

Aus dem Fachbereich Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Hämatologie

**Prospektiv randomisierte Therapieoptimierungsstudie zur
Behandlung von Rezidiven fortgeschrittener progredienter
niedrigmaligner Non Hodgkin Lymphome und Mantelzell
Lymphome**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs
Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
am Main
vorgelegt von

Katrin Daniela Kosbab

geb. am in 17.12.1979 in Stuttgart

Frankfurt am Main, 2008

Dekan: Prof. Dr. med. Nürnberger
Referent: PD Dr. med. Rummel
Koreferent: Prof. Dr. med. Jacobi

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2009

Danksagung

Meinen Dank an meinen Doktorvater PD Dr. Rummel für Unterstützung über die Kontinente hinweg und trotz meiner weiten Entfernung mich nicht verloren sah.

Nicht minder danke ich Ingeborg Dietz und Katrin Rosen, meine moralischen und tatkräftigen Stützen in jeder Situation.

Meiner Schwester Anne, meiner Familie, meinem Partner Eugene und meinen Freunden für vertrauensvollen Glauben an mich.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	
1.1	Klassifikation	2
1.2	Biologie der NHL	4
1.2.1	Follikuläres Lymphom	5
1.2.2	Lymphoplasmozytisches Lymphom/Immunozytom	6
1.2.3	Lymphozytisches Lymphom	6
1.2.4	Marginalzonen Lymphom	7
1.2.5	Mantelzell Lymphom	9
1.3	Diagnostik	9
1.4	Prognosekriterien	9
1.5	Therapie seither	11
1.6	Neue Therapieansätze und Studienmedikation	12
1.6.1	Rituximab	12
1.6.2	Fludarabin	13
1.6.3	Bendamustin	16
1.7	Fragestellung der Untersuchung	17
2.	Patienten und Methoden	18
2.1	Einschlusskriterien	18
2.2	Ausschlusskriterien	19
2.3	Indikation zur Therapie	20
2.4	Behandlungsplan	21
2.5	Begleittherapie	22
2.6	Ausscheiden aus der Studie	23

2.7	Diagnostik und Evaluationskriterien	24
2.8	Statistische Verfahren	28
2.9	Ethikvotum	30
2.10	Patienteninformation und Datenschutz	30
3.	Ergebnisse	31
3.1	Patientenergebnisse	31
3.2	Therapieergebnisse	37
3.2.1	Remissionsraten	37
3.2.2	Überleben	41
3.3	Toxizität und Komplikationen	42
4.	Diskussion	48
5.	Schlussfolgerung	53
6.	Literatur	54
7.	Anhang	58
	- Patientenaufklärung und Einverständniserklärung	
	- Randomisationsbogen	
	- Dokumentationsbögen	

1. Einleitung

Erstmals beschrieb Thomas Hodgkin 1832 in „On Some Morbid Appearances of the Exorbant Glands and Spleen“ Lymphknotenschwellung in Verbindung mit einem malignen Geschehen von Lymphknoten. Der M.Hodgkin ist nach ihm benannt und bezeichnet eine Lymphomentität, für die eine bestimmte Zellpathologie typisch ist, alle anderen Lymphome, die sich vom M.Hodgkin abgrenzen lassen, bezeichnet man als **Non-Hodgkin-Lymphome**, man unterscheidet indolente und aggressive bzw. niedrigmaligne und hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome.

Bei den indolenten Lymphomen, die in dieser Studie untersucht werden, handelt es sich um eine Gruppe Lymphome mit verschiedenen histologischen Eigenschaften, sie vereint jedoch folgende Eigenschaften: ihre relativ langsame Progredienz - mit Ausnahme des Mantelzell Lymphoms- und ihre Unheilbarkeit in späteren Stadien. Sinn dieser Studie ist es nun, neue Wege der Behandlung mit weniger aggressiven Substanzen als bisher zu finden. Ein neuer Weg bietet sich an mit therapeutisch einsetzbaren monoklonalen Antikörpern. Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen CD20, ein Oberflächenantigen, das fast alle indolenten Lymphome exprimieren. Schon Rituximab allein hat eine antilymphoproliferative Wirkung, eine Heilung kann damit jedoch nicht erlangt werden. Eindeutig wurde aber die Sensibilisierung der Zellen für das hinzugegebene Chemotherapeutikum nachgewiesen, so sprachen nun zuvor resistente Zellen nach Gabe von Rituximab auf die Chemotherapie an.(1)

Aktuell ist Fludarabin kombiniert mit Rituximab in mehreren Studien geprüft und scheint ein guter Ansatz zu sein. Diese Kombination stellt den einen Vergleichsarm als schon geprüfte Kombination dar.

Verglichen wird mit der Kombination Rituximab plus Bendamustin, das bisher nur in kleineren Studien geprüft wurde, die jedoch vielversprechende Ergebnisse lieferten, auch was die Toxizität dieser Substanz angeht.

In dieser Studie nun soll Antwort auf die Frage nach dem Vergleich der beiden Therapiearme im Bezug auf ereignisfreie Überlebenszeit bei Patienten mit Rezidiven von oder therapierefraktären indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen und Mantelzell Lymphomen gefunden werden.

1.1 Klassifikation

Erst 1966 versuchte sich Rappaport an einer schematischen Klassifikation der NHL, welche aber durch neue Erkenntnisse überflüssig wurde. Mehrere Versuche der Klassifikation kamen auf, von denen in Europa meist die 1975 von Lennert vorgeschlagene KIEL-Klassifikation verwendet wurde, während die Amerikaner mit der „Working Formulation“ arbeiteten. Um jedoch eine gemeinsame Sprache in der Lymphomentitätenbeschreibung zu finden und Studien der beiden Kontinente vergleichen zu können, was durch die steigende Inzidenz der NHL dringend notwendig wurde, musste eine allgemeine Formulierung gefunden werden: Es wurde 1990 die ILSG, die International Lymphoma Study Group in Berlin gegründet. Sie entwickelte basierend auf morphologischen, immunologischen und molekularpathologischen Unterscheidungskriterien die R.E.A.L., die „Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms“. Die klinische Relevanz und Treffsicherheit wurde 1997 von Armitage et al. in einer Studie belegt. Mit der R.E.A.L-Klassifizierung als Grundlage entwickelte die WHO 2001 eine Klassifikation, die international anerkannt ist und immer wieder überarbeitet wird. Sie besitzt eine hohe diagnostische Reproduzierbarkeit und erlaubt erstmalig einen direkten Vergleich internationaler Studienergebnisse. Damit ist die Voraussetzung geschaffen worden, internationale Therapieoptimierungsstudien durchzuführen.

Tab.1 Klassifikation

WHO 2001	R.E.A.L. 1994	Updated Kiel 1988 and 1992
<u>Precursor B-cell diseases</u>	<u>Precursor B-cell diseases</u>	
Precursor B-lymphoblastic lymphoma/ leukemia	Precursor B-lymphoblastic lymphoma/ leukemia	B-lymphoblastic
<u>Mature B-cell disease</u>	<u>Peripheral B-cell disease</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chron. lymphocytic leukemia/ ▪ small lymphocytic lymphoma/ ▪ Prolymphocytic leukemia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chron. lymphocytic leukemia/ ▪ small lymphocytic lymphoma ▪ Prolymphocytic leukemia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chron. lymphocytic leukemia; ▪ Immunocytoma, lymphoplasmacytoid typ; ▪ Prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia	Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia	Immunocytoma, lymphoplasmacytic type
Splenic marginal zone lymphoma	Splenic marginal zone lymphoma (provisional)	
Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia
Plasma cell neoplasms	Plasmacytoma/ myeloma	Plasmacytic lymphoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	Extranodal low grade B-cell lymphoma of MALT type	Immunocytoma/ MALT type lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	Nodal marginal zone B-cell lymphoma (provisional)	Monocytoid, including marginal zone
Follicular lymphoma, Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ grade 1, 2 ▪ grade 3 a and b 	Follicle centre lymphoma, Variants: <ul style="list-style-type: none"> ▪ grade I, II ▪ grade III 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Centroblastic-centrocytic, follicular and diffuse ▪ Centroblastic, follicular
Mantle cell lymphoma, Variant: blastic	Mantle cell lymphoma	Centrocytic

Diffuse large B-cell lymphoma Variants: <ul style="list-style-type: none">▪ centroblastic,▪ immunoblastic▪ T-cell or histiocyte rich▪ anaplastic large cell	Diffuse large B-cell lymphoma	<ul style="list-style-type: none">▪ Centroblastic,▪ B-immunoblastic,▪ B-large cell anaplastic
Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	
Intravascular large B-cell lymphoma	Diffuse large B-cell lymphoma	Angio-endotheliotropic (intravascular) lymphoma
Primary effusion lymphoma		
Burkitt lymphoma (BL) Variants: <ul style="list-style-type: none">▪ BL <i>with plasmacytoid</i> differentiation,▪ atypical Burkitt/ Burkitt-like	Burkitt lymphoma Variants: <ul style="list-style-type: none">▪ high grade B-cell lymphoma,▪ Burkitt-like (provisional)	Burkitt and Burkitt lymphoma with intracytoplasmic immunoglobulin
Lymphomatoid granulomatosis		

1.2 Biologie der NHL

Die Non Hodgkin Lymphome lassen sich nach ihrem klinischen Verlauf unterteilen in indolente und aggressive Lymphome. Die indolenten Lymphome zeichnen sich durch langsamere Progredienz und durch längeres Überleben aus, sie gelten aber nach bisherigen Erkenntnissen in späten Stadien als nicht heilbar. Die aggressiven Lymphome sind meist rasch progredient und ein Überleben mit dieser Diagnose ist unbehandelt nur kurz, behandelt besteht jedoch eine gute Heilungschance. Diese Unterschiede erklären auch die verschiedenen Therapieansätze, aggressive Lymphome haben immer eine Therapieindikation, während bei den indolenten

Lymphomen durchaus das so genannte „watch and wait“ üblich ist, also den Verlauf beobachten und erst bei gegebenen Faktoren mit der Therapie zu beginnen.

Je nach vorliegenden zyto- und histomorphologischen Unterschieden können die Lymphome in verschiedene Entitäten eingeteilt werden (s.Tab. 1), die sich auch in Klinik und Befallsmuster unterscheiden. Die in dieser Studie untersuchten indolenten Lymphome werden im Folgenden genauer beschrieben. Es handelt sich ausschliesslich um B-Zell-Lymphome indolenter Natur.

1.2.1 Follikuläre Lymphome

Das follikuläre Lymphom (zentroblastisch-zentrozytisch nach KIEL) ist mit ca 22% das zweithäufigste Lymphom Europas. Es ist eine Erkrankung des mittleren bis höheren Alters (Altersmedian 59 Jahre), die Ätiologie ist unbekannt.(2)

Durch die Translokation (14;18) in der frühen B-Zell-Entwicklung wird das Gen bcl-2 exprimiert und löst so eine Apoptosehemmung aus. Ausgangspunkt für die Entwicklung des NHL bildet solch eine Translokations-positive ruhende B-Zelle, die den malignen Klon bildet. 90% der follikulären Lymphome sind bcl-2 positiv.(3)

Morphologisch liegen im Keimzentrum eine Mischung aus grosszelligen Zentroblasten und kleinzelligen Zentrozyten vor. Man unterscheidet Grad 1-3, das Grading ist abhängig von der Zahl der Zentroblasten. Grad 1 und 2 werden zu den indolenten Lymphomen, Grad 3 des follikulären Lymphoms ist als aggressiv zu werten und die Prognose ist ungünstiger. Typische Immunphänotyp ist CD10 +, CD20+, CD5- und CD3-.

Ca. 60% der follikulären Lymphome treten generalisiert im Stadium 4 auf, der Verlauf ist meist indolent, wobei das Risiko der Transformation in einen aggressiven Verlauf nicht zu unterschätzen ist. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei ungefähr 72%. (4)

1.2.2 Lymphoplasmozytisches Lymphom/ Immunozytom

Das lymphoplasmozytisches Lymphom (Immunozytom) gehört zu den kleinzelligen B-Zell Neoplasien, es erkranken vorwiegend ältere Menschen (über 60 Jahre). Besteht eine IgM-Paraproteinämie spricht man bei dem Immunozytom vom Morbus Waldenström, was in ca. 2% aller NHL- Fälle vorkommt.

Immunphänotypisch liegen typischerweise CD19+, CD20+, CD5-, CD10- und CD23- Oberflächenmarker vor, was dafür spricht, dass der maligne Klon von Gedächtnis-B-Zellen in der Marginalzone ausgeht.

Auffallende Laborparameter sind eine normochrome, normozytäre Anämie, stark erhöhte BSG und Paraproteinämie.

