobachtungen unterstützen die Wertigkeit der Rituximab-Erhaltungstherapie.

Allerdings wird die Aussagekraft dieser Beobachtungen durch folgende Fakten limitiert. Es sind zum einen die kleinen Patientenzahlen (40 Patienten, 23 davon mit B-R, 17 mit F-R behandelt), zum anderen erfolgte zur Einteilung in die Erhaltungstherapie-Gruppe keine Randomisation, da diese Analyse ungeplant durchgeführt wurde.

Andererseits fand der Vergleich innerhalb der gleichen Studie mit den gleichen Einschlusskriterien statt. Die Therapie erfolgte in den gleichen Studienzentren, die Behandlung wurde "nur" durch Hinzufügen der Rituximab-Erhaltung geändert. Es war auch die Vergleichbarkeit der Patienten mit und ohne Erhaltung bezüglich des Alters,

Geschlechtes sowie des Stadiums der Erkrankung und anderer Risikofaktoren gegeben.

Zusammenfassend besitzen diese Ergebnisse zwar keinen hohen Evidenzgrad, sind aber doch eindeutig, klinisch relevant und unterstützen eine positive Auswirkung der Rituximab-Erhaltung, was dem Ergebnis der drei großen Studien von van Oers et al. (EORTS- Studie) [44], Forstpointer et al. [45] und Salles et al. (Prima- Studie) [46] entspricht.

5 Zusammenfassung

Unsere prospektiv randomisierte multizentrische Phase-III Studie wurde im September 2003 initiiert und nach den Richtlinien der Good Clinical Practice durchgeführt.

Der Beweggrund für diese Untersuchung resultierte aus den vielversprechenden Ergebnissen einer in-vitro durchgeführten Studie, die einen synergistischen Effekt von Rituximab und Bendamustin zeigte [38], und einer Phase-II Studie, in der Rummel et al. eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Kombination demonstrierte [53].

Eine weitere Phase-II Studie von Robinson et al. bestätigt diese Resultate [61].

In unserer Untersuchung waren 219 Patienten mit rezidivierenden folliculären, indolenten und Mantelzell Lymphomen randomisiert, um Rituximab 375 mg/m² (Tag 1) plus entweder Bendamustin 90 mg/m² (Tag 1+2) oder Fludarabin 25 mg/m² (Tag 1-3) alle 28 Tage bis zu maximal 6 Zyklen zu erhalten. Eine Antibiotikaphylaxe oder der Einsatz von Wachstumsfaktoren (G-CSF) zur Reduktion der Knochenmarkstoxizität war zwar allgemein nicht empfohlen, aber in den Fällen von schwerer Granulozytopenie war die Anwendung von G-CSF erlaubt.

Nach der Ergänzung des Protokolls im Jahr 2006 wurde eine Rituximab-Erhaltungstherapie (Rituximab 375 mg/m² alle 3 Monate für 2 Jahre) in den beiden Therapiearmen zugelassen.

109 Patienten waren im Bendamustin-Arm und 99 Patienten im Fludarabin-Arm auswertbar.

Das Therapieansprechen und die aufgetretenen Komplikationen stellen sich aufgrund des ausgeglichenen Risikoprofils als gut vergleichbar dar.

Das primäre Untersuchungsziel war die Ermittlung des PFS und EFS. In den beiden Therapiearmen wurde die mediane Anzahl von 6 Zyklen verabreicht, die mediane Beobachtungszeit betrug 33 Monate.

Die mediane PFS und EFS waren nach der B-R Therapie statistisch signifikant länger als nach F-R (HR 0.51, 95% CI 0.33-0.67; p<0.0001 für PFS und HR 0.48, 95% CI 0.31-0.63; p<0.0001 für EFS).

Das Gesamtansprechen war im Therapiearm mit B-R dem im Therapiearm mit F-R statistisch signifikant überlegen (83,5% vs. 52,5%, p<0,0001). Die CR-Rate im Prüfarm lag mit 38,5% ebenso statistisch signifikant über der CR-Rate mit 16,2% im Kontrollarm (p<0,0004).

Für das Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen gezeigt werden, es waren jeweils 41 und 46 Todesfälle nach einer B-R- und F-R- Therapie dokumentiert.

