Aus der Abteilung Hämatologie und Onkologie
(Prof. Dr. med L. Trümper)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Zur Durchführbarkeit von spezifischer zytostatischer Therapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen in höherem Lebensalter

Retrospektive unizentrische Analyse zur Toxizität und Effektivität einer Hochdosischemotherapie (BEAM) mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidiviertem Lymphom im Alter über 60 Jahre

INAUGURAL - DISSERTATION

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

vorgelegt von
Nicola Susanne Götz, geborene Dawils
aus Celle

Göttingen 2012

Dekan : Prof. Dr. med. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Wulf

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 9

1.1 Maligne Lymphome 9

1.2 Epidemiologie Maligner Lymphome 10

1.2.1 Inzidenz 10

1.2.2 Ätiologie

1.3 Therapie rezidivierter und primär refraktärer maligner Lymphome unter besonderer Berücksichtigung der Hochdosistherapie 13

1.3.1 Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) 14

2. FRAGESTELLUNG / ZIELSETZUNG 16

3. PATIENTEN UND METHODEN 17

3.1 Patientenkollektiv 17

3.1.1 Einteilung der Patientengruppen 17

3.2 Datenerfassung 20

3.2.1 Demographische Daten 20

3.2.2 Daten zur Diagnose und Ersttherapie 20

3.2.3 Allgemeinzustand und ECOG 21

3.2.4 Internationaler Prognostischer Index (IPI) 22

3.2.5 Ann-Arbor-Klassifikation 23

3.2.6 Rezidivprotokolle mit anschließender Stammzellsammlung 25

3.2.7 Hochdosischemotherapie-Protokolle 27

3.2.8 Beurteilung des Therapieansprechens 29

3.2.9 Nebenwirkungen und Toxizitäten 31

3.3 Statistische Methoden 33

4. ERGEBNISSE 35

4.1 Patientenkollektiv – Beschreibung 35

4.1.1 Patientencharakteristik der Gruppen „BEAM < 60“, „BEAM > 60“ und „TBI/Cy“ 35

4.1.2 Histologische Einteilung der Gruppen „BEAM < 60“, „BEAM > 60“ und „TBI/Cy“ 41

4.2 Hämatologische Toxizitäten (Engraftment) 44

4.2.1 Neutropenie 44

4.2.2 Thrombozytopenie 45

4.2.3 Transfusionsmenge der Erythrozytenkonzentrate (EKs) 46

4.3 Nicht-hämatologische Toxizitäten. 48

4.3.1 Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Stomatitis 48

4.3.2 Infektionen, lokale Infektionen, Fieber unklarer Genese (FUO), Gewichtsabnahme 50

4.3.3 Lebertoxizität (klinisch und Laborwerte) 52

4.3.4 Herz und Kreislauf 54

4.3.5 Kreatinin, Hämaturie, Lunge (klinisch) 55

4.3.6 Allergie, Hautveränderungen und Alopezie 56

4.4 Therapieergebnisse 57

4.4.1 Therapieassoziierte Mortalität 57

4.4.2 Therapieansprechen 30 Tage nach ASZT (Response d30) 59

4.4.3 Gesamtüberleben (OS) und Krankheitsfreies Überleben (TTTF) 61

4.4.4 Gesamrüberleben (OS) und Krankheitsfreies Überleben (TTTF) in Abhängigkeit vom IPI 63

5. DISKUSSION 69

5.1 Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse zur Durchführbarkeit einer Hochdosistherapie mit ASZT bei Patienten älter als 60 Jahre 69

5.1.1. Einschränkungen einer retrospektiven Analyse 69

5.1.2. Hämatologische und Nicht-hämatologische Toxizitäten 70

5.1.3. Therapieergebnisse (TRM, Therapieansprechen, OS, TTTF) 71

5.2 Einordnung der Ergebnisse im Hinblick auf vergleichbare aktuelle Studien 75

5.3 Ausblick – neue Therapieoptionen 77

5.3.1 Biologisch zielgerichtete Therapieformen 77

5.3.2 Radioimmuntherapie 78

6. ZUSAMMENFASSUNG 79

7. ANHANG 81

7.1 Klassifikation der Lymphome (WHO) 81

7.2 Datenerhebungsbogen 82

8. LITERATURVERZEICHNIS 86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung des Patientenkollektivs 18
Abbildung 2: Lymphknotenstationen zur Stadieneinteilung nach Ann Arbor 23
Abbildung 3: Geschlechterverteilung in den drei Gruppen 35
Abbildung 4: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie in den drei Gruppen 36
Abbildung 5: Zeit von Diagnosestellung bis zur Stammzelltransplantation (Median) der drei Patientengruppen 40
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung innerhalb der Gruppe „BEAM<60“ auf die drei großen histologischen Gruppen 41
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung innerhalb der Gruppe „BEAM>60“ auf die drei großen histologischen Gruppen 41
Abbildung 8: Dauer der Neutropenien in den drei Patientengruppen 44
Abbildung 9: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (Einteilung nach WHO-Graden) 46
Abbildung 10: Auftreten von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Stomatitis in den drei Patientengruppen 49
Abbildung 11: Auftreten von Infektion, lokaler Infektion, Fieber unklarer Genese und Gewichtsabnahme in den drei Patientengruppen 51
Abbildung 12: Auftreten von Leberkoma und Veränderungen der Leberwerte in den drei Patientengruppen 53
Abbildung 13: Auftreten von Arrhythmien, Funktionsverlust, Ischämien, Hyper- und Hypotonus, Perikardveränderungen in den drei Patientengruppen 54
Abbildung 14: Auftreten von Kreatininerhöhungen, Hämaturie und Symptomen der Atemwege 55
Abbildung 15: Auftreten von Alopezie, Allergien und Hautveränderungen in den drei Patientengruppen 56
Abbildung 16: Therapieassoziierte Mortalität (TRM) der drei Patientengruppen am Tag 30 und Tag 100 nach Transplantation 57

Abbildung 17: Therapieansprechen innerhalb der ersten 30 Tage nach ASZT in der Gruppe „BEAM<60“ 60
Abbildung 18: Therapieansprechen innerhalb der ersten 30 Tage nach ASZT in der Gruppe „BEAM>60“ 60
Abbildung 19: Therapieansprechen innerhalb der ersten 30 Tage nach ASZT in der Gruppe „TBI/Cy“ 60
Abbildung 20: Gesamtüberleben (OS) nach HD-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation der Gruppen „BEAM<60“, „BEAM>60“ und „TBI/Cy“ 62
Abbildung 21: Krankheitsfreies Überleben (TTTF) nach HD-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation der Gruppen „BEAM<60“, „BEAM>60“ und „TBI/Cy“ 62
Abbildung 22: Gesamtüberleben (OS) der drei Patientengruppen mit einem IPI ≤ 1 64
Abbildung 23: Gesamtüberleben (OS) der Patientengruppen „BEAM<60“ und „BEAM>60“ mit einem IPI > 1 64
Abbildung 24: Gesamtüberleben (OS) der Patientengruppe „BEAM<60“ mit einem age-adjusted IPI 65
Abbildung 25: Gesamtüberleben (OS) der Patientengruppe „BEAM>60“ mit einem age-adjusted IPI 65
Abbildung 26: Krankheitsfreies Überleben (TTTF) der drei Patientengruppen mit einem IPI ≤ 1 67
Abbildung 27: Krankheitsfreies Überleben (TTTF) der Patientengruppen „BEAM<60“ und „BEAM>60“ mit einem IPI > 1 67
Abbildung 28: Krankheitsfreies Überleben (TTTF) der Patientengruppe „BEAM<60“ mit einem age-adjusted IPI 68
Abbildung 29: Krankheitsfreies Überleben (TTTF) der Patientengruppe „BEAM>60“ mit einem age-adjusted IPI 68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Virale / bakterielle Infektionen als Kofaktoren und/oder Auslöser an der Entstehung maligner Lymphome 11

Tabelle 2: Exposition gegenüber spezifischen Krankheiten und Umweltfaktoren, die ein erhöhtes Lymphomrisiko bedingen 12

Tabelle 3: ECOG und Karnofsky-Index – Beurteilung des Allgemeinzustandes 21

Tabelle 4: Internationaler Prognostischer Index (IPI) modifiziert nach Shipp 22

Tabelle 5: Stadieneinteilung nach Ann Arbor 24

Tabelle 6: Protokoll für die Dexa-BEAM-Rezidivchemotherapie 25

Tabelle 7: Protokoll für die DHAP-Rezidivchemotherapie 25

Tabelle 8: Protokoll für die Mobilisation von Blutstammzellen mittels Hochdosis-Cyclophosphamid. 26

