EVALUATION DER HOCHDOSISTHERAPIE (HDT) MIT EINEM VS. ZWEI ZYKLEN DEXA-BEAM CHEMOTHERAPIE UND AUTOLOGER STAMMZELLTRANSPLANTATION (ASZT) IN DER BEHANDLUNG DES B-NON-HODGKIN-LYMPHOMS (B-NHL): EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Frau Sorah Kim
geb. 18.01.1978 in Duisburg

angefertigt in: Universitätsklinikum Leipzig AöR/Selbstständige
Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie

Betreuer: PD Dr. med. habil. Haifa-Kathrin Al-Ali

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 20. November 2018

Für meine Eltern

In Memoriam
René Finck
(1975 – 2002)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 6

1.1 Non-Hodgkin-Lymphome – Definition 6

1.2 Klassifikation 6

1.3 Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese 7

1.4 Diagnostik 8

1.5 Stadieneinteilung 10

1.6 Behandlungsstrategien beim B-NHL 11

1.6.1 Therapie indolenter NHL 12

1.6.2 Therapie aggressiver NHL 16

1.7 Rolle der autologen Stammzelltransplantation als Konsolidierungs- oder Salvagetherapie 19

1.8 Fragestellung und Zielsetzung 22

2 Methoden 23

2.1 Übersicht 23

2.2 Remissionskriterien und Patienteneinteilung zur autologen Stammzelltransplantation 23

2.3 Dexa-BEAM Chemotherapie 24

2.4 Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation 24

2.5 Toxizität 25

2.6 Nachbeobachtung („Follow-up“) 25

2.7 Datenerhebung und Definierung der Ereignisse 26

2.8 Statistische Auswertung 26

3 Ergebnisse 28

3.1 Übersicht 28

3.2 Ergebnisse vor autologer Stammzelltransplantation 30

3.2.1 Patientencharakteristika 30

3.2.2 Korrelationen 34

3.2.3 Machbarkeit der autologen Stammzelltransplantation – Intention-to-treat: Transplantierte (Tx) vs. Nicht-transplantierte (NTx) Gruppe 38

3.2.4 Einzelne Betrachtung von relevanten Risikofaktoren für die Durchführbarkeit einer autologen Stammzelltransplantation 41

3.3 Ergebnisse nach autologer Stammzelltransplantation (Outcome) 47
3.3.1 Gesamtüberleben – Overall Survival (OS) 47
3.3.2 Progressionsfreie Überleben (PFS) 52
3.3.3 Non-Relapse-Mortality (NRM) – Therapiebedingte Mortalität 56
3.3.4 Rezidivinzidenz (RI) 57
3.3.5 Multivariate Analyse 58

4 Diskussion 60
4.1 Überblick 60
4.1.1 Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse 60
4.1.2 Schwachpunkte der Analyse 60
4.2 Machbarkeit der autologen Stammzelltransplantation – Prognosefaktoren 61
4.3 Rolle der Dexa-BEAM Chemotherapie: 1 vs. 2 Zyklen 62
4.4 Outcome der autologen Stammzelltransplantation – Prognosefaktoren 63
4.5 Autologe Stammzelltransplantation als Konsolidierung- vs. Salvagetherapie . 65
4.6 Rolle der autologen Stammzelltransplantation in Hinblick auf die neuen Medikamente 67

5 Zusammenfassung 68

6 Literaturverzeichnis 71

7 Anhang 77

8 Selbstständigkeitserklärung 83

9 Tabellarischer Lebenslauf 83

10 Danksagung 84

Abkürzungsverzeichnis

95 %-KI	95 %-Konfidenz Intervall
AK	Antikörper
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
CD	Englisch: Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CR	Komplette Remission (englisch: Complete Remission)
DB1 / DB2	1. Dexa-BEAM Zyklus / 2. Dexa-BEAM Zyklus
DBCL	Diffus grosszelliges B-Zell Lymphom (englisch: Diffuse B-Cell Lymphoma)
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EFS	Ereignisfreie Überleben (englisch: Event-free Survival)
FL	Follikuläres Lymphom
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (englisch: Granulocyte-Colony Stimulation Factor)
GIT	Gastrointestinaltrakt
GLSG	German Low Grade Lymphoma Study Group
HDT	Hochdosistherapie
IG	Immunglobulin
IPI	Internationaler Prognose Index
KI	Karnofsky Index
KM(T)	Knochenmark (Transplantation)
LK	Lymphknoten
MALT	Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe (englisch: Mucosa Associated Lymphoid Tissue)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NRM	Therapiebedingte Mortalität (englisch: Non-relapse Mortality)
NTx-Gruppe	Nicht-transplantierte Gruppe
OS	Gesamtüberleben (englisch: Overall Survival)
PBSC	Periphere Stammzellen (englisch: Peripheral blood stem cells)
PD	Englisch: Progressive Disease
PFS	Progressionsfreie Überleben (englisch: Progression-free Survival)
PR	Partielle Remission (englisch: Partial Remission)
RD	Rezidiv (englisch: Relapse Disease)
RI	Rezidiv Inzidenz
SD	Englisch: Stable Disease
SZT	Stammzelltransplantation
Tx-Gruppe	Transplantierte Gruppe
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Non-Hodgkin-Lymphome – Definition

Maligne Lymphome sind bösartige Neoplasien des lymphatischen Gewebes. Es handelt sich um eine monoklonale Tumorerkrankung, d. h. sie geht grundsätzlich von einer einzigen entarteten Vorläuferzelle aus, die sich unkontrolliert teilt. Als Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), bezeichnet man die Gruppe aller malignen Lymphome, die *nicht* die histologischen Merkmale eines Hodgkin-Lymphoms (Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen) tragen. Diese sehr heterogenen Erkrankungen können sich in ihrer feingeweblichen Struktur (Histologie) und ihrem Krankheitsverlauf stark unterscheiden. So erfolgt die Unterteilung u. a. in die häufigeren Lymphome der B-Zellreihe (90 %) und die selteneren T-Zell- bzw. Natürlichen Killerzell (NK)-Lymphome (10 %) (Armitage et al., 2017). Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit ist ausschließlich das B-NHL.

1.2 Klassifikation

International sind die verschiedenen Klassifikationen (z. B. Kiel-, R.E.A.L-Klassifikation) durch die neue World Health Organisation (WHO)-Klassifikation (IARC 2008, Anhang 1) abgelöst worden (Campo et al., 2011). Sie dient als Standard der näheren Spezifizierung der unterschiedlichen Entitäten und berücksichtigt morphologische, immunologische und molekularbiologische Kriterien.

Nach der Zellreife und der Wachstumsdynamik werden in der WHO-Klassifikation die Lymphomentitäten in klinischen Hauptgruppen zusammengefasst: *indolente*, eher langsam wachsende (früher „niedrig-maligne“) und *aggressive*, schnell wachsende (früher „hoch-maligne“) Lymphome (Tabelle 1). Erstere haben eine relativ gute Prognose mit einer mittleren Überlebensrate von über 10 Jahren. In fortgeschrittenen klinischen Stadien sind sie jedoch durch konventionelle Chemotherapie in aller Regel nicht heilbar. Bei circa 60 % aller malignen Lymphome handelt es sich um indolente, bei circa 40 % um aggressive NHL. Die historische Einteilung der NHL in indolente und aggressive Lymphome konnte in diesem Sinne nicht mehr aufrecht erhalten werden, wurde aber auch nicht vollständig aus der Klassifikation entfernt, da auch weiterhin die Aggressivität eines Lymphoms therapie- und prognoseentscheidende Auswirkungen hat.

Indolente Lymphome	Chronische lymphozytische Leukämie/ lymphozytisches Lymphom
	Lymphoplasmozytisches Lymphom/Immunozytom/M. Waldenström
	Haarzell-Leukämie
	Splenisches Marginalzonenlymphom
	Marginalzonen-Lymphom
	Extranodales Marginalzonen B-Zell Lymphom
	Follikelzentrums-Lymphom/follikulär, Grad I und II
Aggressive Lymphome	Prolymphozytenleukämie
	Plasmozytom/Multiples Myelom
	Mantelzell-Lymphom
	Follikelzentrums Lymphom/follikulär, Grad III
	Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom
	Primäres mediastinales (thymisches) B-großzelliges Lymphom
	Hochmalignes B-Zell Lymphom, Burkitt-ähnlich
	Vorläuferzell B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie
	Burkitt-Lymphom/akute B-Zell Leukämie
	Plasmazell-Leukämie

Tabelle 1: Einteilung der B-NHL nach WHO (Campo et al., 2011)

1.3 Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese

Die NHL sind seltene Erkrankungen, deren Auftreten in den letzten 30 Jahren stetig zugenommen hat. Die Inzidenz in Deutschland wird auf 16-24/100.000 Personen geschätzt. Männer erkranken geringfügig häufiger als Frauen (Armitage et al., 2017). Neben der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und der follikulären Non-Hodgkin-Lymphome (FL) ist es insbesondere der Anteil an aggressiven NHL, die mit einer Verdreifachung ihrer Inzidenz bei männlichen Patienten in den USA in einem Zeitraum von 1978-1995 den größten Anstieg aller Subgruppen der NHL bildeten (Patel et al., 2008). Dieser Trend ließ sich in mehreren Studien auch europaweit bestätigen (Cartwright et al., 1999). Ca. zwei Drittel der Erkrankungen entwickeln sich zwischen dem 50.-80. Lebensjahr. Das mediane Alter neu diagnostizierter NHL-Patienten liegt bei 60 Jahren. Dies weist auf einen Zusammenhang der Lymphom-Entstehung mit alterungsbedingten Prozessen hin: Es sind Mutationen für die Entstehung vieler NHL nachgewiesen worden. So bedingt z. B. in FL die Translokation (t14;18) eine Aktivierung des Protoonkogens BCL-2 und führt zu erhöhter Produktion des BCL-2 Proteins, welches die Apoptose hemmt. Dies wiederum steigert die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung weiterer genetischer und möglicherweise Lymphom auslösender Mutationen.

Die starke Zunahme der Inzidenz von NHL lässt sich nicht alleine durch die Verschiebung der Altersstruktur begründen. Aus verschiedenen Studien gibt es Hinweise, dass ein geschwächtes Immunsystem zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von NHL führt. So ist z. B. eine therapeutische Immunsuppression nach Organtransplantationen mit einer erhöhten Rate an meist diffus großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (DBCL) verbunden (Swinnen, 2000). Zehn Jahre nach Knochenmarkstransplantationen (KMT) beträgt die kumulative Inzidenz an malignen Lymphomen etwa 1 % (Passweg et al., 1995). Autoimmunerkrankungen sind mit einer erhöhten Rate

an Lymphomen assoziiert – dies gilt sowohl allgemein für Kollagenosen (Ekström Smedby et al., 2008) als auch insbesondere für mucosa associated lymphoid tissue-Lymphome (MALT-Lymphome) bei rheumatoider Arthritis, systemischen Lupus erythematodes und Patienten mit einem Sjörgen-Syndrom (Zhang et al., 2004). Patienten mit einer HIV-Infektion haben ein 60-100fach erhöhtes Risiko an einem malignen Lymphom zu erkranken (Patel et al., 2008). Seltene genetische Defekte mit angeborenen Immundefizienzerkrankungen wie z. B. dem Wiskott-Aldrich-Syndrom verlaufen mit einer im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung deutlich erhöhten Rate an malignen Lymphomen (Filipovich et al., 1992). Auch virale Infektionen mit dem Ebstein-Barr-Virus (Ekström Smedby et al., 2008) und dem Hepatitis-C-Virus (de Sanjose et al., 2008), als auch bakterielle Infektionen mit Helicobacter-pylori (Fischbach et al., 2007), Chlamydia psitacii (Ferreri et al., 2008), Borellien (Senff et al., 2008) und Mycobakterium tuberculosis (Askling and Ekbom, 2001) werden mit der ätiologischen Genese von NHL in Verbindung gebracht.

Umwelteinflüsse mit der Exposition spezifischer Noxen scheinen eine Rolle in der Ätiologie der NHL zu spielen. Der Zusammenhang einer erhöhten Lymphomrate und der Exposition gegenüber Pestiziden (Chiu et al., 2006;) und Insektiziden (Buckley et al., 2000) erscheint gesichert, wenn er auch noch nicht erklärt werden kann. Alkohol- und Nikotinabusus sind nur mit einer geringen Risikoerhöhung assoziiert (Lim et al., 2007).

1.4 Diagnostik

Leitsymptom eines NHL ist häufig der tastbare Lymphknoten (LK). Zur Diagnosesicherung gehören:

Blutbild und Knochemarkspunktion

Ein einfaches und schnelles Verfahren findet sich zunächst in der Erstellung eines kompletten Blutbildes mit Differentialblutbild. Bei manchen leukämischen Lymphomen kann die Diagnose u. U. schon hiermit gestellt werden.

Besondere Bedeutung haben die LK- bzw. Knochenmark (KM)-Untersuchungen zur histologischen, zytologischen, zytogenetischen und molekularen Analyse. Es sollte immer ein Referenzpathologe für Lymphomerkrankungen hinzugezogen werden. Die LK- und KM-Diagnostik dient nicht nur der Diagnosesicherung, sondern auch der Ausbreitungsdiagnostik (*staging*).

Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie

Als Ausgangsmaterial für die durchflusszytometrische Immunphänotypisierung eignen sich peripheres Blut, KM, Pleuraerguss oder Aszites, bei vorhandenem Lymphombefall. Mittels Immunphänotypisierung lassen sich Lymphome ihrer Zelllinearität (B-, T-, NK-Zellen) zuordnen. Zudem ist eine gewisse Zuordnung zum Reifungs- und Differenzierungsgrad möglich. Die meisten Lymphome weisen ein relativ charakteristisches Immunmarkerprofil auf. Jedoch gibt es in einem erheblichen Teil der Fälle auch atypische Antigen-Muster.

In der folgenden Tabelle sind mögliche Assoziationen von B-NHL und Auftreten der untersuchten Cluster of Differentiation (CD)-Oberflächenmoleküle auf Lymphozyten aufgeführt (Tabelle 2).

Marker	CLL	DBCL	Follikuläres Lymphom
CD5	+bis++		
CD10			+/-
CD11c	-/+		
CD19	+	+	+
CD20	(+) bis ++		+
CD22	+/-	+	+
CD23	+		-/+
CD38	-/(+)		
FMC7		+	+

CLL – Chronische lymphatische Leukämie; DBCL – Diffus grosszelliges B-Zell Lymphom

Tabelle 2: Charakteristische Antigenmuster (Immunphänotyp) der häufigsten B-NHL (Armitage et al., 2017)

Zytogenetik und Molekulargenetik

Eine umfassende Lymphomdiagnostik sollte insbesondere bei Erstdiagnose (ED) eine genetische Analyse einschließen. Die zytogenetische Untersuchung erfordert vitales, teilungsfähiges Tumorgewebe (LK-Gewebe oder KM-Aspirat). Während bei der Lymphom-Diagnostik früher die rein histopathologische, das heißt morphologische Charakterisierung ganz im Vordergrund stand (später ergänzt durch die Immunhistochemie und Immunphänotypisierung), gewinnen in den letzten Jahren genetische Untersuchungen immer größere Bedeutung. Genetische Aberrationen bei NHL sind zum Teil prognostisch oder differenzialdiagnostisch relevant und beeinflussen damit Therapieentscheidungen.

Die molekulargenetische Diagnostik bei NHL baut häufig (aber nicht notwendigerweise) auf dem Befund der zytogenetischen Diagnostik auf.

Häufige zytogenetische und molekulare Aberrationen beim NHL zeigt die nachfolgende Tabelle 3.

Zytogenetische Aberration und daran beteiligte Gene	assoziierte Erkrankungen
Immunoglobulin (IG)-Gene: *IGH* (14q32) *IGL* (22q11) *IGK* (2p11)	verschiedene B-Zell-Lymphome
t(14;18)(q32;q21) *BCL2-IGH*	typisch für das Follikuläre Lymphom, aber auch bei anderen B-Zell-Lymphome (CLL, DBCL, „double hit" lymphoma, u. a.)
t(11;14)(q13;q32) *CCND1-IGH*	typisch für das Mantelzell-Lymphom, aber auch bei anderen B-Zell-Lymphome (insbesondere CLL, Multiples Myelom)

CLL – Chronische lymphatische Leukämie; DBCL – Diffus großzelliges B-Zell Lymphom

Tabelle 3: Charakteristische zytogenetisch und molekulare Aberrationen bei B-NHL (Armitage et al., 2017)

1.5 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation (Tabelle 4). Hierfür ist eine ausführliche Anamnese unter besonderer Berücksichtigung allgemeiner Krankheitszeichen (B-Symptome, Juckreiz), die Körperliche Untersuchung mit kompletten LK-Status, eine KM-Punktion mit Biopsie und eine bildgebende Diagnostik (Computertomographie, Röntgenaufnahmen, Sonographie, ggf. Positronen-Emissions-Computertomographie) erforderlich. Die Stadien I-IV erhalten den Zusatz B, wenn Allgemeinsymptome vorliegen, den Zusatz A, wenn diese fehlen, sowie den Zusatz E, wenn ein extranodaler Befall (z. B. Haut, Leber, etc.) vorliegt.

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) bzw. eines lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seites des Zwerchfells (II/N) oder lokalisierte, extranodale Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder lokalisierte, extranodale Herde sowie Lymphknotenbefall, d.h. Herde auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/E)
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
Zusatzbezeichnung nach Allgemeinsymptomen:	
A	Allgemeinsymptome nicht vorhanden
B	Allgemeinsymptome vorhanden: • Nicht erklärbares Fieber > 38 °C • Nachtschweiß • Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten

Tabelle 4: Stadieneinteilung Maligner Lymphome nach Ann Arbor (Mitrou, 2001)

Der Krankheitsverlauf beziehungsweise die Prognose der verschiedenen NHL wird durch zahlreiche weitere Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst:

Der **Karnofsky-Index** (KI) ist ein Scoringsystem, mit dem symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit bösartigen Tumoren bewertet werden können. Sie reicht von maximal 100 % (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 % (Tod). Zweck des Index ist es, die Prognose einzuschätzen, Therapieziele zu definieren und Therapiepläne zu erstellen. 1960 wurde von der Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) ein weiter vereinfachter **ECOG Performance Status** mit nur sechs Punkten eingeführt. Dieser wird seit 1982 ECOG/WHO Score genannt (Anhang 2).

Die Patienten mit aggressiven NHL wurden bei Diagnosestellung bzw. im Rezidiv anhand des **Internationalen prognostischen Index (IPI)** klassifiziert (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993): Dieser ist ein klinisches Scoring-System zur Abschätzung der Prognose. Dabei werden die in den Tabellen 5 und 6 aufgeführten Kriterien für die Prognoseeinteilung genutzt:

Faktor	Ungünstige Prognose
Alter	> 60 Jahre
Ann-Arbor-Stadium	III oder IV
Laktatdehydrogenase-Spiegel	Über Normalwert
Anzahl der extranodalen Manifestationen	≥2
Performance-Status	≥2

Tabelle 5: International Prognostic Faktor Index für Non-Hodgkin-Lymphom

Risikogruppe	IPI-Score
Low	0-1
Low-intermediate	2
High-intermediate	3
High	4-5

Tabelle 6: Risikogruppeneinteilung nach International Prognostic Faktor Index (IPI)

1.6 Behandlungsstrategien beim B-NHL

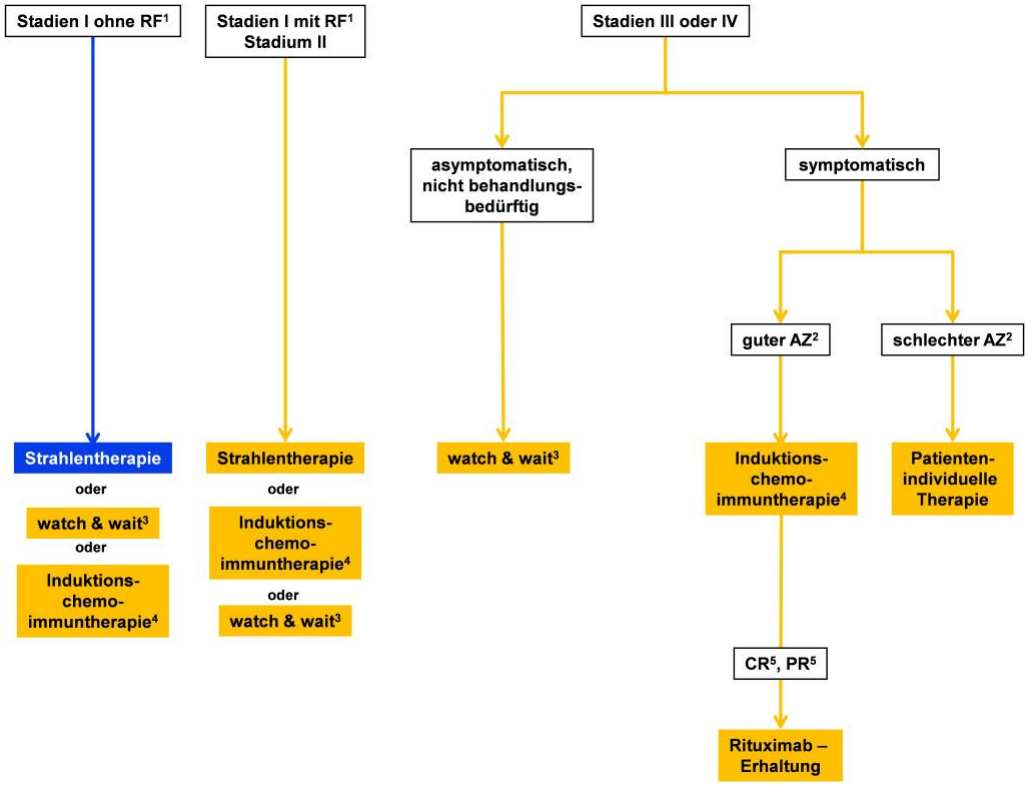
Abhängig vom Krankheitsstadium, dem histologischen Subtyp und der Einschätzung des Differenzierungsgrade („Grading"), dem Patientenalter und allgemeinen Faktoren reichen die therapeutischen Optionen von einer beobachtenden Haltung („watch-and-wait") bis hin zur Stammzelltransplantation (SZT) und umfassen verschiedene Chemotherapien, ggf. Strahlentherapie. In den letzten Jahren haben sich verschiedene Zusatztherapien mit monoklonalen Antikörpern (AK), Zytokinen, Modifikatoren der Zytostatikaresistenz und Zytoprotektiva etabliert.

Rituximab ist ein therapeutischer AK, der an der Oberfläche normaler und maligner B-Zellen an das CD20-Antigen bindet. Dadurch regt es die körpereigenen natürlichen Abwehrmechanismen an, die markierten B-Zellen anzugreifen und abzutöten. Den Stammzellen (Vorläuferzellen der B-Lymphozyten) im KM fehlt das CD20-Antigen, so dass sich nach der Behandlung neue, gesunde B-Zellen bilden, die innerhalb einiger Monate wieder normale Werte erreichen können.

Mit der Phase-III-Zulassungsstudie von Rituximab (McLauglin et al., 1998) folgte ein Meilenstein und Paradigmenwechsel in der Behandlung des NHL. Zugelassen erstmals als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem, niedrigmalignem, CD20-positivem B-NHL. Die Hinzunahme von Rituximab zur Salvagetherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) hat das Progressionsfreie Überleben (PFS) bei den Patienten ohne vorherige Rituximab-Therapie in der Erstlinienbehandlung signifikant verbessert (Vellenga et al., 2008). In der EU wurde das Arzneimittel im Juni 1998 unter dem Handelsnamen MabThera zugelassen. Rituximab ist heute fester Bestandteil der Erstlinien-, Zweitlinien- sowie der Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Induktion. Seit der Markteinführung sind weltweit über 2,1 Millionen Patienten mit Rituximab behandelt worden.

1.6.1 Therapie indolenter NHL

Patienten mit indolenten Lymphomen sollten, wenn immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Das Vorgehen richtet sich nach dem Krankheitsstadium. Ein Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie ist beispielhaft für FL als häufigster Vertreter eines indolenten NHL in Abbildung 1 dargestellt.



Legende: ----- kurative Therapieintention; ----- palliative Therapieintention
[1] RF – Risikofaktoren (LK ≥ 5 cm)
[2]AZ – Allgemeinzustand
[3] watch & wait – abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung
[4] Induktionschemotherapie: R-Ben – Rituximab/Bendamustin oder R-CHOP – Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison oder R-MCP – Rituximab/Mitoxantron/Chlorambucil/Prednison
[5] CR – Komplette Remission, PR – Partielle Remission

Abbildung 1: Erstlinientherapie des Follikulären Lymphom (https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines, 10.04.17)

Erstlinien-/Induktionstherapie

Stadium I und II:

Eine *lokale Bestrahlung* („involved field') mit einer Gesamtdosis von mindestens 30 Gy ist in der Lage, langanhaltende Krankheitsfreiheit und potentielle Heilungen zu erzielen. Nach 10 Jahren sind ca. 85 % der Patienten in Stadium I (oder LK < 2 cm) und lediglich 35 % in Stadium II (oder LK > 3-5 cm) weiterhin krankheitsfrei. Deshalb ist im lokalisierten Stadium I mit Bulk (LK ≥ 5 cm) oder im Stadium II

neben der Strahlentherapie eine Induktionschemotherapie wie für die Stadien III und IV eine Therapieoption. Vergleichbar den fortgeschrittenen Stadien kann bei Kontraindikationen gegen eine Strahlen– oder systemische Induktionstherapie eine watch & wait Strategie vertreten werden.

Im Rahmen der Phase II-Studie „MIR“ der GLSG (German Low-Grade Lymphoma Study Group) war die Kombination mit Rituximab gleichwirksam wie eine totale-nodale Radiatio, aber deutlich besser verträglich (Witzens-Harig et al., 2011).

Stadium III und IV:

Bei fehlender Symptomatik ist im fortgeschrittenen Stadium eine abwartende Haltung *(watch & wait)* indiziert. Die Behandlung wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, rasche Lymphomprogression, Kompression vitaler Organe) eingeleitet. Diese Empfehlung beruht darauf, dass es bislang keine Studie gibt, die zeigen konnte, dass durch frühzeitige Chemotherapie oder Rituximab–Monotherapie das Gesamtüberleben der Patienten mit fortgeschrittenem FL beeinflusst werden kann (Hiddemann et al., 2014).

Standard für die Induktionstherapie bei „medically fit“ Patienten ist die Immunchemotherapie, also die Kombination von Rituximab mit einer Chemotherapie (Hiddemann et al., 2014).

R-CHOP (Rituximab-Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison):

Standardtherapien mit guter Wirksamkeit und ausreichend guter Verträglichkeit: geringe Stammzelltoxizität, daher speziell bei jüngeren Patienten zu empfehlen (Hiddemann, 2005); aber Risiko für Kardio- und Neurotoxizität sowie Alopezie.

