

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin

des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Medizinische Klinik III
Schwerpunkte: Hämatologie/Onkologie, Infektiologie und
Rheumatologie
(Direktor: Prof. Dr. med. D. Hoelzer)

„Rituximab enthaltende Kombinations-Chemotherapie bei vorbehandelten
Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom“

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin der
Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Muhammed Yahya Kowefateia
aus Aleppo/Syrien

Frankfurt am Main 2004

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. D. Hoelzer

Koreferent: Prof. Dr. med. M. Kaufmann

Tag der mündlichen Prüfung:

<i>Inhaltsverzeichnis:</i>	<i>Seite</i>
I-Einleitung	7
I-1- Fragestellung	7
I-1-1- Primärziel	7
I-1-2- Sekundäre Ziele	7
I-2- Untersuchungsdesign	7
I-3-B und T-Zell-Lymphom NHL	8
I-3-1- Vorbemerkung	8
I-3-2- Klassifikation	8
Tabelle (1): Einteilung der B- und T-Zell-Lymphome	10
I-3-3- Klinik	12
I-3-4- Stadieneinteilung	13
Tabelle (2): Stadieneinteilung der B- und T-Non-Hodgkin-Lymphom	13
I-3-5- Therapie	14
I-3-6- Aggressive B- und T-Zell-Lymphome	14
I-3-7- Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (alle Subtypen)	16
I-3-8- Mantelzell-Lymphom	17
I-3-9- Indolente B- und T-Zell-Lymphome	18
I-3-9-1- Vorbemerkung	18
I-3-9-2- Therapie	19
I-4-Rituximab	21
I-4-1- Historischer Überblick	21
I-4-2- Anwendung monoklonaler Antikörper in der Krebstherapie	21
I-4-3- Antikörperstruktur und Design	22
Abbildung(1): Design von Rituximab, einem gentechnisch hergestellten	23
I-4-4- Das CD20-Antigen als Ziel einer Immuntherapie	24
Abbildung(2): CD20-Dichte auf der B-Zell-Oberfläche in Abhängigkeit vom Reifestadium	25
I-4-5- Wirkungsmechanismus	26
I-4-6- Sicherheit und Verträglichkeit	26
I-4-6-1- Übersicht	26
I-4-6-2- Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse	27
Abbildung(3): Nebenwirkungen und deren Schweregrad in Abhängigkeit vom Infusionszyklus	28
I-4-6-3- Andere Nebenwirkungen	29

Tabelle (3): Die häufigsten Nebenwirkungen, über die während der Behandlung mit Mabthera berichtet wurde (n=315).	30
I-4-6-4- Schwere Nebenwirkungen	31
I-4-6-5- Labor	31
I-4-6-6- Immunreaktionen der Patienten	31
I-4-6-7- Serumkonzentrationen der Immunglobuline	31
I-4-6-8- Infektionen	32
I-4-7- Hinweise zum klinischen Gebrauch	32
I-4-7-1- Infektionen und Anwendungen	32
I-4-7-2- Kontraindikationen	32
I-4-7-3- Warnhinweise	32
I-4-8- Vorsichtsmaßnahmen	33
I-4-8-1- Hämatologische Effekte	33
I-4-8-2- Laborüberwachung	33
I-4-8-3- Arzneimittel Laborinteraktionen	33
I-4-8-4- Karzinogenese, Mutagenese, Beeinträchtigung der Fertilität	33
I-4-8-5- Schwangerschaft	33
I-4-8-6- Stillzeit	33
I-4-8-7- Anwendung bei Kindern	34
I-4-9- Überdosierung	34
I-4-10- Dosierung und Verabreichung	34
I-4-11- Stabilität und Kompatibilität von Rituximab	34
I-4-12- Darreichungsform	34
I-4-13- Verpackungseinheit	34
I-5- Ein neues Radioimmuntherapeutikum für die Therapie maligner Lymphome	35
I-5-1-Überblick	35
I-5-2- 177-Lu-DOTA-Rituximab	35
I-5-3- Therapieablauf	36
I-5-4- Zukunft	36
I-6- Mabthera-Infusionsplan	37
II- Material und Methoden	38
II-1- Chemotherapie-Kombinationen	38
II-2- Patientenzahl und Zeitplan	38
II-3- Diagnostik in der Beobachtungsphase	38
II-4- Evaluation der therapeutischen Effektivität	38
II-5- Evaluation der Dauer des Therapieerfolges	39
II-6- Statistik	39
III- Ergebnisse	40
III-1- Überblick:	40

III-2- Behandlungsergebnisse mit Rituximab.	40
III-2-1-Patientendaten:	40
Tabelle (4):Das Alter der Patienten	41
Tabelle (5):Die Geschlechtsverteilung	42
III-2-2- Lymphomentität:	43
Tabelle(6):Das Spektrum der Erkrankungen	43
Tabelle(7):die Primärtherapie, refraktär bzw.1. oder 2 . Rezidiv	44
III-2-3- Verträglichkeit:	45
III-2-4- Vortherapien:	45
Tabelle(8):Chemotherapieregimen	46
Tabelle(9): Chemotherapieregimen bei Patienten mit diffus- großzelligem B-NHL	47
III-3-Klinische Verläufe einzelner Patienten :	48
III-4-Ansprechrates:	61
Tabelle(10): die Ansprechrates	61
III-5-Vergleich mit anderen Studien:	62
III-5-1- Diffus-großzellige Lymphome:	62
Tabelle(11): die Gesamtansprechrates bei Patienten mit diffus- großzelligem B-NHL	63
III-5-2-Mantelzell-Lymphom, Immunozytom, und Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom:	64
Tabelle(12): die Gesamtansprechrates bei Patienten mit Mantelzell- Lymphom, Immunozytom, und Follikuläres Non- Hodgkin-Lymphom:	65
IV- Diskussion	66
IV-1- Follikuläres Lymphom:	66
Tabelle (13) und Abbildung (4): die Studienergebnisse (ORR, CR) bei follikulären oder niedrig-malignen NHL:	67+ 68
IV-2- Mantelzell-Lymphom:	69
Tabelle (14) und Abbildung (5): die Studienergebnisse (ORR, CR) beim Mantelzell-Lymphom:	70+ 71
IV-3- Diffus-großzellige Lymphom:	72
Tabelle (15) und Abbildung (6): die Studienergebnisse (ORR, CR) beim DLCL:	73+ 74
IV-4- Immunozytom:	75
Tabelle (16) und Abbildung (7): die Studienergebnisse (ORR, CR) beim Immunozytom:	76+ 77
V- Zusammenfassung:	78
VI-Summary	80
VII- Literatur:	82

VIII- Lebenslauf:	88
IX- Schriftliche Erklärung:	89
X- Danksagung:	90

I-Einleitung :

I-1-Fragestellung:

Die vorliegende Arbeit untersucht die Effektivität und Toxizität der Rituximab enthaltenden Kombinations-Chemotherapie bei vorbehandelten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Im einzelnen zielt die Untersuchung auf folgende Fragen:

I-1-1-Primärziel:

Primärziel der Untersuchung ist die Bestimmung der Remissionsrate nach Therapie mit einer Rituximab-haltigen Chemotherapie.

I-1-2-sekundär Ziele:

Sekundäre Untersuchungsziele sind die Dauer der Remission, definiert als Freiheit von Therapieversagen, rezidivfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit, Ferner soll die akute Toxizität, die zum Therapieabbruch führt, bestimmt werden.

I-2-Untersuchungsdesign:

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung an Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, die auf die Primärtherapie resistent sind oder nach der Primärtherapie rezidierten.

I-3-B und T-Zell Lymphom NHL: (1)

I-3-1-Vorbemerkung:

Die Frühdiagnose eines NHL ist selten. Leitsymptom ist häufig der tastbare Lymphknoten (Lk). Die Symptome sind äußert unterschiedlich und können zur Primärdiagnostik im Bereich verschiedenster medizinischer Disziplinen führen. Beispiel: indolente über lange Zeit zunehmende Lk.-Schwellung bei NHL vom niedrigen Malignitätsgrad. Rascher Verfall mit schwerer Allgemeinsymptomatik bei Burkitt-Lymphom. Ileus oder Perforation als Erstmanifestation eines Dünndarm-Lymphoms Lymphomdiagnose bei Tonsillen-PE, OGD oder ZNS-Diagnostik. Ungeklärtes Fieber, Gewichtsabnahme, Leistungsknick. Zufallsdiagnose bei Blutbilduntersuchung (CLL). Lymphomdiagnose beim Dermatologen.

I-3-2-Klassifikation:

International werden die verschiedenen (z.T. inkompatiblen) Klassifikationen durch die neue WHO-Klassifikation abgelöst. In Deutschland wird neben dieser immer seltener die Kiel-Klassifikation benutzt. Nach der Zellreife und der Wachstumsdynamik werden in der WHO-Klass. die Lymphomentitäten in zwei Hauptgruppen zusammengefasst : aggressive Lymphome mit hohem und indolente Lymphome mit niedrigem Malignitätsgrad .

Die WHO-Klassifikation schließt weitere Faktoren , z.B. Immunologie und Genetik, mit ein. Die WHO ist als eine sich weiter entwickelnde Klassifikation zu verstehen . Aufgrund von Besonderheiten in Histologie , Klinischem Verlauf und Therapie werden folgende Lymphome gesondert betrachtet (Überschneidungen vorhanden) :

- MALT- Lymphome des GIT sowie MALT- Lymphome andere Lokalisation,

- (MALT = mucosa-associated Lymphoid tissue) sowie andere Lymphome des GIT,
- AIDS related Lymphoma,
- Lymphoproliferative Erkrankungen und Lymphome anderer immundefizienter Patienten (hereditär; Immunsuppression),
- EBV-assoziierte Lymphoproliferative Erkrankungen immunkompetenter Patienten,
- ZNS-Lymphome,
- maligne Lymphome der Haut,
- CLL und Sonderformen,
- primäres Ergusslymphoms (body cavity based Lymphoma, HHV 8),
- intravaskuläre maligne Lymphome,
- nasale NK/T-Zell Lymphome.

Tabelle (1): Einteilung der B- und T-Zell-Lymphome:

WHO-Klassifikation	Kiel-Klassifikation
Precursor B.Zell-Lymphome/Leukämien	
Precursor B-lymphoblastische Lymphome	B-lymphatisches Lymphom
Precursor B-zell-akute lymphatische Leukämie	B-ALL
Reifzellige B-Zell-Lymphome	
chron. Lymphatische Leukämie (B-CLL)	B-CLL
prolymphozytische Leukämie (B-PLL)	B-PLL
lymphoplasmocytisches Lymphom	lymphoplasmocytisches Immunozytom
Marginalzonenlymphom der Milz	splenomegales Immunozytom
Haarzellenleukämie	Haarzellenleukämie
Plasmazellmyelom (Plasmozytom)	nicht enthalten
monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)	nicht enthalten
solitäres Plasmozytom des Knochens	nicht enthalten
extraossäres Plasmozytom	nur nodales Plasmozytom
primäre Amyloidose	nicht enthalten
Schwerkettenkrankheit	unter Plasmozytom o. lymphoplasmocytischem Immunozytom bei nodalem Ursprung
extranodales Marginalzonen-B-Zell Lymphom des Mukosa-assoziierten Lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)	niedrigmalignes B-Zell Lymphom vom MALT-Typ
nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom	z.T. enthalten in monozytoidem BZL
follikuläres Lymphom Grad 1	centroblastisch/centrocytisches Lymphom
follikuläres Lymphom Grad 2	centroblastisch/centrocytisches Lymphom mit blastenreichen Arealen
follikuläres Lymphom Grad 3a Grad 3b	aggressives centroblastisches Lymphom mit ausgedehnten blastenreichen Arealen
Mantelzell-Lymphom	centrocytisches Lymphom
diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLCL); Varianten: - centroblastisches Lymphom - immunoblastisches Lymphom - grosszelliges anaplastisches Lymphom	- centroblastisches Lymphom - immunoblastisches Lymphom - großzelliges anapl.Lymphom
intravaskuläres großzelliges Lymphom	nicht enthalten
primäres Lymphom der serösen Körperhöhlen.	nicht enthalten
mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom großzelliges (des Thymus)	primär mediastinales sklerosiertes Lymphom

Burkitt-Lymphom Varianten: -hochmalignes B-Zell-Lymphom vom Burkitt-Typ -Burkitt-Lymphom mit plasmazytoider Differenzierung	Burkitt-Lymphom
B-Zell-Proliferationen mit unsicherem malignen Potential lymphomatoide Granulomatose	nicht enthalten
polymorphe atypische Lymphoproliferation nach Transplantation	nicht enthalten
Precursor T-zell-Lymphome/Leukämien	
Precursor T-lymphoblastisches Lymphom	T-lymphoblastisches Lymphom
Precursor T-Zell lymphoblastische Leukämie	T-ALL
Reife/periphere T-Zell-Lymphome und neoplastische NK-Zell-Erkrankungen	
T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (PLL)	T-PLL
T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten (LGL)	nicht enthalten
aggressive NK-Zell-Leukämie	nicht enthalten
T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen (HTLV 1-pos.)	ATLL
Kutane T-Zell-Lymphome	
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
Sézary-Syndrom	Sézary-Syndrom
primär kutanes großzelliges anaplastisches Lymphom	nicht enthalten
Andere extranodale T-Zell-Lymphome	
extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ	bei nodalem Befall mittelgroßzellig pleomorphes T-Zell-Lymphom
T-Zell-Lymphom vom Enteropathietyp	z.T. mittelgroßzellig pleomorphes T-Zell-Lymphom
hepatosplenisches T-Zell-Lymphom	nicht enthalten
subkutanes Pannikulitis-artiges TCL	nicht enthalten
Nodale T-Zell-Lymphome	
angioimmunoblastisches TCL	T-Zell-Lymphom vom AILD-Typ
peripheres TCL, nicht weiter spezialisiert T-Zonen-Lymphom, lymphoepitheloides Lymphom (Lennert-Lymphom)	kleinzellig pleomorphes TCL
großzellig anaplastisches Lymphom	großzellig anaplastisches T-/O- Typ (Ki-1 Lymphom)
blastisches NK-Zell-Lymphom	nicht enthalten

I-3-3-Klinik

Diagnostik: Die Diagnose eines malignen Lymphoms wird durch eine Lymphknotenbiopsie gestellt, seltener durch Organbiopsien (Knochenmark, Milz, Leber, GIT). Ein Lymphknoten, der länger als drei Wochen vergrößert ist und anderweitig nicht erklärt werden kann, sollte exstirpiert werden.

Staging: Staging-Untersuchungen außerhalb von Studien werden nur so weit ausgedehnt, wie sie klinisch relevant sind.

Anamnese unter besonderer Berücksichtigung allgemeiner Krankheitszeichen; B-Symptome, Juckreiz, lokale oder diffuse Schmerzen, Wachstumsdynamik der Lymphom.

Körperliche Untersuchung: Feststellung vergrößerter Lymphknoten in alle Regionen (einschließlich der Ellenbeugen- und Knieregion), HNO-ärztliche Untersuchung.

Labor: BSG, großes Blutbild, Basislabor (LDH, Harnsäure), Serum- und (bei evtl. Urin- elektrophorese Proteinurie oder Bence-Jones-Protein), Immunelektrophorese mit Immundefixation, ggf. Bestimmung der freien leichten Ketten im Serum, B2-Mikroglobulin, im Serum, Thymidinkinase.

Apparative Untersuchung: Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, CT-Thorax und Abdomen, Ultraschall von Hals und Abdomen; bei Bedarf: Skelettszintigraphie, MRT-Hals.

Invasive Untersuchungen: Knochenmarkzytologie und -histologie, Liquorzytologie (obligat bei lymphoblastischen Lymphomen, bei diffusem großzelligem Lymphom in generalisierten Stadien nur bei klinischen Symptomen), eventuell Leberbiopsie bei unklaren Enzymerhöhungen. Bei klinischem Verdacht auf gastrointestinalen Lymphombefall gastroscopische und koloskopische Untersuchung (wird von einigen Zentren als Routinemaßnahme empfohlen) Nur in seltenen Fällen (Histologie auf anderem Wege nicht zu erhalten) ist eine diagnostische Laparoskopie / Laparotomie erforderlich.

I-3-4-Stadieneinteilung:

Tabelle (2): Stadieneinteilung der B- und T-Non-Hodgkin-Lymphome

Primär nodaler Befall		Primär extranodaler Befall
Befall einer Lymphknotenregion (I) oder eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (IE).	I	Lokalisierte Befall des extralymphatischen Organs oder Gewebes.
Befall von zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II1) o. einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (II1E).	II1	Lokalisierte Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionalen Lymphknoten oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II1E).
Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II2)einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II2E).	II2	Lokalisierte Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II2E).
Befall von Lymphknotenregionen ober- und unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes(III E) oder eines Befalls der Milz (III S) oder von Beidem (III S E)	III	Lokalisierte Befall des extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall ober- und unterhalb des Zwerchfells einschließlich eines weiteren lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III E) oder eines Befalls der Milz oder von beidem (III SE).
Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe.	IV	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknoten.

Nach den Allgemeinsymptomen werden die Lymphome weiter unterteilt in A- und B-Kategorien wie bei der Ann-Arbor- Klassifikation:

Ein B-Stadium besteht bei einem der 3 Symptome:

- Verlust von > 10% des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten,
- Fieber > 38 °C,
- Nachtschweiß ohne anderen Grund.

I-3-5 Therapie :

Die Behandlung muss individuell auf Histologie, Ausbreitungsstadium, Kurabilität, Begleiterkrankungen sowie auf das Alter des Patienten abgestimmt werden. Patienten mit NHL sollten im Rahmen aktueller multizentrischer Studien behandelt werden, um eine therapeutische Optimierung zu erzielen.

I-3-6- Aggressive B- und T-Zell-Lymphome

Aggressive Lymphome (früher: hochmaligne NHL - Kiel-Kl.) wachsen rasch und sind (deswegen) prinzipiell heilbar. Histologisch umfassen diese nach der WHO-Klassifikation .

Prä- und Post-Keimzentrumslymphome und Vorläuferzell-Lymphom ; 85% sind B-, 15% T-Zell-Lymphome. Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLCL -B) ist mit Ca. 30 % das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom und umfasst u.a. die centro- und immunoblastisches Lymphome der Kiel-Klassifikation .

Voraussetzung für eine Heilung ist das Erreichen einer Vollremission in möglichst kurzer Zeit durch eine erfolgreiche Primärtherapie . Ca. 70 % der Patienten erreichen einer CR , von diesen wird ca. die Hälfte geheilt . Rezidiv > 3 Jahre nach Erreichen einer CR sind selten. Die Intensität der grundsätzlich kurativ ausgerichteten Behandlung richtet sich nach den Risikofaktoren des (Internationaler Prognostischer Index/P/). Weitere im nicht berücksichtigte Risiken können durch zyto- und molekulargenetische Merkmale des Lymphoms bestimmt werden (z.B. Unterscheidung von

Keimzentrums- und aktiviertem B-Zell-Typ; in Studien Frischmaterial-asservation mit Genetik obligat).

Über die Hälfte der Patienten sind > 60 Jahre. Verminderte therapeutische Belastbarkeit kann vorliegen bei: höherem Lebensalter, Begleiterkrankungen/ reduziertem Allgemeinzustand (nicht tumorbedingt !), Non-Compliance.

