Aus der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie
(Prof. Dr. med. L. Trümper)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Malnutrition und Outcome bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Friederike Lange

aus

Ludwigslust

Göttingen 2020

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in:	PD Dr. med. K. Hohloch
Ko-Betreuer/in:	Prof. Dr. med. V. Ellenrieder

Prüfungskommission

Referent/in:	PD Dr. med. K. Hohloch
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. Dr. Albrecht Neeße
Drittreferent/in:	Prof. Dr. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung:	09.06.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Malnutrition und Outcome bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Lange F, Anten C, Trümper L, Hohloch K, Braulke F: Clinical impact of low serum albumin and body mass index in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. In: 62. Deutscher Kongress für Endokrinologie. Abstract Number 121. Göttingen 2019

Lange F, Anten C, Hohloch K, Braulke F: Clinical impact of low serum albumin and body mass index in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. In: Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Abstract P337. Oncol Res Treat. 42 (suppl 4) 81. Berlin 2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis III

Tabellenverzeichnis IV

Abkürzungsverzeichnis V

1 Einleitung 1

1.1 Malnutrition 1
1.1.1 Definition und Einteilung 1
1.1.2 Diagnosekriterien der Malnutrition 3
1.1.3 Malnutrition und Outcome 6

1.2 Albumin 7
1.2.1 Synthese und Metabolismus 7
1.2.2 Aufgaben und Funktionen 7
1.2.3 Hypoalbuminämie 8
1.2.4 Serumalbumin (SA) und Outcome 10

1.3 Non-Hodgkin-Lymphome 11
1.3.1 Definition und Einteilung 11
1.3.2 Epidemiologie der Non-Hodgkin-Lymphome 11

1.4 Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) 12
1.4.1 Klinische Symptomatik 13
1.4.2 Diagnostik 13
1.4.3 Klassifikation 16
1.4.4 Stadieneinteilung und Prognostische Faktoren 17
1.4.5 Aktueller Therapiestandard 22

1.5 Fragestellung und Zielsetzung 25

2 Patienten und Methoden 26

2.1 Studienablauf 26

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien 26

2.3 Datenerhebung 27

2.4 Statistische Auswertung 31

3 Ergebnisse 32

3.1 Patientencharakteristika 32
3.1.1 Charakteristika der Patienten mit SA < 3,5 g/dl 35
3.1.2 Studienpatienten 40

3.2 Therapieschemata und klinisches Ergebnis 40
3.2.1 Therapieschemata 40
3.2.2 Therapieansprechen 42
3.2.3 Progressionsfreies Überleben (PFS *Progression free survival*) 45
3.2.4 Gesamtüberleben (OS *Overall Survival*) 45

3.3 Korrelationen des Serumalbuminwertes mit Alter und BMI 46
3.4 Univariate Analyse 47
3.5 Multivariate Analyse 49

4 Diskussion 53

4.1 Patientencharakteristik 53
4.2 Therapieansprechen des Patientenkollektivs 53
4.3 Korrelation des Serumalbuminwertes 54
4.3.1 Serumalbumin und Alter 54
4.3.2 Serumalbumin und BMI 55
4.4 Aussagekraft hinsichtlich einer Mangelernährung 56
4.4.1 Aussagekraft des Serumalbumins 57
4.4.2 Aussagekraft des BMI 58
4.5 Prognostische Faktoren für DLBCL Patienten 58
4.5.1 Univariate Analyse 58
4.5.2 Multivariate Analyse 59
4.5.3 Serumalbumin < 3,5 g/dl als prognostischer Faktor 61

5 Zusammenfassung 64

6 Anhang 66

7 Literaturverzeichnis 67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Formen der Malnutrition nach Ätiologie 2
Abbildung 2: Geschätzte altersstandardisierte Inzidenzraten 2018 weltweit pro 100.000..... 12
Abbildung 3: Barplots der Patientencharakteristika gruppiert nach SA (1) 38
Abbildung 4: Barplots der Patientencharakteristika gruppiert nach SA (2) 39
Abbildung 5: Serumalbumin gruppiert nach Altersstufen 46
Abbildung 6: Serumalbumin gruppiert nach BMI..... 47
Abbildung 7. Kaplan-Meier Kurve des PFS..... 51
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des OS..... 52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ESPEN Kriterien Diagnosestellung Malnutrition 3
Tabelle 2: Messmethoden zur Diagnosestellung einer Mangelernährung 6
Tabelle 3: Ursachen einer Hypoalbuminämie 8
Tabelle 4: Pathologische Diagnostik des DLBCL 14
Tabelle 5: Ausbreitungsdiagnostik 15
Tabelle 6: Ann-Arbor-Staging-Klassifikation 17
Tabelle 7: Internationaler Prognostischer Index 19
Tabelle 8: NCCN-IPI 21
Tabelle 9: Empfohlene DLBCL-Behandlungsstrategien 24
Tabelle 10: Ausschlusskriterien 27
Tabelle 11: Erhobene Patientendaten 29
Tabelle 12: Aufteilung nach Alter und BMI 30
Tabelle 13: Patientencharakteristika 33
Tabelle 14: Kontingenztafel Albumin < 3,5 g/dl und ≥ 3,5 g/dl mit Patientencharakteristika 35
Tabelle 15: Studienpatienten 40
Tabelle 16: Erstlinientherapie 41
Tabelle 17: Ansprechen auf Erstlinientherapie 43
Tabelle 18: Primär refraktäre Patienten 44
Tabelle 19: Univariate Analyse prognostischer Faktoren für PFS 48
Tabelle 20: Univariate Analyse prognostischer Faktoren für OS 49
Tabelle 21: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren für PFS und OS 50

Abkürzungsverzeichnis

ABC ..... *Activated B-Cell*
BMI ..... *Body Mass Index*
CD ..... *Cluster of Differentiation*
CI ..... *Confidence Intervall*
COO ..... *Cell of Origin*
CR ..... *Complete Remission*
CT ..... Computertomographie
DLBCL ..... *Diffuse Lanrge B-Cell Lymphoma*
DRM ..... *Disease Related Malnutrition*
ECOG ..... *Eastern Cooperative Oncology Group*
ED ..... Erstdiagnose
ESPEN ..... Europäische Gesellschaft für Ernährung und Stoffwechsel
FFMI ..... Fettfreier Masse Index
GCB ..... *Germinal Centre B-Cell*
IL ..... *Interleukin*
IPI ..... *International Prognostic Index*
LDH ..... Lactatdehydrogenase
MNA ..... *Mini Nutritional Assessment*
NCCN ..... *National Comprehensive Cancer Network*
NHL ..... Non-Hodgkin-Lymphom
NRS ..... *Nutritional Risk Screening*
OS ..... *Overall Survival*
PD ..... *Progressive Disease*
PFS ..... *Progression Free Survival*
PR ..... *Partial Remission*
R-CHOP ..... Rituximab-Cyclophosphamid, Hydroxy-Daunorubicin, Vincristin, Prednison
SA ..... Serumalbumin
SD ..... *Stable Disase*
TNFα ..... Tumornekrosefaktor alpha
UMG ..... Universitätsmedizin Göttingen
WHO ..... *World Health Organization*

1 Einleitung

1.1 Malnutrition

1.1.1 Definition und Einteilung

Der Begriff Malnutrition ist sehr weitreichend und unspezifisch. Die wörtliche Übersetzung von *Mal*-Nutrition lautet *schlechte* Ernährung und bezeichnet eine Dysbalance des Ernährungszustandes. Diese reicht von Überernährung in Industriestaaten bis hin zu Unterernährung in Entwicklungsländern. Gleichzeitig beschreibt sie auch das in der vorliegenden Arbeit zu bearbeitende Phänomen der Mangelernährung, welches sehr häufig bei älteren hospitalisierten Patienten auftritt.

Dabei sind es nicht nur hospitalisierte Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung haben. Bei über 1.400 ambulant behandelten Tumorpatienten konnte mittels prospektivem Studiendesign ein Drittel aller Patienten mit erhöhtem Risiko für Mangelernährung identifiziert werden (Bozzetti et al. 2012). In Deutschland ist jeder vierte Patient mangelernährt. Die Prävalenz der Malnutrition steigt mit zunehmendem Alter deutlich an und erreicht bei den ≥ 70 Jährigen einen Wert von 43 % im Vergleich zu nur 7,8 % bei Patienten < 30 Jahren. Die höchste Prävalenz der Mangelernährung wurde in geriatrischen (56,2 %), onkologischen (37,6 %) und gastroenterologischen (32,6 %) Abteilungen beobachtet (Pirlich et al. 2006). Diese Zahlen verdeutlichen, dass es vor allem ältere Tumorpatienten sind, die an einer Mangelernährung leiden. Es besteht daher eine klare Notwendigkeit, sich detailliert mit gezielt dieser Patientenklientel und ihrem Ernährungszustand auseinanderzusetzen.

Das für die vorliegende Arbeit untersuchte Kollektiv besteht aus Patienten, bei denen die Erstdiagnose eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) gestellt wurde und die zu diesem Zeitpunkt mindestens 65 Jahre alt waren.

Aufgrund einer bis dato fehlenden einheitlich gebräuchlichen und anerkannten Definition von Malnutrition sollen im Folgenden verschiedene Definitions- und Klassifikationsansätze beleuchtet und gegenübergestellt werden.

Seitens der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) wird Malnutrition als ein Zustand beschrieben, der aus einer mangelhaften Nährstoffaufnahme resultiert, zu einer veränderten Körperzusammensetzung (verringerter fettfreier Masse) und einer jeweils schlechteren Krankheitsprognose führt (Cederholm et al. 2015).

Elia (2017) merkt diesbezüglich in einer Publikation an, dass diese Definition nur eine sehr beschränkte Anwendbarkeit besäße, da sie sich nur auf einen Pathomechanismus der Malnutrition beziehe: eine verringerte Aufnahme bewirke einen Verlust der Muskelmasse und damit eine schlechtere Prognose im Krankheitsfall. Der entscheidende Fakt bestehe darin, dass Malnutrition sehr viel komplexer sei und immer beides sein könne: sowohl Ursache als auch Folge einer Erkrankung.

Diese Tatsache wird durch die 2017 veröffentlichten *Guidelines on definitions and terminology of clincal nutrition* (Cederholm et al. 2017) von der ESPEN selbst bestätigt. Demnach kann Malnutrition als Synonym der Unterernährung auf Basis ihrer Ätiologie in drei Hauptkategorien eingeteilt werden (siehe Abbildung 1).

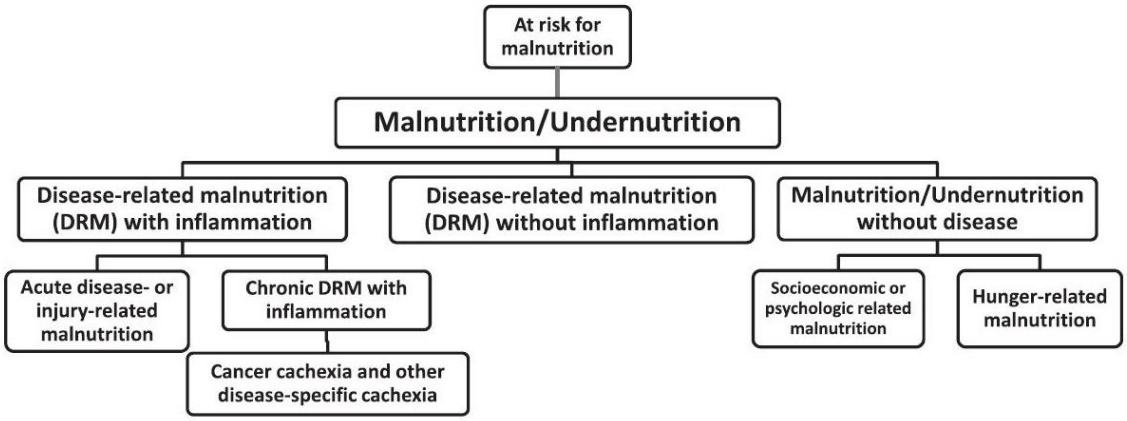

Abbildung 1: Formen der Malnutrition nach Ätiologie (Cederholm et al. 2017) Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Unter krankheitsabhängiger Malnutrition mit Inflammation (*disease related malnutrition, DRM with inflammation*) versteht man eine krankheitsspezifische inflammatorischen Reaktion des Körpers, die für eine katabole Stoffwechselsituation sorgt und folglich zu einer Malnutrition führen kann. Diese Situation kann akut nach schweren Traumata, Infektionen oder großen operativen Eingriffen im Rahmen eines gesteigerten Stress-Metabolismus auftreten (*acute disease or injury related malnutrition*) oder eine chronische Form annehmen (*chronic DRM with inflammation*). Letztere tritt vor allem im Rahmen von Tumorerkrankungen oder im Endstadium schwerer Organerkrankungen wie beispielsweise COPD oder chronischer Niereninsuffizienz auf. Der Phänotyp der Betroffenen entspricht einem Patienten mit starkem Gewichtsverlust, verringertem *Body Mass Index* (BMI), einem Verlust der Muskelmasse bzw. der fettfreien Masse sowie körperlich-funktionellen Einschränkungen. Die chronische krankheitsbedingte Malnutrition mit Inflammation ist als Synonym für den Begriff Kachexie zu verwenden.

Die krankheitsabhängige Malnutrition ohne Inflammation (*DRM without inflammation)* wird durch Krankheiten ohne entzündliche Prozesse verursacht. Dazu zählen vor allem Dysphagie bei Obstruktion des oberen Gastrointestinaltraktes, neurologische Störungen wie beispielsweise nach Schlaganfall, Parkinson oder Amyotropher Lateralsklerose (ALS) oder

aber Demenz und andere kognitiven Beeinträchtigungen. Auch psychiatrische Krankheitsbilder wie Depression und Anorexia nervosa können die Ursache für eine krankheitsbezogene, nicht inflammatorisch bedingte Malnutrition sein.

Malnutrition ohne bzw. unabhängig von Krankheit (*malnutrition/undernutrition without disease*) ist in Inudstristaaten wie Deutschland kaum anzutreffen. Global betrachtet ist es nach wie vor Hunger bzw. ein Mangel an Nahrungsmitteln, der Malnutrition verursacht (*hunger-related malnutrition*). Hauptsächlich betroffen sind Menschen in Entwicklungsländern, in denen Hungersnöte vor allem nach Naturkatastrophen wie Dürren und Überschwemmungen eintreten. Als weitere Subgruppe kann schließlich die sozioökonomisch oder psychisch bedingte Malnutrition (*socioeconomic or psychologic related malnutrition*) definiert werden. Hierunter fallen Menschen, die unter schwierigen Umständen wie Armut und sozialer Ungerechtigkeit leben und denen in der Folge nur eine mangelhafte Pflege zuteilwird oder deren schlechter Zahnstatus eine ausreichende Nahrungsaufnahme unmöglich macht. Auch eine psychische Belastung wie beispielsweise Trauerphasen, Inhaftierung und Hungerstreiks können Malnutrition unabhängig von Krankheit hervorrufen. Dabei ist hervorzuheben, dass in diesem Zusammenhang auch die Qualität der Nahrungsaufnahme stark vermindert ist.

Die Thematik Malnutrition ist sehr komplex. Es ist nachvollziehbar, warum es trotz der großen klinischen Relevanz bisher nicht gelungen ist, eine einheitliche, international gültige Definition der Malnutrition zu formulieren.

1.1.2 Diagnosekriterien der Malnutrition

Im Jahr 2015 veröffentlichte die ESPEN Konsens-basierte Kriterien für die Diagnosestellung der Malnutrition, die einerseits auf dem *Body Mass Index* (BMI) und andererseits auf dem Fettfreie-Masse-Index (FFMI) beruhen (Cederholm et al. 2015). Demnach leide ein Patient unter Malnutrition wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt sei:

Tabelle 1: ESPEN Kriterien Diagnosestellung Malnutrition

1. BMI < 18,5 kg/m² 2. Ungewollter Gewichtsverlust > 10 % des ursprünglichen Körpergewichtes unabhängig von der Zeitspanne oder > 5 % innerhalb der letzten drei Monate
kombiniert mit entweder
a. BMI < 20 kg/m² bei < 70 Jahren oder BMI < 22 kg/m² bei ≥ 70 Jahren ODER b. FFMI < 15 kg/m² bei Frauen bzw. 17 kg/m² bei Männern

Die ESPEN nutzt damit einerseits für das erste Kriterium den weitverbreiteten BMI Grenzwert der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization, WHO*) und verdeutlicht gleichzeitig im zweiten Aspekt die Einigkeit darüber, dass ein Patient mit einem BMI Wert von > 18,5 kg/m² bei gleichzeitig signifikantem Gewichtsverlust trotzdem an Malnutrition leiden kann. Der FFMI ermögliche laut ESPEN darüber hinaus eine präzisere

Beschreibung der Protein-Fett-Körperzusammensetzung und liefere dahingehend deutlichere Argumente für treffsichere klinische Entscheidungen (Cederholm et al. 2015).

Eine holländische Studie konnte in diesem Zusammenhang aufzeigen, dass die Hinzunahme des FFMI zu den Malnutritions-Kriterien eine umfassendere Vorhersage bezüglich des Überlebens der betroffenen Patienten ermöglicht. Die ESPEN Kriterien inklusive des FFMI seien prädiktiv für beide Werte, 3-Monats- und 1-Jahres-Überleben, wohingegen Definitionen ohne Berücksichtigung des FFMI nur prädiktiv für einen der beiden Werte seien (Rondel et al. 2018).

1.1.2.1 Messmethoden der Malnutrition

Grundsätzlich können drei Methoden zur Diagnosestellung der Malnutrition genutzt werden. Dies sind Verfahren, die neben den klassischen anthropometrischen Werten wie Körpergröße, Gewicht, BMI und Extremitätenumfang auch die Körperzusammensetzung bestimmen können.

Fettmasse und Fettfreie-, bzw. Muskelmasse eines Patienten können mittels zahlreicher Verfahren (siehe Tabelle 2) bestimmt werden. Dabei sind der Anteil der Muskelmasse, bzw. das mögliche Vorliegen einer Sarkopenie, welche den fortschreitenden Verlust von Muskelmasse und -kraft sowie die damit verbundenen Funktionseinschränkungen beschreibt, entscheidende Indikatoren für Mangelernährung. Eine prospektive Studie belegte die Assoziation zwischen geringer Muskelmasse und einem hohen Risiko für Malnutrition bei älteren hospitalisierten Patienten (Pierik et al. 2017).

Die zweite Möglichkeit bilden laborchemische Parameter. Zhang *et al.* untersuchten 2017 mittels Meta-Regressionsanalyse mögliche Assoziationen zwischen Laborwerten und dem Risiko für Malnutrition bei älteren Patienten. Dieses Risiko wurde zuvor mittels verschiedener Screening-Verfahren erhoben. Dabei waren die in Tabelle 2 aufgelisteten Laborwerte bei Hoch-Risikopatienten für Mangelernährung signifikant niedriger als beim Rest der eingeschlossenen Patienten. Gleichzeitig wiesen Zhang *et al.* (2017) darauf hin, dass Albumin und Präalbumin als Akute-Phase-Proteine hinsichtlich einer möglichen Mangelernährung kritisch interpretiert werden müssen. Bei Patienten mit schwerer Entzündung und Infektion waren diese Parameter deutlicher erniedrigt und verlieren dadurch möglicherweise ihre Aussagekraft bezogen auf eine Mangelernährung.

Albumin, ebenso wie andere Laborparameter, seien für sich genommen keine aussagekräftigen Marker für den Ernährungszustand. Ihre Bestimmung sollte ergänzend zu einer gründlichen körperlichen Untersuchung erfolgen. Mit Fokus auf den Ernährungszustand, sollen dabei u. a. das Vorhandensein von Muskelatrophie, Ödemen und der Verlust des subkutanen Fettgewebes überprüft werden (Bharadwaj et al. 2016).

Den dritten Diagnostik-Bereich nehmen Screening-Instrumente bzw. Fragebögen ein. Tabelle 2 beinhaltet die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) empfohlenen Screening-Verfahren mit Anwendung im ambulanten und stationären Bereich.

Beispielhaft ist der Fragebogen des *Mini Nutritional Assessment* (MNA) (Vellas et al. 1999) im Anhang eingefügt. Das Screening des MNA erfasst vorrangig Ursachen einer krankheitsabhängigen Malnutrition ohne Inflammation sowie einer Malnutrition ohne bzw. unabhängig von Krankheit. Innerhalb von zehn Minuten können u. a. die Kategorien Gewichtsverlust, Mobilitätseinschränkungen, psychische Störungen, Essverhalten sowie Probleme beim Kauen oder Schlucken abgefragt werden. Geriatrische Patienten, die laut MNA einen reduzierten Ernährungszustand aufweisen, haben durchschnittlich auch einen niedrigeren Hämoglobinwert, ein niedrigeres Gesamtalbumin und Serumalbumin (SA), erhöhte Entzündungsparameter und leiden häufiger an chronischen Erkrankungen und geriatrischen Syndromen. Depression, Demenz und zahlreiche Komorbiditäten sind mit einem schlechten Ernährungsstatus assoziiert (Saka et al. 2010).

Auch das mithilfe des *Nutritional-Risk-Screening* (NRS) Fragebogens ermittelte Risiko einer Mangelernährung wurde auf seine prognostische Aussagekraft hin untersucht. In einer großen prospektiven multinationalen Studie (Sorensen et al. 2008) konnten die Komponenten des NRS als prognostische Faktoren für das klinische Outcome der über 5000 eingeschlossenen Patienten identifiziert werden. Dabei war die prognostische Aussagekraft des Fragebogens unabhängig von Alter, Geschlecht, operativem Eingriff, vorliegender Krebserkrankung, Fachgebiet, Herkunftsregion, Diagnose und Komorbiditäten der Patienten.

Auch gezielt für Patienten mit der Diagnose eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) wurde die Aussagekraft eines Ernährungs-Fragebogens untersucht. Der für ältere Patienten modifizierte *Geriatric Nuritional Risk Index* (GNRI) (Bouillanne et al. 2005) bezieht die Faktoren Albumin, Körpergewicht und Idealgewicht der Patienten mit ein. Kanemasa *et al.* (2018) konnten retrospektiv mittels multivariater Analyse belegen, dass der GNRI eine unabhängige prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Gesamtüberlebens von DLBCL-Patienten besitzt.

Tabelle 2: Messmethoden zur Diagnosestellung einer Mangelernährung

Bildgebende Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (Cederholm et al. 2017)	Bioelektrische Impedanzanalyse Dual-Röntgen-Absorptiometrie Computertomographie
Laborchemische Parameter (Zhang et al. 2017)	Albumin Präalbumin Hämoglobin Gesamtcholesterin Gesamtprotein
Screening-Instrumente (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin 2016)	*Mini Nutritional Assessement* (MNA) *Subjective Global Assessement* (SGA) *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) *Nutritional Risk Screening* (NRS)

1.1.3 Malnutrition und Outcome

Malnutrition ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität von Patienten, bewirkt verlängerte Krankenhausaufenthalte und ist in der Folge ein sozio-ökonomisches Problem mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem (Isabel T. D. Correia 2003; Pirlich et al. 2006).

Das Immunsystem wird auf zellulärer Ebene durch den mangelernährten Zustand geschwächt und der Aufbau einer effektiven Immunantwort ist nicht möglich. Schwerwiegendere Infektionen sind häufiger, es besteht ein erhöhtes Risiko für Druckulzerationen, verzögerte Wundheilung und eine verminderte intestinale Nährstoffaufnahme. Die Thermoregulation ist durch eine reduzierte Muskelmasse gestört, die Nierenfunktion ist beeinträchtigt und postoperative Komplikationen treten häufiger auf. All diese Faktoren sorgen für längere Krankenhausaufenthalte sowie eine erhöhte Bedürftigkeit an Pflegemaßnahmen und Medikamenten im Vergleich zu nicht-mangelernährten Patienten (Barker et al. 2011).