R-B (Rituximab-Bendamustin):

Gute Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit, daher speziell bei älteren Patienten zu empfehlen; bei Patienten mit FL Grad I und II ist R-B dem R-CHOP mindestens gleichwertig (Rummel, 2013).

R-MCP (Rituximab-Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison):

Gute Wirksamkeit und befriedigende Verträglichkeit; cave: hohe Stammzelltoxizität, daher nur zu empfehlen, wenn keine ASZT geplant ist (Herold et al., 2007).

R-FC(M) (Rituximab-Fludarabin, Cyclophoshamid, Mitoxantron):

Nur bei überwiegend leukämischen Erkrankungen zu erwägen; z. T. anhaltende Panzytopenien; eine Stammzellmobilisierung wird nach mehr als 3-4 Zyklen erschwert (Rummel et al, 2016).

Antikörpermonotherapie:

Eine AK-Monotherapie (Rituximab) stellt eine therapeutische Alternative für Patienten dar, die eine Immunchemotherapie nicht tolerieren (Morschhauser et al., 2013).

Orale Chemotherapie:

Therapieoption bei älteren, „medically non-fit“ Patienten (z. B. Chlorambucil, Trofosfamid).

In Studien werden Chemotherapie-freie Erstlinien-Therapien und im Rezidiv „targeted“ Ansätze wie z. B. Idelalisib (Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K δ)-Inhibitor), Ibrutinib (Bruton Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor), Venetoclax (BCL-2-Protein-Inhibitor) geprüft. In einer aktuell vorgestellten, randomisierten Studie führt Obinutuzumab (monoklonaler CD20-Antikörper der 2. Generation) in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin oder CHOP) gegenüber Rituximab mit Chemotherapie zu einer Verlängerung des PFS (Marcus et al, 2016).

Konsolidierung-/Erhaltungstherapie

Die PRIMA-Studie zeigte, dass eine Erhaltung mit *Rituximab* (alle 8 Wochen 1 x 375 mg/m^2 über 2 Jahre) bei Patienten mit Ansprechen auf eine Erstlinien-Immunchemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des PFS (Salles et al., 2013) führt, jedoch nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Rate von Infektionen (Grad ¾) war deutlich erhöht.

Die Erhaltungstherapie mit Rituximab wird aufgrund der hohen Effektivität und geringen Toxizität als Standard auch außerhalb von klinischen Studien nach initial erfolgreicher Rituximab Chemotherapie in der Erstlinientherapie angesehen.

Interferon alpha ist eine wirksame Substanz in der Therapie des FL. Allerdings wurden diese Daten vor Einführung von Rituximab in die Induktionstherapie erhoben. Interferon ist mit belastenden Nebenwirkungen assoziiert (Baldo et al., 2010).

Für die *myeloablative Hochdosistherapie* (HDT) mit nachfolgender ASZT wurde bisher keine Verbesserung des PFS oder des Gesamtüberlebens (OS) nach Rituximab – Chemotherapie in erster Remission gezeigt. Es wird daher empfohlen, die myeloablative Therapie mit nachfolgender ASZT nur im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen.

Rezidivtherapie

Die nachfolgende Tabelle stellt eine Übersicht über die aktuelle Rezidivbehandlung des FL dar (Tabelle 7).

<table>
<tr><td colspan="2">Rezidiv</td><td colspan="2">Refraktärität[1]</td></tr>
<tr><td colspan="4">Induktion</td></tr>
<tr><td colspan="2">Remissionsdauer
> 6 Monate | < 6 Monate</td><td rowspan="2">Idelalisib</td><td rowspan="2">Radioimmuntherapie[3]</td></tr>
<tr><td>Immunchemotherapie[2]</td><td>Obinutuzumab/
Bendamustin</td></tr>
<tr><td colspan="4">Konsolidierung</td></tr>
<tr><td colspan="4">• Rituximab Erhaltungstherapie[4]
• Radioimmuntherapie[3]
• ASZT[5] (junge Patienten mit Frührezidiven)
• ASZT[5] (chemosensible, junge Patienten)</td></tr>
</table>

Legende:
[1] kein Ansprechen auf vorherige Behandlungen
[2] Immunchemotherapie abhängig von Primärtherapie: R-B – Rituximab/Bendamustin oder R-CHOP – Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison oder R-FC – Rituximab/Fludarabin/Cyclophoshamid
[3] Radioimmuntherapie: Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan
[4] Rituximab Erhaltungstherapie:Infusion alle 3 Monate über 2 Jahre
[5] ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Tabelle 7: Rezidivtherapie des Follikuläre Lymphoms (https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines, 10.04.17)

Auch im Rezidiv ist für die *Induktion* die Immunchemotherapie Standard (Remissionsdauer > 6 Monate). Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie, z. B. bei Vorbehandlung mit R-CHOP ist eine Therapie mit B-R oder R-FC zu empfehlen, bei initialer Therapie mit B-R ist z. B. die Therapie mit R-CHOP sinnvoll (Kahl et al., 2014).

Erfolgt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten, wird im allgemeinen Rituximab-Refraktärität angenommen. Bei Patienten mit Rituximab-Refraktarität führt die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung des PFS (Sehn et al., 2016).

Bei Patienten, die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Patienten mit FL, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrate von 56 % erzielt werden (Gopal et al., 2014). Jedoch zeigte sich eine erhöhte Mortalität in Studien mit Idelalisib in Kombinationstherapie bei Patienten mit CLL und mit FL durch opportunistische Infektionen.

Als *Konsolidierung* ist die myeloablative HDT mit nachfolgender ASZT eine Option insbesondere bei jüngeren Patienten und frühen Rezidiven. Allerdings existieren bislang nur retrospektive Daten, die die Wirksamkeit der ASZT nach Rituximab-haltiger Salvagetherapie belegen (Sebban et al., 2008). Der Stellenwert der ASZT wird in Kapitel 1.6 ausführlich dargestellt.

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (Infusion alle 3 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das PFS und ist in der Rezidivbehandlung zugelassen. Sie gilt deshalb als Option auch außerhalb von Studien (Vidal et al., 2009).

Alternativ ist in dieser Situation die Radioimmuntherapie (RIT) mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan zu diskutieren (Morschhauser et al., 2008). Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan ist ein Radioimmunkonjugat. Es besteht aus dem Anti-CD20 AK Ibritumumomab und dem reinen β-Strahler ^{90}Yttrium. In der Zulassungsstudie führte es bei Patienten mit FL nach erfolgreicher Induktion zu einer signifikanten Verlängerung des PFS. Es kann ebenfalls im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Rituximab-Therapie eingesetzt werden.

Die allogene SZT ist kein Standard für Patienten mit einem Rezidiv. Sie kann jedoch bei jungen Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden und sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden (Montoto et al., 2013).

1.6.2 Therapie aggressiver NHL

Aggressive NHL sind prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankungen. Die Behandlung erfolgt in kurativer Intention, sofern Komorbiditäten oder andere Umstände einem kurativen Konzept nicht im Wege stehen. Voraussetzung für eine Heilung ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) in möglichst kurzer Zeit durch eine erfolgreiche Erstlinientherapie. Durch eine konventionelle Polychemotherapie kann bei aggressiven NHL in etwa der Hälfte der Fälle eine Langzeitremission erreicht werden (Fisher et al., 1993). Etwa 85 % der Patienten erreichen eine CR, von diesen wird mehr als die Hälfte geheilt. Rezidive > 3 Jahre nach Erreichen einer CR sind selten.

Die Therapiestruktur ist für das DBCL als häufigster Stellvertreter eines aggressiven NHL in Abbildung 2 zusammengefasst.

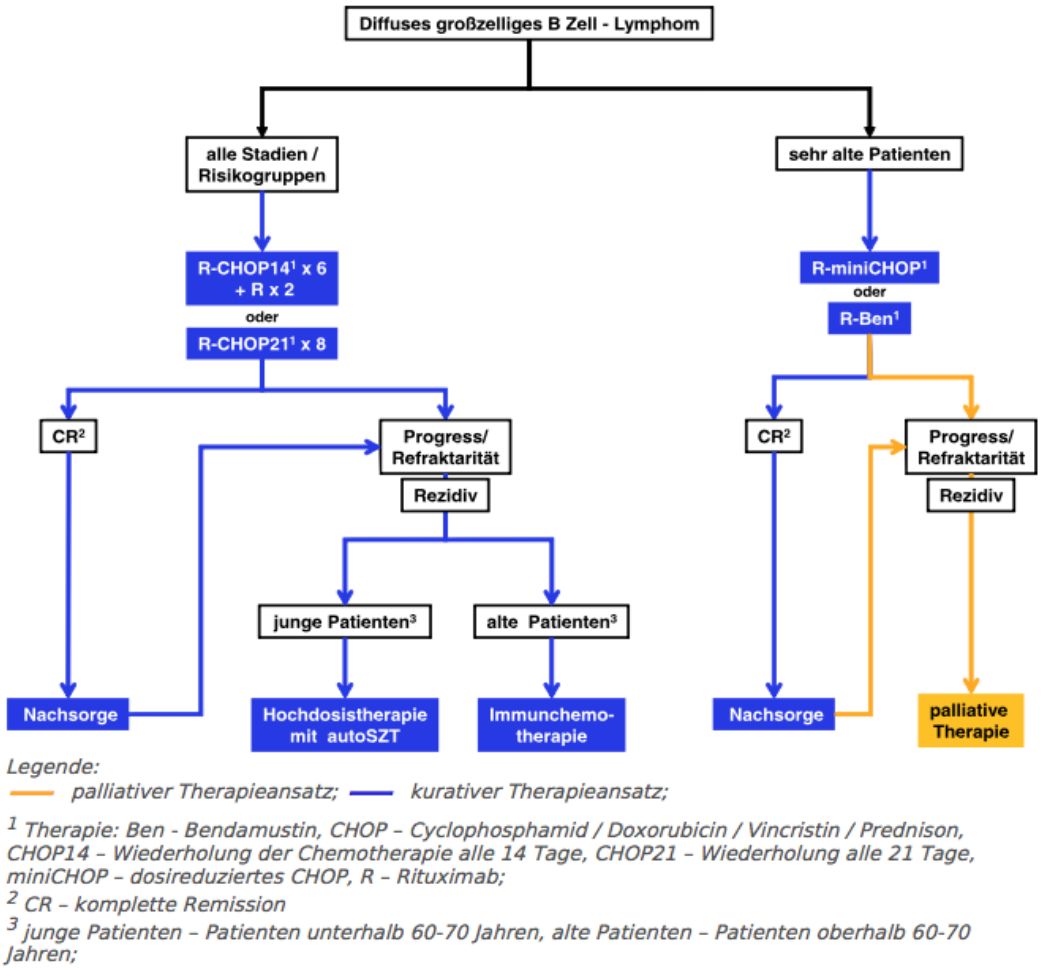


Abbildung 2: Therapiestruktur beim Diffus großzelligen B-Zell Lymphom (https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines, 10.04.17)

Erstlinien-/Induktionstherapie

Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6-8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP-Protokoll) (Delarue et al., 2013). Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig (Fisher et al., 1993). Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden (Coiffier et al., 2010). Es existieren zwei Varianten des R-CHOP-Protokolls, die im Hinblick auf das PFS und für das Gesamtüberleben vergleichbare Ergebnisse liefern (Cunningham et al., 2013;): 8 Zyklen in 21-tägigen Intervallen oder 6 Zyklen in 14-tägigen Intervallen gefolgt von 2 zusätzlichen Gaben Rituximab. Die letztgenannte Variante erfordert die Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF). Die 14-tägige R-CHOP-Variante geht mit einer geringeren kumulativen Zytostatikadosis und einer kürzeren Gesamttherapiedauer einher (Cunningham et al., 2013).

Um die Heilungschancen aggressiver Lymphome mit Risikofaktoren zu verbessern, wurden in den vergangenen 20 Jahren unterschiedliche Therapieschemata entwickelt und angewendet. In randomisierten Studien (Fisher et al., 1993) war jedoch keines davon dem Standard-CHOP eindeutig überlegen. Die meisten dieser Schemata waren jedoch vor dem Einsatz von G-CSF oder HDT mit

ASZT entwickelt worden. Die Möglichkeit einer HDT schien bei diesen Lymphomen aufgrund der hohen Chemosensitivität gleichzeitig aber auch hohen Rezidivrate und Mortalität – etwa 70 % der Patienten sterben innerhalb von 10 Jahren (Fisher, 1993) – ein viel versprechender Ansatz für bessere Langzeitergebnisse zu sein.

Rezidivtherapie

Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60.-70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität die HDT mit ASZT (Philip et al., 1995). Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv mehr als 12 Monate beträgt und das Rezidiv auf eine konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht (Gisselbrecht et al., 2010). Als Induktionstherapie erwiesen sich 3 Zyklen des R-DHAP- (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) bzw. R-ICE- (Rituximab, Ifosfamid, Carboplastin, Etoposid) Protokolls als gleichwertig (Gisselbrecht et al., 2010). Für die HDT wird meist das BEAM-Prototokoll (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan) verwendet (Gisselbrecht et al., 2010). Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert (Gisselbrecht et al., 2012).

Patienten mit *chemorefraktärer Erkrankung* oder chemosensitivem Rezidiv und weniger als einjährigem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv profitieren in der Regel nicht von einer HDT mit ASZT (Gisselbrecht et al., 2010). Diese Patienten sind Kandidaten für eine allogene SZT (van Kampen et al., 2011; Glass et al., 2014). Bei Kontraindikationen gegen eine allogene SZT bietet sich neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept an.

Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine autologe oder allogene SZT nicht in Frage kommen, erscheint die Verfolgung eines kurativen Therapiekonzepts insbesondere dann sinnvoll, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Neben dem R-DHAP- und R-ICE-Protokoll (Gisselbrecht et al., 2010) bieten sich u. a. das R-GemOx- (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin) (El Gnaoui et al., 2007), R-ESHAP- (Rituximab, Etoposide, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin) (Velasquez et al., 1994) und R-ASHAP-Regime (Rituximab, Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin) (Aydin et al., 2007) an. Bei kurzem Rezidivintervall oder chemorefraktärer Erkrankung ist in vielen Fällen ein palliatives Therapiekonzept zu favorisieren. Für mehrfach rezidivierte aggressive B-Zell-Lymphome steht das Anthracendion-Derivat Pixantron zur Verfügung (Pettengell et al., 2012). Diese Patienten sollten möglichst im Rahmen klinischer Prüfungen behandelt werden.

1.7 Rolle der autologen Stammzelltransplantation als Konsolidierungs- oder Salvagetherapie

HDT mit ASZT wird seit ihrer Anfänge in den 70ger Jahren (Appelbaum et al., 1978) häufig bei Patienten mit refraktärer Erkrankung oder Rezidiv nach konventioneller Chemotherapie eingesetzt. Die grundlegende Idee der HDT beruht auf der Verabreichung höchstmöglicher Zytostatikadosen unter Umgehung der sonst dosislimitierenden Myelosuppression durch Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zur Rekonstitution der Hämatopoese. Deshalb kommen im Rahmen der HDT in erster Linie solche Substanzen zum Einsatz, deren primär dosislimitierende Nebenwirkung die Myelosuppression ist und bei denen andere limitierende Nebenwirkungen wie zum Beispiel renale oder hepatische Toxizität erst bei extrem hohen Dosen auftreten. Es wurde in Tumormodellen zum einen eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung, zum anderen eine Überwindung von Resistenzen durch Dosiserhöhung insbesondere für alkylierende Substanzen belegt (Frei et al., 1985).

Bei der ASZT werden dem Patienten eigene Zellen entnommen, kryokonserviert und nach Konditionierung reinfundiert. Primäres Ziel ist die Überbrückung der hämatopoetischen Aplasiephase nach intensiver zytotoxischer Therapie. Die Indikation besteht generell für radio- und chemosensitive Tumoren. Die Verwendung autologer hämatopoetischer Stammzellen erlaubt beim Einsatz von Zytostatika oder ionisierender Strahlen, für die die zu erwartende Hämatotoxizität dosislimitierend ist, eine Dosiseskalation bis zu einem Faktor zwanzig (Nitz et al., 1998). Voraussetzung für die Therapiedurchführung dieser Therapiemodalität ist die vorherige Mobilisierung und Asservation peripherer Blutstammzellen (PBSC) durch Chemotherapie und/oder Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren mit anschließender Zytapherese (Shipp et al., 1999).

Die Dexa-BEAM Chemotherapie, welche Dexamethason, Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin und Melphalan beinhaltet, wird erfolgreich als sogenannte „Salvage“-Chemotherapie in der Behandlung von Patienten mit rezidivierenden oder therapierefraktären malignen Lymphomen eingesetzt. Für diese Patienten bietet die myeloablative HDT mit nachfolgender ASZT die Chance einer dauerhaften Remission (Marquardt, 2000). Zur Erklärung warum Dexa-BEAM, das nicht in der Erstlinientherapie sondern erst in der Rezidivtherapie zum Einsatz kommt, ist die Umgehung von möglich vorhanden Chemoresistenzen und Kumulation von Toxizitäten (z. B. Anthrazykline).

Trotz der verbesserten Ergebnisse in der Erstlinientherapie erleiden weiterhin eine Vielzahl der betroffenen Patienten ein Rezidiv. Der prozentuale Anteil dieser Patienten liegt in Abhängigkeit vom initialen Risikoprofil zwischen 25 % und 70 % aller Patienten, die zunächst eine Chemotherapie-induzierte CR erreicht hatten. Über 90 % der Rezidive treten innerhalb der ersten beiden Jahre nach dem Abschluss der Erstlinientherapie auf. Insbesondere bei älteren Patienten muss noch bis zu zehn Jahre nach dem Erreichen einer Remission mit Spätrezidiven gerechnet werden (Lee et al., 1997).

Generell liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von NHL-Patienten im Rezidiv ohne Einsatz der HDT unter 20 % (Velasquez et al., 1994) und ist generell von der Dauer der zuvor erreichten Remission (Guglielmi et al., 1998) und dem aktuellen Risikoprofil nach IPI (Blay et al., 1998) abhängig.

Aufgrund der unbefriedigenden Situation bei *indolenten* Lymphomen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien wurde nach weiteren Therapieoptionen gesucht, um anhaltende

Langzeitremissionen zu erzielen. In diesem Zusammenhang prüften mehrere Studien die dosisintensivierte Konsolidierung mittels HDT und ASZT. So konnte in einer monozentrischen Studie (Horning et al., 2001) nach Durchführung einer hochdosierten Radiochemotherapie und ASZT eine 10-Jahres-Überlebensrate von 86 % erreicht werden. Apostolidis et al., 1999 konnte keine Verbesserung des Langzeitüberlebens, jedoch ein signifikant verlängertes PFS nachweisen. Der Vergleich der GLSG- Studiengruppe (Lenz et al., 2004) von konsolidierender HDT nach CHOP versus Interferon alpha Erhaltungstherapie zeigte ebenfalls eine signifikante Verlängerung des PFS. Die Durchführung einer HDT bei indolenten NHL als Konsolidierung der Erstlinientherapie ist bisher keine Standardbehandlung und bleibt weiterhin Gegenstand von Studien. Sie hat aber ihren Stellenwert in der Rezidivbehandlung bei jungen Patienten mit Frührezidiven (Tabelle 7).

Erste retrospektive und prospektive nicht-kontrollierte Studien (Philip et al., 1987) in der Therapie *aggressiver* Lymphome ließen vermuten, dass Patienten mit einem Rezidiv oder verzögertem Ansprechen auf die Initialtherapie von einer HDT mit ASZT profitieren könnten.

Bei Patienten mit *aggressiven* NHL in der *Rezidivsituation* zeigte die sogenannte „PARMA-Studie“ eindeutig einen Vorteil für die Patientengruppe, die nach Ansprechen auf eine Therapie nach dem DHAP-Schema (Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) eine HDT mit Stammzellsupport anstatt weiterer konventioneller DHAP-Zyklen erhielt. Das ereignisfreie Überleben nach fünf Jahren lag bei 42 versus 12 % (p= 0,01), das OS betrug 53 versus 32 % (p= 0,38) (Philip et al., 1995).

Aufgrund der Ergebnisse dieser ersten prospektiv randomisierten Studie wurde die HDT mit ASZT als Standardtherapie für Patienten mit *chemotherapiesensiblem Rezidiv* nach konventioneller Erstlinientherapie etabliert.

In Anbetracht dieser Ergebnisse haben mehrere Phase-2 Studien (Nademanee et al., 1992; Cortelazzo et al., 1999) den *primären* Einsatz der HDT mit ASZT bei *aggressiven* Lymphomen im Sinne einer *Konsolidation* untersucht und ließen einen Vorteil einer HDT mit ASZT bei Hochrisiko-Patienten (nach IPI) vermuten. Die mit CHOP erreichten Resultate sind bei diesen Patienten schlecht (Shipp et al., 1993). Daher wurde die Dosiseskalation der Initialtherapie als eine Möglichkeit gesehen, das Therapierergebnis bei Patienten mit *aggressivem* NHL und Risikofaktoren zu verbessern. Schließlich konnten randomisierte Phase 3 Studien nachweisen, dass eine HDT mit ASZT als Konsolidierungstherapie (Haioun et al., 1997; Santini et al., 1998) oder Initialtherapie (Gianni et al., 1997) das PFS und das OS bei Hochrisiko-Patienten unter 60 Jahren verbessert. Für Patienten mit hoch-intermediärem Risiko (IPI) konnte Milpied et al., 2004 in einer randomisierten Studie die Überlegenheit einer HDT mit anschließender ASZT gegenüber der konventionellen CHOP-Therapie nachweisen. Die PFS lag nach 5 Jahren in der CHOP-Gruppe bei 28 % und in der Hochdosisgruppe bei 56 %. Dementsprechend günstiger war mit 74 % die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für die hochdosistherapierten Patienten vs. 44 % für die CHOP-therapierten Patienten. In der Behandlung des Multiplen Myeloms ist die ASZT als Konsolidierung der Erstlinientherapie etabliert, sofern die Patienten hinsichtlich ihres Alters, Komorbiditäten und genetisches Risikoprofil dafür geeignet sind (Straka et al., 2007).

Für Patienten, die durch die Initialtherapie keine komplette Remission erreichen, scheint die Durchführung einer HDT mit ASZT keinen Vorteil gegenüber einer konventionellen Chemotherapie zu haben. Verdonck et al., 1995 konnte bei Patienten mit partieller Remission (PR) nach 3 Zyklen CHOP keinen signifikanten Nutzen einer HDT gegenüber weiteren 5 Zyklen CHOP nachweisen. Vier Jahre nach HDT betrug die OS 56 % und das PFS 41 %, während diese Zahlen zum gleichen Zeitpunkt für die Patienten der CHOP-Gruppe bei 85 % und 53 % lagen. Eine italienische Gruppe (Martelli et al., 1996) randomisierte 51 Patienten mit klinischer PR nach 2/3 einer konventionellen Chemotherapie zwischen einer BEAC-HDT (Carmustin, Etoposid, Catarabin, Cyclophosphamid) und einer konventionellen Chemotherapie nach dem DHAP-Schema. Die Raten des PFS und des OS wiesen nach fast 5 Jahren (55 Monate) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Zusammenfassend ist die HDT mit ASZT in der Behandlung *rezidivierter aggressiver* und *indolenter* NHL etabliert und sollte bei Patienten unter 65 Jahren mit dem ersten Rezidiv durchgeführt werden (Philip et al., 1995).

Die Ergebnisse des Einsatzes der HDT im Rahmen der *Erstlinientherapie* sind uneinheitlich und erlauben nach Durchführung einer Cockroft- Analyse (Greb et al., 2007) den generellen Einsatz dieses Therapieverfahrens zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung nicht, da ein Großteil der Studien vor der Ära einer antikörperbasierten Primärtherapie durchgeführt wurden. Es ließ sich ein Trend zur Prognoseverbesserung von jüngeren Patienten mit hohem Risikoscore (IPI-Score) durch einen frühen Einsatz der HDT vermuten (Haioun et al., 1997). Obwohl einige Phase I/II Studien auch günstige Ergebnisse für eine HDT gefolgt von ASZT für die *Erstlinientherapie* für Patienten mit *hohem Rezidivrisiko* berichtet haben, sind die Berichte von größeren prospektiven randomisierten Studien für diese Indikation widersprüchlich (Milpied et al., 2004).

Eine generelle Überlegenheit der HDT gefolgt von ASZT als *Erstlinientherapie aggressiver NHL* konnte bis heute nach wie vor für keine Subgruppe zweifelsfrei demonstriert werden.

Die Antwort auf die Frage, ob die HDT bei ***primär refraktären*** Patienten sinnvoll bzw. der konventionellen Therapie überlegen ist, ist aufgrund der unterschiedlich angewandten Definitionen für das Vorliegen einer „chemorefraktären Erkrankung“ innerhalb der verschiedenen publizierten Studien schwierig zu beantworten und wird kontrovers diskutiert: Die „International Concensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin’s-Lymphomas“ ist sich einig, dass eine HDT bei Patienten mit *chemorefraktärem Rezidiv* nicht sinnvoll ist (Shipp et al., 1999). Andererseits kann die HDT bei einer kleinen Population von Patienten mit *primär refraktärer* Erkrankung von Vorteil sein (Josting et al., 2005). Aufgrund dessen können einige Induktionsversager lange Zeit krankheitsfrei nach HDT und ASZT überleben.

1.8 Fragestellung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Analyse von allen Patienten dar, die aufgrund eines malignen B-NHL von 1996 bis 2004 im Rahmen einer Konsolidierung oder Salvagesituation eine Dexa-BEAM Chemotherapie mit der Intention einer anschließenden ASZT am Universitätsklinikum Leipzig erhalten haben.

Dabei standen folgende Aspekte im Vordergrund:

1. Machbarkeit der ASZT – Intention-to-treat-Analyse
2. Evaluierung von Prognosefaktoren:
    a. Remissionsbeurteilung vor ASZT
    b. KM-Befall zum Zeitpunkt der Dexa-BEAM Therapie und ASZT
    c. Rituximabtherapie vor ASZT
3. 1 versus 2 Zyklen Dexa-BEAM Chemotherapie
4. Stellenwert der ASZT für das Outcome in Hinblick auf die neuen Medikamente

Subgruppenanalysen und uni- als auch multivariate Analysen in Bezug auf mögliche prognostische Faktoren werden dargestellt und diskutiert. Die vorliegenden monozentrischen Ergebnisse werden in Zusammenschau mit bisher in der Literatur publizierten Daten ausführlich erörtert.

2 Methoden

2.1 Übersicht

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 148 Patienten mit B-NHL, die zwischen 1996 und 2004 eine Behandlung mit Dexa-BEAM Chemotherapie mit Intention einer nachfolgenden ASZT am Universitätsklinikum Leipzig erhalten haben, untersucht.

Es wurden die stationären und ambulanten Akten der beschriebenen Patientenkollektive auf klinisch relevante Daten hindurchgesehen und diese in Excel-Dateien dokumentiert. Um den aktuellen Status der Patienten ermitteln zu können, wurden die Hausärzte der Patienten angeschrieben bzw. die aktuellen Arztbriefe der hämatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Leipzig eingesehen. Die Daten der Patienten wurden bis 15.06.2012 aktualisiert.