Beim Immunozytom liegt zu 90% eine Knochenmarksinfiltration vor, beim M. Waldenström zu 100%, je nach Infiltrationsgrad kommt es zu Anämien oder Panzytopenien. Andere Komplikation des M. Waldenström ist das Hyperviskositätssyndrom mit Schleimhautblutungen, akralen Durchblutungsstörungen (Raynaud-Syndrom durch Kryoglobuline) und Sehstörungen durch Retinaeinblutung, eine Plasmapherese kann nötig werden. Erhöhte LDH und extranodaler Befall werden jedoch selten beobachtet.(21) Auch kann es zur starken Milzschwellung kommen, die Splenektomie kann indiziert sein.

1.2.3 Lymphozytisches Lymphom

Vom lymphozytischen Lymphom nach WHO spricht man beim Vorliegen einer chronisch lymphatischen Leukämie ohne leukämische Ausschwemmung.

Mit 31% aller Leukämien ist die chronisch lymphatische Leukämie die häufigste Leukämie in der westlichen Welt und wird zu den indolenten Non Hodgkin Lymphomen gezählt. Die CLL ist eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem Altersmedian von 70 Jahren, allerdings sind 30% der neuerkrankten Patienten jünger als 55 Jahre alt (5;6). Die Ätiologie ist unbekannt, es ist jedoch von einer genetischen Prädisposition auszugehen. Man unterscheidet innerhalb dieser Entität der B-CLL typische und atypische CLL, sie unterscheiden sich, wie Hamblin bzw.

Damle et al. zeigten, in unterschiedlichen Ausgangszellen. Die atypische CLL stammt zu 80% von naiven B-Zellen ab, d.h. also, B-Zellen ohne erfolgten primären Antigenkontakt, während die typische CLL von postfollikulären Gedächtniszellen ausgeht.

Typischer Immunphänotyp ist CD19+, CD20+, CD23+, CD5+ und CD4+, FMC7- und CD10-, prognostisch relevant ist die Expression von CD38, welche einen ungünstigeren Verlauf in 30% der Fälle zeigte. (7)

Klinisch präsentieren sich die Patienten mit Lymphknotenschwellungen, bei der CLL mit Lymphozytose von immuninkompetenten B-Zell Klonen. In 25% der Fälle haben die Patienten keinerlei Symptome, die CLL ein Zufallbefund, aber auch Symptome wie B-Symptomatik, erhöhte Infektanfälligkeit und Leistungsknick kommen häufig vor.

Zweitmalignome treten bei dieser Entität gehäuft auf, auch sind autoimmune Prozesse wie die autoimmunhämolytische Anämie in 10% d.F. Komplikationen.

1.2.4 Marginalzonen Lymphom

Beim Marginalzonen Lymphom muss man 3 Subtypen unterscheiden: das nodale, das extranodale (MALT=mucosa associated lymphoid tissue) und das splenische. Klinisch stellt sich das Marginalzonen Lymphom jedoch variabel dar und auch die Histologie ist nicht immer einheitlich, es ist also zu vermuten, dass die 3 Entitäten nicht von der gleichen Ursprungszelle herrühren. Gemeinsam haben sie dennoch, dass die Ursprungszelle aus der das Keimzentrum umgebenden Marginalzone im Sekundärfollikel stammt. Die Ausprägung dieser Marginalzone ist in den unterschiedlichen Organen verschieden, am stärksten ausgeprägt ist sie in den Peyer'schen Plaques des Dünndarms und in der Milz.

Das extranodale MALT kann in den verschiedensten Organen auftreten, am weitest häufigsten ist es aber mit 30% im Gastrointestinaltrakt, und dort am häufigsten im Magen.

Histologisch präsentiert sich das nodale Marginalzonen Lymphom mit lymphatischen Zellen unterschiedlicher Morphologie, beim splenischen Typ herrschen villöse Lymphozyten vor. Das Magen-MALT kann uni- oder multifokal auftreten und hat histologische Ähnlichkeit mit den Peyer Plaques. Häufig enthalten sie reaktive Keimzentren. Sie stehen in Zusammenhang mit Helicobacter pylori Infektionen, welche Ausbildung von Lymphfollikeln verursacht, die Lymphome bilden sich aus diesen Follikeln durch Klonierung von B-Zellen. Auch Infektionen mit Borrelia burgdorferi, Campylobacter jejuni, Hepatitis C und Chlamydia psittacii werden mit Marginalzonenlymphomentwicklung in den befallenen Organen assoziiert.(8)

Der Immunphänotyp der Marginalzonen Lymphome zeigt Oberflächenmarker CD19+ und CD20+, CD5-, CD10-, CD23- und in 50% der Fälle auch CD43-.

Klinisch kann sich das Magen-MALT mit gastritischen Beschwerden darstellen, beim splenischen Subtyp ist Splenomegalie typisch und eine relativ häufige Knochenmarksinfiltration. Die nodale Form ist charakterisiert durch Lymphknotenbefall mit Knochenmarkinfiltration in fast der Hälfte der Fälle.(8)

Die Inzidenz der Marginalzonen Lymphome ist 5% bis 17% der NHL, davon sind die MALT mit 50-70% die häufigsten. Altersmedian ist 60 Jahre, mit Ausnahme des splenischen Marginalzonen Lymphoms, hier ist der Altersmedian 70 Jahre.(8)

1.2.5 Mantelzell Lymphom

Das Mantelzell Lymphom ist mit 6 % ein eher seltenes Non Hodgkin Lymphom. Es ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters (Altersmedian 63 Jahre), Männer erkranken häufiger im Verhältnis 2:1.(9) Die Ätiologie ist unklar.

Cytogenetisch liegt eine Translokation t(11;14) vor, welche auf Chromosom 11 zur Überexpression des als CCND1 bezeichnetes Gen führt. Dieses kodiert für das Cyklin D1-Protein, ein Protein, das den Zellzyklus zu dysregulieren scheint und so maligne Zellen entstehen können. Der Nachweis von Cyklin D1 gilt als

diagnostisch beweisend, da es nur in Mantelzell Lymphomzellen exprimiert wird. Mutterzelle sind B-Zellen des innere Follikelmantels.(10)

Histologisch stellen sich kleine bis mittelgrosse Zentrozyten mit gekerbtem Kern dar, die immunphänotypisch wie folgt charakteristisch sind: CD19+, CD20+, CD5+, CD11- und CD23-. Die CD23 Negativität dient zur sonst schweren Abgrenzung zur B-CLL.

Klinisch stellt sich das Mantelzell Lymphom anders als die übrigen indolenten NHL dar, warum es von manchen Autoren zu den aggressiven NHL gezählt wird. Diagnostiziert wird es meist im fortgeschrittenen Stadium, es hat einen aggressiven, häufig therapieresistenten Verlauf und die Prognose ist schlecht (5-Jahres Überlebensrate 27%). Es infiltrierte oft das Knochenmark (64% Armitage et al.) und auch extralymphatische Organe wie den Gastrointestinaltrakt.

1.3 Diagnostik

Unerlässlich ist die Diagnosestellung durch histologischen Befund, was eine Lymphknotenexstirpation oder -biopsie nötig macht. Zum Staging und Erfassen aller Manifestationen sind gründliche Anamnese (B-Symptome!), Laborbefunde (s. Methoden) inkl. Differentialblutbild, Lymphknotenstatus, Röntgen und CT- Thorax, Sonografie und CT- Abdomen, Knochenmarkhistologie und -zytologie und andere speziellere Untersuchung je nach Befallsmuster. Das MALT des Magens z.B. erfordert eine Gastroskopie usw.

1.4 Prognosekriterien

Um die Prognose der NHL zu objektivieren, wurde der „International Prognostic Index“ (IPI) entwickelt, eigentlich war er für die Prognoseeinschätzung der hochmalignen NHL gedacht. Der IPI soll helfen, die Remissionsrate, das 5-Jahres-

Überleben und Rezidivwahrscheinlichkeit auch der niedrigmalignen NHL einzuschätzen. Es werden als ungünstige Faktoren berechnet:

- Lebensalter > 60 Jahre
- Allgemeinzustand nach WHO >2
- erhöhter LDH-Spiegel
- Ann Arbor Stadium III oder IV
- extranodale Manifestation >2

wobei die Risikoverteilung wie folgt ist:

Tab. 2 : International Prognostic Index Scoring

Risk	IPI Score	Complete Response Rate	Relapse-free 5-Year Survival	Overall 5-Year Survival
Low	0-1	87%	70%	73%
Low/ Intermediate	2	67%	50%	51%
High/ Intermediate	3	55%	49%	43%
High	>4	44%	40%	26%

2004 wurde von der Arbeitsgruppe von Philippe Solal-Celigny (20) ein prognostischer Index speziell für folliculäre Lymphome (FLIPI) aufgebracht, mit fünf prognostisch ungünstigen Faktoren:

- Lebensalter > 60 Jahre
- erhöhter LDH-Spiegel
- Ann Arbor Stadium III oder IV
- nodaler Befall > 4 Regionen
- Hämoglobin < 12 g/dl

Es gibt 3 Risikogruppen: niedriges Risiko (FLIPI 0-1), mittelgradiges Risiko (FLIPI 2) und hohes Risiko (FLIPI ≥ 3).

Diese Prognoseindices werden benutzt, um das Therapievorgehen besser einschätzen zu können, aber auch um klinische Studien besser vergleichen zu können und neue Studien zu entwerfen, um neue Therapien zu erforschen.

1.5 Therapie seither

Die Lymphome im fortgeschrittenen Stadium wurden zu Beginn mit alkylierenden Substanzen, den Stickstoff-Lost Derivaten behandelt. Auf die Idee der Verwendung des Lost in der Tumorthherapie kam man durch Autopsie von Kriegsgefallenen, die durch die Verwendung des Kampfgases Lost -Dichlordiethylsulfid oder Senfgas umkamen. Es fiel auf, dass die Opfer u.a. eine schwere Schädigung aller stark proliferierenden Gewebe hatten, besonders des Knochenmarkes. Die heute verwendeten Stickstofflost Derivate sind weitaus untoxischer als das Kampfgas.

In der Lymphom-Chemotherapie griff man anfangs auf Cyclophosphamid oder Chlorambucil zurück, später wurden Kombinationsregimes wie Chlorambucil und Prednison oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison. Bleomycin, Procarbacin, Mitoxantron wurden beigelegt und in Studien untersucht, keine Substanz brachte signifikante Verbesserung des overall survival. Auch die Kombination Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Prednison (CHOP), die bei hochmalignen Lymphomen erfolgsversprechende Ergebnisse brachte, enttäuschte bei den indolenten Lymphomen durch keine signifikante Verbesserung des Überlebens und der Prognose.(11)

Neue Ansätze mussten geprüft werden, neue Substanzen wie Purinanaloga, Interferon und auch Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern, mit dem Ziel, das ereignisfreien Intervall zu verlängern.

Die Interferon-Erhaltungstherapie zeigt eine Verlängerung des ereignisfreien Intervalls (12), jüngere Patienten profitieren von der myeloablativen Radio-Chemotherapie und Stammzelltherapie im Vergleich zur Interferontherapie (13),

jedoch muss ein Ansatz für ein breiteres Patientengut gefunden werden. Die Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern ist ein solcher neuer Ansatz.

1.6 Neue Therapieansätze und Studienmedikation

1.6.1 Rituximab

Ein neues Therapiekonzept der Antikörper vermittelten Zytotoxizität bei niedrig malignen Lymphomen wird durch die Substanz Rituximab ermöglicht. Das CD20-Antigen, gegen welches Rituximab gerichtet ist, ist auf normalen B-Zellen und den meisten malignen B-Zell-Lymphomen exprimiert.

Der chimäre Maus/Mensch anti-CD20 monoklonale Antikörper Rituximab ist ein humaner gamma 1 kappa-Antikörper mit variablen Regionen, die von einem murinen anti-CD20 Antikörper isoliert wurden. Dieser chimäre Antikörper wird von transfizierten Chinese Hamster Ovary (CHO) Zellen sezerniert und bindet mit hoher Affinität an CD20-positive Zellen. In in vitro-Systemen weist er Effektor-Funktionen auf und führt zu einer Depletion von B-Zellen in vivo.

Die zytotoxische Wirkung des Antikörpers erfolgt über eine komplementvermittelte Lyse von B-Zellen. Darüber hinaus konnte eine deutliche Aktivität für die Antikörper vermittelte zelluläre zytotoxische Aktivität belegt werden. Ein weiterer potentieller Wirkmechanismus des Antikörpers gegen B-Zellen ist die Induktion der Apoptose.

Mit der Einführung eines spezifischen Antikörpers steht ein neues Wirkprinzip für die Behandlung CD20-positiver Lymphome zur Verfügung. Kreuzresistenzen oder Überschneidungen zu vorausgegangenen Therapien bzw. möglichen Kombinationspartnern treten nicht auf. Eine zur Chemotherapie zusätzliche Suppression des Knochenmarks trat in Studien nicht auf. Die bisherigen Studienergebnisse haben gezeigt, daß Rituximab besonders in der Therapie follikulärer Lymphome eine sichere und verträgliche Substanz ist.