Malnutrition kann zusammenfassend als ein Problem beschrieben werden, das sich sowohl unmittelbar negativ auf das Patientenwohl als auch mittelbar auf die gesamte Gesellschaft auswirkt, indem das Gesundheitssystem mit zusätzlichen Kosten konfrontiert wird.

1.2 Albumin

1.2.1 Synthese und Metabolismus

Albumin ist das mit Abstand häufigste Plasmaprotein im menschlichen Körper. Mit einem Molekulargewicht von 66.000 Dalton wird es ausschließlich in den Hepatozyten aus Aminosäuren gebildet, die aus dem Protein-Katabolismus der Muskulatur oder der intestinalen Absorption stammen. Nach der Umwandlung des Vorläufermoleküls Prä-Proalbumin in Proalbumin wird Albumin nach Abspaltung einzelner Aminosäuren in den Hepatozyten synthetisiert und ins Blut sezerniert. Die tägliche hepatozelluläre Syntheserate umfasst ca. 200mg/kg Körpergewicht und kann auf diese Weise eine durchschnittliche Plasmakonzentration von 3,5 – 4,5 g/dl aufrechterhalten. Die Plasmahalbwertszeit beträgt für Albumin 21 Tage, wobei die tägliche Abbaurate bei ca. 4 % liegt. Der Albumin-Abbau erfolgt in verschiedenen Organen: Haut und Muskulatur (40 – 60 %), Leber (15 %), Niere (10 %), Knochenmark und Endothel. Rund 10 % gehen über den Gastrointestinaltrakt verloren, wohingegen der Verlust über den Urin bei Gesunden mit ca. 20mg/Tag sehr gering ist (Gatta et al. 2012).

Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen Synthese- und Abbaurate des Albumins. Von dem in die Blutbahn sezernierten Albumin gehen dem intravaskulären Raum täglich rund 10 % verloren, da sich Albumin auch im extravaskulären Raum, vor allem in der Haut, verteilt. Diese transkapilläre Verlustrate beträgt pro Stunde etwa 5 % der intravaskulären Albuminkonzentration und wird durch viele Krankheitsprozesse erhöht (Boldt 2010).

1.2.2 Aufgaben und Funktionen

Albumin macht etwa die Hälfte des Gesamteiweißes des menschlichen Körpers aus. Mit einem Anteil von ca. 80 % ist Albumin hauptverantwortlich für die Aufrechterhaltung des physiologischen kolloidosmotischen Druckes im Blutplasma. Ein normales Level an Plasmaproteinen, v.a. an Albumin, verhindert die Entstehung von Ödemen, indem ein Gleichgewicht zwischen hydrostatischem Druck des Interstitiums und kolloidosmotischem Druck innerhalb der Gefäße aufrechterhalten wird. Albumin dient als Transportprotein für z.B. Schilddrüsenhormone, fettlösliche Hormone, langkettige Fettsäuren, unkonjugiertes Bilirubin sowie Metalle und Ionen wie beispielsweise Calcium. Es hat eine Schlüsselrolle in der Pharmakokinetik und Verteilung zahlreicher Medikamente und ist maßgeblich an deren Metabolismus beteiligt. Serumalbumin besitzt pH-Puffer-Funktion sowie antioxidative Eigenschaften, indem es an der Beseitigung freier Sauerstoffradikale beteiligt ist. Diese sind wiederum mitverantwortlich für die Entstehung entzündlicher Prozesse. Albumin beeinflusst die Blutgerinnung durch Heparin-ähnliche Eigenschaften und inhibiert die Thrombozytenaggregation (Gatta et al. 2012).

1.2.3 Hypoalbuminämie

Die Ursachen für eine Hypoalbuminämie können den folgenden drei Bereichen zugeordnet werden: verminderte hepatozelluläre Synthese, erhöhter intrakapillärer Verlust in den extrakapillären Raum und gesteigerter Katabolismus (detaillierte Auflistung siehe Tabelle 3, (Gatta et al. 2012)).

Tabelle 3: Ursachen einer Hypoalbuminämie modifiziert nach (Gatta et al. 2012)

Verminderte Synthese	Genetische Defekte[1] Leberzirrhose Akutes Leberversagen Akute und chronische Hepatitis Malabsorptionssyndrome Nährstoffmangel (Proteinarme Ernährung) Diabetes Chronische metabolische Azidose
Gesteigerter Katabolismus	Infektionen, Sepsis Tumorerkrankungen
Veränderung innerhalb der Verteilung	Blutverdünnung (z.B. während der Schwangerschaft) Verminderter Lymphabfluss (z.B. durch großen operativen Eingriff) Erhöhte transkapilläre Verlustrate (z.B. durch großen operativen Eingriff, Trauma, Herzversagen, Flüssigkeitsverlust, Vaskulitis, Diabetes, kardiopulmonale Bypass-OP, Infektion, Sepsis, Schock, Ischämie, Hypothyreoidismus, Verbrennungen, schwerwiegende Hauterkrankungen)
Erhöhter Verlust	Nephrotisches Syndrom Extreme Verbrennungen/Hauterkrankungen Proteinverlust-Enteropathie

[1] Eine Mutation im HSA-Gen ALB (4q13.3) (Campagna et al. 2005) führt beispielsweise zum sehr seltenen Krankheitsbild der kongenitalen Analbuminämie mit komplett fehlender oder stark verminderter Albuminsynthese

Da es sich beim vorliegenden Studienkollektiv um Patienten mit einem aggressiven Lymphom handelt, soll die im Rahmen von Tumorerkrankungen oft systemische Entzündungsreaktion als Ursache für die Hypoalbuminämie genauer beschrieben werden.

1.2.3.1 Hypoalbuminämie als Folge proinflammatorischer Faktoren

Bereits 1984 konnte ein deutlicher Unterschied im Proteinmetabolismus zwischen kachektischen Tumorpatienten, mangelernährten Nicht-Tumor-Patienten und sich in einer Hunger-Periode befindlichen, ansonsten gesunden Probanden festgestellt werden. Sowohl der Gesamtproteinumsatz, als auch die Proteinsyntheserate waren bei den Tumorpatienten im Vergleich zu den beiden anderen Kontrollgruppen deutlich erhöht (Jeevanandam et al. 1984).

Brenner *et al.* (1990) konnten anhand eines Mausmodells zeigen, dass das aus Mastzellen freigesetzte proinflammatorische Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNFα), eine verminderte Genexpression des Albumin-Gens mit verminderten Transkriptionsfaktoren und reduzierter Albuminsynthese bewirkt. Das geschieht lange bevor es zu einem Gewichtsverlust bei diesen Mäusen im Vergleich zur Kontrollgruppe kommt.

Auch eine *in vitro* Stimulation von Ratten-Hepatozyten mit aus leberspezifischen Makrophagen, den Kupffer-Zellen, stammenden proinflammatorischen Zytokinen IL-1, IL-6 und TNFα bewirkte einen über die Stimulationsdauer hinausgehenden Abfall der hepatozellulären Albuminbildung. Die von den Zytokinen gereinigten Hepatozyten zeigten mit zeitlicher Latenz eine kompensatorische Erhöhung der Albumin-Syntheserate (Kowalski-Saunders et al. 1992).

Daraus schlussfolgernd erscheint eine 1:1-Übertragung dieser Tiermodelle auf den Menschen nicht möglich oder TNFα sowie andere proinflammatorische Zytokine sind nicht die einzigen Einflussfaktoren auf die Albuminsynthese während chronisch entzündlicher Prozesse.

Pankreas-Karzinom-Patienten mit Gewichtsverlust und einem CRP-Anstieg im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion wiesen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe einen erniedrigten SA-Spiegel auf. Die hepatozelluläre Syntheserate war vergleichsweise erhöht und somit nicht verantwortlich für die Hypoalbuminämie. Möglicherweise wirke die gesteigerte Syntheserate der durch TNFα supprimierten Albuminsynthese kompensatorisch entgegen (Fearon et al. 1998).

Auch die transkapilläre Verlustrate beeinflusst den SA-Spiegel. Septische Ereignisse und andere entzündliche Prozesse erhöhen die Gefäßpermeabilität, sodass Albumin vermehrt in den interstitiellen Raum verloren geht. Gleichzeitig können eine Sepsis und Tumorerkrankungen zu katabolen Stoffwechselvorgängen mit einem erhöhten Albuminverbrauch führen (Gatta et al. 2012).

Die enge Verknüpfung zwischen Hypoalbuminämie und Inflammation spiegelt sich auch im *Glasgow-Prognostic*-Score (McMillan 2008) wider. Er umfasst die beiden Parameter C-reaktives Protein und Albumin und konnte unabhängig von Tumorstadium, Performance-Status und gewählter Therapie für eine Vielzahl von Tumoren als prognostisch eingestuft werden. Der Score vergibt 2 Punkte für CRP> 10 mg/l und Albumin < 3,5 g/dl, 1 Punkt bei CRP> 10 mg/l oder Albumin < 3,5 g/dl, sowie 0 Punkte, wenn beide Parameter im Normbereich liegen. Ein Punktewert von 1 beruhte fast immer auf einem erhöhten CRP-Wert, sodass es ohne einen entzündlichen Prozess nicht zu einer Hypoalbuminämie kommt (McMillan 2008).

1.2.4 Serumalbumin (SA) und Outcome

Auf allgemein-internistischen Stationen besteht eine hohe Prävalenz von Hypoalbuminämie (Barchel et al. 2013; Akirov et al. 2017). Patienten mit Hypoalbuminämie bei Krankenhausaufnahme und bei Entlassung, oder mit einer sich während des Krankenhausaufenthaltes entwickelnden Hypoalbuminämie sind signifikant älter und leiden häufiger an Nierenerkrankungen, Albuminurie, Anämie, malignen Erkrankungen (Barchel et al. 2013) sowie an Bluthochdruck oder Herz-Kreislauferkrankungen (Akirov et al. 2017). Albuminmangel bei Krankenhausaufnahme, mehr noch bei Entlassung, ist mit einer erhöhten Mortalität der Patienten verbunden. Eine Normalisierung des SA-Spiegels während des Krankenhausaufenthaltes verbessert das Überleben und senkt die Mortalitätsrate (Barchel et al. 2013; Akirov et al. 2017).

Ebenso konnte in einer groß angelegten prospektiven Studie (Corti et al. 1994) mit älteren Patienten gezeigt werden, dass ein verringertes SA unabhängig von Alter, Geschlecht, Bildungsstand, chronischen Begleiterscheinungen und körperlicher Beeinträchtigung mit einer Erhöhung der Gesamt-Mortalitätsrate assoziiert ist. Diese erhöhte sich außerdem noch durch zeitgleich vorliegende körperliche Beeinträchtigungen, gemessen anhand des *Activity of Daily Living*-Scores.

Die prognostische Aussagekraft von SA gezielt für Tumorpatienten belegt die Auswertung von insgesamt 59 Studien (Gupta und Lis 2010), welche u. a. den Zusammenhang von Serumalbumin und dem Überleben von Krebspatienten untersucht. Bei der überwiegenden Mehrheit dieser Studien korrelierte ein erniedrigter SA-Wert mit einem schlechteren Überleben.

1.3 Non-Hodgkin-Lymphome

1.3.1 Definition und Einteilung

Die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) bilden eine heterogene Krankheitsgruppe und umfassen eine Vielzahl maligner Erkrankungen des lymphatischen Systems. Die einzelnen Entitäten unterscheiden sich hinsichtlich morphologischer, zytogenetischer und immunhistochemischer Aspekte voneinander und bedingen eine große Varianz des klinischen Erscheinungsbildes und eine große Vielfalt der jeweils zu wählenden Therapie.

Ein NHL ist eine klonale Tumorerkrankung: Jede Tumorzelle stammt von einer einzelnen, maligne entarteten Zelle des lymphatischen Systems ab, welche unkontrolliert proliferiert. Unter Immunsuppression wie z.B. nach Transplantationen oder bei AIDS können Lymphome auch aus oligo- oder polyklonalen Lymphproliferationen entstehen und sind dann häufig mit dem Epstein-Barr-Virus assoziiert (Dreyling et al. 2010).

Klinisch können indolente Lymphome mit langsamer und aggressive Lymphome mit schneller Proliferationsrate unterschieden werden. Letztere führen unbehandelt innerhalb weniger Wochen oder Monaten zum Tod, sind durch ihre hohe Proliferationsrate aber sensibler gegenüber Chemo- und Radiotherapie und daher prinzipiell heilbar (Trümper et al. 2018). Die Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich in mehr als 40 verschiedene Subgruppen einteilen. Die primäre Unterteilung erfolgt je nach Ursprungszelle in eine B- und T-Zellreihe, wobei etwa 80 % der Fälle B-Zell-Lymphome sind (Swerdlow et al. 2016).

Allein auf die B-Zell-Lymphome soll im Weiteren genauer eingegangen werden. Ihre Differenzierung erfolgt hinsichtlich klinischer, histologischer und immunphänotypischer Eigenschaften sowie charakteristischer Zusammenhänge zu infektiösen Agenzien und Abweichungen innerhalb ihrer Genetik.

1.3.2 Epidemiologie der Non-Hodgkin-Lymphome

Die weltweite Inzidenz für Non-Hodgkin-Lymphome lag für das Jahr 2018 bei rund 510.000 Erkrankungen, darunter 285.000 Männer (56 %) und 225.000 Frauen (44 %). Dies entspricht 2,8 % aller weltweiten Krebserkrankungen. Das NHL nimmt damit Platz 13 der häufigsten Tumore ein (siehe Abbildung 2). 2018 waren global etwa 249.000 Todesfälle durch NHL zu verzeichnen, die einem Anteil von 2,6 % aller Krebstodesfälle entsprachen (Bray et al. 2018).

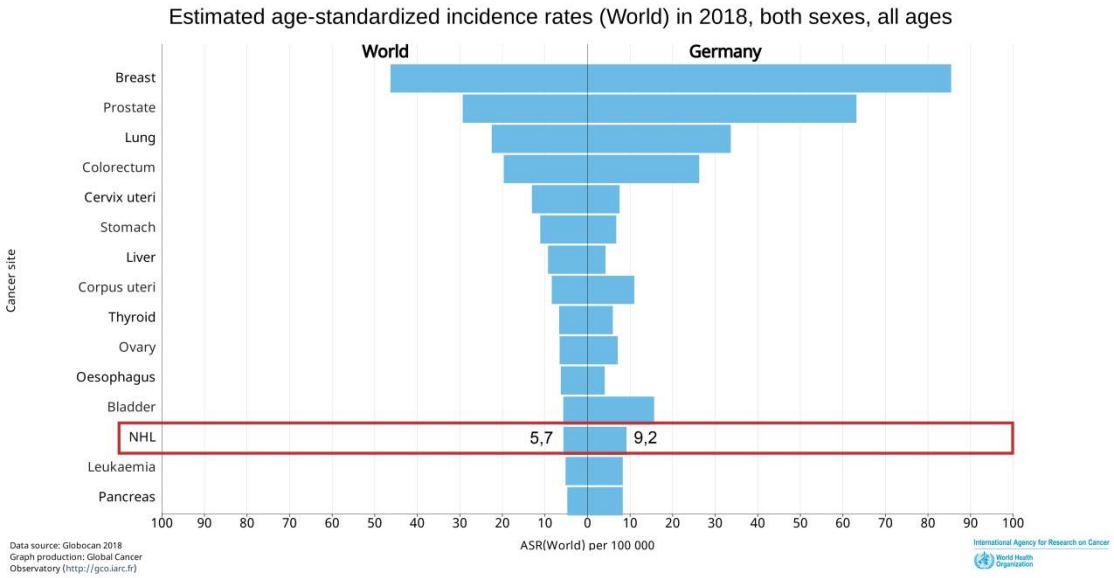

Abbildung 2: Geschätzte altersstandardisierte Inzidenzraten 2018 weltweit pro 100.000 Modifiziert nach Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr); ASR Age-Standardised Rate (altersstandardisierte Rate)

Nach Daten des Robert-Koch-Institutes lag die Neuerkrankungsrate für Non-Hodgkin-Lymphome im Jahr 2013 in Deutschland für Frauen bei etwa 8.000 und für Männer bei etwa 9.000 (Barnes et al. 2016, S. 95, 96). Bei beiden Geschlechtern ist die altersstandardisierte Inzidenz in den letzten 40 Jahren kontinuierlich gestiegen, während die Sterblichkeit seit Anfang der 1990er Jahre leicht rückläufig ist (Barnes et al. 2016, S. 45). Nach Schätzungen der WHO (Ferlay et al. 2018) lag die Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen im Jahr 2018 innerhalb Deutschlands mit 9,2 pro 100.000 über dem weltweiten Durchschnitt von 5,7 pro 100.000 (siehe Abbildung 2).

1.4 Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Mit etwa 40 % aller NHL und ca. 90 % der aggressiven NHL (Held et al. 2011) ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) das häufigste Lymphom und wird in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht.

Die mit dem Alter steigende Inzidenz variiert innerhalb Europas erheblich. Eine positive Familienanamnese für Lymphome, Autoimmunerkrankungen, HIV- oder Hepatitis C-Infektionen, sowie ein hohes Körpergewicht in jungen Jahren können das Erkrankungsrisiko für ein DLBCL erhöhen (Tilly et al. 2015).

In Deutschland erkrankten zwischen 2011 bis 2013 jährlich durchschnittlich 2400 Frauen und 2600 Männer am DLBCL, dabei lag das mediane Erkrankungsalter lag bei 71 Jahren (Robert-Koch-Institut 2016, S. 46).

1.4.1 Klinische Symptomatik

Die Symptomatik des DLBCL ist unspezifisch und abhängig von der Lokalisation des Lymphoms. Die Betroffenen stellen sich meistens erstmalig wegen rasch progredienter Lymphknotenvergrößerung oder extranodaler Manifestationen vor, die Schmerzen verursachen oder auch schmerzlos sein können. Ein Teil der Patienten leidet außerdem unter B-Symptomatik. Diese umfasst Fieber unklarer Ursache über 38 °C, ungewollten Gewichtsverlust von 10 % des Körpergewichts innerhalb der letzten sechs Monate und/oder deutlichen Nachtschweiß, der einen Wechsel der Nachtwäsche notwendig macht (Trümper et al. 2018).

1.4.2 Diagnostik

Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung muss aufgrund der unspezifischen Symptomatik eine Biopsie des betroffenen Gewebes entnommen werden. Die Exzision eines kompletten Lymphknotens ist anzustreben, eine Feinnadelpunktion ist nicht ausreichend, da letztere nur eine Aussage hinsichtlich der Zytologie, nicht jedoch über die Histologie des zu untersuchenden Präparates zulassen (vgl. Tilly et al. 2015). Die Diagnose wird anhand histologischer, zytomorphologischer, immunhistochemischer und molekulargenetischer Merkmale (siehe Tabelle 4) von einem Hämatopathologen gestellt.

Für die Bestimmung der *Cell of Origin* (COO) (siehe Kapitel 1.4.3) wird aktuell vorwiegend noch der sogenannte Hans-Algorithmus (Hans 2004) genutzt. Es handelt sich dabei um ein immunhistochemisches Verfahren, welches mittels Färbungen die Existenz des Oberflächenmarkers CD10 (*Cluster of Differentiation*) sowie der Gene BCL6 und MUM1/IRF5 überprüft. Eine Genexpressionsuntersuchung stellt nach aktueller WHO-Klassifikation den Goldstandard für die COO-Unterteilung in *Germinal Centre B-Cell* (GCB)- und *Activated B-Cell (*ABC)-DLBCL dar (Swerdlow et al. 2016). Obwohl die Bestimmung der COO durch den Pathologen Teil der aktuellen WHO-Klassifikation ist, bleibt die Frage nach ihrer klinischen Relevanz bis dato offen (Klapper et al. 2017).

Molekulargenetisch kann eine mögliche Translokation im Bereich des MYC-Gens mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen werden (Klapper et al. 2017). Diese genetische Veränderung tritt in 10 – 15 % der DLBCL auf und ist in ca. 50 % der Fälle mit einer Translokation im Bereich der Gene BCL2 und/oder BCL6 vergesellschaftet (Swerdlow et al. 2016). Eine Untersuchung auf eine mögliche Bruchstelle in den Genen BCL2 und BCL6 soll nur bei Vorliegen einer MYC-Translokation erfolgen, um ein so genanntes *Double-* bzw. *Triple-Hit*-Lymphom nachweisen oder ausschließen zu können (Klapper et al. 2017).

Nach pathologisch gesicherter Diagnose eines DLBCL erfolgen im weiteren Verlauf Untersuchungen (siehe Tabelle 5) wie Labordiagnostik, Bildgebung und Knochenmarkspunktion, um anhand der Ausbreitung ein prognoserelevantes Staging festlegen zu können.

Tabelle 4: Pathologische Diagnostik des DLBCL (basierend auf Klapper et al. 2017)

Pathologische Untersuchungsbereiche	**Mögliche Ergebnisse bei Vorliegen eines DLBCL**	**Nachweismethode**
Histologie		Lichtmikroskopie
Zytomorphologie	Immunoblastisch Zentroblastisch Anaplastisch	Lichtmikroskopie
Immunhistochemie *(Ursprungszelle, COO)*	GCB-Typ Non-GCB-Typ (ABC-DLCBL und DLBCL, NOS)	Hans-Algorithmus
Molekulargenetik	Translokationen des MYC-Gens mit oder ohne Translokation im BCL2 und/oder BCL6-Gen *(Double-,* bzw. *Triple-Hit-*Lymphom*)*	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
COO Cell of Origin; GCB-Typ Germinal Center B-Typ (Keimzentrumstyp); Non-GCB-Typ Non Germinal Center B-Typ (Nicht-Keimzentrumstyp); ABC-DLBCL Activated B-Cell-DLBCL (Aktiviertes B-Zell-DLBCL); NOS Not Otherwise Specified (nicht weiter spezifiziert)		

Tabelle 5: Ausbreitungsdiagnostik basierend auf (Tilly et al. 2015)

Staging-Untersuchung		**Bemerkung**
Körperliche Untersuchung	Tonsillen, Lymphknoten Leber, Milz Ergüsse/Ödeme sicht- oder tastbare Raumforderungen	inklusive Performance-Status und B-Symptomatik
Laboruntersuchung	Differentialblutbild Leber- und Nierenwerte* LDH Harnsäure Screening für HIV, HBV, HCV Serumproteinelektrophorese	 Marker für Zellproliferation Marker für Zellzerfall
Herzfunktion	Elektrokardiogramm Herzechographie	hinsichtlich therapiebedingter Komplikationen
Bildgebendes Verfahren (CT mit Kontrastmittel/ MRT/PET)	Hals, Thorax, Abdomen, Becken	
Knochenmarkbiopsie		einseitig, Aspiration und Trepanat
Lumbalpunktion		sollte bei symptomatischen und Hoch-Risikopatienten zum Ausschluss eines ZNS-Befalls in Betracht gezogen werden

*Bilirubin, GOT, GPT, γ-GT, Alkalische Phosphatase, Kreatinin;

LDH Lactatdehydrogenase; HIV Human Immundeficiency Virus; HBV Hepatitis B-Virus; HCV Hepatitis C-Virus; CT Computertomographie; MRT Magnetresonanztomographie; PET Positronen-Emissions-Tomographie; ZNS Zentrales Nerven System

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) basiert auf dem radioaktiven *Tracer* 18-Fluordesoxyglukose (FDG) und ist die sensitivste Methode, um Lymphknotenmanifestationen zu detektieren. Die FDG-PET entspricht dem

internationalen Goldstandard zur Ausbreitungsdiagnostik und Evaluierung des Therapieansprechens beim DLBCL (Cheson et al. 2014). In Deutschland ist die FDG-PET nicht Kataloggegenstand der gesetzlichen Krankenkassen, sodass alternativ die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bei jungen Patienten genutzt wird.[1]

[1] Diese Information verdanke ich Frau Dr. Friederike Braulke, die mir dies am 22. Februar 2019 per schriftlicher Mitteilung bekannt gemacht und erläutert hat.