Es ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den Raten von Alopezie, Stomatitis, Erythem, allergischen Reaktionen, peripherer Neuropathie oder einzelnen infektiösen Episoden. Auch die hämatologische Toxizität zeigte sich ähnlich bei den beiden Therapiearmen: Neutropenie Grad 3/4 mit 14 % bei B-R vs. 14,5% bei F-R, Leukozytopenie Grad $\frac{3}{4}$ mit 13,6% bei B-R vs. 14,2% bei F-R.

Das Vorkommen der severe adverse events mit 17,4% bei B-R vs. 22,2% bei F-R zeigte auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Eine ungeplante Subanalyse zeigte, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie für die auf die Studientherapie mit PR oder CR angesprochenen Patienten das mediane OS (HR 0,20, 95% CI 0,17-0,81; $p=0,0129$) und das mediane PFS (HR 0,31, 95% CI 0,25-0,71; $p=0,0013$) statistisch signifikant verlängert. Obwohl die Patientenzahl in dieser Gruppe zu gering ist, um valide Schlussfolgerungen zu ziehen, scheint dieses Ergebnis eine positive Rolle der Rituximab-Erhaltungstherapie zu bestätigen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass unsere Ergebnisse sowohl die Wirksamkeit der B-R-Therapie bei Patienten mit follikulären, indolenten oder Mantelzell Lymphomen bestätigen, als auch eine Überlegenheit im Sinne von PFS und EFS im Vergleich zum F-R Regime demonstrieren.

Summary

Our prospective randomized multicentre phase-III trial was initiated on September 2003 and performed according to the guidelines for good clinical practice.

The reason for this research were the promising results of an in vitro study showing the synergistic effect of rituximab and bendamustine [38] and a phase-II study, in which Rummel et al. demonstrated the very high efficacy and tolerability of this combination [53]. Another study of Robinson et al. confirms these results [61].

There were 219 patients with relapsed follicular, indolent or mantle cell lymphoma randomized to rituximab 375 mg/m² (day 1) plus either bendamustine 90 mg/m² (days 1+2) or fludarabine 25 mg/m² (days 1-3) q 28 days for a maximum of 6 cycles. Prophylactic use of antibiotics or granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) were not generally recommended, however in cases of severe granulocytopenia, G-CSF use was permitted. The protocol was amended in 2006 to allow rituximab maintenance therapy (rituximab 375 mg/m² q 3 months for up to 2 years) in both arms.

There were 109 patients in B-R-arm and 99 patients in F-R-arm evaluable for the final analysis.

The response to the therapy and the observed complications appear to be comparable because of the matchable profile of risk in the both groups.

The primary endpoint was progression-free survival (PFS). A median number of 6 cycles were given in both treatment arms, the median observation time was 33 months. Median PFS and EFS were significantly prolonged with B-R compared with F-R (hazard ratio [HR] 0.51, 95 % confidence interval [CI] 0.34–0.67; p<0.0001 for PFS and HR 0.48, 95% CI 0.31-0.63; p<0.0001 for EFS).

The overall response rate was significantly higher with B-R than with F-R (83.5 vs. 52.5%, respectively; p< 0.0001). The CR rate with B-R was significantly higher than that with F-R as well (38.5 vs. 16.2%; p=0.0004).

Overall survival did not differ significantly between arms, with 41 and 46 deaths documented in the B-R and F-R-arms, respectively.

There were no significant differences in the rates of alopecia, stomatitis, erythema, allergic reactions, peripheral neuropathy or isolated documented infectious episodes between the groups. Hematologic toxicities were also similar between arms: 8.9% grade 3/4 neutropenia with B-R vs 9.1% with F-R; 11.8% grade 3/4 leukocytopenia with B-R vs 12.4% with F-R. The overall incidence of serious adverse events was similar for the B-R and F-R groups (17.4 and 22.2%, respectively).

An unplanned subanalysis showed that rituximab maintenance therapy significantly prolonged overall survival (HR 0,20, 95% CI 0,17-0,81; $p=0,0129$) and PFS (HR 0,31, 95% CI 0,25-0,71; $p=0,0013$) (for those of the therapy with PR or CR responded patients). Although the numbers are too small in this non-randomized comparison to draw some validated conclusions, these results appear to confirm the favourable role of rituximab maintenance.

Conclusions: These data confirm the efficacy of B-R in pts with relapsed FL, indolent or MCL, and, in this setting, demonstrate a superior PFS benefit for this regime in comparison with F-R.