Tabelle 9: Protokoll für die ICE-Rezidivchemotherapie 26

Tabelle 10: Protokoll für die B-ALL(Block A1)-Rezidivchemotherapie 26

Tabelle 11: Protokoll für die BEAM-Hochdosischemotherapie 27

Tabelle 12: Protokoll für die TBI / Cyclophosphamid-Hochdosischemotherapie 27

Tabelle 13: Protokoll für die TTBuCy-Hochdosischemotherapie 28

Tabelle 14: Patientencharakteristik der Gruppen „BEAM<60“, „BEAM>60“ und „TBI/Cy“ 39

Tabelle 15: Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb der drei Patientengruppen 42

Tabelle 16: Prozentuale Verteilung der Erythrozytenkonzentrat (EK) – Transfusionen in den drei Patientengruppen 47

Tabelle 17: Therapieassoziierte Mortalität (TRM) der drei Patientengruppen am Tag 30 und Tag 100 nach Transplantation 58

Tabelle 18: Therapieansprechen 30 Tage nach ASZT in den drei Patientengruppen 59

Tabelle 19: Klinische Eingruppierung der malignen Lymphome nach der WHO-Klassifikation 81

Tabelle 20: Datenerhebungsbogen 82

1 Einleitung

1.1 Maligne Lymphome

Lymphdrüsenkrebs (Maligne Lymphome) geht als bösartige Neoplasie von einem speziellen Zelltyp der weißen Blutkörperchen, den Lymphozyten, aus. Historisch werden die malignen Lymphome anhand von morphologischen Kriterien in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) eingeteilt. In der Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome der WHO aus dem Jahre 2008 werden die NHLs nach dem Ursprung des malignen Klons zunächst der T- und B-Zellreihe zugeordnet und als B- oder T/NK-NHLs klassifiziert. Die histopathologische Einteilung basiert darauf, dass maligne Lymphome von unterschiedlich weit entwickelten Lymphozyten abstammen. Dadurch konnte anhand von morphologischen und immunphänotypischen Untersuchungen die Herkunft fast aller Lymphome geklärt werden. So stammen beispielsweise Mantelzelllymphome von den Mantelzellen des Keimzentrums ab, die in der physiologischen B-Zell-Entwicklung nach Antigenkontakt aus naiven B-Lymphozyten entstehen. Insgesamt sind bisher 40 Subtypen beschrieben worden. In der klinischen Hämatologie hat es sich bewährt, abhängig vom klinischen Verlauf die pathologischen Subtypen in drei klinische Klassen zu unterteilen: In die indolenten Lymphome mit unbehandelt relativ langsamem Verlauf, in die aggressiven Lymphome, die unbehandelt eine relativ schnelle Kinetik aufweisen und in die sehr aggressiven Lymphome mit unbehandelt rasantem Krankheitsverlauf.
Die Gegenüberstellung der pathologischen Subtypen zur klinischen Einteilung ist Tabelle 19 (*siehe S.81*) des Anhangs zu entnehmen.

1.2 Epidemiologie maligner Lymphome

1.2.1 Inzidenz

In Deutschland gibt es jedes Jahr 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner ähnlich den USA, bei denen von 14 Neuerkrankungen pro 100.000 im Jahr ausgegangen wird (WEISENBURGER 1994). Mit 4,5 /100.000 Einwohnern tritt das Hodgkin Lymphom seltener auf als die Gesamtheit der NHLs mit 10,5 /100.000. Innerhalb der NHLs treten zu 85% mehr B-NHLs auf. Innerhalb der B-Lymphozyten machen das zu den indolenten Lymphomen gezählte follikuläre Lymphom und das häufigste aggressive NHL, das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom, zusammen mindestens 50% aus (JAFFE UND PITTAUGA 2011; HARRIS ET AL. 2000) .

Die Inzidenz und die Verteilung der verschiedenen Lymphomentitäten zeigen geographische Unterschiede. In Europa variiert die Zahl der Neurerkrankungen pro 100.000 Einwohner zwischen 7,4 in Italien (Ragusa) und 18,0 in Finnland (CARTWRIGHT ET AL. 1999).

Während die Inzidenz vieler Krebsarten sinkt, zeigten MÜLLER ET AL. (2005) in einer retrospektiven statistischen Datenanalyse, dass bei den malignen Lymphomen in den letzten 30 Jahren ein Inzidenzanstieg zu beobachten sei. In einer weiteren retrospektiven Studie zeigten VOSE ET AL. (2002), dass die Effekte einer HIV-Infektion, die immunsuppressiven Therapien und die verbesserten diagnostischen Technologien ein Drittel der ansteigenden Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen erklären, während die Ursache für den Anstieg der weiteren zwei Drittel bisher unklar ist. AIDS-Patienten haben z. B. eine bis zu 1.000-fach erhöhte Inzidenz, an einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken (ARMITAGE UND DAN 2001).

Zusätzlich dazu zeigt sich eine ansteigende Inzidenz maligner Lymphome besonders im hohen Lebensalter. In den USA treten laut YANCIK UND RIES (2000) 50% der malignen Lymphome bei Patienten im Alter zwischen 65-95 auf und es wird erwartet, dass die Zahlen weiter ansteigen (YANCIK UND RIES 1997).

1.2.2 Ätiologie

Die Ätiologie der Lymphome ist wie ihre Genetik und Immunologie entsprechend den 40 Subtypen sehr heterogen.

Ein erhöhtes Risiko, an malignen Lymphomen zu erkranken, ist nachweislich gegeben bei Defektimmunopathien, viralen und bakteriellen Infektionen als Kofaktoren und/oder Auslösern, Exposition gegenüber spezifischen chemischen Noxen und genetischen Prädispositionen (BRIZARD ET AL. 1997; MUELLER 1999; TAVANI ET AL. 2000). Die Hypothese, dass maligne Lymphome mit bestimmten infektiösen Erkrankungen assoziiert sein können, beschrieb erstmals Dennis Burkitt (BURKITT 1969) für das endemische afrikanische Burkitt-Lymphom. Seit der Zeit wurden einige Viren und Bakterien ausfindig gemacht, die kausal an der Lymphomentstehung beteiligt sein könnten (*siehe Tabelle 1*) (GALLO UND WONG-STAAL 1982; ARMITAGE UND DAN 2001).

Virale / bakterielle Infektion	Malignes Lymphom
Epstein-Barr -Virus	Burkitt -Lymphom Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, primäres diffus-großzelliges B-Zell-NHL des ZNS
HTLV 1	Adultes T-Zell-Lymphom/ T-Zell-Leukämie
HIV	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom Burkitt- Lymphom
Hepatitis-C-Virus	Lymphoplasmozytisches Lymphom
Humanes Herpes-Virus 8	Multizentrische Castleman-Krankheit „Primary effusion lymphom“
Helicobacter pylori	MALT-Lymphome des Magens

ZNS: Zentrales Nervensystem
HTLV: human T cell lymphotropic virus
MALT: mucosa associated tissue
NK: natural killer

Tabelle 1 : Virale / bakterielle Infektionen als Kofaktoren und/oder Auslöser an der Entstehung maligner Lymphome. (ARMITAGE UND DAN 2001, S. 723)

Mögliche Krankheiten und umweltbedingte Risikofaktoren, die zu einer Erhöhung des Lymphomrisikos führen, sind in der Tabelle 2 aufgeführt (ARMITAGE UND DAN 2001).

Immundefekte / Noxen	
Erbliche Immundefekte	Ataxia telangiectasia Chédiak-Higashi-Syndrom Klinefelter-Syndrom Wiscott-Aldrich-Syndrom
Erworbene Störungen des Immunsystems	Iatrogene Immunsuppression HIV-Infektion Erworbene Hypogammaglobulinämie
Autoimmunerkrankungen	Rheumatoide Arthritis Sjörgren-Syndrom Systemischer Lupus erythematodes Zöliakie
Chemikalien und Medikamente	Phenytoin, Dioxin, Phenoxyherbizide Ionisierende Strahlung Zytostatika- und Strahlentherapie

Tabelle 2 : Exposition gegenüber spezifischen Krankheiten und Umweltfaktoren, die ein erhöhtes Lymphomrisiko bedingen. (ARMITAGE UND DAN 2001, 723)

Es werden, wie bei allen Tumorerkrankungen, endogene und exogene Reize postuliert, wobei bei einzelnen Subentitäten der genaue genetische Mechanismus immer mehr aufgeklärt wird. Dadurch wird eine zielgerichtete Therapie zunehmend möglich.