2.2 Remissionskriterien und Patienteneinteilung zur autologen Stammzelltransplantation

Alle Patienten erhielten nach Abschluss der Erstlinientherapie bzw. vor Beginn der Dexa-BEAM Therapie ein komplettes Re-Staging (siehe Kapitel 1.4 und 1.5) zur Beurteilung des Therapieansprechens. Das Therapieansprechen wurde entsprechend der anerkannten und standardisierten Kriterien der „National Cancer Institute sponsored International Working Group“ (Cheson et al., 2007) gemessen, die wie folgt definiert werden (Tabelle 8):

Therapieansprechen:	**Definition:**
Komplette Remission (CR):	Kompletter Rückgang aller Tumorsymptome für ≥ 4 Wochen.
Partielle Remission (PR):	Rückgang der Tumorsymptome um mindestens 50 %, bei Ausbleiben neuer Läsionen für ≥ 4 Wochen.
Stable Disease (SD):	Kriterien für CR, PR oder PD nicht erfüllt.
Relapsed Disease (RD) nach CR, PR Progressive Disease (PD) nach SD:	Erscheinen neuer oder Zunahme bestehender Tumormanifestationen ≥ 50 %

Tabelle 8: Remissionskriterien

Die Indikation zur Dexa-BEAM Therapie mit nachfolgender ASZT wurde wie folgt kategorisiert und definiert:

<u>Konsolidierungstherapie:</u>

Alle Patienten, die eine HDT mit ASZT als konsolidierende Therapie nach Erreichen einer CR oder PR im Rahmen der konventionellen Erstlinientherapie erhalten haben, sind unter dieser Gruppe erfasst.

Salvagetherapie:

Rezidivierte Erkrankung (chemosensitiv):

Patienten, bei denen die Erkrankung nach vorherigem Erreichen einer CR oder PR wieder aufgetreten ist.

Primär refraktäre Erkrankung (chemoresistent):

Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf Vortherapien (keine CR oder PR).

2.3 Dexa-BEAM Chemotherapie

Alle Patienten erhielten nach Aufklärung und Einwilligung zur Stammzellmobilisierung eine Chemotherapie nach dem Dexa-BEAM Protokoll (Tabelle 9).

Chemotherapeutikum	Dosierung/Applikation	Zeitpunkt
Dexamethason	3 x 8 mg p. o.	Tag 1-10
BCNU - Carmustin	60 mg/m^2 i. v., KI	Tag 2
Etoposid	75/100/250 mg/m^2 i. v., KI	Tag 4-7
Arabinosid - Cytosin	100 mg/m^2 i. v., KI alle 12 h	Tag 4-7
Melphalan	20 mg/m^2 i. v., Bolus	Tag 3

Tabelle 9: Dexa-BEAM Protokoll

Die Absammlung der PBSC mittels Leukapherese und anschließender Kryokonservierung war nach dem ersten Dexa-BEAM Chemotherapiezyklus geplant (DB1).

Zur Mobilisierung der PBSC wurde die zytostatische Therapie mit G-CSF ergänzt. Alle Patienten erhielten vom 8. Tag des Dexa-BEAM Zyklus bis einschließlich der Leukapherese G-CSF in einer Dosierung von 5-10 µg/kg KG subkutan.

2.4 Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation

Die Patienten wurden vor ASZT nach dem „BEAM“-Protokoll behandelt oder erhielten eine Konditionierung mit fraktionierter Ganzkörperbestrahlung gefolgt von Cyclophosphamid (Tabelle 10). Die Reinfusion der kryokonservierten PBSC erfolgte am Tag 0.

Patientenzahl	Konditionierungsschemata	
56 (53 %)	Tag -6, -5, -4 Tag -3,-2	Ganzkörperbestrahlung 2 x 2 Gy/d Cyclophosphamid 60 mg/kg KG/d
50 (47 %)	 Tag -7: Tage -7 bis -4: Tag -4:	BEAM: BCNU 300 mg/m² Etoposid16 2 x 150 mg/m² AraC (Cytarabin) 2 x 200 mg/m² Melphalan 140 mg/m²

Tabelle 10: Übersicht der verwendeten Hochdosisregime

Während der Phase der Panzytopenie infolge der myeloablativen HDT waren die Patienten in keimarmen Räumen isoliert. Es erfolgten eine prophylaktische antibiotische, antimykotische und antivirale Behandlung sowie eine hochkalorische parenterale Ernährung. Um einen Anstieg der Granulozyten zu beschleunigen und somit die Infektionsgefahr für den Patienten zu verringern, erhielten die Patienten G-CSF über einen unterschiedlichen Zeitraum. Als Parameter für die Rekonstitution der Hämatopoese nach der HDT wurde die Anzahl der Tage bis zum Anstieg der neutrophilen Granulozyten über 1,0 x 10^9/l als auch der Thrombozyten bis zum Anstieg über 50 x 10^9/l bestimmt. Darüber hinaus wurde die Anzahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate ermittelt.

2.5 Toxizität

Aus dem Wirkungsmechanismus der verschiedenen Chemotherapeutika resultieren die vorwiegenden Nebenwirkungen (Infektionen, hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten). Die Toxizität wurde anhand der „common toxicity criteria“ des National Cancer Institute beurteilt (Anhang 3).

2.6 Nachbeobachtung („Follow-up“)

Routinemäßige Nachsorgeuntersuchungen umfassen Anamnese, körperliche Untersuchung, Routinelaborprogramm, Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie, ggf. eine Computertomographie, insbesondere wenn ein Verdacht auf ein Rezidiv besteht. Im hier vorliegenden Patientenkollektiv wurden die Nachsorgeuntersuchungen nach Therapieende in den ersten zwei Jahren üblicherweise alle drei Monate, dann halbjährliche Kontrollen und ab dem sechsten Jahr jährliche Kontrollen durchgeführt. Der Erfassungszeitraum endete mit:

- dem erkrankungsbedingten, therapiebedingten oder durch andere Ursachen hervorgerufenen Tod des Patienten,
- dem „Lost to follow up“ des Patienten (ab einem bestimmten Zeitpunkt liegen keine Information mehr über den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten vor, z. B. durch Umzug des Patienten),
- dem letzten Dokumentationstag dieser Arbeit (15.06.2012).

2.7 Datenerhebung und Definierung der Ereignisse

Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der an NHL erkrankten Patienten, die eine Behandlung mit Dexa-BEAM Chemotherapie mit Intention einer nachfolgenden ASZT am Universitätsklinikum Leipzig erhalten haben. Folgende statistische Aspekte standen dabei im Vordergrund:

1. **Intention-to-treat-Analyse**
2. das **Gesamtüberleben (Overall-survival, OS)**
3. die **mittlere progressionsfreie Überlebenszeit (PFS)**
4. die **nicht-kranheitsbedingte Mortalität (NRM)**
5. die **Rezidivinzidenz (RI)**

Die folgende Tabelle 11 fasst die Kriterien der wichtigsten klinischen Endpunkte zusammen:

Endpunkt	**Definition**	**Messzeitpunkt**
Gesamtüberleben (OS)	Tod jeglicher Ursache	Tod
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Krankheitsprogression oder Tod	Dexa-BEAM Tag 1-Krankheitsprogress oder Tod
Non-Relapse-Mortality (NRM)	Nicht-krankheitsbedingter Tod	Dexa-BEAM Tag 1-Tod
Relapse Inzidenz (RI)	Rezidiv/Progress	Remission nach ASZT-Rezidiv

ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Tabelle 11: Definition klinischer Endpunkte

2.8 Statistische Auswertung

Demographische Daten und Erkrankungsbesonderheiten wurden unter der Verwendung der deskriptiven Statistik dargestellt und beschrieben.

Bei fehlender Normalverteilung erfolgte die statistische Signifikanztestung metrischer Variablen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test. Ordinale und nominale Variablen wurden mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt und nachfolgend mittels ihrer absoluten und prozentualen Zusammenhänge beschrieben. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test berechnet. Bei Unterschreiten der minimal erwarteten Häufigkeit in ≥ 1 Zelle der erstellten Kreuztabelle, wurde der „exakte Test nach FISHER“ zur Berechnung und Darstellung der statistischen Signifikanz genutzt.

Die Überlebensanalysen der unverbundenen Stichproben wurden als univariate Analyse mit der Kaplan-Meier-Methode und des log-rank-test berechnet. Bei diesem Test werden alle Ereigniszeitpunkte als gleich wichtig bewertet. Daher ist die lange Nachbeobachtung des Log-rank-Test sehr gut geeignet, um gleichmäßige oder spät auftretende Unterschiede zu erkennen. Die folgenden in der Tabelle 12 beschriebenen Variablen wurden hinsichtlich ihres möglichen prognostischen Einflusses auf das Gesamtüberleben der Patienten analysiert.

Alter	≤ 50 vs. > 50 Jahre
Geschlecht	Männlich vs. Weiblich
Entität	Indolent vs. Aggressiv
Karnofsky-Index	≥ 90 vs. < 90 %
Extranodalen Manifestationen	Ja/Nein
Zahl der Vortherapien	1 vs. > 1
IPI	Low/low-intermediate vs. High/high-intermediate
KM-Befall bei ED	Ja/Nein
B-Symptome bei ED	Ja/Nein
Krankheitsstatus vor ASZT	Remission vs. keine Remission Chemosensitiv vs. Chemorefraktär
Indikation zur ASZT	Konsolidierung- vs. Salvagetherapie
Zeitintervall ED-ASZT	≤ 18 vs. > 18 Monate

IPI – Internationaler Prognose Index; KM – Knochenmark; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation; ED - Erstdiagnose

Table 12: Potenziell prognostisch relevante Faktoren für das Gesamtüberleben

Nach der univariaten Analyse wurde bei vorhandener Signifikanz die Auswertung mit einer multivariaten Analyse gemäß Cox-Proportional-Hazard-Regressions-Model verbessert.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Als statistisch signifikant galt $p < 0,05$ und als statistisch hochsignifikant $p < 0,001$.

Um eine statistisch einwandfreie Aussage zu erzielen wurden Parameter mit einer Fallzahl < 5 gemäß der Methodendefinition für die Kaplan-Meier-Überlebensfunktion als fehlende Werte definiert und damit von der Analyse ausgeschlossen.

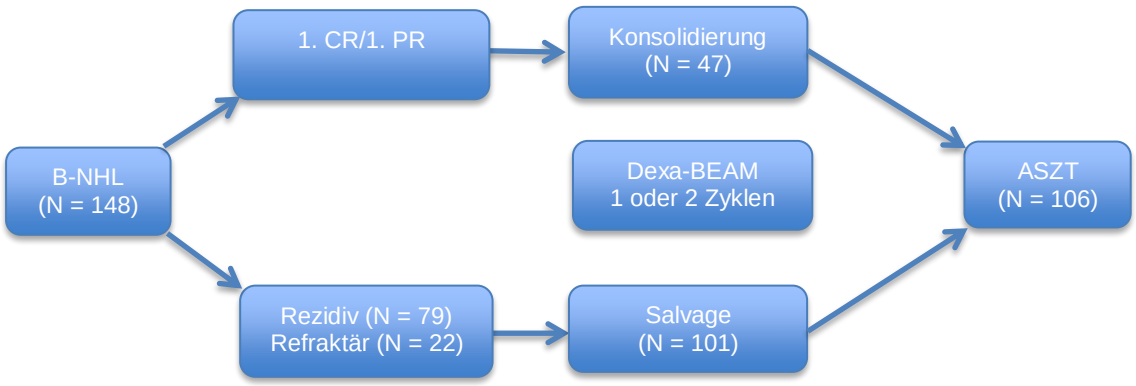
Alle Rohdaten wurden mit Windows XP Professional, Microsoft gesammelt. Die entsprechenden Tabellen wurden mit Microsoft Office Excel 2006 erstellt. Die statistische Evaluation wurde mittels SPSS für Windows 11.5 durchgeführt. Die Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft Office Word 2006.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

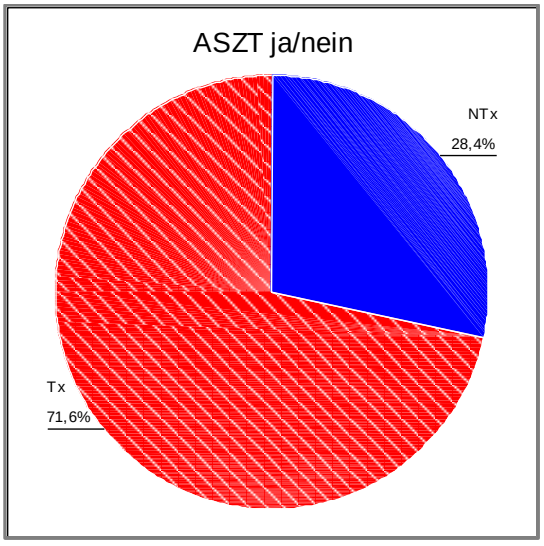
Im Zeitraum von 1996-2004 erhielten 148 Patienten mit B-NHL eine Dexa-BEAM Chemotherapie mit der Intention einer anschließenden ASZT (Abbildung 3).

106 Patienten (72 %) erhielten die ASZT, bei 42 Patienten (28 %) wurde die geplante ASZT nicht durchgeführt (Diagramm 1). Davon sind 29 Patienten (20 %) nach dem 1. Dexa-BEAM Zyklus und 13 Patienten (9 %) nach dem 2. Dexa-BEAM Zyklus ausgeschieden. (Abbildung 4).



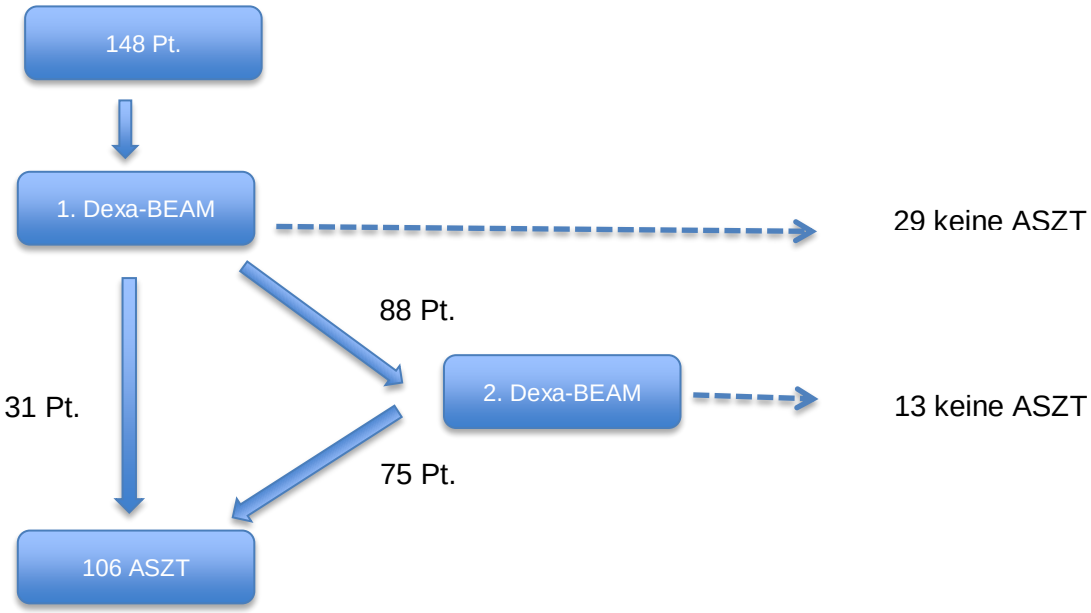
NHL – Non-Hodgkin-Lymphom; CR – komplette Remission; PR – partielle Remission; ASZT – autologe Stammzelltransplantation

Abbildung 3: Therapieschema



ASZT –Autologe Stammzelltransplantation
Tx-– Transplantierte Gruppe
NTx– Nicht-transplantierte Gruppe

Diagramm 1: Häufigkeitsverteilung der tatsächlich durchgeführten autologen Stammzelltransplantation



Pt. – Patienten; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Abbildung 4: Patientendisposition

Die Nachbeobachtung erstreckte sich von 09/1996 bis 06/2012 über 15 Jahre und 9 Monate. Die mediane Nachbeobachtung lag im Gesamtkollektiv bei 51 Monaten (Range 1-156 Monate), in der Transplantierten Gruppe **(Tx)** bei 67 Monaten (Range 4-156 Monate) und in der Nicht-transplantierten Gruppe **(NTx)** bei 4 Monaten (Range 1-102 Monate).

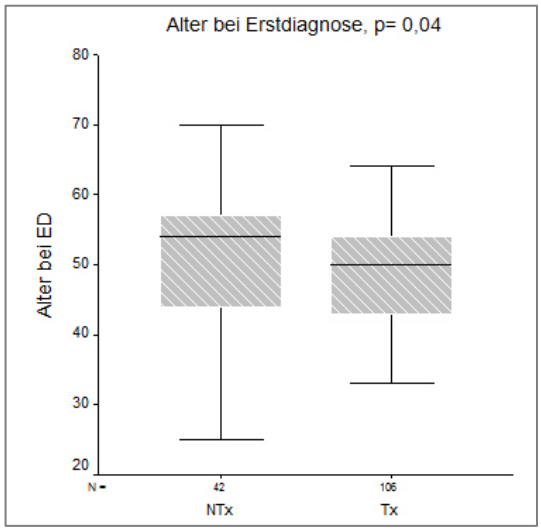
3.2 Ergebnisse vor autologer Stammzelltransplantation

3.2.1 Patientencharakteristika

Alter bei ED

In der Gesamtkohorte lag das mediane Alter der Patienten bei ED bei 51 Jahren (Range 25 – 70 Jahren); 88 Männer, 60 Frauen (m:w 1,5:1).

Das mittlere Alter der Tx-Gruppe zum Zeitpunkt der ED war vier Jahre jünger als der NTx-Gruppe und zeigte mit p = 0,039 eine statistische Signifikanz (Diagramm 2).



ED – Erstdiagnose
NTx – Nicht-transplantierte Gruppe
Tx – Transplantierte Gruppe

Diagramm 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte), p= 0,04

Entität

Bei 80 Patienten (54 %) lag ein indolentes, bei 68 Patienten (46 %) ein aggressives B-NHL vor. 34 % der Patienten mit aggressiven NHL wurden im IPI-Score als „high-intermediate“ oder „high“ risk eingestuft.

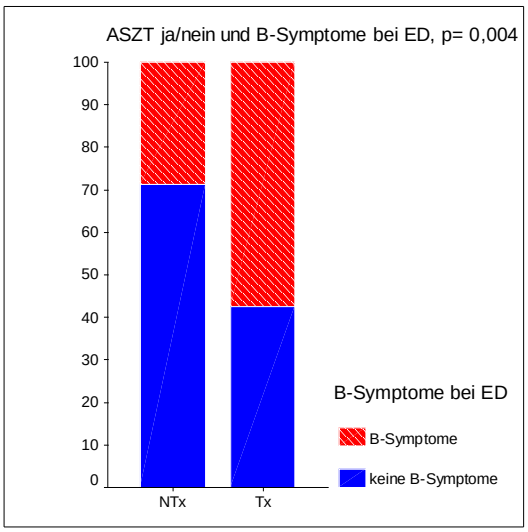
In der Tx-Gruppe wurden 57 % wegen eines indolenten und 43 % wegen eines aggressiven B-NHL transplantiert. Bei der NTx-Gruppe war die Verteilung indolent zu aggressiv ausgeglichen. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz bezüglich ASZT und Krankheitsentität (p = 0,32).

In der Tx-Gruppe bilden das FL (28 %), B-CLL (20%) und DBCL (20 %) den Hauptanteil. Interessanterweise sind 11/12 Patienten mit MALT-Lymphom autolog transplantiert worden.

In der NTx-Gruppe stellte die B-CLL (28 %) die mit Abstand größte Gruppe dar.

B-Symptome

Eine B-Symptomatik bei ED war in der Tx-Gruppe im Vergleich zur NTx-Gruppe häufiger vorhanden und mit p = 0,004 statistisch signifikant (Diagramm 3).



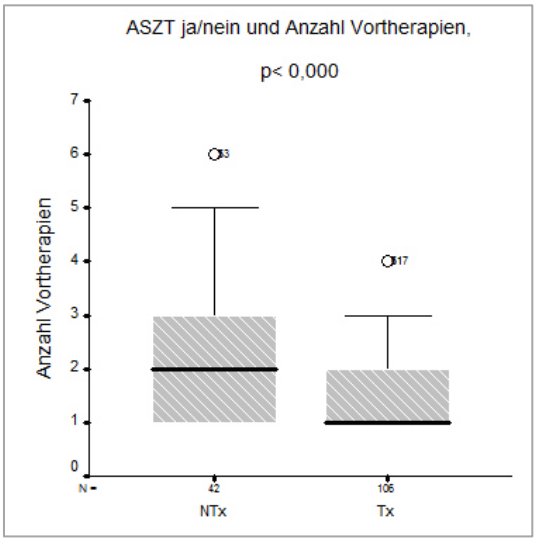
ASZT – Autologe Stammzelltransplantation
ED – Erstdiagnose
NTx – Nicht-transplantierte Gruppe
Tx – Transplantierte Gruppe

Diagramm 3: Häufigkeitsverteilung von B-Symptomen bei Erstdiagnose im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte), p = 0,004

Vorbehandlung

Die Patienten erhielten im Median ein Chemotherapieregime (Range 1-6) vor Dexa-BEAM Therapie. Das am häufigsten eingesetzte konventionelle Therapieschema in der Vorbehandlung der Patienten war das CHOP-Regime (53 %). Andere verabreichten Chemotherapieregime waren CHOEP, DHAP, KNOSPE, MCP, FC. Davon erhielten 30 Patienten (20 %) zusätzlich eine AK-Behandlung mit Rituximab (siehe Kapitel 3.2.4.4) und 22 Patienten (15 %) eine Immuntherapie mit Interferon. 25 Patienten (17 %) wurden vor Dexa-BEAM Therapie strahlentherapiert.

Die NTx-Gruppe hatte im Median 2 (Range 1-6) Chemotherapieregime. Die Tx-Gruppe wurden in einem geringeren Maße vortherapiert (Median 1, Range 1-4). Dieser Unterschied war mit p < 0,000 hochsignifikant (Diagramm 4).



ASZT – Autologe Stammzelltransplantation
NTx – Nicht-transplantierte Gruppe
Tx – Transplantierte Gruppe

Diagramm 4: Anzahl der Vortherapien im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte), p < 0,000

Dexa-BEAM Chemotherapie

Bei 47 Patienten (32 %) war Dexa-BEAM Teil der Erstlinienbehandlung im Sinne einer Konsolidierungstherapie in erster Voll-, oder Teilremission. 101 Patienten (68 %) erhielten Dexa-BEAM als Salvagetherapie. Davon waren 79 Patienten (55 %) Rezidivierte, d. h. sie hatten in den Vortherapien eine Voll- bzw. Teilremission erreicht; 22 Patienten (15 %) waren primär refraktär.

60 Patienten (40 %) erhielten einen Zyklus, 88 Patienten (60 %) zwei Zyklen Dexa-BEAM vor geplanter ASZT (Abb. 3). Stammzellmobilisierung und Leukapherese wurden von den Patienten meist gut vertragen; höhergradige Toxizitäten, die auf die G-CSF-Gabe oder die Leukapherese-Prozedur zurückzuführen wären, traten nicht auf.

In Tabelle 13 sind die Merkmale aller 148 Patienten noch einmal in ihrer Gesamtheit erfasst.

Parameter	Alle (N = 148)	%
Alter bei ED[1], Jahre Median (Range)	51 (25-70)	
Geschlecht männlich / weiblich	88 / 60	60 / 40
Krankheit bei ED[1]		
Indolent	80	54
Aggressiv	68	46
B-CLL[2]/PLL[3]	33	23
MALT-Lymphom[4]	12	8
Follikuläres Lymphom 1-2	35	24
Follikuläres Lymphom 3a/b	13	9
DBCL[5]	29	20
Immunozytom	4	3
Mantelzell Lymphom	14	10
Burkitt Lymphom	1	1
2° hochmaligenes NHL[6]/Richtersyndrom	7	5
B-Symptome	74	50
KM-Befall[7]	76	51
IPI[8] ≥ intermediate/high	20	
Vortherapien (Median, Range)	1 (1-6)	
Rituximabtherapie	30	20
Dexa-BEAM als		
Konsolidierug in Erstlinientherapie	47	32
Salvagetherapie:	101	68
Rezidiv	79	53
Refraktär	22	15
ASZT[9]	106	72
Status bei ASZT[9]		
Chemosensibel	101	68
1.CR[10]/PR[11]	56	38
> 1.CR[10]/PR[11]	45	30
Chemoresistent	5	3
KM-Befall[7] b. ASZT[9]	15	10

Legende: [1] ED – Erstdiagnose [2] CLL – Chronische Lymphatische Leukämie [3] PLL – Prolymphozytenleukämie [4] MALT – Schleimhaut assoziiertes lymphoides Gewebe [5] DBCL – Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [6] NHL – Non-Hodgkin Lymphom [7] KM – Knochenmark [8] IPI – Internationaler Prognose Index [9] ASZT – Autologe Stammzelltransplantation [10] CR – komplette Remission [11] PR – Partielle Remission

Tabelle 13: Übersicht der Patientencharakteristika

3.2.2 Korrelationen

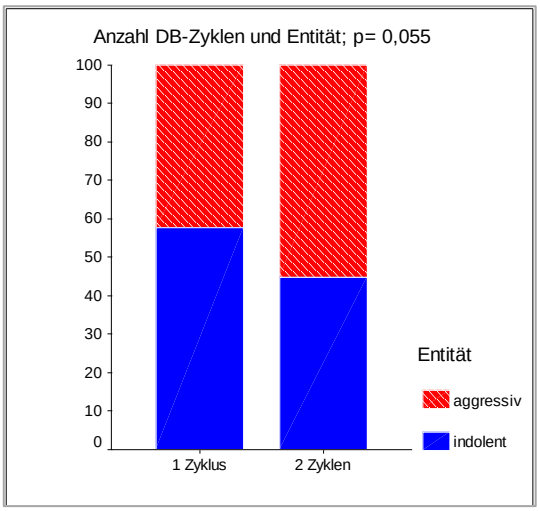
Bei den untersuchten Patientencharakteristika zeigten sich folgende statistisch signifikante Korrelationen:

Alter bei Erstdiagnose mit Remission und KM-Befall

Patienten, die bei ED jünger als 51 Jahre alt waren hatten häufiger eine chemosensitive Erkrankung (p = 0,01) und hatten dementsprechend häufiger eine Remission (CR oder PR) zum Zeitpunkt der Dexa-BEAM Therapie (p = 0,009) und hatten weniger häufig einen KM-Befall zum Zeitpunkt der ASZT (p = 0,005).