In einer Studie zur Monotherapie von Rituximab bei rezidivierten follikulären Lymphomen wurde bei 166 Patienten mit 4 Infusionen von Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche bei der Hälfte der auswertbaren Patienten eine Remission erzielt (CR 8/151, PR 67/151). Die mittlere Zahl der Vorbehandlungen der Patienten war 3. Die mediane Zeit bis zum Progredienz betrug bei Respondern 13,2 Monate und 22 von 80 Respondern waren in anhaltender Remission (20,9+ bis 32,9+ Monate).(14)

Die Ergebnisse beim Einsatz von Rituximab in der Kombination mit zytostatischen Regimen sind sehr vielversprechend. In einer Phase II Studie mit Rituximab in Kombination mit CHOP bei Patienten mit niedrig malignen Lymphomen (31 Pat. nicht vorbehandelt, 9 vorbehandelt) wurde bei intent to treat-Auswertung ein Ansprechen von 95 % erreicht. Die mittlere Dauer bis zum Ansprechen betrug 47 Tage. Die Kombinationstherapie wurde gut vertragen und die Nebenwirkungen waren die für das CHOP-Regime zu erwartenden. 7 von 8 bcl-2 positiven Patienten waren nach der Therapie bcl-2 negativ.(15)

Erste Daten zur hohen Wirksamkeit gibt es zur Kombination Fludarabin plus Rituximab. Bei 30 Patienten konnte mit dieser Kombination in 93% der Fälle eine Remission induziert werden. Die Rate der kompletten Remissionen war mit 80% bemerkenswert hoch. In der initial angewandten üblichen Dosierung von 25 mg/m² Fludarabin über fünf Tage mussten die Untersucher um Czuczmann et al. eine unerwartet hohe Hämatotoxizität in Kombination mit Rituximab beobachten. Die daraufhin geänderte um 40% reduzierte Dosis mit Fludarabin 25 mg/m² über nur drei Tage zeigte eine bessere Verträglichkeit bezüglich der Hämatotoxizität.

1.6.2 Fludarabin

In der Therapie von Rezidiven der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) sowie bei Progredienz oder Nichtansprechen auf Chlorambucil ist Fludarabin das Mittel der Wahl. Die Substanz hat die höchste Einzelsubstanzwirksamkeit bei der CLL.

Fludarabin kommt in einer Dosierung von 25 mg/m² Körperoberfläche täglich für 5 Tage mit Wiederholung von bis zu 6 Zyklen alle 4 Wochen zum Einsatz. Dabei werden bei vorbehandelten Patienten Ansprechraten zwischen 29% und 73% erzielt mit Raten von kompletten Remissionen bis zu 25%. Die Dauer der partiellen Remissionen variiert zwischen 5 und 13 Monaten, die kompletten Remissionen halten bis zu 20 Monate und länger an. Das Ansprechen auf Fludarabin korreliert mit Zahl und Länge der Vorbehandlungen. Die meisten Remissionen werden in den ersten 3 Monaten der Therapie erreicht, nodale Manifestationen mit großen Lymphomen sprechen dagegen nur verzögert auf Fludarabin an. In der Primärtherapie der CLL können Remissionen bei über 80% der Patienten erzielt werden mit einer hohen Rate an kompletten Remissionen von bis zu 60%. In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, daß Fludarabin ein längeres erstes progressionsfreies Intervall zu induzieren vermag. Ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber anderen Therapien bei der CLL konnte dagegen noch nicht demonstriert werden, wenn auch die Ergebnisse einen Trend zu einem längeren Überleben der primär mit Fludarabin behandelten Patienten aufzeigen.

Mehrere Studien wurden durchgeführt, um Fludarabin in Kombination mit anderen Substanzen zu untersuchen. Fludarabin wurde mit Anthrazyklinen oder Cyclophosphamid kombiniert und erzielte dabei hohe Remissionsraten.

Eine hohe Wirksamkeit von Fludarabin auch bei nicht-leukämischen niedrigmalignen B-Zell Lymphomen wurde in mehreren Studien demonstriert. So konnte die Wirksamkeit einer Fludarabin-Monotherapie im Rezidiv (16) und bei unvorbehandelten niedrigmalignen Lymphomen (17) gezeigt werden.

Die Kombination von Fludarabin plus Rituximab wurde in vitro von Alas et al. untersucht. Dabei konnte ein chemotherapiesensibilisierender Effekt bei Fludarabin-resistenten Zellen beobachtet werden.(18) In der Folge wurde dann die Kombination von Fludarabin plus Rituximab in einer Phase-II Studie von Czuczmann et al. geprüft.(19) Eine erste Beobachtung war, daß Fludarabin in der üblichen Dosierung von 25 mg/m² an fünf Tagen in Kombination mit Rituximab eine unerwartete Hämatotoxizität induzierte, so daß die Dosis von Fludarabin um 40%

auf 25 mg/m² an nur drei Tagen reduziert wurde. Bei 30 Patienten konnte eine Ansprechrates von 93% erzielt werden mit einer 80%-igen Rate an kompletten Remissionen.

Nebenwirkungen und Komplikationen:

Generell ist die subjektive Toxizität für die Patienten gering. Nur ca. 10% der Patienten verspüren eine leichte Übelkeit (ohne antiemetische Prophylaxe). Die Substanz verursacht keinen Haarausfall. Die hauptsächlichsten Nebenwirkungen von Fludarabin sind die Knochenmarktoxizität mit lang anhaltenden Lymphozytopenien, besonders der CD4-positiven T-Helferzellen sowie das Risiko von infektiösen Komplikationen, das bei vorbehandelten Patienten höher ist als bei nicht vorbehandelten. In Zusammenhang mit der ausgeprägten CD4-Lymphozytopenie wurden erhöhte Inzidenzen von opportunistischen Infektionen mit *Pneumocystis carinii*, *Candida*, *Aspergillus fumigatus*, Zytomegalie, Herpes simplex, Herpes zoster, Listerien und Mykobakterien beobachtet. Wurde Fludarabin als Primärtherapie angewandt, sind im Vergleich zu Chlorambucil, COP, CAP oder CHOP in zwei Studien keine höheren Infektionskomplikationen beobachtet worden, während in der Intergroup-Studie von Rai et al. bei der mit Fludarabin behandelten Patientengruppe eine im Vergleich zu Chlorambucil signifikant höhere Rate an infektiösen Komplikationen, insbesondere von Herpesvirus Infektionen, beschrieben wurde.

Da die Substanz ein mitunter sehr rasches Ansprechen induziert, kann bei Patienten mit initial hohen Leukozytenwerten ein Tumor-Lyse-Syndrom als schwere Komplikation nach dem ersten Zyklus mit Fludarabin auftreten. In solchen Fällen sollte der erste Zyklus unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Der Einsatz von Fludarabin und anderen Purinanaloga bei der CLL scheint mit einer erhöhten therapieassoziierten Inzidenz von teilweise sehr schwer verlaufenden autoimmunhämolytischen Komplikationen (AIHA) einher zu gehen.

1.6.3 Bendamustin

Bendamustin ist ein Benzimidazolderivat, das durch eine Stickstoff-Lost Gruppe alkylierend wirkt. Das Zytostatikum wird häufig und in erster Linie bei Plasmozytomen und niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzt. Vorläufige Ergebnisse mit noch kleinen Patientenzahlen zeigen aber auch in der palliativen Therapie von soliden Tumoren, wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom und dem Mammakarzinom Ansprechraten von bis zu 40%. Die Rationale für den Einsatz von Bendamustin bei niedrig-malignen Lymphomen begründet sich auf vielversprechende Ergebnisse von Studien mit allerdings kleinen Patientenzahlen und auf die immer wieder beschriebene fehlende Kreuzresistenz gegenüber Cyclophosphamid, welches ein Standardtherapeutikum in der Primärtherapie der malignen Lymphome ist.

Unerwünschte Wirkungen von Bendamustin:

Die hauptsächliche Toxizität von Bendamustin ist die Myelotoxizität, wobei die Leukozytopenie meist stärker ausgeprägt ist als die Thrombozytopenie und die Anämie. Abhängig von Dosierung, Vorbehandlungen und Krankheitsentität wird eine Myelotoxizität WHO Grad 3 und 4 in 0-50% der Patienten angegeben, wobei Grad 4 selten beschrieben wird.

Auch Übelkeit und Erbrechen wurden bei den meisten Patienten vor der Verfügbarkeit von Serotoninantagonisten beschrieben, wobei diese nicht so stark zu sein scheinen, wie bei einer Therapie mit Cyclophosphamid. Unter Begleittherapie mit Serotoninantagonisten sind solche höhergradigen Nebenwirkungen nur noch selten beschrieben.

1.7 Fragestellung der Untersuchung

Das primäre Untersuchungsziel dieser Studie ist die Ermittlung und der Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) beider Therapien Bendamustin plus Rituximab (B-R) und Fludarabin plus Rituximab (F-R). Sekundäre Untersuchungsziele sind Ermittlung und Vergleich der Remissionsraten beider Therapien, Erfassung und Vergleich der Toxizitäten, der infektiösen Komplikationen, der Dauer des immunsuppressiven Effekts und der Nebenwirkungen beider Therapien und der Vergleich der Gesamtüberlebenszeiten der Patienten beider Therapien.

2. Patienten und Methoden

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

2.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten Patienten erfüllen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können:

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

- Rezidiv der Erkrankung (mindestens 3 Monate Remissionsdauer) - unabhängig von der Art und der Anzahl der Vortherapien, wenn bisher noch keine Therapie mit Rituximab erfolgt ist *oder* - nach vorheriger Rituximab-haltiger Therapie bei einer Remissionsdauer > 1 Jahr *oder* - therapierefraktär auf die Vortherapie (Progression unter der Therapie oder innerhalb 3 Monate nach Ende der vorherigen Therapie), außer Therapierefraktärität auf Purinanaloga oder Bendamustin
- Therapiebedürftigkeit (siehe folgende Seite unter 4.3), außer bei Mantelzell Lymphomen
- Stadium II (bulky disease 7,5 cm), III oder IV
- Alter mindestens 18 Jahre
- Allgemeinzustand nach WHO 0-2
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Eine aktuelle Histologie, die nicht älter als 6 Monate sein sollte, ist erforderlich.

2.2 Ausschlusskriterien

- Patienten, die die Kriterien unter 2.1 nicht erfüllen
- Möglichkeit einer potentiell kurativen Strahlentherapie
- Patienten, die therapierefraktär auf eine Rituximab-haltige Therapie sind
- Begleiterkrankungen, die eine studiengerechte Therapiedurchführung ausschließen: Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, schwere medikamentös nicht einstellbare Hypertonie, schwere Funktionseinschränkungen des Herzens nach NYHA III oder IV, der Lunge WHO-Grad III oder IV, der Leber und der Niere (Kreatinin > 2 mg/dl, GOT und GPT oder Bilirubin über 3-faches der Norm), außer wenn lymphombedingt
- Aktive autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)
- Patienten mit nachgewiesener HIV-Infektion
- Aktive Hepatitis-Infektion

- Schwere psychiatrische Erkrankungen
- Fehlende oder nicht zu erwartende Compliance
- Schwangere oder stillende Frauen
- Patienten mit einem Zweitmalignom oder einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte, wenn nicht von einer sicheren chirurgischen Kuration ausgegangen werden kann

2.3 Indikation zur Therapie

Die Therapieindikation ist bei Mantelzelllymphomen aufgrund ihrer aggressiven und prognostisch ungünstigen Natur immer gegeben. Bei den anderen niedrigmalignen Lymphomentitäten besteht eine Therapiebedürftigkeit, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- B-Symptomatik: - Fieber unklarer Ätiologie $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ - Nachtschweiß - Gewichtsverlust $> 10\%$ des Ausgangsgewichtes innerhalb von 6 Monaten
- Hämatopoetische Insuffizienz: Periphere Zytopenie, nicht durch eine Splenomegalie bedingt (Granulozyten $< 1.500\text{ }/\mu\text{l}$, Hb $< 10\text{ g/dl}$, Thrombozyten $< 100.000\text{ }/\mu\text{l}$)
- Objektivierbare, rasche Tumorprogredienz: Zunahme der Zahl oder Größe von Lymphommanifestationen um $> 50\%$ innerhalb eines halben Jahres
- Große Tumormasse („bulky disease“): Lymphome $> 5\text{ cm}$ Durchmesser in 3 und mehr Regionen oder $> 7,5\text{ cm}$ in einer Region
- Lymphombedingte Komplikationen, wie Einengung von Ureteren oder Gallengängen, rezidivierende Milzinfarkte, tumorbedingte Kompression eines lebenswichtigen Organs, lymphominduzierte Schmerzen, etc.
- Hyperviskositätssyndrom durch monoklonale Gammopathie

2.4 Behandlungsplan

Bendamustin plus Rituximab (B-R) wird gegen Fludarabin plus Rituximab (F-R) prospektiv randomisiert bei Patienten mit follikulären, lymphoplasmazytischen (Immunozytomen), lymphozytischen, Marginalzonen-, nicht näher klassifizierbaren niedrigmalignen sowie Mantelzell Lymphomen als Primärtherapie geprüft.