1.3 Therapie rezidivierter und primär refraktärer maligner Lymphome unter besonderer Berücksichtigung der Hochdosistherapie

Nach erfolgter Primärtherapie kommt es bei 45-75% aller Patienten mit einem aggressiven Lymphom (FISHER ET AL. 1993) und bei der Mehrzahl aller Patienten mit indolentem Lymphom zu einem Progress oder einem Rezidiv der Erkrankung. Dabei wird ein so genanntes Frührezidiv (<12 Monate nach letzter Chemotherapie) von einem Spätrezidiv (>12 Monate nach letzter Chemotherapie) unterschieden. Für die letztere Patientengruppe konnten PHILIP et al. (1995) und HAGEMEISTER (2002) zeigen, dass sie von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) gegenüber einer konventionellen Chemotherapie profitieren. Die PARMA-Studie zeigte, dass 40% aller Patienten mit einem chemotherapiesensiblen Rezidiv nach Hochdosistherapie eine langfristige Remission erzielten (PHILIP ET AL. 1991).

Problematischer ist die Datenlage für die Frührezidive und die primär refraktären Patienten. Auch in dieser Situation ist der Stellenwert einer Dosisintensivierung von hoher prognostischer Bedeutung. Die Voraussetzung für eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation ist allerdings das Vorliegen einer kompletten Remission (CR) bzw. einer guten partiellen Remission (PR). Mehrere Gruppen beleuchteten deshalb den Einsatz von Immuno- / Chemotherapien als Zweitlinientherapie, um bei Patienten die Voraussetzungen für eine HD-Therapie zu verbessern bzw. zu erfüllen und das Therapieansprechen zu erhöhen. (DECONINCK ET AL. 2005, HAGEMEISTER 2002)

Neben der Einteilung in Früh- und Spätrezidive richtet sich die Therapie der rezidivierten malignen Lymphome nach der histologischen Klassifikation und dem Stadium der malignen Erkrankung. Für die einzelnen Entitäten kommen anerkannte Rezidivprotokolle zum Einsatz. Für die aggressiven Lymphome konnte HAGEMEISTER (2002) zeigen, dass das DHAP- *(vergleiche Abschnitt 3.2.6, S.25),* MINE-ESHAP- (Mesna, Isofosfamid, Mitoxantron und Etoposid gefolgt von Etoposid, Methylprednisolon, HD-Cytarabin und Cis-Platin) und ICE-Protokoll *(vergleiche Abschnitt 3.2.6, S.25)* als Rezidivtherapie vor einer Hochdosischemotherapie zu

besseren CR-Raten führen als eine alleinige Immuno- / Chemotherapie. Wie (LEMIEUX ET AL. 2004 ; FORSTPOINTNER ET AL. 2004) zeigten, werden bei indolenten Lymphomen in Abhängigkeit von Vortherapie und Komorbidität Immunochemotherapien wie z.B. R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednisolon) und R-FCM (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) als Rezidivtherapie vor einer Hochdosischemotherapie erfolgreich eingesetzt.

In Einzelfällen und vor allem bei jungen Patienten kann es nach Abwägung des Therapierisikos und bei Vorhandensein eines geeigneten Spenders eine allogene Transplantation in Erwägung gezogen werden, die den einzig gesicherte kurativen Ansatz vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom darstellt. (VAN BESIEN ET AL. 2003).

Als alternative Konsolidierungstherapie neben der Hochdosistherapie und als Kombination mit anderen Regimen wird die Therapie mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Rituximab, Alemtuzumab) und eine Radioimmuntherapie unter Verwendung des entsprechenden Radioisotops in klinischen Studien überprüft (WITZIG ET AL. 2002).

1.3.1 Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT)

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltranplantation gilt mittlerweile als Standardtherapie bei rezidivierten Lymphomen. Zu den meist verwendeten Hochdodistherapie (HDT) -Protokollen zählen BEAM und CVB (Cyclophosphamid, Etoposid und BCNU). Das Wirkprinzip der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist die dosisdichte Therapie. Generell wird die Dosissteigerung der Zytostatika limitiert durch die hämatologische Toxizität. Zur Rekonstruktion der Hämatopoese nach hochdosierter Chemotherapie können sowohl autologe Stammzellen, gewonnen aus einer Knochenmarkspunktion, als auch durch Zytapharese angereicherte periphere Stammzellen eingesetzt werden. Deshalb beginnt die Rezidivtherapie mit einer Mobilisierung der Stammzellen, wofür häufig platinhaltige Chemotherapieprotokolle wie z.B. das DHAP-Regime *(vergleiche Abschnitt 3.2.6, S.24)* oder das Dexa-BEAM-Protokoll *(vergleiche Abschnitt 3.2.6, S.25)* eingesetzt werden. Zusätzlich dazu erfolgt die Gabe des Wachstumsfaktors G-

CSF, welcher die Stammzellsammlung vereinfacht bzw. steigert. Im Anschluss daran beginnt die Dosisintensivierung des Regimes, die so genannte Hochdosischemotherapie.
In verschiedenen Studien konnte belegt werden, dass die myeloablative Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation zu einer signifikant höheren CR-Rate und zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben bei Patienten mit indolentem Lymphom führte (DECONINCK ET AL. 2005, LENZ ET AL. 2004, SCHOUTEN ET AL. 2003, VIGNOT ET AL. 2007).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass zwar einerseits die Lymphominzidenz mit dem Alter zunimmt, jedoch die therapeutischen Möglichkeiten mit intensiveren Therapieoptionen im Alter über 60 Jahre eher zurückhaltend eingesetzt werden. Dabei stützt sich der Ausschluss vieler „alter Patienten“ häufig nicht auf Daten. Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Frage leisten, ob eine Hochdosistherapie bei Patienten im Alter über 60 durchführbar ist und welches Nebenwirkungsprofil zu erwarten ist.

2 Fragestellung / Zielsetzung

Als eine Standard-Therapieoption für rezidivierte oder primär progrediente aggressive Lymphome gilt heute die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Eine Großzahl der Untersuchungen schloss bisher Patienten mit einem Lebensalter über 60 Jahre aus. Ursache dafür sind Bedenken zur höheren Toxizität bei der Therapiedurchführung, da das Alter mit einem zunehmenden Verlust funktioneller Reserven der verschiedenen Organsysteme assoziiert ist (BALDUCCI UND EXTERMANN 2000). Dies beeinflusst sowohl die Pharmakotkinetik und -dynamik gegenüber antineoplastischen Medikamenten als auch die Gewebetoleranz und führt zu Behandlungskomplikationen.

Im Kontrast dazu steht die ansteigende Inzidenz maligner Lymphome mit schlechter Prognose in Zusammenhang mit dem Alter. In den USA treten 50% der malignen Lymphome bei Patienten im Alter zwischen 65-95 Jahre auf (YANCIK UND RIES 2000) und es wird erwartet, dass die Zahlen weiter ansteigen (YANCIK UND RIES 1997). Dies zeigt die zunehmende Bedeutung von Therapieoptionen für die Patientengruppe ab dem 60. Lebensjahr. In der bisherigen Praxis sind die klinischen Faktoren, anhand derer über die Durchführbarkeit einer Hochdosistherapie im fortgeschrittenen Alter entschieden wurde, nicht klar definiert.

In dieser Arbeit sollte mittels einer retrospektiven, vergleichenden Datenanalyse untersucht werden, in welchen Parametern hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität Unterschiede zwischen Patienten im Alter von 18 bis 60, bzw. über 60 Lebensjahren bestehen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung wurden alle Patienten mit rezidivierten malignen Lymphomen in die Analyse eingeschlossen, die in der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Göttingen zwischen März 1994 und Juni 2006 mittels Hochdosistherapie und anschließender autologer Stammzellretransfusion therapiert wurden. Insgesamt wurden in dem Beobachtungszeitraum dieser 12 Jahre 89 Patienten mit einer Hochdosistherapie bei rezidiviertem malignem Lymphom mit autologer Stammzellrückgabe behandelt. Das Patientenkollektiv schloss sowohl Hodgkin- als auch Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) ein.

3.1.1 Einteilung der Patientengruppen

Das Gesamtkollektiv von 89 Patienten setzt sich aus drei Gruppen zusammen. Zunächst wurden alle Patienten, die mit dem Konditionierungsregime BEAM *(vergleiche Abschnitt 3.2.7, S.27)* therapiert wurden anhand des Alters bei der Transplantation in Gruppen eingeteilt. Alle Patienten ≥ 60 Jahre zum Zeitpunkt der Stammzellrückgabe wurden als „BEAM>60“, alle Patienten < 60 Jahre als „BEAM<60“ klassifiziert.

Als zweite Kontrollgruppe wurde der „BEAM>60“, neben der „BEAM<60“, eine Patientengruppe im Alter bis 60 Lebensjahren gegenübergestellt, die mit einem wesentlich auf Strahlentherapie beruhenden Konditionierungsregime TBI/Cy *(vergleiche Abschnitt 3.2.7, S.27)* behandelt worden war.