Entität B-NHL mit Karnofsky-Index, KM-Befall und Anzahl Dexa-BEAM Zyklen

Patienten mit einem indolenten B-NHL waren bei ED in einem guten Allgemeinzustand mit einem KI > 90 % (p = 0,022). Sie hatten signifikant häufiger einen KM-Befall bei ED und zum Zeitpunkt der Dexa-BEAM Therapie (p < 0,000), als Patienten mit einem aggressiven B-NHL. Indolente B-NHL hatten mehrheitlich nur einen Zyklus Dexa-BEAM, während aggressive B-NHL 2 Zyklen erhalten haben (p = 0,055; Diagramm 5).



DB – Dexa-BEAM

Diagramm 5: Krankheitsentität und Anzahl Dexa-BEAM Zyklen, p = 0,005

Entsprechend der damaligen Therapieempfehlung für aggressive B-NHL zeigte sich eine schwache Assoziation zwischen aggressive B-NHL und kürzerer Zeitabstand zwischen ED und Dexa-BEAM Therapie im Vergleich zu indolenten B-NHL (p = 0,06).

Chemotherapiesensitivität vs. Refraktärität

Aufgrund der kleinen Fallzahl der primär refraktären Gruppe wurden statistische Vergleiche nur zwischen der Konsolidierungs- und Rezidiv-Gruppe berechnet.

Das mediane Alter bei ED zeigte einen hochsignifikanten Unterschied und war in der Konsolidierungsgruppe 5 Jahre jünger als in der Rezidiv-Gruppe (p = 0,01, Diagramm 6).

Die Patienten der Konsolidierungsgruppe waren signifikant häufiger an einem indolenten NHL erkrankt als die Rezidiv-Gruppe. Ein hochsignifikanter Unterschied zeigte sich in der Anzahl der Vortherapien und lag definitionsgemäß in der Konsolidierungsgruppe bei 1. Eine KM-Beteiligung und AK-Therapie vor Dexa-BEAM zeigte lediglich einen statistischen Trend (p = 0,06).

50/55 Patienten (91 %) in der Rezidiv-Gruppe erhielten zwei Zyklen einer dosiseskalierten Dexa-BEAM Chemotherapie, während in der Konsolidierungsgruppe mehrheitlich nur ein Dexa-BEAM Zyklus in der normalen Intensität (75VP16) gegeben wurde (siehe Kapitel 3.2.4.3).

Die Zeitdauer von ED–Dexa-BEAM als auch von ED–ASZT war in der Konsolidierungsgruppe erwartungsgemäß hochsignifikant kürzer (p < 0,000).

Alle Patienten der Konsolidierungsgruppe hatten nach durchgeführter ASZT eine Remission, während in der Rezidivgruppe 6/55 Patienten (11 %) keine Remission durch die ASZT erzielten.

Im Vergleich der Konsolidierungs- und Rezidivgruppe zeigten folgende Parameter keinen statistischen Einfluss auf eine durchgeführte ASZT: Karnofsky-Index bei ED, Ansprechen auf Dexa-BEAM Chemotherapie bzw. Remissionsstatus und KM-Beteiligung vor ASZT.

Patienten, die in den Vortherapien keine Remission (CR oder PR) erreicht haben und somit als Chemotherapie-refraktär klassifiziert wurden, waren in der Regel älter (p = 0,01) (Diagramm 6) und hatten häufiger eine KM-Beteiligung zum Zeitpunkt der Dexa-BEAM Therapie (p = 0,005), als auch zum Zeitpunkt der ASZT (p = 0,02). Die Rate der erfolgreichen PBSC-Apheresen war bei diesen Patienten signifikant niedriger (p = 0,02). Im Zuge des Nichtansprechens auf eine konventionelle Therapie wurde für diese therapierefraktären Patienten die Indikation zur ASZT schneller gestellt und die Zeitdauer von ED bis zur Dexa-BEAM Therapie war signifikant kürzer als bei den Patienten mit chemosensitiver Erkrankung (p = 0,015).

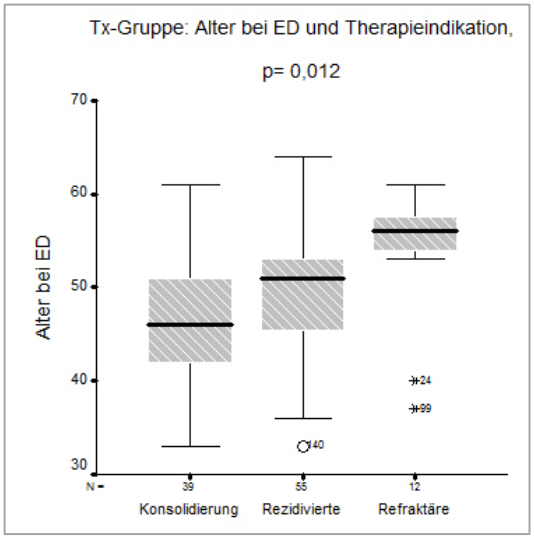


Diagramm 6: Altersverteilung bei ED aufgeschlüsselt nach Therapieindikation, p = 0,01

Die Verteilung innerhalb der Tx und NTx-Gruppe mit 89 % chemotherapiesensitiven Patienten in der Tx-Gruppe zeigte mit p = 0,05 einen statistischen Trend (Diagramm 7).

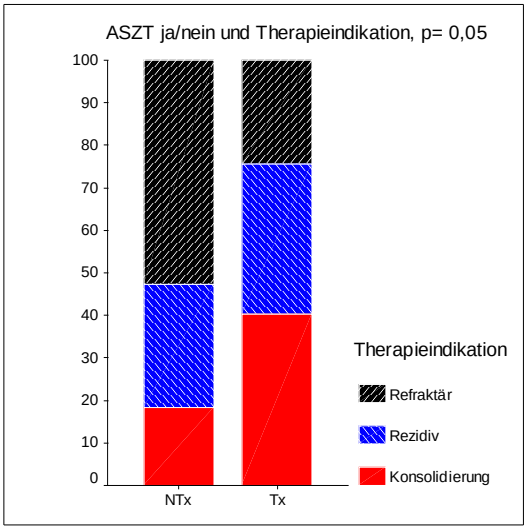
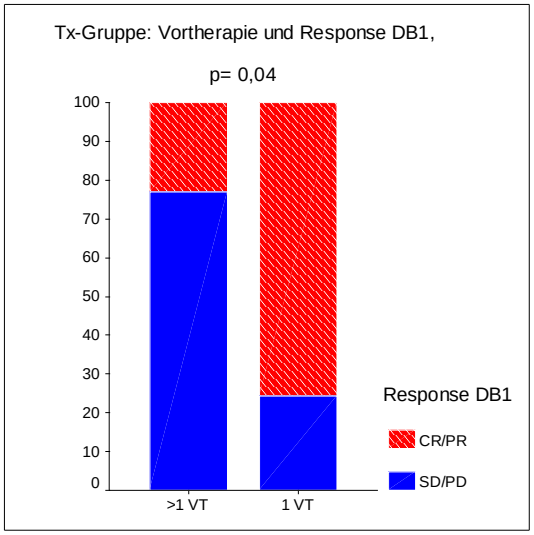


Diagramm 7: Häufigkeitsverteilung der Therapieindikation im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte), p = 0,05

Eine Übersicht der Patientenparameter aufgeschlüsselt nach der Therapieindikation ist im Anhang 4 abgebildet.

Anzahl der Vortherapieregime mit KM-Befall, PBSC-Apherese und Remission

Patienten mit einer intensiveren Vortherapie hatten häufiger einen KM-Befall sowohl zum Zeitpunkt der ED als auch zum Zeitpunkt der Dexa-BEAM Therapie und hatten des häufigeren eine erfolglose PBSC-Apherese. Diese Patienten erzielten trotz der intensiveren Vortherapie weder vor noch nach Dexa-BEAM Therapie eine Remission (d.h. weder CR oder PR). Diese Korrelation war mit p = 0,04 statistisch signifikant. (Diagramm 10).



DB1 – 1. Zyklus Dexa-BEAM; VT - Vortherapie
CR – komplette Remission; PR – Partielle Remission
SD – Stable Disease; PD – Progressive Disease

Diagramm 8: Tx-Gruppe: Vortherapie und Response DB1

Rituximabtherapie mit KM-Befall und Remission

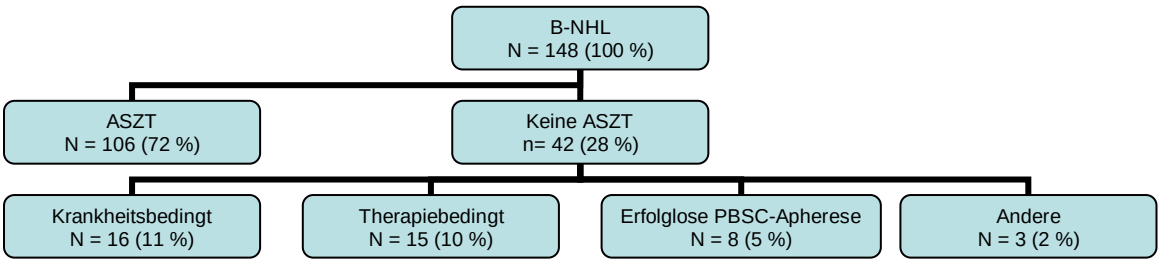
Eine AK-Therapie mit Rituximab zeigte eine Assoziation mit einem KM-Befall bei ED und korrelierte signifikant mit dem Therapieansprechen auf Dexa-BEAM (siehe Kapitel 3.2.4.4).

Anzahl der Dexa-BEAM Zyklen mit KM-Befall, Remission und PBSC-Apherese

Die Anzahl der verabreichten Zyklen Dexa-BEAM korrelierte mit KM-Befall bei ED, Remissionsstatus vor Dexa-BEAM Zyklus, Therapieansprechen auf Dexa-BEAM Therapie und erfolgreiche PBSC-Apherese (siehe Kapitel 3.2.4.3).

3.2.3 Machbarkeit der autologen Stammzelltransplantation – Intention-to-treat: Transplantierte (Tx) vs. Nicht-transplantierte (NTx) Gruppe

Die Abbildung 5 zeigt eine Übersicht über die Gründe der nicht erfolgten ASZT. Diese wurden in vier Gruppen eingeteilt: die zwei Hauptgruppen sind krankheitsbedingte und therapiebedingte Gründe. Erfolglose PBSC-Apherese und andere Gründe führten ebenfalls zum Absetzen der geplanten ASZT.



NHL – Non-Hodgkin-Lymphom; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation; PBSC – Periphere Blutstammzellenabsammlung

Abbildung 5: Übersicht NTx-Gruppe

Aufgrund der kleinen Gruppengröße der NTx-Gruppe von 42 Patienten erfolgt an dieser Stelle eine rein deskriptive Beschreibung:

Bei den 42 (28 %) NTx-Patienten war die Geschlechterverteilung ausgeglichen (m:w = 1:1).

Bei 16 Patienten wurde das Konzept der ASZT aufgrund *krankheitsbedingter* Ursachen, wie z.B. Nicht-Ansprechen auf die Dexa-BEAM Chemotherapie bzw. Progress des NHL verlassen. Das mittlere Alter dieses Patientenkollektives lag bei 50,5 Jahren. 10 Patienten hatten einen reduzierten Allgemeinzustand mit einem Karnofsky Index < 90 %. 12 Patienten wurden wegen eines aggressiven NHL mit extranodaler Beteiligung behandelt. Sie erhielten mehrheitlich nur einen Zyklus Dexa-BEAM als Salvagetherapie.

15 Patienten schafften es wegen *therapiebedingter* Nebenwirkungen nicht zur ASZT (höhergradige Toxizitäten). 8 Patienten sind an schweren Infektionen (z. B. Pneumonie, Sepsis) in der neutropenischen Phase nach Dexa-BEAM Chemotherapie verstorben. Das mediane Alter lag bei 55 Jahren und somit waren diese Patienten älter im Vergleich zu den drei anderen Gruppen. 2/3 der Patienten waren an einem indolenten NHL mit extranodaler Beteiligung erkrankt und erhielten Dexa-BEAM in einer Salvagesituation. Nur ein Patient erhielt zwei Zyklen Dexa-BEAM Chemotherapie.

8 Patienten konnten wegen einer *erfolglosen PBSC-Apherese* nicht transplantiert werden. Das mediane Alter lag bei 49 Jahren. 6 Patienten hatten einen Karnofsky Index bei ED > 90 %. Die Verteilung der Krankheitsentität in indolentes/aggressives NHL war ausgeglichen. Keiner von den acht Patienten hatte vorab eine Antikörpertherapie erhalten. 5 Patienten erhielten 2 Zyklen Dexa-BEAM Chemotherapie als Rezidivtherapie.

In zwei Fällen wurde die ASZT auf Patientenwunsch abgesetzt.

Mögliche prognostische Faktoren, die für die Durchführung einer ASZT sprachen, wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-exakt-Test auf eine vorhandene Signifikanz getestet:

- jüngeres Alter (< 51 Jahre) bei ED,
- B-Symptome bei ED,
- < 2 Vortherapieregime,
- 2 Zyklen Dexa-BEAM als Konsolidierung- oder Rezidivtherapie bei vorhandener Chemotherapiesensitivität und
- Therapieansprechen auf Dexa-BEAM bzw.
- Remission (CR oder PR) vor ASZT

waren Faktoren mit einer statistisch nachweisbaren Signifikanz, die für eine tatsächliche Durchführung der geplanten ASZT sprachen (Tabelle 14).

In der Multivariaten Analyse zeigte sich das Therapieansprechen auf Dexa-BEAM Chemotherapie und somit der Remissionsstatus vor ASZT als einflussreichster Prognosefaktor ($p < 0,000$; HR 23,3).

Keinen Einfluss auf die Durchführung der ASZT hatten die Parameter Entität des NHL (indolent vs. aggressiv), Stadium, KM oder extranodaler Befall bei ED und Zeitintervall zwischen ED bis Dexa-BEAM Therapie.

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Patientenparameter im Gruppenvergleich (Tx vs. NTx-Gruppe).

		ASZT		p-Wert	
Patientenzahl/Parameter	**Gesamt (N = 148)**	**Ja (N = 106)**	**Nein (N = 42)**	**univariat**	**multivariat**
Alter bei ED, Jahre				0,039	0,5
Median	51	50	54		
Range	25-70	33-64	25-70		
Geschlecht				0,14	-
Männlich	88	67	21		
Weiblich	60	39	21		
Krankheit bei ED					
Indolent	80	60	20	0,32	-
Aggressiv	68	46	22		
B-Symptome	74	63	11	0,004	0,3
KM-Befall	76	57	19	0,46	-
Vortherapien (Median, range)	1 (1-6)	1 (1-4)	2 (1-6)	< 0,000	0,5
Dexa-BEAM als/bei...				0,05	0,4
Konsolidierungstherapie	47	39	8		
vs.					
Salvagetherapie:					
- Rezidivierte	79	55	24		
- Refraktäre	22	12	10		
Dexa-BEAM 1 Zyklus	60	31	29		
2 Zyklen	88	75	13	< 0,000	0,047
Ansprechen auf Dexa-BEAM					
- **CR/PR**	112	101	18	< 0,000	< 0,000
- **SD/PD/Tod**	28	5	24		

ASZT – Stammzelltransplantation
ED – Erstdiagnose
KM – Knochenmarkbefall
CR – komplette Remission; PR – Partielle Remission; SD – Stable Disease; PD – Progressive Disease

Tabelle 14: Übersicht Patientenparameter im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte)

3.2.4 Einzelne Betrachtung von relevanten Risikofaktoren für die Durchführbarkeit einer autologen Stammzelltransplantation

3.2.4.1 KM-Befall bei ED, Dexa-BEAM Therapie, autologer Stammzelltransplantation

Tabelle 15 gibt die Häufigkeit des KM-Befalls bei ED, Dexa-BEAM Therapie und ASZT an:

KM-Befall bei	Gesamt (N = 148)	Tx-Gruppe	NTx-Gruppe
ED	76	57	19
Dexa-BEAM	58	36	22
ASZT	-	15	-

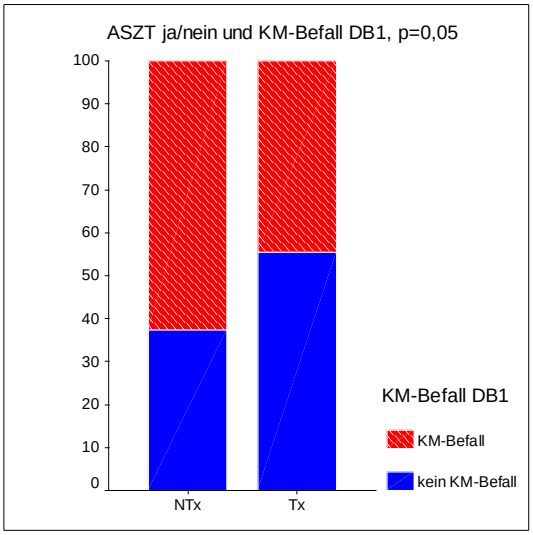
KM – Knochenmark; ED – Erstdiagnose; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Tabelle 15: KM-Befalls bei ED, Dexa-BEAM Therapie und SZT

Ein KM-Befall bei ***ED*** hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Durchführung der ASZT (p = 0,46), jedoch einen Einfluss auf die Anzahl der verabreichten Dexa-BEAM Zyklen (siehe Kapitel 3.2.4.3).

Es zeigte sich eine Assoziation zwischen KM-Befall zum Zeitpunkt der ***Dexa-BEAM Therapie*** und Wahrscheinlichkeit einer ASZT (p = 0,05): 62 Patienten der Tx-Gruppe (58 %) hatten keinen KM-Befall vor Dexa-BEAM Therapie (Diagramm 9).

Erwähnenswert ist, dass 36/58 Patienten (62 %) mit einem KM-Befall erfolgreich mit Dexa-BEAM mobilisiert und einer ASZT unterzogen werden konnten.



ASZT – Autologe Stammzelltransplantation
KM – Knochenmark
DB1 – 1. Zyklus Dexa-BEAM

Diagramm 9: Knochenmark Befall bei Dexa-BEAM Therapie im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte), p = 0,05

3.2.4.2 Remissionsstatus

Vor Dexa-BEAM Therapie

Die vor Dexa-BEAM Chemotherapie evaluierten Remissionsgrade sind in ihrer Verteilung auf die Grundgesamtheit und die einzelnen Therapiegruppen in Tabelle 16 aufgeführt und zeigten keine statistische Relevanz (p = 0,07) in Bezug auf eine durchgeführte ASZT. Allerdings konnte ein Zusammenhang zwischen dem Remissionsstatus vor Dexa-BEAM und der Anzahl an Dexa-BEAM Zyklen gefunden werden (siehe Kapitel 3.2.4.3)

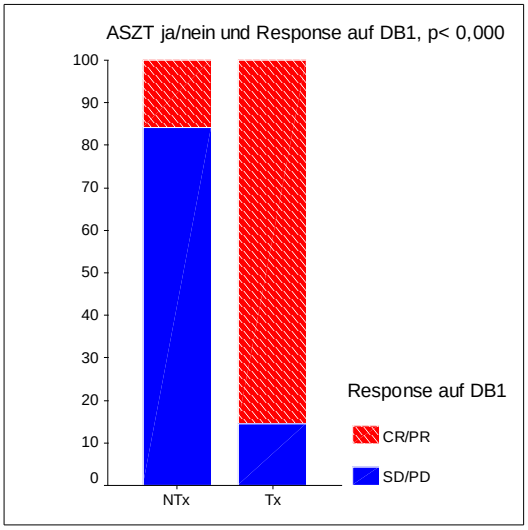
Remissionsstatus vor Dexa-BEAM	Gesamt (N = 148)	Tx-Gruppe (N = 106)	NTx-Gruppe (N = 42)
CR	15	13	2
PR	48	37	11
SD	11	8	3
RD	33	26	7
PD	41	22	19

Tx – Transplantierte Gruppe; NTx – Nicht-transplantierte Gruppe
CR – Komplette Remission; PR – Partielle Remission
SD – Stable Disease; RD – Relapse Disease; PD – Progressive Disease

Tabelle 16: Verteilung der Remissionsgrade vor Dexa-BEAM Therapie im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte)

Vor autologer Stammzelltransplantation

Erwartungsgemäß zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Remissionsstatus vor ASZT und tatsächlicher Durchführung desselben: hauptsächlich wurden die Patienten mit Ansprechen auf die Dexa-BEAM Therapie (CR oder PR) einer ASZT zugeführt. Dieser Zusammenhang war mit p < 0,000 in der univariaten Analyse hochsignifikant (Diagramm 10) und stellte sich auch in der multivariaten Analyse als einflussreichster Risikofaktor dar (HR 23,3, 95 %-KI 7,0-77,3, p < 0,000).

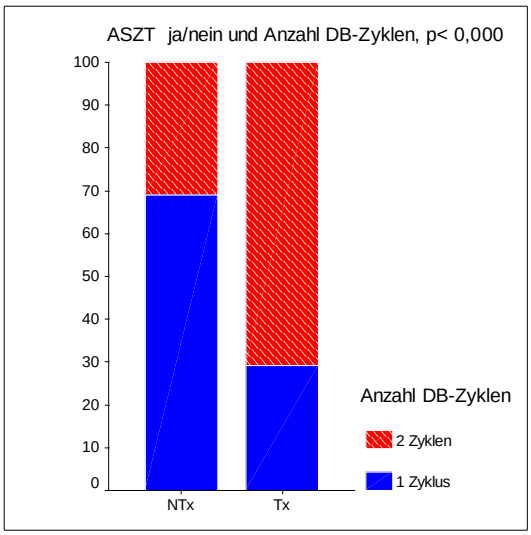


ASZT– Autologe Stammzelltransplantation
DB1 – 1. Zyklus Dexa-BEAM
NTx – Nicht-transplantierte Gruppe; Tx – Transplantierte Gruppe
CR – Komplette Remission; PR – Partielle Remission
SD – Stable Disease; PD – Progressive Disease

Diagramm 10: Therapieansprechen auf Dexa-BEAM im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte Gruppe), p < 0,000

3.2.4.3 1 vs. 2 Zyklen Dexa-BEAM Chemotherapie

Die Anzahl der durchgeführten Dexa-BEAM Zyklen zeigte in der univariaten Analyse einen hochsignifikanten Einfluss (p < 0,000) in Hinblick auf eine tatsächlich durchgeführte ASZT (Diagramm 11): 31/106 transplantierten Patienten (29 %) haben einen Zyklus (DB1) und 75 Patienten (71 %) zwei Zyklen Dexa-BEAM Chemotherapie (DB2) erhalten. Dieser Zusammenhang zwischen zwei Zyklen Dexa-BEAM und tatsächlicher Durchführung der ASZT bestätigte sich auch in der multivariaten Analyse mit p = 0,047 (HR 2,6, 95 %-KI 1,0-6,6).



ASZT – Autologe Stammzelltransplantation; DB – Dexa-BEAM
NTx – Nicht-transplantierte Gruppe; Tx – Transplantierte Gruppe

Diagramm 11: Anzahl der Dexa-BEAM Zyklen im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte), p < 0,000

Überraschend haben 23/57 Patienten (40 %) mit KM-Befall bei ED nur 1 Zyklus Dexa-BEAM erhalten ($p = 0{,}002$). 38/75 (51 %) Patienten mit 2 Zyklen Dexa-BEAM hatten keine KM-Beteiligung bei ED. 13/21 Patienten (62 %) hatten nach DB1 weiterhin einen KM-Befall. Durch den 2. Dexa-BEAM Zyklus konnte nur für 2 dieser Patienten ein sauberes KM nachgewiesen werden. Diese Beobachtung ist jedoch aufgrund der fehlenden Werte von N = 25 verzerrt.

Der Remissionsstatus bzw. Chemosensitivität vor Dexa-BEAM Therapie und die entsprechende Therapieindikation hatte ebenfalls einen hochsignifikanten Einfluss auf die Anzahl der Dexa-BEAM Zyklen ($p < 0{,}000$):

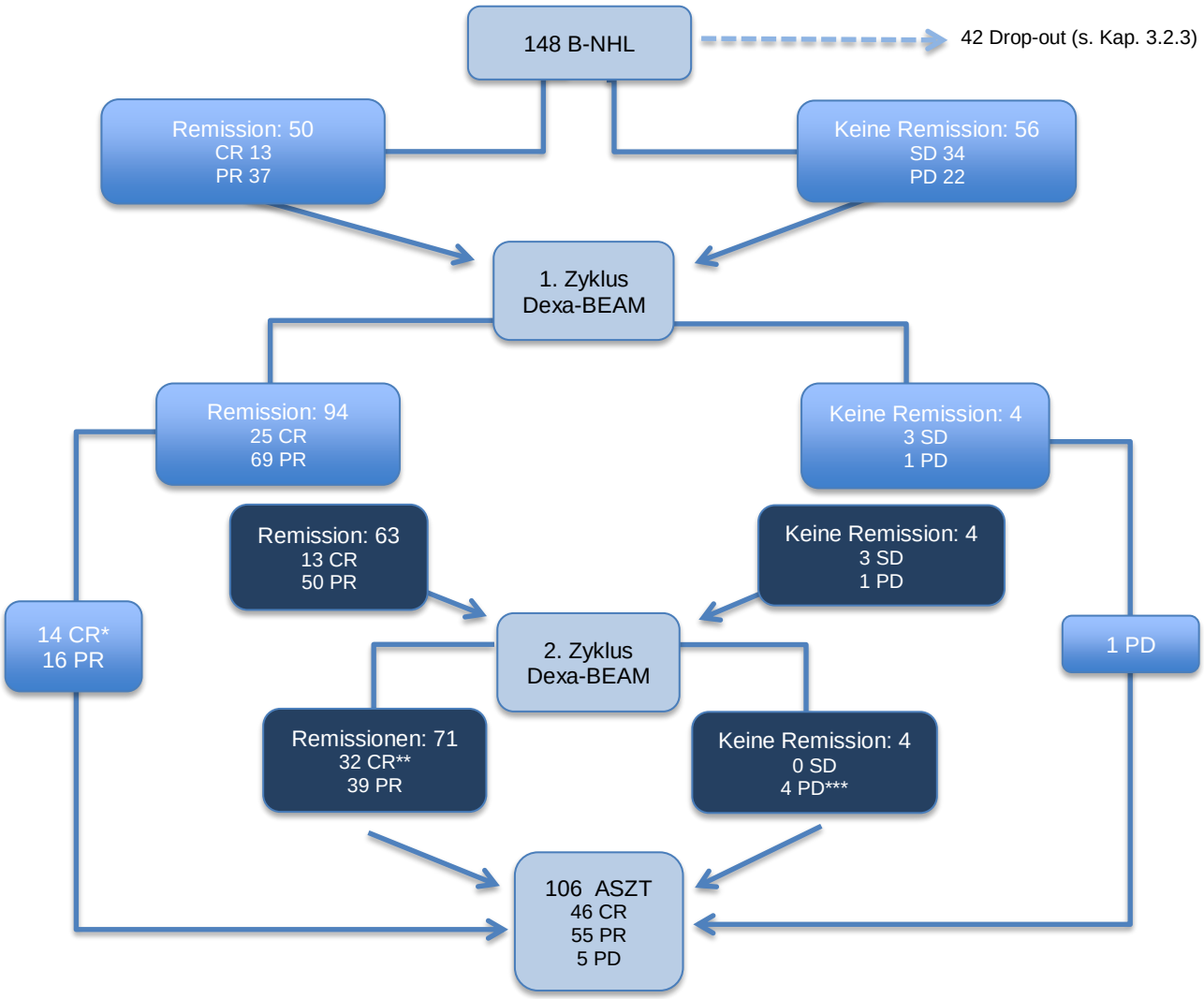
25/31 Patienten (81 %) mit nur einem Zyklus Dexa-BEAM erhielten diesen als Teil der *Erstlinienbehandlung* im Sinne einer *Konsolidierungstherapie* in *erster Remission* (CR oder PR). Ein Teil dieser Patienten wurden innerhalb einer damals laufenden Phase-III-Studie behandelt, die u. a. prüfte, ob es einen Vorteil für das OS von Patienten in *erster Remission* gibt, bei denen eine myeloablative Radio-Chemotherapie mit ASZT durchgeführt wird im Vergleich zu Patienten, die eine Standard-Erhaltungstherapie mit Interferon alpha erhalten (Hiddemann et al, 2000).