1.4.3 Klassifikation

Nach der aktuellen 2016 überarbeiteten Klassifikation der WHO wird das *DLBCL, nicht weiter spezifiziert* (*Not Otherwise Specified NOS*) von anderen reifzelligen B-Zell-Lymphomen unterschieden. Die einzelnen Vertreter der Gruppe der *DLBCL, NOS* können aufgrund ihrer Morphologie (centroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch), ihrer Immunhistochemie, ihrer genetischen Anomalien sowie ihrer Genexpression (GCB-*like*, ABC-*like*) unterschieden werden (Swerdlow et al. 2016).

Die Unterscheidung der Ursprungszelle bzw. der *Cell of origin* (COO) erfolgt in zwei Subguppen. Es gibt den DLBCL-Typ *Germinal Centre B-Cell (GCB)-like DLBCL*, der charakteristische Gene von B-Zellen des Keimzellzentrums exprimiert sowie den zweiten Typ *Activated B-Cell (ABC)-like DLBCL*, der normal durch die in vitro Aktivierung peripherer Blutzellen induzierte Gene exprimiert. Patienten mit einem *GCB-like DLBCL* weisen ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf als diejenigen mit *ABC-like DLBCL* (Alizadeh et al. 2000).

Chapuy *et al.* konnten mittels *Whole Genome Sequenzing* weitere fünf molekulare Subtypen identifizieren: eine vorher unentdeckte Gruppe eines *Low-Risk ABC-like DLBCLs* extrafollikulären/ Marginalzonen-Ursprungs, zwei deutlich unterscheidbare Untergruppen des *GCB-like DLBCLs* mit unterschiedlichem Outcome und deutlich erfassbaren Veränderungen sowie eine *ABC/GCB* unabhängige Gruppe mit bialleler Inaktivierung von TP53 und CDKN2A Verlust, die eine Assoziation zu genomischer Instabilität aufweist (Chapuy et al. 2018). Die zunehmende molekulare Subklassifikation des DLBCL im Zusammenhang mit ihrer klinischen Anwendbarkeit und neuen Therapieansätzen ist bis dato Gegenstand intensiver Forschung und prospektiver Studien. Daraus ableitend kann eine zukünftig individuellere Behandlung des DLBCL angenommen werden.

Vom *DLBCL, NOS* ist seit 2016 die neue eigenständige Entität des *High-Grade B-Cell-Lymphoma (HBCL)* abzugrenzen. Dieses umfasst aggressive reifzellige B-Zell-Lymphome mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Translokationen - wie bereits oben beschriebene *Double-Hit-* oder *Triple-Hit*-Lymphome. Ohne Nachweis dieser Hits wird es der Entität der *HBCL, NOS* zugeordnet. Beide Gruppen ersetzen seit 2016 die 2008 eingeführte Gruppe der *B-Cell-Lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt Lymphoma* (Swerdlow et al. 2016).

Die Einteilung der in der vorliegenden Arbeit erfassten DLBCL-Fälle erfolgte noch auf Basis der WHO-Klassifikation von 2001 bzw. 2008.

1.4.4 Stadieneinteilung und Prognostische Faktoren

Das DLBCL wird nach der Ann-Arbor-Klassifikation je nach lokalisiertem Befall in vier Stadien unterteilt (siehe Tabelle 6). Eine anatomische Landmarke bildet das Diaphragma. Bei Stadium I und II liegen die befallenen Stationen auf einer Zwerchfellseite. Bei Manifestationen auf beiden Seiten des Zwerchfells liegt mindestens ein Stadium III nach Ann-Arbor vor. Das Stadium IV ist durch diffusen Organbefall (mehrere lokale Manifestationen in einem extranodalen Organ) oder einer Beteiligung des Knochenmarks definiert. Die Stadien III oder IV bedeuten eine schlechtere Prognose. Das Stadium nach Ann-Arbor geht auch in die Berechnung des im Folgenden erläuterten Internationalen Prognostischen Index (IPI) ein.

Tabelle 6: Ann-Arbor-Staging-Klassifikation modifiziert nach (Tilly et al. 2015)

Stadium	
I	Nodaler Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Herdes (IE)
II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Herdes und eine oder mehrere befallene Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (IIE)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne lymphatischer Beteiligung
Suffix S	Befall der Milz
Zusatz A	Kein Auftreten der unter B genannten Allgemeinsymptome
Zusatz B	Fieber unbekannter Ursache über 38 °C und/oder Nachtschweiß mit Wäschewechsel unbekannter Ursache und/oder Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb der letzten 6 Monate

Bereits 1993 wurde der noch heute gültige *International Prognostic Index* (IPI) (Shipp et al. 1993) entwickelt, da die prognostische Aussagekraft der Ann-Arbor-Klassifikation nicht ausreichend war. Insgesamt fünf klinische Faktoren fließen in die Risikobewertung von Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL ein: Alter > 60 Jahre, erhöhte LDH, Stadium III/IV nach Ann-Arbor-Klassifikation, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Status ≥ 2, > 1 extranodale Manifestation des Lymphoms. Jeder Risikofaktor entspricht einem Punkt, sodass Patienten einen IPI-Wert zwischen 0 und 5 Punkten haben. 0 – 1 Punkte

entsprechen der niedrigsten, 4 – 5 Punkte der höchsten Risikogruppe mit der geringsten 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (siehe Tabelle 7).

Es wird zwischen Patienten mit einem Alter von ≤ 60 und > 60 Jahren unterschieden. Für jüngere Patienten wird der Alters-adaptierte IPI (aaIPI) mit drei Risikofaktoren (LDH, ECOG-Status, Tumorstadium III/IV nach Ann-Arbor-Klassifikation) angewendet (Shipp et al. 1993). Für das vorliegende Studienkollektiv wurde nur der IPI angewendet, da alle Patienten mindestens 65 Jahre alt waren.

Tabelle 7: Internationaler Prognostischer Index modifiziert nach (Tilly et al. 2015)

Internationaler Prognostischer Index			
Risikofaktoren		**Risikobewertung**	
Alter in Jahren	> 60	1	
LDH	> Normalwert	1	
Ann-Arbor-Stadium	III/IV	1	
ECOG-Status	≥ 2	1	
Extranodale Manifestation	> 1	1	
			3-Jahres OS (95 % CI)
Risikokategorien	Niedrig	0 – 1	91 (89 – 91)
	Niedrig intermediär	2	81 (73 – 86)
	Hoch intermediär	3	65 (58 – 73)
	Hoch	4 – 5	59 (49 – 69)
Alters adaptierter Internationaler Prognostischer Index (aaIPI) bei Patienten ≤ 60 Jahren			
Risikofaktoren		**Risikobewertung**	
LDH	> Normalwert	1	
Ann-Arbor-Stadium	III/IV	1	
ECOG-Status	≥ 2	1	
			3-Jahres OS (95 % CI)
Risikokategorien	Niedrig	0	98 (96 – 100)
	Niedrig intermediär	1	92 (87 – 93)
	Hoch intermediär	2	75 (66 – 82)
	Hoch	3	
LDH, Lactatdehydrogenase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CI, Confidence Intervall; OS, Overall Survival			

Mittels einer großangelegten prospektiven Studie (Ziepert et al. 2010) konnte belegt werden, dass der IPI auch im Rahmen der aktuellen Standardtherapie seine Gültigkeit und Aussagekraft beibehält.

Das *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) entwickelte 2014 einen verbesserten Risiko-Score (siehe Tabelle 8). Der sogenannte NCCN-IPI (Zhou et al. 2014) umfasst wie der IPI die fünf Faktoren Alter, LDH, extranodale Lymphom-Manifestation, Tumorstadium nach Ann-Arbor-Klassifikation und ECOG-Status. Im Vergleich zum IPI differenziert der NCCN-IPI das Alter der Patienten genauer, misst einer erhöhten LDH mehr Gewicht bei und bezieht nicht die reine Anzahl extranodaler Lymphom-Manifestationen in die Risikobewertung mit ein, sondern nur definierte Hoch-Risikomanifestationen (Knochenmark, ZNS, Leber, Lunge, Gastrointestinaltrakt). Es werden maximal acht Punkte vergeben, die sich auf vier Risikogruppen aufteilen: niedrig (0 – 1), niedrig-intermediär (2 – 3), hoch-intermediär (4 – 5) und hoch (6 – 8). Die Diskrimination zwischen Niedrig-und Hoch-Risikogruppe gelingt mit dem NCCN-IPI (5-Jahres Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*): 96 % gegenüber 33 %) besser als mit dem IPI (5-Jahres OS: 90 % gegenüber 54 %) (Zhou et al. 2014).

Die verbesserte prognostische Aussagekraft des NCCN-IPI besteht auch für das europäische DLBCL-Patientenkollektiv (Melchardt et al. 2015). Gleichzeitig wird eine Modifizierung der Risikobewertung für > 60 jährige Patienten vorgeschlagen. Klinisch fitte Patienten würden ansonsten allein aufgrund ihres objektiven Alters automatisch der Niedrig-Intermediären Risikogruppe zugeordnet werden und dadurch eine intensivere Therapie erhalten als notwendig.

Tabelle 8: NCCN-IPI modifiziert nach (Zhou et al. 2014)

NCCN-IPI			
Risikofaktoren			**Risikobewertung**
Alter in Jahren	> 40 bis ≤ 60		1
	> 60 bis ≤ 75		2
	> 75		3
LDH, normal	> 1 bis ≤ 3		1
	> 3		2
Ann-Arbor-Stadium	III/IV		1
Extranodale Manifestation	Knochenmark, ZNS, Leber, GI-Trakt, Lunge		1
ECOG-Status	≥ 2		1
			Geschätztes 5-Jahres OS
Risikokategorien	Niedrig	0 – 1	96
	Niedrig intermediär	2 – 3	82
	Hoch intermediär	4 – 5	64
	Hoch	6 – 8	33
LDH Lactatdehydrogenase; ZNS Zentrales Nervensystem; GI-Trakt Gastrointestinaltrakt; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; PS Performance-Status; OS Overall Survival; CI Confidence Intervall			

Neben den IPI-Faktoren existieren für das DLBCL unabhängige Risikofaktoren. Dazu zählen großzelliger (konkordanter) Knochenmark-Befall (Sehn et al. 2011), eine große Tumormasse von ≥ 7,5cm (*Bulky Disease*) (Pfreundschuh et al. 2008) sowie die histologisch deutlich seltenere Variante des immunoblastischen Subtyps (Ott et al. 2010).

In einer Übersichtsarbeit (Pfreundschuh 2017) konnten Hinweise dafür gefunden werden, dass neben dem zunehmendem Alter auch das männliche Geschlecht bei DLBCL mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist. Neben einem oft bewussteren und gesünderen Lebensstil weiblicher Patienten sei der zugrunde liegende Mechanismus möglicherweise auch mit dem ovariellen Zyklus der Frau assoziiert.

Diese Vermutung liegt nahe, da das weibliche Geschlecht bei DLBCL-Patienten in der Adoleszenz als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden konnte (Burkhardt et al. 2011). In höherem Alter korreliert das weibliche Geschlecht mit einem signifikant besseren Überleben. Gleichzeitig sinkt dieser geschlechterspezifische Überlebensvorteil bei postmenopausalen Frauen wieder ab (Monnereau et al. 2013).

Gleichzeitig kann die Vermutung angestellt werden, dass der pharmakologische Metabolismus geschlechtsspezifisch ist und ältere Männer aus diesem Grund von einer Erhöhung der Rituximab-Dosis im Vergleich zur Standarddosis profitieren (Pfreundschuh et al. 2017).

1.4.5 Aktueller Therapiestandard

In der kurativen Behandlung des DLBCL ist eine kombinierte Immunchemotherapie die aktuelle Standardtherapie. Das so genannte R-CHOP Protokoll besteht aus dem chimären monoklonalen Anti-CD20-Antikörper **R**ituximab sowie den Chemotherapeutika **C**yclophosphamid, **H**ydroxy-Daunorubicin, Vincristin (bzw. **O**ncovin©) und **P**rednison. Bis zur Marktzulassung von Rituximab innerhalb der Europäischen Union 1998 war CHOP verglichen mit anderen Kombinations-Chemotherapien die bestmögliche Behandlungsstrategie aggressiver Lymphome (Fisher et al. 1993).

Bei älteren Patienten wurde damit nur in etwa der Hälfte der Fälle eine Komplette Remission erreicht, sodass nach drei Jahren noch 35-40 % der Patienten lebten (Sonneveld et al. 1995). Der Einsatz von Rituximab zusätzlich zum CHOP Protokoll erzielte bei den Patienten ein signifikant höheres Progressionsfreies Überleben (PFS*, Progression Free Survival*) und OS bei gleichzeitig unveränderter Toxizität (Coiffier et al. 2002). Dass dieses Ergebnis auch langfristig aussagekräftig ist, wurde acht Jahre später erneut belegt (Coiffier et al. 2010): Dieselben Patienten waren über insgesamt zehn Jahre weiter beobachtet worden. Die langfristige Verträglichkeit und der therapeutische Vorteil der Hinzunahme von Rituximab zum CHOP-Protokoll konnte bestätigt werden. Bei kurativer Zielsetzung solle hinsichtlich der Therapiewahl kein Unterschied zwischen jungen und alten Patienten (bis 80 Jahre) gemacht werden.

Die Hinzunahme des monoklonalen Antikörpers Rituximab zum CHOP-Protokoll stellt bis heute einen der größten pharmakologischen Meilensteine in der Entwicklung effizienterer Therapiestrategien gegen das DLBCL dar. Die kombinierte Immunochemotherapie verbesserte die Rate der Komplettremissionen und das Gesamtüberleben sowohl bei älteren als auch bei jungen Patienten mit DLBCL hochsignifikant (Coiffier et al. 2002; Pfreundschuh et al. 2006; Coiffier et al. 2010).

Auch bei älteren Patienten (60 – 80 Jahre) mit aggressivem Lymphom ist eine kombinierte, anthrazyklinhaltige Immunchemotherapie (R-CHOP) der einzig kurative Therapieansatz mit einer Fünfjahresüberlebensrate von ca. 75 % bei „fitten Patienten“ (Hohloch et al. 2015). Bei Patienten > 80 Jahren stellte sich eine dosisreduzierte Immunchemotherapie mit sechs Zyklen in Form eines dreiwöchentlichen R-mini-CHOP-Schemas als erfolgreicher Kompromiss zwischen Effektivität und Toxizität dar (Peyrade et al. 2011). Bei sehr alten Patienten (> 80 Jahre) oder bei Patienten > 60 Jahre, die aufgrund schwerer Begleiterkrankungen keine Chemotherapie nach dem CHOP-Protokoll erhalten können, besteht die Möglichkeit einer kombinierten Therapie mit Rituximab und dem aus der Gruppe

der Alkylanzien stammenden Chemotherapeutikum Bendamustin (R-Benda) (Zettl et al. 2019). Dieses Schema kann für die Erstlinientherapie und für die Rezidivbehandlung genutzt werden. Daten kleiner prospektiver Studien für das bisher unbehandelte DLBCL ergaben abhängig von eingesetzter Dosis und Alter des untersuchten Studienkollektivs ein durchschnittliches Gesamtüberleben von acht (Park et al. 2016) bis 30 Monaten (Storti et al. 2018). Die finalen Ergebnisse der kürzlich abgeschlossenen Phase-II B-R-ENDA-Studie (B-R-ENDA, DSHNHL 2010-1, EudraCT 2010-024004-98) der Deutschen Studiengruppe Hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNL) werden in Kürze erwartet. Die Studie untersuchte prospektiv die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit sowie die Patientenakzeptanz des R-BENDA Therapieregimes.

Die Wahl zwischen palliativem und kurativem Therapieansatz (siehe Tabelle 9) bei älteren Patienten sollte erst nach gründlicher Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie unter Berücksichtigung bestehender Begleiterkrankungen getroffen werden. Bei zu hoher Risikobewertung der Therapienebenwirkungen und vorhandener Komorbiditäten oder aber auf Wunsch des Patienten kann ein Abweichen von der Standardtherapie erfolgen. Die finale Therapieentscheidung soll erst nach ca. einwöchiger Vorphasentherapie in Form von 100mg Prednison *per os* getroffen werden, da diese oft eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes bewirkt (Held et al. 2011).

Bei 2 – 5 % der Patienten mit DLBCL besteht im Falle eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie ein erhöhtes Risiko für einen Lymphombefall des Zentralen Nervensystems (ZNS) (Boehme et al. 2007). Bei diesen Risiko-Patienten soll eine sogenannte ZNS-Prophylaxe zusammen mit der R-CHOP-Therapie durchgeführt werden (Tilly et al. 2015). Den aktuellen Standard stellt dabei die hochdosierte intrathekale Gabe von Methotraxat dar und würde bei einer sechs R-CHOP-Zyklen umfassenden Behandlung z. B. je einen Methotrexat-Zyklus à 3,5 g/m² vor oder nach dem ersten und vierten R-CHOP-Zyklus umfassen (Abramson et al. 2010).

Tabelle 9: Empfohlene DLBCL-Behandlungsstrategien modifiziert nach (Tilly et al. 2015)

Ältere Patienten > 60 Jahre		
„Fit“ 60 bis 80 Jahre	**> 80 Jahre ohne kardiale Begleiterkrankung**	**„Unfit“ oder gebrechlich oder > 60 Jahre mit schweren Begleiterkrankungen**
R-CHOP21 × 6 – 8 (R-CHOP21 × 6 für IPI *low risk*) oder R-CHOP14 × 6 mit 8 R ZNS-Prophylaxe bei Risikopatienten in Betracht ziehen	Abgeschwächte Regime: R-miniCHOP21 × 6	Doxorubicin-Substitution mit Gemcitabin, Etoposid oder liposomalem Doxorubicin oder anderen: R-C(X)OP21 × 6 oder R-Benda oder *Best Supportive Care*
R Rituximab; CHOP Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednison; IPI International Prognostic Index; ZNS Zentrales Nervensystem; R-C(X)OP R-CHOP mit Doxorubicin-Substitution; R-Benda Rituximab-Bendamustin		

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Malnutrition bewirkt bei betroffenen Patienten zahlreiche negative Folgen, darunter ein schlechteres Therapieansprechen sowie erhöhte Morbidität und Mortalität. Sowohl die Inzidenz der Malnutrition, als auch die des DLBCL steigt mit zunehmendem Alter an. Das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit besteht aus älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit der Erstdiagnose (ED) eines aggressiven Lymphoms und ist aus diesem Grund dafür geeignet, mögliche Zusammenhänge aufzudecken und dadurch bisherige therapeutische Maßnahmen für dieses Patientenkollektiv zu verbessern.

Zur Diagnosestellung einer Malnutrition können die Bestimmung des Serumalbumins und des *Body Mass Index* kostengünstig und schnell genutzt werden. Beide Parameter sind Bestandteil unterschiedlicher Definitionen einer Malnutrition. Wie oben dargestellt bestehen bezogen auf den Ernährungsstatus eines Patienten gleichzeitig großer Dissens und Zweifel bezüglich der alleinigen Aussagekraft dieser Werte. Die Erhebung der jeweiligen Körperzusammensetzung der Patienten, beispielsweise mittels bioelektrischer Impedanzanalyse, wäre ein in diesem Zusammenhang sehr aussagekräftiger zusätzlicher Parameter. Mithilfe der retrospektiven Datenerhebung konnten nur die Werte für das SA und den BMI erhoben werden. Der FFMI konnte für das vorliegende Patientenkollektiv nicht ermittelt werden. Vor diesem Hintergrund sollen konkret bezogen auf das DLBCL als dem Hauptvertreter der NHL in dieser Arbeit folgende Fragen adressiert werden:

1. Sind SA und BMI geeignete Marker, um eine Malnutrition bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit DLBCL festzustellen?
2. Korreliert ein niedriger SA-Wert mit einem niedrigen BMI bei DLBCL-Patienten?
3. Sind ein SA-Wert < 3,5 g/dl oder ein BMI < 18,5 kg/m² zum Zeitpunkt der ED unabhängige negative prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von älteren Patienten mit DLBCL?

Die dritte Frage soll vor allem auf eine mögliche Verbesserung der Risikostratifizierung älterer Patienten mit DLBCL abzielen. Der NCCN-IPI erlaubt aktuell im Vergleich zum ursprünglichen IPI eine bessere Diskriminierung zwischen Niedrig- und Hoch-Risikogruppe der Patienten. Über-60-Jährige sind jedoch auch nach dem NCCN-IPI automatisch nicht mehr Teil der Niedrig-Risikogruppe. Das höhere Alter ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert, intensive Therapien sind jedoch aufgrund häufiger Komorbiditäten bei älteren Patienten oftmals nicht möglich. Das Serumalbumin könnte helfen, eine therapeutische Entscheidung darüber zu treffen, ob ältere Patienten eine anthrazyklinhaltige Therapie erhalten sollten oder am ehesten von einer palliativen Therapie profitieren würden. Das SA als schnell und kostengünstig zu bestimmender Laborparameter soll daher als möglicher unabhängiger prognostischer Parameter überprüft werden. Vor allem für ältere DLBCL-Patienten kann eine genauere Risikobeurteilung eine individuellere Therapieentscheidung ermöglichen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienablauf

Für die retrospektive Datenanalyse der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten erfasst, die sich im Zeitraum von Januar 2000 bis einschließlich November 2017 mit der ED eines DLBCL in der Abteilung für Hämatologie und medizinische Onkologie an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) vorstellten.

Dies ergab eine Studienpopulation von insgesamt 802 Patienten. Der jeweilige Beobachtungszeitraum begann mit dem jeweiligen Datum der ED zwischen Januar 2000 und November 2017. Er endete mit dem jeweils letzten Kontakt, bzw. mit dem Tod des Patienten, welcher bis einschließlich Juli 2018 nachverfolgt wurde. Die Patientendaten wurden in anonymisierter Form auf Basis zuvor festgelegter Merkmale dokumentiert und anschließend analysiert.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt mussten 668 Patienten ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 10). Die Patienten wurden selten nur wegen eines einzelnen Kriteriums ausgeschlossen. In den meisten Fällen handelte es sich um eine Kombination mehrerer Kriterien. Daher darf die Gesamtausschlusszahl von 668 Patienten nicht mit der Summe der einzelnen Ausschlusskriterien gleichgesetzt werden.

Von den insgesamt 802 Patienten konnten nur diejenigen eingeschlossen werden, die bei ED mindestens 65 Jahre alt waren, initial an der UMG therapiert wurden und deren Datensätze vollständig zu erheben waren. Initial mussten 668 Patienten ausgeschlossen werden: 483 Patienten waren jünger als 65 Jahre, 128 weitere Patienten waren erstmalig vorstellig bei Rezidiv, weitere 43 Patienten bei Progress der Erkrankung und nicht bei Erstdiagnose. Zusammen mit 57 Patienten, deren ED nicht an der UMG gestellt wurde, fehlten bei diesen Patienten die für die Fragestellung relevanten Daten zum Zeitpunkt der ED. 72 Patienten wiesen einen histologischen Subtyp auf, der eine abweichende Therapie erfordert und dementsprechend nicht vergleichbar ist. 48 Patienten stellten sich nur zur Therapieplanung an der UMG vor und erhielten die Behandlung heimatnah, 27 Patienten wurden nicht komplett in Göttingen behandelt. Die Therapie bzw. deren Fortführung erfolgte anschließend in peripheren Krankenhäusern. Bei neun Patienten ereignete sich unter Therapie ein Kontaktverlust. 34 Patienten hatten einen unvollständigen Datensatz, welcher auch durch Nachforschungen im Archiv nicht komplettiert werden konnte. Bei 27 dieser Patienten führte das Fehlen eines einzelnen Wertes zum Ausschluss: Das war in 24 Fällen das nicht bestimmte Serumalbumin und in drei Fällen das nicht bestimmte Gewicht oder die Körpergröße zur Berechnung des BMI.

Final konnten 134 Patienten mit der ED eines DLBCL in die aktuelle Auswertung eingeschlossen werden.