Internat. Prognose-Index IPI für aggressive B- und T-Zell-Lymphome

Faktoren (jeweils 1 Punkt)

- a) Alter > 60;
- b) KI-Index < 80% bzw. WHO-AZ > 2;
- c) Stadium > II;
- d) LDH über Normalwert erhöht;
- e) > 1 extranodale Manifestation.

Risikogruppe = Summe aller Punkte

- 0/1: niedrig
- 2: niedrig-intermediär
- 3: hoch-intermediär
- 4/5: hoch

Bei Patienten unter 60 Jahren (age-adjusted /P/) sind nur LDH, AZ und Stadium prognostisch relevant. Bereits ein einzelner Faktor führt zur signifikanten Verschlechterung der Prognose.

Beachte! Das folliculäre Keimzentrumslymphom Grad III ist klinisch ein aggressives Lymphom und wird genauso behandelt.

I-3-7-Diffuses grosszelliges B-Zell.Lymphom (alle Subtypen) :

Stadium I-IV: Zytostatische Therapie nach dem CHOP-Schema (6-8 Zyklen). Reduzierte Chemotherapie mit Bestrahlung oder alleinige Strahlentherapie in frühen Stadien führt *zur* Verringerung der Heilungschance; daher nur bei Kontraindikation gegen volltdosierte Chemotherapie. Die zusätzliche Gabe des CD20-Antikörpers Rituximab ist in der Primärtherapie bei älteren Patienten der alleinigen Chemotherapie signifikant überlegen. Zeitintensiviertes CHOP (CHOP-14) ist bei älteren Patienten (über 60 Jahre) und CHOEP bei jungen Patienten mit Risikofaktoren nach signifikant besser wirksam als CHOP. Eine intrathekale Prophylaxe ist bei primärem Hodenbefall und bei hochzervikalem Befall/Gesichtsschädelbefall obligat.

Nach Abschluss der Chemotherapie ist bei bulky disease" oder primärem extralymphatischem Befall eine involved-field-Bestrahlung (36 Gy) möglich. Als Palliativmaßnahme kann eine Strahlentherapie auch in einem fortgeschrittenen Stadium , auch als Salvagetherapie sinnvoll sein . Grundsätzlich sollen alle Patienten in randomisierte Therapieoptimierungsprotokolle eingebracht werden , um einerseits optimale Heilungschancen und Qualitätssicherung zu bieten und andererseits möglichst schnell zu neuen therapierelevanten Daten mit hohem Evidenzlevel zu kommen (Studienprotokolle) .

Die Überlegenheit der Hochdosistherapie mit Support durch autologe Stammzellen in der First-line-Therapie bei Hochrisikopatienten ist nicht nachgewiesen und Studien vorbehalten

Rezidivtherapie (alle Formen):

Bei Patienten in gutem AZ sollte im Rezidiv eine autologe SZT durchgeführt werden (Standard bei Patienten <65 Jahren, die in Rezidiv auf eine Chemotherapie ansprechen, ohne Kontraindikationon gegen eine SZT), bei jüngeren Patienten mit Spender ist eine allogene Transplantation möglich (reduzierte Konditionierungsintensität). Diese Patienten sollten daher bereits

bei der Rezidivdiagnose in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt eine konventionelle Rezidivtherapie in Betracht oder die Behandlung im Rahmen einer Rezidivstudie; alternativ kommen palliative Monotherapien (Mitoxantron, Etoposid, Fludarabin, Gemcitabin, Liposomale Anthrazykline) in Frage. Der Stellenwert nativer Antikörper (Rituximab; als Monotherapie im Rezidiv ca. 30% Ansprechrate) oder radiokonjugierter Antikörper (Zevalin, RR ca. 50%) wird in Studien überprüft.

I-3-8-Mantelzell-Lymphom

Das MC-Lymphom (früher cc-L nach Kiel) ist durch seine schlechte Prognose und relative Chemoresistenz mit einer medianen Überlebenszeit von 2,5 Jahren gekennzeichnet, mit hoher Inzidenz eines Initialen Leber-, Milz- und/oder Knochenmarkbefalls. Bei ca. 30% der Pat. ist mit einer primären extranodalen Beteiligung im Waldeyerschen Rachenring und/oder in Gastrointestinaltrakt zu rechnen. Pathognomonisch ist die t(11;14)-Translokation mit Rearrangement des bcl-1-Gens.

In den seltenen Stadien I oder II ist durch alleinige Strahlentherapie (EF) eine Heilung möglich. Außerhalb von Studien wird in fortgeschrittenen Stadien die Chemotherapie häufig mit dem COP-Schema oder dem CHOP-Schema durchgeführt, wobei aber eine Überlegenheit eines anthrazyklinhaltigen Schemas nicht bewiesen ist. Der Wert der Hochdosistherapie mit autologer SZT wird in Studien geprüft; eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) ist nachgewiesen. Die Kombination mit Rituximab in der Primärtherapie verbessert das krankheitsfreie Überleben. Da die optimale Therapie bei schlechter Prognose noch nicht definiert ist, sollten möglichst alle Patienten in fortgeschrittenen Stadien im Rahmen einer Studie behandelt werden (European MCL-Study).

I-3-9-Indolente B- und T-Zell-Lymphome:

1-3-9-1-Vorbemerkungen:

Diese Lymphome manifestieren sich überwiegend in generalisierten Stadium.

Die *chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ* und die *kleinzelligen lymphozytischen Lymphome* sind in der Regel generalisiert; Lokalisierte Stadien sind eine Rarität. im Allgemeinen besteht ein Stadium IV mit Knochenmarkbefall und Leukämischer Ausschwemmung CLL und deren Sonderformen .

Lymphoplasmozytische Lymphome manifestieren sich ebenfalls selten lokalisiert (nodal, splenomegal, GIT, HNO). Leukämische Verlaufsformen kommen vor und sind im Blutbild von der CLL nicht zu unterscheiden (Immunzytologie und Lk.-Histologie).

Eine Sonderform des lymphoplasmozytischen Lymphoms ist der *Morbus Wa/denström*. Diese Form ist charakterisiert durch eine monoklonale IgM-Paraproteinämie und die dadurch bedingten Komplikationen (Hyperviskositätssyndrom). Bei dieser Konstellation kann eine Plasmapherese indiziert sein, Die zytostatische Therapie unterscheidet sich jedoch nicht *von* der anderer indolenter Lymphome.

Das *follikuläre Lymphom* Grad 1 und 2 ist durch seine besondere Strahlenempfindlichkeit gekennzeichnet. Es hat neben der B-CLL die beste Prognose. Aufgrund der kurativen Möglichkeit der Strahlentherapie in den limitierten Stadien ist eine eingehende Staginguntersuchung erforderlich. Das follikuläre Lymphom Grad 3a und 3b ist ein aggressives Lymphom und wird wie ein solches behandelt.

Das *nodale Marginalzonen B-Zell-Lymphom* wird wie die Obigen indolenten Lymphome behandelt; beim Marginalzonen-Lymphom der Milz kann die Splenektomie zu lang dauernder Remission führen.

I-3-9-2-Therapie

Die indolenten Lymphome (niedriger Malignitätsgrad) sind nur in lokal begrenzten Stadien (I-II) durch eine Strahlentherapie kurativ zu behandeln. In fortgeschrittenen Stadien (Stadium III mit ausgedehntem Befall und IV) sind sie durch konventionelle Chemotherapie (\pm Strahlentherapie) wirksam anzugehen, aber nur in Einzelfällen kurativ. Bei geringer Progredienz ist in diesen Stadien eine abwartende Haltung gerechtfertigt. Indikation zum Therapiebeginn sind: B-Symptome und/oder hämatopoetische Insuffizienz und/oder progredientes Lk-Wachstum.

Ausnahme: kurative Bestrahlung des folliculären Lymphoms im CS IIIA mit geringer Tumormasse und Befall von ≤ 3 benachbarten Lk.-Regionen .

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Lymphomen (follikuläre und Mantelzell-Lymphome), mit primärer Behandlungsindikation ohne Möglichkeit der kurativen Strahlentherapie, wird zunehmend der Einsatz des moAK Rituximab (CD20-Antikörper) in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie (CHOP; MCP; FCM; B) geprüft. Patienten kann außerdem die Teilnahme an einer Therapiestudie mit autologer SZT angeboten werden. Die zusätzliche Gabe des moAK Rituximab zum CHOP- Protokoll führt ähnlich wie die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer SZT zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, bislang aber nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Je nach Alter der Patient stehen unterschiedliche Rezidivprotokolle von der allogenen Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung bis hin zur Gabe von Gemcitabin/ Oxaliplatin zur Verfügung. im Rahmen einer Rezidivstudie hat sich die Kombination FCM + Rituximab gegenüber dem FCM-Schema ebenfalls als Überlegen erwiesen. Geprüft wird derzeit BR vs. FR. Die Gabe radioaktiv markierter Antikörper, wie z.B. 90Y-Zevalin, stellt eine innovative und sehr wirksame Therapieoption (hohe PR- + CR-Rate, dauerhafte Remissionen) bei rezidivierten sowie Chemotherapie- und Rituximab-refraktären Lymphomen dar. Purinanaloga (Fludarabin und

Cladribin) werden zunehmend entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Cyclophosphamid u./o. Mitoxantron und in Studien auch in Kombination mit dem mAK Rituximab eingesetzt. Trotz hoher Remissionsraten konnten die Nukleosidanaloga in der Primärtherapie keine Verlängerung der Überlebenswahrscheinlichkeit erzielen, in der Rezidivtherapie wurde hingegen mit FCM+R eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht. Bendamustin alleine oder in Kombination mit einem Purinanalogen mit oder ohne Rituximab wird ebenfalls geprüft.

I-4-Rituximab: (2)

I-4-1-Historischer Überblick:

Immunglobuline (Antikörper) sind Proteine, die von Plasmazellen (aktivierte und ausdifferenzierte B-lymphozyten) produziert werden. Antikörper der Klasse IgG haben zwei schwere und zwei leichte Ketten, wobei jede eine variable Region an einem Ende besitzt. Drei sogenannte „ hypervariable “ Regionen innerhalb jeder variablen Region, die eine große Vielfalt in der Aminosäuresequenz zeigen sind für die spezifischen Antigenbindungen eines jeden Antikörpers verantwortlich.

Die Herstellung monoklonaler Antikörper erfolgt durch die Fusion einer immortalisierten Plasmazelle mit einer normalen Antikörper-produzierenden Zelle eines immunisierten Spenders (typischerweise einer Maus).(3) Die auf diese Weise hergestellten Hybridomzellen waschen in Gewebe Kulturen und sind eine homogene Quelle von Antikörpern gleicher Klasse und gleicher Antigenspezifität.

Köhler und Milstein entwickelten diese Technik 1975 und bekamen dafür später den Nobelpreis.

Monoklonale Antikörper können eingesetzt werden, um das Immunsystem des Patienten gegen Antigene, die auf Zielzellen (z.B. Krebszellen) experimentiert werden, zu stimulieren.

Sie können z.B. zusammen mit der komplementvermittelten Zytolyse und der Antikörperabhängigen Zellulären Zytotoxizität (ADCC) solche Zielzellen eliminieren.(4)

Zur Verstärkung des Zytotoxischen Effektes können monoklonale Antikörper zusätzlich mit Radionukliden oder Toxinen wie Ricin, Abrin oder Diphtherietoxin konjugiert werden.(5-6)

Gegenwärtig sind sowohl unkonjugierte als auch konjugierte Antikörper Gegenstand intensiver Forschung und in Entwicklung. Unkonjugierte, chimäre Antikörper vermitteln eine wirkungsvolle Zytotoxische Aktivität ohne an Medikamente, Toxine oder Radionuklide gekoppelt zu sein.

Dieser Ansatz sollte daher besonders vorteilhaft bei der Therapie von solchen Patienten sein, die eine eingeschränkte Knochenmarkfunktion oder eine signifikante Knochenmark Infiltration durch das Lymphom haben. Auf Grund der Heterogenität von NHL sind sicherlich beide Ansätze sinnvoll.

I-4-2-Anwendung monoklonaler Antikörper in der Krebstherapie:

Erstes Interesse am Gebrauch von Antikörpern in der Krebstherapie gab es schon vor fast 100 Jahren, als der Immunologe Paul Ehrlich Antikörper als „ magische Kugeln“ zur Übermittlung destruktiver Nutzlast auf die Zielzellen vorschlug.(6) Durch die Entdeckung der Technologie zur Herstellung monoklonaler Antikörper von Köhler und Milstein, schien der Erfolg bei der

Verwendung von Antikörper für die Krebstherapie unmittelbar bevor zu stehen. Tatsächlich konnte auch in frühen Studien in einigen Fällen ein eindrucksvolles Ansprechen bei einigen Patienten beobachtet werden.(7)

Allerdings zeigten sich viele Schwierigkeiten in der effektiven Therapie mit monoklonalen Antikörpern . Kürzlich könnten Antigene identifiziert werden, die sinnvolle Zielstrukturen für eine Anti B-Zell-NHL exprimiert wird.

Ergänzend dazu wurden Methoden zur Herstellung von Antikörpern entwickelt, die Abwehrreaktionen des menschlichen Immunsystems auf humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) vermeiden oder reduzieren.

Verbreite Schwierigkeiten bei der Krebstherapie mit monoklonalen Antikörpern in frühen klinischen Studien.(5-8-9)

- Kreuzreaktivität von Antitumor-Antikörpern mit normalen Gewebe.
- Modulation, Streuung oder Internalisierung von Oberflächen-Antigenen nach Antikörperbindung.
- Immunantwort des Körpers gegen die Antikörpertherapie.
- Fehlen eines wirkungsvollen zytotoxischen Effektes.

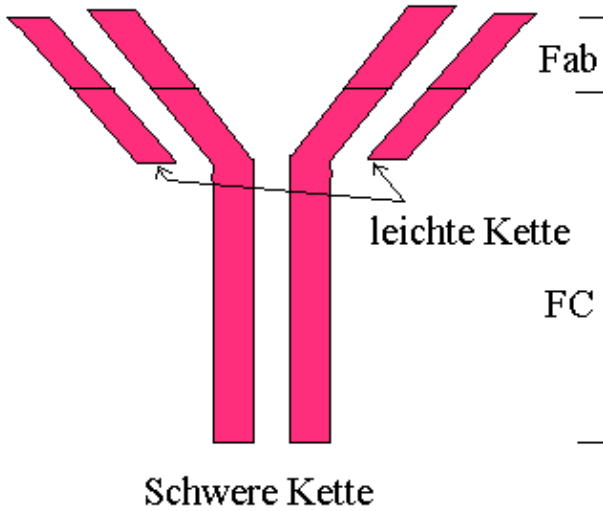
I-4-3-Antikörper Struktur und Design:

Rituximab, Forschungsname IDEC- C_2B_2 , ist ein gentechnisch hergestellter, chimärer, monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das CD_{20} -Antigen auf gesunden humanen prä-B- und B-Zellen und malignen B Zellen der NHL bindet.

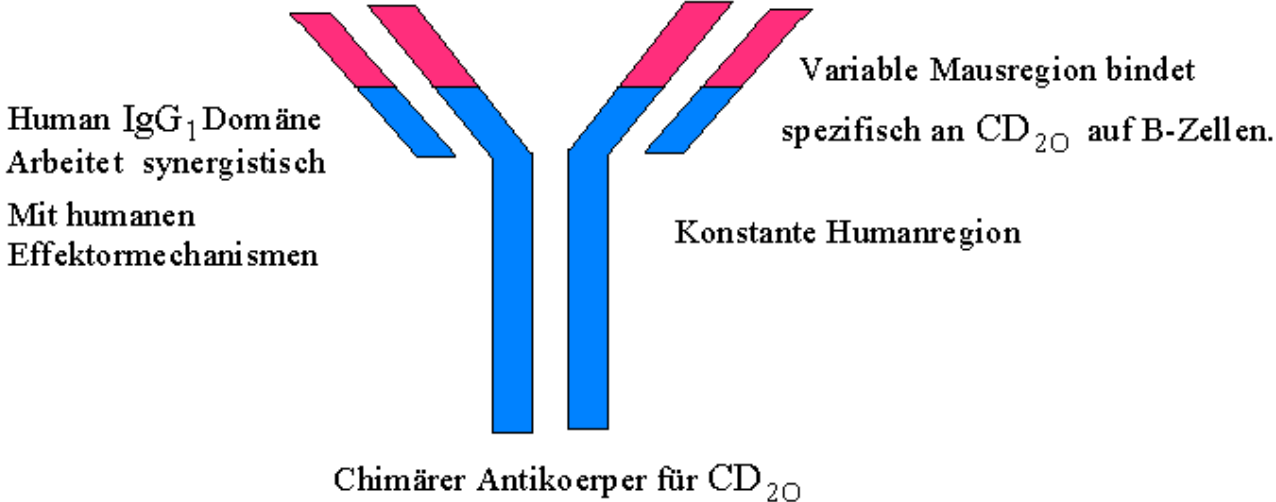
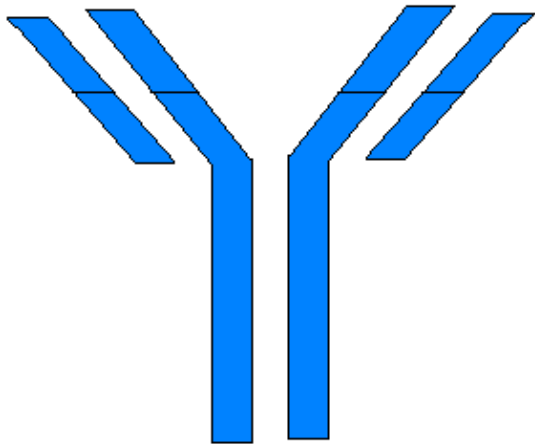
- Rituximab ist ein gentechnisch hergestelltes IgG_1 Kappa Immunglobulin, das aus den variablen Regionen (Fab) eines murinen Anti- CD_{20} monoklonalen Antikörpers und der konstanten Region des humanen IgG_1 und K (Fc) hergestellt wurde.

Abbildung(1): Design von Rituximab, einem gentechnisch hergestellten, monoklonalen Anti-CD₂₀ Antikörper.(10)

Monoklonaler-Mausantikörper gegen CD₂₀



Humanes IgG₁



-
-
-
-
-
-
-

- Rituximab ist ein glykosyliertes Protein mit 1328 Aminosäuren (nach DNA-Analyse) und einem Molekulargewicht von Ca144KD.

Es hat eine hohe Bindungsaffinität an das CD₂₀ Antigen von 5.2 bis 11.0nM.

- Der Antikörper “Rituximab” wird von Chinesischen –Hamster- Ovarialzellen (CHO) in einer Zell-Suspensions-Kultur mit einem Nährmedium produziert, das 100Mg lml des Antibiotikums Gentamycin enthält. Das Antibiotikum ist jedoch im Endprodukt nicht mehr nachweisbar.
- Der Antikörper wird dann nach einer spezifischen Virus-Inaktivierung und verschiedenen Säuberungsschritten aufbereitet.