Somit ergeben sich insgesamt drei unterschiedliche Gruppen, eine Gruppe mit älteren Patienten und zwei Gruppen mit jüngeren Patienten, wobei diese mit zwei verschiedenen Behandlungsprotokollen therapiert worden sind.

Zudem gibt es innerhalb des BEAM-Konditionierungsschemas einige Modifikationen im Chemotherapieprotokoll. Fünf der „BEAM>60“ Patienten haben ein dosisreduziertes BEAM-Protokoll *(vergleiche Abschnitt 3.2.7, S.27)* erhalten,

während ein weiterer Patient dieser Gruppe vor der BEAM-Hochdosistherapie mit dem Radionukleoid ^{90}Y-gekoppelten CD 20-Antikörper behandelt worden ist. Jeweils ein Patient aus der Gruppe „BEAM>60“ und „BEAM<60“ wurde mit TTBuCy *(vergleiche Abschnitt 3.2.7, S.27)* behandelt.

Bei sechs Patienten der Gruppe „BEAM<60“ wurde im Mittel zwei Wochen (Range 10 Wochen) vor der Hochdosischemotherapie eine Bestrahlung zwischen 18 und 36 Gy für zwei bis sechs Wochen des Lymphom-Bulks durchgeführt. Es verbleiben 13 Patienten der „BEAM>60“ und 52 der „BEAM<60“ Gruppe, die das klassische BEAM-Konditionierungsschema erhalten haben. Davon wurden innerhalb der „BEAM>60“-Gruppe drei und innerhalb der „BEAM<60“-Gruppe elf Patienten im Anschluss an die erste Hochdosischemotherapie im Rahmen der Tandem BEAM/RAIT-Studie weiterbehandelt *(vergleiche Abschnitt 3.2.7, S.27)*.

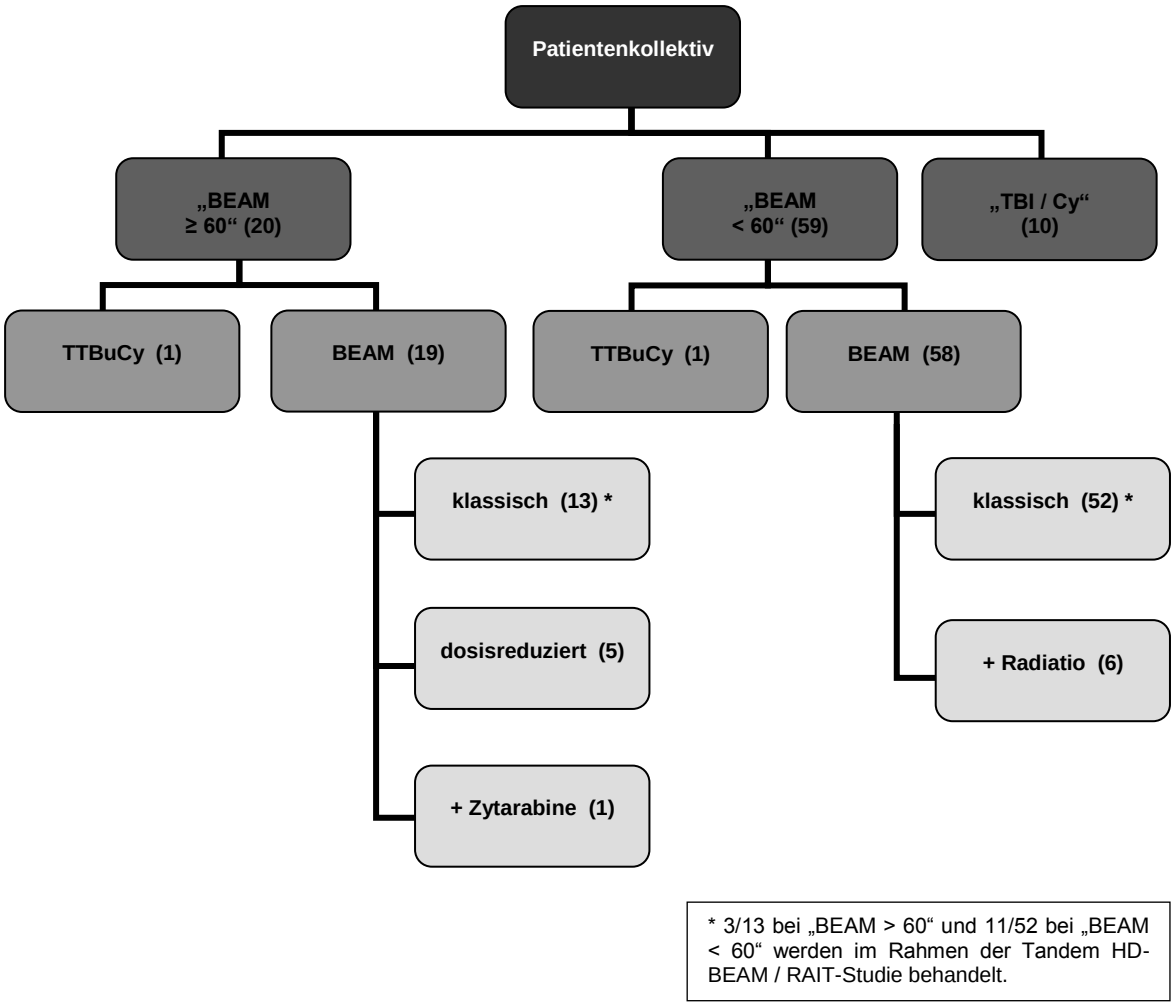

Abbildung 1: Einteilung des Patientenkollektivs

Da es sich bei dem TTBuCy-Protokoll um ein in der Intensität mit dem BEAM-Protokoll vergleichbares Schema handelt, wurden die mit TTBuCy behandelten Patienten zusammen mit den BEAM-behandelten Patienten in einer Kohorte, i.e. als „BEAM>60“ und BEAM<60“, in die Analyse eingebracht.

Bei einem relativ langen Gesamtbeobachtungszeitraum von 12 Jahren ergaben sich folgende mediane Beobachtungszeiträume für die einzelnen Kohorten. In der Gruppe „BEAM-<60“ ergab sich mit 12 Jahren der längste Beobachtungszeitraum, im Vergleich zu drei Jahren und neun Monaten bei der Gruppe „BEAM>60“. Bei der Gruppe „TBI/Cy“ stellte sich ein Beobachtungszeitraum von insgesamt sechs Jahren dar. Der Beobachtungszeitraum der Gruppe „BEAM<60“ begann im März 1994, bei der Gruppe „BEAM>60“ einen Monat später, im April 1994 und bei der Gruppe „TBI/Cy“ einige Jahre später, im September 1998.

3.2 Datenerfassung

Für jeden Patienten bestand Zugriff auf die Krankenakte, die elektronisch gespeicherten Befunde sowie Patienten-Datenbanken. Diese standen im Pat-Lan der Universität Göttingen auf Rechnern ohne Internetzugang zur Verfügung. Die Verblindung des Patienten erfolgte durch die Datenerfasserin nach Sammlung aller Parameter in einer Tabelle des MS-Excel-Tabellenkalkulationsprogramms (MICROSOFT GMBH, UNTERSCHLEIßHEIM, DEUTSCHLAND) ebenfalls auf einem lokalen, nicht netzfähigen Rechner.
Für jeden Patienten wurden die in der Tabelle im Anhang aufgeführten 57 Parameter aus den Patientenakten und der elektronischen Datenbank erfasst. Um das Gesamtüberleben (OS) und das Krankheitsfreie Überleben (TTTF) zu bestimmen, wurden Anfragen hinsichtlich des Status des Patienten zum Stichtag 01.07.06 an die betreuenden Hausärzte gestellt. Das Vorhaben dieser Arbeit wurde der Ethikkommission der Universitätsklinik Göttingen vorgelegt und es wurden keine Einwände gegen diese Untersuchung erhoben (Antragsnummer 13/3/07, positives Votum der Ethik-Kommission vom 28.02.2007).

3.2.1 Demographische Daten

An demographischen Daten wurde neben Namen, Patientennummer und Geburtsdatum auch das Geschlecht erhoben. Das Alter bei Stammzellretransfusion wurde ebenfalls bestimmt und als Gruppendiskriminator verwendet.

3.2.2 Daten zur Diagnose und Ersttherapie

Neben dem Datum der Erstdiagnose wurden bei allen Patienten der histologische Subtyp nach WHO-Klassifikation sowie der weitere Therapieverlauf ermittelt. Dabei wurde neben dem primären Ansprechen (komplette Remission, partielle Remission, stabile Erkrankung und Progress) ebenso erfasst, ob weitere Rezidivtherapien nötig waren oder ob Rezidive auftraten.