Tabelle 10: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterium	**Anzahl der Patienten**
Alter < 65 Jahre	483
Erstmalige Vorstellung bei Rezidiv	128
Erstmalige Vorstellung bei Progress	43
Erstdiagnosestellung nicht an UMG	57
Subtyp	
primär zerebrales DLBCL	67
primär kutanes DLBCL	5
Gesamt	72
Nur Therapieplanung an UMG	48
Keine komplette Therapie an UMG	27
Kontaktverlust unter Therapie	9
Unvollständiger Datensatz	
allein Albuminwert fehlt	24
allein Körpermaße fehlen	3
Gesamt	34
Insgesamt ausgeschlossene Patienten	**668**

2.3 Datenerhebung

Im Zeitraum von September 2017 bis Januar 2018 wurden die jeweiligen Labordaten, die Resultate durchgeführter Bildgebungen sowie die Daten des jeweils letzten Patientenkontaktes aus der klinikinternen, passwortgeschützten elektronischen Patientenakte *ixserv* generiert.

Es handelt sich dabei um Patienten, bei denen in der Abteilung für Hämatologie und medizinischen Onkologie der UMG die ED eines DLBCL im Zeitraum von 2000 bis 2017 gestellt wurde.

Die Daten derjenigen Patienten, die zu Beginn der 2000er therapiert wurden, waren oft nicht in diesem elektronischen System abgespeichert. Für diese Patienten sowie für Patienten mit fehlenden Daten wurden insgesamt 37 Papierakten aus dem Archiv der UMG angefordert.

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Tabelle 11: Erhobene Patientendaten

Merkmal	**Einheit/ Format**
Alter	Jahre
Geschlecht	männlich/weiblich
Größe	m
Gewicht	kg
BMI	kg/m²
Datum der ED	TT.MM.JJJJ
Ann-Arbor-Stadium	I-IV
B-Symptomatik	ja/nein
Bulky Disease	ja/nein
> 1 Extranodalbefall	ja/nein
Knochenmark-Befall	ja/nein
Karnofsky-Index	0 – 100 %
ECOG-Status	0 – 5
LDH bei ED > 248 U/l	ja/nein
Serum-Protein bei ED	g/dl
Serum-Albumin bei ED	g/dl
IPI bei ED	1 – 5
Therapie	CHOP-like/ non CHOP-like
Zykluszahl	1 – 8
Radiatio	ja/nein
Datum der Abschluss-Staging-CT	TT.MM.JJJJ
Merkmal	**Einheit/ Format**
Therapieansprechen	CR/ PR/ SD/ PD
Progress/ Rezidiv im Verlauf	ja/nein
Datum des jeweiligen Progresses/Rezidivs	TT.MM.JJJJ
Allogene Stammzelltransplantation	vermerkt, falls durchgeführt

CR *Complete Remission*; PR *Partial Remission* ; SD *Stable Disease* ; PD *Progressive Disease*

Um eine differenzierte Datenauswertung zu ermöglichen, wurden die Patienten ihres Alters und ihres BMIs entsprechend jeweils vier verschiedenen Gruppen zugeordnet (siehe Tabelle 12). Die Unterteilung bezogen auf das Körpergewicht erfolgte anhand der WHO-Klassifikation.

Tabelle 12: Aufteilung nach Alter und BMI

Altersgruppe	**Alter in Jahren**
1	65 bis < 70
2	70 bis < 75
3	75 bis < 80
4	≥ 80
WHO-Gruppe	**BMI in kg/m²**
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 bis < 25
Übergewicht	25 bis < 30
Adipositas	≥ 30

Der untere Grenzwert für Serumalbumin wurde für die vorliegende Arbeit bei 3,5 g/dl festgelegt. Dieser Wert entspricht dem europäischen und nordamerikanischen Standard-Grenzwert für Serumalbumin, basierend auf der neuen Referenzpräparation CRM 470 (Dati et al. 1996).

2.4 Statistische Auswertung

Das OS wurde als Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum Tod durch jegliche Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten *Follow-ups* definiert. Als PFS wurde der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und dem Auftreten eines Rezidivs oder eines Progresses, einer ungeplanten Wiederbehandlung des Lymphoms nach erfolgter Primärtherapie, dem Tod durch jegliche Ursache bzw. dem letzten *Follow-up*-Datum definiert.

Das Signifikanzniveau wurde auf alpha=5 % für alle statistischen Analysen festgelegt. Die Auswertungen wurden mit der Statistik-Software R (R. Core Team 2018) durchgeführt. Die verwendeten R-Pakete waren *survminer* und *survival*. Die univariaten sowie multivariaten Überlebens-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell durchgeführt.

Mittelwertsvergleiche von mehreren Gruppen wurden mit einer einfaktoriellen und mehrfaktoriellen Varianzanalyse (*Analysis Of Variance*, ANOVA,) durchgeführt, Zwei-Gruppen-Vergleiche mit einem t-Test. Um ein geeignetes multivariates Modell für das PFS bzw. OS zu finden, wurden zunächst alle klinisch relevanten Faktoren jeweils univariat getestet. Die Faktoren, die den höchsten Einfluss auf das Überleben zu haben schienen (niedrigster p-Wert), wurden anschließend in einem multivariaten Modell gemeinsam untersucht.

Die maximale Anzahl der Faktoren wurde auf [beobachtete Ereignisse]/10 beschränkt, um ein *Overfitting* des Modells durch den Einschluss irrelevanter Faktoren zu verhindern. Für das PFS waren das vier und für das OS zwei Faktoren.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Von den insgesamt 134 Patienten waren 74 männlich und 60 weiblich. Bezogen auf die Altersgruppen waren 39 Patienten der Altersgruppe 1 (65 bis < 70 Jahre), 33 Patienten der Altersgruppe 2 (70 bis < 75 Jahre), 36 Patienten der Altersgruppe 3 (75 bis < 80 Jahre) und 26 Patienten der Altersgruppe 4 (≥ 80 Jahre) zuzuordnen. Bei Erstdiagnosestellung waren die eingeschlossenen Patienten durchschnittlich 74 (65 bis 89) Jahre alt.

Der durchschnittliche BMI des Patientenkollektivs lag bei 27,1 kg/m² (min. 14,7 bis max. 41,1) und war laut WHO-Klassifikation der Kategorie Übergewicht zuzuordnen. Ein einziger Patient war mit einem BMI < 18,5 kg/m² untergewichtig, etwa ein Drittel der Patienten wies Normalgewicht auf, eine Mehrheit von 54 Patienten war mit einem BMI von 25 bis < 30 kg/m² übergewichtig und jeder vierte Patient war mit einem BMI ≥ 30 kg/m² bei Diagnosestellung adipös.

Der Großteil des Patientenkollektivs ist hypoalbuminäm. Das zeigt der durchschnittliche SA-Spiegel der eingeschlossenen Patienten bei Diagnosestellung: 3,5 g/dl (min. 1,8 bis max. 5,1 g/dl). Damit ist er ebenso niedrig wie der von uns gewählte *Cut-off*-Wert von 3,5 g/dl. 56 Patienten wiesen laborchemisch eine Hypoalbuminämie mit einem SA-Wert < 3,5 g/dl auf. 78 Patienten hatten bei ED einen Serumalbuminwert von ≥ 3,5 g/dl.

51 Patienten hatten bei Erstdiagnose B-Symptome in Form von Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsverlust. Bei 37 Patienten wurde eine Tumormasse mit einem Durchmesser von > 7,5cm im Sinne einer *Bulky Disease* festgestellt.

Hinsichtlich des Stagings nach Ann-Arbor-Klassifikation waren 27 Patienten dem Stadium I, 34 Patienten dem Stadium II, 34 Patienten dem Stadium III und 39 Patienten dem Stadium IV zuzuordnen. 94 Patienten hatten bei ED eine erhöhte LDH. Einen reduzierten Allgemeinzustand im Sinne eines Karnofsky-Index von ≤ 60 %, bzw. eines ECOG-Status ≥ 2 hatten 25 Patienten. Der durchschnittliche Allgemeinzustand der Patienten lag bei einem Karnofsky-Index von 80 % (min. 20 bis max. 100 %). Von > 1 Extranodalbefall waren 40 Patienten des Kollektivs betroffen.

Mithilfe der jeweiligen Kriterien ließen sich im Rahmen der IPI-Risikobewertung 26 Patienten der Niedrig-Risikogruppe, 31 Patienten der Niedrig-Intermediär-Risikogruppe, 42 Patienten der Hoch-Intermediär-Risikogruppe und 35 Patienten der Hoch-Risikogruppe zuordnen. 119 Patienten erhielten eine Therapie nach dem CHOP-*like* Schema und 13 Patienten nach einem *Non*-CHOP-*like* Schema (detaillierte Therapieschemata siehe Tabelle 16). Weitere zwei Patienten haben aufgrund eines initialen raschen Progresses gar keine Therapie erhalten. Die detaillierte Patientencharakteristik mit dazugehörigen Prozentsätzen wurde in Tabelle 13 aufgelistet.

Tabelle 13: Patientencharakteristika

Variable	Level	Anzahl (%)
Patienten Gesamt		134 (100)
Geschlecht	m	74 (55,2)
	w	60 (44,8)
Mittleres Alter bei Diagnosestellung	65 bis < 70	39 (29,1)
	70 bis < 75	33 (24,6)
	75 bis < 80	36 (26,9)
	≥ 80	26 (19,4)
BMI nach WHO-Einteilung	< 18,5	1 (0,8)
	18,5 bis < 25	46 (34,3)
	25 bis < 30	54 (40,3)
	≥ 30	33 (24,6)
Albumin in g/dl bei ED	< 3,5	56 (41,8)
	≥ 3,5	78 (58,2)
B-Symptome	nein	83 (61,9)
	ja	51 (38,1)
Bulky Disease	nein	97 (72,4)
	ja	37 (27,6)
Ann-Arbor-Stadium	Stadium I	27 (20,1)
	Stadium II	34 (25,4)
	Stadium III	34 (25,4)
	Stadium IV	39 (29,1)
LDH bei ED > 248 U/l	nein	40 (29,9)
	ja	94 (70,1)
Karnofsky-Index	> 60	109 (81,3)
	≤ 60	25 (18,7)
ECOG-Status bei ED	< 2	109 (81,3)
	≥ 2	25 (18,7)
ECOG-Status bei ED	0	76 (56,7)

Variable	**Level**	**Anzahl (%)**
	1	33 (24,6)
	2	18 (13,4)
	3	6 (4,5)
	4	1 (0,8)
> 1 E-Befall	nein	94 (70,1)
	ja	40 (29,9)
IPI-Risikogruppe	niedrig (0 – 1)	26 (19,4)
	niedrig-intermediär (2)	31 (23,1)
	hoch-intermediär (3)	42 (31,4)
	hoch (4 – 5)	35 (26,1)
Therapie	*Non*-CHOP-*like*[1]	13 (9,7)
	CHOP-*like*[2]	119 (88,8)
	keine Therapie	2 (1,5)

[1] *Non*-CHOP-*like:* R-CHOP-14 ohne Anthrazyklin, R-Bendamustin, Rituximab mono, Bendamustin mono

[2] CHOP-*like:* R-CHOP-14, R-CHLIP-14, R-mini-CHOP, R-CHOP-21, CHOP-14

3.1.1 Charakteristika der Patienten mit SA < 3,5 g/dl

Die 56 Patienten mit einer Hypoalbuminämie bei Diagnosestellung wurden nochmals separat charakterisiert. Eine Gegenüberstellung aller erhobenen Parameter für die beiden Subgruppen der Patienten mit SA < 3,5 g/dl und ≥ 3,5 g/dl ist in Tabelle 14 sowie in Abbildung 3 und Abbildung 4 einsehbar.

35 Patienten waren mit einem BMI > 25 kg/m² übergewichtig. Die Verteilung auf die vier verschiedenen Altersgruppen war wie folgt: 15 Patienten waren 65 bis < 70 Jahre, 12 Patienten 70 bis < 75, 17 Patienten 75 bis < 80, 12 Patienten ≥ 80 Jahre alt. 19 Patienten hatten ein Ann-Arbor-Stadium von I oder II, 37 Patienten hatten ein Ann-Arbor-Stadium von III oder IV. 48 Patienten hatten eine erhöhte Lactatdehydrogenase, 16 Patienten hatten einen Karnofsky-Index ≤ 60 %, bzw. einen ECOG-Status ≥ 2. 24 Patienten wiesen bei Diagnosestellung > 1 Extranodalbefall auf und 20 der 56 Patienten mit Hypoalbuminämie konnten mit einem IPI-Wert von 4 oder 5 der Hoch-Risikogruppe zugeordnet werden.

Für alle IPI-Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Patientenanteil mit einer Hypoalbuminämie < 3,5 g/dl und dem Patientenanteil mit einer Normoalbuminämie ≥ 3,5 g/dl festgestellt werden. Beim Vergleich der beiden Gruppen mit normalem bzw. niederem Serumalbumin zeigten sich in der Gruppe mit einem SA < 3,5 g/dl signifikant häufiger ein hoher IPI ($p < 0,01$), eine erhöhte LDH ($p < 0,01$), ein Ann-Arbor-Stadium III/IV ($p = 0,03$), > 1 Extranodalbefall ($p < 0,01$), ein Karnofsky-Index ≤ 60 % ($p < 0,01$) bzw. ein ECOG-Status ≥ 2 ($p < 0,01$) und B-Symptomatik ($p = 0,02$).

Tabelle 14: Kontingenztafel Albumin < 3,5 g/dl und ≥ 3,5 g/dl mit Patientencharakteristika

Variable	Level	Albumin < 3,5	Albumin ≥ 3,5	Gesamt	p-Wert
Geschlecht	m	29 (51,8 %)	45 (57,7 %)	74 (55,2 %)	0,6
	w	27 (48,2 %)	33 (42,3 %)	60 (44,8 %)	
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
BMI	< 18,5	1 (1,8 %)	0 (0 %)	1 (0,7 %)	0,58
	18,5 bis < 25	20 (35,7 %)	26 (33,3 %)	46 (34,3 %)	
	25 bis < 30	20 (35,7 %)	34 (43,6 %)	54 (40,3 %)	
	≥ 30	15 (26,8 %)	18 (23,1 %)	33 (24,6 %)	
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
Altersstufe	0	15 (26,8 %)	24 (30,8 %)	39 (29,1 %)	0,75
	1	12 (21,4 %)	21 (26,9 %)	33 (24,6 %)	
	2	17 (30,4 %)	20 (25,6 %)	37 (27,6 %)	
	3	12 (21,4 %)	13 (16,7 %)	25 (18,7 %)	

Variable	Level	Albumin < 3,5	Albumin ≥ 3,5	Gesamt	p-Wert
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
LDH bei ED > 248 U/l	nein	8 (14,3 %)	32 (41 %)	40 (29,9 %)	< 0,01
	ja	48 (85,7 %)	46 (59 %)	94 (70,1 %)	
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
Ann-Arbor-Stadium III/IV	nein	19 (33,9 %)	42 (53,8 %)	61 (45,5 %)	0,03
	ja	37 (66,1 %)	36 (46,2 %)	73 (54,5 %)	
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
> 1 E-Befall	nein	32 (57,1 %)	62 (79,5 %)	94 (70,1 %)	< 0,01
	ja	24 (42,9 %)	16 (20,5 %)	40 (29,9 %)	
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
Karnofsky-Index in %	≤ 60 %	16 (28,5 %)	9 (11,6 %)	25 (18,7 %)	< 0,01
	> 60 %	40 (71,4 %)	69 (88,4 %)	109 (81,3 %)	
ECOG-Status	0	22 (39,3 %)	54 (69,2 %)	76 (56,7 %)	< 0,01
	1	18 (32,1 %)	15 (19,2 %)	33 (24,6 %)	
	2	11 (19,6 %)	7 (9 %)	18 (13,4 %)	
	3	4 (7,1 %)	2 (2,6 %)	6 (4,5 %)	
	4	1 (1,8 %)	0 (0 %)	1 (0,7 %)	
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
IPI	1	3 (5,4 %)	23 (29,5 %)	26 (19,4 %)	< 0,01
	2	11 (19,6 %)	20 (25,6 %)	31 (23,1 %)	
	3	22 (39,3 %)	20 (25,6 %)	42 (31,3 %)	
	4	15 (26,8 %)	14 (17,9 %)	29 (21,6 %)	
	5	5 (8,9 %)	1 (1,3 %)	6 (4,5 %)	
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
B-Symptomatik	nein	28 (50 %)	55 (70,5 %)	83 (61,9 %)	0,02
	ja	28 (50 %)	23 (29,5 %)	51 (38,1 %)	

Variable	Level	Albumin < 3,5	Albumin ≥ 3,5	Gesamt	p-Wert
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
Bulky Disease	nein	37 (66,1 %)	60 (76,9 %)	97 (72,4 %)	0,18
	ja	19 (33,9 %)	18 (23,1 %)	37 (27,6 %)	
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
KM-Befall	nein	47 (83,9 %)	72 (92,3 %)	119 (88,8 %)	0,17
	ja	9 (16,1 %)	6 (7,7 %)	15 (11,2 %)	
	gesamt	56 (100 %)	78 (100 %)	134 (100 %)	
Radiotherapie	nein	40 (72,7 %)	50 (64,9 %)	90 (68,2 %)	0,45
	ja	15 (27,3 %)	27 (35,1 %)	42 (31,8 %)	
	gesamt	55 (98,2 %)[1]	77 (98,7 %)[1]	132 (98,5 %)[1]	

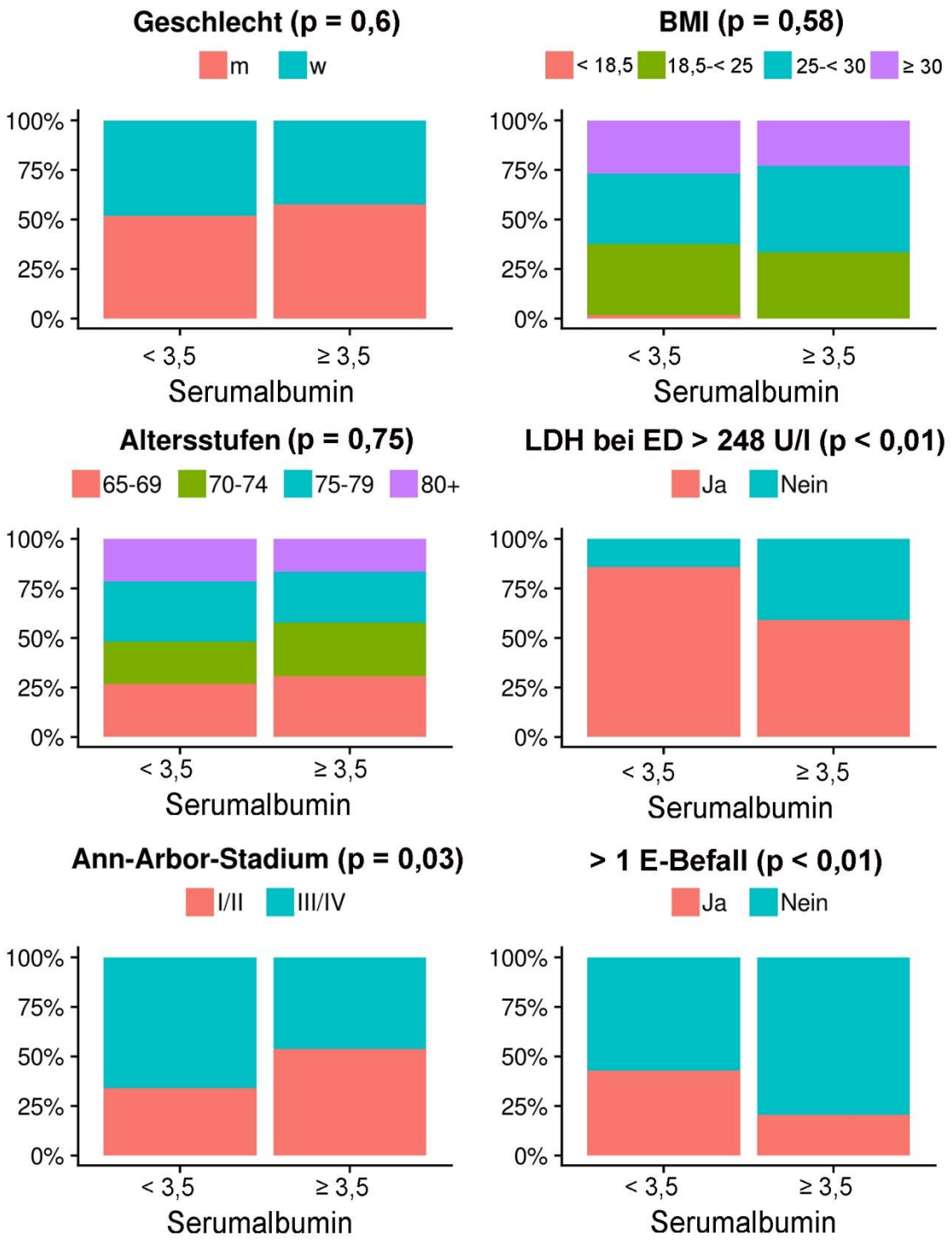

Abbildung 3: Barplots der Patientencharakteristika gruppiert nach SA (1)

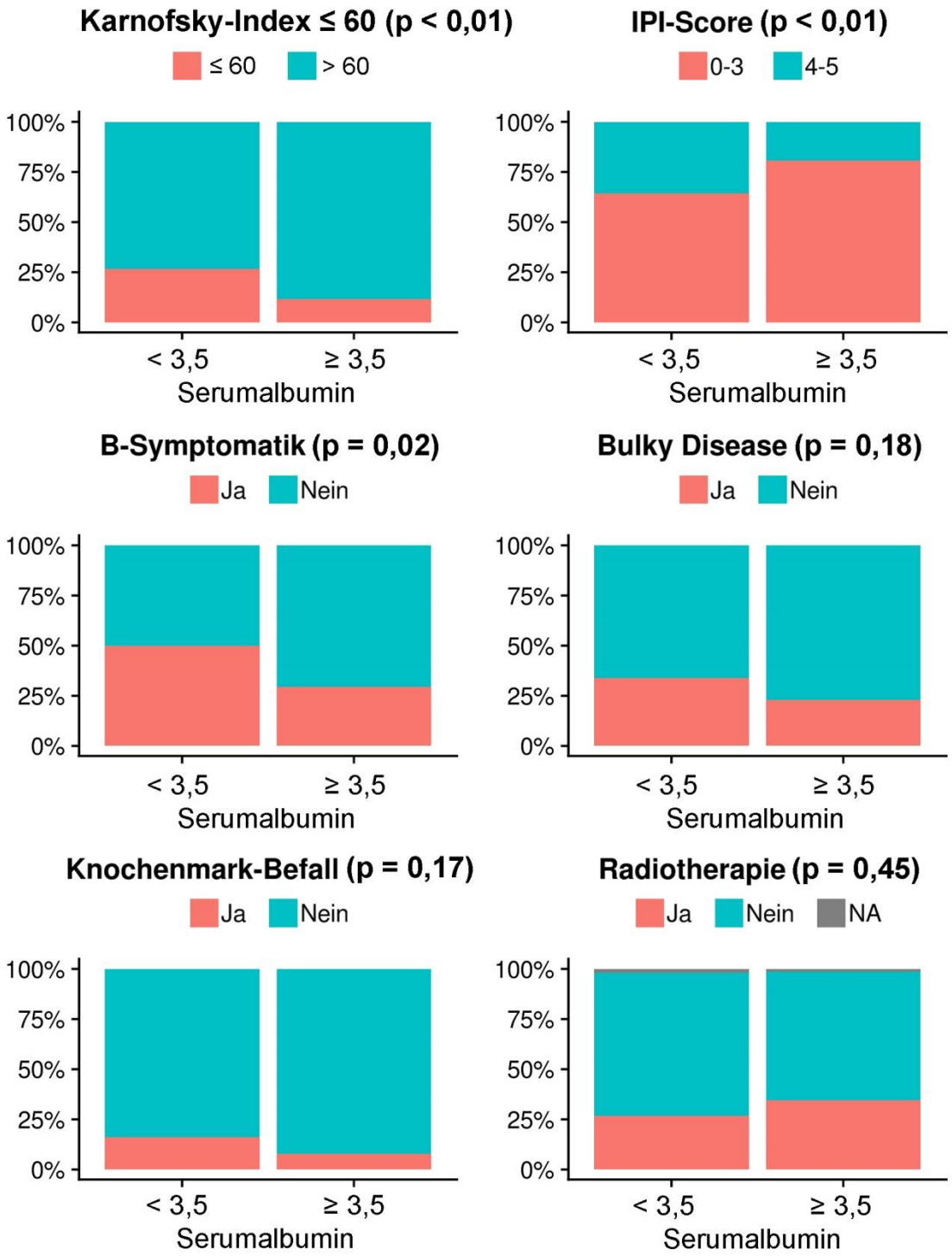

Abbildung 4: Barplots der Patientencharakteristika gruppiert nach SA (2)

3.1.2 Studienpatienten

Bei 41 der insgesamt 134 Patienten handelte es sich gleichzeitig um Studienpatienten (siehe Tabelle 15). 28 Patienten wurden innerhalb der OPTIMAL> 60-Studie therapiert, acht Patienten erhielten nach dem CHOP-R-esc/SMART-R-CHOP-Studienprotokoll ihre Therapie. Jeweils zwei Patienten wurden in die MAIN- bzw. die RICOCVER-60-Studie eingeschlossen und ein Patient in die B-R-ENDA-Studie.