6 Tabellen- Abbildungs- und Darstellungsverzeichnis

Tabelle 1	Vergleich Kiel- und WHO-Klassifikation
Tabelle 2	Patientencharakteristika
Tabelle 3	Patientencharakteristika mit vs. ohne Erhaltung
Tabelle 4	Patientencharakteristika von Patienten mit Remission nach Studientherapie mit vs. ohne Erhaltung
Tabelle 5	Therapieansprechen
Tabelle 6	Therapieansprechen für die einzelnen Entitäten
Tabelle 7	Nicht hämatologische, nicht infektiöse Nebenwirkungen
Tabelle 8	Infektiöse Komplikationen
Tabelle 9	Hämatotoxizität
Tabelle 10	Übersicht über Studien mit Bendamustin-Rituximab Rezidivtherapie der indolenten und Mantelzell Lymphome
Tabelle 11	Übersicht über Studien mit Fludarabin- und Rituximabhaltiger Therapie
Tabelle 12	Übersicht über Studien mit Rituximabhaltiger Therapie der Mantelzell Lymphome
Tabelle 13	Myelotoxizität Bendamustin
Tabelle 14	Myelotoxizität Fludarabin plus Rituximab

Figure 1	Kaplan-Meier Analyse des PFS für B-R vs. F-R
Figure 2	Kaplan-Meier Analyse des EFS für B-R vs. F-R
Figure 3	Kaplan-Meier Analyse der Remissionsdauer für B-R vs. F-R
Figure 4	Kaplan-Meier Analyse des OS für B-R vs. F-R
Figure 5	Kaplan-Meier Analyse des PFS für Patienten mit Rituximab-Erhaltungs- therapie vs. ohne Erhaltung
Figure 6	Kaplan-Meier Analyse des OS für Patienten mit Rituximab-Erhaltungs- therapie vs. ohne Erhaltung
Figure 7	Kaplan-Meier Analyse des PFS für Patienten mit Remission mit Rituximab-Erhaltungstherapie vs. ohne Erhaltung
Figure 8	Kaplan-Meier Analyse des OS für Patienten mit Remission mit Rituximab-Erhaltungstherapie vs. ohne Erhaltung
Figure 9	Kaplan-Meier Analyse des PFS für B-R vs. F-R bei Patienten mit Rituximab-Erhaltungstherapie

- Figure 10 Kaplan-Meier Analyse des PFS für B-R vs. F-R bei Patienten ohne Rituximab-Erhaltungstherapie der indolenten und Mantelzell Lymphome
- Figure 11 Kaplan-Meier Analyse des OS für B-R vs. F-R bei Patienten mit Rituximab-Erhaltungstherapie
- Figure 12 Kaplan-Meier Analyse des OS für B-R vs. F-R bei Patienten ohne Rituximab-Erhaltungstherapie

Abbildung 1 Behandlungsplan

7 Literaturnachweis

1. *Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends*. Vol. 5. überarbeitete aktualisierte Auflage. 2006, Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut.
2. Jaffe, E.S., et al., *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2001, Lyon: IARC Press.
3. Lennert, K. and A. Feller, *Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas*. 2 ed. 1992, New York: Springer Verlag.
4. Rummel, M., *NHL- Diagnostik und Therapie State of the Art 2007*. 2007, München: Verlag und Gesundheitsakademie GmbH München.
5. Dreyling, M., *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Manual Maligne Lymphome*. 2008, München: Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag München.
6. Hummel, M., *Pathologie und Klassifikation*. Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome e.V. Universitätsklinik Köln, 2008.
7. *A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project*. Blood, 1997. 89(11): p. 3909-18.
8. Kauppi, M., E. Pukkala, and H. Isomaki, *Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjogren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland)*. Cancer Causes Control, 1997. 8(2): p. 201-4.
9. Mellemkjaer, L., et al., *Rheumatoid arthritis and cancer risk*. Eur J Cancer, 1996. 32A(10): p. 1753-7.
10. Mellemkjaer, L., et al., *Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1997. 40(4): p. 761-8.
11. Filipovich, A.H., et al., *Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma*. Cancer Res, 1992. 52(19 Suppl): p. 5465s-5467s.
12. Dal Maso, L., et al., *Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998*. Br J Cancer, 2003. 89(1): p. 94-100.
13. Birkeland, S.A., et al., *Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986*. Int J Cancer, 1995. 60(2): p. 183-9.
14. Young, L.S. and P.G. Murray, *Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours*. Oncogene, 2003. 22(33): p. 5108-21.
15. Cleghorn, F.R., et al., *Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence*. J Natl Cancer Inst, 1995. 87(13): p. 1009-14.
16. Eck, M., et al., *MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein*. Gastroenterology, 1997. 112(5): p. 1482-6.
17. Jemal, A., et al., *Cancer statistics*. Cancer J Clin, 2006. 56: p. 106 - 30.
18. Ott, G., et al., *Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3*. Blood, 2002. 99: p. 3806-12.