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

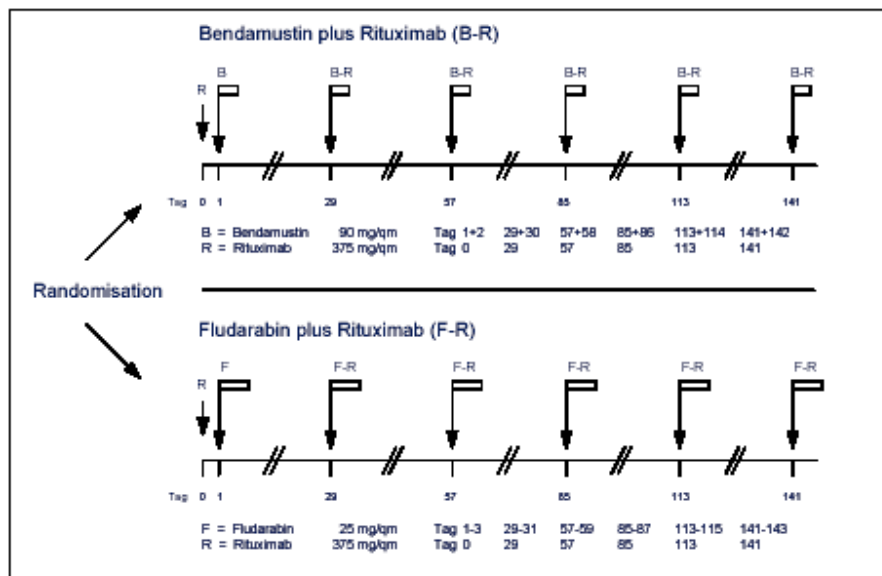


Abb. 1

2.4.1 Therapiedauer

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

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

2.4.2 Zellzahlen vor Fortsetzung der Therapie

Vor Beginn eines neuen Chemotherapiezyklus sollen Werte für Leukozyten $> 2.000 /\mu\text{l}$ und Thrombozyten $> 100.000 /\mu\text{l}$ vorliegen. Sind diese Grenzwerte 4 Wochen nach B-R oder F-R nicht erreicht, wird der nächste Zyklus um eine Woche verschoben. Bei persistierender Leukozytopenie oder Thrombozytopenie kann die Therapie mit einer reduzierten Dosis fortgeführt werden.

2.4.3 Myelosuppression als mögliche Folge des Lymphoms

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

2.5 Begleittherapie

Eine *Pneumocystis carinii* Prophylaxe erscheint bei den zum Teil multipel vorbehandelten Patienten erforderlich. Bei Reduktion der CD4+-Zellen unter $200/\mu\text{l}$ sollte eine Prophylaxe mit 160 mg Trimethoprim (z. B. Cotrim forte) 3x/Woche (Mo.-Mi.-Fr.) durchgeführt werden.

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

Zur Reduktion der Knochenmarktoxizität ist fakultativ der Einsatz von Wachstumsfaktoren erlaubt, sollte aber zurückhaltend eingesetzt werden. Es sollte bei therapieinduzierter Myelosuppression nach oben beschriebenen Dosisreduktionsschemata verfahren werden.

Zur Prophylaxe von Nausea und Emesis soll eine antiemetische Therapie mit 5-HT₃-Antagonisten i.v. erfolgen, z.B. mit Kevatril 1,5 mg oder Anemet 100 mg oder Navoban 5 mg.

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

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

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

2.6 Ausscheiden aus der Studie

Wenn mindestens eines der folgenden Kriterien in der Therapiephase gegeben ist, wird die Behandlung mit der Prüfmedikation abgebrochen:

- auf Wunsch des Patienten
- bei Tumorprogression
- bei schweren, nicht tolerablen Nebenwirkungen

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

- mangelnde Patientencompliance
- Rücknahme der Patienteneinwilligung zur Untersuchungsteilnahme

2.7 Diagnostik und Evaluationskriterien

2.7.1 Diagnostik vor Therapiebeginn und Histologie

Zur genauen Stadieneinteilung und Stuserhebung vor Therapiebeginn gehören folgende Untersuchungen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Palpation der peripheren Lymphknotenregionen
- Knochenmark-Zytologie (Aspiration) und -Histologie (Stanze)
- Lymphknotenexstirpation bei Befall von peripheren Lymphknoten
- Bei leukämischer Ausschwemmung (> 4.000 Lymphozyten / μ l) immunologische Charakterisierung der Lymphomzellen (CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD19, CD20, CD23, FMC7, Doppelmarkierung CD5/CD19 oder CD5/CD20)
- CT-Thorax und röntgenologische Untersuchung der Thoraxorgane
- CT-Abdomen und Sonographie des Abdomens
- Laboruntersuchungen: Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten, CD4- und CD8-positive Lymphozyten, Coombs-Test, BSG, biochemisches Profil (GPT, GOT,

GGT, AP, LDH, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glukose, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin), TPZ, PTT, Fibrinogen, quantitativ Immunglobuline, Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin

- EKG

- Histologie: Eine aktuelle Histologie, die nicht älter als 6 Monate sein sollte, ist erforderlich.

2.7.2 Diagnostik während der Therapie

Vor jedem Therapiezyklus:

Blutbild und Differentialblutbild, biochemisches Profil (GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glu, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin),

Bestimmung der CD4- und CD8-positiven Lymphozyten

Zwischen den Therapiezyklen:

1 x wöchentlich Bestimmung des Blutbildes und Differentialblutbildes.

Frequenz nach klinischer Relevanz

Nach dem 3. Zyklus:

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

2.7.3 Diagnostik bei Abschluß der Therapie

Nach dem letzten bzw. 6. Therapiezyklus erfolgt ein komplettes Restaging mit Wiederholung aller Eingangsuntersuchungen, inklusive Knochenmark-Zytologie (Aspiration) und -Histologie (Stanze). Dabei sollen apparative bzw. invasive

diagnostische Maßnahmen nur bei positivem (pathologischen) Befund des letzten Stagings erfolgen.

2.7.4 Diagnostik in der Nachbeobachtungsphase

„Follow-Up“- und Kontrolluntersuchungen sollten alle 3 Monate erfolgen, um den Zeitpunkt eines Rezidivs oder der Progression der Krankheit erfassen zu können. Laborparameter: Blutbild und Differentialblutbild, biochemisches Profil, BSG, quantitativ Immunglobuline, ggf. Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin, CD4-pos. Lymphozyten. Diagnostik: körperliche Untersuchung, Sonographie und Röntgen-Thorax.

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

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

2.7.5 Evaluation der therapeutischen Effektivität

Die Beurteilung der Remission erfolgt nach den Kriterien der WHO.

Komplette Remission (CR)

Komplette Rückbildung aller objektivierbaren Krankheitsbefunde einschl. einer Knochenmarkinfiltration zum Zeitpunkt des Restagings mit völliger Rückbildung vorbestehender Lymphknotenschwellungen und vorbestehender Hepatomegalie und/oder Splenomegalie für mindestens 4 Wochen. Die komplette Rückbildung einer vorbestehenden Lymphominfiltration des Knochenmarks muß histologisch verifiziert werden. Normalisierung des Blutbildes mit Granulozyten $> 1.500 /\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 100.000 /\mu\text{l}$, Hämoglobin $> 11 \text{ g/dl}$. Die immunologische oder molekularbiologische Bestätigung einer CR ist nicht vorgesehen.

Partielle Remission (PR)

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

Stable disease (SD)

Keine Rückbildung der objektivierbaren Krankheitsbefunde (Patienten die keine Remission erreicht haben und die Bedingungen für eine Progression nicht erfüllen).

Neue Tumormanifestationen bei Rückbildung vorhandener Tumorparameter (mixed response) werden als Progression gewertet.

Progression (Pro)

Zunahme eines oder mehrerer Tumorparameter um mindestens 25% oder Auftreten neuer Tumormanifestationen. Vermehrung der Häufigkeit und Schwere von Krankheitssymptomen.

2.7.6 Evaluation und Meldung der Toxizität

Die Beurteilung der Toxizität erfolgt nach den Kriterien der WHO

Definition des immunsuppressiven Effektes:

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

2.7.7 Schwerwiegende unerwartete Ereignisse bzw. Arzneimittelnebenwirkungen

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse schließen jedes Ereignis ein, das

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

2.8 Statistische Verfahren

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

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

Eignung wird nach der Erfassung der Daten geprüft. Nötigenfalls wird die Wahl der Methodik unter kritischer Diskussion der jeweiligen Ergebnisse entsprechend modifiziert.

Die demographischen und prognostischen Ausgangsdaten werden auf Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen überprüft. Falls größere Unterschiede bei prognostisch relevanten Variablen bestehen, wird die statistische Analyse modifiziert, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen zu erzielen. Adjustierte und nicht-adjustierte Analysen werden im Vergleich kritisch diskutiert.

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

Ereignisbezogene Daten wie die ereignisfreie und die Gesamtüberlebenszeit sowie die Zeit bis zum Therapieversagen (neben den Kriterien für das EFS werden auch Abbruch wegen Toxizität als auch Therapieverweigerung als Ereignis gewertet) werden nach der Life-Table-Methode von KAPLAN und MEIER (1958) dargestellt und mit dem Logrank-Test verglichen. Falls die dem Peto-Logrank-Test (PETO et al., 1972, 1976) zugrunde liegende Annahme des "Proportional Hazard" nicht erfüllt ist (HAYBITTLE, 1988), wird GEHANS Generalisierung des Wilcoxon-Rangsummentests auf zensierte Daten (1975)

herangezogen, und zwar vorzugsweise in ihrer Modifikation durch PETO et al. (1972) und PRENTICE (1978). Hierbei wird die Stratifizierung sowie im Bedarfsfalle weitere prognostische Schichten berücksichtigt (PETO, 1976).

2.9 Ethikvotum

Der Prüfplan wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main vorgelegt und am 02.09.2003 mit einem positiven Votum belegt.

2.10 Patienteninformation und Datenschutz

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

3. Ergebnisse

3.1 Patienteneigenschaften

Von Oktober 2003 bis Dezember 2005 wurden 103 Patienten von 37 Zentren in die Studie eingeschlossen. Drei von ihnen wurden noch vor Therapiebeginn wegen nochmaliger Erwägung der Therapieindikation oder eindeutigen Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen, von zwei weiteren Patienten konnten nicht die kompletten Daten erfasst werden, von einem liegen keine Daten vor.

Das mediane Alter der Patienten war 66 Jahre mit einer Range von 38 bis 86 Jahren, 70% waren in der Gruppe der über 60 jährigen. 54 Patienten waren männlich, 45 weiblich.

52 Patienten wurden in den Therapiearm Bendamustin-Rituximab (BR) randomisiert, von einem liegen keinerlei Daten vor. Somit sind im Therapiearm BR 51 Patienten auswertbar. In den Therapiearm Fludarabin-Rituximab (FR) wurden 51 Patienten randomisiert, wobei 3 der der Gruppe FR zugeteilten noch vor Therapiebeginn wieder ausgeschlossen werden mussten, somit bleiben für den Arm FR 48 behandelte Patienten.

Die Eigenschaften der Patienten der beiden Gruppen sind ähnlich und vergleichbar, detaillierte Darstellung ist in Tabelle 3 zu finden.

Histologisch zeigte sich bei 51 Patienten ein folliculäres Lymphom, 25 in der Gruppe BR, 26 Patienten in der Gruppe FR; 5 aus dieser Gruppe wurden mit Purinanaloga vorbehandelt (2 BR; 3 FR), 32 mit CHOP (16 BR; 16 FR) und 14 mit Bendamustin/Alkylantien (7 BR; 7 FR). 13 Patienten waren an Immunozytom erkrankt, davon wurden 7 mit CHOP (4 BR; 2 FR+1 ausgeschlossen) vorbehandelt und 5 (3 BR; 2 FR+1 ausgeschlossen) mit Bendamustin/Alkylantien. 9 Patienten mit lymphozytischem Lymphom wurden eingeschlossen, davon wurde einer mit Purinanaloga (0 BR; 1 FR) vorbehandelt, 2 mit CHOP (1 BR; 1 FR) und 6 mit Bendamustin/Alkylantien (3 BR; 2 FR+1ausgeschlossen). Histologisch hatten 16 Patienten ein Mantelzellymphom, davon wurden 5 mit Purinanaloga (2 BR; 3 FR) vorbehandelt, 9 mit CHOP (5BR; 4FR) und 2 (BR) mit Bendamustin/Alkylantien. 7

Patienten hatten ein Marginalzonenlymphom, davon wurden 4 mit CHOP (2 BR; 2 FR) vorbehandelt und 3 mit Bendamustin/Alkylantien (2 BR; 1 FR); 1 Patient mit unklassifizierbarem Lymphom wurde mit Bendamustin/Alkylantien vorbehandelt (FR); es gab 6 Patienten mit einzig Bestrahlung als Vortherapie (3 BR; 3 FR).