Rituximab wird als sterile, klare, farblose, konzentrierte Flüssigkeit ohne Konservierungsmittel zur IV Infusion bereit gestellt. Eine Verdünnung ist entweder mit 0.9% iger Kochsalzlösung oder 5% iger Glukoselösung möglich.

I-4-4-Das CD₂₀ -Antigen als Ziel einer Immuntherapie:

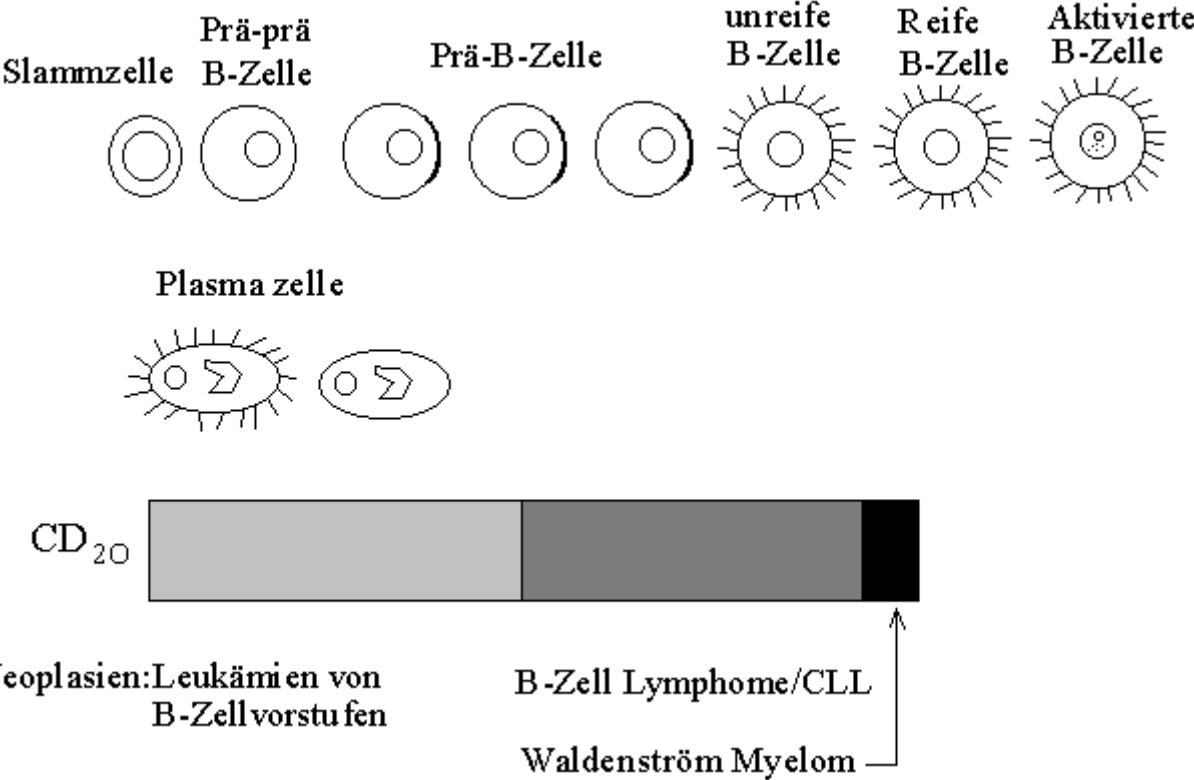
CD₂₀ ist ein membranständiges Protein, das in B-Zelle Vorläufern und ausgereiften B-Zellen exprimiert wird.(11) Es wird nicht auf Stammzellen oder prä -prä -B-Zellen gefunden und geht verloren, wenn normale B-Zellen zu Antikörper produzierenden Plasmazellen ausdifferenzieren.

Laufende Studien deuten darauf hin, dass CD₂₀ eine Komponente eines Signalübermittlungskomplexes ist, der bei der Regulation des B-Zell-Wachstums nach deren Aktivierung eine Rolle spielt und möglicherweise als Kalziumkanal funktioniert.(12)

CD₂₀ wird nur auf lymphoiden Zellen in Thymus, in der Weißen Pulpa, der Milz und der Mehrzahl von B-Zellen in peripheren Blut und Lymphknoten exprimiert. Es wird bei mehr als 95% der B-Zell-NHL exprimiert.

In-vitro- Studien und Untersuchungen an Primaten deuten darauf hin, dass das CD₂₀ -Antigen ein ideales Ziel für die Immuntherapie mit unkonjugierten Antikörpern ist. Insbesondere wird es nach Bindung an den Antikörper nicht moduliert, streut nicht und wird nicht internalisiert. Außerdem zirkuliert CD₂₀ nicht in Plasma, so dass kein freies Antigen um die Antikörperbindung konkurriert.

Abbildung(2): CD20-Dichte auf der B-Zell-Oberfläche in Abhängigkeit vom Reifestadium (11)



Zunahme der Dichte von weiß nach schwarz.

Antikörper, die gegen CD_{20} gerichtet sind, führen zu einer massiven Reduktion von B-Zellen.(10)

Rituximab hat keine Wirkung auf hämatopoëtische Stammzellen oder Progenitorzellen der Entwicklungsreihe, da diese kein CD_{20} -Antigen exprimieren.

Somit kann das CD_{20} -Antigen als Zielstruktur einer Immuntherapie ausgewählt werden, da neue CD_{20}^+ -Zellen von der B-Zelle-Progenitor-Population regenerieren.

I-4-5-Wirkungsmechanismus:

Rituximab scheint mehrere Wirkungsmechanismen zu haben. Einige werden vermutlich durch den Immun-Effektor-Mechanismus des Wirtes vermittelt, und andere scheinen unabhängig vom Wirt zu sein. Untersuchungen mit der Methode der Durchflusszytometrie zeigen, dass Rituximab an die C1q-Komponente des Komplementes bindet und somit die komplementabhängige Zytotoxizität CDC vermitteln kann.(13) Weiterhin bindet Rituximab stark an Fc-Rezeptoren humaner Effektorzellen wie Makrophagen und NK-Zellen und kann mit der humanen Fc-Region mittels der ADCC eine Zellyse einleiten. In-vitro zeigen, dass Rituximab außerdem die Apoptose (programmierter Zelltod) induziert und die Proliferation von Lymphomzelllinien hemmt (14-15).

Schließlich wurde in-vitro- Untersuchungen gezeigt, dass Rituximab medikamentenresistente, humane B-Zell-Lymphomlinien für den zytotoxischen Effekt auf bestimmte Chemotherapeutika sensibilisiert.(14-16) Diese verschiedenen Wirkmechanismen sind offensichtlich unabhängig vom Zellzyklus.

I-4-6-Sicherheit und Verträglichkeit:

I-4-6-1-Übersicht:

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Rituximab wurde bei 355 Patienten in sieben Studien ausgewertet. Die nachfolgende Information beruht auf den Daten von 315 Patienten mit NHL, die Rituximab als Monotherapie erhielten.

Die Nebenwirkungen bei den meisten dieser Patienten waren leicht und reversibel. Die Mehrheit der Nebenwirkungen waren infusionsbedingt, traten hauptsächlich bei der ersten Infusionsgabe auf und hier innerhalb der ersten zwei Stunden. Von den 166 Patienten, die Rituximab als Monotherapie in der Zulassungsstudie erhielten, beendeten 97% den vollen Therapiezyklus. Auf

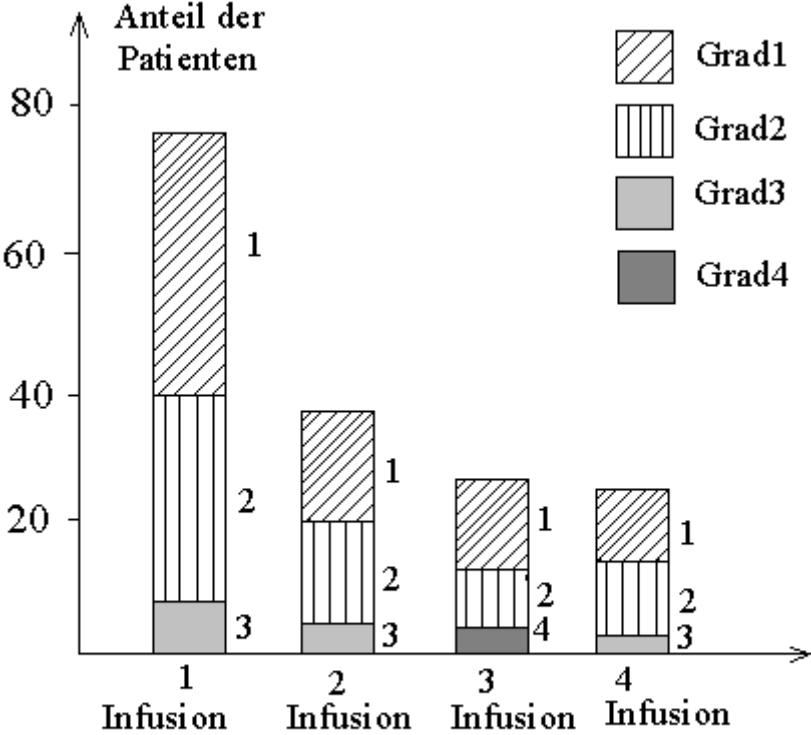
Grund seiner spezifischen Wirkungsweise supprimiert Rituximab nicht das Knochenmark..

Signifikante hämatologische Abweichungen sind ungewöhnlich und das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich von demjenigen der Chemotherapie und Bestrahlung. Nebenwirkungen und Laborauffälligkeiten bei Patienten, die Rituximab als Monotherapie erhielten, werden nachfolgend aufgeführt. Richtlinien zum Gebrauch von Rituximab werden unter den Hinweisen für die klinische Anwendung beschrieben.

I-4-6-2- Infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse:

Die meisten Nebenwirkungen bestanden aus einem infusionsbedingten Symptomenkomplex wie Fieber und Schüttelfrost/Rigor. Andere häufige, infusionsbedingte Symptome waren Übelkeit, Urtikaria/Ausschlag, Müdigkeit, Kopfschmerz, Juckreiz, Bronchospasmus/Dyspnoe, Zungen- oder Rachenschwellung (Angioödem), Rhinitis, Erbrechen, Vorübergehende Hypotension, Rötung und Schmerzen an den befallenen Körperregionen. Diese Symptome traten bevorzugt während der ersten Infusionsgabe auf und dabei meist innerhalb der ersten Zweistunden. Gewöhnlich waren diese Nebenwirkungen geringfügig und reversibel und leicht mit Paracetamol, Diphenhydramin sowie Verlangsamung oder kurzer Unterbrechung der Rituximab- Infusion zu beherrschen, sie führten in keinem Fall zu einem Therapieabbruch. Die Häufigkeit infusionsbedingter Ereignisse nahm mit den folgenden Infusionen (Zwei bis Vier) deutlich ab, siehe Abb.(3).

Abbildung(3): Nebenwirkungen und deren Schweregrad in Abhängigkeit vom Infusionszyklus



I-4-6-3-Andere Nebenwirkungen:

Eine kleine Anzahl von Patienten zeigte schwerwiegendere infusionsbedingte Symptome wie Hypotension und Bronchospasmus. Diese Symptome waren allerdings gut durch kurzzeitige Unterbrechung der Rituximab Infusion beherrschbar, in einigen Fällen wurden i.v. Kristalloide gegeben. Nur 2% der Patienten benötigten Bronchodilatoren. Ein einzelner Bericht von Bronchiolitis obliterans wurde dokumentiert. Eine vollständige Liste der häufigsten Nebenwirkungen während Behandlung mit Rituximab findet sich in Tab (3).

Tabelle (3): Die häufigsten Nebenwirkungen, über die während der Behandlung mit Mabthera berichtet wurde (n=315).

Ereignis	Patienten %	Häufigkeitsgrad III/IV
Summe der Nebenwirkungen	87%	10%
Allgemeinsymptome	49%	
Fieber	49%	0%
Schüttelfrost	32%	2%
Kopfschmerz	14%	1%
Schwäche	16%	<1%
Kopfschmerz	14%	1%
Halsschmerz	6%	0%
Bauchschmerz	6%	1%
Herz-Kreislaufsystem		
Hypotension	10%	1%
Verdauungssystem		
Übelkeit	18%	<1%
Erbrechen	7%	<1%
Blutbildendes und lymphatisches System		
Leukopenie	11%	1%
Thrombozytopenie	8%	1%
Neutropenie	7%	2%
Stoffwechselstörung		
Angioödem	13%	<1%
Muskel- und Skelettsystem		
Myalgie	7%	0%
Nervensystem		
Schwindel	7%	0%
Atmungssystem		
Bronchospasmus	8%	1%
Rhinitis	8%	<1%
Haut und Anhangsgebilde		
Juckreiz	10%	<1%
Ausschlag	10%	<1%
Urtikaria	8%	1%

I-4-6-4- Schwere Nebenwirkungen:

Ereignisse der Schweregrade 3 und 4 wurden bei 10% der Patienten beobachtet und waren meist infusionsbedingt oder hämatologischer Art.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen des Schweregrades 3 oder 4 unterschied sich nicht bei der Altersgruppe über oder unter 60 Jahren. Eine Wiederbehandlung scheint die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen nicht zu erhöhen.

Schweregrad 3 und 4 Ereignisse wurden Gleichhäufig während des ersten und zweiten Behandlungszyklus gesehen.

Während aller Rituximab Studien schieden vorzeitig acht Patienten (2.5%) wegen Nebenwirkungen aus, einschließlich eines Patienten mit Thrombozytopenie und möglicher hämolytischer Anämie, eines Patienten mit Arrhythmie, eines weiteren mit makulopapulärer Rötung und Myokardinfarkt und vier Patienten mit infusionsbedingten Ereignissen. In der Zulassungsstudie n=166 erhielten 97% der Patienten planmäßig alle vier Infusionen.

I-4-6-5-Laborveränderungen:

Die Rituximab-Monotherapie wurde nicht mit einer klinisch signifikanten, hepatischen oder renalen Toxizität in Verbindung gebracht, obwohl ein leichter, vorübergehender Anstieg der Leberwerte auftrat.

Hämatologische Veränderungen treten bei einer Minderheit der Patienten auf und sind gewöhnlich leicht und reversibel.

Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie und Neutropenie traten jeweils in $\leq 2\%$ der Patienten auf, und schwere Anämie bei 1% der Patienten. Eine transiente aplastische Anämie (reine Aplasie der roten Zellen) wurde nur in einem einzigen Fall beobachtet. Über hämolytische Anämien wurden ebenfalls nur selten nach Rituximab Gabe berichtet.

I-4-6-6-Immunreaktionen der Patienten:

In früheren klinischen Studien wurden sowohl humane Antimaus-Antikörper (HAMA) als auch humane antichimäre Antikörper (HACA) untersucht. Bei keinem der 67 untersuchten Patienten wurden HAMA-Antikörper gefunden. Von 323 Patienten in sieben Studien entwickelten nur drei ($<1\%$) eine messbare HACA-Immunantwort.

I-4-6-7-Serumkonzentrationen der Immunglobuline:

14% der Patienten hatten reduzierte Serum IgG- und/oder IgM-Level. Die beobachtete Anzahl der Infektionen war nicht größer, als bei einer vergleichbaren Patientenpopulation zu beobachten wäre.

I-4-6-8-Infektionen:

Obwohl Rituximab die B-Zell-Depletion induziert und mit reduzierten Serum-Immunglobulin-Spiegeln assoziiert sein kann, war die Inzidenz an Infektionen nicht Größer, als in dieser Patientengruppe prinzipiell zu erwarten gewesen wäre.

Schwere oder opportunistische Infektionen wurden sogar seltener beobachtet als mit konventioneller Chemotherapie während der Therapie und bis zu einem Jahr nach der Therapie entwickelten 17% bzw. 16% der Patienten Infektionen. Diese waren üblicherweise nicht opportunistisch und mild (ZB.Harnwegsinfekte, Bronchitis, Sinusitis, Mittelohrentzündung und Pharyngitis). Während der Behandlung (in der ersten 30 Tagen) wurden bei 50 Patienten 68 Infektionsereignisse beobachtet. Von diesen waren sechs (9%) vom WHO Grad 3 und keine vom WHO Grad 4 und keine der 3 Grad-Infektionen war mit einer Neutropenie assoziiert.

I-4-7-Hinweise zum klinischen Gebrauch:

I-4-7-1-Indikationen und Anwendungen:

Rituximab ist zugelassen für Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III.IV, die Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen Therapie einem zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

I-4-7-2-Kontraindikationen:

Rituximab ist bei Patienten mit bekannter Allergie auf Mäuse Proteine oder andere Inhaltsstoffe dieses Produktes kontraindiziert

I-4-7-3-Warmhinweise:

Vorübergehende Hypotension und Bronchospasmen traten in Zusammenhang mit der Rituximab Infusion auf. Diese Symptome sind gewöhnlich nach zeitweiser Unterbrechung der Rituximab-Infusion und Gabe von Paracetamol, Diphenhydramin (und bei Bedarf Kristalloide und Bronchdilatoren) reversibel. Die Infusion kann normalerweise nach Abklingen der Symptome fortgesetzt werden. Da eine vorübergehende Hypotonie während der Rituximab-Infusion auftreten kann, sollte erwogen werden, antihypertensive Medikamente 12 Stunden vor der Rituximab-Gabe abzusetzen. Eine kleine Anzahl von Patienten mit einer kardialen Erkrankung in der Vorgeschichte (z.B. Angina pectoris, kardialen Arrhythmien oder kongestiver Herzerkrankung) hatte ein Wiederauftreten dieser Symptome unter einer Rituximab Infusion. Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

Anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktionen können prinzipiell bei der intravenösen Gabe von Patienten auftreten. Medikamente zur Behandlung der allergischen Reaktion (z.B. Adrenalin, Antihistaminika und Kortikosteroide)

sollten sofort verfügbar sein. Patienten sollten, insbesondere während der ersten Infusion, ständig überwacht werden.

I-4-8-Vorsichtsmaßnahmen:

I-4-8-1-Hämatologische Effekte:

Bei einer Behandlung von Patienten mit einer absoluten Granulozyten Zahl (AGC) von $< 1500 \text{mm}^2$ und/oder Thrombozytenzahlen $< 75.000 / \text{mm}^3$ sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, da kaum klinische Erfahrungen bei solchen Patienten vorliegen.

I-4-8-2- Laborüberwachung:

Blutbild (CBC) und Thrombozyten sollten in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Rituximab überprüft werden.

I-4-8-3-Arzneimittel Laborinteraktionen

Es gibt keine bekannten Arzneimittel Interaktionen mit Rituximab. Bei Patienten mit HAMA oder HACA-Titern könnten allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wenn sie mit anderen monoklonalen Antikörpern zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken behandelt werden.

I-4-8-4-Karzinogenese, Mutagenese, Beeinträchtigung der Fertilität:

Es wurden keine Langzeittierstudien zum karzinogenen oder mutagenen Potential von Rituximab durchgeführt und auch nicht die Auswirkung auf die Fertilität von Männern und Frauen bestimmt. Frauen in gebärfähigen Alter sollten daher wirksame kontrazeptive Maßnahmen während der Rituximab-Therapie und 12 Monate danach ergreifen.