3.2.3 Allgemeinzustand und ECOG

Der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) dient der Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten (OKEN ET AL. 1982), vergleichsweise dem Karnofsky-Index (KARNOFSKY UND BURCHENAL 1950). Hierbei gibt es eine Einteilung nach Graden von 0 bis 5.

Nach WHO, ECOG	Grad	Nach Karnofsky	Index
Normale uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100%
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90%
		Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	80%
Arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung, zunehmende Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	2	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbständig	70%
		Gelegentlich Hilfe, versorgt sich weitestgehend selbständig	60%
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig	3	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50%
		Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30%
		Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20%
		Moribund	10%
Tod	5	Tod	0%

Tabelle 3 : ECOG und Karnofsky-Index – Beurteilung des Allgemeinzustandes (OKEN ET AL. 1982; KARNOFSKY UND BURCHENAL 1950)

3.2.4 Internationaler Prognostischer Index (IPI)

Der Internationale Prognostische Index (IPI) wird zur prognostischen Einschätzung des Krankheitsverlaufs bei Lymphomen verwendet (SHIPP MA 1992). Für die Einteilung werden fünf Parameter erhoben.

Dazu gehören das Alter (≤ 60 Jahre vs. >60 Jahre), das Stadium (I,II vs. III,IV), die Anzahl der Extranodalbefälle (≤ 1 vs. >1), der Allgemeinzustand (ECOG 0,1 vs. 2-4) und der LDH-Wert (≤ 220 mg/dl vs. > 220 mg/dl). Für jeden Parameter kann ein Punkt vergeben werden, wenn er größer ist, sodass minimal 0 und maximal 5 Punkte erreicht werden können. Je nach Gesamtpunktzahl wird eine Einteilung in die prognostischen Risikogruppen niedriges Risiko, niedriges mittleres Risiko, hohes mittleres Risiko und hohes Risiko vorgenommen. Bereits ein einzelner Faktor führt zur signifikanten Verschlechterung der Prognose.

Bei Patienten unter 60 Jahren sind nur LDH, Allgemeinzustand und Stadium prognostisch relevant.

Faktor	**0**	**1**
Alter	≤ 60	> 60
LDH	Normalwert	> Normalwert
Stadium	I, II	III, IV
Extranodaler Befall	≤ 1	≥ 2
Allgemeinzustand (ECOG)	0, 1	2 – 4

Addition aller Parameter zu einem prognostischen Score:

0, 1 = niedriges Risiko	3 = hohes mittleres Risiko
2 = niedriges mittleres Risiko	4, 5 = hohes Risiko

Tabelle 4: Internationaler Prognostischer Index (IPI) modifiziert nach SHIPP (SHIPP 1992, SHIPP ET AL. 1993)

3.2.5 Ann-Arbor-Klassifikation

Die klinische Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation (SHIPP ET AL. 1993), wie sie auch für den Morbus Hodgkin gebräuchlich ist. Der Name ist zurückzuführen auf die Stadt Ann Arbor, die in Michigan liegt. Hier wurde 1971 die Klassifikation zur Stadieneinteilung der Hodgkin-Lymphome bei einem Kongress gemeinsam mit Amerikanern, Engländern, Franzosen und Deutschen entwickelt und ersetzte somit die bis dato verwendete Rye-Klassifikation von 1965 (CARBONE ET AL. 1971). Es fanden weitere Modifikationen nach dem Treffen in Costwold im Jahr 1988 statt (TAKAGI 1998). Hierbei wurde unter anderem die prognostische Signifikanz von Bulk-Tumoren hinzugefügt (LISTER ET AL. 1989).

Heute ist die Ann-Arbor-Klassifikation auch als Stadieneinteilung für die NHL zu verwenden (ROSENBERG 1977).

Zur Einteilung wurden die klinischen Untersuchungsergebnisse (B-Symptome: Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), CT-Befunde, Röntgen-Befunde und Knochenmarksbiopsien verwandt. Mittels dieser Klassifikation gelingt die Bestimmung des Ansprechens auf die jeweilige Therapie.

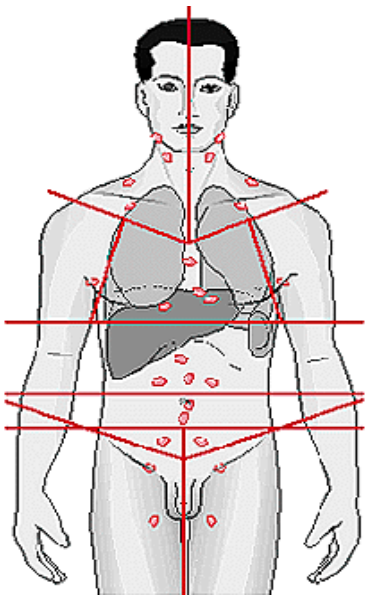

Abbildung 2 : Lymphknotenstationen zur Stadieneinteilung nach Ann Arbor (CLASSEN M 2009, S. 525)

Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion / isolierter extralymphatischer Befall
Stadium II	Befall von ≥ zwei Lymphknotenregionen auf einer Zwerchfellseite
Stadium III	Befall von ≥ zwei Lymphknotenregionen auf beiden Zwerchfellseiten
Stadium IV	Diffuser oder disseminierter Befall ≥ einer extralymphatischen Lokalisation Ein Befall des Knochenmarks gilt immer als Stadium IV
E: extranodaler Befall *N: Lymphknoten* *S: Milz* *X: größere Tumor*-Masse (Bulk oder bulky disease: Tumor > 10 cm maximaler Durchmesser bei Erwachsenen)	*A: keine Allgemeinsymptome wie bei B* *B: Fieber > 38°C (nicht anderweitig erklärbar), Nachtschweiß (Wechsel der Nachtwäsche), Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)*

Tabelle 5 : Stadieneinteilung nach Ann Arbor (ROSENBERG 1977, S. 1025 ; CLASSEN M 2009, S. 526)

3.2.6 Rezidivprotokolle mit anschließender Stammzellsammlung

- Dexa-BEAM (R-Dexa-BEAM)

Die Patienten erhalten Dexamethason 8 mg 3x täglich per os von Tag 1-10. Am zweiten Tag erfolgt eine einmalige Gabe von Carmustin (BCNU) 60 mg/m^2 und am dritten Tag 20 mg/m^2 Melphalan intravenös. An den folgenden Tagen 4-7 wird zusätzlich zum Dexamethason Etoposid 75 mg/m^2 intravenös und ARA-C 100 mg/m^2 2x täglich intravenös appliziert. Am Tag 0 wird Rituximab mit 375 g/m^2 appliziert.

Dexamethason	8	mg	3x tgl. p.o.	Tag 1-10
Carmustin (BCNU)	60	mg/m²	i.v.	Tag 2
Melphalan	20	mg/m²	i.v.	Tag 3
Etoposid	75	mg/m²	i.v.	Tag 4-7
ARA-C	100	mg/m²	2x tgl.i.v.	Tag 4-7

Tabelle 6 : Protokoll für die Dexa-BEAM-Rezidivchemotherapie

- DHAP / R-DHAP

Die Patienten erhalten vier Tage lang Dexamethason als Kurzinfusion einmal täglich 40 mg. An Tag eins wird Cisplatin 100 mg/m^2 intravenös über zwei Stunden gegeben. Das ARA-C erhalten die Patienten an Tag drei. Es wird mit 2000 mg/m^2 dosiert und über drei bis 12 Stunden intravenös gegeben.

Cisplatin	100	mg/m²	i.v. über 2 h	Tag 1
ARA-C	2000	mg/m²	i.v. über 3 h,q 12h	Tag 2
Dexamethason	40	mg	absolut als KI	Tag 1 - 4

Tabelle 7 : Protokoll für die DHAP-Rezidivtherapie

- Cyclophosphamid mono

Die Patienten erhalten 2000-6000 mg/m² Cyclophosphamid und ab Tag 4 nach Chemotherapie die Gabe von 10 µg/kg KG Filgrastim täglich. In der Phase der hämatopoetischen Regeneration (d10) nach Gabe der Chemotherapie werden dann die CD34 positiven Zellen mittels Leukapherese aus dem peripheren Blut asserviert.

Cyclophosphamid	6000	mg/m²		Tag 1

Tabelle 8 : Protokoll für die Mobilisation von Blutstammzellen mittels Hochdosis-Cyclophosphamid.

- ICE (R-ICE) für Lymphome

Im ICE-Protokoll bekommen die Patienten drei Tage lang Etoposid 100 mg eine Stunde pro Tag intravenös appliziert. Am zweiten Tag wird zusätzlich Carboplatin 30 Minuten, und Ifosfamid 5000 mg/m^2 über 24 Stunden jeweils intravenös gegeben. Am Tag 0 wird Rituximab mit 375 g/m^2 appliziert.