19. Dreyling, M., H. Schmidberger, and W. Hiddemann, *Current therapeutic options in indolent lymphoma*. *Onkologie*, 2006. 12: p. 612 - 18.
20. Dimopoulos, M.A., et al., *Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(7): p. 1564-77.
21. Tsimberidou, A.M. and M.J. Keating, *Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies*. *Cancer* 2005. 103: p. 216 - 28.
22. Dallenbach, F.E., S.E. Coupland, and H. Stein, *[Marginal zone lymphomas: extranodal MALT type, nodal and splenic]*. *Pathologe*, 2000. 21(2): p. 162-77.
23. Adam, P., E. Haralambieva, and G. Ott, *[Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type.]*. *Pathologe* 28(1): 6-14, 2007.
24. Isaacson, P.G. and M.Q. Du, *MALT lymphome: from morphologie to molecules*. *Nat Rev Cancer*, 2004. 4: p. 644 - 53.
25. Saadoun, D., et al., *Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity?* *Blood*, 2005. 105: p. 74 - 6.
26. Thieblemont, C., *Clinical Presentation and Management of Marginal Zone Lymphomas*. *Hematology*, 2005. 1: p. 307 - 13.
27. Straus, D.J., *How I Treat Mantle Cell Lymphoma*. *Oncol. Pract*, 2007. 3(5)(September 1): p. 281-2.
28. Horning, S.J., *Follicular lymphoma: have we made any progress?* *Ann Oncol*, 2000. 11(Suppl 1): p. 23-7.
29. Young, R.C., et al., *The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment*. *Semin Hematol*, 1988. 25(Suppl 2): p. 11-6.
30. Brice, P., et al., *Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. *J Clin Oncol*, 1997. 15(3): p. 1110-7.
31. Adreshna KM , S.P., Norton A, et al, *Long- term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced- stage non- Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial*. *Lancet*, 2003. 362: p. 516- 22.
32. Maloney, D.G., et al., *IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma*. *Blood*, 1997. 90(6): p. 2188-95.
33. Hainsworth, J.D., et al., *Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2002. 20(20): p. 4261-7.
34. Czuczman, M.S., et al., *Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 1999. 17(1): p. 268-76.
35. Wilson, W.H., *Chemotherapy sensitization by rituximab: experimental and clinical evidence*. *Semin Oncol*, 2000. 27(6 Suppl 12): p. 30-6.
36. Demidem, A., et al., *Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs*. *Cancer Biother Radiopharm*, 1997. 12(3): p. 177-86.
37. Alas S, Bonavida B, and E. C, *Potentiation of fludarabine cytotoxicity on non-Hodgkin's lymphoma by pentoxifylline and rituximab*. *Anticancer Res*, 2000. 20: p. 2961-66.

38. Chow, K.U., 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(1): p. 33-43.
39. Hiddemann W., Forstpointner R., and F. F., *The Addition of rituximab to combination chemotherapy with fludarabin, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) results in a significant increase of overall response as compared to FCM alone in patients with relapsed or refractory follicular and mantle cell lymphoma*. Blood, 2001. 98: p. 844.
40. Hiddemann, W., et al., *The Addition of Rituximab (R) to Combination Chemotherapy (CT) Significantly Improves the Treatment of Mantle Cell Lymphomas (MCL): Results of Two Prospective Randomized Studies by the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. Blood, 2002. 100: p. 92a (abstr 339).
41. Schulz, H., et al., *Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2007. 99(9): p. 706-14.
42. Ghilmini, M., et al., *Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule*. Blood, 2004. 103(12): p. 4416-23.
43. Hochster, H.S., et al., *Maintenance Rituximab after CVP Results in Superior Clinical Outcome in Advanced Follicular Lymphoma (FL): Results of the E1496 Phase III Trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B*. Blood, 2005. 106(11 suppl): p. abstr. #349.
44. Van Oers, M.H., et al., *Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial*. Blood, 2006. 108(10): p. 3295-301.
45. Forstpointner, R., et al., *Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. Blood, 2006. 108(13): p. 4003-8.
46. Salles, G., et al, *Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy*. J Clin Oncol, 2010. 28 (S15, Part I): p. 574s(ASCO2010, Abstract#8004).
47. Ozegowski, W. and D. Krebs, *IMET 3393, (-[1-Methyl-5-bis-(β -chloräthyl)-aminobenzimidazolyl-(2)]-butter säurehydrochlorid, ein neues Zytostatikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste*. Zbl Pharm, 1971. 110(10): p. 1013-19.
48. Hartmann, M. and C. Zimmer, *Investigation of cross-link formation in DNA by the alkylating cytostatic IMET 3106, 3393 and 3943*. Biochim Biophys Acta, 1972. 287(3): p. 386-9.
49. Ponisch W, et al., *Multicentric prospective randomized trial of bendamustine/ prednisolone versus meiphalan/ prednisolone in 136 patients with multiple myeloma*. Proc.ASCO., 2000. 19: p. 7a, (abstr.25).
50. Herold M, et al., *BOP versus COP in advanced low- grade Non- Hodgkin's Lymphoma - Results of a randomized multicenter trial*. Annals of Oncology, 1999. 10, Suppl.3: p. 125 (abstr.449).