Die Stadieneinteilung wurde nach Ann Arbor vorgenommen. Es ergab sich, dass 4 Patienten eingeschlossen wurden, die im Stadium I der Erkrankung waren und somit die Einschlusskriterien nicht erfüllten, bei denen aber aus anderen Gründen eine Behandlung als notwendig angesehen wurde. 2 Patienten im Stadium I waren in der Gruppe BR (4%), 2 in der Gruppe FR (4%). 10 Patienten befanden sich im Stadium II (2 BR= 4%; 8 FR= 17%), 2 davon hatten eine „bulky disease“, bei den weiteren Patienten ergab sich die Therapieindikation aus anderen Gründen. 26 Patienten befanden sich bei Einschluss im Stadium III (13 BR= 25%; 13 FR= 27%) und 59 im Stadium IV (34 BR= 67%; 25 FR= 52%).

Die Bestimmung des International Prognostic Index (IPI) ergab für 24 Patienten niedrige Riskofaktoren (10 BR= 20%; 14 FR= 29%), für 40 Patienten niedrige bis mittlere (23 BR= 45%; 16 FR= 33%), für 26 Patienten hohe (15 BR= 29% ; 11 FR= 23%). Bei 9 Patienten liess sich der IPI nicht bestimmen, da es vermisst wurde, einen oder mehrere der Kriterienwerte zu bestimmen.

Nach dem prognostischen Index speziell für folliculäre Lymphome (FLIPI) ergab sich für die 51 Patienten mit folliculärem Lymphom ein niedriges Risiko (FLIPI 0-1) für 11 Patienten (3 BR= 12%; 8 FR= 27%), ein mittelgradiges Risiko (FLIPI 2) für 21 Patienten (14 BR= 56%; 7 FR= 27%) und ein hohes Risiko (FLIPI 3 und mehr) für 12 Patienten (6 BR= 24%; 6 FR= 23%). Bei 7 (2 BR=0,5%; 5 FR=23%) Patienten war die Risikogruppe nicht bestimmbar.

38 Patienten waren bei Diagnosestellung symptomfrei. 60 Patienten zeigten lymphombedingte Symptome (28 BR= 55%; 32 FR= 68%), wobei es sich bei 28 Patienten (16 BR= 31%; 12 FR= 25%) um B-Symptomatik handelt.

Der klinische Zustand der Patienten vor Therapie wird objektiviert beurteilbar nach WHO-Richtlinien, die nach dem Allgemeinbefinden eine Einstufung nach Performance Status (PS) 0 bis 4 vornimmt, wobei ein PS= 0 ein

uneingeschränktes Allgemeinbefinden mit ambulanter Behandlung beschreibt, PS= 1 eine ambulante Behandlungsfähigkeit mit Einschränkung bei physisch belastenden Tätigkeiten, Patienten mit PS= 2 können ambulant behandelt werden, sind jedoch 50% arbeitseingeschränkt, Patienten mit PS= 3 sind eingeschränkt selbstversorgend, zu 50% der Wachzeit bettlägrig und Patienten mit PS= 4 sind vollständig pflegebedürftig und zu 100 % bettlägrig.

34 Patienten unserer Studie konnten mit PS= 0 eingestuft werden (21 BR= 41%; 13 FR= 27%), 60 Patienten mit PS= 1 (27 BR= 53%; 33 FR= 68%), 4 Patienten mit PS= 2 (3 BR= 6%; 1 FR= 2%), bei einem (2%) war keine Beurteilung möglich.

Extranodalbefall allgemein lag bei 58 Patienten (34 BR= 67%; 24 FR= 50%) vor, bei 44 (27 BR=52%; 17 FR=35%) war ein Organ befallen, bei 11 (5 BR=9%; 6 FR=12,5%) waren 2 Organe befallen, bei 3 Patienten (2 BR=4%; 1 FR=2%) waren 3 Organe befallen, bei 40 (17 BR=33%; 23 FR=49%) lag kein Extranodalbefall vor. Bei einem Patienten war ein Extranodalbefall nicht untersucht.

Knochenmarksbefall lag bei 48 Patienten (26 BR= 60%; 22 FR= 51%) vor, bei 38 (17 BR= 40%; 21 FR= 49%) war die Histologie negativ, bei 13 Patienten (8 BR=35%; 5 FR=10%) wurde das Knochenmark nicht auf Befall untersucht.

Bei der Beurteilung der befallenen Lymphknotenregionen bezogen wir uns auf die Einteilung der Regionen, die vom Follicular Lymphoma International Prognostic Index benutzt wird. Danach waren bei 6 Patienten (3 BR= 6%; 3 FR= 6%) keine Lymphknotenregion befallen, bei 11 Patienten (6 BR= 12%; 5 FR= 10%) eine Region, bei 19 Patienten (7 BR= 14%; 12 FR= 25%) waren es 2 Regionen, bei 13 Patienten (7 BR= 14%; 6 FR= 12%) waren 3 Regionen befallen, bei 11 Patienten (8 BR= 16%; 3 FR= 6%) 4 Regionen, bei 8 Patienten (4 BR= 8%; 4 FR= 8%) 5 Regionen, bei 8 Patienten (5 BR= 10%; 3 FR= 6%) 6 Regionen, bei 10 Patienten (3 BR= 6%; 7 FR= 15%) lag Befall von 7 Regionen vor, bei 5 Patienten (4 BR= 8%; 1 FR= 2%) waren es 8 Regionen und bei 8 Patienten (4 BR= 8%; 4 FR= 8%) waren 9 Regionen befallen.

Milzbefall lag bei 22 Patienten (14 BR= 28%; 8 FR= 17%) vor, bei 73 (77%) Patienten war die Milz nicht befallen, bei 4 Patienten ist der Befall nicht nachvollziehbar.

Bei 17 Patienten (8 BR= 16%; 9 FR= 19%) lag eine grosse Tumormasse (bulky disease) vor, die definiert ist als Tumormasse mit Durchmesser > 7,5 cm in einer Region oder als Tumordurchmesser > 5 cm in 3 oder mehr Regionen.

Tab.3 Patientencharakteristika

Charakteristika	B-R (n = 51)		F-R (n = 48)	
	no.	%	no.	%
Geschlecht				
♂	30	59	24	50
♀	21	41	24	50
Alter				
Median	58		63	
Range	43-81		38-86	
Stadium				
I	2	4	2	4
II	2	4	8	17
III	13	25	13	27
IV	34	67	25	52
Histologie				
Folikulär	25	49	26	54
Immunozytom	7	14	4	8
Lymphozytisch	4	8	4	8
Mantelzell	8	16	7	15
Marginalzell	4	8	3	6
Unklassifiziert	3	6	4	8
WHO Performance				
0	21	41	13	27
1	27	53	33	68

2	3	6	1	2
n.e.	0		1	2
IPI				
0-1	10	20	14	29
2	23	45	16	33
≥3	15	29	11	23
n.e.	3	6	6	12
FLIPI				
0-1	3	12	8	27
2	14	56	7	27
≥3	6	24	6	23
n.e.	2	0,5	5	23
Knochenmarkbefall ¹	26	60	22	51
B-Symptome	16	31	12	25
Extranodalbefall	34	67	24	50
GT	8	16	9	19
LDH >240U/l ²	16	33	17	41
β-2-Mikroglobulin>2mg/dl ³	19	63	24	77
Milzbefall	14	28	8	17
Lymphknotenbefall				
0	3	6	3	6
1	6	12	5	10
2	7	14	12	25
3	7	14	6	12
4	8	16	3	6
5	4	8	4	8
6	5	10	3	6
≥7	11	22	12	25
Symptome	28	55	32	68
Lymphombedingt				
¹ nur bei je 43 Patienten bestimmt				
² nur bei 48 BR bzw 41 FR Patienten bestimmt				
³ nur bei 30 BR und 31 FR Patienten bestimmt				

Der Tumormarker Beta-2-Mikroglobulin wurde bei 61 Patienten (30 BR; 31FR) bestimmt, bei 43 (19 BR= 63%; 24 FR= 77%) lag der Wert über 2 mg/dl vor.

Nur bei 90 Patienten wurde die LDH bestimmt, davon fanden sich Werte von über 240 U/l bei 16 Patienten BR (33%) bzw bei 17 Patienten FR (41%).

Tab.4 Zyklen

Zyklen	BR (n=50)	FR (n=47)
8	0	1
6	38	26
5	7	4
4	3	3
3	1	7
2	1	6

64% der Patienten erhielten die vollen 6 Zyklen, 38% davon bekamen Bendamustin, 26% Fludarabin. 11% erhielten 5 Zyklen, 6% nur 4, bei 8% wurde die Therapie nach dem 3. Zyklus abgebrochen, 7% erhielten nur 2 Zyklen. Während bei der Gruppe der Patienten, die 4 Zyklen bekamen, die Verteilung auf die Randomisationsgruppe noch gleich war, waren es bei der Gruppe der Patienten mit 3 Zyklen lediglich 1 % Abbrecher in der Bendamustingruppe, jedoch 7% in der Gruppe des Fludarabinarms. Ebenso ist die Verteilung bei den Patienten, deren Therapie nach 2 Zyklen abgebrochen wurde 1% der Bendamustin-Patienten, jedoch 6 % der Fludarabin-Patienten erhielten nur 2 Zyklen. Ein Patient erhielt auf eigenen Wunsch 8 Zyklen.

3.2 Therapieergebnisse

3.2.1 Remissionsraten

Siehe auch Tab. 5 Therapieergebnisse.

Zur Auswertung der Remission fehlten von 2 Patienten Daten, so dass in der Gruppe BR 50 statt 51 Patienten zur Remission evaluiert werden konnten und in der Gruppe FR 47 statt 48.

Die ORR (overall remission rate CR+PR)) war im Therapiearm Bendamustin-Rituximab 82%, anteilig daran konnten bei 46% der Patienten eine komplette Remission festgestellt werden und bei 36% eine partielle Remission. Im Therapiearm Fludarabin-Rituximab war die ORR 55%, bei 23% der Patienten wurde eine komplette Remission festgestellt, bei 32% der Patienten eine partielle Remission. Damit ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit B-R behandelten Patienten. (CR: p= 0,0325, ORR: p=0,0078)

Unveränderte Tumorverhältnisse fanden sich im Rahmen einer „stable disease“ bei 6% der Patienten im Arm BR, bei den mit FR behandelten fand sich eine stable disease-Rate von 19%.

Progression der Krankheit wiederum wurde bei 12% der Patienten in der Gruppe BR festgestellt, in 25% der Patienten der Gruppe FR war die Erkrankung progredient.

Tab.5 Therapieergebnisse						
Response	BR (n = 50)		FR (n = 47)		P	
	no.	%	no.	%		
ORR	41	82	26	55	0,0078	
CR	23	46	11	23	0,0325	
PR	18	36	15	32		
SD/NC	3	6	9	19		
Pro	6	12	12	25		

CR= komplette Remission; PR= partielle Remission; SD=stable disease ;
NC= no change; Pro=Progress; ORR= Overall Reponse Rate

Betrachtet man die Remissionsraten bezogen auf die Vortherapie, ergeben sich folgende Daten:

<i>Tab.6 Remission Vortherapie</i>					
	OR	CR	PR	SD	Pro
	%	%	%	%	%
Purinanaloga					
BR (n=7)	85	71	14	0	14
FR (n=9)	44	11	33	11	44
CHOP					
BR (n=26)	77	27	50	4	19
FR (n=25)	56	16	40	24	20
Bendamustin/Alkylantien					
BR (n=17)	89	65	24	12	0
FR (n=13)	61	46	15	15	23
Bestrahlung					
BR (n=3)	100	100	0	0	0
FR (n=3)	33	0	33	33	33

Die Gruppen sind nun sehr klein und damit nicht aussagekräftig. Dennoch ist zu beobachten, dass bei den mit Purinanaloga vorbehandelten Patienten, die nun Bendamustin erhielten, ein grösserer Anteil komplette Remissionen erreicht werden konnten. 71% der BR Patienten zeigten eine CR, 14% eine PR (OR= 85%), während die mit Fludarabin behandelten eine CR-Rate von 11% bzw eine PR-Rate von 33% erreichten (OR= 44%). Aus der FR-Gruppe mussten jedoch in 44% ein Progress festgestellt werden, demgegenüber wurde in der BR-Gruppe nur in 14% ein Progress dokumentiert.

Die weitaus grössere Gruppe der mit CHOP vorbehandelten Patienten zeigte folgende Ergebnisse: die ORR war bei den BR-Patienten 77%, bei den FR Patienten 56%, in beiden Gruppen zeigten sich gleich viele Progresse (20%).