I-4-8-5-Schwangerschaft:

Tierreproduktionsstudien wurden mit Rituximab nicht durchgeführt. Es ist daher bisher nicht bekannt, ob Rituximab eine Keimschädigende Wirkung bei Anwendung während der Schwangerschaft hat, ob es die Möglichkeit zur Reproduktion beeinträchtigt. Da bekanntermaßen IgG die Plazentaschranke passieren kann, sollte Rituximab nicht bei Schwangeren angewendet werden. Frauen in gebärfähigen Alter sollten während und bis 12 Monate nach der Therapie mit Rituximab, kontrazeptive Methoden anwenden.

I-4-8-6-Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Rituximab in die Muttermilch übertritt. Da viele Medikamente mit der Muttermilch ausgeschieden werden, sollte Rituximab nicht während der Stillzeit gegeben werden.

I-4-8-7-Anwendung bei Kindern:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituximab bei Kindern ist bisher noch nicht überprüft.

I-4-9-Überdosierung:

Es liegt bisher noch keine Erfahrung einer Überdosierung in klinischen Studien vor. Einzelne Dosierungen höher als $500\text{mg}/\text{m}^2$ wurden nicht gestielt.

I-4-10-Dosierung und Verabreichung:

- Die empfohlene Dosierung beträgt $375\text{mg}/\text{M}^2$, die als langsame i.v. Infusion einmal wöchentlich für vier Wochen gegeben wird.
- Eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin wird vor der Rituximab Infusion empfohlen, um Fieber oder Schüttelfrost vor zu beugen.
- Erste Infusion: Die Infusion sollte mit $50\text{mg}/\text{h}$ begonnen werden, Infusionsrate in Schritten von $50\text{ mg}/\text{h}$ alle 30 Minuten bis zu einem Maximum von $400\text{mg}/\text{h}$ steigern.
- Nachfolgende Infusionen: $100\text{mg}/\text{h}$, Infusionsrate alle 30 Minuten um $100\text{mg}/\text{h}$ bis zu einem Maximum von $400\text{mg}/\text{h}$ steigern.
- Bei Patienten mit schweren Infusions-assoziierten Nebenwirkungen auf die Infusion (z.B. Überempfindlichkeitsreaktionen) sollte diese gestoppt oder verlangsamt werden.
- Wenn sich die Symptome des Patienten verbessern, kann die Infusion mit der halben Ausgangsgeschwindigkeit fortgesetzt werden und je nach Verträglichkeit gesteigert werden.

I-4-11-Stabilität und Kompatibilität von Rituximab:

Nach dem Auflösen ist die Aufbewahrung der Rituximab-Infusionslösung bei 2°C bis 8°C für 24 Stunden und bei Raumtemperatur für weitere 12 Stunden möglich. Rituximab Ampullen sollten vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt werden. Es wurden bisher keine Unverträglichkeiten zwischen Rituximab und Polyvinylchlorid und Polyethylen Behältern beobachtet.

I-4-12-Darreichungsform:

Rituximab wird steril, ohne Konservierungsstoffe in 100mg (10ml) oder 500mg (50ml) Ampullen in einer Konzentration von $10\text{mg}/\text{ml}$ angeboten.

I-4-13-Verpackungseinheit:

Einzelpackung: 500mg *Mabthera*^R in 50 ml (N1)

Doppelpackung: $2 \times 100\text{mg}$ *Mabthera*^R in jeweils 10ml (N1).

I-5- ^{177}Lu -DOTA-Rituximab - Ein neues Radioimmunotherapeutikum

für die Therapie maligner Lymphome: (17)

I-5-1-Überblick :

Vor einem Jahr wurde in den Schlaglichtern die *targeted therapy* beschrieben, bei welcher das zellschädigende Agens gezielt gegen Tumorzellen eingesetzt wird. Eine Weiterentwicklung dieser Behandlungen stellt die Radioimmuntherapie dar. Dabei wird Radioaktivität mittels eines markierten Antikörpers gegen die Tumorzellen direkt in den Tumor transportiert. Durch den Cross-fire-Effekt der Strahlung können auch Tumorzellen behandelt werden, welche sich dem Antikörper entziehen. Dies kommt vor, wenn vereinzelte Tumorzellen Antigen-negativ sind oder wenn bei schlechter Vaskularisation des Tumors die Antikörper die Epitope nicht erreichen können. Mit Erfolg wird diese Behandlungsmethode vor allem bei Lymphomen und vereinzelt bei Leukämien angewendet. Dabei werden mehrheitlich Yttrium-90- und Iod-131-markierte Antikörper eingesetzt.(18-19-20-21)

Die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab, einem chimären Anti- CD20-Antikörper, ist zur Behandlung von Lymphom-Rezidiven weit verbreitet. Der murine Vorgänger des Rituximab ist der monoklonale Antikörper Ibritumomab. Eine randomisierte Studie zeigte, dass mit ⁹⁰Y-markiertem Ibritumomab eine höhere Overall-response- Rate erzielt werden kann als mit Rituximab alleine.(20)

Die Kosten dieser Therapie sind jedoch sehr hoch. Außerdem scheinen die Strahlungseigenschaften des ⁹⁰Y («harter» Strahler, relativ große Reichweite) für die Behandlung von Lymphomen nicht ideal, da diese häufig klein sind oder diffus infiltrierend wachsen.

I-5-2- ¹⁷⁷Lu-DOTA-Rituximab:

Das Universitätsinstitut für Nuklearmedizin des Kantonsspitals Basel hat in Zusammenarbeit mit den Onkologischen Abteilungen der Kantonsspitäler Liestal und Basel (PD Dr. A. Lohri; Prof. R. Herrmann) eine Phase-I/II-Studie mit Lutetium-177 markiertem Rituximab initiiert. Der Antikörper wird in der Abteilung für Radiochemie mit DOTA-Chelatoren modifiziert und mit Lutetium-177 markiert. ¹⁷⁷Lu ist ein «weicher» β -Strahler mit einer sehr kurzen Reichweite (ca. 1 mm) im Gewebe. Ausserdem weist ¹⁷⁷Lu eine kleine gamma-Komponente auf, welche es ermöglicht, die Anreicherung am Tumor szintigraphisch zu dokumentieren und dosimetrische Berechnungen durchzuführen.

Die gamma-Komponente ist im Gegensatz zu ¹³¹I gering. Für das Personal und die Angehörigen der Patienten entsteht deshalb nur eine unbedeutende Strahlenbelastung. Die bei allen Patienten durchgeführten Strahlenschutzmessungen zeigen, dass für die Therapie aus Strahlenschutzgründen nur eine kurze Hospitalisation nötig ist, was im Sinne der Lebensqualität der Patienten wünschenswert ist. Durch den chimären (Maus/Mensch) Ursprung des Rituximabs bilden die Patienten keine «*human*

anti mouse antibodies» (HAMA), wodurch eine repetitive Therapie ermöglicht wird.

I-5-3-Therapieablauf:

Initial erhalten die Patienten zweimalig, im Abstand von einer Woche, «kaltes», d.h. nicht radioaktiv markiertes Rituximab (250 mg/m² K₀). Es wurde gezeigt, dass sich dadurch die Bioverteilung des markierten Antikörpers verbessern lässt.(22)

Dies führt zu einem besseren Tumor- zu Nicht-Tumor-Verhältnis. Der Grund dafür liegt an der Blockierung der Bindungsstellen auf den zirkulierenden Lymphozyten durch Rituximab. Die Applikation des Radioimmuntherapeutikums erfolgt anschließend an die zweite Rituximab-Gabe als langsame Bonusinjektion.

Regelmäßige szintigraphische Verteilungskontrollen können bis mehr als 2 Wochen nach Injektion durchgeführt werden. Bislang konnten 10 Patienten mit einem Rezidiv eines CD20-positiven Lymphoms behandelt werden. Alle Patienten waren ausgedehnt vorbehandelt. Die Verträglichkeit der Therapie war sehr gut. Wir fanden die erwartete leichte Hämatotoxizität, jedoch keine weiteren relevanten Nebenwirkungen. Die Dosisescalations-Studie ist immer noch im Gang. In den bis jetzt getesteten, eher tiefen Dosen fanden wir bei zwei Patienten komplette Remissionen, einmal eine partielle Remission und bei fünf Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung. Zwei Patienten waren trotz der Therapie progredient (23) Nebst den üblichen Staging-Untersuchungen wurden alle Patienten vor und nach der Therapie mittels einer [18F]- FDG-PET untersucht

I-5-4-Zukunft

Die klinische Aktivität von ¹⁷⁷Lu-DOTA-Rituximab scheint, bereits in den bis jetzt getesteten, niedrigen Dosen vielversprechend. Die Dosisescalation wird fortgesetzt. Durch die lange Zirkulationszeit der Antikörper im Blut entsteht verhältnismäßig eine relativ hohe Dosis für das Knochenmark und den ganzen Körper, obwohl es sich um eine «targeted therapy» handelt. Um dieses Problem zu umgehen, wäre ein so genanntes Pre-targeting denkbar. Beim Pre-targeting wird der Antikörper gegen die Tumorzellen «kalt», injiziert. Er besitzt aber zusätzlich eine Andock-Stelle (z.B. Avidin) für ein weiteres Molekül (z.B. Biotin). In einer zweiten Phase, nachdem dem Antikörper eine ausreichend lange Zirkulationszeit gewährt wurde, wird dann das zweite Molekül, welches radioaktiv ist, injiziert. Wenn das zweite Molekül eine deutlich schnellere Pharmakokinetik aufweist als der Antikörper, kann somit rasch eine spezifische Bindung an den Tumor erreicht werden. Somit kann die Strahlendosis für die gesunden Organe deutlich reduziert werden, und gleichzeitig resultiert ein noch besseres Tumor- zu Nicht-Tumor-Verhältnis.

Die Arbeit über ¹⁷⁷Lu-DOTA-Rituximab wurde am diesjährigen Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin mit dem Marie-Curie-Award für den besten wissenschaftlichen Beitrag ausgezeichnet.

I-6- Mabthera Infusionsplan:

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Apotheke

Mabthera Infusionsplan

Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit nach Fachinfo
-die grau markierten Felder sind variabel-

Name: _____ Station: _____

Mabthera (R) (Rituximab) 700 mg 70 ml

Trägervolumen 500 ml

Erste Infusion Gesamtvolumen 570 ml 1,2 mg/ml

Uhrzeit Std. Min. Infusionsgeschwindigkeit infundiert

_____	0	0				Start
_____	0	30	41 ml/Std.	50 mg/Std.	25 mg	
_____	1	0	81 ml/Std.	100 mg/Std.	75 mg	
_____	1	30	122 ml/Std.	150 mg/Std.	150 mg	
_____	2	0	163 ml/Std.	200 mg/Std.	250 mg	
_____	2	30	204 ml/Std.	250 mg/Std.	375 mg	
_____	3	0	244 ml/Std.	300 mg/Std.	525 mg	
_____	3	30	285 ml/Std.	350 mg/Std.	700 mg	
_____	3	30	326 ml/Std.	400 mg/Std.	700 mg	Ende
_____						Ende
_____						Ende
_____						Ende
_____						Ende

Weitere Infusionen

_____	0	0				Start
_____	0	30	81 ml/Std.	100 mg/Std.	50 mg	
_____	1	0	163 ml/Std.	200 mg/Std.	150 mg	
_____	1	30	244 ml/Std.	300 mg/Std.	300 mg	
_____	2	0	326 ml/Std.	400 mg/Std.	500 mg	
_____	2	30	326 ml/Std.	400 mg/Std.	700 mg	
_____	2	30	326 ml/Std.	400 mg/Std.	700 mg	Ende
_____						Ende
_____						Ende

II-Material und Methoden:

II-1-Chemotherapiekombinationen:

Die Patienten erhielten Rituximab im Kontext folgender Kombinationen:

- Rituximab + Bendamustin
- Rituximab + Cladribin + Mitoxantron
- Rituximab + CHOP
- Rituximab + Oxaliplatin + Gemcitabin + Bendamustin

II-2-Patientenzahl und Zeitplan:

Patientenzahl : 80 Patienten
Beobachtung bis zum Progression oder zum Tod

II-3-Diagnostik in der Beobachtungsphase:

Eine Verlaufskontrolle erfolgte mindestens alle 3 Monate, um den Zeitpunkt eines Rezidivs oder der Progression der Krankheit dokumentieren zu können. Die Untersuchungen umfassten jeweils eine Körperliche Untersuchung, Abdomensonografie, Röntgenuntersuchung des Thorax, CT Thorax, und CT Abdomen falls erforderlich. Bei Patienten mit initialem Knochenmarkbefall wurde in halbjährlichen Abständen eine Punktion zur Remissionskontrolle durchgeführt.

II-4-Evaluation der therapeutischen Effektivität:

Das Ansprechen des Non-Hodgkin-Lymphoms wurde nach WHO-Kriterien beurteilt.(24)

Komplette Remission(CR):

Komplette Rückbildung aller objektivierbaren Krankheitsbefunde einschließlich einer Knochenmarkinfiltration zum Zeitpunkt des Restagings mit fülliger Rückbildung vorbestehender Lymphknotenschwellungen und vorbestehender Hepato- und/oder Splenomegalie für mindestens 4 Wochen. Die komplette Rückbildung einer vorbestehender Lymphominfiltration des Knochenmarks muss histologisch verifiziert werden. Normalisierung des Blutbildes mit
Granulozyten>1500/ _l,Thrombozyten>100.000/ _l;Hämoglobin>11g/dl.

Partielle Remission (PR):

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

Minimal Response(MR):

Rückbildung aller objektivierbaren Krankheitsbefunde um weniger als 50%.

Stable Disease (SD):

Keine Rückbildung der objektivierbaren Krankheitsbefunde (Patienten die keine Remission erreicht haben und die Bedingungen für Progression nicht erfüllen). Neue Tumormanifestationen bei Rückbildung vorhandener Tumor Parameter (mixed Response) wird als Progression gewertet.

Progression(PD):

Zunahme eines oder mehreren Tumorparameter mindestens 25% oder Auftreten neuer Tumormanifestationen. Vermehrung der Häufigkeit und schwere von Krankheitssymptomen.

II-5-Evaluation der Dauer des Therapieerfolgs:**-Progressionsfreie Überlebezeit:**

Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne vom Therapiebeginn bis zur Progredienz oder bis zum Rezidiv der Erkrankung.

Überlebenszeit:

Intervall zwischen Therapiebeginn und Tod.

II-6-Statistik:

Die Planung und Durchführung der statistischen Analyse der vorgeschlagenen Untersuchung orientiert sich an den Notes for Guidance; des Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) der Europäischen Union, veröffentlicht im Dezember 1994 (III/3630/92-EN).

III-Ergebnisse:

III-1-Überblick:

Zwischen 1999 und 2003 sind insgesamt 141 Patienten in unserer Klinik mit einer Rituximab-haltigen Therapie behandelt worden.

Zwischen 1999 und dem Ende der Beobachtungszeit im Dezember 2003 wurden viele Fälle von B-Zell – Non-Hodgkin-Lymphomen in Rahmen einer Kombination mit Chemo- oder einer Monotherapie mit Rituximab behandelt. Die meisten Patienten, welche eine Behandlung mit Rituximab während dieses Zeitraums erhielten, waren rezidiert nach oder refraktär auf eine Standardtherapie. Ein Einsatz in der Primärtherapie erfolgte selten.

Zum Vergleich dieser Fälle erfolgte eine Auswahl nach den folgenden Kriterien:

1. Refraktäre oder rezidierte Non Hodgkin Lymphome.
2. Die jeweilige Lymphomentität enthält mindestens 10 Fälle. Dies führte zum Ausschluss von Patienten, welche wegen einer chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), einer Haarzellenleukämie, eines Marginalzonenlymphoms (MCL) oder anderer Arten von B-NHL mit Rituximab behandelt wurden.
Letztendlich wurden nur die Behandlungsergebnisse von vier Lymphomentitäten (follikuläres NHL, Mantelzell-NHL, Immunozytom, diffus-großzelliges NHL) ausgewertet.
3. Rituximab wurde als Monotherapie nur selten benutzt, weshalb nur Behandlungen als Rituximab enthaltende Kombinationschemotherapie evaluiert wurden.
4. Die Beobachtungszeit erfolgte bis zum Tod, zur Progression oder aber mindestens bis 6 Monate nach Therapieende.

III-2-Behandlungsergebnisse mit Rituximab.

III-2-1-Patientendaten:

Das mittlere Alter der aller mit Rituximab therapierten Patienten lag bei 61,1 Jahren. Beim follikulären NHL fand sich ein mittleres Alter von 61,1 Jahren, beim Immunozytom von 64,5 Jahren, was dem in der Literatur beschriebenen mittleren Alter nahe liegt. Schmoll et al führen ein mittleres Erkrankungsalter von 65 Jahren für niedrigmaligne NHL der B-Zellreihe auf.(25)

Das Alter der Patienten zeigt Tabelle (4):

Lymphomentität	Alter (Spannweite)	Alter (median)[Jahre]
folikulär	44-81	61,1
Zentrozytisch	48-74	62,8
Immunozytom	43-76	64,5
Diffus-großzellig	24-76	57,4
gesamt	24-81	61,1

Die Geschlechtsverteilung der in dieser Untersuchung erfassten Patienten lag für alle Entitäten bei 59 % Männer und 41 % Frauen (männlich : weiblich = 1,4 : 1). Schmoll et al fanden eine Geschlechtsverteilung von 1,2 : 1.(25)

Die Geschlechtsverteilung war wie folgt Tabelle (5):

Lymphomentität	Männer	Frauen	Gesamt
Folikulär	26 (56.5%)	20 (43.5%)	46
Zentrozytisch	25 (65.8%)	13 (34.2%)	38
Immunozytom	12 (63.2%)	7 (36.8%)	19
Diffus-großzellig	19 (52.8%)	17 (47.2%)	36
gesamt	82 (59%)	57 (41%)	139

III-2-2-Lymphomentitäten:

Die untersuchten Patienten waren entweder refraktär auf eine Standardinduktionstherapie, oder hatten das erste, zweite oder spätere Rezidiv der folgenden Subentitäten:

- follikuläres Lymphom Grad I-II
- Immunozytom
- Mantelzelllymphom
- diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLCL) .

Das Spektrum der Erkrankungen , wegen derer die Patienten therapiert wurden, stellt sich wie folgt dar Tabelle(6):

Lymphomentität	Anzahl der Patienten
Follikuläres Lymphom Grad I, II*	46
Zentrozytisches Lymphom (Mantelzell- Lymphom)*	38
Immunozytom	19
Diffus-großzelliges Lymphom**	36

In diese Untersuchung wurden also zwei Lymphomentitäten, welche in die Gruppe der indolenten Lymphome (follikuläres Lymphom, Immunozytom), ein Lymphom mit aggressivem Verhalten und das zu den hochmalignen Lymphomen gerechnete diffus-großzellige B-NHL einbezogen.