Tabelle 15: Studienpatienten

Studie	Anzahl Studienkollektiv-Patienten	EudraCT/Studiennummer
OPTIMAL> 60	28	2010-019587-36
CHOP-R-esc/ SMART-R-CHOP	8	2005-005229-68
MAIN	2	2006-00520-16
RICOVER-60	2	DSHNHL-1999-1A, NCT00052936
B-R-ENDA	1	2010-024004-98

3.2 Therapieschemata und klinisches Ergebnis

3.2.1 Therapieschemata

Von den 134 Patienten erhielten zwei Patienten keine Therapie, da sich die Krankheit kurz nach dem Diagnosezeitpunkt deutlich progredient zeigte und die Patienten kurze Zeit später verstarben. Von den verbliebenen 132 therapierten Patienten erhielten insgesamt 119 Patienten eine CHOP-*like* Therapie: 112 dieser Patienten erhielten die aktuelle Standardtherapie entsprechend einer kombinierten Immunchemotherapie nach dem R-CHOP-Schema: 92 Patienten R-CHOP-14, 13 Patienten R-CHLIP-14 (Rituximab-Cyclophosphamid, Hydroxy-Daunorubicin, Liposomales Vincristin, Predison; OPTIMAL> 60-Studie, DSHNHL 2009-1, EudraCT 2010-019587-36), ein Patient R-CHOP-21, sechs Patienten die dosisreduzierte Form R-mini-CHOP. Von den 21 Patienten, die keine R-CHOP Therapie erhielten, bekamen sechs Patienten R-Bendamustin, sieben Patienten CHOP-14, vier Patienten Rituximab mono und drei Patienten Bendamustin mono.

Dass nicht alle Patienten die aktuelle Standardtherapie nach dem R-CHOP-Schema erhielten, beruht vor allem auf der Tatsache, dass die erhobenen Patientendaten bis in das Erstdiagnosejahr 2000 zurückreichen und der Anti-CD-20 Antikörper Rituximab erst zwei Jahre vorher auf dem europäischen Markt zugelassen wurde.

Die durchschnittliche Zykluszahl aller 132 therapierten Patienten lag bei 5,18 (min. 1 bis max. 8). 38 Patienten (29 %) erhielten weniger als sechs Zyklen. Die durchschnittliche Anzahl der R-CHOP-Zyklen lag bei 5,44 (min. 1 bis max. 8). 42 aller therapierten Patienten erhielten anschließend an die erfolgte Erstlinientherapie eine Radiotherapie.

Eine detaillierte Auflistung der gewählten Therapieoptionen zeigt Tabelle 16.

Tabelle 16: Erstlinientherapie

Gewählte Erstlinientherapie	Anzahl der Patienten
R-CHOP-14	**92**
davon mit Radiatio	23
davon mit MTX i.v.	9
davon mit Radiatio und MTX i.v.	3
davon mit Radiatio und MTX intrathekal	2
davon ohne Vincristin	1
davon ohne Anthrazyklin	1
R-CHLIP-14[1]	**13**
davon mit Radiatio	5
R-mini-CHOP	**6**
davon mit Radiatio	2
R-Bendamustin	**6**
R-CHOP-21	**1**
CHOP-14	**7**
davon mit Radiatio	1
Rituximab mono	**4**
davon mit Radiatio	2
Bendamustin mono	**3**
davon dosisreduziert	1
keine Therapie	**2**

MTX Methotrexat: Gabe im Rahmen der ZNS-Prophylaxe

[1]R-CHLIP: Gabe von liposomalem statt konventionellem Vincristin im Rahmen des R-CHOP-Protokolls

3.2.2 Therapieansprechen

Von den insgesamt 132 therapierten Patienten konnte bei 122 nach Abschluss der Erstlinientherapie eine Staging-Computertomographie (Staging-CT) durchgeführt werden. Die restlichen zehn Patienten (7,6 %) verstarben bereits zu einem vorherigen Zeitpunkt. Bei insgesamt 118 Patienten (89,4 %) zeigte sich in der Abschluss-Staging-CT eine komplette oder partielle Remission auf die Erstlinientherapie: Eine komplette Remission (CR *complete remission*) konnte bei 78 Patienten (59,1 %) erzielt werden. 41 Patienten (31,1 %) erreichten nach Erstlinientherapie eine Partielle Remission (PR *partial remission*). Dabei bedeutet CR ein komplettes Verschwinden aller Zielläsionen und PR ein Rückgang aller initialen Läsionen um mindestens 30 % in der CT-Aufnahme.

114 dieser Patienten konnten im weiteren Verlauf nachbeobachtet werden. 85 Patienten (74,6 %) hatten weder ein Rezidiv, noch einen Progress ihrer Lymphomerkrankung bis zum Ende der Beobachtungszeit. Bei 13 Patienten (11,4 %) zeigte sich die initiale partielle Remission progredient und 16 Patienten (14,9 %) mit initial kompletter Remission ihres DLBCL erlitten in der weiteren Nachbeobachtung nach einer medianen Zeit von acht Monaten (min. 1 bis max. 47 Monate) ein Rezidiv.

13 DLBCL Patienten (9,8 %) sprachen bereits initial nicht auf die Erstlinientherapie an und waren damit primär refraktär. Davon verstarben bereits zehn Patienten (7,6 %) unter der Erstlinientherapie, bevor eine Staging-CT durchgeführt werden konnte. Die restlichen drei Patienten (2,2 %) erhielten eine vollständige Erstlinientherapie. Das Abschluss-Staging ergab bei diesen Patienten jedoch kein Therapieansprechen. Bei einem dieser Patienten zeigte sich eine *Stable Disease* (SD, Kriterien der PR oder der PD nicht erfüllt), bei zweien dieser drei Patienten zeigte sich eine progredient verlaufende Erkrankung im Sinne einer *Progressive Disease* (PD). Eine Übersicht bezüglich des Therapieansprechens nach Erstlinientherapie zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Ansprechen auf Erstlinientherapie

	Anzahl therapierter Patienten (%)
Gesamt:	**132 (100)**
Verstorben vor Staging-CT	10 (7,6)
Ansprechen auf Erstlinientherapie: (basierend auf Abschluss-Staging-CT)	**122 (92,4)**
Komplette Remission (CR)	79 (59,8)**
Partielle Remission (PR)	40 (30,3)**
Progressive Disease (PD)	3 (2,3)
** In der späteren Nachbeobachtung erlitten insgesamt 11 % der Patienten einen Progress nach initialem Erreichen einer PR und 15 % ein Rezidiv nach initialem Erreichen einer CR.	

Bei genauerer Auswertung derjenigen Patienten, die unter Erstlinientherapie verstorben sind (n = 11), zeigte sich, dass diese entweder der Hoch-Intermediären-Risikogruppe (IPI = 3, n = 5) oder der Hoch-Risikogruppe des IPI (IPI = 4/5, n = 6) zugeordnet werden konnten und einen medianen SA-Wert von 3,0 g/dl aufwiesen (siehe Tabelle 18). Ein einziger der unter Therapie verstorbenen Patienten hatte mit 4,3 g/dl einen normwertigen SA-Spiegel von ≥ 3,5 g/dl.

Bei drei primär refraktären Patienten ergab die abschließende Staging-CT eine Größenzunahme des aggressiven Lymphoms im Sinne einer *Progressive Disease* (PD). Einer dieser Patienten verstarb kurz darauf, für die anderen zwei Patienten konnten im Zeitraum der Nachbeobachtung keine weiteren Daten zum Krankheitsverlauf erhoben werden.

Tabelle 18: Primär refraktäre Patienten

Ann-Arbor-Stadium	IPI	SA in g/dl	Therapie	Abschluss-Staging-CT	verstorben
IV B	5	2,2	R-CHOP-14	-	ja
III A	5	3,2	Rituximab + Radiatio	-	ja
IV B	3	2,7	Bendamustin mono	-	ja
IV A	5	2,1	Bendamustin mono	-	ja
IV A	4	3,0	Bendamustin mono	-	ja
III A	4	2,7	R-Bendamustin	-	ja
IV BE	3	3,3	CHOP-14	-	ja
IV BSE	5	1,9	R-CHOP-14 (ohne Anthrazyklin)	-	ja
II AE	3	3,1	R-mini-CHOP	-	ja
IV	3	4,3	R-CHOP-14	-	ja
IV B	3	3,2	R-Bendamustin	PD	ja
III BSE	4	3,9	R-Bendamustin	PD	unbekannt
II BE	1	4,0	R-CHOP-14 + Radiatio	PD	unbekannt

PD *Progressive Disease*: Größenzunahme einer oder mehrerer Lymphom-Manifestationen oder Nachweis neuer Herde (Cheson et al. 2014)

Von den primär refraktären Patienten und den Patienten mit einem Rezidiv im Verlauf der weiteren Nachbeobachtung, erhielten 27 Patienten eine Zweitlinientherapie. Acht dieser Patienten wurden im Rahmen einer *Best Supportive Care* behandelt, drei Patienten erhielten eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Von den sieben Patienten, bei denen in der weiteren Nachbeobachtung eine Drittlinientherapie erfasst werden konnte, wurden fünf mit palliativer Intention behandelt und einer der drei Patienten mit autologer Stammzelltransplantation erhielt eine allogene Stammzelltransplantation. Auch hier kam es im weiteren Verlauf zu einer palliativen Situation mit *Best Supportive Care*.

3.2.3 Progressionsfreies Überleben (PFS *Progression free survival*)

Innerhalb von fünf Jahren nach Therapiebeginn erlitten 43 Patienten (32 %) einen Progress, ein Rezidiv oder sind verstorben. Die Daten von 58 Patienten (43 %) wurden in diesem Zeitraum zensiert, weil die entsprechenden Angaben retrospektiv nicht erhoben werden konnten. 33 Patienten lebten fünf Jahre nach Diagnosestellung des DLBCL progressions- und rezidivfrei. Das 5-Jahres PFS lag bei 64 % (95 % CI 0,56 – 0,74). Das mediane PFS konnte für das vorliegende Patientenkollektiv nicht ermittelt werden, da im Rahmen der Nachbeobachtung nur in weniger als 50 % der Fälle retrospektiv ein Ereignis im Sinne eines Progresses, Rezidivs oder eines Todes ermittelt werden konnte.

3.2.4 Gesamtüberleben (OS *Overall Survival*)

Innerhalb von fünf Jahren nach Therapiebeginn verstarben 25 Patienten (19 %). Die Daten von 74 Patienten (55 %) wurden in diesem Zeitraum zensiert, weil die entsprechenden Angaben retrospektiv nicht erhoben werden konnten. 35 Patienten lebten fünf Jahre nach Diagnosestellung noch. Das 5-Jahres OS lag bei 79 % (95 % CI 0,71 – 0,87). Das mediane OS konnte ebenso wie das mediane PFS für das untersuchte Patientenkollektiv nicht ermittelt werden, da im Rahmen der Nachbeobachtung nur in weniger als 50 % der Fälle retrospektiv ein Ereignis im Sinne des Todes ermittelt werden konnte.

3.3 Korrelationen des Serumalbuminwertes mit Alter und BMI

Bezogen auf den Serumalbuminwert stellte sich die Frage nach einer möglichen Korrelation zwischen dem Alter oder dem BMI der Patienten.

Bei annähernd gleicher Verteilung der 134 Patienten auf die vier verschiedenen Altersgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,429) bezüglich des Serumalbuminwertes (siehe Boxplot-Diagramm in Abbildung 5).

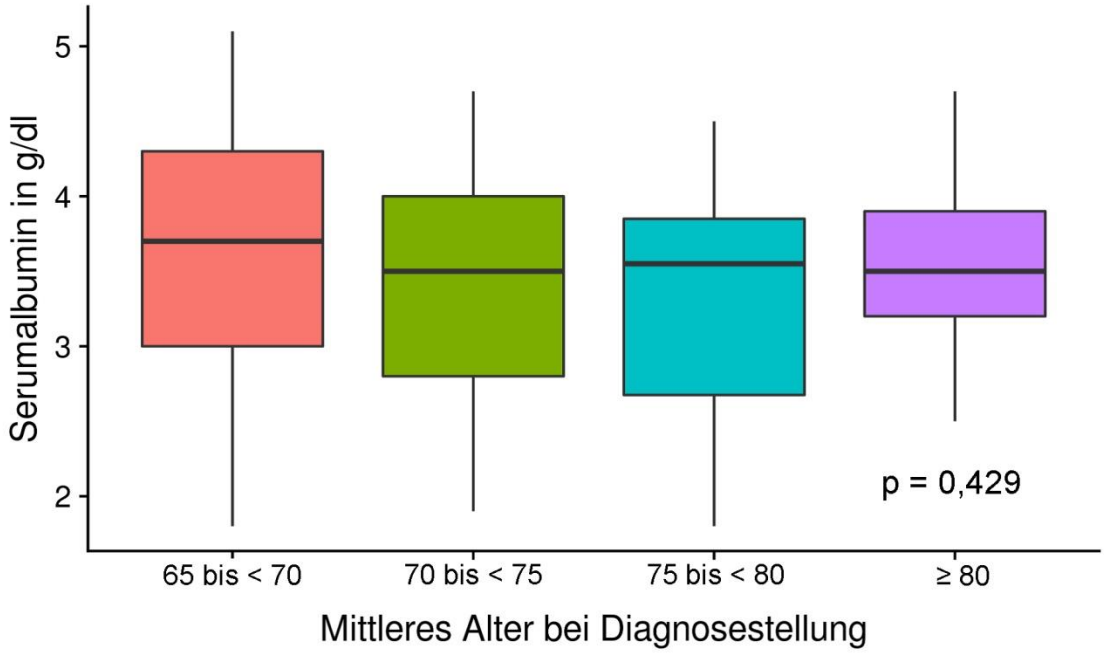

Abbildung 5: Serumalbumin gruppiert nach Altersstufen

Auch zwischen dem BMI und dem Serumalbuminwert der Patienten ergaben die Daten keine Korrelation (p = 0,379) (siehe Boxplot-Diagramm in Abbildung 6). Die Patienten wurden anhand ihres BMIs in vier verschiedene Gruppen nach WHO-Klassifikation eingeteilt. Dabei entspricht ein BMI von < 18,5 kg/m² Untergewicht, 18,5 bis < 25 kg/m² Normalgewicht, 25 bis < 30 kg/m² Übergewicht und ≥ 30 kg/m² Adipositas. Im vorliegenden Kollektiv konnte nur ein Patient eingeschlossen werden, der mit einen BMI von < 18,5 kg/m² untergewichtig war. Aufgrund dieser zu geringen Anzahl konnte für diese Subgruppe keine statistisch signifikante Aussage getroffen werden.

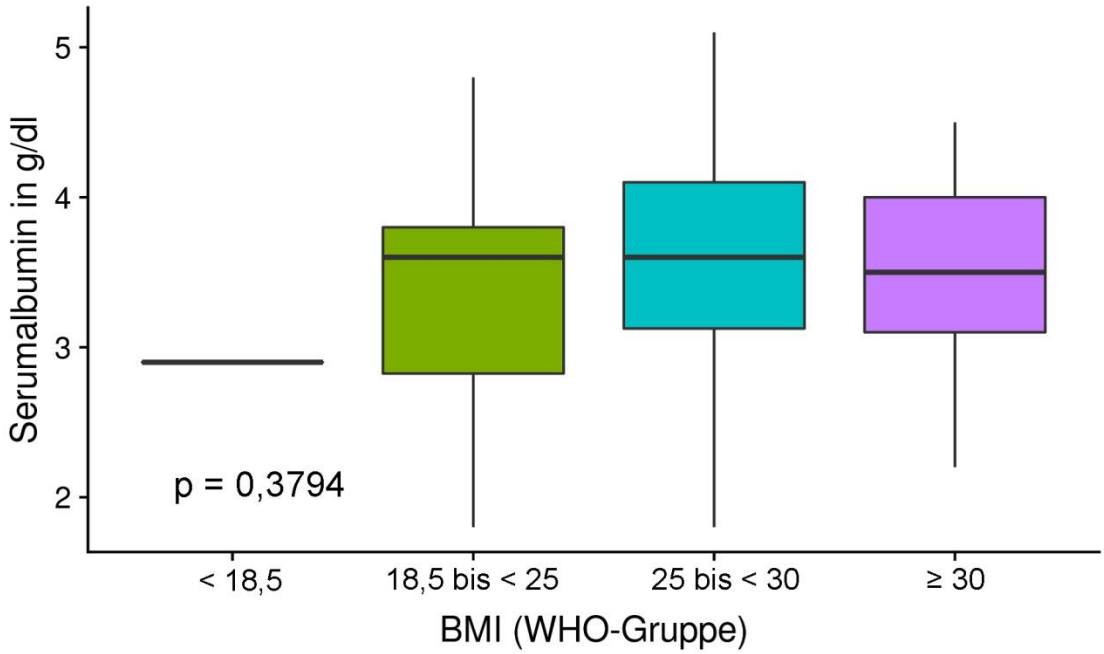

Abbildung 6: Serumalbumin gruppiert nach BMI

3.4 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse für das PFS erwiesen sich 'Serumalbumin < 3,5' (HR = 2,497, 95 % CI 1,36 – 4,58, p = 0,003), 'LDH bei ED > 248 U/l' (HR = 2,228, 95 % CI 1,032 – 4,807, p = 0,041), 'Ann Arbor Stadium IV' (HR = 4,309, 95 % CI 1,636 – 11,349, p = 0,003), 'Karnofsky-Index ≤ 60' bzw. 'ECOG-Status ≥ 2' (HR = 2,792, 95 % CI 1,452 – 5,366, p = 0,002) sowie 'Knochenmark-Befall' (HR = 5,17, 95 % CI 2,612 – 10,235, p < 0,001) als signifikante Risikofaktoren.

Bezogen auf das OS erwiesen sich in der univariaten Analyse 'Serumalbumin < 3,5' (HR = 4,503, 95 % CI 1,876 – 10,808, p = 0,001), ‘Alter bei ED‘ (HR = 1,075, 95 % CI 1,009 – 1,144, p = 0,024), ‘Altersstufe 2‘ (HR = 3,77, 95 % CI 1,018 – 17,907, p = 0,047), ‘Altersstufe 3‘ (HR = 4,597, 95 % CI 1,18 – 17,907, p = 0,024), 'Karnofsky-Index ≤ 60' bzw. 'ECOG-Status ≥ 2' (HR = 4,63, 95 % CI 2,094 – 10,239, p < 0,001) sowie 'Knochenmark-Befall' (HR = 8,991, 95 % CI 4,012 – 20,151, p < 0,001) als signifikante Risikofaktoren.

Der BMI war in der untersuchten Population in der univariaten Analyse weder signifikant für das PFS (HR = 0,96, 95 % CI 0,897 – 1,026, p =0,23) noch für das OS (HR = 1,013, 95 % CI 0,933 – 1,1, p = 0,754).

Die Ergebnisse aller in der der univariaten Analyse untersuchten möglichen prognostischen Faktoren sind in Tabelle 19 und Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 19: Univariate Analyse prognostischer Faktoren für PFS

		PFS		
Variable	**Wert**	**HR**	**95 % CI**	**p-Wert**
Geschlecht m/w	w	0,906	[0,494; 1,662]	0,75
BMI		0,96	[0,897; 1,026]	0,23
Serumalbumin	< 3,5	2,497	[1,36; 4,585]	0,003**
Altersstufe	1	1,325	[0,551; 3,186]	0,53
	2	1,803	[0,799; 4,066]	0,156
	3	1,764	[0,714; 4,355]	0,219
Alter bei ED		1,038	[0,989; 1,09]	0,126
LDH bei > 248 U/l	ja	2,228	[1,032; 4,807]	0,041*
Ann-Arbor-Stadium	II	1,229	[0,39; 3,875]	0,725
	III	1,348	[0,441; 4,123]	0,601
	IV	4,309	[1,636; 11,349]	0,003**
> 1 E-Befall	ja	1,386	[0,74; 2,596]	0,308
Karnofsky-Index	≤ 60	2,792	[1,452; 5,366]	0,002**
ECOG-Status	≥ 2	2,792	[1,452; 5,366]	0,002**
IPI-Score	4 – 5	1,861	[0,993; 3,488]	0,053,
B-Symptomatik	ja	1,328	[0,727; 2,426]	0,356
Bulky Disease	ja	0,807	[0,398; 1,637]	0,552
KM-Befall	ja	5,17	[2,612; 10,235]	< 0,001***
Radiotherapie	ja	0,595	[0,291; 1,213]	0,153

Tabelle 20: Univariate Analyse prognostischer Faktoren für OS

		OS		
Variable	**Wert**	**HR**	**95 % CI**	**p-Wert**
Geschlecht m/w	w	0,826	[0,371; 1,84]	0,64
BMI		1,013	[0,933; 1,1]	0,754
Serumalbumin	< 3,5	4,503	[1,876; 10,808]	0,001***
Altersstufe	1	2,599	[0,649; 10,41]	0,177
	2	3,77	[1,018; 13,964]	0,047*
	3	4,597	[1,18; 17,907]	0,028*
Alter bei ED		1,075	[1,009; 1,144]	0,024*
LDH bei > 248 U/l	ja	2,513	[0,862; 7,327]	0,092,
Ann-Arbor-Stadium	II	2,508	[0,261; 24,123]	0,426
	III	2,478	[0,258; 23,828]	0,432
	IV	15,83	[2,112; 118,685]	0,007**
> 1 E-Befall	ja	1,744	[0,783; 3,883]	0,173
Karnofsky-Index	≤ 60	4,63	[2,094; 10,239]	< 0,001***
ECOG-Status	≥ 2	4,63	[2,094; 10,239]	< 0,001***
IPI-Score	4 – 5	2,629	[1,192; 5,798]	0,017*
B-Symptomatik	ja	1,554	[0,709; 3,408]	0,271
Bulky Disease	ja	1,051	[0,439; 2,518]	0,91
KM-Befall	ja	8,991	[4,012; 20,151]	< 0,001***
Radiotherapie	ja	0,403	[0,137; 1,185]	0,099

3.5 Multivariate Analyse

In das multivariate Modell des PFS wurden aufgrund der 41 Events maximal vier Faktoren eingeschlossen. Die Faktoren, die sich im Univariaten Modell als signifikant herausstellten, waren: 'Serumalbumin < 3,5', 'LDH bei ED > 248 U/l', 'Ann Arbor Stadium', 'Karnofsky-Index ≤ 60' bzw. 'ECOG-Status ≥ 2' und 'Knochenmark-Befall'. Das Ann-Arbor-Stadium mit seinen vier Subgruppen wurde nicht in das finale Modell aufgenommen, um ein *Overfitting* zu verhindern.