Die etwas kleinere Gruppe der Patienten, die mit Bendamustin oder anderen Alkylantien vorbehandelt wurden, brachte folgende Ergebnisse: die ORR in der BR-Gruppe war 89%, in der FR-Gruppe 61%, in 23% in der FR-Gruppe gab es einen Progress, kein Progress in der BR-Gruppe.

Von den 17 Patienten, die in der Gruppe der mit Bendamustin/Alkylantien vorbehandelten Patienten jetzt wieder Bendamustin bekamen, waren lediglich 4 schon in der Vortherapie mit Bendamustin behandelt worden, die anderen erhielten andere Alkylantien. Von diesen 4 erreichte einer eine komplette Remission, einer eine partielle Remission und 2 wurden als stable disease gestaged.

Die Patienten, die als Vortherapie bestrahlt wurden, hatten zu 100% eine komplette Remission in der BR-Gruppe, nur zu 33% eine PR, und in 33% der Fälle einen Progress.

Betrachtet man die Remissionsraten bezogen auf die Entität, ergeben sich folgenden Daten:

<i>Tab.7 Remission Entität</i>					
	OR	CR	PR	SD	Pro
	%	%	%	%	%
Follikulär					
BR (n=25)	88	52	36	0	12
FR (n=25)	76	40	36	8	26
Immunozytom					
BR (n=7)	86	43	43	14	0
FR (n=4)	25	0	25	50	25
Lymphozytisches Lymphom					
BR (n=4)	75	25	50	25	0
FR (n=4)	50	0	50	50	0
Mantelzell Lymphom					
BR (n=7)	56	14	43	14	28
FR (n=7)	14	0	14	14	71
Marginalzonen Lymphom					
BR (n=4)	75	50	25	0	25
FR (n=3)	66	33	33	33	0

Ausser der Gruppe der folliculären Lymphome sind auch hier die Gruppen zu klein, um zu diesem Zeitpunkt der Studie valide Aussagen zu machen. Der Vollständigkeit halber und um Tendenzen aufzufangen seien sie dennoch hier aufgeführt.

Die beiden Behandlungsarme ergaben bei den folliculären Lymphomen leichte Unterschiede im Ansprechen, die Randomisationsgruppen waren gleich gross. Bei BR ergab sich eine ORR von 88%, bei der FR-Gruppe 76%. Bei den anderen Entitäten ergaben sich eindeutige Unterschiede, wie jedoch schon erwähnt, bleibt eine grössere Patientenzahl pro Gruppe abzuwarten.

Betrachtet man nun die Remissionsergebnisse in Bezug auf den jeweils bestimmten Prognostischen Index (IPI bzw. FLIPI), ergeben sich folgende Ergebnisse:

	1	2	3	4	5
CR	11	13	6	0	0
PR	7	12	7	2	1
SD	3	4	3	0	0
Pro	4	8	4	1	0

Nur für die folliculären Lymphome wurde der FLIPI entwickelt. Folgendes ergibt sich, wenn man die Remissionsergebnisse der Patienten mit dieser Lymphomhistologie mit ihrem prognostischen Index vergleicht:

	1	2	3	4	5
CR	6	7	6	0	0
PR	3	10	2	2	0
SD	0	1	0	0	0
Pro	2	3	0	1	0

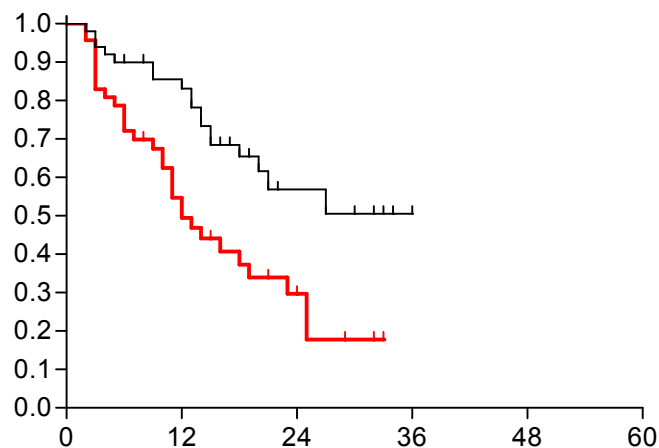
3.2.2 Überleben

Von den 50 auswertbaren Patienten der Gruppe BR befanden sich 30 Patienten (60%) in anhaltender Remission, 18 (36%) hatten einen Progress erlitten, 2 Patienten waren lost for follow up. Die 18 Patienten mit Progress hatten eine PFS von 2-27 Monaten.

In der Gruppe der 47 auswertbaren Patienten mit dem Therapiearm FR waren 15 Patienten (32%) in anhaltender Remission, 30 Patienten (64%) hatten einen Progress der Erkrankung, 2 Patienten waren lost for follow up. Die PFS war bei progredienten Patienten 2 bis 25 Monate.

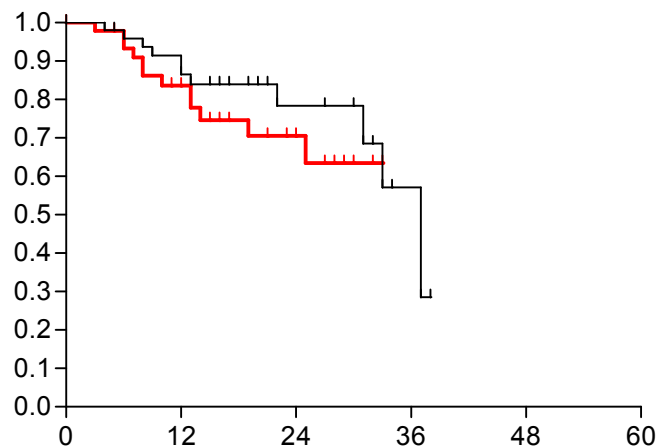
Der Median ist in der BR-Gruppe noch nicht erreicht, der der FR-Gruppe ist 12. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der PFS ist statistisch signifikant ($p=0,0019$) Siehe auch Abbildung 2.

Abb.2 PFS (Schwarz =BR, rot= FR) $p=0,0019$



Berechnet man die Überlebenszeit (overall survival=OS), ergibt sich, dass der Median in beiden Gruppen noch nicht erreicht ist, der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant. ($p=0,3$) Siehe auch Abbildung 3.

Abb. 3 OS $p=0,2998$



Verstorben sind mittlerweile 11 Patienten aus der BR-Gruppe und 12 Patienten aus der FR Gruppe. Bei 16 Patienten ist die Todesursache nicht bekannt, 6 starben als Folge der Lyphomerkrankung, einer verstarb an einem Zweitmalignom 2 Monate nach Therapieende (PR nach BR).

3.3 Toxizität und Komplikationen

An nicht-hämatologischen Nebenwirkungen traten in meist milder Form, WHO Grad 1 und 2, Übelkeit (3 BR= 6%; 1 FR= 2%), Erbrechen (9 BR= 18%; 3 FR= 6%) und Fatigue (6 BR= 12%; 6 FR= 13%) am häufigsten auf, gleich verteilt auf die Therapiearme. Meist wurden zur Therapie Antiemetika verabreicht. Parästhesien traten vermehrt in der Fludarabingruppe auf (1 BR= 2%; 4 FR= 8%). Auch beschrieben wurde Obstipation in je einem Fall pro Gruppe, sowie Diarrhoe in 4 Fällen (8%) in der BR Gruppe sowie in einem Fall (2%) in der FR Gruppe. Alopezie wurde in mildem Grad bei 5 Patienten (10%) in der BR Gruppe und in 3 Fällen (6%) der FR Gruppe beschrieben. 2 Patienten (BR= 4%) bzw 3 Patienten (FR= 6%) klagten über Schmerzen. Bei einem Patienten (BR= 2%) traten Herzrhythmusstörungen auf, der Zusammenhang mit der Therapie scheint jedoch fraglich. Allergische Reaktionen traten vermehrt nach Rituximabgabe auf, so schwerwiegend, dass sie spezifisch dokumentiert wurden, war die Reaktion nur in

einem Fall (2%) in der BR-Gruppe und in 4 Fällen (8%) in der FR-Gruppe. Bei drei Patienten aus der FR Gruppe war die allergische Reaktionen nicht tolerabel, so dass die Mabtheragabe nicht fortgeführt wurde, bei einem wurde Rituximab während allen Zyklen nicht mehr gegeben. Auch Epistaxis wurde in 2 Fällen (1 BR= 2%; 1 FR= 2%) beschrieben. Ein Patient litt unter Stomatitis (FR= 2%).

An Infektionen traten vermehrt bakterielle Infektionen in 6 Fällen (BR= 12%) und in 3 Fällen (FR= 6%) auf. In einem Fall entwickelte sich aus der bakteriellen Pneumonie eines mit Bendamustin behandelten Patienten ein septisches Krankheitsbild. Herpes Zoster trat in 2 Fällen (BR= 4%) auf und in keinem Fall (FR) auf. Herpes simplex wurde in 2 Fällen (BR= 4%) beobachtet und in keinem Fall (FR). In jeweils 4 Fällen (BR= 8%; FR= 8%) entwickelten die Patienten einen grippalen Infekt. Fever of unknown origin kam in je einem Fall (2%) vor. In der FR Gruppe kam es ausserdem zu einem Fall von perforierter Appendizitis und zu einem Fall von Portinfektion.

Ein weiterer Patient wurde wegen Pneumonie stationär behandelt in der BR-Gruppe. Auch in dieser Gruppe erkrankte ein Patient an Kryptokokkenmeningitis. Insgesamt ergab sich im Vergleich der beiden Gruppen bezogen auf die Infektionen kein signifikanter Unterschied. ($p= 0,1954$)

Ein Patient aus der FR Gruppe musste wegen eines durch Lymphome verursachten Harnstaus behandelt werden.

Severe adverse events (SAE) kamen wie folgt vor: 6 SAE-Meldungen gingen ein zu Patienten der Gruppe BR. Es handelte sich in einem Fall um massive Verschlechterung des Allgemeinzustandes nach der 5. Zyklusgabe mit Neutropenie, eine weitere SAE-Meldung zu diesem Patienten ging ein, um den Tod zu Hause nach Erhalt eines weiteren 6. Zyklus BR zu dokumentieren. Im weiteren handelte es sich um die schon oben erwähnten Patienten mit Kryptokokkenmeningitis und Pneumonie mit septischem Bild. Ein weiterer Patient musste wegen Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust stationär behandelt werden.

In der Gruppe der mit Fludarabin behandelten Patienten gingen 6 SAE-Meldungen ein: ein Patient erlitt eine perforierte Appendizitis, ein anderer musste stationär

wegen eines Pneumothorax behandelt werden, bei einem Patient trat eine anaphylaktische Reaktion Grad II auf, ein Patient musste stationär aufgenommen werden wegen Dyspnoe bei progredienten Lymphom, eine SAE-Meldung berichtete über den am Progress seiner Krankheit verstorbenen Patienten.

<i>Tab. 10 Nebenwirkungen</i>			
		BR (n = 50)	FR (n = 47)
		%	%
Nebenwirkung			
Übelkeit		6	2
Erbrechen		18	6
Fatigue		12	13
Parästhesien		1	8
Obstipation		2	2
Diarrhoe		8	2
Alopezie		10	6
Schmerzen		4	6
Allergie		2	8
Epistaxis		2	2
Stomatitis		0	2
Infektionen		12	6
Meningitis (Kryptokokken)		2	0
Pneumonie		4	0
Herpes Zoster		4	0
Herpes simplex		4	0
Sepsis		2	0
Grippaler Infekt		8	8
FUO		2	2
SAE		12	13

Es standen von insgesamt 514 verabreichten Zyklen zur Auswertung des Blutbildes während der Therapie Daten von 449 Zyklen zur Verfügung. Im Therapiearm BR wurden insgesamt 283 Zyklen verabreicht- nur von 251 standen hier Blutbilder zur Verfügung- und im Therapiearm FR wurden insgesamt 232 Zyklen verabreicht, hier standen uns 199 Blutbilder zur Verfügung.

Neutrophile Leukozyten wurden von 449 auswertbaren Zyklen in 339 Fällen bestimmt bzw in 200 von 251 Zyklen BR und 142 von 199 Zyklen FR. Siehe auch Tab.5.

Leukopenie war die am häufigsten vorkommende Nebenwirkung, sie war etwa gleich verteilt auf die beiden Therapiearme, mit 24 % Grad 1 im Arm BR und 21 % Grad 1 im Arm FR, Leukopenie im WHO Grad 2 wurde bei 18 % BR-Patienten und 20,6 % FR-Patienten festgestellt. WHO Grad 3 Leukopenie kam in 6% der BR- und 7 % der FR-Zyklen vor, WHO Grad 4 war selten mit 2% BR- und 3,5% FR-Zyklen.