Das Mantelzelllymphom hatte 6 / 38 (15,8 %) refraktäre Fälle, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, dass wegen des bekannt aggressiven Verlaufs primär eine intensivere Therapie verabreicht wird.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die auf die Primärtherapie refraktär waren bzw. sich im 1. oder 2. Rezidiv befanden Tabelle(7):

Lymphomentität	gesamt	Therapierefraktär	1.Rezidiv	2.Rezidiv o. mehr
Follikulär Grad I, II	46	0	28 (60,9%)	18 (39,1%)
Mantelzell	38	6 (15,8%)	23 (60,5%)	9 (23,7%)
Immunozytom	19	0	12 (63,2%)	7 (36,8%)
Diffus-großzellig	36	4 (11,1%)	26 (72,2%)	6 (16,7%)
gesamt	139	10	89	40

III-2-3-Verträglichkeit:

Insgesamt war die Verträglichkeit der Therapie mit Rituximab gut. Da obligat eine supportive Therapie erfolgte, mussten nur 2 Patienten von 141 (1,42 %) die Behandlung wegen starker allergischer Reaktionen abbrechen.

Bei allen anderen 139 Patienten konnte die Behandlung wie vorgesehen abgeschlossen werden

III-2-4-Vortherapien:

Im Rahmen der laufenden Studien der rezidierten bzw. relabierten Patienten wurden Chemotherapien nach verschiedenen Regimen verabreicht. Insgesamt wurden fünf Schemata befolgt:

1. Rituximab + CHOP (R-CHOP) kam bei folgenden Entitäten zum Einsatz, beim:
 - folliculärem NHL,
 - Mantelzelllymphom,
 - Immunozytom
2. Rituximab in Kombination mit Bendamustin wurde bei 87 von 103 Patienten mit folliculärem NHL, Mantelzelllymphom oder Immunozytom und 29 von 36 Patienten mit einem diffus großzelligen B-NHL (DLCL) verabreicht.
3. Rituximab + Cladribin / Mitoxantron kam bei folgenden Entitäten zum Einsatz, beim:
 - folliculärem NHL,
 - Mantelzelllymphom,
 - Immunozytom
4. Patienten, welche an einem Rezidiv eines bzw. einem refraktären diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom (DLCL) litten, wurden mit folgendem Schema therapiert: Rituximab + Bendamustin / Oxaliplatin / Gemcitabin (R-BOG)

Rituximab wurde bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten nicht als Monotherapie gegeben, deshalb werden diese Fälle getrennt analysiert.

Die Patienten mit follikulärem Lymphom, Mantelzell-Lymphom und Immunozytom wurden mit Rituximab in Kombination mit den folgenden Chemotherapieregimen behandelt Tabelle(8):

Therapie	Fallzahl
Rituximab + Bendamustin	87
Rituximab + CHOP	5
Rituximab + Cladribin/Mitoxantron	11

Patienten mit diffus-großzelligem B-NHL erhielten folgende Chemotherapie
Tabelle(9):

Therapie	Fallzahl
Rituximab + Bendamustin	29
Rituximab + Bendamustin/Gemcitabin/Oxaliplatin	7

Da die große Mehrzahl der ausgewerteten Patienten (116 von 139, 83,4%) eine Rezidiv / Refraktäritäts-Therapie mit Rituximab + Bendamustin erhielten, sind die erhobenen Ergebnisse für dieses Schema gut validiert. Zu Klären bleibt die Frage, ob eine Kombination eines anderen Zytostatikums mit Rituximab + Bendamustin ein Standard bei rezidierten oder refraktären B-Zell – Non-Hodgkin-Lymphomen werden kann.

III-3-Klinische Verläufe einzelner Patienten :

Im Folgenden werden charakteristische Verläufe von 35 Patienten dargestellt.

Patient 1:

Geburtsdatum: 1941. Geschlecht: Männlich.

Diagnose : Lymphoplasmozytisches Immunozytom nach Kiel-Klassifikation:
Stadium IV B

(Lymphoplasmozytisches Lymphom nach WHO-Klassifikation). ED:
07/1993.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 01/2001 bis 05/2001.

Ansprechen: PR / 8 Monate.

07/1993 wurde bei dem Patienten die Diagnose eines Non Hodgkin Lymphoms (Immunozytom) gestellt.

Zwischen 07/1995 und 10/1995 wurde er mit 4 Zyklen 2-CdA (Cladribin) therapiert, anschließend PR.

Das 1.Rezidiv wurde zwischen 02/1997 und 03/1997 mit 2 Zyklen 2-CdA + Mitoxantron behandelt, anschließend PR.

Das 2.Rezidiv wurde zwischen 09/1999 und 02/2000 mit 4 Zyklen 2-CdA + Epirubicin behandelt, anschließend PR.

Nach dem 3.Rezidiv erfolgte eine Therapie mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin von 01/2001 bis 05/2001, anschließend 8 Monate PR.

Patient 2:

Geburtsdatum: 1936. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Immunozytom Stadium IV B. ED: 06/1994.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 07/2000 bis 11/2000.

Ansprechen: CR / 30 Monate.

06/1994 wurde bei dem Patienten die Diagnose eines Non Hodgkin Lymphoms (Immunozytom) gestellt. Daraufhin erhielt er 4 Zyklen 2-CdA (Cladribin). Er war bis 05/2000 symptomlos. Das 1.Rezidiv wurde von 07/2000 bis 11/2000 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 30 Monate CR .

Patient 3:

Geburtsdatum: 1957. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Immunozytom mit IgM-Paraprotein (Morbus Waldenström). ED:
08/1993.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 10/2000 bis 03/2001.

Ansprechen: RP / 6 Monate.

Bei dem Patienten wurde 08/1993 ein Morbus Waldenström diagnostiziert, der eine Sonderform des

lymphoplasmozytischen Lymphomes darstellt und durch eine monoklonale Ig M-Paraproteinämie charakterisiert ist. Von 08/1993 bis zur Progression 01/1998 erhielt er keine Chemotherapie. 01/1998 wurde er mit einem Zyklus COP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) therapiert. Daraufhin erfolgten von 02/1998 bis 06/1998 5 Zyklen Fludarabin + Epirubicin, anschließend erhielt er Cyclophosphamid 4g/m₂ (Endoxan-Stoß) zur Stammzellmobilisation, daraufhin PR. Das 1.Rezidiv wurde mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 6 Monate PR.

Patient 4:

Geburtsdatum: 1947. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Immunozytom Stadium IV A. ED: 08/1995.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 12/2000 bis 04/2001.

Ansprechen: CR / 12 Monate.

Bei dem Patienten wurde 08/1995 ein Immunozytom diagnostiziert. Daraufhin wurde er zwischen 08/1995 und 01/1996 mit 6 Zyklen Fludarabin + Epirubicin behandelt; anschließend CR.

Das 1.Rezidiv wurde zwischen 12/2000 und 04/2001 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 12 Monate CR.

Patient 5:

Geburtsdatum: 1952. Geschlecht: Männlich.

Diagnose : Immunozytom Stadium IV A. M. Waldenström. ED: 08/1994.

Design: 6 Zyklen Rituximab + 4 Zyklen CHOP 06/2000 bis 12/2000.

Ansprechen : PR / 8 Monate.

08/1994 wurde bei dem Patienten die Diagnose eines M. Waldenström gestellt.

Daraufhin erhielt er von 08/1994 bis 02/1995 5 Zyklen 2-CdA (Cladribin) + Mitoxantron; anschließend PR.

Das 1.Rezidiv wurde 08/1996 mit einem Endoxan-Stoß zur Stammzellmobilisation behandelt;

anschließend PR. Das 2.Rezidiv trat 11/1997 auf. Von 11/1997 bis 01/1998 bekam er 2 Zyklen 2-CdA + Mitoxantron; anschließend NC. 05/1998 wurde er mit einem Zyklus Cyclophosphamid + Prednison oral behandelt, anschließend NC. Danach erhielt er von 07/1998 bis 08/1998 2 Zyklen Cyclophosphamid i.v., anschließend NC. Danach wurde er 09/1998 mit einem Zyklus Idarubicin behandelt, anschließend NC. Daraufhin wurden 11/1998 4 Zyklen Rituximab wöchentlich verabreicht, anschließend PR. Nach dem 3.Rezidiv wurden 6

Zyklen Rituximab + 4 Zyklen CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison) zwischen 06/2000 und 12/2000 durchgeführt; anschließend PR / 8 Monate. Das 4. Rezidiv wurde 08/2001 mit 4 Zyklen behandelt; anschließend Progression. Danach wurde er 10/2001 mit einem Zyklus Rituximab + Bendamustin, und zwischen 11/2001 und 01/2002 mit 3 Zyklen Rituximab behandelt, anschließend Progression.
04/2002 wurde er mit Alemtuzumab (MabCampath) über 4 Wochen behandelt; anschließend NC. Die letzte Therapie war 06/2002 ein Zyklus Rituximab + Bendamustin + Fludarabin; anschließend Progression und Tod.
Bemerkung: Ein Ansprechen erfolgte lediglich auf die erste Rituximab-beinhaltende Chemotherapie (Rituximab + CHOP).

Patient 6:

Geburtsdatum: 1937. Geschlecht: Männlich.

Diagnose : Immunozytom Stadium IV B. M. Waldenström. ED: 03/2000.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 01/2002 bis 06/2002.

Ansprechen: PR / 12 Monate.

03/2000 wurde bei dem Patienten ein M. Waldenström diagnostiziert. Daraufhin wurde er von 02/2001 bis 07/2001 mit 6 Zyklen MCP (Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison) behandelt; anschließend NC. Von 01/2002 bis 06/2002 wurden 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin verabreicht; anschließend 12 Monate PR. Der IgM-Spiegel sank von 3340 auf 383.

Patient 7:

Geburtsdatum: 1939. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Immunozytom Stadium IV. ED: 03/2000.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 12/2001 bis 05/2002.

Ansprechen: NC.

03/2000 wurde bei dem Patienten ein Immunozytom diagnostiziert. Daraufhin wurde er von 05/2000 bis 10/2000 mit 6 Zyklen MCP behandelt; anschließend PR. Das 1.Rezidiv wurde von 12/2001 bis 05/2002 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend NC. Zwischen 07/2002 und 11/2002 wurde er mit 5 Zyklen Rituximab + CHOP behandelt; anschließend NC und Tod.

Bemerkung: Ein Ansprechen erfolgte lediglich auf die erste Rituximab-beinhaltende Chemotherapie (Rituximab + Bendamustin).

Patient 8:

Geburtsdatum: 1940. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: cb-cc NHL (centroblastisch / centrocytisches Lymphom nach Kiel Klassifikation) Stadium I A

(folliculäres Lymphom Grad 1 oder 2 nach WHO-Klassifikation).

ED: 03/1992.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 08/2000 bis 12/2002.

Ansprechen: CR / 30 Monate, bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes anhaltend.

03/1992 wurde bei dem Patienten die Diagnose eines cb-cc Non-Hodgkin-Lymphoms gestellt. Daraufhin erhielt er 08/1993 eine Strahlentherapie der rechten Halsseite; anschließend CR. Das 1.Rezidiv wurde zwischen 08/1993 und 10/1993 mit MCP (Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison) behandelt. Das 2.Rezidiv wurde zwischen 06/1997 und 08/1997 mit 3 Zyklen Chlorambucil + Prednison behandelt. Das 3. Rezidiv wurde zwischen 08/2000 und 12/2000 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 30 Monate CR.

Patient 9:

Geburtsdatum: 1927. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: cb-cc NHL Stadium IV B. ED: 03/1999.

Design: 4 Zyklen Rituximab + Bendamustin 01/2000 bis 08/2000.

Ansprechen : CR / 8 Monate.

Bei dem Patienten wurde 03/1999 ein cb-cc NHL diagnostiziert. Daraufhin wurde er von 04/1999 bis 10/1999 mit 6 Zyklen VACPE (Vincristin + Adriamycin + Cyclophosphamid + Prednison + Etoposid) therapiert, NC. Von 01/2000 bis 08/2000 bekam er 4 Zyklen Rituximab + Bendamustin, anschließend 8 Monate CR.

Patient 10:

Geburtsdatum: 1939. Geschlecht: Weiblich.

Diagnose: cb-cc NHL Stadium IV B. ED: 05/1999.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 09/2000 bis 02/2001.

Ansprechen: CR / 24 Monate.

Bei der Patientin wurde 05/1999 ein cb-cc NHL diagnostiziert. Daraufhin wurde sie von 06/1999 bis 12/1999 mit 5 Zyklen 2-CdA + Mitoxantron behandelt; anschließend PR. Das 1. Rezidiv wurde zwischen 09/2000 und 02/2001 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; 24 Monate CR. Das 2. Rezidiv wurde zwischen 02/2003 und 03/2003 mit 4 Zyklen Rituximab + Epratuzumab behandelt; anschließend NC. Zwischen 05/2003 und 02/2003 wurden 2 Zyklen CHOEP verabreicht, NC. 07/2003 wurde sie mit einem Zyklus Rituximab + Bendamustin therapiert, NC und Tod.

Bemerkung : Ein Ansprechen erfolgte lediglich auf die erste Rituximab-beinhaltende Chemotherapie (6 Zyklen Rituximab + Bendamustin).

Patient 11:

Geburtsdatum: 1940. Geschlecht: Weiblich.
Diagnose: cb-cc NHL. IV A. ED: 10/1994.
Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin. 02/2000 bis 08/2000.
Ansprechen: PR / 6 Monate.

10/1994 wurde bei der Patientin ein cb-cc NHL diagnostiziert. Daraufhin erhielt sie von 12/1994 bis 01/1995 3 Zyklen 2-CdA (Cladribin). Zwischen 03/1995 bis 06/1995 wurde sie mit 6 Zyklen CHOP behandelt. 10/1995 wurde sie mit Dexamethason + BCNU + Ara-C + Melphalan (DEXA-BEAM), TBI (Ganzkörperbestrahlung) und Cyclophosphamid therapiert. Dann wurde Ixoten (Trofosfamid) oral von 06/1998 bis 10/1999 verabreicht. Danach wurde sie von 02/2000 bis 08/2000 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 6 Monate PR.

Patient 12:

Geburtsdatum: 1931. Geschlecht: Weiblich.
Diagnose: cb-cc NHL. IV. ED: 01/1988.
Design: 5 Zyklen Rituximab + Bendamustin. 01/2001 bis 02/2001.
Ansprechen: PR / 20 Monate.

Bei der Patientin wurde 01/1988 die Diagnose eines Non Hodgkin Lymphoms gestellt.

Danach wurde sie mit 4 Zyklen COP behandelt; anschließend CR. Das 1.Rezidiv wurde von 09/1993 bis 02/1994 mit 4 Zyklen Chlorambucil + Prednison behandelt. 04/1994 zeigte sich das 2.Rezidiv des cb-cc NHL im Bereich des rechten Femurs. Anschließend wurde sie von 10/1994 bis 11/1994 mit Strahlentherapie des rechten distalen Femurs mit 40 Gy therapiert. Das 3. Rezidiv wurde von 12/1998 bis 02/1999 mit 4 Zyklen COP behandelt, anschließend Progression. Zwischen 01/2001 und 05/2001 wurde sie mit 5 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt, anschließend 20 Monate PR.

Patient 13:

Geburtsdatum: 1957. Geschlecht: Männlich.
Diagnose: cb-cc NHL. IV B. ED: 10/1993.
Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 04/2002 bis 10/2002.
Ansprechen: CR / 11 Monate.

Bei dem Patienten wurde 10/1993 ein cb-cc NHL diagnostiziert. Bis 1995 wurden 4 Zyklen COP, 2 Zyklen ECOP (E ?) und 5 Zyklen CHOP verabreicht. Das 1. Rezidiv trat 08/2001 auf. Zwischen 04/2002 und 10/2002 wurde er mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 11 Monate CR.

Patient 14:

Geburtsdatum: 1931. Geschlecht: Weiblich.

Diagnose: cb-cc NHL. IV A. ED: 02/1996.

Design: 3 Zyklen Rituximab + Cladribin + Mitoxantron 04/2002 bis 06/2002.

Ansprechen: CR / 14 Monate, kontinuierliche Phtise (wahrscheinlich durch Cladribin).

Bei der Patientin wurde 02/1996 die Diagnose eines Non Hodgkin Lymphoms gestellt.

Von 09/1997 bis 08/1998 wurde sie mit 10 Zyklen Chlorambucil oral behandelt.

Zwischen 04/2002 und 06/2002 wurde sie mit 3 Zyklen Rituximab + Cladribin + Mitoxanton therapiert, anschließend 11 Monate CR und kontinuierliche Phtise.

Patient 15:

Geburtsdatum: 1943. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: cb-cc NHL Stadium IV (Follikuläres NHL Grad 1 nach WHO-Klassifikation). ED: 06/2001.

Design: 4 Zyklen Rituximab + Cladribin + Mitoxantron. 02/2002 bis 06/2002.

Ansprechen: PR / 10 Monate.

Bei dem Patienten wurde 06/2001 ein cb-cc NHL diagnostiziert. Zwischen 07/2001 und 08/2001 wurde er mit 6 Zyklen CHOP behandelt; anschließend PR. Danach wurde er mit 4 Zyklen Rituximab + Cladribin + Mitoxantron behandelt; anschließend PR / 10 Monate.

Patient 16:

Geburtsdatum: 1935. Geschlecht: Weiblich.

Diagnose: cb-cc NHL. III B. ED: 06/1994.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 11/2001 bis 05/2002.

Ansprechen: CR / 20 Monate.

06/1994 wurde bei der Patientin ein cb-cc NHL diagnostiziert. Daraufhin wurde sie 10/1995 mit einer Strahlentherapie behandelt. Zwischen 08/1996 und 03/1997 wurde sie mit 4 Zyklen CHOP behandelt; anschließend PR. Das 1.Rezidiv wurde 08/1998 mit Strahlentherapie behandelt.

Das 2.Rezidiv wurde von 10/1999 bis 05/2000 mit 5 Zyklen Bendamustin + Prednison therapiert; anschließend PR. Das 3.Rezidiv wurde von 11/2001 bis 05/2002 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt, anschließend 20 Monate CR.

Patient 17:

Geburtsdatum: 1939. Geschlecht: Weiblich.

Diagnose: cb-cc NHL. III A. ED: 11/1992.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 01/2001 bis 06/2001.

Ansprechen: CR / 18 Monate.

11/1992 wurde bei der Patientin die Diagnose eines cb-cc NHL gestellt. Anschließend wurde

sie mit einer Strahlentherapie behandelt. Von 05/1998 bis 10/1998 wurde sie mit 5 Zyklen Cladribin + Mitoxantron therapiert; anschließend CR. Das Rezidiv wurde von 01/2001 bis 06/2001 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 18 Monate CR.

Ein Übergang in ein hochmalignes (centroblastisches) Lymphom wurde 09/2002 durch eine CT-gesteuerte Stanzbiopsie diagnostiziert. Zwischen 11/2002 und 02/2003 wurde sie mit 5 Zyklen Rituximab + CHOP behandelt, anschließend CR.

Bemerkung: Ich registrierte den Fall als cb-cc NHL, das auf 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin ansprach.

Patient 18:

Geburtsdatum: 1940. Geschlecht: Weiblich.

Diagnose: Follikuläres NHL Grad 1 (cb-cc NHL nach Kiel-Klassifikation). IV A. ED: 10.2000.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 08/2002 bis 12/2002.

Ansprechen: CR / 12 Monate.