Carboplatin	AUC 5		30 min i.v.	Tag 2
Ifosfamid	5000	mg/m²	24h c.i.v.	Tag 2
Etoposid	100	mg	1h i.v.	Tag 1 – 3

Tabelle 9 : Protokoll für die ICE-Rezidivchemotherapie

- B-ALL-Protokoll

Patienten, die zur Kontrolle von lymphatischen Neoplasien im Progress mit dem B-ALL-Therapieschema Block A1 therapiert wurden, erhielten Rituximab, Dexamethason, Vincristin, Ifosfamid und Methotrexat nach dem aufgeführten Schema (Tabelle 10). Unter Stimulation mit Filgrastim erfolgte die Stammzellasservation um Tag 10 nach dieser Therapie.

Rituximab	375	mg/m²	i.v.	Tag 7
Dexamethason	10	mg/m²	p.o. (3 Gaben)	Tag 8 bis Tag 12
Vincristin	2	mg	i.v.	Tag 8
Ifosfamid	800	mg/m²	i.v. (1h)	Tag 8 bis Tag 12
HD-Methotrexat	1500	mg/m²	c.i. (24h)	Tag 8

Tabelle 10 : Protokoll für die B-ALL (Block A1) -Rezidivchemotherapie

3.2.7 Hochdosischemotherapie-Protokolle

- BEAM / BEAM reduziert / eskaliertes Z-BEAM

Bei diesem Regime erhalten die Patienten am sechsten Tag vor Transplantation einmalig 300 mg/m^2 BCNU. An den folgenden vier Tagen bekommen die Patienten 200 mg/m^2 Etoposid und 2x täglich 200 mg/m^2 Cytarabin. Am Tag vor der Transplantation wird einmalig 140 mg/m^2 Melphalan appliziert.

Z-BEAM stellt ein experimentelles radioimmuntherapeutisches Regime der DSNHL zur Therapie rezidivierter aggressiver NHLs dar, wobei eingeschlossenen Patienten am Tag d-14 vor Transplantation Zevalin, ein mit ^{90}Y-markierter humanisierter CD20-Antikörper, infundiert wurde.

	BEAM		Reduziertes BEAM		Eskaliertes Z-BEAM	
BCNU	300mg/m²	Tag -6	200mg/m²	Tag-7	300 mg/m²	Tag -6
Etoposid	200mg/m²	Tag-5 bis-2	100mg/m²	Tag-6 bis -3	200 mg/m²	Tag-5 Bis Tag -2
Cytarabin	2x200 mg/m²	Tag -5 bis -2	2x200mg/m²	Tag-6 bis -3	2x200 mg/m²	Tag -5 bis Tag -2
Melphalan	140mg/m²	Tag -1	140mg/m²	Tag-2	140 mg/m²	Tag -1
Zevalin	--	--	--	--	0,4 mCy/kg	Tag

Tabelle 11 : Protokoll für die BEAM-Hochdosischemotherapie.

- TBI / Cyclophosphamid

Die Patienten dieses Regimes wurden Tag -6 bis -4 vor autologer Transplantation Ganzkörper-bestrahlt (TBI). Am Tag -3 und -2 erhielten die Patienten 60 mg/kg KG Endoxan.

TBI	4-12	GY	1x	Tag -6 bis Tag -4
Endoxan	60	mg/kg	1x	Tag -3 und Tag -2

Tabelle 12 : Protokoll für die TBI / Cyclophosphamid-Hochdosischemotherapie.

- TTBuCy

Bei den Patienten, die das TTBuCy-Protokoll erhalten, werden an den Tagen -9 bis -7 vor Transplantation 125 mg/m² Thiotepa gegeben. An den drei folgenden Tagen werden ihnen vier Mal täglich 0,5 mg/kg KG Busulfan appliziert. An den Tagen -2 und -1 bekamen die Patienten 60 mg/kg KG Cyclophosphamid.

Thiotepa	125	mg/m²	Tag -9 bis -7
Busulfan	4x 0,5	mg/kg	Tag -6 bis -4
Cyclophosphamid	60	mg/kg	Tag -2 bis -1

Tabelle 13 : Protokoll für die TTBuCy-Hochdosischemotherapie.

- Tandem BEAM / RAIT

Die Patienten erhalten eine Hochdosischemotherapie nach dem BEAM-Schema und eine autologe Stammzelltransplantation. Als Ergänzung erhalten sie im Anschluss daran mit einem Abstand von 2-6 Monaten eine gegen CD20 gerichtete Radioimmuntherapie (RAIT).

3.2.8 Beurteilung des Therapieansprechens

Zur Beurteilung des durch die Restaginguntersuchungen ermittelten Ansprechens werden die Empfehlungen des International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin´s Lymphomas (CHESON ET AL. 1999) in leicht modifizierter Form angewendet.

- Komplette Remission (CR)

Als „komplette Remission (CR) mit vollständiger Rückbildung“ bezeichnet man ein Verschwinden aller Krankheitszeichen (klinisch, radiologisch und labordiagnostisch). Aufgrund des Lymphombefalls vergrößerte Organe müssen in ihrer Größe zurückgegangen sein, und dürfen keine Raumforderung mehr aufweisen. Bei vorausgegangenem Knochenmarkbefall muss das Knochenmark lichtmikroskopisch lymphomfrei sein (abgesichert durch eine Biopsie). Das Blutbild muss sich normalisiert haben mit Granulozyten >1,5 / µl, Hb > 12g/dl und Thrombozyten > 100 / µl. Die Kriterien der CR müssen nach Abschluss der Therapie und vom Zeitpunkt des Abschluss-Restagings ab gerechnet für mindestens zwei Monate vorliegen, um definitionsgemäß eine CR festzustellen.

- Komplette Remission mit verbleibender Unsicherheit (CRu)

Sind alle Kriterien für eine CR erfüllt, aber in den bildgebenden Verfahren noch residuelle Veränderungen vorhanden, so ist das Therapieergebnis als „CR mit verbliebener Unsicherheit“ (CRu) zu bezeichnen. Analog zur CR muss die CRu für mindestens zwei Monate vorliegen. Eine CRu am Ende der Therapie bedeutet, dass der behandelnde Arzt zum Zeitpunkt der Beurteilung keinen weiteren Therapiebedarf sieht.

- Partielle Remission (PR)

Eine partielle Remission liegt vor, wenn weiterhin Lymphomgewebe vorliegt (im Zweifelsfall histologisch gesichert), jedoch eine deutliche Reduktion in allen Befallslokalisationen und des Gesamtvolumens der Läsionen um mindestens 50% stattgefunden hat. Es dürfen sich keine neuen Lymphommanifestationen gebildet haben und darüber hinaus muss eine Normalisierung des Blutbildes vorliegen.

- Keine Veränderung (No change - NC) / Stabile Erkrankung (Stable disease - SD)

Die Kriterien einer partiellen Remission und eines Progresses sind nicht erfüllt. Ein NC / SD liegt vor, wenn das Lymphom um mehr als 25% im größten Durchmesser zugenommen hat oder eine Erkrankungsrückbildung nicht die Kriterien einer PR (Rückbildung < 50%) erfüllt.

- Progress (PRO / PD)

Ein Progress der Erkrankung liegt vor beim Wiederauftreten von Krankheitssymptomen, beim Auftreten neuer lymphatischer oder extralymphatischer Läsionen und / oder einer deutlichen Zunahme der Lymphommanifestationen um mehr als 25% im Vergleich zum Initialbefund.

- Rezidiv

Es wird von einem Rezidiv gesprochen, wenn es nach einer mindestens zwei Monate andauernden CR oder Cru (gerechnet vom Zeitpunkt des Abschluss-Restagings) zum Wiederauftreten von Krankheitssymptomen, zum Auftreten neuer lymphatischer oder extralymphatischer Läsionen und / oder zu einer deutlichen Zunahme der Lymphommanifestationen um mehr als 25% kommt. Bei kürzerem Intervall wird der Verlauf als Progress bezeichnet.

- Therapieassoziierte Mortalität (TRM), Gesamtüberleben (OS), Krankheitsfreies Überleben (TTTF)

Mittels der oben genannten Bewertungen des Therapieansprechens wurden die Therapieassoziierte Mortalität (TRM), das Gesamtüberleben (OS) und das Krankheitsfreie Überleben (TTTF) berechnet. Zur Therapieassoziierten Mortalität werden alle Todesfälle in Folge von Komplikationen der Therapie gezählt. Das Gesamtüberleben zeigt alle lebenden Patienten ab dem Zeitpunkt der Therapie an. Hingegen beinhaltet das Krankheitsfreie Überleben nur all diejenigen Patienten, die kein Rezidiv bekommen haben. Sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das Krankheitsfreie Überleben wurden die Ergebnisse zusätzlich in Abhängigkeit vom IPI bzw. vom histologischen Subtyp untersucht, um Aussagen über deren Bedeutung für das Therapieansprechen und dessen Verlauf machen zu können.