14/75 Patienten (19 %) erhielten entgegen des o. g. Studienprotokolls 2 Zyklen Dexa-BEAM zur Konsolidierung ihrer ersten Remission: 12 Patienten hatten bei ED und / oder vor Dexa-BEAM Therapie einen KM-Befall, bei 5 dieser Patienten erfolgte keine PBSC-Apherese nach dem 1. Dexa-BEAM Zyklus.

61/75 Patienten (81 %) mit 2 Zyklen Dexa-BEAM wurden im Rahmen einer S*alvagesituation* behandelt. Davon waren 50 Patienten *Rezidivierte*, d.h. sie hatten in den Vortherapien eine Remission (CR oder PR) erreicht. 11 Patienten waren *primär refraktär*.

Nur 5 rezidivierte und 1 refraktärer Patient erhielten 1 Zyklus Dexa-BEAM: 5 Patienten erreichten durch den 1. Dexa-BEAM Zyklus eine Remission (3x CR, 2x PR) und erhielten unmittelbar danach die ASZT. Zwei dieser Patienten hatten intensivmedizinisch-pflichtige Nebenwirkungen (Pneumonie, hypertensive Krise) vom 1. Dexa-BEAM. 1 rezidivierter Patient erlitt während des 1. Dexa-BEAM Zyklus einen Progress der Erkrankung, so dass auf einen 2. Zyklus Dexa-BEAM verzichtet wurde. Während des 1. Dexa-BEAM Zyklus sind insgesamt 8 Patienten verstorben. Bei 7 Patienten war die Todesursuche eine Sepsis oder Pneumonie auf dem Boden der behandlungsbedingten Neutropenie.

Durch den 1. Zyklus Dexa-BEAM konnten 44/56 (79 %) nicht in Remission befindlichen Patienten in eine Remission überführt werden. 19 weitere Patienten erreichten durch den 2. Dexa-BEAM Zyklus eine CR. Ein Patient hatte während des 2. Dexa-BEAM Zyklus einen Krankheitsprogress. Ein Patient ist nach dem 2. Dexa-BEAM Zyklus infolge der behandlungsbedingten Thrombozytopenie an einer Hirnmassenblutung verstorben. 4 Patienten erlitten im Zeitraum zwischen 2. Dexa-BEAM Zyklus und ASZT einen Rückfall (Abbildung 6).



NHL – Non-Hodgkin-Lymphom; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation
CR – Komplette Remission; PR – Partielle Remission; SD – Stable Disease; PD – Progressive Disease
** 2 neue CR (ehem. PR)*
*** 19 neue CR (ehem. 12 PR, 2 SD, 5 unbekannt)*
**** 4 neue PD (ehem. 1 CR, 3 PR)*

Abbildung 6: Einfluss des 2. Dexa-BEAM Zyklus auf den Remissionsstatus vor autologer Stammzelltransplantation

Die behandlungsbedingte Mortalität war unabhängig von der Anzahl der Dexa-BEAM Zyklus sehr niedrig und lag für beide Dexa-BEAM Gruppen unter 5 %.

Eine Darstellung der statistisch signifikanten und nicht signifikanten Patientenparameter aufgeschlüsselt nach Anzahl der durchgeführten Dexa-BEAM Zyklen ist in Anhang 5 zusammengefasst.

3.2.4.4 Rituximab in Vortherapie

Tabelle 17 zeigt, dass 80 % des Gesamtkollektivs keine Rituximabtherapie erhalten hat.

Rituximab	Gesamt (N = 148)	Tx-Gruppe (N = 106)	NTx-Gruppe (N = 42)
Ja	30	21	9
Nein	118	85	33

Tabelle 17: Rituximabtherapie vor autologer Stammzelltransplantation

13 Patienten haben Rituximab zur Konsolidierung ihrer ersten Remission erhalten. Bei 17 Patienten wurde Rituximab erst im Rahmen der Salvagetherapie eingesetzt.

Es zeigte sich keine Assoziation zwischen Rituximabtherapie und Anzahl der verabreichten Dexa-BEAM Zyklen ($p = 0,13$).

21/30 Patienten (70 %) die Rituximab erhalten haben, sind tatsächlich autolog transplantiert worden.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne Rituximabtherapie war in der Tx- (85/106) und NTx-Gruppe (33/42) mit ca. 80 % gleich verteilt und war somit auch nicht signifikant in Bezug auf die Durchführbarkeit der ASZT.

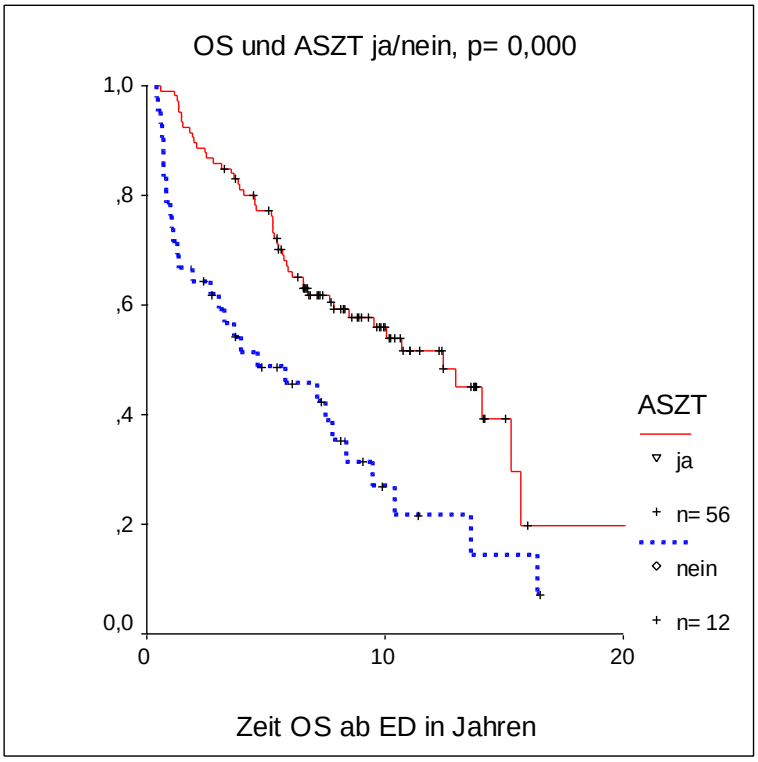
3.3 Ergebnisse nach autologer Stammzelltransplantation (Outcome)

Die Tx-Gruppe wurde bezüglich OS, PFS, NRM und RI univariat und bei vorhandener Signifikanz anschließend multivariat mittels Cox-Regression statistisch analysiert (Anhang 6).

3.3.1 Gesamtüberleben – Overall Survival (OS)

Das OS betrug im Gesamtkollektiv von ED bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt im Median 9,5 Jahre (Range 7,1 bis über 11 Jahre).

In der Tx-Gruppe lag das Gesamtüberleben im Median mit 12,4 Jahren (Range 8,7 bis über 15 Jahre) deutlich höher als in der NTx-Gruppe (Median 4,7 Jahre, Range 0,5 bis über 8 Jahre) mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 76 % nach 5 Jahren und 54 % nach 10 Jahren (p < 0,000, Diagramm 12).



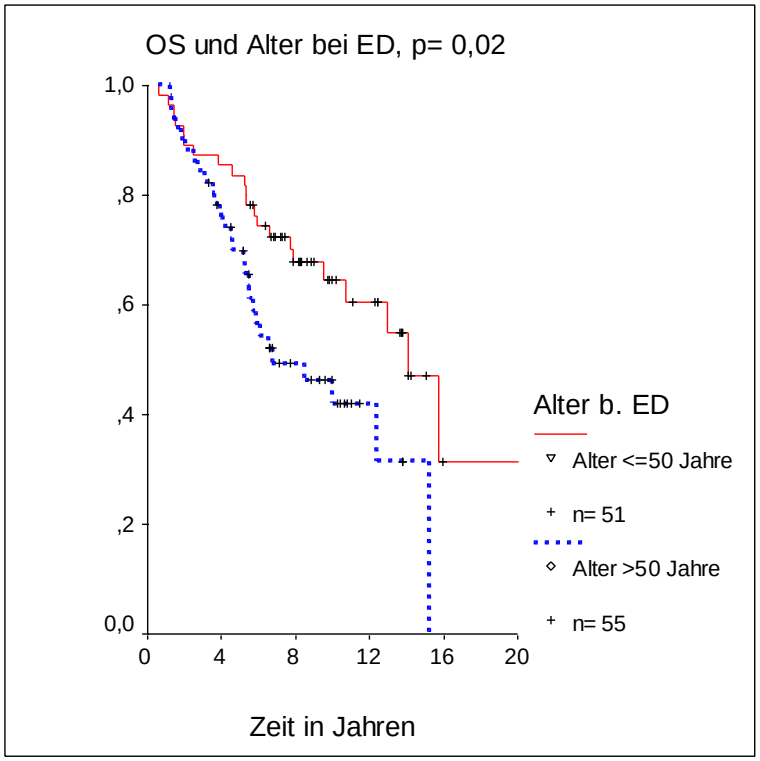
OS – Gesamtüberleben; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation; ED - Erstdiagnose

Diagramm 12: Gesamtüberleben OS im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte), p< 0,000

Vier Faktoren beeinflussten bei den transplantierten Patienten signifikant das OS in der univariaten Analyse: Alter bei ED, Therapieindikation zur ASZT, Remissionsstatus und KM-Befall vor ASZT.

Alter bei ED

Patienten, die bei ED jünger als 51 Jahre alt waren, hatten nach 10 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 65 %, Patienten über 50 Jahre von 42 % (p = 0,02, Diagramm 13, Tabelle 18).



OS – Gesamtüberleben; ED - Erstdiagnose

Diagramm 13: Gesamtüberleben OS und Alter bei Erstdiagnose in zwei Gruppen p = 0,002

Alter bei ED	≤ 50 Jahre	> 50 Jahre
5-Jahres-Überlebensrate [%]	84	70
10-Jahres-Überlebensrate [%]	65	42
OS Median [Jahre] (95 %-KI)	14,08 (10,56-17,60)	6,76 (2,59-10,94)

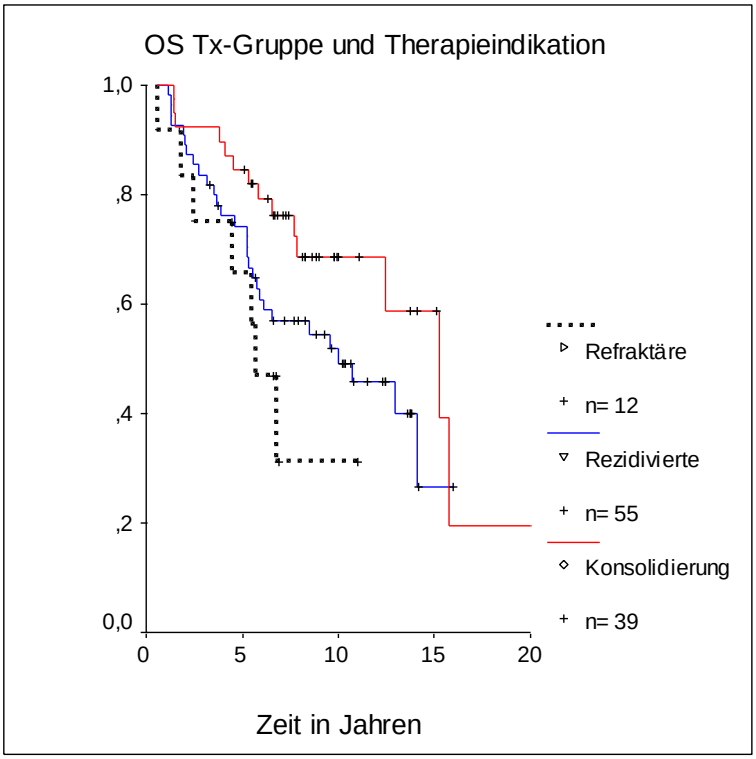
Tabelle 18: Univariate Analyse Gesamtüberleben OS und Alter bei ED, p = 0,02

Therapieindikation zur autologen Stammzelltransplantation

Die Therapieindikation zur ASZT als Konsolidierung- oder Salvagetherapie zeigte Auswirkungen auf das OS: Ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,02) zeigte sich zwischen der Konsolidierungsgruppe, also die Patienten, die in erster Remission die ASZT erhalten haben und der Gruppe der primär refraktären Patienten (kein Erreichen einer Remission in den Vortherapien). Im Vergleich der rezidivierten Patientengruppe (Erreichen einer Remission in Vortherapien) mit der Konsolidierung- oder Refraktären Gruppe ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen (p = 0,09 bzw. p = 0,33) (Tabelle 19, Diagramm 14).

ASZT (N = 106)		Salvagegruppe	
	Konsolidierung N = 39	**Rezidivierte N = 55**	**Refraktäre N = 12**
5-Jahres-Überlebensrate [%]	85	74	66
OS Median [Jahre] (95 %-KI)	15,3 (10,2-20,3)	10,03 (4,72-15,3)	5,70 (4,19-7,21)

Tabelle 19: Univariate Analyse: Gesamtüberleben OS und Therapieindikation zur autologen Stammzelltransplantation

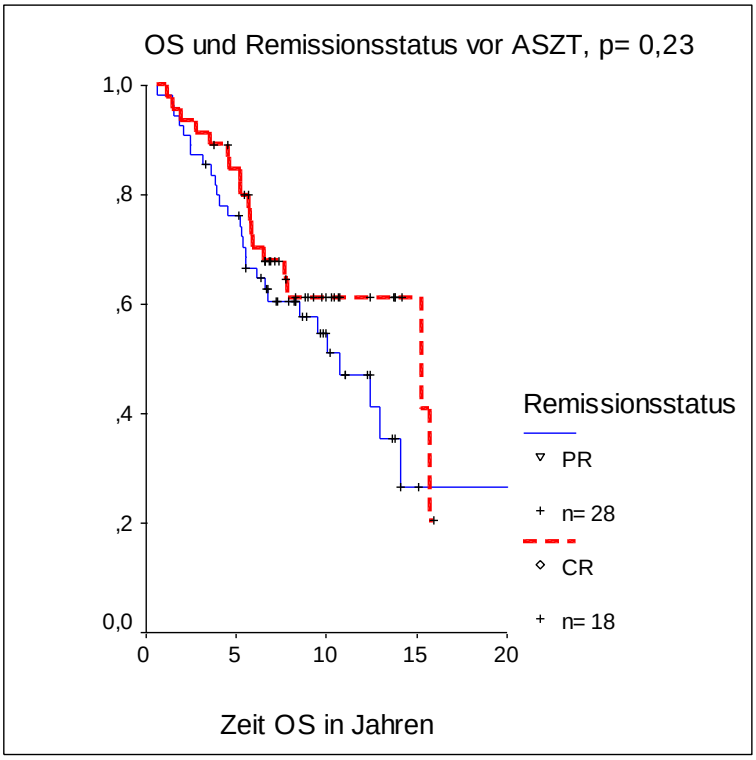


OS – Gesamtüberleben; Tx – Transplantierte Gruppe

Diagramm 14: Gesamtüberleben OS und Therapieindikation (Konsolidierung, Rezidiv, Refraktär)

Remissionsstatus vor autologer Stammzelltransplantation

Patienten, die vor ASZT in einer Remission waren hatten ein hochsignifikant verlängertes OS, als bei Patienten, die keine Remission vor ASZT erreichten (p < 0,000). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer kompletten oder partiellen Remission (p = 0,23, Diagramm 15).



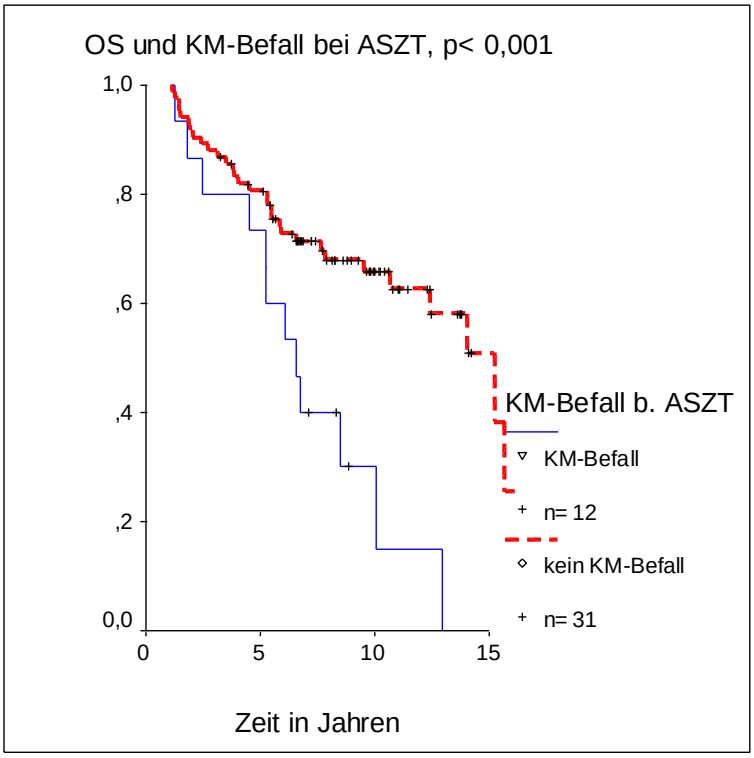
OS – Gesamtüberleben; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation
CR – Komplette Remission; PR – Partielle Remission

Diagramm 15: Univariate Analyse OS und Remissionsstatus vor autologer Stammzelltransplantation, p = 0,23

KM-Befall bei autologer Stammzelltransplantation

Ein KM-Befall bei ASZT hatte einen statistisch hochsignifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p = 0,001, Diagramm 24): Die 10-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten ohne KM-Befall bei 65 % im Vergleich zu 15 % bei den Patienten mit KM-Befall bei ASZT (Diagramm 16).

Interessanterweise hatte ein KM-Befall zum Zeitpunkt der Dexa-BEAM Therapie (p = 0,41) oder bei ED (p = 0,64) keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (p = 0,41).



OS – Gesamtüberleben; KM – Knochenmark; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Diagramm 16: Univariate Analyse OS und KM-Befall bei autologer SZT, p = 0,001

Parameter ohne statistische Signifikanz

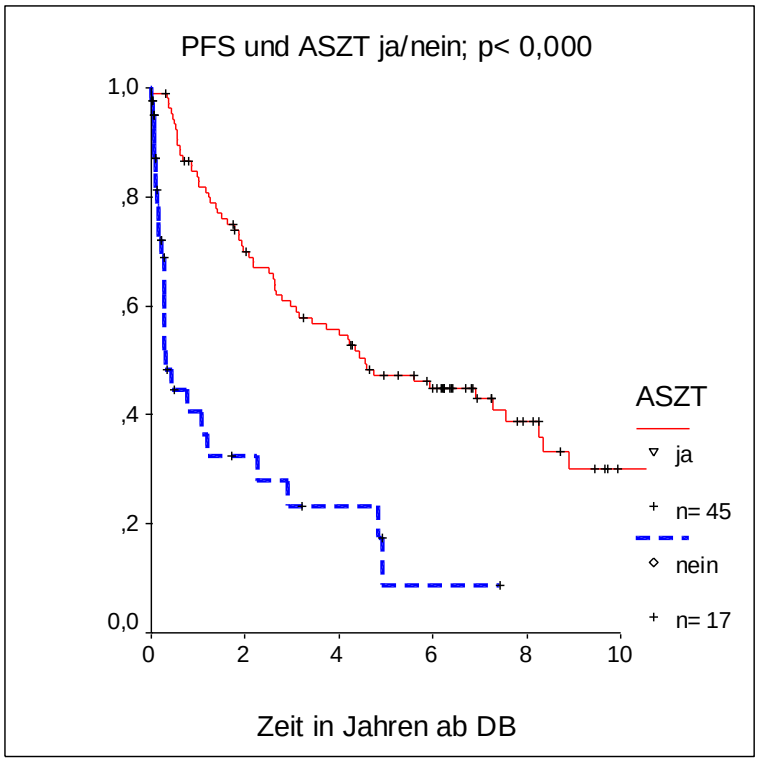
Ohne Hinweise auf einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigten sich die Parameter:

Krankheitsentität (indolent vs. aggressiv), Karnofsky-Index bei ED, KM-Befall oder B-Symptome bei ED, Anzahl der Vortherapien, vorangegangene Antikörperbehandlung, Anzahl der Dexa-BEAM Zyklen.

3.3.2 Progressionsfreie Überleben (PFS)

Die PFS betrug im Gesamtkollektiv 9,5 Jahre (Range 7,1-11,9).

In der Tx-Gruppe lag das PFS mit 4,7 Jahre (Range 0,5-8,9) deutlich höher als in der NTx-Gruppe mit einem Median von 0,3 Jahre (Range 0,1-0,5) (Diagramm 17).



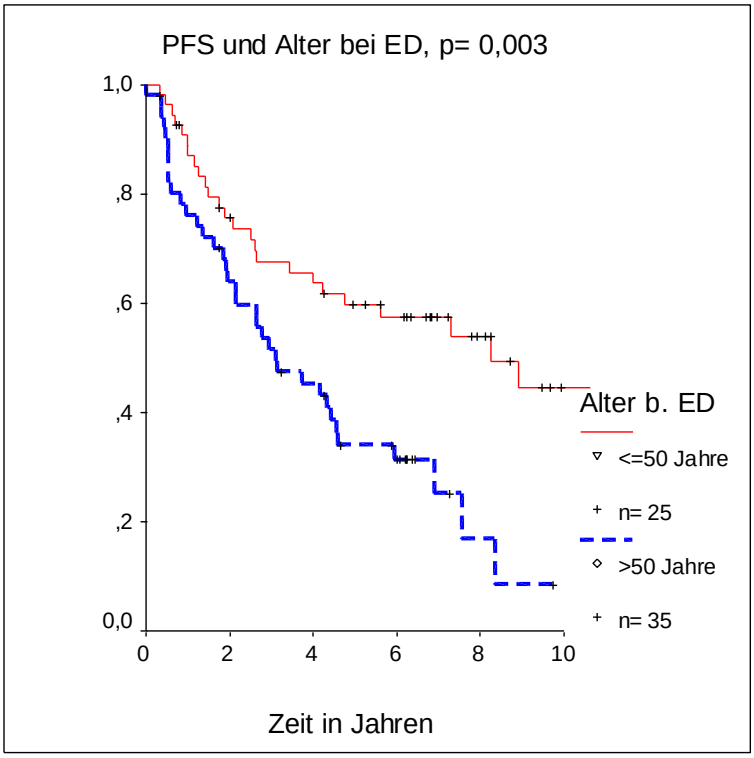
PFS – Progressionsfreie Überleben; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation; DB – Dexa-BEAM

Diagramm 17: PFS im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte), p < 0,000

Dieselben vier Faktoren wie beim OS beeinflussten bei den transplantierten Patienten das PFS in der univariaten Analyse: Alter bei ED (≤ 50 Jahre vs. > 50 Jahre), Therapieindikation zur ASZT, Remissionsstatus und KM-Befall zur ASZT.

Alter bei ED

Ähnlich wie beim OS, ist auch das PFS mit p = 0,003 hochsignifikant beeinflusst vom Alter bei ED: 5 Jahre nach ASZT waren noch 60 % der unter 51-jährigen Patienten krankheitsfrei, während in der Gruppe der über 50-jährigen dieser Anteil nur bei 34 % lag (Diagramm 18, Tabelle 20).



PFS – Progressionsfreie Überleben; ED – Erstdiagnose

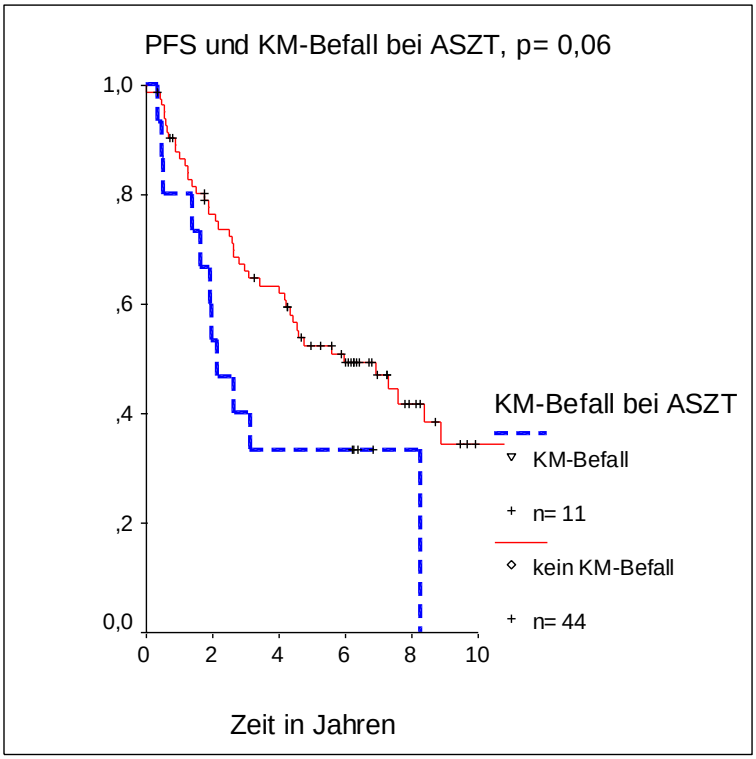
Diagramm 18: PFS und Alter bei ED

Alter bei ED	≤ 50 Jahre	> 50 Jahre
5-Jahres-Überlebensrate [%]	60	34
PFS Median [Jahre] (95 %-KI)	8,3 (4,3-12,3)	3,1 (1,4-4,8)

Tabelle 20: Univariate Analyse PFS und Alter bei ED, p = 0,003

KM-Befall zur autologen Stammzelltransplantation

In Bezug auf einen KM-Befall bei ASZT zeigte sich ein statistischer Trend (p = 0,06): Patienten mit KM-Befall zeigten ein deutlich schlechteres PFS als Patienten ohne KM-Befall. (Diagramm 19, Tabelle 21).