Bei der Patientin wurde 10/2000 ein follikuläres NHL diagnostiziert. Von 04/2001 bis 08/2001 wurden 5 Zyklen MCP (Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison) verabreicht; anschließend PR. Danach wurde sie von 11/2001 bis 07/2001 mit einer Erhaltungstherapie (Interferon 3*5 Mio. / Woche) therapiert; anschließend Progression. Das 1. Rezidiv wurde von 08/2002 bis 12/2002 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 12 Monate CR.

Patient 19:

Geburtsdatum: 1953. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Follikuläres NHL Grad 1(cb-cc NHL nach Kiel-Klassifikation). IV. ED: 03/1998

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin. 02/2000 bis 07/2000.

Ansprechen: CR / 24 Monate.

Bei dem Patienten wurde 03/1998 die Diagnose eines Follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms gestellt. Zwischen 05/1998 und 09/1998 wurde er mit 6 Zyklen MCP behandelt; anschließend PR. Das 1.Rezidiv wurde zwischen 02/2000 und 07/2000 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin therapiert, anschließend 24 Monate CR. Das 2. Rezidiv wurde zwischen 06/2002 und 10/2002 mit 6 Zyklen Rituximab + 4 Zyklen (2-CdA + Mitoxantron) behandelt; anschließend NC.

Bemerkung : Ein Ansprechen erfolgte lediglich auf die ersten 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin.

Patient 20:

Geburtsdatum: 1927. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Mantelzelllymphom nach WHO-Klassifikation (centrocytisches Lymphom , nach Kiel-Klassifikation). Stadium: IV A. ED: 07/2000.

Design: 2 Zyklen Rituximab + Bendamustin. 01/2001.

Ansprechen: NC , Tod.

07/2000 wurde bei dem Patienten die Diagnose eines Mantelzelllymphoms gestellt. Daraufhin wurde er von 08/2000 bis 10/2000 mit MCP (Mitoxantron + Chlorambucil + Prednison) behandelt; anschließend Progression. Danach wurde 11/2000 mit 2 Zyklen CHOP therapiert; anschließend NC. 01/2001 wurden 2 Zyklen Rituximab + Bendamustin verabreicht; anschließend NC und Tod.

Patient 21:

Geburtsdatum: 1929. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Mantelzelllymphom. IV A. ED: 07/1999.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 12/2000 bis 06/2001.

Ansprechen: CR / 20 Monate.

07/1999 wurde bei dem Patienten ein Mantelzelllymphom diagnostiziert. Daraufhin wurde er zwischen 08/1999 und 12/1999 mit 5 Zyklen 2-CdA (Cladribin) + Mitoxantron therapiert;

anschließend CR. Das 1.Rezidiv trat 09.2000 auf. Von 12/2000 bis 06/2001 wurde er mit

6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 20 Monate CR.

Patient 22:

Geburtsdatum: 1936. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Mantelzelllymphom. III S B. ED: 02/1999.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 02/2001 bis 07/2001.

Ansprechen: CR / 14 Monate.

02/1999 wurde bei dem Patienten die Diagnose eines Mantelzelllymphoms gestellt. Von 03/1999 bis 08/1999 wurde er mit 6 Zyklen Cladribin + Mitoxantron behandelt; anschließend PR.

Das 1.Rezidiv wurde mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin therapiert; anschließend 14 Monate CR.

Patient 23:

Geburtsdatum: 1943. Geschlecht: Weiblich.

Diagnose: Mantelzelllymphom. IV B. ED: 12/2001.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 04/2002 bis 08/2002.

Ansprechen: CR / 10 Monate.

Bei der Patientin wurde ein Mantelzelllymphom diagnostiziert. Zwischen 01/2002 und 02/2002 wurde sie mit 2 Zyklen Cladribin + Mitoxantron behandelt; anschließend Progression. Danach wurde sie von 04/2002 bis 08/2002 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin therapiert; anschließend 10 Monate CR.

Patient 24:

Geburtsdatum: 1936. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Mantelzelllymphom. IV B. ED: 06/2002.

Design: 4 Zyklen Rituximab + Bendamustin 10/2002 bis 01/2003.

Ansprechen: NC.

Bei dem Patienten wurde 06/2002 die Diagnose eines Mantelzelllymphoms gestellt. Daraufhin wurde er 06/2002 mit einem Zyklus COP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) therapiert. Zwischen 07/2002 und 09/2002 wurde er mit 3 Zyklen MCP behandelt; anschließend NC. 4 Zyklen Rituximab + Bendamustin wurden von 10/2002 bis 01/2003 verabreicht; anschließend NC.

Patient 25:

Geburtsdatum: 1939. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Mantelzelllymphom. IV B. ED: 07/2000.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin. 09/2001 bis 03/2002.

Ansprechen : PR / 8 Monate.

07/2000 wurde bei dem Patienten ein Mantelzelllymphom diagnostiziert. Daraufhin wurde er von 07/2000 bis 12/2000 mit 6 Zyklen CHOP therapiert. Zwischen 02/2001 und 04/2001 wurde er mit CHOEP (CHOP + Etoposid) behandelt; anschließend NC. 07/2001 zeigte sich eine erneute Progression. Zwischen 09/2001 und 03/2002 wurde er mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin therapiert; anschließend 8 Monate PR. Danach hatte er eine Tumorprogression, deshalb erhielt er eine palliative Gastrektomie wegen Magenbeteiligung.

Patient 26:

Geburtsdatum: 1937. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Mantelzelllymphom. IV B. ED: 07/2000.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Cladribin + Mitoxantron 06/2001 bis 11/2001.

Ansprechen: Progression.

07/2000 wurde bei dem Patienten ein Mantelzelllymphom diagnostiziert. Daraufhin wurde er von 07/2000 bis 11/2000 mit 6 Zyklen VACPE (Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Etoposid) behandelt; anschließend PR. Das 1.Rezidiv wurde von 06/2001 bis 11/2001 mit 6 Zyklen Rituximab + Cladribin + Mitoxantron behandelt; anschließend Progression. Im 12/2001 erhielt er eine palliative Bestrahlung des Mediastinums; anschließend NC und Tod.

Patient 27:

Geburtsdatum: 1951. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Mantelzelllymphom. IV B. ED: 02/1999.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin. 10/2000 bis 05/2001.

Ansprechen: PR / 6 Monaten.

02/1999 wurde bei dem Patienten ein Mantelzelllymphom diagnostiziert. Zwischen 03/1999 und 06/1999 wurde er mit 4 Zyklen MCP therapiert; anschließend PR. 07/1999 bekam er einen Endoxanstoß (hochdosiert Cyclophosphamid); anschließend war keine ausreichende Stammzellmobilisierung möglich. Das 1. Rezidiv wurde mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 6 Monate PR.

Patient 28:

Geburtsdatum: 1928. Geschlecht: Weiblich.

Diagnose: Mantelzelllymphom. IV B. ED: 09/2001.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 09/2002 bis 05/2003.

Ansprechen: PR / 9 Monate.

09/2001 wurde bei der Patientin ein Mantelzelllymphom diagnostiziert. Daraufhin wurde sie von 10/2001 bis 01/2002 mit 4 Zyklen Fludarabin + Epirubicin behandelt; anschließend PR. Das 1. Rezidiv wurde von 09/2002 bis 05/2003 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin therapiert; anschließend 9 Monate PR.

Patient 29:

Geburtsdatum: 1933. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Centroblastisches Lymphom nach Kiel-Klassifikation(DLCL ,
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom nach WHO-Klassifikation

Stadium: IV B. ED: 10/1994.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 05/2000 bis 09/2000.

Ansprechen: CR / 30 Monate.

Bei dem Patienten wurde 10/1999 ein centroblastisches Lymphom diagnostiziert. Daraufhin wurde er von 10/1994 bis 01/1995 mit 6 Zyklen VACPE (Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison + Etoposid) und mit einer Strahlentherapie von 40 Gy wegen Lymphombefalls im Bereich des Kniegelenkes

Therapiert; anschließend CR. 05/1999 trat das 1. Rezidiv auf. Danach wurde er von 07/1999 bis 04/2000 mit Ixoten (Trofosphamid) als Erhaltungstherapie behandelt. Zwischen 05/2000 und 09/2000 wurde er mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin therapiert; anschließend 30 Monate CR.

Patient 30:

Geburtsdatum: 1928. Geschlecht: Weiblich.

Diagnose: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. III B. ED: 06/2000.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin. 02/2001 bis 07/2001.

Ansprechen: CR / 28 Monate.

Bei der Patientin wurde 06/2000 die Diagnose eines diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms gestellt. Daraufhin wurde sie von 08/2000 bis 01/2001 mit 6 Zyklen CHOP behandelt; anschließend Progression. Zwischen 02/2001 bis 07/2001 wurde sie mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin therapiert; anschließend 28 Monate CR.

Patient 31:

Geburtsdatum: 1939. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. III A. ED: 02/2002.

Design: 4 Zyklen Rituximab + Bendamustin + Oxaliplatin + Gemcitabin. 08/2002 bis 11/2002.

Ansprechen : PR / 5 Monate.

02/2002 wurde bei dem Patienten ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom diagnostiziert.

Von 02/2002 bis 06/2002 wurde er mit 6 Zyklen CHOP behandelt. Das 1. Rezidiv wurde zwischen 08/2002 und 11/2002 mit 4 Zyklen Rituximab + Bendamustin + Oxaliplatin + Gemcitabin behandelt, anschließend 5 Monate PR.

Patient 32:

Geburtsdatum: 1929. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: Immunoblastisches Lymphom nach Kiel-Klassifikation(diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom nach WHO-Klassifikation). II B. ED: 12/1979.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 01/2003 bis 06/2003 .
Ansprechen: CR / 12 Monate.

12/1979 wurde bei dem Patienten ein immunoblastisches Lymphom diagnostiziert. Von 02/1980 bis 09/1980 wurde er mit 6 Zyklen Vinblastin + Cyclophosphamid + Bleomycin + Prednison behandelt; anschließend CR. Das 1. Rezidiv wurde von 05/1986 bis 12/1986 mit Ifosfamid + Vinblastin + Bleomycin + Epirubicin + Etoposid behandelt; anschließend CR. Das 2. Rezidiv wurde zwischen 08/1993 bis 10/1993 mit Vincristin + Cyclophosphamid + Etoposid + Prednison therapiert; anschließend CR. Das 3. Rezidiv wurde zwischen 01/2003 bis 06/2003 mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt, anschließend 12 Monate CR.

Patient 33:

Geburtsdatum: 1965. Geschlecht: Weiblich.
Diagnose: diffuses großzelliges Lymphom. III B. ED: 07/2001.
Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin 10/2002 bis 03/2003.
Ansprechen: NC.

Bei der Patientin wurde ein diffuses großzelliges Lymphom diagnostiziert. Danach wurde sie von 07/2001 bis 10/2001 mit 6 Zyklen CHOEP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Etoposid + Prednison) behandelt; anschließend PR. Danach wurde Cyclophosphamid (Endoxanstoß) 11/2001 verabreicht. Von 02/2002 bis 04/2002 wurde sie mit 2 Zyklen DEXA-BEAM und Autologer peripherer Blutstammzelltransplantation behandelt; anschließend PR. Zwischen 10/2002 bis 03/2003 wurde sie mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend NC.

Patient 34:

Geburtsdatum: 1940. Geschlecht: Weiblich.
Diagnose: großzelliges anaplastisches Lymphom vom B-Typ nach Kiel-Klassifikation; diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLCL). II B. ED: 12/2001.
Design: 2 Zyklen Rituximab + Bendamustin + Gemcitabin + Oxaliplatin 07/2002 bis 08/2002.
Ansprechen: NC.

Bei der Patientin wurde 12/2001 ein großzelliges anaplastisches Lymphom diagnostiziert. Von 12/2001 bis 04/2002 wurde sie mit 6 Zyklen CHOP behandelt; anschließend PR. Das 1. Rezidiv wurde zwischen 07/2002 und

08/2002 mit 2 Zyklen Rituximab + Bendamustin + Gemcitabin + Oxaliplatin therapiert; anschließend NC.

Patient 35:

Geburtsdatum: 1924. Geschlecht: Männlich.

Diagnose: primär mediastinales großzelliges sklerosiertes B-Zell-Lymphom nach Kiel. Subtyp von DLCL: mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (des Thymus). ED:11/1995.

Design: 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin. 07/2000 bis 11/2000.

Ansprechen: PR / 6 Monate.

11/1995 wurde bei dem Patienten ein primär mediastinales großzelliges sklerosiertes B-Zell-Lymphom diagnostiziert. Von 12/1995 bis 05/1996 wurde er mit 6 Zyklen CHOP therapiert.

Danach erhielt er von 06/1996 bis 07/1996 eine Strahlentherapie des Mediastinums. Zwischen 02/1997 bis 06/1997 wurde er mit 4 Zyklen IMVP16 (Ifosfamid + Methotrexat + Etoposid) behandelt. Danach erhielt er von 07/1997 bis 08/1997 eine Strahlentherapie im Halsbereich. Von 10/1998 bis 04/1999 wurde er mit einem Zyklus CHOP und 6 Zyklen CEOP (Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison) behandelt. Zwischen 10/1999 und 02/2000 wurde er mit 6 Zyklen Bendamustin therapiert; anschließend PR. Von 07/2000 bis 11/2000 wurde er mit 6 Zyklen Rituximab + Bendamustin behandelt; anschließend 6 Monate PR.

III-4-Ansprechrates:

Insgesamt ließ sich eine Ansprechrate (CR+PR, ORR) von 89% beim folliculären Lymphom Grad I,II, von 37% beim Mantelzell-Lymphom, von 84% beim Immunozytom und von 64% beim Diffus-großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom ermitteln.

Im Einzelnen sind die Ansprechraten in Tabelle(10) dokumentiert:

Lymphomentität	gesamt	Ansprech- rate		ORR	Dauer [Monate]	Median
		CR	PR			
follikulär	46	23	18	89,1%	5-24	18,2
Mantelzell-Lymphom	38	4	10	36,8%	5-18	8,5
Immunozytom	19	5	11	84,2%	4-30	11,6
Diffus-großzellig	36	12	17	63,9%	3-26	10,2

III-5-Vergleich mit anderen Studien:

Die in unserer Untersuchung angewendete Rituximab-Dosis betrug, wie auch in den zum Vergleich herangezogenen Studien, 375mg/ entsprechend der Dosisempfehlung des Herstellers.

III-5-1- Diffus-großzellige Lymphome:

Die Gesamtansprechrates (ORR) lag bei den zum Vergleich herangezogenen Studien bei rezidierten oder primär refraktären aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zwischen 48% und 81%. In unserer Behandlung wurde die Gesamtansprechrates (ORR) für die Diffus-großzellige Lymphome mit 64% bestimmt.

Im einzelnen sind die Gesamtansprechrates in Tabelle(11): wiedergegeben.

Tabelle(11):

Autor	Zahl	Indikation	Design	Responstrate	
				ORR	CR
Mey U. (26) ASH 2003	46	DLCL a) rezidiv o. refraktär	4*Rituximab + DHAP b)	48%	28%
Krämer A (27) ASH 2001	22	Aggressive NHL rezidiv o. refraktär	4*Rituximab + Taxen c) + Cyclophosphamid	50% Rez 73% Refra 27%	36% 0
Kewalranani (28)ASH 2001	31	DLCL rezidiv o. refraktär	3* Rituximab +ICE d) → HD-Therapie	81%	55%
Younes A(29) ASH 2003	71	Aggressive NHL rezidiv o. refraktär	6* Rituximab + Taxol + Topotecan	Rez 79% Refra 59%	56% 25%
Uniklinik Frankfurt 2004	36	DLCL rezidiv o. refraktär	6* Rit. + Bend e) 4* Rit + Bend/Gemc/Oxal f)	64%	33%

a)DLCL : Diffus-großzelliges NHL.

b) DHAP: Dexamethason + Hochdosis AraC+Cisplatin.

c)Taxen: Taxol oder Taxotere.

d) ICE: Ifosfamid+Carboplatin+Etoposid.

e)Rit + Bend : Rituximab + Bendamustin .

f) Bend/Gemc/Oxal : Bendamustin + Gemcitabin + Oxaliplatin .

III-5-2-Mantelzell-Lymphom, Immunozytom, und Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom:

In der Studie von Hiddeman et al. wurde die Gesamtansprechrates für rezidierte oder primär refraktäre Mantelzell-Lymphome mit 65%, für rezidierte oder primär refraktäre Immunozytome oder follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome mit 93% angegeben.(30)

In unserer retrospektiven Untersuchung war das Gesamtansprechen wie folgt:

- Mantelzell- Non-Hodgkin-Lymphome: 37%
- Follikuläres NON-Hodgkin-Lymphom: 89%
- Immunozytom: 84%

Im einzelnen sind die Gesamtansprechraten in Tabelle(12): wiedergegeben

Autor	Zahl	Indikation	Design	Response Rate	
				ORR	CR
Hiddemann (30)ASH 2002	35	MCL	4Rituximab+FCM a)	65%	33%
Hiddemann (30)ASH 2002	59	Follikulär+IM	4Rituximab+FCM	93%	
Uniklinik 2004 Frankfurt	38	MCL	6*Rit + Bend 6*Rit + CHOP b) 6*Rit + Clad/Mito c)	37%	10,5%
Uniklinik 2004 Frankfurt	19	I M	6*Rit + Bend 6*Rit + CHOP 6*Rit + Clad/Mito	84%	26%
Uniklinik 2004 Frankfurt	46	Follikulär	6*Rit + Bend 6*Rit + CHOP 6*Rit + Clad/Mito	89%	50%

a):FCM: Fludarabin+Cyclophosphamid+Mitoxantron.

b):CHOP: Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednison .

c):Clad/Mito : Clabribin + Mitoxantron .

IV-Diskussion:

In den einzelnen Subentitäten liegen viele Untersuchungen zum Einsatz von Chemotherapieschemata vor. Im Folgenden wird darauf eingegangen werden.

IV-1-Follikuläres Lymphom:

Die Ergebnisse von vielen Studien verdeutlichen, dass die Weiterentwicklung von Chemotherapie-Protokollen bei indolenten NHL keine Verbesserungen hinsichtlich der Prognose erzielen konnte, (24) so dass Studien mit den neueren monoklonalen Antikörpern unternommen wurden.

In einer von Czuczman et al (31) initiierten Phase II Studie, in der sechs Zyklen Rituximab in Kombination mit sechs Zyklen CHOP bei Patienten mit niedrig malignen Lymphomen (31 nicht vorbehandelt, 9 vorbehandelt) verabreicht wurden, konnte eine Remissionsrate (overall response rate, ORR) von 95 % mit einer hohen Rate an kompletten Remission (CR, 55 %) beobachtet werden.