51. Leoni, L., B. Bailey, and J. Reifert, *SDX-105 (Bendamustine), a clinically active antineoplastic agent possesses a unique mechanism of action*. Blood, 2003. 102: p. 640a (abstr 2363).
52. Strumberg, D., et al., *Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines*. Anticancer Drugs, 1996. 7(4): p. 415-21.
53. Rummel, M.J., 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*. J Clin Oncol, 2005. 23(15): p. 3383-3389.
54. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First -Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study group indolent Lymphomas, Germany)*. Blood, 2009. 114(Abstract 405).
55. Hamblin TJ., *Achieving optimal outcomes in chronic lymphocytic leukaemia*. Drugs, 2001. 61(5): p. 593-611.
56. Rai, K.R., et al., *Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med, 2000. 343(24): p. 1750-1757.
57. Falkson C., *Fludarabine: A phase II trial in patients with previously treated low-grade lymphoma*. J Clin Oncol 1996. 19: p. 268-270.
58. Solal-Celigny, P., et al., *Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. J Clin Oncol, 1996. 14(2): p. 514-9.
59. Czuczman, M.S., *Immunochemotherapy in indolent non-Hodgkin's lymphoma*. Semin Oncol, 2002. 29(2 Suppl 6): p. 11-7.
60. Kalil, N. and B.D. Cheson, *Management of chronic lymphocytic leukaemia*. Drugs Aging, 2000. 16(1): p. 9-27.
61. Robinson, K.S., et al., *Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2008. 26(27): p. 4473-9.
62. Czuczman, M.S., et al., *Rituximab in Combination With Fludarabine Chemotherapy in Low-Grade or Follicular Lymphoma*. J Clin Oncol, 2005. 23(4): p. 694-704.
63. Schulz, H., et al., *Phase 2 study of a combined immunochemotherapie using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2002. 100(9): p. 3115-3120.
64. Forstpointner, R., et al., *The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. Blood, 2004. 104(10): p. 3064-71.
65. Friedberg, J.W., et al., *Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study*. J Clin Oncol, 2008. 26(2): p. 204-10.

Erklärung zu 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 ich diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form eine anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden."

Gießen, den 02.04.2013

Julia Vereshchagina

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Mathias Rummel, der den Anstoß zu dieser Arbeit lieferte und mir mit akademischen Ratschlägen immer hilfreich zur Seite stand. Sein Interesse und seine offene Begeisterung für die Forschungsarbeit hat mich immer wieder neu motiviert.

Frau Sonja Blaufelder danke ich für die geleistete Hintergrundarbeit und die Koordination meiner Rücksprachetermine.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern der Studienzentrale StiL, insbesondere Frau Ingeborg Dietz, Caroline Zörb und Elke Metzler sowie Herrn Jürgen Barth danken, die mich in den vielen Monaten der Datenerhebung immer unterstützt haben.

Den der Studie angeschlossenen Praxen und Zentren gebührt mein Dank für die Bereitstellung der Daten und die geduldige Bearbeitung meiner Rückfragen.

Zu tiefem Dank bin ich Herrn Prof. Alfred Reiter verpflichtet. Ohne seine Fürsprache hätte ich das Studium der Medizin nicht begonnen und niemals erreichen können, was ich erreicht habe.