Für das OS waren die Faktoren 'Albumin < 3,5', 'Altersstufe 2 und 3', 'Alter bei ED', 'Ann-Arbor-Stadium', 'Karnofsky-Index ≤ 60' bzw. 'ECOG-Status ≥ 2', 'IPI-Score' und 'Knochenmark-Befall' im univariaten Modell signifikant. Da aufgrund der zu geringen Anzahl der Events nur zwei Faktoren in das multivariate Modell eingeschlossen werden konnten, wurden die Variable 'Knochenmark-Befall' sowie die Variable 'Serumalbumin < 3,5' in das finale Modell aufgenommen.

Tabelle 21 beschreibt die Analyse des finalen Multivariaten Modells für das PFS und für das OS mit den Faktoren 'Serumalbumin < 3,5', ECOG-Status ≥ 2' und 'Knochenmark-Befall' und 'LDH > 248 U/I'.

Tabelle 21: Multivariate Analyse prognostischer Faktoren für PFS und OS

		PFS		
Variable	**Wert**	**HR**	**95 % CI**	**p-Wert**
Serumalbumin	< 3,5	2,138	[1,16; 4,111]	0,016*
ECOG-Status	≥ 2	1,681	[0,836; 3,379]	0,145
KM-Befall	ja	3,958	[1,879; 8,334]	< 0,001***
LDH > 248 U/I	ja	1,25	[0,546; 2,859]	0,597
		OS		
Variable	**Wert**	**HR**	**95 % CI**	**p-Wert**
Serumalbumin	< 3,5	3,988	[1,645; 9,666]	0,002**
ECOG-Status	≥ 2	-	-	-
KM-Befall	ja	8,076	[3,539; 18,431]	< 0,001***
LDH > 248 U/I	ja	-	-	-

In der multivariaten Analyse behielt 'Serumalbumin < 3,5' seine signifikante Aussagekraft als prognostischer Faktor bezogen auf das PFS (HR = 2,138, 95 % CI 1,16 – 4,111, p = 0,016) und auch bezogen auf das OS (HR = 3,988, 95 % CI 1,645 – 9,666, p = 0,002).

Die Kaplan-Meyer Kurven der Abbildung 7 und der Abbildung 8 verdeutlichen diese Aussage. Bei den Patienten mit einem SA-Wert < 3,5 g/dl bei Erstdiagnose fielen sowohl das PFS, als auch das OS signifikant schlechter aus als bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Serumalbuminwert von ≥ 3,5 g/dl aufwiesen.

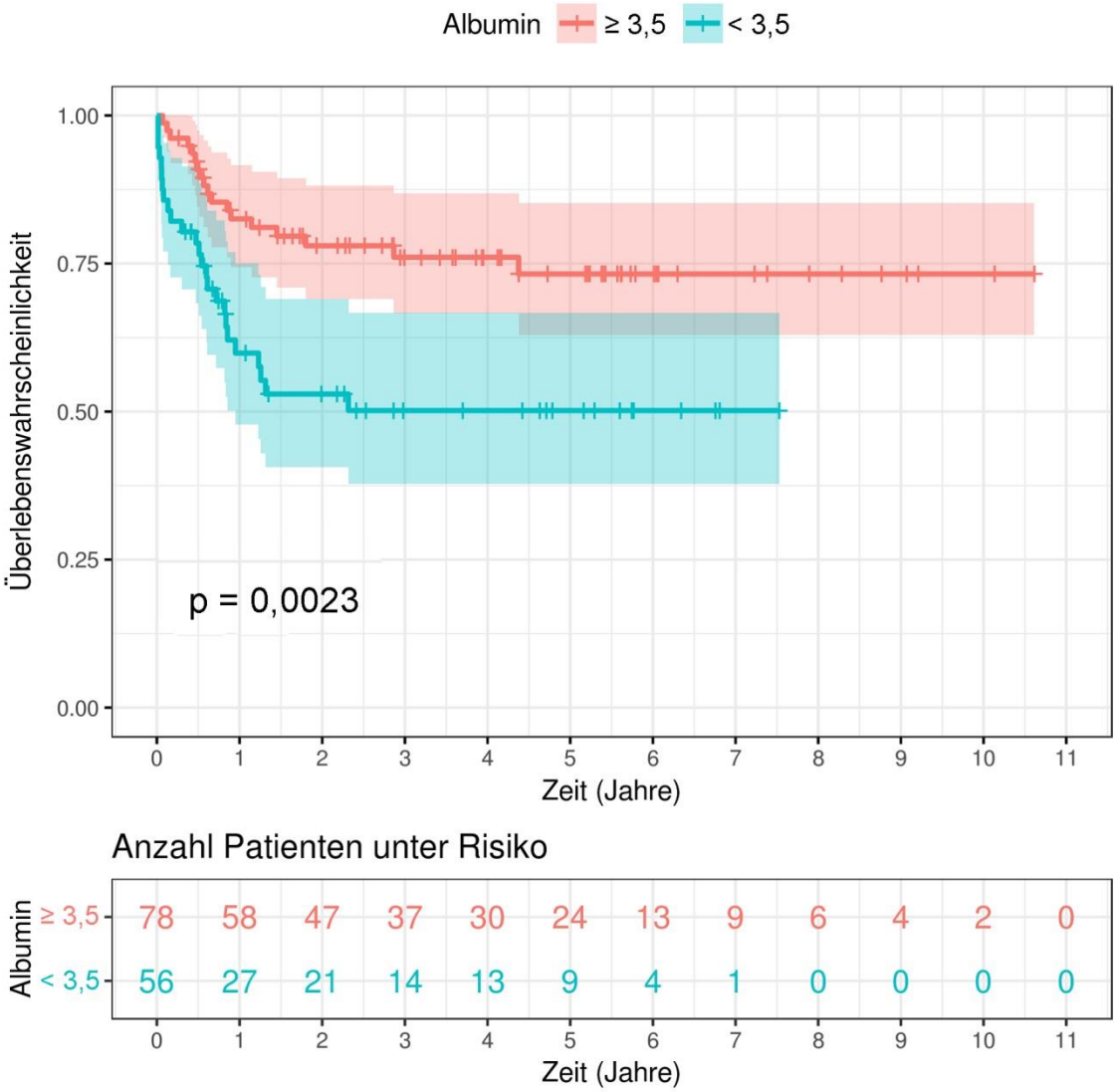

Abbildung 7. Kaplan-Meier Kurve des PFS gruppiert nach Albumin < 3,5 g/dl (blau) und Albumin ≥ 3,5 g/dl (rot). In der Tabelle 'Anzahl der Patienten unter Risiko', sind die Anzahlen der zu den jeweiligen Zeitpunkten noch beobachteten Patienten aufgetragen.

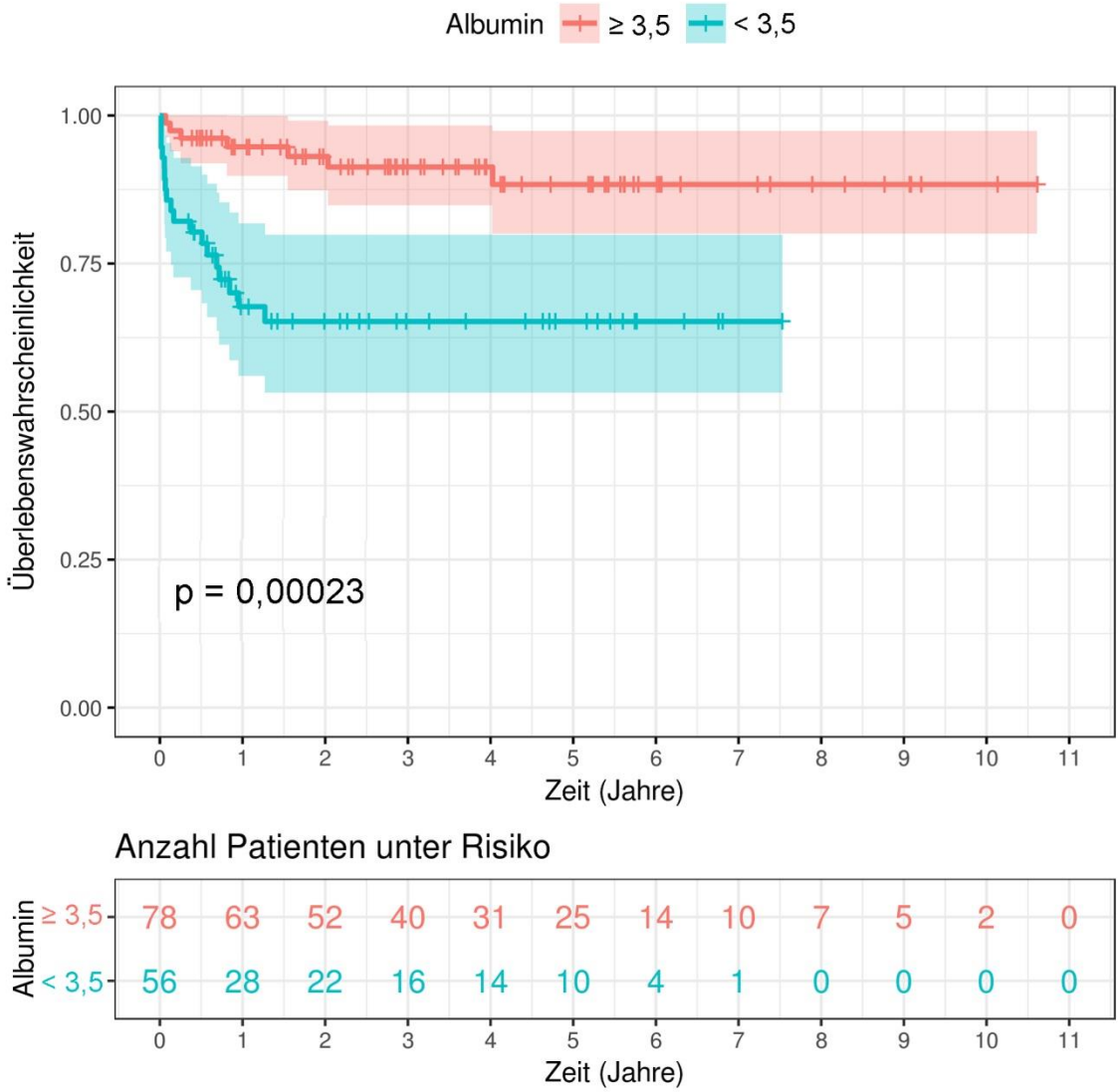

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des OS gruppiert nach Albumin < 3,5 g/dl und Albumin ≥ 3,5 g/dl; In der Tabelle 'Anzahl der Patienten unter Risiko', sind die Anzahlen der zu den jeweiligen Zeitpunkten noch beobachteten Patienten aufgetragen.

4 Diskussion

4.1 Patientencharakteristik

In der Patienten-Subgruppe mit SA < 3,5 g/dl zeigten sich alle etablierten IPI-Risikofaktoren für das DLBCL signifikant häufiger: eine erhöhte LDH ($p < 0,01$), ein Ann-Arbor-Stadium III/IV ($p = 0,03$), > 1 Extranodalbefall ($p < 0,01$) und ein Karnofsky-Index ≤ 60 % ($p < 0,01$) bzw. ein ECOG-Status ≥ 2 ($p < 0,01$). Daraus ergab sich im Chi-Quadrat-Test ein signifikant häufigeres Auftreten der IPI-Hochrisikogruppen ($p < 0,01$), welche eine schlechtere Prognose bedeuten. Auch B-Symptomatik zeigte sich in dieser Subgruppe gegenüber Patienten mit einer SA-Konzentration ≥ 3,5 g/dl signifikant häufiger ($p = 0,02$). Die in einem Abstract veröffentlichten Ergebnisse einer chinesischen Studie (Wei et al. 2017), welche auch den Einfluss eines niedrigen SA (< 3,9 g/dl) auf das Therapieansprechen bei DLBCL-Patienten untersuchte, ergaben ebenfalls ein häufigeres Auftreten von B-Symptomen, erhöhter LDH, und eines höheren IPI bei Patienten mit niederem Serumalbumin. Bezogen auf Karnofsky-Index/ECOG-Status, Anzahl extranodaler Lymphom-Manifestationen und Tumorstadium konnte jedoch im Vergleich mit der Patientengruppe mit normwertigem SA-Spiegel kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse liegt möglicherweise an dem in dieser Studie gewählten höheren *Cut-off*-Wert für SA (< 3,9 g/dl) im Vergleich zu 3,5 g/dl der vorliegenden Arbeit.

Ein Knochenmark-Befall lag bei neun Patienten in der der < 3,5 g/dl SA-Subgruppe und bei sechs Patienten im restlichen Kollektiv vor. Mit einem Wert von $p = 0,17$ ließ sich hier kein signifikanter Unterschied berechnen, was möglicherweise auf das insgesamt seltene Auftreten eines Knochenmark-Befalls von nur insgesamt 11 % des Gesamtkollektivs und die geringen Patientenzahl zurückzuführen ist.

Bereits vor der uni- und multivariaten Analyse liefern diese Ergebnisse einen starken Hinweis darauf, dass ein niedriges Serumalbumin mit einer schlechteren Prognose für die betroffenen Patienten assoziiert ist.

4.2 Therapieansprechen des Patientenkollektivs

Die insgesamt elf Patienten, die bereits unter der Erstlinientherapie verstarben, hatten einen medianen SA-Wert von nur 3,0 g/dl und waren gleichzeitig fast alle in der IPI-Hochrisikogruppe. Auch diese Beobachtung lässt bereits vor der statistischen Analyse vermuten, dass der Serumalbuminwert zum Diagnosezeitpunkt zusätzlich zum IPI eine negative prognostische Aussagekraft besitzt. Passend dazu erhielt ein Großteil dieser Patienten keine Standardtherapie nach dem R-CHOP-Protokoll mehr. Eine aggressive

Therapie in kurativer Absicht war bei den meisten dieser Patienten aufgrund des raschen Progresses nicht durchführbar.

Bezogen auf die therapierten DLBCL-Patienten ließ sich mithilfe der erhobenen Daten ein 5-Jahres Überleben für das PFS und das OS von 64 %, bzw. 79 % berechnen. In Zusammenschau mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien für das 5-Jahres-PFS und -OS von 64,1 % bzw. 69,6 % (Bairey et al. 2016) sowie einem 4-Jahres-PFS und -OS von 58 % bzw. 65 % (Dalia et al. 2014) konnten für das hier untersuchte Patientenkollektiv ein vergleichbar hohes PFS und ein höheres OS berechnen.

Die Auswertung der vorliegenden Überlebenszeitanalysen weist Schwächen auf. Die Hauptursache besteht im retrospektiven Studiendesign, verbunden mit einem unvollständigen Datensatz der Nachbeobachtungen. Für die Berechnung des PFS mussten insgesamt 58 Patienten zensiert werden, für das OS 74 Patienten. Folglich bestand keine Information darüber, wann diese Patienten nach initialem Therapieansprechen möglicherweise ein Rezidiv erlitten oder verstarben. Vor allem bei der Berechnung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens kann davon ausgegangen werden, dass daraus ein falsch hoher Wert resultierte.

Diese Vermutung liegt auch deshalb nahe, weil nicht alle eingeschlossenen Patienten nach dem gleichen Therapieschema behandelt wurden. Daraus hätte ein schlechteres Therapieansprechen im Vergleich zu den Ergebnissen von Bairey *et al.* und Dalia *et al.* resultieren müssen. Insgesamt 21 der 132 therapierten Patienten wurden nicht nach dem aktuellen Standard mit R-CHOP behandelt. Diese Tatsache muss auch insgesamt bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden. Zwar war in der vorliegenden Arbeit auch von Interesse, ob in der Gruppe der Nicht-Standardtherapie-Patienten ebenfalls ein Unterschied bezüglich des Serumalbumins vorliegt. Die Größe dieser Subgruppe war mit 20 Patienten jedoch nicht ausreichend.

4.3 Korrelation des Serumalbuminwertes

4.3.1 Serumalbumin und Alter

Das untersuchte Studienkollektiv mit einem Alter zwischen 65 und 89 Jahren verteilte sich prozentual gleichmäßig auf die gewählten Vergleichsgruppen von 65 bis 69, 70 bis 74, 75 bis 79 und ≥ 80 Jährigen. Es war von Interesse, ob ein steigendes Alter per se mit einem sinkenden Serumalbuminwert verbunden ist. In diesem Fall wäre das SA in seiner prognostischen Aussagekraft für das Therapieansprechen bei älteren Patienten mit DLBCL ungeeignet. Die Ergebnisse zeigten zwischen den vier Vergleichsgruppen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0{,}429$).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit konnten Bairey *et al.* (2016) in ihrer Studie einen positiven Zusammenhang ($p = 0{,}039$) zwischen Serumalbumin und dem Alter von

DLBCL Patienten feststellen. Bei ebenfalls retrospektivem Studiendesign und einer ähnlich großen Studienpopulation von 157 Personen wurden Patienten im Alter von 18 bis 90 Jahren eingeschlossen. Eine mögliche Überlegung für die Diskrepanz dieser Ergebnisse mit den in dieser Arbeit vorliegenden besteht darin, dass die mit dem Alter zunehmenden Komorbiditäten und chronischen Erkrankungen ein abfallendes SA durch metabolische Veränderungen und entzündliche Prozesse bewirken. Der Anteil der deutlich jüngeren DLBCL Studienpatienten von Bairey *et al.* ist verglichen mit dem Anteil der älteren Studienpopulation mit großer Wahrscheinlichkeit durchschnittlich deutlich gesünder. Möglicherweise resultierte aus der großen Alters-Bandbreite des Studienkollektivs ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und SA-Wert. Aus dem Einschlusskriterium des Mindestalters von 65 Jahren resultiert für die vorliegende Arbeit ein deutlich homogeneres und damit vergleichbareres Patientenkollektiv.

Dass Hypoalbuminämie unabhängig vom physiologischen Alterungsprozess ist, konnte anhand einer Metaanalyse verschiedener Studien belegt werden (Cabrerizo et al. 2015): Alter per se führt nicht zu einem verminderten SA-Spiegel.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache ergibt sich für den klinischen Alltag, dass ein niedriger SA-Spiegel bei älteren DLBCL-Patienten keine bloße Alterserscheinung ist und im Zusammenhang mit schwerwiegenden Krankheitsprozessen interpretiert werden muss.

4.3.2 Serumalbumin und BMI

Die Überlegung, dass ein niedriger BMI auch mit einem niedrigeren SA assoziiert sein könnte, wurde durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt. Zwischen den vier nach WHO eingeteilten Gewichtsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des SA-Spiegels ($p = 0{,}3794$). Gleichzeitig muss festgehalten werden, dass es für die BMI-Gruppe < 18,5 kg/m² aufgrund der geringen Patientenzahl im Sinne eines Untergewichtes nach WHO nicht möglich war, eine statistisch signifikante Aussage zu treffen: Nur einer der insgesamt 134 Patienten konnte dieser Gruppe zugeordnet werden.

Wie bereits einleitend erläutert ist der BMI ungeeignet für die Darstellung der Körperzusammensetzung eines Menschen. Er differenziert die fettfreie, proteinreiche Muskelmasse nicht vom Gesamtgewicht eines Menschen. Es kann vermutet werden, dass auch Patienten mit einem BMI < 18,5 kg/m² nicht zwangsläufig einen Proteinmangel im Sinne einer Hypoalbuminämie aufweisen. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten erlauben keine eindeutige Beantwortung der Frage, ob ein als solches definiertes „Untergewicht“ bei DLBCL-Patienten mit einem verminderten SA-Wert assoziiert wäre oder nicht. Die zukünftige Auswertung eines ausreichend großen Studienkollektives ist in diesem Zusammenhang anzustreben.

Bei ansonsten gesunden Menschen ist es weder das Gewicht, noch der Ernährungszustand, bzw. die Körperzusammensetzung, die den SA-Spiegel beeinflussen. Lee et. al (2015) konnten zeigen, dass das SA bei Patienten mit krankheitsabhängiger Malnutrition ohne

Inflammation im Sinne einer Anorexia Nervosa und anderen Essstörungen nicht abfiel. Auch bei Patienten mit krankheitsunabhängiger Malnutrition im Sinne von Hungerstreiks und Inhaftierungen kam es nicht zu einem Abfall des Albuminwertes oder seines Vorläufermoleküls Präalbumin. Bei offensichtlicher Nahrungskarenz sinken weder Albumin noch Präalbumin ab, sondern bleiben im Normbereich. Eine laborchemische Veränderung beider Werte tritt erst bei extremen Hunger- und Mangelernährungszuständen auf. Dies tritt zum Beispiel bei einem BMI < 12 kg/m² oder Hungerperioden von > 6 Wochen auf (Lee et al. 2015). Der SA-Wert sinkt bei ansonsten gesunden Personen erst, wenn eine ganz offensichtliche extreme Unterernährung im Sinne eines nahenden Hungertodes vorliegt (Rigaud et al. 2000).

Wie oben dargestellt rufen starke Hungerzustände, Gewichtsverlust und auch Muskelschwund allein keine abfallende SA-Konzentration hervor. Ein für sich bestehender niedriger BMI < 18,5 kg/m² ist folglich nicht mit einem erniedrigten SA assoziiert.

Daraus ableitend kann vermutet werden, dass eine Hypoalbuminämie umgekehrt in keinem Zusammenhang mit einem niedrigen BMI steht. Die hier eingeschlossenen Patienten mit einem durchschnittlichen BMI von 27,1 kg/m² waren nach WHO-Einteilung in der überwiegenden Mehrzahl norm-, größtenteils sogar übergewichtig. Der durchschnittliche SA-Spiegel entsprach mit 3,5 g/dl gleichzeitig dem gewählten *Cut-off*-Wert der Population von 3,5 g/dl. 42 % der Patienten der vorliegenden Arbeit wiesen laborchemisch eine Hypoalbuminämie mit einem SA-Wert < 3,5 g/dl auf. Gleichzeitig lag der durchschnittliche BMI dieser 56 Patienten bei 26,6 kg/m² und ist nahezu identisch mit dem des Gesamtkollektivs.

In der Konsequenz müssen BMI und Serumalbumin im klinischen Alltag unabhängig voneinander betrachtet werden. Übergewichtige DLBCL-Patienten können ebenso wie normal- oder untergewichtige DLBCL-Patienten von einer Hypoalbuminämie betroffen sein und sind aus diesem Grund ebenfalls mit den daraus resultierenden prognostisch negativen Folgen konfrontiert.

4.4 Aussagekraft hinsichtlich einer Mangelernährung

Bereits einleitend wurden die nach ihrer Ätiologie unterschiedlichen Formen der Malnutrition dargestellt (siehe Kapitel 1.1.1): krankheitsabhängige Malnutrition mit Inflammation, krankheitsabhängige Malnutrition ohne Inflammation sowie Malnutrition ohne, bzw. unabhängig von Krankheit.

Das hier untersuchte Studienkollektiv besteht aus älteren Patienten, bei denen ein aggressives Lymphom diagnostiziert wurde. Es handelt sich dabei um eine Erkrankung mit systemischen Entzündungsprozessen und einem gesteigerten Katabolismus. Das DLBCL kann folglich die Ursache einer krankheitsabhängigen Malnutrition mit Inflammation sein.

Viele dieser älteren Patienten weisen mit großer Wahrscheinlichkeit gleichzeitig noch andere Erkrankungen auf. Demenz, Parkinson und neurologische Störungen nach Schlaganfall sind beispielhafte häufige Erkrankungen des höheren Lebensalters, die eine krankheitsabhängige Malnutrition ohne Inflammation hervorrufen können (Cederholm et al. 2017). Die Patienten haben Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. In der Folge kommt es zu einer mangelhaften Nährstoffaufnahme.
Über die dritte große ätiologische Gruppe der Malnutrition können mittels des vorliegenden Patientenkollektivs nur Vermutungen getroffen werden. Der sozioökonomische Status der Patienten kann zu Altersarmut, mangelnder Pflege oder einem schlechten Zahnstatus geführt haben. Es ist möglich, dass einige Patienten deshalb nicht ausreichend Nahrung oder nur Lebensmittel mit unzureichendem Nährstoffgehalt zu sich nehmen konnten. Retrospektiv waren diesbezügliche Daten nicht in ausreichendem Maße verfügbar, sodass diese möglichen Umstände nicht überprüft werden konnten.