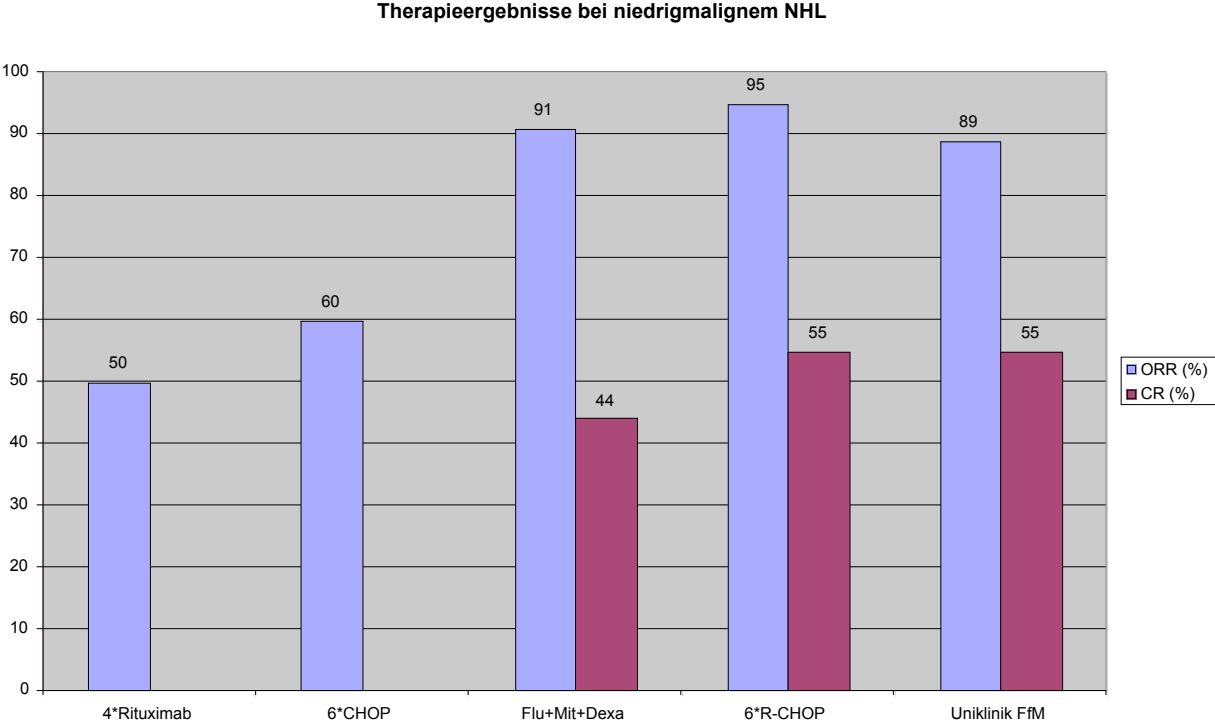
Die folgende Tabelle (13) und Abbildung (4) zeigen Studienergebnisse (ORR, CR) bei follikulären oder niedrig-malignen NHL:

Tabelle (13):

Autor	Patientenzahl	Indikation	Design	ORR (%)	CR (%)
McLaughlin P et al 1998 (32)	151	Follikulär, rezidiert oder refraktär	4*Rituximab, 1x/Woche	50	
Kimby et al 1994 (24)	127	Niedrigmaligne NHL, Primärtherapie	6*CHOP	60	
McLaughlin P et al 1996 (33)	34	Follikulär, vorbehandelt	Fludarabin+ Mitoxantron+ Dexamethason	91	44
Czuczmann MS et al 1999(31)	31 9	Niedrigmaligne NHL, vorbehandelt Unbehandelt	6*R-CHOP	95	55
eigene Daten	46	Follikulär, rezidiert, refraktär	R-Bend, R-CHOP, R-Clad/Mitox	89	55

Purinanaloga- wie auch Rituximab-haltige Therapien vermögen hohe Ansprechraten zu erzielen. Dennoch konnten bisher signifikante Verbesserung der Überlebens-Wahrscheinlichkeit nicht erreicht werden. Ob dies durch den Einsatz von Rituximab in Kombination mit Purinanaloga-haltigen Therapien möglich ist, muss durch längerfristige Nachbeobachtungszeiträume geklärt werden.

Abbildung(4):



IV-2-Mantelzelllymphom :

Patienten mit Mantelzell-Lymphomen haben andere klinische Charakteristika als Patienten mit niedrigmalignen oder indolenten Lymphomen. Die Krankheit ist durch einen aggressiven, letztendlich Chemotherapie-refraktären Verlauf gekennzeichnet und hat mit die schlechteste Prognose aller Lymphomentitäten mit einer 5-Jaherüberlebensrate von 27 %.(24)

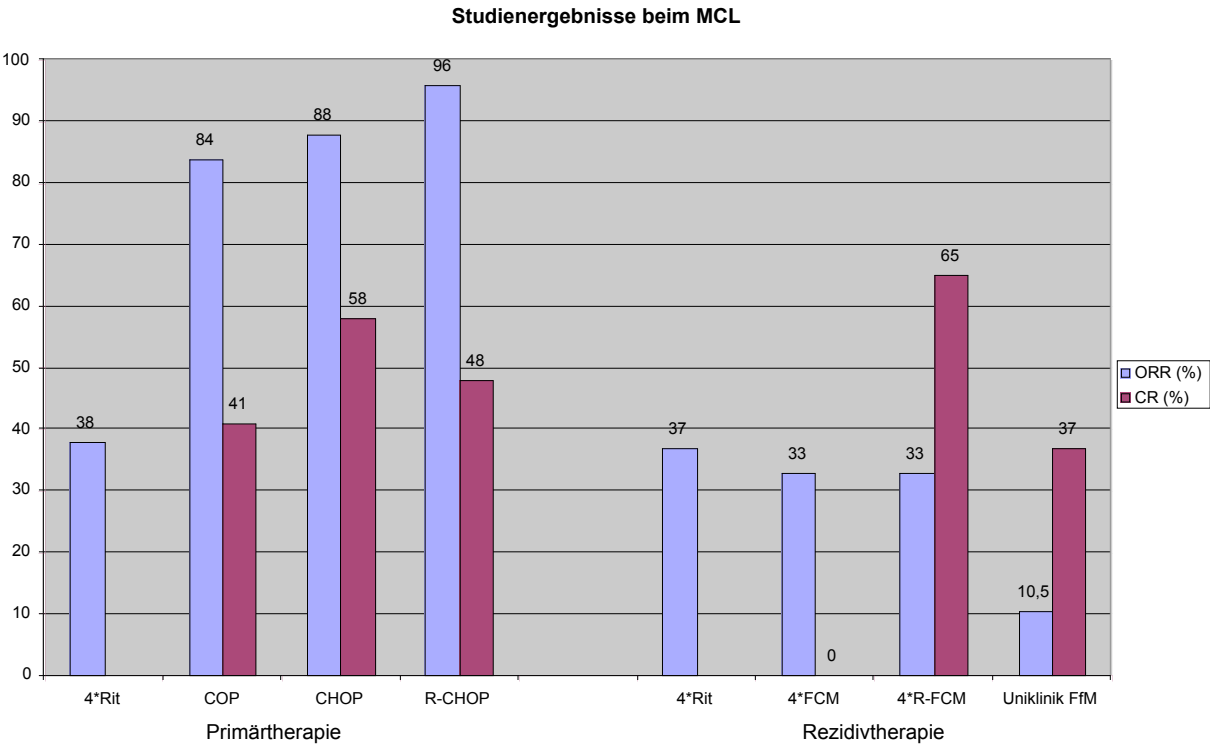
Die folgende Tabelle (14): und Abbildung (5) zeigen Studienergebnisse (ORR, CR) beim Mantelzell-Lymphom:

Tabelle (14):

Autor	Patientenzahl	Indikation	Design	ORR (%)	CR (%)
Foran JM et al 2000 (34)	34 40	MCL primär, MCL rezidiert	4*Rituximab	38 37	
Meusers P et al 1989 (24)	37 26	MCL primär	COP CHOP	84 88	41 58
Howard OM et al 2002 (35)	40	MCL primär	6*R-CHOP	96	48
Hiddenman W et al 2002 (30)	27 35	MCL rezidiert	4*FCM 4*R-FCM	33 65	0 33
eigene Daten	38	MCL rezidiert	6*R-Bend, 6*R-CHOP, 6*R- Clad/Mitox	37	10,5

Patienten mit einem Mantelzelllymphom sprechen auf eine Rituximab-haltige Therapie besser als auf eine alleinige Chemotherapie an. Die Frage, ob Rituximab-haltige Therapien den Erkrankungsverlauf verbessern können, kann noch nicht beantwortet werden, Hierzu sind weitere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit notwendig.

Abbildung(5):



IV-3-Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom:

Aufgrund des letalen natürlichen Verlaufs der unbehandelten hochmalignen Lymphome, wie zum Beispiel dem hier untersuchten diffus-großzellig B-NHL (DLCL) besteht grundsätzlich immer die Indikation zur Therapie, wobei der Therapieansatz prinzipiell kurativ ist. (24)

Die folgende Tabelle (15) und Abbildung (6): zeigen Studienergebnisse (ORR, CR) beim DLCL:

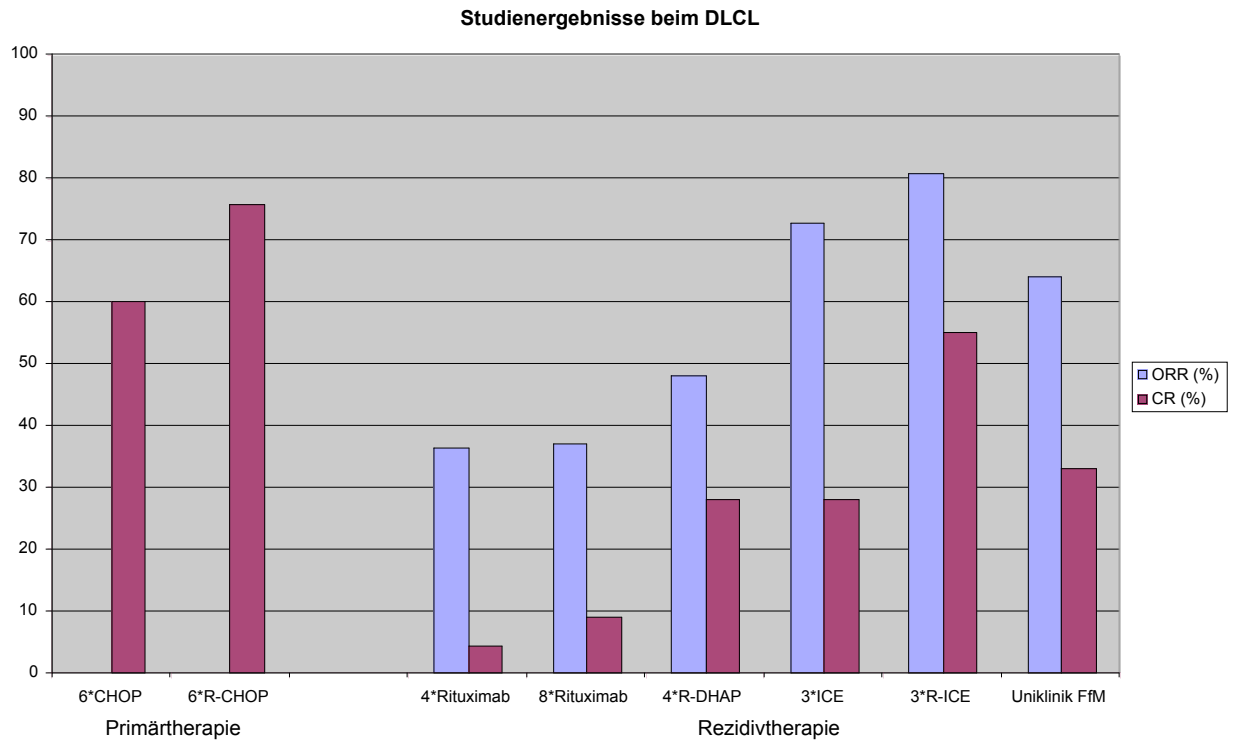
Tabelle (15):

Autor	Patientenzahl	Indikation	Design	ORR (%)	CR (%)
Coiffier B et al 2000 (36)	169	DLCL primär	6*CHOP		60
	159		6*R-CHOP		76
Reiser M et al, 2001(37)	22	DLCL rezidiert oder refraktär	4*Rituximab	36,5	4,5
Coiffier B et al 1998 (38)	30	DLCL rezidiert oder refraktär	8*Rituximab	37	9
Mey U et al 2003 (39)	46	DLCL rezidiert oder refraktär	4*R-DHAP	48	28
Kewalraman i T et al ASH 2001 (40)	31	DLCL rezidiert oder refraktär	3*ICE	73	28
			3*R-ICE	81	55
eigene Daten	36	DLCL rezidiert oder refraktär	6*R-Bend, 4*R-Bend/Gem/Oxa	64	33

Unter einer Monotherapie mit Rituximab fanden sich ungünstige Remissionsraten. Kombinationstherapien (Chemotherapie mit Rituximab) erzielen deutlich bessere Ansprechraten und vor allem CR-Raten. Diese besonders wichtig bzw. die Raten einer partiellen Remission sind bei hochmalignen B-NHL nicht besonders wichtig, da durch die Biologie dieser Erkrankungen mit einer kurzen Verdopplungszeit Rezidive bei inkompletten Remissionen schnell auftreten.

Langfristige Beobachtungen sind notwendig, um zu erklären, ob Rituximabhaltige Therapien das Überleben verbessern können.

Abbildung(6):



IV-4-Immunozytom (lymphoplasmatisches Lymphom):

Bei symptomatischen Patienten mit generalisierter Krankheitsausbreitung gelten ähnliche Überlegungen wie bei der chronisch lymphatischen Leukämie. Die neueren Purinanaloga Cladribin und Fludarabin sind hochwirksame Substanzen für die Behandlung des Immunozytoms und des Morbus Waldenstöms.

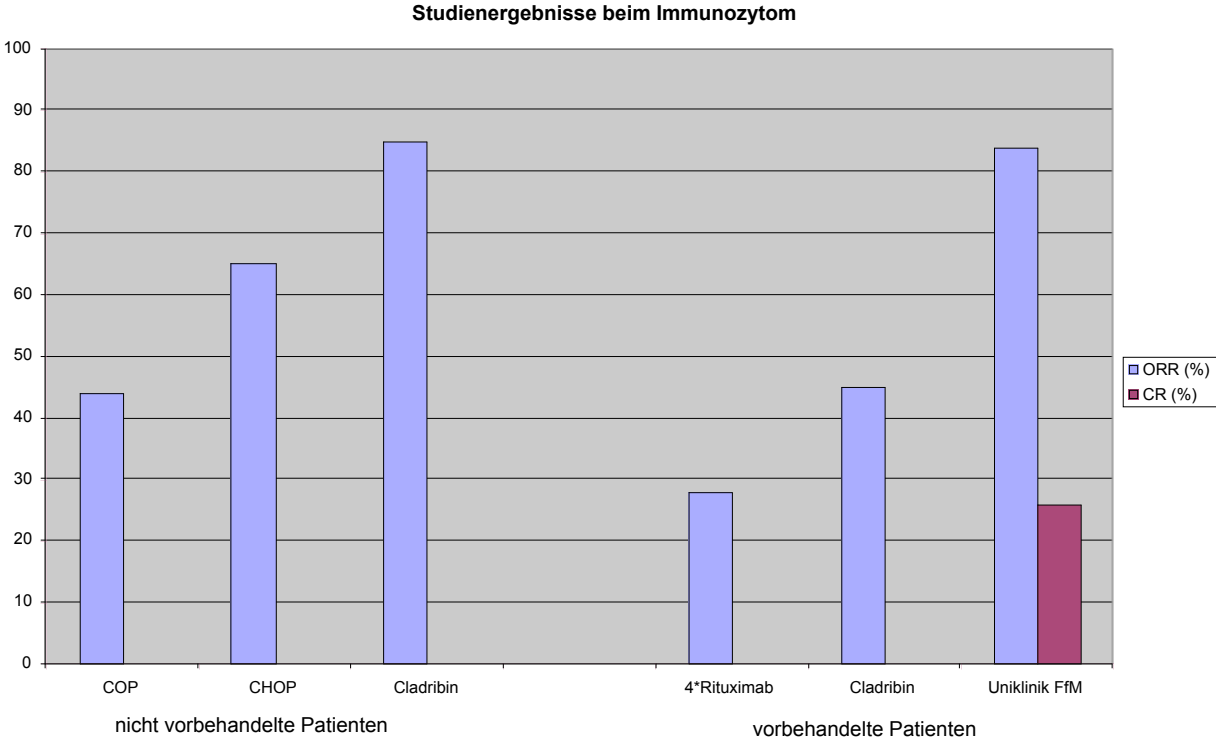
Die folgende Tabelle (16): und Abbildung (7) zeigen Studienergebnisse (ORR, CR) beim Immunozytom (Im):

Tabelle (16):

Autor	Patientenzahl	Indikation	Design	ORR (%)	CR (%)
Dimopoulos MA et al 1994 (41)		Im, nicht vorbehandelt Waldenstrom`	COP, CHOP	44 65	0 0
Dimopoulos MA et al 1994 (42)	26	Im, nicht vorbehandelt Waldenstrom`	Cladribin	85	
Foran JM et al 2000 (43)	28	Im, vorbehandelt	4*Rituximab	28	0
Dimopoulos MA et al 1995 (44)	46	Im, vorbehandelt Waldenstrom`	Cladribin	45	
eigene Daten	19	Im, vorbehandelt	6*R-Bend, 4*R-CHOP, 6*R-Clad/Mito	84	26

Cladribin ist wirksames Zytostatikum beim Immunozytom. Ob eine kombinierte Therapie (Rituximab + Cladribin) den Verlauf der Erkrankung nachhaltig verbessert, ist noch unklar.

Abbildung(7):



V-Zusammenfassung:

Bei den Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die mit Strahlen- und Chemotherapie behandelt werden können. Im Frühstadium lassen sich mit der Bestrahlung Heilung erzielen, im fortgeschrittenen Stadium und bei Rückfällen sind aber, zumindest bei den niedrigmalignen Lymphomen, keine Heilung mehr durch Chemotherapie und Strahlentherapie möglich. Die Weiterentwicklung der Chemotherapien für die Behandlung des niedrigmalignen Non-Hodgkin Lymphoms erbrachte in den letzten 20 Jahren nur einen geringen Fortschritt. Trotz des langsamen Fortschreitens dieser Lymphome gelingt in den späten Stadien auch mit aggressiver Chemotherapie keine Heilung, was auch an der geringen Empfindlichkeit dieser Tumore gegenüber Zytostatika liegt. Darüber hinaus ist eine intensive Chemotherapie mit vielen schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert.

Ein neuartiger Therapieansatz erscheint nun möglich mit der Anwendung des ersten monoklonalen Antikörpers in der Hämatologie. Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper mit humanen konstanten IgG1- und Kappa-Regionen und variablen Regionen eines Maus-Antikörpers gegen das CD20-Antigen, das von fast allen B-Zellen und auch den meisten Lymphomzellen exprimiert wird. Rituximab richtet sich daher auch gegen normale, nicht maligne B-Zellen, schädigt aber nicht die Stammzellen, die wiederum für die Neubildung von B-Zellen zuständig sind. Die Wirkung des Antikörpers beruht dabei auf verschiedenen Mechanismen der Induktion von Apoptose sowie auf einer direkten Zytotoxizität. Rituximab besitzt bereits in der Anwendung als Monotherapie eine erhebliche antitumorale Aktivität.