PFS – Progressionsfreie Überleben; KM – Knochenmark; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Diagramm 19: PFS und KM-Befall bei ASZT

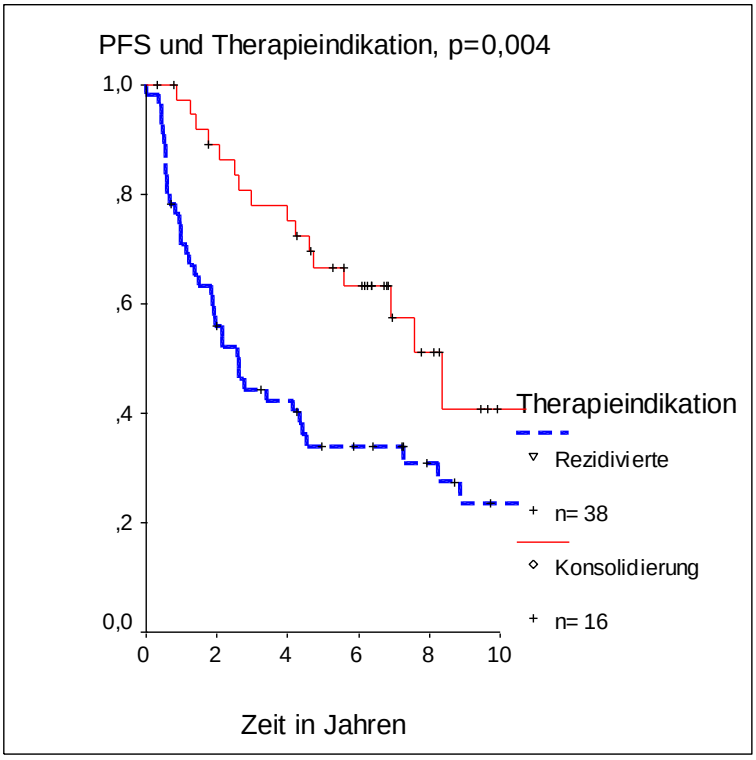
KM-Befall bei ASZT	Ja	Nein
5-Jahres-Überlebensrate [%]	33	52
PFS Median [Jahre] (95 %-KI)	2,2 (1,3-3,1)	5,9 (3,1-8,8)

Tabelle 21: Univariate Analyse PFS und KM-Befall bei ASZT, p = 0,006

Therapieindikation zur autologen Stammzelltransplantation

Im Gegensatz zum OS zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied des PFS beim Vergleich der chemosensitiven Konsolidierungs-/Rezidivgruppe und chemorefraktären Gruppe (p = 0,75).

Im Gegensatz dazu zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einer konsolidierenden ASZT in erster Remission und rezidivierten Patienten (p = 0,004): Nach 5 Jahren waren 67 % der Patienten in der Konsolidierungsgruppe progressionsfrei, in der Rezidivgruppe waren es nur 34 % (Diagramm 20).



PFS – Progressionsfreie Überleben

Diagramm 20: PFS und Therapieindikation (Konsolidierung vs. Rezidiv), p = 0,004

Remissionsstatus vor autologer Stammzelltransplantation

Erwartungsgemäß war das PFS der in Remission befindlichen Patienten vor ASZT hochsignifikant länger als bei Patienten, die keine Remission vor ASZT erreichten (p < 0,000, Tabelle 22). Dabei zeigte sich wie beim OS kein signifikanter Unterschied zwischen einer kompletten oder partiellen Remission (p = 0,21).

Remissionsstatus vor ASZT	**CR / PR**	**SD / PD**
5-Jahres-Überlebensrate [%]	50	0
PFS Median [Jahre] (95 %-KI)	4,74 (2,3-7,2)	0,53 (0,4-0,7)

Tabelle 22: Univariate Analyse PFS und Remissionsstatus vor ASZT, p < 0,000

Parameter ohne statistische Signifikanz

Dieselben Variablen, die auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss zeigten, spielten auch auf die PFS keine Rolle.

3.3.3 Non-Relapse-Mortality (NRM) – Therapiebedingte Mortalität

Die Tabelle 23 stellt eine Übersicht über die verstorbenen Patienten dar:

	Gesamt (N = 148)	Nach Dexa-BEAM		Nach ASZT (N = 106)	
verstorben	80	30		50	
		Rezidiv/Progress 21	Therapiebedingt 9	Rezidiv/Progress 36	Therapiebedingt 5 (ASZT) 9 (andere Therapie)

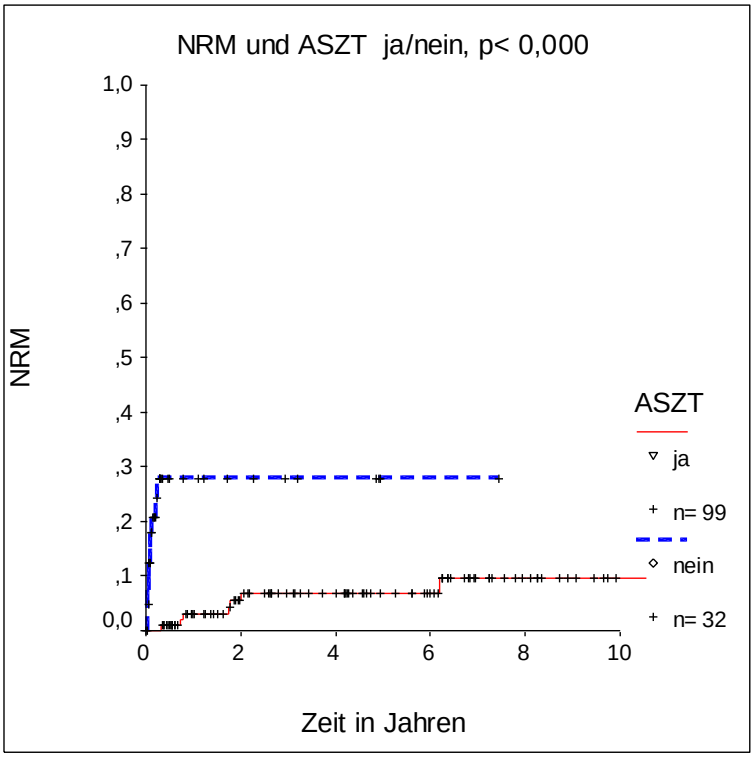
ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Tabelle 23: Übersicht der verstorbenen Patienten

54 % (80/148) aller Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. 9 Patienten sind behandlungsbedingt an den Folgen der Dexa-BEAM Therapie und 21 Patienten an einem Krankheitsprogress nach Dexa-BEAM Therapie ohne Durchführung einer ASZT verstorben.

Nach erfolgter ASZT sind insgesamt 50 Patienten (34 %) verstorben: 36 Patienten sind an einem Krankheitsprogress verstorben. Bei 5 Patienten war die Todesursache eine behandlungsbedingte Folge der ASZT. Diese waren hauptsächlich Infektionen infolge des transplantationsbedingten Immundefektes. 9 Patienten haben nach ASZT wegen eines Krankheitsprogresses weitere Therapie erhalten und sind im Rahmen dieser Therapien verstorben.

Das Diagramm 21 zeigt den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der NRM für alle Patienten in Abhängigkeit von der ASZT (p < 0,000): In der Tx-Gruppe sind nach 5 Jahren 7 %, nach 10 Jahren 10 % der Patienten an einer behandlungsbedingten Ursache verstorben. In der NTx-Gruppe liegt die Mortalität nach 5 Jahren bei 28 %.



NRM – Therapiebedingte Mortalität; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Diagramm 21: NRM im Gruppenvergleich (Transplantierte vs. Nicht-transplantierte), p < 0,000

3.3.4 Rezidivinzidenz (RI)

Insgesamt erlitten 45/106 Patienten (43 %) nach ASZT ein Rezidiv. Die Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren rezidivfrei zu sein lag bei 47 %. Die rezidivfreie Zeit nach ASZT betrug im Durchschnitt 6 Jahre (Range 4,9 – 7,0).

Analog zu OS und PFS beeinflussten die Parameter Alter bei ED, Therapieindikation zur ASZT, Remissionsstatus und KM-Befall bei ASZT die Rezidivinzidenz (RI).

Bezüglich des Remissionsstatus vor ASZT war es auch bei der RI unerheblich, ob eine komplette oder „nur“ eine partielle Remission vorlag (p = 0,2).

3.3.5 Multivariate Analyse

Für den Endpunkt des ***OS*** erbrachte die multivariate COX-Regression unter Einbeziehung aller univariat als signifikant getesteten Parameter die vorhandene Remission (CR oder PR) vor ASZT (p < 0,000, HR 5,0) und der nicht vorhandene KM-Befall bei ASZT (p = 0,002, HR 2,9) als einflussreichste Risikofaktoren (Tabelle 24). Unter der Nutzung des vorwärts als auch rückwärts gerichteten Cox-Regressionsmodells zeigten sich diese beiden Parameter als sich gegenseitig signifikant beeinflussende Risikofaktoren unter dem Endpunkt des OS dar (Tabelle 25).

		Signifikanz p	HR	95 %-KI	
Schritt 1	KM-Befall b. ASZT	,002	2,900	1,467	5,731
Schritt 2	Remissionsstatus vor ASZT	,007	5,301	1,586	17,719
	KM-Befall b. ASZT	,001	3,107	1,560	6,189

HR – Hazard Ratio; 95 %-KI – 95 % Konfidenz Intervall
KM – Knochenmark; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Tabelle 24: Multivariate, vorwärts gerichtete COX-Regression; Endpunkt = OS

		Signifikapnz	HR	95 %-KI	
Schritt 1	Alter b. ED	,216	1,544	,775	3,076
	Therapieindikation	,633	1,274	,471	3,449
	Remissionsstatus vor ASZT	,020	4,419	1,260	15,498
	KM-Befall b. ASZT	,008	2,650	1,288	5,454
Schritt 2	Alter b. ED	,164	1,604	,824	3,124
	Remissionsstatus vor ASZT	,023	4,241	1,226	14,673
	KM-Befall b. ASZT	,007	2,678	1,305	5,496
Schritt 3	Remissionsstatus vor ASZT	,007	5,301	1,586	17,719
	KM-Befall b. ASZT	,001	3,107	1,560	6,189

HR – Hazard Ratio; 95 %-KI – 95 % Konfidenz Intervall
ED – Erstdiagnose; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation; KM – Knochenmark

Tabelle 25: Multivariate, rückwärts gerichtete COX-Regression; Endpunkt = OS

Für den Endpunkt des ***PFS*** stellte sich im gleichen Ansatz der Remissionsstatus vor ASZT als einflussreichster Risikofaktor (HR 15,1, 95 %-KI 4,7-48,5, p < 0,000) dar. Im rückwärts gerichteten Cox-Regressionsmodell verblieb neben dem Remissionsstatus vor ASZT das Alter ≤ 50 Jahre bei ED als sich signifikant beeinflussender Risikofaktor (Tabelle 32). Kein zusätzlicher Risikofaktor konnte das Regressionsmodell signifikant optimieren.

		Signifikanz p	HR	95 %-KI	
Schritt 1	**Alter b. ED**	**,013**	**2,148**	**1,178**	**3,916**
	Therapieindikation	,405	,664	,254	1,740
	KM-Befall b. ASZT	,187	1,592	,797	3,178
	Remissionsstatus vor ASZT	**,000**	**10,674**	**3,232**	**35,254**
Schritt 2	**Alter b. ED**	**,020**	**2,019**	**1,119**	**3,641**
	KM-Befall b. ASZT	,224	1,532	,770	3,047
	Remissionsstatus vor ASZT	**,000**	**11,466**	**3,503**	**37,536**
Schritt 3	**Alter b. ED**	**,008**	**2,168**	**1,222**	**3,845**
	Remissionsstatus vor ASZT	**,000**	**11,013**	**3,400**	**35,672**

HR – Hazard Ratio; 95 %-KI – 95 % Konfidenz Intervall
ED – Erstdiagnose; KM – Knochenmark; ASZT – Autologe Stammzelltransplantation

Tabelle 26: Multivariate, rückwärts gerichtete COX-Regression; Endpunkt = PFS

4 Diskussion

4.1 Überblick

Ziel dieser Arbeit war mittels einer retrospektiven Datenanalyse, eine Übersicht über alle Patienten mit B-NHL, die im Zeitraum von 1996 bis 2004 an der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Leipzig mit Dexa-BEAM als Vorbereitung auf eine ASZT behandelt wurden, zu erhalten. Mit dieser Analyse sollte insbesondere die Rolle der Dexa-BEAM Chemotherapie mit der nachfolgenden ASZT hinsichtlich des Therapieerfolges statistisch beurteilt werden.

4.1.1 Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse

Die Grundlage dieser Arbeit bildet die Intention-to-treat-Analyse: Wieviele Patienten vom Gesamtkollektiv haben tatsächlich eine ASZT erhalten? So spiegeln diese Ergebnisse „wahre“ Therapieerfolge dar und sind nicht durch eine vorherige Selektion verzerrt.

Durch die lange Nachbeobachtungszeit nähern sich die errechneten Überlebenskurven dem reellen Überleben an. So können diese nicht nur als Wahrscheinlichkeit, sondern auch als tatsächliche Überlebenskurven für die wissenschaftliche Betrachtung ebenso wie für das gemeinsame Gespräch mit dem Patienten in der Therapieplanung benutzt werden.

Die unizentrische Analyse erlaubt die Annahme einer homogenen Behandlung der Patienten durch das gleiche Ärzteteam, sowie eine homogene Datenerhebung.

4.1.2 Schwachpunkte der Analyse

Der retrospektive Charakter dieser Arbeit bedingt eine große Heterogenität des Patientenkollektives. So unterscheiden sich die Patienten nicht nur hinsichtlich der Histologie ihrer Erkrankung voneinander, sondern auch in Bezug auf Anzahl und Art der Vortherapien. Insbesondere die Erstzulassung des Antikörpers Rituximab im Jahr 1997 mit nachfolgendem Paradigmenwechsel in der Behandlung des NHL ab dem Jahr 2002 innerhalb unseres Untersuchungszeitraumes verursacht die heterogene Verteilung der Patienten mit bzw. ohne Rituximab-Therapie.

Je nach Fragestellung wurde das Gesamtkollektiv in relativ kleine Kollektive aufgeteilt, so dass die dazugehörigen Ergebnisse allenfalls Tendenzen anzeigen können. Diese Einschränkung muss im Vergleich mit den Resultaten anderer Arbeiten beachtet werden.

4.2 Machbarkeit der autologen Stammzelltransplantation – Prognosefaktoren

Im Zeitraum von 1996-2004 waren 148 Patienten aufgrund eines B-NHL für eine ASZT vorgesehen und erhielten zur Vorbereitung Dexa-BEAM Chemotherapie.

106 Patienten (72 %) wurden tatsächlich autolog transplantiert, während bei 42 Patienten (28 %) aus unterschiedlichen Gründen keine ASZT erfolgte.

Verglichen mit anderen bereits publizierten Ergebnissen liegt der Anteil der tatsächlich durchgeführten Transplantationen unserer Arbeit im ähnlichen Bereich.

Referenz	Anzahl ASZT (%)
Verdonck et al. 1995	76
Kaiser et al. 2002	65
Gisselbrecht et al. 2002	74
Martelli et al. 2003	60
Lenz et al. 2004	77
Betticher et al. 2006	63
Sebban et al. 2006	87
Linch et al. 2010	56
Schmitz et al. 2012	67
Stiff et al. 2013	93

Tabelle 27: Literaturvergleich tatsächlich durchgeführter autologer Stammzelltransplantation

Die Hauptgründe für das Abrücken von der ursprünglich geplanten ASZT waren das Nicht-Ansprechen auf die Dexa-BEAM Chemotherapie bzw. Progress der Erkrankung (N = 16) und therapiebedingte Nebenwirkungen (N = 15) der Dexa-BEAM Therapie. Lediglich 8 Patienten konnten wegen einer erfolglosen Stammzellmobilisation im Rahmen der Dexa-BEAM Chemotherapie nicht transplantiert werden.

Ein Literaturvergleich dieser Ergebnisse ist durch die sehr heterogenen Patientenkollektive zwischen den einzelnen Arbeiten schwierig. In einer Arbeit von Atta et al. (2007) das Dexa-BEAM als *Salvagetherapie* bei *primär refraktären aggressiven NHL* untersuchte sind 4/29 Patienten (14 %) autolog transplantiert worden. Gründe für die nicht erfolgte ASZT waren u. a. Krankheitsprogress (N = 7, 24 %), Sepsis (N = 3, 10 %) und erfolglose Stammzellabsammlung (N = 8, 28 %).

Lenz et al. (2004) haben im Rahmen einer prospektiven GLSG-Studie den Stellenwert der ASZT in *erster Remission* bei fortgeschrittenen *indolenten Lymphomen* untersucht: 35/153 Patienten (23 %) haben nicht wie geplant die ASZT erhalten. In 11 Fällen (7 %) wurde das Konzept der ASZT wegen des unzureichenden Therapieansprechens verlassen. Bei 8 Patienten (5 %) konnte wegen einer erfolglosen PBSC-Apherese die ASZT nicht durchgeführt werden. Therapiebedingte Ausfälle werden nicht aufgeführt.

4.3 Rolle der Dexa-BEAM Chemotherapie: 1 vs. 2 Zyklen

Zur Vorbereitung und Stammzellgewinnung für die ASZT wurde einheitlich Dexa-BEAM Chemotherapie angewendet. Mit einem Anteil von 71 % der transplantierten Patienten, die mit 2 Zyklen Dexa-BEAM behandelt wurden, stellte sich sowohl in der uni- als auch multivariaten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied dar.

Retrospektiv scheint bei der Entscheidungsfindung welche Patienten 2 Zyklen Dexa-BEAM erhalten sollten vor allem der Remissionsstatus vor Dexa-BEAM und eine vorhandene Chemosensitivität eine Rolle gespielt zu haben: Zwei Zyklen Dexa-BEAM haben signifikant häufiger Patienten erhalten, bei denen die Therapieindikation aufgrund eine Rezidives – also bei vorhandener Chemotherapiesensitivität – gestellt wurde. Patienten in 1. Remission mit einem indolenten NHL erhielten im Rahmen der im unseren Untersuchungszeitraum damals durchgeführten GLSG-Studie (Lenz et al., 2004) nur einen Zyklus Dexa-BEAM mit nachfolgender ASZT als Konsolidierungstherapie. Dies erklärt die statistisch nachweisbare Assoziation zwischen indolentem NHL und Behandlung mit nur einem Zyklus Dexa-BEAM. Primär refraktäre (chemoresistente) Patienten haben bis auf einen Patienten 2 Zyklen Dexa-BEAM erhalten.

Das Ansprechen der Dexa-BEAM Therapie war sehr gut: 91 % der vor Dexa-BEAM Therapie nicht in Remission (keine CR / PR) befindlichen Patienten erreichten durch Dexa-BEAM eine Remission: Durch den 1. Zyklus konnten 44/56 Patienten, die vor Dexa-BEAM Therapie in keiner Remission waren in eine Remission (CR / PR) gebracht werden. Durch einen 2. Zyklus kamen nur 8 weitere Patienten hinzu. 19 Patienten konnten von einer PR in eine CR überführt werden. Josting et al. (2000) untersuchte an rezidivierten und refraktären indolenten Lymphomen die Dexa-BEAM Therapie und berichtet über eine Responserate von 78 % und kommt zum Ergebnis, dass Dexa-BEAM eine vorhandene Chemoresistenz bei Patienten mit *indolenten NHL* überwinden kann und demzufolge als Salvagetherapie vor geplanter ASZT effektiv ist. Im Gegensatz dazu zeigten die Arbeiten von Atta et al. (2007) und Reiser et al. (1999) bei *primär refraktären aggressiven NHL* eine Responserate des Dexa-BEAMs von nur 25 % und 28 %. Im Vergleich mit anderen Chemotherapieregimen (z. B. ICE, DHAP) war Dexa-BEAM bei diesen Patienten eindeutig unterlegen. Eine jüngere Arbeit von Kirschey et al., 2015 konnte zeigen, dass R-Dexa-BEAM mit nachfolgender ASZT sowohl bei *indolenten als auch aggressiven NHL* als gültige Option für eine Salvagetherapie betrachtet werden kann. Sowohl die angegebenen Responseraten nach Salvagetherapie (62 % für aggressive NHL, 78 % für indolente NHL) sowie der Anteil tatsächlich durchgeführter ASZT (66 % aggressive NHL, 86 % indolente NHL) sind unseren Ergebnissen trotz der vergangenen 10 Jahre ähnlich, wenn auch durch die o. g. Schwachpunkte dieser Arbeit nur eingeschränkt vergleichbar.

Entgegen unserer Erwartung haben Patienten mit einem KM- oder extranodalen Befall bei ED signifikant häufiger nur 1 Zyklus Dexa-BEAM erhalten. Das Alter, Performance-Status oder B-Symptome bei ED und insbesondere ein KM-Befall zum Zeitpunkt der Dexa-BEAM Therapie hatten bei fehlender statistischer Signifikanz überraschenderweise keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung 1 vs. 2 Zyklen Dexa-BEAM Chemotherapie gehabt.

4.4 Outcome der autologen Stammzelltransplantation – Prognosefaktoren

Beim Vergleich der Überlebensdaten OS, PFS und NRM von transplantierten und nicht transplantierten Patienten besteht in allen drei Bereichen ein statistisch hochsignifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit ASZT (Diagramm 12, 17, 21).

Das schlechte Abschneiden der NTx-Gruppe ist vor allem auf eine besonders ungünstige Zusammensetzung dieser Kohorte zurückzuführen: höheres Alter und KM-Beteiligung bei ED, > 1 Vortherapie-Regime, mangelndes Ansprechen auf Vortherapien oder Dexa-BEAM infolge Chemoresistenz, erfolglose PBSC-Apherese und andere therapiebedingte Komplikationen charakterisieren diese NTx-Gruppe.

Im Literaturvergleich liegen unsere Ergebnisse der Tx-Gruppe mit einem OS und PFS nach 5 Jahren von 77 % und 47 % im oberen Bereich. Die CORAL-Studie von 2010 (Gisselbrecht et al., 2010) demonstrierte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 63 %. Die Arbeiten von Philip et al. (1995) und Kewalramani et al., 2000 aus der Prä-Rituximab-Ära belegten einen Vorteil der konsolidierenden ASZT bei Patienten mit rezidivierten aggressiven NHL gegenüber einer konventionellen Salvagetherapie mit einem OS und Ereignisfreies Überleben (EFS) nach 5 Jahren von 53 % und 44 % im Vergleich zu 32 % und 12 % (OS p = 0,038; EFS = 0,001). Allerdings untersuchten die drei o. g. Arbeiten das Outcome der ASZT ausschließlich im Rahmen einer Salvagesituation (d. h. rezidivierte und refraktäre Patienten), während diese Arbeit die ASZT auch als Erstlinientherapie mit einbezieht. Hierzu ergab die Arbeit von Linch et al. (2010) ein OS und PFS nach 5 Jahren von 50 % und 44 % der transplantierten Gruppe, die die ASZT als konsolidierende „Frontline“-Therapie erhalten hat.

Eine der Ursachen, die den Erfolg der HDT mit ASZT limitiert, ist das Auftreten eines Rezidivs nach Beendigung der Therapie. In dieser Hinsicht sind prognostische Faktoren von großer Bedeutung, die ein gutes Langzeitergebnis vorhersagen können und die Auswahl der Patienten für die HDT erleichtern. Aus den bisherigen Studien geht hervor, dass eine erhaltene Chemotherapiesensitivität auf die Salvage-Chemotherapie der stärkste prognostische Faktor für das Endergebnis darstellt (Mounier et al., 2012). Viele Faktoren wie Alter, Histologie, Performance Status, LDH-Spiegel, > 3 Chemotherapie-Regime vor ASZT, refraktäre Erkrankung, „Bulky disease“, Frührezidiv und Rituximabtherapie sind in Hinblick auf die Therapieergebnisse ebenfalls von prädiktivem Wert (Caballero et al., 1997; Mounier et al., 2012).

In unserer Evaluation erwiesen sich in der univariaten Analyse sowohl für das OS, PFS und RI die vier Parameter Alter bei ED, Therapieindikation zur ASZT (Konsolidierung- vs. Salvagetherapie), KM-Befall und Remissionsstatus vor ASZT als Einflussgrößen von prognostischer Relevanz. In der multivariaten Analyse bestätigte sich die vorhandene Remission vor ASZT als stärkster prognostischer Faktor. Der nicht vorhandene KM-Befall verblieb ebenfalls in der multivariaten Analyse und zeigte sich mit dem Remissionsstatus vor ASZT als sich gegenseitig beeinflussende Risikofaktoren unter dem Endpunkt des OS dar. Interessanterweise hatte ein KM-Befall keinen Einfluss auf die PBSC-Apherese bzw. Transplantationsfähigkeit.

Für den Endpunkt des PFS verblieb neben dem Remissionsstatus vor ASZT das Alter < 51 Jahre bei ED als sich gegenseitig beeinflussende Risikofaktoren in der multivariaten Analyse bestehen.

Diese anhand der Leipziger Daten ermittelten Ergebnisse entsprechen dem international anerkannten Standard, das eine vorhandene Chemotherapiesensitivität im Sinne einer Krankheitsremission vor ASZT der stärkste Prognosefaktor für das Outcome der ASZT gilt. Dabei zeigte sich in unserer Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer CR und PR in Hinblick auf OS und PFS (OS p = 0,23, PFS p = 0,21). Dies entspricht der Arbeit von Caballero et al., 1997, die ebenfalls keinen Unterschied zwischen Patienten feststellte, die in erster CR oder PR transplantiert wurden. Dagegen steht die Arbeit von Prince et al., 1996 mit einem deutlich schlechteren Outcome von Patienten, die im Status einer PR transplantiert wurden.

Aufgrund der Limitationen dieser Arbeit (z. B. retrospektive Analyse, Prä-Rituximab-Ära) gingen bereits andere allgemein anerkannte prognostische Risikofaktoren für das Outcome einer ASZT – insbesondere die international verwendeten Prognosescores (IPI, FLIPI) und die Anwendung von Rituximab – nicht in die Statistische Analyse mit ein oder zeigten aufgrund der z. T. kleinen Fallzahlen keine statistische Signifikanz. Bemerkenswert ist jedoch, dass das Outcome der Patienten dieser Arbeit trotz des kleinen Anteils von Patienten mit Rituximabtherapie (20 %) nicht schlechter ist, als die o. g. neueren Arbeiten mit Rituximab als Standardtherapie.