3.2.9 Nebenwirkungen und Toxizitäten

Therapieassoziierte Nebenwirkungen werden auf Basis der Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute (Bethesda, USA) in fünf Grade klassifiziert. Die für diese Analyse relevanten Toxizitätskriterien sind im Datenerhebungsbogen in der Anlage 1 zu finden.

- Hämatologische Toxizitäten

Als Parameter für die hämatologischen Toxizitäten wurde die Dauer der Neutropenie, der Thrombozytopenie und die daraus resultierende Transfusion von Erythrozytenkonzentraten verwendet.

Definitionsgemäß befanden sich die Patienten in Neutropenie, wenn die neutrophilen Leukozyten ≤ 0,5 x 10^3 / µl waren. Die Thrombozytopenie ist mit Werten ≤ 20 x 10^3 / µl definiert. Zum Feststellen der Neutropenie- bzw. Thrombozytopeniedauer werden die Tage ab dem Datum der Stammzellrückgabe bis zum Erreichen der oben genannten Normwerte gezählt. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten wurde bei dieser Auszählung berücksichtigt. Werden die genannten Normwerte erreicht, so wird dies als Engraftment bezeichnet und als relevanter Parameter für das Therapieansprechen gesehen.

Der Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten wurde nach den WHO-Graden eingeteilt. Danach wird kein Bedarf an Transfusionen mit dem WHO-Grad 0 klassifiziert. Ein WHO-Grad I liegt vor, wenn eine minimale Anämie vorliegt, jedoch noch kein Transfusionsbedarf während der gesamten Zeit der Hochdosistherapie und Stammzellrückgabe besteht. Bei der Transfusion von ein oder zwei Erythrozytenkonzentraten wird ein WHO-Grad II festgelegt. Ein WHO-Grad III liegt dann vor, wenn der Patient zwischen drei und vier Transfusionen der Erythrozytenkonzentate bedarf. Das Infundieren von mehr als vier Erythrozytenkonzentraten in dem angegebenen Zeitraum ist als WHO-Grad IV klassifiziert.

- Nicht-hämatologische Toxizitäten

Für die nicht hämatologischen Toxizitäten wurden die Veränderungen in den verschiedenen Organsystemen des menschlichen Körpers betrachtet. Alle dazugehörigen Parameter wurden anhand von WHO-Graden eingeteilt und bewertet. *(vergleiche 7.1 Datenerhebungsbogen, S.82-86)*

- Verdauungstrakt:
  Nausea, Vomitus, Diarrhö, Stomatitis, Gewichtsverlust

- Infektionsparameter:

  Infektion, lokale Infektion, Fieber unklarer Genese (FUO)

- Herz:
  Arrhythmien, Funktion, Ischämien, Perikardveränderungen, Hypertonie, Hypotonie

- Leber:
  klinischer Befund, Bilirubin, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase

- Niere:
  Kreatinin, Hämaturie

- Lunge:
  klinischer Befund

- Haut:
  Allergie, Hautveränderungen, Alopezie

3.3 Statistische Methoden

Die Erfassung der Daten zur statistischen Auswertung und Erstellung von Abbildungen erfolgte mit dem von der Universität Göttingen zur Verfügung gestellten Programm Statistica 7.1.

Zur Anwendung kamen Methoden der deskriptiven und induktiven Statistik. Die deskriptive Statistik dient der graphischen Darstellung von Merkmalen und deren Beschreibung durch statistische Maßzahlen. Sie versucht, die Daten zu beschreiben und die wichtigsten Effekte und Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen herauszufinden.

Für die univariate Darstellung qualitativer, nominaler Merkmale (z.B. Geschlecht, Vorhandensein von Symptomen, histologische Zuordnung) wurden Balken- und Kreisdiagramme benutzt. Angegebene Häufigkeitsaufzählungen dienten der zahlenmäßigen Beschreibung der Variablen.

Die Verteilung quantitativer, stetiger Merkmale (z.B. Alter bzw. Neutro- und Thrombozytopenie) wurde durch so genannte Box-and-Whisker-Plots dargestellt. Hier lassen sich Mittelwert, Median, die Extremwerte und die Verteilung auf die Quartilen in einer Abbildung ersehen.

Die weiteren stetigen Merkmale wie z.B. das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben wurden mittels Survival-Analysen nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet und graphisch dargestellt. Hierbei wurde eine vollständige Beobachtung, d.h. bis zum Auftreten eines Rezidivs beim krankheitsfreien Überleben (TTTF) oder bis zum Versterben beim Gesamtüberleben (OS) mit einem Kreis (°) gekennzeichnet. Patienten die aufgrund eines vorzeitigen Ausscheidens aus dem Beobachtungszeitraum bei z. B. fehlender oder unvollständiger Daten als zensiert gewertet wurden, erhielten in der Abbildung eine Kennzeichnung mittels eines Kreuzes (+).

Die induktive Statistik ist der weiterführende Schritt, indem überprüft wird, ob die aus den Stichproben gewonnenen Ergebnisse auf die dazugehörige Grundgesamtheit übertragbar sind. Für die Berechnung werden statistische Tests und Konfidenzintervalle verwendet.

Der t-Test und der U-Test gelten als Standardtests und wurden zur Berechnung der P-Werte und somit zur Festlegung der Signifikanz der Ergebnisse benutzt.
Bei dem t-Test handelt es sich um ein parametrisches Verfahren, welches eine normalverteilte Grundgesamtheit voraussetzt. Dieser Test wurde für die Berechnung der Signifikanzen der hämatologischen Toxizitäten, der Thrombozytopenie und der Neutropenie verwendet.
Der Kruskal-Wallis-Test sowie der U-Test von Man und Whitney, die zu den Rangsummentests gehören, setzen eine annähernd gleiche Form der zu vergleichenden Verteilungen voraus. Bei allen nicht-hämatologischen Toxizitäten, der Gabe von Erythrozytenkonzentraten, dem Gesamtüberleben und dem krankheitsfreien Überleben wurden die p-Werte mittels dieser Tests errechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv - Beschreibung

4.1.1 Patientencharakteristik der Gruppen „BEAM<60“, „BEAM>60“ und „TBI/Cy“

- Verteilung des Geschlechts

Die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv ist in den Gruppen „BEAM>60“ und „BEAM<60“ ähnlich und liegt im Mittel bei 44 (56%) männlichen und 35 (44%) weiblichen Patienten. In der Gruppe „TBI/Cy“ ist mit 5 (50%) männlichen und 5 (50%) weiblichen Patienten die Geschlechterverteilung gleichmäßig verteilt. Insgesamt teilt sich das Patientenkollektiv in 40 (45%) weibliche und 49 (55%) männliche Patienten.

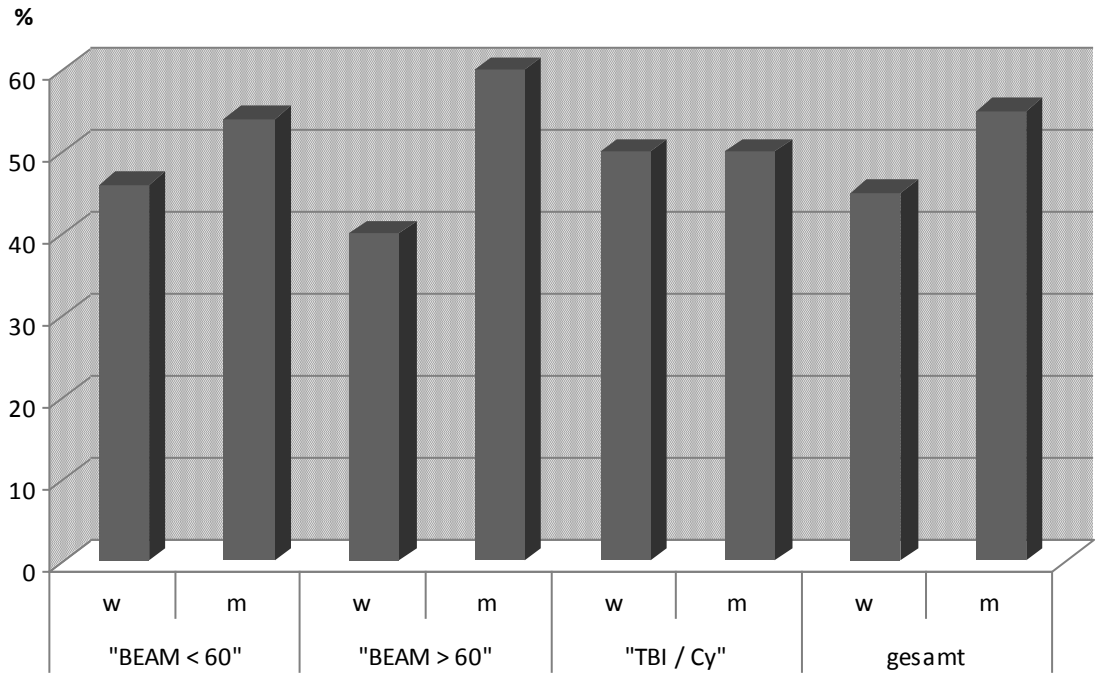

Abbildung 3: Geschlechterverteilung in den drei Patientengruppen.