Neutropenie wurde insgesamt schlechter dokumentiert als die anderen Parameter. Es zeigte sich doch auch hier eine ähnliche Verteilung auf die beiden Therapiearme. WHO Grad 1 wurde in 13% BR und 14% FR beobachtet, Grad 2 in 9% BR und 9,5% FR, Grad 3 in 7% BR bzw 5% FR und Grad 4 in 3% BR bzw 4,2% FR.

Auch Anämie kam in beiden Gruppen etwa gleich vor, hier wurde Grad 1 in 14,7% BR bzw. 13% FR beobachtet, Grad 2 bei 3,2% BR bzw. 2% FR, Grad 3 bei 1,2% BR bzw. 1,5% FR, Grad 4 bei 0% BR bzw. 0,5% FR.

Bei der Thrombozytopenie lagen die Werte etwas weiter auseinander, Grad 1 kam bei 11% der BR-Zyklen vor bzw. bei 6% der FR-Zyklen, Grad 2 bei 0,8% der BR-Zyklen und 3% der FR-Zyklen, Grad 3 bei 1,6% BR und 2,5% FR und Grad 4 bei 0,4% BR und 1% FR.

Tab. 11 Toxizität					
Prozent		WHO 1 (%Zyklen)	WHO 2 (%Zyklen)	WHO 3 (%Zyklen)	WHO 4 (% Zyklen)
Leukopenie	BR	24	18	6	2
	FR	21	20,6	7	3,5
Neutropenie*	BR	13	9,5	7	3
	FR	14	9	5	4,2
Anämie	BR	14,7	3,2	1,2	0
	FR	13	2	1,5	0,5
Thrombopenie	BR	11	0,8	1,6	0.4
	FR	6	3	2,5	1

*Neutrophile wurden in 339 von 449 auswertbaren Zyklen bestimmt
bzw. in 200 von 251 Zyklen BR und 142 von 199 Zyklen FR

Bei 5 Patienten wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen wegen Myelosuppression, 3 davon wurden mit BR behandelt, 2 mit FR. Einer der Ausscheider, der mit BR behandelt wurde, erkrankte an einer Kryptokokkenmeningitis, einer musste auch stationär behandelt werden aufgrund seiner Leuko- und Neutropenie, er verstarb einen Monat später. Bei einem weiteren Patienten wurde kurz nach dem 6. Zyklus BR wegen septischer Pneumonie und Panzytopenie stationär behandelt.

11 Zyklen, also 2,5%, wurden wegen Toxizität in reduzierter Konzentration gegeben, jeweils gemäß der Reduktionsstufen. Davon mussten in 10 Fällen die Bendamustindosis und nur in einem Fall die Fludarabindosis angepasst werden. Die reduzierten Bendamustingaben verteilten sich auf 6 Patienten mit 4 reduzierten Zyklen bei einem Patient und 2 reduzierten Zyklen bei einem weiteren.

Nur ein Fall von Zweitmalignom ist zu diesem Zeitpunkt bekannt, es handelt sich um ein Oropharynx-Karzinom bei einem mit BR behandelten Patienten. Dieser Patient hatte eine partielle Remission, er verstarb in seit 8 Monaten anhaltender Remission seines Lymphoms am Zweit-CA.

Ein Todesfall, der in wahrscheinlich Zusammenhang mit der Therapie steht, kam vor, der Patient wurde nach dem 5. Zyklus BR stationär wegen Leukopenie, Neutropenie und AZ-Verschlechterung behandelt, nach seiner Entlassung erhielt er noch einen 6. Zyklus BR und verstarb 2 Wochen später zu Hause.

4. Diskussion

Beweggrund dieser Studie ist es gewesen, neue Kombinationsschemata mit Rituximab-Bendamustin zur Behandlung rezidivierender indolenter NHL mit dem schon vermehrt geprüften Schema R-Fludarabin (18,19) bezüglich ereignisfreien Überlebens, Remissionsraten und Toxizität zu vergleichen.

Wie in vorherigen Studien geprüft, hat Rituximab einen vor allem chemotherapiesensibilisierenden Effekt (1), die Kombination mit Fludarabin wurde von Czuzman et al. geprüft und eine Hämatotoxizität festgestellt, die zur Dosisreduktion des Studienmedikaments führte. Trotzdem wurde eine hohe Response erreicht, die ORR war 93% mit 80% CR.(19) Bessere Ergebnisse bezüglich der Toxizität wurden für die Kombination von Bendamustin mit Rituximab von Rummel et al. beschrieben (22), und das bei Ansprechraten von ORR 90% bei einer CR von 60% und einem medianen progression free survival (PFS) von 24 Monaten. Ausserdem unterstützt die beschriebene fehlende Kreuzresistenz von Bendamustin zu den oft in der Vortherapie von indolenten Lymphomen verwendeten Cyclophosphamid die Rationale, dieses Medikament näher in einer Studie zu betrachten.

Die Aussichten auf die Ansprechraten waren also gut zu Beginn der Studie, interessant war natürlich auch, welche der Kombinationen besser vertragen wurde.

Rummel et al. (22) beschrieben zur Kombination R-Bendamustin in der Studie von 2005 eine niedrige Toxizität dieser Kombination. Nur in 16% der gegebenen 4 Zyklen wurde eine Leukopenie von Grad 3 und 4 beobachtet und lediglich 2 Patienten erlitten schwerere Infektionen. Es wurde keine Alopezie beobachtet.

Eine weitere Studie beschrieb wiederum bei Behandlung nur mit Bendamustin Grad 3 und 4 Neutropenie bei 54%, Thrombozytopenie in 25% und Anämie in 12% der Zyklen. An nicht hämatologischen Nebenwirkungen wurden beobachtet Übelkeit und Erbrechen, Fatigue und Fieber. Die Dosis war jedoch höher als bei uns angesetzt.(28)

Auch in einer noch weiteren, jedoch sehr viel kleiner angelegten Studie fand sich eine Leukopenierate Grad 3 und 4 von 50% bei Behandlung von B-CLL mit Bendamustin in etwa gleicher Dosierung wie bei uns verwendet.(29)

Toxizitäten hämatologischer Art wurden bei der Kombination R-Fludarabin schon häufiger beobachtet: Schulz et al. beobachtete Neutropenie vom Grad 3 und 4 in 42% der Zyklen bei Patienten, die alle nicht mit Anthrazyklinen vortherapiert waren.(23) Czuzman et al fand in der Studie von 2005 in der Gesamtpatientenzahl 72% Grad 3 und 4 Neutropenie, wenn auch ohne schwerwiegende Infektionen darunter beobachtet zu haben, jedoch gehäuft Herpes-Hautinfektionen. Die Patientengruppe war hier klein (40 Patienten).(24) Anderweitig wurde diese Kombination gut vertragen.

Unsere Ergebnisse brachten eine signifikante Überlegenheit ($p=0,0078$) bezüglich der ORR von R-Bendamustin. Die ORR hier war mit 82% (46 CR; 36 PR) signifikant höher als die Remissionsrate mit R-Fludarabin behandelte Patienten. Hier fand sich eine ORR von 55% (23%CR; 32%PR). Beide Gruppen beinhalteten Patienten mit indolenten NHL und Mantelzell Lymphomen, die unter dem Rezidiv ihrer Erkrankung litten. Die Vortherapie scheint keinen Einfluss auf die Remissionsraten zu haben, auch wenn die Gruppen hier sehr klein werden und wahrscheinlich diese Frage aus diesem Grund zu einem fortgeschritteneren Zeitpunkt der Studie behandelt werden sollte.

Über Resistenzentwicklung gegenüber dem in der Vortherapie verwendeten Therapeutikum lässt sich schwer eine Aussage machen. Lediglich 4 unserer Patienten wurden mit Bendamustin vorbehandelt und bekamen im Rahmen unserer Studie wieder Bendamustin. Zwei Patienten sprachen im Sinne einer Remission (1PR;1CR) auf die Therapie an, die anderen beiden sprachen nicht an, sie hatten eine stable disease. Allgemein war die Verteilung der ORR in den verschiedenen Vorbehandlungsgruppen ähnlich verteilt, die mit Purinanaloga vorbehandelten und dann mit B-R therapierten Patienten erreichten eine ORR von 85%, die mit F-R behandelten 44%.

Bemerkenswert ist zudem, dass in der Gruppe der F-R Patienten vermehrt die Therapie vorzeitig abgebrochen und umgestellt wurde. Betrachtet man die Gruppe der Patienten, die nur 3 Zyklen erhielten, so ergibt sich ein Prozentsatz von 1% Therapieabbrecher in der B-R Gruppe und 7% in der F-R Gruppe.

Grund für den Abbruch war zumeist ein Progress bei Remissionskontrolle nach 3 Zyklen, weniger Toxizitätsgründe. Dies unterstützt wiederum unsere Beobachtung zu diesem Zeitpunkt der Studie, dass nicht so sehr die Toxizität von Fludarabin im Vordergrund stand, sondern eher die fehlenden Ansprechraten auf diese Therapie. In vorherigen Studien erreichten vortherafierte Patienten, die nun mit R-Fludarabin plus Cyclophosphamid und Mitoxantron behandelt wurden, Remissionsraten von 83%, eindeutig mehr als in unserer Beobachtung.(25) Progress wiederum wurde in 12% der Fällen zu diesem Zeitpunkt bei Patienten der B-R Gruppe festgestellt, in 25% der F-R Gruppe wurde von Progress berichtet, auch hier ein deutlicher Unterschied. Auch im Bezug auf die progressionsfreie Zeit zeigte sich, dass die Kombination B-R signifikant im Vorteil ist, der p-Wert war hier 0,0019.

Wegen der unterschiedlichen biologischen Eigenschaften gebietet sich, den Unterschied im Outcome bei der Behandlung von Mantelzell Lymphomen und den anderen indolenten Entitäten zu betrachten. Mantelzell Lymphome zeichnen sich durch aggressiveren Verlauf, meist rezidivieren sie innerhalb von 3 Jahren und Langzeitüberlebensraten sind kaum bekannt. Doch exprimieren sie auch CD20 und sprechen auf Kombinationsregimes mit Rituximab an.(26) Schon zuvor wurden diese Gruppen in einer gemeinsamen Studie behandelt.(22,25) Rummel et al. beobachtete eine ORR von 96% mit 71% CR bei Patienten mit follikulärem Lymphom und die gleich behandelten Patienten mit Mantelzell Lymphom erreichten eine ORR von 75% mit 50% CR. Unterschiede im OS oder PFS sind in der Studie noch nicht beschrieben.(22) Zu diesem Zeitpunkt sind noch zu wenige Patienten mit Mantelzell Lymphom in unserer Studie behandelt, um eine Aussage über signifikante Unterschiede in der Response zu machen. Nur 14 Patienten sind behandelt, im Moment scheint auch hier die Behandlung mit BR von Vorteil zu sein, 28% ORR wurden erreicht im Gegensatz zu 7% FR. Auch in dieser niedrigen Patientenzahl verhält sich das Mantelzell Lymphom wie schon in vorherigen Studien beschrieben (27): 11 der 14 eingeschlossenen Patienten mit Mantelzell Lymphom haben einen Progress oder Rezidiv, gemittelte PFS sind 15 Monate. 8 der 14 Patienten sind mittlerweile verstorben, OS 17 Monate. OS und PFS liegen etwa im Gesamtschnitt.

Wie gesagt muss jedoch zur Evaluation dieser Daten ein fortgeschrittener Zeitpunkt dieser Studie abgewartet werden.

Zur Prognoseevaluation und als Entscheidungshilfe über die adäquate Therapie, aber auch um Aussagen zum overall survival und der Rezidivrate zu ermöglichen, wurden prognostische Indices entwickelt, für die Lymphome wie weiter oben beschrieben, der International Prognostic Index (IPI) und speziell für die folliculären Lymphome, der FLIPI.

Interessant ist nun natürlich, in wieweit die Risikoeinschätzung durch diese Indices auch wirklich zutrifft. Es zeigt sich, dass bezogen auf die Remissionsrate, die Patienten, die im niedrigen Risikobereich (IPI=1) des IPI eingegliedert wurden, auch vermehrt in Remission gingen. 72% der mit IPI=1 benannten Patienten hatten auch tatsächlich eine Remission, 69% der mittleren Risikogruppe hatten ebenfalls eine Remission. Bei höheren Risikogruppen kam vermehrt ein Progress der Erkrankung vor, der Grossteil (66%) jedoch erreichte auch in dieser Gruppe (IPI≥3) Remissionen. Auch in unserer Studie konnte also retrospektiv mit dem IPI eine Risikoeinschätzung im positiven Outcome durchaus gemacht werden. Das Überleben scheint in den niedrigen Risikogruppen gleich verteilt, jedoch sind die 4 Patienten in der hohen Risikogruppe (IPI=4 und 5) alle bereits verstorben. Hier scheint also besonders eine Aussage über das Outcome im negativen Sinne eher einschätzbar zu sein.