4.5 Autologe Stammzelltransplantation als Konsolidierung- vs. Salvagetherapie

Der Einsatz der HDT mit ASZT hat sich als Standardtherapie bei rezidivierten chemosensitiven aggressiven NHL seit den Ergebnissen der PARMA-Studie (Philip et al., 1995) etabliert. Auch bei rezidivierten indolenten Lymphomen konnte ein Benefit der ASZT im Outcome gezeigt werden (Schouten et al., 2003; Sabloff et al., 2007).

Die jüngste und umfangreichste Meta-Analyse zum Stellenwert der ASZT als Erstlinientherapie wurde von Greb et al., 2008 publiziert und 2010 aktualisiert. 15 randomisierte kontrollierte Studien (N = 3079) – alle aus der Prä-Rituximab-Ära – verglichen das Outcome der Patienten mit aggressiven NHL mit oder ohne ASZT im Rahmen der Erstlinientherapie. Es konnte kein eindeutiger Vorteil des OS oder EFS in diesem Patientenkollektiv zu Gunsten der ASZT als Erstlinientherapie gezeigt werden.

Subgruppenanalysen zeigten allerdings eine Effektivität der ASZT im Rahmen der Erstlinienbehandlung bei Patienten mit initial intermediär-hohem oder hohem Risiko nach dem IPI (Linch et al., 2010; Stiff et al., 2013).

Bei indolenten NHL zeigten verschiedenen Arbeiten ein verbessertes PFS, aber ohne Verbesserung des OS für die ASZT in der Erstlinienbehandlung (Iams and Reddy, 2014).

Alle o. g. Studien belegen keinen Nutzen einer „Frontline“-ASZT bei Patienten mit chemotherapieresistenter Erkrankung.

In unserer Arbeit erhielten 37 % der transplantierten Patienten die HDT mit nachfolgender ASZT im Rahmen der Erstlinienbehandlung zur Konsolidierung der ersten Remission (CR oder PR). In 52 % der Fälle wurde die Indikation zur ASZT nach Auftreten eines Rezidives (Erreichen einer Remission in Vortherapien) gestellt und somit als Salvagetherapie durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse ist durch die in unserem Untersuchungszeitraum durchgeführte GLSG-Studie (Lenz et al., 2004) beeinflusst. Sie untersuchte das Outcome einer ASZT als konsolidierende Erstlinientherapie bei Patienten in erster Remission. Das Studiendesign sah nur einen Zyklus Dexa-BEAM mit direkt nachfolgender Transplantation vor. Dadurch erklären sich die Korrelationen Entität des NHL, Anzahl der VT, Remissionsstatus vor ASZT und Zeitintervall von ED-ASZT in Bezug auf die Therapieindikation.

Die Ergebnisse der Überlebensanalyse ergaben einen signifikanten Überlebensvorteil der Patientengruppe mit „Frontline“-ASZT gegenüber der primär refraktären Patientengruppe und spiegeln die Erkenntnisse der o. g. Untersuchungen wider. Allerdings muss erwähnt werden, dass für einen Teil der primär refraktären Patienten durch eine ASZT ein Langzeitüberleben erreicht werden konnte. Dexa-BEAM konnte bei allen diesen 5 Patienten eine vorhandene Chemoresistenz überwinden und vor ASZT eine Remission erreichen.

Die 5-JÜR für Patienten mit einer ASZT zur Konsolidierung der ersten Remission lag bei 85 % mit einem medianen OS von 15 Jahren und war deutlich länger als für Patienten mit einer ASZT in einer Salvagesituation (5-JÜR 74 %, Median 10 Jahre). Allerdings zeigte sich keine statistisch nachweisbare Signifikanz ($p = 0,09$). Diese konnte jedoch beim PFS bestätigt werden ($p = 0,004$).

Dieses Ergebnis wird ebenso in der Übersichtsarbeit von Iams and Reddy, 2014 dargestellt mit einer signifikanten Überlegenheit der konsolidierenden ASZT in der Erstlinienbehandlung indolenter Lymphome beim PFS ohne Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Insgesamt können wir anhand unserer Ergebnisse die Empfehlung für eine Konsolidierungstherapie mit ASZT in erster Remission bei Patienten mit indolenten NHL als auch die ASZT im Rahmen einer Salvagetherapie bei Patienten mit chemosensitivem Rezidiv unterstützen.

4.6 Rolle der autologen Stammzelltransplantation in Hinblick auf die neuen Medikamente

Die Rolle der ASZT in der Behandlung von NHL ist in der Ära der neuartigen Medikamente neu zu bewerten. Abhängig von der zugrundeliegenden Entität bzw. Histologie und Remissionsstatus konnten unterschiedliche Beeinflussungen auf das Outcome der ASZT gezeigt werden. In den 90er Jahren konnten 50 % der rezidivierten chemosensitiven aggressiven NHL mit einer ASZT geheilt werden (PARMA-Studie, Philip et al., 1995).

Mit der Einführung des Antikörpers Rituximab Anfang der 2000er Jahre mit signifikant verbessertem Therapieansprechen folgte ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der NHL. Die Hinzunahme von Rituximab zur Salvagetherapie mit nachfolgender ASZT hat das PFS bei den Patienten ohne vorherige Rituximab-Therapie in der Erstlinienbehandlung signifikant verbessert (Vellenga et al., 2008). Die CORAL-Studie zeigte allerdings, dass Patienten mit Rituximab-haltiger Induktionstherapie nach einem Frührezidiv < 12 Monate auch mit ASZT eine schlechte Prognose haben. Des Weiteren stellte sich die vorherige Rituximab-Therapie im Rahmen der Erstlinienbehandlung als ein ungünstiger prognostischer Faktor für das Ansprechen auf eine Rituximab-Therapie im Rahmen der Salvagetherapie heraus (Gisselbrecht et al., 2010).

Eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach ASZT scheint einen positiven Effekt in Mantelzell- und indolenten Lymphomen zu haben, jedoch nicht bei rezidivierten DBCL (Stiff, 2015).

In Studien wurde der Stellenwert einer RIT in Kombination mit einer ASZT zur Behandlung chemosensitiver rezidivierter DBCL geprüft. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Vorteil der RIT (Vose et al., 2013).

Es ist zu erwarten, dass die bisherige Therapieindikation für eine HDT mit ASZT nicht mehr wie bisher im Wesentlichen anhand der Krankheitsentität / Histologie, sondern basierend auf genetischer Merkmale und molekularbiologischer Untersuchungsmethoden nach einer minimalen Resterkrankung gezielt getroffen wird.

Iams et al., 2014 geht in seiner Übersichtsarbeit über die Rolle der ASZT in der heutigen Zeit davon aus, dass der Anteil an konsolidierenden ASZT in erster Remission abnehmen wird, da sich aufgrund verbesserter Salvagetherapien und höheren Raten an sekundären Malignonem nach früher Transplantation bisher kein eindeutiger Überlebensvorteil v. a. bei indolenten NHL gezeigt hat. Demzufolge wird der Anteil an Patienten mit chemotherapierefraktären Erkrankungen, die für eine ASZT bestimmt sind, zunehmen. Insbesondere für diese Patientengruppe muss sich das Outcome der ASZT verbessern: Eine Konsolidierung- oder Erhaltungstherapie mit den neuartigen Medikamenten (Ibrutinib, Lenalidomide, Syc-Inhibitoren und anti-BCL2-Antikörper) nach ASZT scheinen hierfür ein vielversprechender Ansatz zu sein und sind Gegenstand aktueller bzw. zukünftiger Studien.

5 Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Titel: **Evaluation der Hochdosistherapie (HDT) mit einem vs. zwei Zyklen Dexa-BEAM Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (ASZT) in der Behandlung des B-Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL): eine retrospektive Analyse**

eingereicht von Sorah Kim

angefertigt am Universitätsklinikum Leipzig AöR / Selbstständige Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie

betreut von Frau PD Dr. med. habil. H.-K. Al-Ali
Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. D. Niederwieser

März 2018

B-NHLs sind eine heterogene Gruppe lymphoproliferativer Neoplasien mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen und Therapieansprechen. Trotz fortschrittlicher neuer Therapien, erleiden 20-30 % der Patienten ein Rezidiv / Progress des NHL. Für diese Patientengruppe ist die ASZT weiterhin die Standardtherapie mit kurativem Ansatz.

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive unizentrische Analyse von konsekutiven Patienten dar (N = 148), die aufgrund eines malignen B-NHL im Rahmen einer Konsolidierung oder Salvagesituation ein oder zwei Zyklen Dexa-BEAM (Dexamethason, Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin, Melphalan) Chemotherapie mit der Intention einer anschließenden ASZT am Universitätsklinikum Leipzig erhalten haben.

Machbarkeit der ASZT – Intention-to-treat-Analyse

106 von 148 Patienten (72 %) erhielten die ASZT. Bei 42 Patienten (28 %) wurde die geplante ASZT nicht durchgeführt (29 Patienten (20 %) sind nach dem 1. Dexa-BEAM und 13 Patienten (9 %) nach dem 2. Dexa-BEAM Zyklus ausgeschieden). Die Hauptgründe für das Abrücken von der ursprünglich geplanten ASZT waren Nicht-Ansprechen auf Dexa-BEAM [N = 16/148 (11 %)], therapiebedingte Morbiditäten [N = 15/148 (10 %)] und erfolglose Stammzellmobilisation im Rahmen der Dexa-BEAM Chemotherapie [N = 8/148 (5 %)].

Faktoren mit einer statistischen Signifikanz, die für eine tatsächliche Durchführung der geplanten ASZT sprachen waren: Alter < 51 Jahre bei Erstdiagnose (ED) ($p = 0,039$), Vorhandene B-Symptome bei ED ($p = 0,004$), weniger als zwei Vortherapien vor Dexa-BEAM ($p < 0,000$), zwei Zyklen Dexa-BEAM bei vorhandener Chemotherapiesensitivität ($p < 0,000$) und der Remissionsstatus (CR oder PR) vor ASZT ($p < 0,000$). Das Therapieansprechen auf Dexa-BEAM und somit der Remissionsstatus vor ASZT stellten sich in der multivariaten Analyse als einflussreichste Prognosefaktoren für eine tatsächliche Durchführung der geplanten ASZT heraus ($p < 0,000$; HR 23,3). Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen einer kompletten oder partiellen Remission.

Keinen Einfluss auf die Durchführung der ASZT hatten die Parameter: Entität des NHL (indolent vs. aggressiv), Stadium der Erkrankung, Knochenmark (KM)- oder extranodaler Befall bei ED und Zeitintervall zwischen ED bis zur Dexa-BEAM Therapie.

Ein Zyklus versus zwei Zyklen Dexa-BEAM vor ASZT

60 Patienten (40 %) erhielten einen Zyklus und 88 Patienten (60 %) zwei Zyklen Dexa-BEAM vor der geplanten ASZT. Der Remissionsstatus vor Dexa-BEAM und die entsprechende Therapieindikation hatten einen hochsignifikanten Einfluss auf die Anzahl der Dexa-BEAM Zyklen ($p < 0,000$). Patienten mit einem indolenten NHL in erster Remission erhielten einen Zyklus Dexa-BEAM mit nachfolgender ASZT als Konsolidierungstherapie. Hingegen erhielten Patienten im Rezidiv bzw. mit primär refraktärer Erkrankung zwei Zyklen Dexa-BEAM als „Salvagetherapie“ vor ASZT.

Alter, Performance-Status, B-Symptome bei ED und speziell ein KM-Befall zum Zeitpunkt der Dexa-BEAM Therapie hatten bei fehlender statistischer Signifikanz keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung 1 vs. 2 Zyklen Dexa-BEAM Chemotherapie.

Das Ansprechen auf Dexa-Beam war exzellent: 91 % der vor Dexa-BEAM nicht in Remission (keine CR / PR) befindlichen Patienten erreichten eine Remission. Durch den ersten Zyklus Dexa-BEAM konnten 44/56 (79 %) nicht in Remission befindlichen Patienten in eine Remission (CR / PR) überführt werden; Durch den zweiten Zyklus konnte bei weiteren 19 Patienten eine CR erreicht werden.

Stellenwert der ASZT für das Outcome

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 51 Monaten, betrugen das mediane Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) 9,5 Jahre. Nicht überraschend lagen beide bei der transplantierten Kohorte deutlich höher im Vergleich zur nicht-transplantierten Gruppe ($p < 0,000$).

Univariat, erwiesen sich Alter > 50 Jahre, nicht Erreichen einer Remission zum Zeitpunkt der ASZT, ein KM-Befall zum Zeitpunkt der ASZT als relevante Faktoren mit einer negativen Auswirkung auf OS und PFS. Interessanterweise waren die Ergebnisse der ASZT (OS und PFS) bei Patienten in PR und CR vergleichbar ($p = 0,23$), Ein KM-Befall zum Zeitpunkt der ASZT aber nicht ein Befall zur ED bzw. vor Dexa-BEAM hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,001$) (65 % 10-Jahres-Überlebensrate ohne KM-Befall versus 15 % bei KM-Befall vor ASZT).

Erwartungsgemäß war das 5-Jahres-OS (85 %) und insbesondere das PFS (67 %) bei Patienten mit der Indikation der ASZT als Konsolidierung höher im Vergleich zu Patienten die eine ASZT als Salvagetherapie erhielten [OS 74 % (p = 0,09); PFS 34 % (p = 0,004)]:

Die Anzahl der Vortherapien, vorangegangene Behandlung mit Rituximab oder Anzahl der Dexa-BEAM Zyklen hatten keinen Einfluss auf das Überleben.

In der Multivariat Analyse, zeigten sich der Remissionsstatus (CR / PR) vor ASZT (p < 0,000) und der KM-Befall bei ASZT (p = 0,002) als einflussreichste Faktoren für das Überleben.

Die Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren rezidivfrei zu sein lag bei 47 %. Analog zum OS und PFS, beeinflussten die Parameter Alter, Therapieindikation zur ASZT (Konsolidierung versus Salvage), der Remissionsstatus (CR / PR) und KM-Befall bei ASZT die Rezidivinzidenz (RI).

Bezüglich des Remissionsstatus vor ASZT war es auch bei der RI unerheblich, ob eine komplette oder eine partielle Remission vorlag (p = 0,2).

Insgesamt lag die therapiebedingte Mortalität bei 9,5 % (14/148). Unter Dexa-Beam verstarben 9/148 (6 %) Patienten. Fünf weitere Patienten verstarben unter der ASZT. Damit liegt die therapiebedingte Mortalität der ASZT bei 4.7 % (5/106 Patienten). Die Haupttodesursache waren Infektionen.

Die ASZT ist trotz der neuen medikamentösen Entwicklungen bei Lymphomen weiter ein fester Bestandteil der Behandlung insbesondere im Rezidiv. Das Ansprechen auf Dexa-Beam, weniger die Stammzellapherese, ist der entscheidende Faktor für die tatsächliche Durchführung einer geplanten ASZT. Der fehlende Unterschied im Outcome nach ASZT bei Patienten mit PR im Vergleich zu CR nach Dexa-Beam stellt die Indikation eines zweiten Zyklus bei Patienten, die solch eine Remission bereits nach dem ersten Zyklus erreicht haben, in Frage.

6 Literaturverzeichnis

Apostolidis, J., Foran, J.M., Johnson, P.W., Norton, A., Amess, J., Matthews, J., Bradburn, M., Lister, T.A., Rohatiner, A.Z., 1999. Patterns of outcome following recurrence after myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 17, 216–221.

Appelbaum, F.R., Deisseroth, A.B., Graw, R.G., Herzig, G.P., Levine, A.S., Magrath, I.T., Pizzo, P.A., Poplack, D.G., Ziegler, J.L., 1978. Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitt's lymphoma in relapse. Cancer 41, 1059–1063.

Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017 Jan 30. pii: S0140-6736(16)32407-2. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.

Askling, J., Ekbom, A., 2001. Risk of non-Hodgkin's lymphoma following tuberculosis. Br. J. Cancer 84, 113–115. doi:10.1054/bjoc.2000.1551

Aydin, S., Dührsen, U., Nückel, H., 2007. Rituximab plus ASHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a single-centre study of 20 patients. Ann. Hematol. 86, 271–276. doi:10.1007/s00277-006-0243-9

Baldo, P., Rupolo, M., Compagnoni, A., Lazzarini, R., Bearz, A., Cannizzaro, R., Spazzapan, S., Truccolo, I., Moja, L., 2010. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. Cochrane Database Syst. Rev. CD004629. doi:10.1002/14651858.CD004629.pub2

Blay, J., Gomez, F., Sebban, C., Bachelot, T., Biron, P., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Chauvin, F., Philip, T., 1998. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. Blood 92, 3562–3568.

Buckley, J.D., Meadows, A.T., Kadin, M.E., Le Beau, M.M., Siegel, S., Robison, L.L., 2000. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. Cancer 89, 2315–2321.

Buske, C., Dreyling, M., Unterhalt, M., Hiddemann, W., 2005. Transplantation strategies for patients with follicular lymphoma: Curr. Opin. Hematol. 12, 266–272. doi:10.1097/01.moh.0000166499.72138.57

Caballero, M.D., Rubio, V., Rifon, J., Heras, I., García-Sanz, R., Vázquez, L., Vidriales, B., del Cañizo, M.C., Corral, M., Gonzalez, M., León, A., Jean-Paul, E., Rocha, E., Moraleda, J.M., San Miguel, J.F., 1997. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. Bone Marrow Transplant. 20, 451–458. doi:10.1038/sj.bmt.1700913

Cabanillas, F., Hagemeister, F.B., McLaughlin, P., Velasquez, W.S., Riggs, S., Fuller, L., Smith, T., 1987. Results of MIME salvage regimen for recurrent or refractory lymphoma. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 5, 407–412.

Campo, E., Swerdlow, S.H., Harris, N.L., Pileri, S., Stein, H., Jaffe, E.S., 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 117, 5019–5032. doi:10.1182/blood-2011-01-293050

Cartwright, R., Brincker, H., Carli, P.M., Clayden, D., Coebergh, J.W., Jack, A., McNally, R., Morgan, G., de Sanjose, S., Tumino, R., Vornanen, M., 1999. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 35, 627–633.

Cheson, B.D., Pfistner, B., Juweid, M.E., Gascoyne, R.D., Specht, L., Horning, S.J., Coiffier, B., Fisher, R.I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S.T., Stroobants, S., Lister, T.A., Hoppe, R.T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J.M., Connors, J.M., Federico, M., Diehl, V., International Harmonization Project on Lymphoma, 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 25, 579–586. doi:10.1200/JCO.2006.09.2403

Chiu, B.C.-H., Dave, B.J., Blair, A., Gapstur, S.M., Zahm, S.H., Weisenburger, D.D., 2006. Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. Blood 108, 1363–1369. doi:10.1182/blood-2005-12-008755

Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Ferme, C., Tilly, H., 2010. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 116, 2040–2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246

Cortelazzo, S., Rossi, A., Bellavita, P., Oldani, E., Viero, P., Buelli, M., Rambaldi, A., Barbui, T., 1999. Clinical outcome after autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients with high international prognostic index (IPI). Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO 10, 427–432.

Cunningham, D., Hawkes, E.A., Jack, A., Qian, W., Smith, P., Mouncey, P., Pocock, C., Ardeshna, K.M., Radford, J.A., McMillan, A., Davies, J., Turner, D., Kruger, A., Johnson, P., Gambell, J., Linch, D., 2013. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. The Lancet 381, 1817–1826. doi:10.1016/S0140-6736(13)60313-X

de Sanjose, S., Benavente, Y., Vajdic, C.M., Engels, E.A., Morton, L.M., Bracci, P.M., Spinelli, J.J., Zheng, T., Zhang, Y., Franceschi, S., Talamini, R., Holly, E.A., Grulich, A.E., Cerhan, J.R., Hartge, P., Cozen, W., Boffetta, P., Brennan, P.,

Maynadié, M., Cocco, P., Bosch, R., Foretova, L., Staines, A., Becker, N., Nieters, A., 2008. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 6, 451–458. doi:10.1016/j.cgh.2008.02.011

Delarue, R., Tilly, H., Mounier, N., Petrella, T., Salles, G., Thieblemont, C., Bologna, S., Ghesquières, H., Hacini, M., Fruchart, C., Ysebaert, L., Fermé, C., Casasnovas, O., Van Hoof, A., Thyss, A., Delmer, A., Fitoussi, O., Molina, T.J., Haioun, C., Bosly, A., 2013. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 14, 525–533. doi:10.1016/S1470-2045(13)70122-0

DocCheck Flexicon, n.d. Non-Hodgkin-Lymphom [WWW Document]. DocCheck Flexikon. URL http://flexikon.doccheck.com/de/Non-Hodgkin-Lymphom (accessed 3.4.16).

Ekström Smedby, K., Vajdic, C.M., Falster, M., Engels, E.A., Martínez-Maza, O., Turner, J., Hjalgrim, H., Vineis, P., Seniori Costantini, A., Bracci, P.M., Holly, E.A., Willett, E., Spinelli, J.J., La Vecchia, C., Zheng, T., Becker, N., De Sanjosé, S., Chiu, B.C.-H., Dal Maso, L., Cocco, P., Maynadié, M., Foretova, L., Staines, A., Brennan, P., Davis, S., Severson, R., Cerhan, J.R., Breen, E.C., Birmann, B., Grulich, A.E., Cozen, W., 2008. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. Blood 111, 4029–4038. doi:10.1182/blood-2007-10-119974

El Gnaoui, T., Dupuis, J., Belhadj, K., Jais, J.-P., Rahmouni, A., Copie-Bergman, C., Gaillard, I., Divine, M., Tabah-Fisch, I., Reyes, F., Haioun, C., 2007. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann. Oncol. 18, 1363–1368. doi:10.1093/annonc/mdm133

Ferreri, A.J.M., Dognini, G.P., Ponzoni, M., Pecciarini, L., Cangi, M.G., Santambrogio, G., Resti, A.G., De Conciliis, C., Magnino, S., Pasini, E., Vicari, N., Dolcetti, R., Doglioni, C., 2008. Chlamydia-psittaci-eradicating antibiotic therapy in patients with advanced-stage ocular adnexal MALT lymphoma. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO 19, 194–195. doi:10.1093/annonc/mdm561

Filipovich, A.H., Mathur, A., Kamat, D., Shapiro, R.S., 1992. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. Cancer Res. 52, 5465s–5467s.

Fischbach, W., Goebeler, M.E., Ruskone-Fourmestraux, A., Wündisch, T., Neubauer, A., Raderer, M., Savio, A., 2007. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of Helicobacter pylori can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. Gut 56, 1685–1687. doi:10.1136/gut.2006.096420

Fisher, R.I., Gaynor, E.R., Dahlberg, S., Oken, M.M., Grogan, T.M., Mize, E.M., Glick, J.H., Coltman, C.A., Miller, T.P., 1993. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 328, 1002–1006. doi:10.1056/NEJM199304083281404

Frei, E., Cucchi, C.A., Rosowsky, A., Tantravahi, R., Bernal, S., Ervin, T.J., Ruprecht, R.M., Haseltine, W.A., 1985. Alkylating agent resistance: in vitro studies with human cell lines. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82, 2158–2162.

Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D.C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Briere, J., Moskowitz, C.H., Schmitz, N., 2010. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. J. Clin. Oncol. 28, 4184–4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618

Gisselbrecht, C., Lepage, E., Molina, T., Quesnel, B., Fillet, G., Lederlin, P., Coiffier, B., Tilly, H., Gabarre, J., Guilmin, F., Hermine, O., Reyes, F., Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, 2002. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 20, 2472–2479.

Gisselbrecht, C., Schmitz, N., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D.C., Trneny, M., Bosly, A., Milpied, N.J., Radford, J., Ketterer, N., Shpilberg, O., Duhrsen, U., Hagberg, H., Ma, D.D., Viardot, A., Lowenthal, R., Briere, J., Salles, G., Moskowitz, C.H., Glass, B., 2012. Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma. J. Clin. Oncol. 30, 4462–4469. doi:10.1200/JCO.2012.41.9416

Glass, B., Hasenkamp, J., Wulf, G., Dreger, P., Pfreundschuh, M., Gramatzki, M., Silling, G., Wilhelm, C., Zeis, M., Görlitz, A., Pfeiffer, S., Hilgers, R., Truemper, L., Schmitz, N., 2014. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 15, 757–766. doi:10.1016/S1470-2045(14)70161-5

Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 370:1008-1018, 2014

Greb, A., Bohlius, J., Schiefer, D., Schwarzer, G., Schulz, H., Engert, A., 2008. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. Cochrane Database Syst. Rev. CD004024. doi:10.1002/14651858.CD004024.pub2

Greb, A., Bohlius, J., Trelle, S., Schiefer, D., De Souza, C.A., Gisselbrecht, C., Intragumtornchai, T., Kaiser, U., Kluin-Nelemans, H.C., Martelli, M., Milpied, N.J., Santini, G., Verdonck, L.F., Vitolo, U., Schwarzer, G., Engert, A., 2007. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis. Cancer Treat. Rev. 33, 338–346. doi:10.1016/j.ctrv.2007.02.002

Guglielmi, C., Gomez, F., Philip, T., Hagenbeek, A., Martelli, M., Sebban, C., Milpied, N., Bron, D., Cahn, J.Y., Somers, R., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Van Der Lelie, H., Chauvin, F., 1998. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 16, 3264–3269.

Haioun, C., Lepage, E., Gisselbrecht, C., Bastion, Y., Coiffier, B., Brice, P., Bosly, A., Dupriez, B., Nouvel, C., Tilly, H., Lederlin, P., Biron, P., Brière, J., Gaulard, P., Reyes, F., 1997. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 15, 1131–1137.

Herold, M., Haas, A., Srock, S., Neser, S., Al-Ali, K.H., Neubauer, A., Dolken, G., Naumann, R., Knauf, W., Freund, M., Rohrberg, R., Hoffken, K., Franke, A., Ittel, T., Kettner, E., Haak, U., Mey, U., Klinkenstein, C., Assmann, M., von Grunhagen, U., 2007. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. J. Clin. Oncol. 25, 1986–1992. doi:10.1200/JCO.2006.06.4618

Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. Leukemia 28: 1388-1395, 2014.

Hiddemann, W., 2005. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 106, 3725–3732. doi:10.1182/blood-2005-01-0016

Horning, S.J., Negrin, R.S., Hoppe, R.T., Rosenberg, S.A., Chao, N.J., Long, G.D., Brown, B.W., Blume, K.G., 2001. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II clinical trial. Blood 97, 404–409.

Iams, W., Reddy, N.M., 2014. Consolidative autologous hematopoietic stem-cell transplantation in first remission for non-Hodgkin lymphoma: current indications and future perspective. Ther. Adv. Hematol. 5, 153–167. doi:10.1177/2040620714547327

Josting, A., Reiser, M., Rueffer, U., Salzberger, B., Diehl, V., Engert, A., 2000. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 18, 332–339.