In der vorliegenden Arbeit wurden allein Daten gesammelt und ausgewertet, die sich auf die aggressive Lymphomerkrankung der Patienten bezieht. Es wurden keine Daten bezüglich weiterer Komorbiditäten oder hinsichtlich des sozioökonomischen Status der Patienten erhoben. In der Konsequenz kann die Aussagekraft von SA und BMI der Patienten nur bezogen auf eine mögliche Mangelernährung im Sinne einer krankheitsabhängigen Malnutrition mit Inflammation diskutiert werden. Für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs mit den anderen beiden Formen der Malnutrition wäre eine zukünftige Untersuchung mittels prospektiven Studiendesigns sinnvoll.

4.4.1 Aussagekraft des Serumalbumins

Der enge Zusammenhang zwischen systemisch inflammatorischer Prozesse und Hypoalbuminämie wurde einleitend erläutert (vgl. Kapitel 1.2.3.1).

Während einer Entzündungsreaktion lösen freigesetzte Zytokine nicht nur eine Hypoalbuminämie aus, sie begünstigen auch durch viele weitere Vorgänge eine Mangelernährung (Morley et al. 2006). Dazu zählen u. a. eine verzögerte Magenentleerung und eine Steigerung kataboler Prozesse wie Lipolyse und β-Oxidation. Diese bewirken über die Aktivierung diverser Transkriptionsfaktoren eine Kombination aus reduzierter Muskel-Proteinsynthese und gesteigertem Muskelabbau.

Daraus schlussfolgernd könnte ein verminderter SA-Wert in der Studienpopulation als Indikator für einen verstärkten Entzündungsprozess im Rahmen des DLBCLs angesehen werden. Dieser wiederum verstärkt das Risiko für eine daraus resultierende Malnutrition. Diese Überlegung wird dadurch unterstützt, dass SA einerseits hilfreicher Marker ist, um die Morbidität und Mortalität älterer Patienten > 65 Jahre vorherzusagen. Andererseits steht es jedoch in keinem Zusammenhang mit deren Körperzusammensetzung (Bouillanne et al. 2011). Gleichzeitig muss die Tatsache im Hinterkopf behalten werden, dass auch mögliche,

hier nicht erhobene Begleiterkrankungen ebenfalls zu verstärkten Entzündungsprozessen geführt haben können.

Ein reduziertes Serumalbumin wäre auf diese Weise nicht Folge, sondern Prädiktor für ein erhöhtes Risiko einer inflammatorischen Reaktion im Rahmen des DLBCL. Diese wirkt sich wiederum prognostisch negativ auf das Therapieergebnis der Patienten aus (vgl. Kapitel 1.1.3). Entzündungsparameter wie das CRP wurden für die vorliegende Stichprobe nicht erhoben. Daher kann eine aussagekräftige Kombination der Parameter CRP und Serumalbumin, wie sie im Rahmen des Glasgow-Prognostic-Score (McMillan 2008) vorliegt, für das vorliegende Kollektiv aktuell nur gemutmaßt werden. Eine zukünftige prospektive Studie sollte genutzt werden, um die SA-Konzentration im Zusammenhang mit Zytokin-Konzentrationen zu messen. Darüber hinaus sollte vor Therapiebeginn und im weiteren Verlauf der Fettfreie Masse Index bestimmt werden. Auf diese Weise kann ein möglicher Verlust der proteinreichen Muskelmasse festgestellt werden.

4.4.2 Aussagekraft des BMI

Nach dem ersten unabhängigen ESPEN-Diagnosekriterium für Malnutrition wäre allein einer der 134 DLBCL-Patienten mit einem BMI < 18,5 kg/m² mangelernährt.

Der BMI allein ist ungeeignet, um die Körperzusammensetzung eines Patienten abzubilden. Ein niedriger BMI ist folglich kein zwangsläufiger Indikator für Malnutrition. Patienten mit zunehmendem BMI können gleichzeitig eine Abnahme der fettfreien, proteinreichen Muskelmasse aufweisen. Malnutrition ist vor allem das Produkt aus mangelnder Nährstoffaufnahme und infektiöser oder inflammatorischer Prozesse. Dieser letzte Aspekt wird durch keine der ESPEN Kriterien erfasst. Er hat jedoch einen großen Einfluss auf die Körperzusammensetzung und folglich auf Therapieansprechen und zu wählende Behandlungsstrategien (Soeters et al. 2017).

Für das hier untersuchte Studienkollektiv bleibt unklar, ob der DLBCL-Patient mit einem BMI von 35 kg/m² bei Erstdiagnose möglicherweise verhältnismäßig bereits mehr Muskelmasse verloren hat als derjenige, welcher sich bei Erstdiagnose mit einem BMI von 22 kg/m² vorstellt. Im klinischen Alltag kann die Entscheidung über eine beispielsweise hochkalorische und proteinreiche Ernährung zur Vorbeugung von Malnutrition folglich nicht anhand des BMI gestellt werden.

4.5 Prognostische Faktoren für DLBCL Patienten

4.5.1 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse für das PFS dieses Patientenkollektivs waren ‘Serumalbumin < 3,5‘, ‘Lactatdehydrogenase > 248 U/l‘, ‘Ann-Arbor-Stadium IV‘, ‘Karnofsky-Index ≤ 60‘

bzw. 'ECOG-Status ≥ 2', 'IPI-Score 4 – 5' sowie 'Knochenmark-Befall' signifikante Risikofaktoren.

Für das OS waren im univariaten Modell ebenfalls 'Serumalbumin < 3,5', 'Ann-Arbor-Stadium IV', 'Karnofsky-Index ≤ 60' bzw. 'ECOG-Status ≥ 2', 'IPI-Score 4 – 5' und 'Knochenmark-Befall' signifikant. Der Faktor 'Lactatdehydrogenase > 248 U/I' (p = 0,092) besaß für das Gesamtüberleben keine Signifikanz, dafür jedoch die Altersstufe 3 (≥ 80 Jahre).

Bis auf 'Serumalbumin < 3,5' sind alle diese Faktoren Bestandteil des IPI und bestätigen dahingehend dessen prognostische Aussagekraft bzw. spiegeln mit einem Score von 4 – 5 die Hochrisikogruppe des IPI wider. Der Knochenmark-Befall entspricht einem diffusen Befall durch das DLBCL im Sinne eines Stadium IV nach Ann-Arbor.

Für die IPI-Faktoren '> 1 Extranodalbefall' (p = 0,308) sowie 'Alter > 60 Jahre' konnte mittels der erhobenen Stichprobe kein prognostischer Zusammenhang mit dem PFS oder OS identifiziert werden. Auch der Faktor 'Lactatdehydrogenase > 248 U/I' blieb für das OS nicht signifikant. In einer vergleichbar großen retrospektiven Studie mit 124 DLBCL Patienten (Dalia et al. 2014) war eine erhöhte LDH ebenfalls nur für das PFS (p = 0,008), nicht aber für das OS (p = 0,06) signifikanter Risikofaktor. Die IPI-Parameter '> 1 Extranodalbefall' und 'Alter > 60 Jahre' zeigten auch in dieser Studie keine Signifikanz für das PFS oder das OS, obwohl das Durchschnittsalter der Patienten mit 58 Jahren (20 – 84 Jahre) deutlich unter dem der vorliegenden Arbeit von 74 Jahren lag. In einer weiteren vergleichbaren retrospektiven Studie (Bairey et al. 2016) waren in der univariaten Analyse ebenfalls Alter, Performance-Status, SA und IPI statistisch signifikante Einflussfaktoren des OS. Im Vergleich zum vorliegenden Ergebnis war statt des Tumorstadiums nach Ann-Arbor jedoch auch die LDH (p = 0,012) und der Extranodalbefall (p = 0,045) signifikant.

Die leicht abweichenden Ergebnisse von Bairey *et al.* verglichen mit denen von Dalia *et al.* und denen dieser Arbeit beruhen wahrscheinlich auf der unterschiedlich großen Anzahl an eingeschlossenen Patienten. Die Summe aus 157 Patienten ermöglichte die statistische Bestätigung der IPI-Risikofaktoren LDH und > 1 Extranodalbefall, während der Stichprobenumfang von 134 Patienten dafür nicht ausreichend groß war. Insgesamt wiesen nur 40 DLBCL-Patienten mehr als einen extranodalen Lymphombefall auf.

Bezüglich des Faktors 'Alter > 60 Jahre' konnte mit der vorliegenden Patientengruppe aufgrund mangelnder Vergleichsgruppe keine Aussagekraft berechnet werden. Das untersuchte Patientenkollektiv war bei Diagnosestellung mindestens 65 Jahre alt war. Für das Gesamtüberleben zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv erst ein Alter von mindestens 80 Jahren als prognostisch ungünstig (p = 0,028).

4.5.2 Multivariate Analyse

Im multivariaten Modell wurde die Aussagekraft der in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren 'Serumalbumin < 3,5', LDH > 248 U/I, 'Karnofsky-Index ≤ 60' bzw. 'ECOG-

Status ≥ 2‘ sowie ‘Knochenmark-Befall‘ bezogen auf das PFS überprüft. Die statistische Signifikanz behielten nur ‘Serumalbumin < 3,5‘ (p = 0,016) und ‘Knochenmark-Befall‘ (p < 0,001) bei.

Dass die erhöhte Lactatdehydrogenase in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Risikofaktor für das PFS bestätigt werden konnte (p = 0,597), liegt wahrscheinlich an der Größe des Studienkollektivs. Mit 134 Patienten war das Kollektiv zu klein, um eine Signifikanz zu zeigen.

Ähnliche Überlegungen können zum ‘Karnofsky-Index ≤ 60‘ bzw. ‘ECOG-Status ≥ 2‘ (p = 0,145) angestellt werden. Die durch den Index prozentual dargestellten symptombezogenen Einschränkungen in Aktivität und Selbstständigkeit der Patienten sind darüber hinaus nicht nur Folge maligner Prozesse im Rahmen des DLBCL. Ein verminderter Performance-Status kann unabhängig vom Tumorstadium aus anderen bestehenden Begleiterkrankungen resultieren.

Auch im multivariaten Modell des OS konnten final nur ‘Serumalbumin < 3,5‘ (p = 0,002) und der ‘Knochenmark-Befall‘ (p = < 0,001) als signifikant bestätigt werden. Es muss in diesem Zusammenhang angemerkt werden, dass aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs nicht alle signifikanten Faktoren des OS der univariaten Analyse in das multivariate Modell eingeschlossen werden konnten. Die zwei Faktoren mit dem niedrigsten p-Wert waren ‘Karnofsky-Index ≤ 60‘ bzw. ‘ECOG-Status ≥ 2‘ und ‘Knochenmark-Befall‘. Da uns im Rahmen der Fragestellung vor allem die Rolle des Serumalbuminwertes interessierte, wurden nur ‘Knochenmark-Befall‘ als der Faktor mit dem niedrigsten p-Wert sowie ‘Serumalbumin < 3,5‘ eingeschlossen. Im multivariaten Modell für das OS wurden in der Folge nur diese beiden Faktoren untersucht. Über eine mögliche multivariat fortbestehende Signifikanz der Faktoren ‘Altersstufe 3 (≥ 80) ‘, ‘Ann-Arbor-Stadium IV‘, ‘Karnofsky-Index ≤ 60‘ bzw. ‘ECOG-Status ≥ 2‘ und ‘IPI-Score 4 – 5‘ kann anhand der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage getroffen werden.

Wie bereits unter 4.5.1 erläutert, bedeutet ein Knochenmark-Befall einen diffusen Befall durch das DLBCL. Die Aussichten auf Therapieerfolg sind höher, wenn die Ausbreitungsdiagnostik mittels CT bei Diagnosestellung einen rein lokalen und keinen diffusen Befall durch das DLBCL ergibt. Für unser Kollektiv stellte sich der Parameter Knochenmark-Befall mit jeweils p < 0,001 als hoch signifikant für das PFS und das OS heraus. Die Überlegung, dass ein Knochenmark-Befall gleichzeitig mit dem bereits bestehenden IPI-Faktor ‘> 1 Extranodalbefall‘ einhergeht, traf nur bei sechs der 15 Patienten mit Knochenmark-Befall zu. Neun Patienten hatten einen Knochenmark-Befall ohne zeitgleich einen ausgedehnten nodalen Lymphombefall aufzuweisen. Die Aussagekraft dieses Parameters muss jedoch trotz der hohen Signifikanz kritisch betrachtet werden. Im vorliegenden Kollektiv waren nur 15 Patienten betroffen, sodass über eine allgemein gültige Aussagekraft nur spekuliert werden kann.

Der BMI war bereits in der univariaten Analyse weder prognostisch relevant für das PFS (p = 0,23) noch für das OS (p = 0,754). Er wurde nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen. In einer koreanischen prospektiven Studie (Park et al. 2014) mit insgesamt 262 untersuchten DLBCL-Patienten war der BMI zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der multivariaten Analyse der einzige prognostische Faktor für das OS (p = 0,031, HR = 3,32). Die Vergleichbarkeit der koreanischen Daten mit denen dieser Arbeit ist jedoch stark eingeschränkt. Das koreanische Studienkollektiv bestand zu 2/3 aus < 60 Jährigen und der BMI behielt bei Patienten > 60 Jahre in der multivariaten Analyse seine prognostische Aussagekraft nicht (p = 0,259, HR = 2,49).

Auch ohne eine Korrelation zu Serumalbumin und Aussagekraft hinsichtlich einer Malnutrition ist der BMI laut den vorhandenen Ergebnissen nicht geeignet, um eine Aussage über Therapieansprechen oder Gesamtüberleben bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren mit DLBCL treffen zu können.

4.5.3 Serumalbumin < 3,5 g/dl als prognostischer Faktor

Warum ein Serumalbumin < 3,5 g/dl mit einem signifikant schlechteren PFS und OS der DLBCL Patienten verbunden ist, lässt sich durch zwei mögliche Mechanismen erklären.

Der erste Mechanismus beschreibt den Zusammenhang zwischen systemischen Entzündungsprozessen und einer Hypoalbuminämie. Krebserkrankungen wie das aggressive DLBCL stellen für den menschlichen Körper eine massive physiologische Stresssituation dar. Innerhalb eines Tumorknotens kommt es zu Hypoxie, Nekroseherden und Gewebszerstörung, woraufhin der Körper unspezifisch mit einer Inflammation reagiert (McMillan 2009). Reaktiv wird die hepatozelluläre Produktion an proinflammatorischen, immunmodulatorischen Zytokinen wie IL (Interleukin)-1, IL-6 und TNFα hochgefahren, welche mit einer zeitlichen Latenz ein Absinken der SA-Konzentration im Blut bewirken (Kowalski-Saunders et al. 1992). Die laborchemisch messbare Hypoalbuminämie in Tumorpatienten wird jedoch nicht durch eine reduzierte Syntheserate hervorgerufen (Fearon et al. 1998). Dementsprechend liegt die Ursache für eine sinkende Albuminkonzentration in einem erhöhten Verlust in den extrakapillären Raum und/oder in einem gesteigerten Verbrauch. Kachektische Krebspatienten weisen eine Verdopplung der transkapillären Verlustrate des Serumalbumins in den extrakapillären Raum auf (Fleck et al. 1985).

Der zweite Mechanismus beruht auf einer Anreicherung von Serumalbumin in Tumorgewebe und einer daraus folgenden, absinkenden Serumkonzentration. 1954 konnte am Tiermodell nachgewiesen werden, dass Tumorgewebe in der Lage ist, Plasmaproteine anzureichern und möglicherweise deren Stoffwechselprodukte für die eigene Proliferation zu verwenden (Babson und Winnick 1954). Es sind vor allem Makromoleküle wie das 66kDa große Albumin, die sich im Tumorgewebe ansammeln und dort über längere Zeit eine erhöhte Konzentration aufweisen. Eine erhöhte Gefäßpermeabilität seitens des Tumors für große Moleküle sowie eine fehlende Möglichkeit des Abtransportes über kleine Blutgefäße

und lymphatisches Gewebe im Vergleich zu normalem Gewebe werden als Ursache vermutet (Matsumura und Maeda 1986).

Dass dieser Mechanismus ganz allgemein für Tumore vermutet werden kann, beruht auf der Vielzahl diverser Krebserkrankungen, für die ein verringertes SA bereits als negativer prognostischer Faktor identifiziert werden konnte: So war ein prätherapeutisches SA prognostisch für das Plattenepithel-Karzinom des Kopf-/Halsbereiches (Lim et al. 2017), den Morbus Hodgkin (Gobbi et al. 1985), das Nicht-kleinzellige-Lungenzell-Karzinom (Fiala et al. 2016; Ikeda et al. 2017), das Endometrium-Karzinom (Seebacher et al. 2013) sowie gastrointestinale Tumoren (Gupta und Lis 2010). Im Zusammenhang mit Globulin wurde Albumin außerdem in Form der Albumin-Globulin-Ratio (AGR) eine prognostische Aussagekraft bezogen auf das präoperativ chemotherapeutisch behandelte Rektum-Karzinom (Toiyama et al. 2018) und das DLBCL (Kim et al. 2018) zugeschrieben.

Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zeigen, dass ein SA < 3,5 g/dl für ältere Patienten mit DLBCL prognostisch relevant für das PFS und das OS ist. Damit konnten bisherige Ergebnisse aus der Literatur bestätigt werden: In einer retrospektiven Studie mit 124 DLBCL-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 58 (20-84) Jahren war ein SA-*Cut-off*-Wert von 3,7 g/dl ebenfalls signifikant für OS und PFS (Dalia et al. 2014), ebenso in einer bisher nur als Abstract veröffentlichten chinesischen Studie mit einem SA-*Cut-off*-Wert von 3,9 g/dl (Wei et al. 2017). Von mehreren untersuchten Blutwerten war in einer retrospektiven Studie mit 157 DLBCL-Patienten allein SA prognostisch signifikant für das Gesamtüberleben (Bairey et al. 2016). In einer weiteren retrospektiven Studie mit 391 DLBCL-Patienten (Ochi et al. 2017) war SA zusammen mit einer Thrombozytenzahl prognostischer Risikofaktor für das OS: ein SA-Wert < 3,5 g/dl und eine Thrombozytenzahl < 100.000/µl ermöglichten eine weitere Differenzierung von Hochrisiko-DLBCL-Patienten mit schlechtem OS, die weder über den IPI, noch über den NCCN-IPI erfasst werden konnten. Eine Thrombozytopenie kann auch als Ausdruck eines Knochenmark-Befalls interpretiert werden und entspricht in diesem Zusammenhang unseren Ergebnissen.

Auch eine prospektive Studie konnte SA als prognostischen Faktor ermitteln (Peyrade et al. 2011): Bei der Analyse von 150 ≥ 80 Jährigen DLBCL-Patienten war ein SA-Wert < 3,5 g/dl in der multivariaten Analyse der einzige unabhängige Risikofaktor für das OS der Patienten.

Eine sich insgesamt daraus ableitende entscheidende Frage für den klinischen Alltag lautet: Ist Serumalbumin als bloßer Surrogatmarker für systemische Inflammationsprozesse anzusehen? Oder ist es der durch Entzündung hervorgerufene Mangel an Serumalbumin selbst, der ein schlechteres Therapieansprechen und damit auch eine erhöhte Mortalitätsrate bei betroffenen Patienten hervorruft? Unter Annahme letzteren Aspektes – könnte beispielsweise durch eine intravenöse Albumin-Gabe der SA-Spiegel erhöht und dadurch die Mortalitätsrate der Patienten gesenkt werden? Serumalbumin übernimmt schließlich zahlreiche notwendige physiologische Funktionen in unserem Körper, darunter entzündungshemmende Mechanismen (vgl. Kapitel 1.2.2).

Zur Beantwortung dieser Frage können Ergebnisse aus der Literatur herangezogen werden. Bei hypoalbuminämen, hospitalisierten, parenteral ernährten Patienten zeigte sich in einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie (Rubin et al. 1997) unter intravenöser Gabe von Albumin zwar ein Anstieg der Konzentration im Serum. Gleichzeitig führte diese Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe weder zu einer verkürzten Dauer des Krankenhausaufenthaltes, noch zu einer verringerten Morbidität oder Mortalität. Im Gegenteil – innerhalb der ersten 30 Tage des Beobachtungszeitraums verstarben mehr Patienten mit Albumin-Substitution und hatten auch häufiger eine Bakteriämie oder Pneumonie im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im Rahmen der Therapie kritisch kranker Intensivpatienten zeigte eine groß angelegte randomisierte prospektive Studie (SAFE Study Investigators 2004) mit 6997 Patienten ebenfalls keinen Unterschied in der Mortalität zwischen der Versuchsgruppe, welcher über 28 Tage eine 4 %-Albumin-Lösung infundiert wurde und der Kontrollgruppe, die Natriumchlorid-Lösung erhielt. Auch im Rahmen chirurgischer Eingriffe hat eine Albumin-Substitution keinen Vorteil. Im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie aus dem Bereich der Viszeralchirurgie (Yuan et al. 2008) bewirkte die perioperative intravenöse Gabe von Albumin im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Natriumchlorid-Infusionen erhielt, keinen Unterschied. Sowohl die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, als auch das Auftreten postoperativer Komplikationen und die Höhe des SA unterschieden sich nicht. Sieben Tage postoperativ war die SA-Konzentration der mit Albumin substituierten Patienten sogar signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe.

Lediglich auf die mittels SOFA-Score gemessene Organfunktion kritisch kranker Intensivpatienten scheint die intravenöse Gabe von Albumin einen positiven Effekt zu haben (Dubois et al. 2006). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes unterschied sich zwischen den Vergleichsgruppen jedoch nicht und bezogen auf die Mortalitätsrate konnte keine Aussage getroffen werden.

Aus der Zusammenschau der Literaturergebnisse resultiert die Annahme, dass die negative prognostische Aussagekraft des verminderten SA primär darauf beruht, dass Serumalbumin ein Surrogatmarker für systemische inflammatorische Prozesse ist. Zu dieser Schlussfolgerung gelangten ebenfalls mehrere Übersichtsarbeiten (Koretz 1995; Don und Kaysen 2004; Kim et al. 2017).

Koretz führt in seiner Arbeit folgende Analogie an: *„[…] patients with severe rheumatoid arhtitis often develop an anemia („anemia of chronic diesease") but no rheumatologist treats the arthritis with blood transfusions."* (Koretz 1995, S. 169).

Dieser Vergleich zieht eine thematische Parallele: Eine Albumin-Substitution bei hypoalbuminämen Patienten mit schlechtem Outcome scheint nicht zielführend zu sein. Zwischen verringertem Serumalbumin und Outcome der Patienten besteht keine direkte Kausalität, sodass eine Albumin-Substitution offenbar kein verbessertes Therapieergebnis bewirkt.

5 Zusammenfassung

Von den insgesamt 802 Patienten, die zwischen 2000 und 2017 an der Universitätsmedizin Göttingen wegen eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms therapiert wurden, konnten 134 Patienten in die finale Auswertung eingeschlossen werden. Nach retrospektiver Datenanalyse der 134 Patienten mit Erstdiagnose eines DLBCL ergaben sich bereits in der deskriptiven Statistik Hinweise auf einen negativen Einfluss durch eine verminderte Serumalbumin-Konzentration. Die uni- und multivariate Analyse konnten Serumalbumin mit einem *Cut-off*-Wert von < 3,5 g/dl als unabhängigen negativen Prognosefaktor sowohl für das Progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben bei älteren DLBCL-Patienten mit ≥ 65 Jahren bestätigen.