Weniger eindeutige Aussagen können über die prognostische Wertigkeit des FLIPI gemacht werden, die Gruppe der folliculären Lymphompatienten ist kleiner als die der mit IPI evaluierbaren Patienten, dennoch zeigt sich ebensolcher Trend ab wie bei den IPI- Patienten: die Mehrheit der Gruppe mit niedrigem Risiko ging in Remission.

Auch geprüfter Aspekt war natürlich, ob diese guten Resultate des Vergleichsmedikaments mit akzeptabler Toxizität einhergeht oder mit schweren Nebenwirkungen erkaufte werden muss. Dies ist nicht der Fall.

Wie schon oben referiert wurden die Medikamente in den erwähnten Studien gut vertragen, Bendamustin scheint im bezug auf Hämatotoxizität und Infektionen die mildereren Nebenwirkungen zu haben, auch nicht-hämatologisch

scheint es den Patienten unter Therapie besser zu gehen als mit dem Standardmedikament Fludarabin in Kombination mit Rituximab.(22,23)

Die Infektionsraten unterscheiden sich nicht signifikant, $p=0,1954$, auch wenn in der Gruppe der mit Bendamustin-Rituximab behandelten Patienten doppelt so viele Infektionen dokumentiert wurden. Allgemein ist dennoch zur Dokumentations der Nebenwirkungen zu sagen, dass diese nicht sehr gründlich durchgeführt wurde. Dennoch ist bei den Infektionen davon auszugehen, dass dort gute Mitteilung an uns erfolgten. In der B-R-Gruppe kam bei 12% der Patienten eine Infektion vor, eher unerwartet war, dass die mit Fludarabin behandelten Patienten nur in 6% der Fälle eine Infektion erlitt, und hier auch nur grippale Infekte und Fieber unbekannter Ursache, und eine perforierte Appendizitis. Die in der B-R vorgekommene Kryptokokkenmeningitis und die septische Pneumonie sind schwerwiegende Infektionen, auch Herpes Zoster und Herpes simplex kann häufiger vor als in der FR-Gruppe.

Am Blutbild ist dieses Infektionsmuster nicht nachzuvollziehen, Leukopenie und Neutropenie waren etwa gleich verteilt in den Vergleichsgruppen. Ein Erklärungsgrund könnte sein, dass die Fludarabin Therapie öfter nach 3 Zyklen abgebrochen wurde als die Bendamustin Therapie. So brachen 7% der F-R Patienten nach 3 Zyklen ab und 6% nach 2 Zyklen, während lediglich 1% jeweils aus der B-R Gruppe abbrachen. Abbruchgrund war vorwiegend Progress unter Therapie, weniger Hämatotoxizität. Dosisanpassung jedoch erfolgte weit häufiger bei Therapie mit Bendamustin (10 Fälle BR vs. 1 Fall F-R), hier nur aus hämatotoxischen Gründen. Auch Anämie und Thrombozytopenie ereigneten sich in ähnlicher Verteilung.

Unsere Ergebnisse belegen also im Bezug auf Hämatotoxizität und Infektionen nicht die vorher beschriebenen negativeren Auswirkungen von Fludarabin, auch wenn laut p-Wert unsere Werte nicht signifikant sind. Jedoch ist mit Ausnahme der zwei schwerwiegenden Fälle von Infektionen die Infektionsrate unter Bendamustin durchaus akzeptabel, besonders im Hinblick auf die sehr guten Remissionsraten.

Wie schon von Rummel et al.(22) beschrieben sind die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen von Bendamustin ebenfalls milde, wenn auch prävalenter als

bei Fludarabin. 18% der Patienten aus der BR-Gruppe litten unter leichter Übelkeit und Erbrechen, drei mal mehr als unter Fludarabin Therapie. Ebenso wurde Alopezie in 10 % der Fälle der BR-Patienten beschrieben, nur in 6% der FR-Patienten war das der Fall.

Auch hier sei dennoch angemerkt, dass die Dokumentationslage durch diese multizentrische Studie bei der Dokumentation der Nebenwirkung lückenhaft und nicht durch Kontrollen ausgleichbar war. Eindeutig zutreffend ist, dass Bendamustin als auch Fludarabin weitaus besser vertragen werden als andere Schemata wie z.B CHOP. In einer Studie unserer Studiengruppe werden Bendamustin und CHOP jeweils in Kombination mit Rituximab an Patienten mit Erstdiagnose indolentes NHL geprüft.(30)

Schwere Nebenwirkungen, die als Severe adverse Event beschrieben wurden, kamen ebenfalls gleich verteilt vor.

5. Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Kombination Bendamustin mit Rituximab eine signifikant bessere Ansprechrate hat als die Kombination Fludarabin- Rituximab in der Therapie rezidivierter indolenter NHL. Auch wenn sich hier die vorteilhaftere Nebenwirkungsrate in Bezug auf Infektionen nicht bestätigen liess, ist diese jedoch im Hinblick auf die bedeutend besseren Behandlungsergebnisse tolerabel und kontrollierbar. Mit BR finden wir ein Therapieschema für indolente Non Hodgkin Lymphome und Mantelzellymphome, dass gut verträglich ist und exzellente Remissionsergebnisse ermöglicht.

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung:

Beweggrund dieser Studie war es, die Therapie von rezidivierten indolenten Non-Hodgkin Lymphomen mit neuen Kombinationen zu untersuchen. Die Kombination des monoklonalen Antikörpers Rituximab mit Fludarabin und Bendamustin wird verabreicht und im Hinblick auf Überleben, Ansprechraten und Toxizität verglichen.

Patienten und Methoden:

99 Patienten mit rezidiviertem indolenten Non-Hodgkin Lymphom verschiedener Histologien und Mantelzell Lymphomen wurden in dieser multizentrischen Studie in die Arme Bendamustin-Rituximab oder Fludarabin-Rituximab randomisiert und erhielten 6 Zyklen des jeweiligen Regimes alle 4 Wochen. Die Dosierung war wie folgt: Rituximab 375 mg/m² an Tag 0 und entweder 90 mg/m² Bendamustin an Tag 1 und 2 oder 25 mg/m² Fludarabin an Tag 1-3.

Ergebnisse:

Von den 97 auswertbaren Patienten ergab sich eine ORR von 82% für die BR-Gruppe mit einer CR von 46% und PR von 36%. Die mit F-R behandelten Patienten erreichten eine ORR von 55% mit einer CR-Rate von 23% und PR von 32%. P-Werte für die ORR ist 0,0078. Die PFS ist signifikant unterschiedlich ($p=0,0019$), günstiger für BR, der Median der BR-Gruppe ist noch nicht erreicht, der der F-R Gruppe ist 12.

Der Unterschied der infektiösen Toxizität ist nicht signifikant, unter Bendamustinbehandlung ereigneten sich jedoch schwerwiegendere Infektionen als unter Fludarabin, Hämatotoxizität war etwa gleich verteilt auf beide Gruppen.

Schlussfolgerung:

Die Kombination Bendamustin-Rituximab ermöglichte signifikant bessere Remissionsraten und PFS als die Kombination Fludarabin-Rituximab. Die vorbeschriebenen schwerwiegenden hämatotoxischen Nebenwirkungen von Fludarabin wurden in unserer Studie nicht bestätigt, unter der Kombination

Bendamustin-Rituximab ereigneten sich schwerwiegendere Infektionen als unter F-R.

Bendamustin erreicht signifikant bessere Therapieergebnisse als Fludarabin mit akzeptablen Nebenwirkungen in der Therapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome.

Abstract

Purpose:

This multicentred study was created to find new therapeutic options for the treatment of relapsed indolent non-hodgkin lymphomas. We compared therapeutic regimes with fludarabin plus rituximab (FR) and bendamustin plus rituximab (BR) evaluating overall survival, progression free survival and remission rates.

Patients and methods:

99 patients relapsed with indolent non-hodgkin lymphomas of various entities and mantle cell lymphomas were included in our study and randomised to the two groups. Rituximab was administered on day 0, dosage 375 mg/m². Bendamustin was given on day 1 and 2, 90mg/m²; fludarabin was given day 1-3 in a dosage of 25 mg/m². The patients in both regimes were treated with an average of 6 cycles of chemotherapy every 4 weeks.

Results:

The outcome of 97 patients was assessable, we found an ORR in patients treated with BR of 82% with 46%CR and 36%PR. Patients treated with FR achieved ORR of 55% with 23%CR and 32% PR (p=0,0078). PFS was also calculated as significantly better in BR-patients (p=0,0019). The median duration of overall survival has not yet been reached in the B-R-group. The median survival for FR is 12 months.

No significant difference was found comparing infection rates (p=0,1954), even though severer infections occurred during treatment with BR. Haematological toxicity was equally distributed.

Conclusion:

The combination bendamustin-rituximab achieves significantly higher remission rates and longer performance free survivals than fludarabin-rituximab, the side effects are acceptable.

6. Literatur

1. Wilson WH: Chemotherapy sensitization by rituximab: experimental and clinical evidence. *Semin Oncol* 27: 30-36, 2000
2. Weisenburger DD: Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol* 1994; 5: 19-24
3. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992; 80: 879-886.
4. Owen RG, Johnson SA, Morgan GJ: Waldenstrom's macroglobulinaemia: laboratory diagnosis and treatment. *Hematol Oncol* 2000; 18: 41-49.
5. Herrinton LJ: Epidemiology of the revised European-American Lymphoma Classification subtypes. *Epidemiology Review* 1998
6. de Lima, M S OB, Lerner S et al: CLL in the young patient. 1998 *Semin Oncol*.
7. Damle N Wasil T, Fais F et al: Ig V gene mutation status and CD 38 expression as novel prognostic indicators in CLL; *Blood* 1999; 94
8. Catherine Thieblemont Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *American Society of Hematology* 2005
9. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non- Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89: 3909-3918
10. Meusers, Brittinger *Non.Hodgkin Lymphome*; Thieme Innere Medizin 1999

11. Ezdinli EZ, Anderson JR, Melvin F, et al.: Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. *J Clin Oncol* 1985;3:769-775.
12. Rohatiner A, Gregory W, Peterson B et al.: A metaanalysis of randomized trials evaluating the role of interferone as treatment of follicular lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:4a
13. Hiddemann W, Unterhalt M, Wandt H et al.: Myeloablative radiochemotherapy followed by blood-stemcell-transplantation significantly prolongs the disease-free intervall in patients with low-grade lymphomas as compared to standard maintenance with interferone alpha: results of a prospective randomised comparison by the GLSG Blood 1999;94: 2715
14. Grillo-Lopez AJ, White CA, Dallaire BK, et al: Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol* 1:1-9, 2000
15. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al: Treatment of patients with low-grade B-cell Lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17: 268-276, 1999
16. Falkson C. Fludarabine: A phase II trial in patients with previously treated low-grade lymphoma. *Am J Clin Oncol* 19: 268-270, 1996
17. Solal-Celigny P, Brice P, Brousse N, et al: Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: A multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 14: 514-519, 1996
18. AlasS, Bonavida B, Emmanouilides C: Potentiation of fludarabine cytotoxicity on non-Hodgkin's lymphoma by pentoxifylline and rituximab. *Anticancer Res* 20: 2961-2966, 2000

19. Czuzman M: Immunotherapy in indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Sem Oncol* 29 (2, suppl6): 11-17, 2002
20. Philippe Solal-Celigny *Blood*, 1 September 2004, Vol. 104, No. 5, pp. 1258-1265.
21. Owen RG, Johnson SA, Morgan GJ. Waldenstrom's macroglobulinaemia: laboratory diagnosis and treatment. *Hematol Oncol* 2000; 18 :41-49.
22. Rummel et al.: Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; *JCO* 23, 2005
23. *Blood*. 2002 Nov 1; 100 (9):3115-20. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia.: Schulz H,
24. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1; 23 (4):694-704. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma Czuczman MS
25. *Blood*. 2004 Nov 15; 104(10):3064-71. Epub 2004 Jul 29. Links
The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Forstpointner R et al.
- 26: *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):144-9. Links
Immunotherapy in mantle cell lymphoma: Anti-CD20-based therapy and beyond. Zhou Y, Zhang L, Romaguera J, Delasalle K, Han X, Du X, Kwak L, Yi Q, Wang M
27. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6409-14. Links
Current treatment approaches for mantle-cell lymphoma. Witzig TE.
Mayo Clinic, Stable 628, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA.

28. J Clin Oncol. 2008 Jan 10;26(2):204-10.

Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS, Fayad LE, Bessudo A, Camacho ES, Williams ME, van der Jagt RH, Oliver JW, Cheson BD.

29. Haematologica. 2005 Oct;90(10):1357-64. Links

Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, Emmerich B, Wilhelm M, Ruelfs C, Boening L, Hallek MJ; German CLL Study Group.

30. Rummel et al. BR vs CHOP-R.