Die bisherigen Studien belegen, daß Rituximab als Monotherapie gegen B-Zell Lymphome wirksam ist, diese aber auch nicht dauerhaft heilen kann. Daher stellt sich die Frage nach dem kombinierten Einsatz von Rituximab mit konventionellen Chemotherapien. Die grundsätzlich verschiedenartigen Wirkungs-, Toxizitäts- und Resistenzmechanismen sprechen für eine derartige Therapiekombination. In *in vitro* durchgeführten Versuchsreihen konnten syneristische Effekte der Kombination aus Chemotherapie und Rituximab beobachtet werden. Insbesondere scheint Rituximab einen chemotherapie-sensibilisierenden Effekt zu haben. In einer randomisierten Studie von Hiddemann et al. konnte die Überlegenheit von einer Polychemotherapie CHOP plus Rituximab gegenüber CHOP allein demonstriert werden. Die Remissionrate war für die Kombinationstherapie CHOP plus Rituximab signifikant höher im Vergleich für CHOP alleine. Der Vorteil für die Kombination aus CHOP plus Rituximab war bei den Mantelzell Lymphomen noch ausgeprägter.

In unsere Arbeitsgruppe untersuchten wir in einer im Jahre 2000 initiierten Phase-II Studie die Kombination von Bendamustin plus Rituximab bei Patienten

mit fortgeschrittenen progredienten rezidierten oder refraktären niedrigmalignen oder Mantelzell Lymphomen. Ein anderes Therapieschema, welches bei diesen Lymphomentitäten in einer Studie geprüft wurde, war die Kombination aus Cladribin und Mitoxantron plus Rituximab.

Bei hochmalignen wurde die Kombination aus Rituximab plus Gemcitabin, Oxaliplatin und Bendamustin untersucht.

Ziel und Gegenstand dieser retrospektiven Untersuchung war, die eigenen Ergebnisse im Kontext mit anderen Studienergebnissen zu bewerten und diskutieren.

139 Patienten mit therapierefraktärem oder rezidiertem Non-Hodgkin-Lymphom sind in der Zeitraums von 1999 bis 2003 mit einer Rituximabhaltigen Chemotherapie behandelt worden. Das ORR lag für die einzelnen Lymphomentitäten wie folgt:

- Follikulärs Lymphom: 89%
- Mantelzell-Lymphom: 37%
- Immunozytom : 84%
- Diffus-großzelliges B-NHL: 64%

Im Median dauerte die Remission für die jeweilige Erkrankung:

- Follikulärs Lymphom: 12,8 Monate
- Mantelzell-Lymphom: 8,5 Monate
- Immunozytom: 11,6 Monate
- Diffus-großzelliges B-NHL : 10,2 Monate

Die Ansprechraten lagen dabei für das prognostische ungünstige Mantelzell Lymphom bei 37%, für die indolenten Lymphomentitäten Immunozytom und follikulären Lymphom bei 84% respektive 89%. Bei den hochmalignen Diffus-großzelligem B-NH Lymphomen konnte eine Remissionsrate von 64% erzielt werden. Die kürzeste Remissionsdauer war beim Mantelzell-Lymphom, die längste war beim Follikulären Lymphom. Diese Therapieergebnisse erscheinen verbessert im Vergleich zu den etablierten Chemotherapieresultaten und vergleichbar mit internationalen Literatur publizierten Daten.

Bei der Durchführung der Therapien mit Rituximab plus Chemotherapie konnte keine klinische relevante erhöhte Toxizität beobachtet werden. Die Patienten haben die Behandlung mit Antikörper Rituximab gut toleriert. nur 1,4% der Patienten (2 von 141) mussten die Behandlung mit Rituximab abbrechen.

Ob die Verbesserung der Ansprechraten, die wir in unserer Studie in der retrospektiven Auswertung beobachtet haben, auch zu einer Verlängerung der Überlebenswahrscheinlichkeit und zu einer Verbesserung der Prognose dieser Krankheitsentitäten führen wird, ist noch nicht abschließend geklärt und muss erst noch in größeren prospektiven Studien geklärt werden.

VI-Summary:

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) represent a heterogeneous group of malignant diseases that can be treated with chemo- or radiotherapy. In early stages, cure is possible by radiotherapy alone, however, advanced stages are rarely cured by chemo- and radiotherapy and tend to relapse. Despite considerable efforts in therapeutic research, progress has been minimal during the last 20 years. Despite the slowly progressing natural history of these lymphomas, cure is seldomly achieved; the reason for this may be a rather poor response to chemotherapy. Moreover, intensive Chemotherapy is associated with many serious side effects.

The first monoclonal antibody approved for routine therapy may open new treatment options. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody with constant IgG1- and kappa-region and variant regions derived from a murine antibody directed against the CD20 antigen, which can be detected on the cell surface of most B cells and lymphoma cells. Therefore, Rituximab acts on normal, non-malignant cells as well, but does not affect hemopoietic stem cells that regenerate, amongst others, the B cell pool. The mechanism of action comprises induction of apoptosis as well as direct cytotoxicity. Rituximab has considerable activity even in monotherapy.

Recent clinical studies prove monotherapeutic activity of Rituximab against B-cell lymphoma, but does not induce lasting remission or cure. Therefore, application of Rituximab in combination with chemotherapy is of utmost clinical interest. The entirely different mechanisms of action, toxicities and development of resistance strongly support combination immuno-chemotherapy. In vitro, combination therapy has been proven effective. Rituximab seems to sensitize cells to chemotherapy. A randomised clinical study published by Hiddemann et al. recently demonstrated superiority of combination chemo-immunotherapy with CHOP over CHOP chemotherapy alone. Rates of remission were significantly higher for combination therapy with rituximab and CHOP than for CHOP alone. This favourable effect was seen especially in mantle cell lymphoma.

Our study group evaluated in a phase II setting a combination therapy of bendamustine plus rituximab in patients with progredient and relapsed or refractory low-grade NHL or mantle cell lymphoma. Furthermore, we evaluated combination therapy of rituximab plus gemcitabine, oxaliplatin and bendamustine.

The aim of our retrospective study was to evaluate our results and compare them to other clinical studies.

From 1999 to 2003, 139 patients with refractory or relapsed NHL were treated with rituximab in combination with chemotherapy in our institution. ORR for different lymphoma entities was as follows:

- Follicular Lymphoma: 89%
- Mantle-cell Lymphoma: 37%
- Immunocytom : 84%
- Diffuse large B-NHL: 64%

Median duration of remission was:

- Follicular Lymphoma: 12,8 Monthes
- Mantle-cell Lymphom: 8,5 Monthes
- Immunocytom: 11,6 Monthes
- Diffuse large B-NHL : 10,2 Monthes

Response rates were 37% for (prognostically poor) mantle cell lymphoma, immunocytoma 84% and follicular lymphoma 89%, repectively. In high grade diffuse large cell lymphoma, remission rate was 64%. Duration of remission was shortest in mantle cell lymphoma, the longest was in follicular lymphoma. The results seem to be better, compared to „established results of chemotherapy alone and even better than the results published in international literature.

Combination of rituximab and chemotherapy did not result in any clinically relevant increase of toxicity. Therapy was tolerated well, only 1.4% (2 of 141) did not complete rituximab therapy.

It is, however, not clear if increased response rates as seen in our patient group correlates with prolonged survival and better prognosis. Further prospective studies are required to answer these questions.

VII-LITERTUR:

- 1-Preiss J ,et al :
Oncologie 2004/ 05 - Empfehlungen zur therapie 44-54 .
- 2-Hoffmann-La Roche AG.
Mabthera R Produktmonographie 1998; 12-46.
- 3-Köhler G, Milstein C:
Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.
Natur. 1975; 265:495-497.
- 4-Male D, Cooke A, Owen M, et al :
Advanced Immunology. Baltimor, Md: Mosby; 1996 :1.1-1.16.
- 5-Jurcic JG, Scheinberg DA, Houghton AN:
Monoclonal antibody Therapy of cancer.
Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers Annual 16.
Amsterdam:
Elsevier Science BV; 1996:168-188.
- 6-Riethmueller G , Schneider-Gaedicke E , Johnson JP .
Monoclonal antibodies in cancer therapy .
Curr Opin Immunol. 1993 ; 5 : 732-739 .
- 7-Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA, et al:
Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell
lymphomas.
Blood. 1987; 89:584-591.
- 8-Grossbard ML, Press OW, Appelbaum FR, et al :
Monoclonal antibody-based therapies of Leukemia and Lymphoma.
Blood. 1992; 80:863-878.
- 9-Waldmann TA:
Lymphokine receptors: a Target for immunotherapy of Lymphomas.
Ann Oncol. 1994;5(suppl 1):S13-S17.
- 10-Reff ME , Carner K , Chambers KS , et al :
Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody
to CD20 .
Blood . 1994 ; 83 : 435-445 .

- 11-Longo DL, DeVita VT Jr, Jaffe ES, et al:
Lymphocytic lymphomas. In: DeVita Vt Jr, Hellmann S, Rosenberg S, eds.
Cancer: Principles & Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: JB
Lippincott Co. 1993; 2:1859-1927.
- 12-Tedder TF , Engel P :
CD20 : a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes .
Immunol. Today . 1994 ; 15 : 450-454 .
- 13-Harjunpaa A, Junnikkala S, Meri S:
Rituximab (anti-CD20) therapy of B-cell Lymphomas: direct complement
killing superior to cellular effector mechanisms.
Scand. J. Immunol.2000 Jun; 51(6): 634-641.
- 14-Demidem A, Hanna N, Hariharan H, et al:
Chimeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) is apoptotic and sensitizes drug
resistant human B cell Lymphomas and aids related lymphomas to the
cytotoxic effect of CDDP, VP-16, and toxin.
FASEB J. 1995;9:A206. Abstract.
- 15-Maloney DG, Smith B, Appelbaum FR :
The anti-tumor effect of monoclonal anti-CD20 Antibody (mAb) therapy
includes direct anti-Proliferation activity and induction of apoptosis in CD20
positive non-Hodgkin's' Lymphoma (NHL) cell lines .
- 16-Demidem A, Lam T, Alas S, Hariharan K, Hanna N, Bonavida B.
Chimeric anti - CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B-Cell
Lymphoma Cell line killing by cytotoxic drugs.
Cancer Biother. Radiopharmaceut.1997; 12: 177-186.
- 17-Forrer F, Lohri A, Uusijaervi H, et al :
Radioimmunotherapy with Lutetium-177-DOTA-Rituximab: a phase I / II –
Study in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma.
Eur J, Nucl. Med. 2003; 30 (Supp 12) :176.
- 18-Wilder RB, DeNardo GL, DeNardo SJ:
Radioimmunotherapy: recent results and future directions.
J. Clin. Oncol. 1996; 14:1383-1400.
- 19-Postema EJ , Boerman OC , Oyen WJ , et al :
Radioimmunotherapy of B-cell non-hodgkin s`Lymphoma.
Eur. J. Nucl. Med. 2001;28:1725-1735.

- 20-Witzig TE , Cordon LI , Cabanills F, et al :
Randomized controlled trial of Yttrium-90-Labeled ibritumomab tiuxetan
Radioimmunotherapy versus Rituximab immunotherapy for patients with
relapsed or refractory Low-grade , follicular , or transformed B-cell Non-
Hodgkin's' Lymphoma .
J. Clin. Oncol. 2002 ; 20 : 2453-2463 .
- 21-Wiseman GA , White CA , Witzig TE , et al :
Radioimmunotherapy of relapsed non-Hodgkin's' Lymphoma with Zevalin ,
a 90 Y-Labeled anti CD20 monoclonal antibody .
Clin.Cancer Res. 1999 ; 5 : 3281-3286.
- 22-Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al:
Iodine-131-anti-B1 Radioimmunotherapy for b-cell Lymphoma .
J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1974-1981.
- 23-Forrer F, Lohri A, Uusijaervi H, et al :
Radioimmunotherapy with Lutetium-177-DOTA-Rituximab: a phase I / II –
Study in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma.
Eur J, Nucl. Med. 2003; 30 (Supp 12) :176.
- 24-Mitrou PS , Boehre S ,Chow K , Rummel M , Seipelt G , Weidman E , et al :
Non-Hodgkin-Lymphome 2001 .
- 25-Schmoll HJ , et al :
Kompendium Internistische Onkologie 1999 ; 184-249 .
- 26-Mey U , Flieger D , Glasmacher A , Hahn C , et al :
Dexamethasone , high-dose cytarabine , and cisplatin (DHAP) in combination
with Rituximab as salvage treatment for patients with refractory or replaced
aggressive non-Hodgkin's' Lymphoma .
Blood vol . 102 ,No 11 ,4925 ; ASH 2003 .
- 27-Kraemer A, Zoz M, Krasniqi F, Goerner M, Leo E, Anthony D :
Treatment of patients with relapsed or refractory aggressive Non Hodgkin's
Lymphoma with combination of a Taxane, Cyclophosphamid and Rituximab .
Blood , vol 98 , No . 11 , Abstract 569 (ASH 2001)

- 28-Kewalramani T, Zelenetz A, Bertino J, Donnelly G, Hedrick E, Noy A, Oconnor O, Portlock C, Straus D, Yahaloms J, Gencarelli A, Remy D, Qin J, Nimer S, Moskowitz C :
Rituximab significantly increases the Complete Response Rate in Patients with Relapsed or Primary Refractory DLBCL Receiving ICE as Second – Line Therapy .
Blood , vol . 98 , No. 11 . Abstract 1459 (ASH 2001)
- 29-Younes A , Mclaughlin P , Hagemester F , Pro B , Samaniego F, Romaguera Dany N , Fayad L, Goy A , Rodriguez M :
High Response rate and complete remission rate achieved by adding Rituximab to taxol plus topotecan (TTR) with G-CSF support for the treatment of patients with relapsed / refractory Aggressive B-cell Lymphoma .
Blood , vol 98 , No. 11 , abstract 1456 (ASH 2001) .
- 30-Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling M, Hossfeld DK, Lengfelder E, Metzner B, Pfreundschuh M, Kneba M, Fricke HJ, Boeck HP, schmitz N, Koch P, Fuchs R:
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 Vol. 100(ASH 2002); No.11.92a, Abstract 339.
- 31-Czuzman MS 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 : 268-276.
- 32-Mc Laughlin P , Grillo-Lo'pez AJ , Link BK et al :
Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent Lymphoma :
Half of patients respond to a four-dose treatment program .
J. Clin. Oncol. 1998 ; 16 : 2825-2833 .
- 33-Mc Laughlin P, Hagemester FB, Romaguera JE, et al:
Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: an effective new regimen for indolent Lymphoma.
J. Clin. Oncol. 1996; 14:1262-1268.

- 34-Foran JM, Cunningham D, Coiffier B, Solal-Celigny P, Reyers F, Ghielmini Johnson P, Gisselbrecht C, Bradburn M, Matthews J, and Lister TA:
 European phase II Study of Rituximab (Chimeric anti-CD20 Monoclonal Antibody) for patients with newly diagnosed Mantle-Cell Lymphoma, Immunocytoma, and small B-cell Lymphocytic Lymphoma.
 J. Clin. Oncol. 2000; 18:317-324.
- 35-Howard OM., et al:
 Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed Mantle-cell Lymphoma : Molecular complete responses are not predictive of progression-free survival
 J. Clin. Oncology .2002,vol.20,No.5,1288-1294.
- 36-Coiffier B, Lepage E, Herbrecht R, et al .
 Mabthera (Rituximab) plus CHOP is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL) : Interim results of randomized GELA trial.
 Blood 2000,(suppl 1) abstr.,950
- 37-Reiser M, et al :
 Mabthera meeting, Montreux 2001.
- 38-Coiffier B, Haioun C-Ketterer N et al :
 Rituximab (anti - CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive Lymphoma.
 A multicenter phase II Study.
 Blood 1998,92:1927-1932.
- 39-Mey U , Fliieger D , Glasmacher A , Hahn C , et al :
 Dexamethasone , high-dose cytarabine , and cisplatin (DHAP) in combination with Rituximab as salvage treatment for patients with refractory or replaced aggressive non-Hodgkin's' Lymphoma .
 Blood vol . 102 ,No 11 ,4925 ; ASH 2003 .
- 40-Kewalramani T, Zelenetz A, Bertino J, Donnelly G, Hedrick E, Noy A, Oconnor O, Portlock C, Straus D, Yahaloms J, Gencarelli A, Remy D, Qin J, Nimer S, Moskowitz C :
 Rituximab significantly increases the Complete Response Rate in Patients with Relapsed or Primary Refractory DLBCL Receiving ICE as Second - Line Therapy .
 Blood , vol . 98 , No. 11 . Abstract 1459 (ASH 2001)

- 41-Dimopolus MA, et al.
Waldenstrom`s macroglobulinemia
Blood.1994;83:1452-1459.
- 42-Dimopolus MA, et al.
Primary therapy of Waldenstrom`s macroglobulinemia with 2-CdA
J. Clin.Oncol. 1994; 12:2694-2698.
- 43-Foran JM, Cunnigham D, Coiffier B, Solal-Celigny P, Reyers F, Ghielmini
Johnson P, Gisselbrecht C, Bradburn M, Matthews J, and Lister TA:
European phase II Study of Rituximab (Chimeric anti-CD20 Monoclonal
Antibody) for patients with newly diagnosed Mantle-Cell Lymphoma,
Immunocytoma, and small B-cell Lymphocytic Lymphoma.
J. Clin. Oncol. 2000; 18:317-324.
- 44-Dimopolus MA, et al.
Treatment of Waldenstrom`s macroglobulinemia resistant to standard
therapy with 2-CdA : identification of Prognostic factors.
Ann. Oncol. 1995; 6:49-52.

VIII-Lebenslauf

Name: Kowefateia

Vorname: Muhammed Yahya

Geburtsdatum/-ort: 02.01.1968 in Aleppo, Syrien

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Nationalität: syrisch

Geschlecht: männlich

Wohnort: Bodenbacherweg 8, 60598 Frankfurt am Main

Studium:

09/1985: Immatrikulation im Fach Humanmedizin an der Tischrien-Universität, Syrien

08/1990-07/1991: Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Tischrien, Syrien

10/1991: Ärztliche Abschlussprüfung

Berufstätigkeit:

10/1992-10/1995: Assistenzarzt, Universitätsklinikum in Aleppo, Syrien, Innere Medizin

02/1996-10/1996+

01/1998-11/1999: Assistenzarzt, Ebin Rushed-Klinikum in Aleppo, Syrien, Onkologische Abteilung

10/1996-12/1997: Assistenzarzt, Onkologisches Zentrum in Damaskus, Syrien

Seit 11/1999: Arzt in der Medizinischen Klinik III, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, den 20.12.2004
M.Y. Kowefateia

IX-Schriftliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich der Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Rituximab enthaltende Kombinationschemotherapie bei vorbehandelten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom“

im Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik III der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. D. Hoelzer mit Unterstützung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Rummel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe. Bei der Abfassung der Arbeit wurden von mir keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt.

Bisher habe ich weder bei einer in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. einem Fachgremium ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 20.12.2004

M.Y. Kowefateia

X-Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. D. Hoelzer für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung seiner Abteilung für diese Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Rummel danke ich für seine Unterstützung bei der Gestaltung dieser Dissertation.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik III und meinen Freunden, die mich während der Einarbeitung und Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.