Josting, A., Sieniawski, M., Glossmann, J.-P., Staak, O., Nogova, L., Peters, N., Mapara, M., Dörken, B., Ko, Y., Metzner, B., Kisro, J., Diehl, V., Engert, A., 2005. High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO 16, 1359–1365. doi:10.1093/annonc/mdi248

Kahl BS, Hong F, Williams ME et al.: Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. J Clin Oncol 32: 3096-3102, 2014.

Kewalramani, T., Zelenetz, A.D., Hedrick, E.E., Donnelly, G.B., Hunte, S., Priovolos, A.C., Qin, J., Lyons, N.C., Yahalom, J., Nimer, S.D., Moskowitz, C.H., 2000. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. Blood 96, 2399–2404.

Kirschey, S., Flohr, T., Wolf, H.H., Frickhofen, N., Gramatzki, M., Link, H., Basara, N., Peter, N., Meyer, R.G., Schmitz, N., Weidmann, E., Banat, A., Schulz, A., Kolbe, K., Derigs, G., Theobald, M., Hess, G., 2015. Rituximab combined with DexaBEAM followed by high dose therapy as salvage therapy in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: mature results of a phase II multicentre study. Br. J. Haematol. 168, 824–834. doi:10.1111/bjh.13234

Kompetenznetz Maligne Lymphome [WWW Document], n.d. URL zotero://attachment/50/ (accessed 5.15.15a).

Kompetenznetz Maligne Lymphome [WWW Document], n.d. URL http://www.lymphome.de/InfoLymphome/PathologieUndKlassifikation/KielKlassifikation/TabKielWHOKlass.jsp (accessed 5.15.15b).

Lee, A.Y., Connors, J.M., Klimo, P., O'Reilly, S.E., Gascoyne, R.D., 1997. Late relapse in patients with diffuse large-cell lymphoma treated with MACOP-B. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 15, 1745–1753.

Lenz, G., Dreyling, M., Schiegnitz, E., Forstpointner, R., Wandt, H., Freund, M., Hess, G., Truemper, L., Diehl, V., Kropff, M., Kneba, M., Schmitz, N., Metzner, B., Pfirrmann, M., Unterhalt, M., Hiddemann, W., German Low-Grade Lymphoma

Study Group, 2004. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 104, 2667–2674. doi:10.1182/blood-2004-03-0982

Lim, U., Wang, S.S., Hartge, P., Cozen, W., Kelemen, L.E., Chanock, S., Davis, S., Blair, A., Schenk, M., Rothman, N., Lan, Q., 2007. Gene-nutrient interactions among determinants of folate and one-carbon metabolism on the risk of non-Hodgkin lymphoma: NCI-SEER case-control study. Blood 109, 3050–3059. doi:10.1182/blood-2006-07-034330

Linch, D.C., Yung, L., Smith, P., Maclennan, K., Jack, A., Hancock, B., Cunningham, D., Hoskin, P., Qian, W., Holte, H., Boesen, A.-M., Grigg, A., Browett, P., Trneny, M., 2010. Final analysis of the UKLG LY02 trial comparing 6-8 cycles of CHOP with 3 cycles of CHOP followed by a BEAM autograft in patients <65 years with poor prognosis histologically aggressive NHL. Br. J. Haematol. 149, 237–243. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08081.x

Marcus R, Davies AJ, Ando K et al.: Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study. *Blood* Abstracts: 58th Annual Meeting Abstracts 128: Abstract 6, 2016

Marquardt, P., 2000. Kinetik der Stammzellmobilisierung und zelluläre Zusammensetzung der resultierenden Stammzelltransplantate nach Chemotherapie mit dem “Dexa-BEAM”-Regime. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Martelli, M., Gherlinzoni, F., De Renzo, A., Zinzani, P.L., De Vivo, A., Cantonetti, M., Falini, B., Storti, S., Meloni, G., Rizzo, M., Molinari, A.L., Lauria, F., Moretti, L., Lauta, V.M., Mazza, P., Guardigni, L., Pescarmona, E., Pileri, S.A., Mandelli, F., Tura, S., 2003. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 21, 1255–1262.

Martelli, M., Vignetti, M., Zinzani, P.L., Gherlinzoni, F., Meloni, G., Fiacchini, M., De Sanctis, V., Papa, G., Martelli, M.F., Calabresi, F., Tura, S., Mandelli, F., 1996. High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin’s lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: a prospective randomized italian multicenter study. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 14, 534–542.

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, White CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2825-33.

Milpied, N., Deconinck, E., Gaillard, F., Delwail, V., Foussard, C., Berthou, C., Gressin, R., Lucas, V., Colombat, P., Harousseau, J.-L., Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang, 2004. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. N. Engl. J. Med. 350, 1287–1295. doi:10.1056/NEJMoa031770

Mitrou, P.S.. Non-Hodgkin-Lymphome. Frankfurt/M., 2001.

Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 98: 1014-1021, 2013

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al.: 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. J Clin Oncol 31: 1977-1983, 2013

Mounier, N., Canals, C., Gisselbrecht, C., Cornelissen, J., Foa, R., Conde, E., Maertens, J., Attal, M., Rambaldi, A., Crawley, C., Luan, J.-J., Brune, M., Wittnebel, S., Cook, G., van Imhoff, G.W., Pfreundschuh, M., Sureda, A., Lymphoma Working Party of European Blood and Marrow Transplantation Registry (EBMT), 2012. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant. 18, 788–793. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.010

Nademanee, A., Schmidt, G.M., O’Donnell, M.R., Snyder, D.S., Parker, P.A., Stein, A., Smith, E., Lipsett, J.A., Sniecinski, I., Margolin, K., 1992. High-dose chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy during first complete remission in adult patients with poor-risk aggressive lymphoma: a pilot study. Blood 80, 1130–1134.

Nitz, U., Adomeit, A., Mohrmann, S., Fossari, A., Frick, M., 1998. [Studies with high-dose chemotherapy and subsequent autologous stem cell transplantation in breast carcinoma]. Praxis 87, 578–583.

Passweg, J.R., Rowlings, P.A., Armitage, J.O., Gale, R.P., Pelz, C.J., Sobocinski, K.A., Klein, J.P., Zhang, M.J., Horowitz, M.M., 1995. Report from the International Bone Marrow Transplant Registry and Autologous Blood and Marrow Transplant Registry - North America. Clin. Transpl. 117–127.

Patel, P., Hanson, D.L., Sullivan, P.S., Novak, R.M., Moorman, A.C., Tong, T.C., Holmberg, S.D., Brooks, J.T., Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators, 2008. Incidence of types of cancer

among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann. Intern. Med. 148, 728–736.

Pettengell, R., Coiffier, B., Narayanan, G., de Mendoza, F.H., Digumarti, R., Gomez, H., Zinzani, P.L., Schiller, G., Rizzieri, D., Boland, G., Cernohous, P., Wang, L., Kuepfer, C., Gorbatchevsky, I., Singer, J.W., 2012. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 13, 696–706. doi:10.1016/S1470-2045(12)70212-7

Philip, T., Armitage, J.O., Spitzer, G., Chauvin, F., Jagannath, S., Cahn, J.Y., Colombat, P., Goldstone, A.H., Gorin, N.C., Flesh, M., 1987. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 316, 1493–1498. doi:10.1056/NEJM198706113162401

Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, J.Y., Harousseau, J.L., 1995. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 333, 1540–1545. doi:10.1056/NEJM199512073332305

Prince, H.M., Imrie, K., Crump, M., Stewart, A.K., Girouard, C., Colwill, R., Brandwein, J., Tsang, R.W., Scott, J.G., Sutton, D.M., Pantalony, D., Carstairs, K., Sutcliffe, S.B., Keating, A., 1996. The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic groups. Br. J. Haematol. 92, 880–889.

Roila F, Lupattelli M, Sassi M, Basurto C, Bracarda S, Picciafuoco M, Boschetti E, Milella G, Ballatori E, Tonato M. Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales. Ann Oncol. 1991;2(6):437-9.

Rummel, M.J., 2005. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. J. Clin. Oncol. 23, 3383–3389. doi:10.1200/JCO.2005.08.100

Rummel M, Kaiser U, Balser C et al.: Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 17:57-66, 2016

Sabloff, M., Atkins, H.L., Bence-Bruckler, I., Bredeson, C., Fergusson, D., Genest, P., Hopkins, H., Hutton, B., Mcdiarmid, S., Huebsch, L.B., 2007. A 15-year analysis of early and late autologous hematopoietic stem cell transplant in relapsed, aggressive, transformed, and nontransformed follicular lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant. 13, 956–964. doi:10.1016/j.bbmt.2007.04.009

Salles G, Seymour JF, Feugier P et al.: Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy. Blood 122: 509, 2013

Santini, G., Salvagno, L., Leoni, P., Chisesi, T., De Souza, C., Sertoli, M.R., Rubagotti, A., Congiu, A.M., Centurioni, R., Olivieri, A., Tedeschi, L., Vespignani, M., Nati, S., Soracco, M., Porcellini, A., Contu, A., Guarnaccia, C., Pescosta, N., Majolino, I., Spriano, M., Vimercati, R., Rossi, E., Zambaldi, G., Mangoni, L., Rizzoli, V., 1998. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 16, 2796–2802.

Schouten, H.C., Qian, W., Kvaloy, S., Porcellini, A., Hagberg, H., Johnsen, H.E., Doorduijn, J.K., Sydes, M.R., Kvalheim, G., 2003. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 21, 3918–3927. doi:10.1200/JCO.2003.10.023

Sebban, C., Brice, P., Delarue, R., Haioun, C., Souleau, B., Mounier, N., Brousse, N., Feugier, P., Tilly, H., Solal-Celigny, P., Coiffier, B., 2008. Impact of Rituximab and/or High-Dose Therapy With Autotransplant at Time of Relapse in Patients With Follicular Lymphoma: A GELA Study. J. Clin. Oncol. 26, 3614–3620. doi:10.1200/JCO.2007.15.5358

Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 17:1081-1093, 2016.

Senff, N.J., Noordijk, E.M., Kim, Y.H., Bagot, M., Berti, E., Cerroni, L., Dummer, R., Duvic, M., Hoppe, R.T., Pimpinelli, N., Rosen, S.T., Vermeer, M.H., Whittaker, S., Willemze, R., European Organization for Research and Treatment of Cancer, International Society for Cutaneous Lymphoma, 2008. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood 112, 1600–1609. doi:10.1182/blood-2008-04-152850

Shipp et al., M.A., 1993. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N. Engl. J. Med. 329, 987–994. doi:10.1056/NEJM199309303291402

Shipp, M.A., Abeloff, M.D., Antman, K.H., Carroll, G., Hagenbeek, A., Loeffler, M., Montserrat, E., Radford, J.A., Salles, G., Schmitz, N., Symann, M., Armitage, J.O., Philip, T., Coiffier, B., 1999. International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 17, 423–429.

Stiff, P., 2015. What is the role of autologous transplant for lymphoma in the current era? Hematol. Educ. Program Am. Soc. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2015, 74–81. doi:10.1182/asheducation-2015.1.74

Stiff, P.J., Unger, J.M., Cook, J.R., Constine, L.S., Couban, S., Stewart, D.A., Shea, T.C., Porcu, P., Winter, J.N., Kahl, B.S., Miller, T.P., Tubbs, R.R., Marcellus, D., Friedberg, J.W., Barton, K.P., Mills, G.M., LeBlanc, M., Rimsza, L.M., Forman, S.J., Fisher, R.I., 2013. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 369, 1681–1690. doi:10.1056/NEJMoa1301077

Straka C, Liebisch P, Hennemann B et al.: The effects of induction chemotherapy and high-dose melphalan with tandem autologous transplantation in multiple myeloma: The prospective randomized DSMM2 study. ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110:446, 2007.

Swinnen, L.J., 2000. Diagnosis and treatment of transplant-related lymphoma. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO 11 Suppl 1, 45–48.

van Kampen, R.J.W., Canals, C., Schouten, H.C., Nagler, A., Thomson, K.J., Vernant, J.-P., Buzyn, A., Boogaerts, M.A., Luan, J.-J., Maury, S., Milpied, N.J., Jouet, J.-P., Ossenkoppele, G.J., Sureda, A., 2011. Allogeneic Stem-Cell Transplantation As Salvage Therapy for Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Relapsing After an Autologous Stem-Cell Transplantation: An Analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J. Clin. Oncol. 29, 1342–1348. doi:10.1200/JCO.2010.30.2596

Velasquez, W.S., Cabanillas, F., Salvador, P., McLaughlin, P., Fridrik, M., Tucker, S., Jagannath, S., Hagemeister, F.B., Redman, J.R., Swan, F., 1988. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood 71, 117–122.

Velasquez, W.S., McLaughlin, P., Tucker, S., Hagemeister, F.B., Swan, F., Rodriguez, M.A., Romaguera, J., Rubenstein, E., Cabanillas, F., 1994. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 12, 1169–1176.

Vellenga, E., van Putten, W.L.J., van 't Veer, M.B., Zijlstra, J.M., Fibbe, W.E., van Oers, M.H.J., Verdonck, L.F., Wijermans, P.W., van Imhoff, G.W., Lugtenburg, P.J., Huijgens, P.C., 2008. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. Blood 111, 537–543. doi:10.1182/blood-2007-08-108415

Vidal, L., Gafter-Gvili, A., Leibovici, L., Dreyling, M., Ghielmini, M., Hsu Schmitz, S.-F., Cohen, A., Shpilberg, O., 2009. Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients with Follicular Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 101, 248–255. doi:10.1093/jnci/djn478

Vose, J.M., Carter, S., Burns, L.J., Ayala, E., Press, O.W., Moskowitz, C.H., Stadtmauer, E.A., Mineshi, S., Ambinder, R., Fenske, T., Horowitz, M., Fisher, R., Tomblyn, M., 2013. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 31, 1662–1668. doi:10.1200/JCO.2012.45.9453

Witzens-Harig et al.: Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial. BMC Cancer 2011 11:87.

Zhang, Y., Holford, T.R., Leaderer, B., Zahm, S.H., Boyle, P., Morton, L.M., Zhang, B., Zou, K., Flynn, S., Tallini, G., Owens, P.H., Zheng, T., 2004. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. Cancer Causes Control CCC 15, 419–428. doi:10.1023/B:CACO.0000027506.55846.5d

7 Anhang

Anhang 1: Maligne Lymphome nach Kiel- und WHO-Klassifikation (Campo et al., 2011)

Kiel Klassifikation	WHO-Klassifikation
B-Zell-Vorläufer-Neoplasien	
Lymphoblastisches B-Zell-Lymphom	B-Zell-Vorläufer lymphoblastisches Lymphom
Reife (periphere) B-Zell-Neoplasien	
B-lymphozytisches Lymphom, B-Zell chronisch lymphatische Leukämie, B-Zell-Prolymphozytenleukämie	B-Zell chronische lymphatische Leukämie
Lymphoplasmozytoides Immunozytom	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
	Lymphoplasmazytoides Lymphom
Zentrozytisches Lymphom	Mantelzell-Lymphom
Zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom, follikulär	Follikuläres Lymphom Grad I und II
Zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom, diffus	Follikelzentrums-Lymphom, diffus, kleinzellig
Monozytoides Lymphom, einschl. Marginalzonenlymphom	Extranodales Marginalzonen B-Zell Lymphom (MALT)
	Nodales Marginalzonen B-Zell Lymphom
	Marginalzonen-Lymphom der Milz
Haarzell-Leukämie	Haarzell-Leukämie
Plasmozytisches Lymphom	Plasmozytom/ Plasmazell-Myelom
Zentroblastisches Lymphom	Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom Varianten
B-immunoblastisches Lymphom	
B-großzellig-anaplastisches Lymphom (Ki-1$^+$)	
	Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
Burkitt-Lymphom	Burkitt-Lymphom
	Hochmalignes B-Zell Lymphom, Burkitt-ähnlich

Anhang 2: Karnofsky-Index und ECOG Performance Status (Roila, 1991)

%	Karnofsky-Index	ECOG Grad	Aktivitätsstatus
100	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
90	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität		
70	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig	2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
60	Gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst		
50	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
40	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich		
30	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
20	Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie		
10	Moribund		
0	Tod	5	Tod

ECOG – Eastern Co-operative Oncology Group

Anhang 3: Klassifikation von akuten Nebenwirkungen (Common Toxicity Criteria, Version 3.0)

Grad Toxizität	**0**	**1 gering/leicht**	**2 mäßig/deutlich**	**3 stark/ausgeprägt**	**4 lebensbedrohlich**
1. Blut					
Leukozyten (x 10^9/l)	≥4,0	<4,0 – 3,0	<3,0 – 2,0	<2,0 – 1,0	<1,0
Thrombozyten (x 10^9/l)	≥100	N – 75	<75 – 50	<50 – 25	<25
Hämoglobin (g/100ml)	≥11,0	N – 10,0	<10,0 – 8,0	<8,0 – 6,5	<6,5
2. Niere					
Kreatinin	N	1 – 1,5 x N	1,5 – 3 x N	3,1 – 6,0 x N	>6,0 x N
Harnstoff (mmol/l)	<7,5	<11	11 – 18	<18	-
3. Leber					
Bilirubin	N	-	1 – 1,5 x N	1,5 – 3,0 x N	>3,0 x N
Transaminasen	N	1 – 2,5 x N	2,6 – 5,0 x N	5,1 – 20,0 x N	>20,0 x N
Alkalische Phosphatase	N	1 – 2,5 x N	2,6 – 5,0 x N	5,1 – 20,0 x N	>20,0 x N
4. Fieber					
Körpertemperatur (°C)	N	37,1 – 38,0	38,1 – 40,0	>40	mit Hypotension

N = Normal

Anhang 4: Übersicht Patientenparameter der Transplantations-Gruppe aufgeschlüsselt nach Therapieindikation

ASZT (N = 106)		**Salvagegruppe**		
Parameter	**Konsolidierung N = 39**	**Rezidivierte N = 55**	**Refraktäre N = 12**	**p-Wert** *Konsolidierung vs. Rezidivierte*
Alter bei ED, Jahre (Median, range)	46 (33-61)	51 (33-64)	56 (37-61)	0,012
Geschlecht **männlich** **weiblich**	 28 11	 30 25	 9 3	0,09
Karnofsky-Index bei ED **≥ 90 %** **< 90 %**	 28 11	 34 21	 8 4	0,32
WHO-Entität **indolent** **aggressiv**	 27 12	 25 30	 8 4	0,022
Vortherapien (Regime, range)	1	1 (1-4)	1 (1-2)	< 0,000
Rituximabtherapie **ja** **nein**	 11 28	 7 48	 3 9	0,06
Anzahl Dexa-BEAM **1 Zyklus** **2 Zyklen**	 25 14	 5 50	 1 11	< 0,000
Remissionsstatus vor ASZT **CR/PR** **SD/PD**	 39 0	 50 5	 12 0	0,07
Ansprechen ASZT **CR/PR** **SD/PD**	 39 0	 47 6	 11 0	0,037
Zeitdauer, Monate **ED-DB1** **ED-ASZT** **DB1-ASZT**	 8 (4-120) 11 (6-124) 3 (1-14)	 25 (5-111) 29 (8-115) 3 (2-10)	 7 (2-44) 12,5 (4-48) 4 (2-16)	 0,000 0,000 0,011

ASZT – Autologe Stammzelltransplantation; ED – Erstdiagnose; DB1 – 1. Dexa-BEAM Zyklus; CR – Komplette Remission; PR – Partielle Remission

Anhang 5: Übersicht Patientenparameter der Transplantations-Gruppe aufgeschlüsselt nach Anzahl Dexa-BEAM Zyklen

Parameter ASZT N = 106	DB1 N = 31		DB2 N = 75		p-Wert	
Alter bei ED, Jahre (Median, range)	50 (33-61)		51 (33-64)		0,49	
Geschlecht männlich weiblich	22 9		45 30		0,29	
Karnofsky-Index bei ED ≥ 90 % < 90 %	20 11		50 25		0,83	
KM-Befall bei ED ja nein	23 5		34 38		0,002	
Extranodaler Befall bei ED ja nein	26 2		52 20		0,025	
B-Symptomatik bei ED ja nein	19 9		44 25		0,70	
WHO-Entität indolent aggressiv	22 9		38 37		0,055	
Vortherapien (Regime, range)	1 (1-3)		1 (1-4)		0,2	
Rituximabtherapie ja nein	9 22		12 63		0,13	
Dexa-BEAM als Konsolidierung Rezidivierte Primär Refraktäre	25 5 1		14 50 11		0,000	
Remissionsstatus vor	**DB1**	**ASZT**	**DB1**	**ASZT**	0,000	1,0
CR/PR SD/PD	28 3	30 1	22 53	71 4		
KM-Befall vor:	**DB**	**ASZT**	**DB**	**ASZT**	0,17	1,0
ja nein	8 22	4 26	28 40	11 57		
DB-Intensität 75VP16 100VP16 250VP16	18 4 6		10 17 17		0,002	
Ansprechen ASZT CR/PR SD/PD	30 1		67 5		0,67	
Verstorben (Gesamt) TRM	8 7		1 1		0,36	
Zeitdauer ED-DB1 ED-ASZT DB1-ASZT	12 (4-65) 14 (7-67) 2 (1-14)		1(2-120) 21 (4-124) 4 (2-16)		0,14 0,048 0,000	

ASZT – Autologe Stammzelltransplantation; DB1 – 1. Dexa-BEAM Zyklus; DB2 – 2. Dexa-BEAM Zyklus; ED – Erstdiagnose; KM – Knochenmark; CR – Komplette Remission; PR – Partielle Remission

Anhang 6: Prognostische Faktoren in Bezug auf OS,PFS, NRM, RI für Transplantations-Gruppe

ASZT N = 106	Univariat (p-Wert)			
Variable (n)	**OS**	**PFS**	**NRM**	**RI**
Geschlecht männlich (67) / weiblich (39)	0,34	0,53	0,22	0,56
Alter b. ED, Jahre ≤ 50 (55) / > 50 (51)	0,02	0,003	0,99	0,003
DB1 (31) / DB2 (75)	0,13	0,11	0,81	0,09
Entität indolent (60)/aggressiv (46)	0,15	0,19	0,72	0,2
Karnofsky-Index ≥ 90 % (70) / < 90 % (36)	0,22	0,39	0,35	0,36
B-Symptome bei ED ja (63)/nein (34) fehlender Wert (9)	0,09	0,004	0,0001	0,004
Vortherapie 1vs2	0,79	0,88	0,14	0,55
Rituximabtherapie ja (21) / nein (85)	0,53	0,36	0,58	0,34
Therapieindikation 1-Konsolidierung (39) 2-Rezidive (55) 3-Refraktäre (12)	0,02 (1vs3) 0,09 (1vs2) 0,33 (2vs3)	0,097 (1vs3) 0,004 (1vs2) 0,56 (2vs3)	0,26 (1vs3) 0,56 (1vs2) 0,11 (2vs3)	0,09 (1vs3) 0,003 (1vs2) 0,6 (2vs3)
KM-Befall bei ED ja (57) / nein (43) fehlender Wert (6)	0,64	0,68	0,71	0,67
KM-Befall bei DB ja (36) / nein (62) fehlender Wert (8)	0,41	0,27	0,8	0,27
KM-Befall bei ASZT ja (15) / nein (83) fehlender Wert (8)	0,001	0,02	0,49	0,02
Ansprechen auf Dexa-BEAM CR/PR (94) SD/PD/Tod (4)	0,36	0,89	0,56	0,9
Remissionsstatus vor ASZT 1-CR (46) 2-PR (55) 3-RD (1) 4-PD (4)	0,23 (1vs2) 0,00 (1/2vs4)	0,21 (1vs2) 0,000 (1/2vs3/4)	0,61 (1vs2)	0,2 (1vs2) 0,00 (1/2 vs 4/5)
Ansprechen auf ASZT CR (77) / PR (20)	0,37	0,34	0,97	0,33

ASZT – Autologe Stammzelltransplantation; OS – Gesamtüberleben; PFS – Progressionsfreie Überleben; NRM – Therapiebedingte Mortalität; RI – Rezidiv Inzidenz
ED – Erstdiagnose; DB1 – 1. Dexa-BEAM Zyklus; DB2 – 2. Dexa-BEAM Zyklus; KM - Knochenmark
CR – Komplette Remission; PR – Partielle Remission; SD – Stable Disease; PD – Progressive Disease; RD – Rezidiv

8 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit werde im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahren vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt and der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetztes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

....

Datum Unterschrift

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Kim
Vorname:	Sorah
Geburtsdatum:	18. Januar 1978 in Duisburg
Familienstand:	verheiratet, 2 Kinder

Schulausbildung

09/1984 – 08/1988	Hermann-Gmeiner-Grundschule Düsseldorf
09/1988 – 07/1997	Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium, Düsseldorf
07/1994 – 06/1995	High School Year, Austin, TX, USA

Studium

WS 97/98 – SS 2005	Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig
10/2005	Ärztliche Prüfung

Berufstätigkeit

	Weiterbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin:
04/2006 – 03/2008	Abt. Kinderkardiologie, Herzzentrum Leipzig
04/2008 – 03/2010	Abt. Allgemeinpädiatrie und Abt. Neonatologie, Helios Klinik Borna
10/2011 – 02/2013	Kinderarztpraxis, MVZ MedPoint Leipzig
04/2013	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, MVZ MedPoint Leipzig
	Weiterbildung für Zusatzbezeichnung Hämostaseologie:
09/2013 – 09/2015	Zentrum für Blutgerinnungsstörungen, MVZ Dr. Reising-Ackermann und Kollegen
11/2015	Erlangung der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
Seit 04/2017	Niedergelassene Kinderärztin / ZB Hämostaseologie, MVZ MedPoint Leipzig

Leipzig, Februar 2018

10 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt

Frau Oberärztin PD Dr. med. habil. Haifa-Kathrin Al-Ali für die freundschaftliche, absolut kompetente Betreuung und inspirierende Wegbegleitung seit unserer Erstbegegnung,

Herrn Prof. Dr. med. h. c. Dietger Niederwieser für die Promotionsmöglichkeit und Mitbetreuung,

dem gesamten Team der hämatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Leipzig und ganz besonders der Stationsleiterin Bärbel Hof, Frau Dr. med. Leanthe Braunert und Physiotherapeutin Susi Bittner für die sehr schöne gemeinsame Zeit gefüllt mit Hilfe, Zusammenhalt und Dasein,

Frau Sandra Otto und Andrea Junghans, Studiensekretariat der Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie Universitätsklinikum Leipzig, für die immer fröhliche Zusammenarbeit und vertrauensvolle Überlassung der Arbeitsmaterialien,

Herrn Dr. rer. nat. R. Krahl und Frau Dr. M. Ziepert für die immer geduldige Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und akuten Problemstellungen,

allen niedergelassenen Hämatologen und Hausärzten für die freundliche Zuarbeit der Follow-up Daten,

Frau Prof. Dr. phil. habil. Christina Schröder für den Beistand und Aufbau in schweren Zeiten,

meinem Ehemann Dr. med. Martin Wabersich, der mir das Lachen zurückgebracht hat,

und meinen Eltern, denen ich alles zu verdanken habe.