Die primäre Überlegung der Arbeit, es könne einen Zusammenhang zwischen Malnutrition und den Parametern Serumalbumin und *Body Mass Index* geben, muss anhand der vorliegenden Ergebnisse verworfen werden. Bezüglich des BMI konnte mittels der erhobenen Daten keine Aussage getroffen werden. Im Gesamtkollektiv hatten 42 % der Patienten mit einem SA < 3,5 g/dl eine Hypoalbuminämie. Gleichzeitig war von diesen nur ein einziger Patient mit einem BMI < 18,5 kg/m² untergewichtig. Bei älteren Lymphompatienten korreliert die Höhe des SA folglich nicht mit der des BMI.

Das SA kann nach ausführlicher Literaturrecherche nicht als Parameter für Malnutrition angesehen werden. SA ist im Rahmen von Tumorerkrankungen ein Surrogatmarker für das Ausmaß systemisch inflammatorischer Prozesse. Eine Albumin-Substitution bewirkt daher kein verbessertes Therapieergebnis oder eine verringerte Mortalitätsrate.

Das DLBCL als Hauptvertreter der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome kann nach Standardtherapie mit dem R-CHOP-Protokoll aktuell zu 60-70 % geheilt werden. Der Internationale Prognostische Index ist aktuell der noch am besten validierte Risiko-Score für das DLBCL. Im Hinblick auf die sich weiter entwickelnde molekulare Subklassifizierung des DLBCL wird es zukünftig individuellere Therapiestrategien mit dem Ziel geben, die Heilungsraten zu erhöhen.

Gensequenzanalysen sind nach wie vor mit einem hohen finanziellen Aufwand verbunden und die Einteilung in *Activated-B-Cell/Germinal-Center-B-Cell*-Subtypen ist bis dato zu ungenau und führt noch nicht zu einer besseren Risikostratifizierung. Die neu entdeckten molekularen Subgruppen versprechen dahingehend eine bessere Aussagekraft. Allerdings kann in naher Zukunft noch nicht mit einer breiten Anwendung im klinischen Alltag gerechnet werden. Das Serumalbumin hat den großen Vorteil, dass es routinemäßig und kostengünstig im Rahmen des Aufnahmelabors eines jeden Patienten bestimmt werden kann. Prätherapeutisch niedriges Serumalbumin < 3,5 g/dl spiegelt mit großer Wahrscheinlichkeit das Ausmaß der aggressiven Lymphomerkrankung wider und damit gleichzeitig auch die durch das DLBCL hervorgerufenen metabolischen Veränderungen und die Intensität inflammatorischer Prozesse.

Die vorliegende Arbeit weist Einschränkungen auf: So ist einerseits das retrospektive Studiendesign zu nennen, welches keine einheitliche und standardisierte Datenerfassung ermöglichte sowie das kleine Studienkollektiv von nur 134 Patienten. Darüber hinaus erhielten die eingeschlossenen Patienten keine einheitliche Therapie nach dem R-CHOP-Schema. Das Therapieergebnis fiel dadurch möglicherweise im Durchschnitt schlechter aus.

Größere prospektive Studien mit einheitlicher Therapie sind notwendig, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen. Es wäre in diesem Zusammenhang sinnvoll, zeitgleich verschiedene Entzündungsparameter und den Fett-Freie-Masse-Index der Patienten zu bestimmen. Der vermutete Zusammenhang zwischen Hypoalbuminämie und systemischer Inflammation im Rahmen von Tumorerkrankungen kann dadurch weiter gefestigt werden und ein umfassenderes Verständnis für den möglichen Einsatz antiinflammatorischer, kausaler Therapien von Mangelernährungszuständen ermöglichen.

Die vorliegenden Ergebnisse können in diesem Zusammenhang dazu beitragen, Patienten bereits bei Diagnosestellung hinsichtlich ihres individuellen Risikoprofils weiter zu differenzieren und ein besonderes Augenmerk auf diejenigen Patienten zu lenken, die einen Serum-Albuminwert von < 3,5 g/dl aufweisen.

6 Anhang

a) Fragebogen des MNA als anschauliches Beispiel für Malnutritions-Screening-Verfahren:

Nestlé NutritionInstitute

Mini Nutritional Assessment
MNA®- Long Form (MNA®-LF)

Name: Vorname:

Geschlecht: Alter (Jahre): Gewicht (kg): Größe (m): Datum:

Füllen Sie den Bogen aus, indem Sie die zutreffenden Zahlen in die Kästchen eintragen. Addieren Sie die Zahlen des Screenings. Ist der Wert ≤ 11, fahren Sie mit dem Assessment fort, um den Mangelernährungs-Index zu erhalten.

Screening

A Hat der Patient während der letzten 3 Monate wegen Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Schwierigkeiten beim Kauen oder Schlucken weniger gegessen?
0 = starke Abnahme der Nahrungsaufnahme
1 = leichte Abnahme der Nahrungsaufnahme
2 = keine Abnahme der Nahrungsaufnahme ☐

B Gewichtsverlust in den letzen 3 Monaten
0 = Gewichtsverlust > 3 kg
1 = nicht bekannt
2 = Gewichtsverlust zwischen 1 und 3 kg
3 = kein Gewichtsverlust ☐

C Mobilität
0 = bettlägerig oder in einem Stuhl mobilisiert
1 = in der Lage, sich in der Wohnung zu bewegen
2 = verlässt die Wohnung ☐

D Akute Krankheit oder psychischer Stress während der letzten 3 Monate?
0 = ja 2 = nein ☐

E Neuropsychologische Probleme
0 = schwere Demenz oder Depression
1 = leichte Demenz
2 = keine psychologischen Probleme ☐

F Body Mass Index (BMI): Körpergewicht (kg) / Körpergröße^2 (m^2)
0 = BMI < 19
1 = 19 ≤ BMI < 21
2 = 21 ≤ BMI < 23
3 = BMI ≥ 23 ☐

Ergebnis des Screenings (max. 14 Punkte) ☐☐

12-14 Punkte:	Normaler Ernährungszustand
8-11 Punkte:	Risiko für Mangelernährung
0-7 Punkte:	Mangelernährung

Für ein tiefergehendes Assessment fahren Sie bitte mit den Fragen G-R fort

Assessment

G Lebt der Patient eigenständig zu Hause?
1 = ja 0 = nein ☐

H Nimmt der Patient mehr als 3 verschreibungspflichtige Medikamente pro Tag?
0 = ja 1 = nein ☐

I Hat der Patient Druck- oder Hautgeschwüre?
0 = ja 1 = nein ☐

J Wie viele Hauptmahlzeiten isst der Patient pro Tag?
0 = 1 Mahlzeit
1 = 2 Mahlzeiten
2 = 3 Mahlzeiten ☐

K Eiweißzufuhr: Isst der Patient
- mindestens einmal pro Tag Milchprodukte (Milch, Käse, Joghurt)? ja ☐ nein ☐
- mindestens zweimal pro Woche Hülsenfrüchte oder Eier? ja ☐ nein ☐
- täglich Fleisch, Fisch oder Geflügel? ja ☐ nein ☐

0,0 = wenn 0 oder 1 mal «ja»
0,5 = wenn 2 mal «ja»
1,0 = wenn 3 mal «ja» ☐,☐

L Isst der Patient mindestens zweimal pro Tag Obst oder Gemüse?
0 = nein 1 = ja ☐

M Wie viel trinkt der Patient pro Tag? (Wasser, Saft, Kaffee, Tee, Milch ...)
0,0 = weniger als 3 Gläser / Tassen
0,5 = 3 bis 5 Gläser / Tassen
1,0 = mehr als 5 Gläser / Tassen ☐,☐

N Essensaufnahme mit / ohne Hilfe
0 = braucht Hilfe beim Essen
1 = isst ohne Hilfe, aber mit Schwierigkeiten
2 = isst ohne Hilfe, keine Schwierigkeiten ☐

O Wie schätzt der Patient seinen Ernährungszustand ein?
0 = mangelernährt
1 = ist sich unsicher
2 = gut ernährt ☐

P Im Vergleich mit gleichaltrigen Personen schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand folgendermaßen ein:
0,0 = schlechter
0,5 = weiß es nicht
1,0 = gleich gut
2,0 = besser ☐,☐

Q Oberarmumfang (OAU in cm)
0,0 = OAU < 21
0,5 = 21 ≤ OAU ≤ 22
1,0 = OAU > 22 ☐,☐

R Wadenumfang (WU in cm)
0 = WU < 31
1 = WU ≥ 31 ☐

Assessment (max. 16 Punkte) ☐☐,☐
Screening ☐☐,☐
Gesamtauswertung (max. 30 Punkte) ☐☐,☐

Auswertung des Mangelernährungs-Index

24-30 Punkte	☐	Normaler Ernährungszustand
17-23,5 Punkte	☐	Risiko für Mangelernährung
Weniger als 17 Punkte	☐	Mangelernährung

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of MNA® - Its History and Challenges.* J Nut Health Aging 2006; 10: 456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: *Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF).* J. Geront 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) *Review of the Literature – What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.
® Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
Mehr Informationen unter: www.mna-elderly.com

7 Literaturverzeichnis

Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, Muzikansky A, Hochberg EP (2010): Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. Cancer 116, 4283–4290

Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I (2017): Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients. Am J Med 130, 1465.e11-1465.e19

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X et al. (2000): Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 403, 503–511

Babson AL, Winnick T (1954): Protein transfer in tumor-bearing rats. Cancer Res 14, 606–611

Bairey O, Shacham-Abulafia A, Shpilberg O, Gurion R (2016): Serum albumin level at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: an important simple prognostic factor. Hematol Oncol 34, 184–192

Barchel D, Almoznino-Sarafian D, Shteinshnaider M, Tzur I, Cohen N, Gorelik O (2013): Clinical characteristics and prognostic significance of serum albumin changes in an internal medicine ward. Eur J Intern Med 24, 772–778

Barker LA, Gout BS, Crowe TC (2011): Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. Int J Environ Res Public Health 8, 514–527

Barnes B, Bertz J, Buttmann-Schweiger N, Fiebig J, Jordan SBericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert-Koch-Institut, Berlin 2016

Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, Jevenn A, Hanouneh I (2016): Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. Gastroenterol Rep (Oxf) 4, 272–280

Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, Schmitz N (2007): Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma - a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Ann Oncol 18, 149–157

Boldt J (2010): Use of albumin: an update. Br J Anaesth 104, 276–284

Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C (2005): Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. Am J Clin Nutr 82, 777–783

Bozzetti F, Di Cosmo L, Lo Vullo S, Amerio ML, Biffi R, Caccialanza R, Capuano G, Correja I, Cozzaglio L, Di Leo A et al. (2012): The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. Support Care Cancer 20, 1919–1928

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018): Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 68, 394–424

Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M (1990): Tumor necrosis factor-a inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. J Clin Invest 85, 248–255

Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, Landmann E, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M, Reiter A (2011): Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. Leukemia 25, 153–160

Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malafarina V (2015): Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. Maturitas 81, 17–27

Campagna F, Fioretti F, Burattin M, Romeo S, Sentinelli F, Bifolco M, Sirinian MI, Del Ben M, Angelico F, Arca M (2005): Congenital analbuminemia attributable to compound heterozygosity for novel mutations in the albumin gene. Clin Chem 51, 1256–1258

Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM et al. (2015): Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN consensus statement. Clin Nutr ESPEN 34, 335–340

Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M et al. (2017): ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr ESPEN 36, 49–64

Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, Lawrence MS, Roemer MGM, Li AJ, Ziepert M et al. (2018): Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med 24, 679–690

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA (2014): Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 32, 3059–3067

Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P et al. (2002): CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-Cell lymphoma. N Engl J Med 346, 235–242

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C et al. (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

Corti M-C, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD (1994): Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. JAMA 272, 1036–1042

Dalia S, Chavez J, Little B, Bello C, Fisher K, Lee JH, Chervenick P, Sokol L, Sotomayor E, Shah B (2014): Serum albumin retains independent prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma in the post-rituximab era. Ann Hematol 93, 1305–1312

Dati F, Schumann G, Thomas L, Aguzzi F, Baudner S, Bienvenu J, Blaabjerg O, Johnson AM, Milford-Ward A, Ritchie RE et al. (1996): Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum

based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). Eur J Clin Chem Clin Biochem 34, 517–520

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (2016): Empfohlene Screening-Instrumente für Mangelernährung. DGEM https://www.dgem.de/screening, abgerufen am 26.02.2019

Don BR, Kaysen G (2004): Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. Semin Dial 17, 432–437

Dreyling M, Neubauer A, Kaiser U, Wilhelm C, Trümper L, Ott G, Möller P: Maligne Lymphome. In: Hiddemann W, Bartram CR (Hrsg.): Die Onkologie. 2. Auflage; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2010, 1527–1574

Dubois M-J, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimioulle S, Appoloni O, Creteur J, Vincent J-L (2006): Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study*: Crit Care Med 34, 2536–2540

Elia M (2017): Defining, recognizing, and reporting malnutrition. Int J Low Extrem Wounds 16, 230–237

Fearon KCH, Falconer JS, Slater C, McMillan DC, Ross JA, Preston T (1998): Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response: Ann Surg 227, 249–254

Ferlay J, Ervik M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018): Global Cancer Observatory: Cancer Today. Global Cancer Observatory: Cancer Today Lyon, France: International Agency for Research on Cancer https://gco.iarc.fr/today, abgerufen am 28.03.2020

Fiala O, Pesek M, Finek J, Racek J, Minarik M, Benesova L, Bortlicek Z, Sorejs O, Kucera R, Topolcan O (2016): Serum albumin is a strong predictor of survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with erlotinib. Neoplasma 63, 471–476

Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Miller TP (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

Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IMca, Calman KC (1985): Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury. Lancet 325, 781–784

Gatta A, Verardo A, Bolognesi M (2012): Hypoalbuminemia. Intern Emerg Med 7, 193–199

Gobbi PG, Gendarini A, Crema A, Cavalli C, Attardo-Parrinello G, Federico M, Prisco U di, Ascari E (1985): Serum albumin in Hodgkin's disease. Cancer 55, 389–393

Gupta D, Lis CG (2010): Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. Nutr J 9, 69

Held G, Murawski N, Pfreundschuh M (2011): Therapiestrategien beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom. Onkologe (Berl) 17, 789–798

Hohloch K, Zettl F, Trümper L (2015): Aggressive B-Zell-Lymphome bei älteren Patienten: Kurative oder palliative Behandlungsstrategie? Onkologe (Berl) 21, 496–507

Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S, Morita M, Sone N, Niwa T, Nishiyama A, Yokoyama T, Sekine A, Ogura T, Ishida T (2017): Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. BMC Cancer 17, 797

Isabel T. D. Correia M (2003): The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin Nutr 22, 235–239

Jeevanandam M, Lowry StephenF, Horowitz GlennD, Brennan MurrayF (1984): Cancer cachexia and protein metabolism. Lancet 323, 1423–1426

Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, Hishima T, Omuro Y (2018): Geriatric nutritional risk index as a prognostic factor in patients with diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 97, 999–1007

Kim S, McClave SA, Martindale RG, Miller KR, Hurt RT (2017): Hypoalbuminemia and clinical outcomes: What is the mechanism behind the relationship? Am Surg 83, 1220–1227

Kim S-H, Go S-I, Seo J, Kang MH, Park SW, Kim H-G, Lee G-W (2018): Prognostic impact of pretreatment albumin to globulin ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Leuk Res 71, 100–105

Klapper W, Fend F, Feller A, Hansmann ML, Möller P, Stein H, Rosenwald A, Ott G (2017): Aggressive B-Zell-Lymphome: Empfehlungen des Deutschen Panels der Referenzpathologen im Kompetenznetz Maligne Lymphome e. V. zum diagnostischen Vorgehen nach der aktuellen WHO-Klassifikation, Update. Pathologe 40, 152–156

Koretz RL (1995): Intravenous albumin and nutrition support: going for the quick fix. JPEN J Parenter Enteral Nutr 19, 166–171

Kowalski-Saunders PWJ, Winwood PJ, Arthur MJP, Wright R (1992): Reversible inhibition of albumin production by rat hepatocytes maintained on a laminin-rich gel (Engelbreth-Holm-Swarm) in response to secretory products of Kupffer cells and cytokines. Hepatology 16, 733–741

Lee JL, Oh ES, Lee RW, Finucane TE (2015): Serum albumin and prealbumin in calorically restricted, nondiseased individuals: A systematic review. Am J Med 128, 1023.e1-1023.e22

Lim WS, Roh J-L, Kim S-B, Choi S-H, Nam SY, Kim SY (2017): Pretreatment albumin level predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma: Hypoalbuminemia and HNSCC Survival. Laryngoscope 127, E437–E442

Matsumura Y, Maeda H (1986): A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. Cancer Res 46, 6387–6392

McMillan DC (2008): An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer: Nutrition Society and BAPEN Medical Symposium on 'Nutrition support in cancer therapy'. Proc Nutr Soc 67, 257–262

McMillan DC (2009): Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer: Curr Opin Clin Nutr Metab Care 12, 223–226

Melchardt T, Troppan K, Weiss L, Hufnagl C, Neureiter D, Tränkenschuh W, Hopfinger G, Magnes T, Deutsch A, Neumeister P et al. (2015): A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and β_2-microglobulin. Br J Haematol 168, 239–245

Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, Lapôtre-Ledoux B, Iwaz J, Tretarre B, Maynadié M (2013): Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. Int J Cancer 132, 2378–2387

Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG (2006): Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. Am J Clin Nutr 83, 735–743

Ochi Y, Kazuma Y, Hiramoto N, Ono Y, Yoshioka S, Yonetani N, Matsushita A, Imai Y, Hashimoto H, Ishikawa T (2017): Utility of a simple prognostic stratification based on platelet counts and serum albumin levels in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 96, 1–8

Ott G, Ziepert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd H-W, Thorns C, Feller AC, Lenze D, Hummel M et al. (2010): Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. Blood 116, 4916–4925

Park S, Han B, Cho JW, Woo S, Kim S, Kim SJ, Kim WS (2014): Effect of nutritional status on survival outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. Nutr Cancer 66, 225–233

Park SI, Grover NS, Olajide O, Asch AS, Wall JG, Richards KL, Sobol AL, Deal AM, Ivanova A, Foster MC et al. (2016): A phase II trial of bendamustine in combination with rituximab in older patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 175, 281–289

Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile J-F, Castaigne S, Coiffier B, Haioun C, Bologna S, Fitoussi O et al. (2011): Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 12, 460–468

Pfreundschuh M (2017): Age and sex in Non-Hodgkin lymphoma therapy: It's not all created equal, or is it? Am Soc Clin Oncol Educ Book 37, 505–511

Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani P-L et al. (2006): CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 7, 379–391

Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, Belch A, Walewski J, Zinzani P-L, Mingrone W et al. (2008): Prognostic significance of maximum tumour (bulk)

diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. Lancet Oncol 9, 435–444

Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, Ziepert M, Loeffler M, Hänel M, Dierlamm J, Keller U, Dreyling M, Truemper L et al. (2017): Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. Br J Haematol 179, 410–420

Pierik VD, Meskers CGM, Van Ancum JM, Numans ST, Verlaan S, Scheerman K, Kruizinga RC, Maier AB (2017): High risk of malnutrition is associated with low muscle mass in older hospitalized patients - a prospective cohort study. BMC Geriatr 17, 118

Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T, Güldenzoph H, Hahn K et al. (2006): The German hospital malnutrition study. Clin Nutr 25, 563–572

R. Core Team (2018): R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing (Vol. https://www. R-project. org/)

Rigaud D, Hassid J, Meulemans A, Poupard AT, Boulier A (2000): A paradoxical increase in resting energy expenditure in malnourished patients near death: the king penguin syndrome. Am J Clin Nutr 72, 355–360

Rondel ALMA, Langius JAE, de van der Schueren MAE, Kruizenga HM (2018): The new ESPEN diagnostic criteria for malnutrition predict overall survival in hospitalised patients. Clin Nutr 37, 163–168

Rubin H, Carlson S, DeMeo M, Ganger D, Craig RM (1997): Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. Crit Care Med 25, 249–252

SAFE Study Investigators (2004): A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 350, 2247–2256

Saka B, Kaya O, Ozturk GB, Erten N, Karan MA (2010): Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. Clin Nutr 29, 745–748

Seebacher V, Grimm C, Reinthaller A, Heinze G, Tempfer C, Hefler L, Polterauer S (2013): The value of serum albumin as a novel independent marker for prognosis in patients with endometrial cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 171, 101–106

Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, Connors JM, Gascoyne RD (2011): Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol 29, 1452–1457

Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR (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

Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, van Reijswoud I, Hop W, Lowenberg B (1995): Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the

treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. J Clin Oncol 13, 2530–2539

Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krähenbühl L, Meier R, Liberda M (2008): EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. Clin Nutr 27, 340–349

Storti S, Spina M, Pesce EA, Salvi F, Merli M, Ruffini A, Cabras G, Chiappella A, Angelucci E, Fabbri A et al. (2018): Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the *Fondazione Italiana Linfomi*. Haematologica 103, 1345–1350

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES (2016): The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127, 2375–2390

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M (2015): Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26, v116–v125

Toiyama Y, Oki S, Okugawa Y, Ide S, Yasuda H, Fujikawa H, Yoshiyama S, Hiro J, Ohi M, Inoue Y et al. (2018): Clinical impact of preoperative albumin-globulin ratio in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. Oncology 95, 270–280

Trümper L, Dreyling M, Buske C, Schmidberger H: B- und T-Zell-Lymphome (NHL). In: Honecker F, Claßen J, Preiß J, Dornoff W (Hrsg.): Taschenbuch Onkologie 2018/19 - Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie. 19. Auflage; W. Zuckschwerdt Verlag, München 2018, 12–25

Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, Albarede J-L (1999): The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition 15, 116–122

Wei X, Wei Y, Huang W, Song J, Wei Q, Feng R (2017): Low serum albumin predicts inferior outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 130, 5237–5237

Yuan X-Y, Zhang C-H, He Y-L, Yuan Y-X, Cai S-R, Luo N-X, Zhan W-H, Cui J (2008): Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery?: a prospective randomized controlled trial. Am J Surg 196, 751–755

Zettl F, Braulke F, Ziepert M, Viardot A, Kahl C, Prange-Krex G, Korfel A, Dreyling MH, Illmer T, Birkmann J et al. (2019): Rituximab and bendamustine for first-line treatment of frail orelderly patients with aggressive B-cell lymphoma: Final results of the prospective phase-II brenda trial of GLA (German Lymphoma Alliance). Blood 134, 4073–4073

Zhang Z, Pereira S, Luo M, Matheson E (2017): Evaluation of blood biomarkers associated with risk of malnutrition in older adults: A systematic review and meta-analysis. Nutrients 9, 829

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA et al. (2014): An enhanced International Prognostic

Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 123, 837–842

Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M (2010): Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20 + B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 28, 2373–2380

Danksagung

Ganz herzlich danken möchte ich **Herrn Prof. Dr. med. Lorenz Trümper** für die Möglichkeit, in seiner Abteilung für Hämatologie und Medizinische Onkologie promovieren zu können.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter **Frau PD Dr. med. Karin Hohloch** für ihre hilfreiche und kompetente Unterstützung, ihre konstruktive Kritik, ihr Korrekturlesen und ihre herzlichen Ermutigungen aus der Schweizer Ferne.

Ebenso herzlich danken möchte ich **Frau PD Dr. med. Friederike Braulke** in Ihrer Rolle als meiner inoffiziellen Betreuerin, die sich vor Ort um die Klärung zahlreicher Formalien kümmerte und mir mit konstruktiver Kritik vor und während der Auswertung und des Schreibprozesses hilfreich zur Seite stand.

Danken möchte ich darüber hinaus **Herrn M. Sc. Christoph Anten** aus dem Institut für Medizinsiche Statistik für die Auswertung und statistische Analyse meiner Daten.

Ich danke außerdem ganz herzlich **Frau Nicole Klepl** in ihrer Rolle als Studienassistentin der Abteilung Hämatologie und Medizinische Onkologie für ihre freundliche Unterstützung bei der Anforderung archivierter Patientenakten.