- Altersverteilung

Bezüglich des Alters liegt der Median der Gruppe „BEAM<60“ bei 46,83 Jahren mit einer Spanne von 39,56 Jahren, während der Median bei den „BEAM>60“-Patienten 64,13 Jahre beträgt und eine Altersspanne von nur 9,22 Jahren aufweist. Der Median der Patienten des „TBI/Cy“-Kollektivs liegt mit 49,23 über dem der Gruppe „BEAM<60“. Die Altersspanne beträgt 23,11 Jahre.

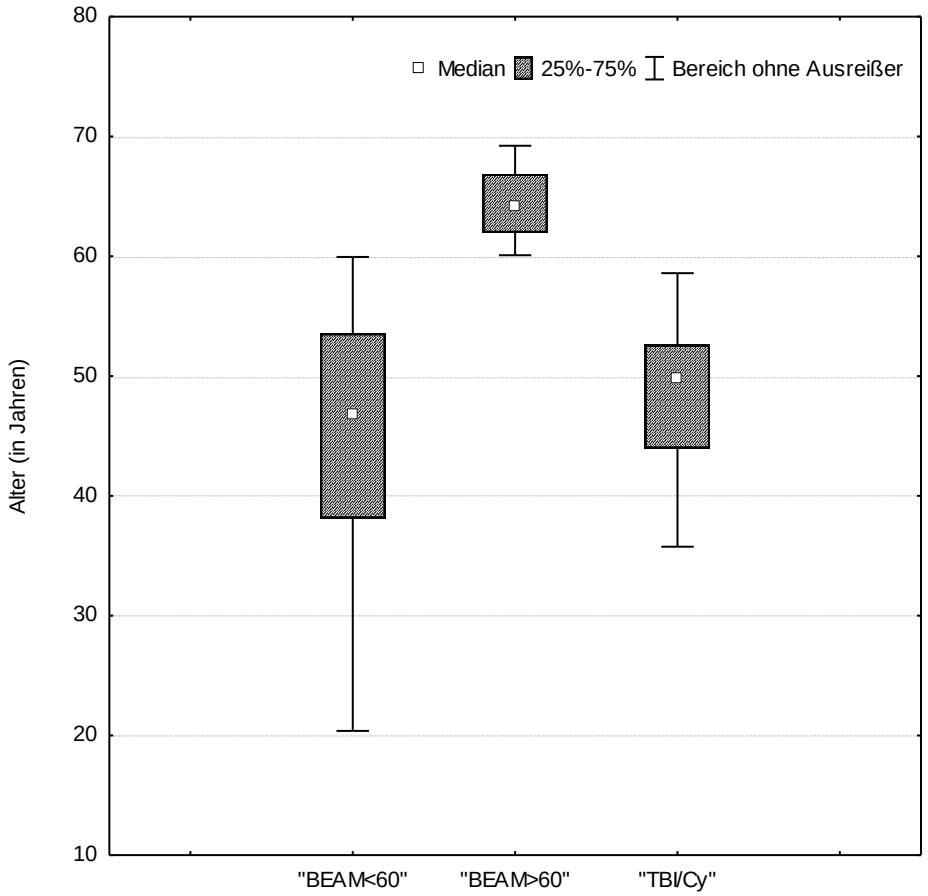

Abbildung 4 : Altersverteilung zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie in den drei Patientengruppen.

- Parameter (LDH, Stadium und ECOG) vor Rezidivtherapie

Vor der Rezidivtherapie hatten im gesamten Patientenkollektiv 30 (34%) Patienten einen über die Norm erhöhten LDH-Wert, wobei der Wert bei 6 (7%) Patienten des gesamten Kollektivs über dem zweifachen Normwert lag. In den beiden jungen Kollektiven „BEAM<60“ und „TBI/Cy“ lag der initial erhöhte LDH-Wert bei 17 (29%) bzw. 3 (30%) Patienten. Im „BEAM > 60“-Kollektiv trat eine LDH- Erhöhung bei der Hälfte (10) auf. Die Werte sind nicht direkt mit der jungen Gruppe vergleichbar, da im „BEAM>60“-Kollektiv mehr Patienten in einem höheren Ann-Arbor-Stadium waren. Die LDH-Erhöhungen über das doppelte der Normwerte war bei 3 (5%) der „BEAM<60“-Patienten, bei 2 (10%) der Patienten „BEAM>60“ und bei 1 (10%) „TBI/Cy“-Patienten nachzuweisen.

Eine fortgeschrittene Ausbreitung der Erkrankung mit einem Ann-Arbor-Stadium III und IV konnte bei über der Hälfte aller Patienten (48, 54%) der drei Gruppen festgestellt werden. Hiervon befanden sich die meisten der Patienten in der Gruppe „BEAM>60“ (75%). Das Vorkommen dieser fortgeschrittenen Stadien war in den beiden jüngeren Gruppen ≤ 50%. Die Kollektive sind somit nicht homogen verteilt. In der „BEAM>60“-Gruppe sind prozentual deutlich mehr Patienten mit einem fortgeschritteneren Stadium und einer damit assoziierten schlechteren Prognose zu finden als bei dem jüngeren Vergleichskollektiv.

Der Allgemeinzustand gemessen mittels ECOG war bei 81 (91%) aller Patienten nicht größer als 1 und somit als gut einzuschätzen. Bei jeweils 4 Patienten der Gruppe „BEAM<60“ (7%) und der Gruppe „BEAM>60“ (20%) konnte ein ECOG < 2 beobachtet werden. Währenddessen lag bei der Vergleichsgruppe „TBI/Cy“ der ECOG bei allen Patienten ≤ 1. Folglich ist der Allgemeinzustand im gesamten Kollektiv nur mäßig eingeschränkt, so dass keiner der Patienten bettlägerig oder arbeitsunfähig ist.

Der IPI beträgt bei 31% der Patienten des Gesamtkollektivs 1, bei 22% 2 und bei 6% ist er 3 bzw. 4. Im Bereich der niedrigen Werte 1 und 2 ist der IPI in den verschiedenen Gruppen ähnlich. Die prognostisch ungünstigeren IPIs 3 und 4 kommen bei 4 (7%) der „BEAM<60“ und bei 1 (10%) der „TBI/Cy“-Patienten vor.

- Parameter (LDH, Stadium und ECOG) vor Hochdosischemotherapie und ASCT

Insgesamt hatten nur noch 22% der Patienten einen erhöhten LDH-Wert über die Norm und keiner der Patienten mehr einen LDH-Wert, der zweifach über dem Normwert lag. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren gering. Die wenigsten über die Norm erhöhten LDH-Werte gab es in der Gruppe „BEAM>60“ (10%), gefolgt von der Gruppe „BEAM < 60“ (26%) und der Gruppe „TBI/Cy“ (30%).

Das Vorliegen eines Ann-Arbor-Stadiums III bzw. IV konnte bei den Patienten aller drei Gruppen von 54% auf 33% gesenkt werden. In der Gruppe „TBI/Cy“ gab es keinen Patienten mit einem Stadium ≥ 3. In den anderen beiden Gruppen gab es bei den Patienten im Alter über 60 Jahre weiterhin verhältnismäßig mehr Patienten mit einem Ann-Arbor-Stadium 3-4 (50%) als bei den „BEAM<60“-Patienten (33%).

Der für die Prognose wichtige Allgemeinzustand gemessen mittels ECOG ergab bei der Gruppe „BEAM<60“ bei drei Patienten und bei der Gruppe „BEAM>60“ bei einem Patienten >1. Diese Patienten benötigten ein höheres Ausmaß an Pflege und Unterstützung und waren teilweise bettlägerig. In der Gruppe „TBI/Cy“ hatten alle Patienten mit einem ECOG ≤ 1 eine normale bis eingeschränkte körperliche Aktivität und waren arbeitsfähig.

Der IPI hat sich vom Zeitpunkt vor Rezidivtherapie bis zur Hochdosischemotherapie nicht wesentlich verändert. Es hatten 48 (54%) Patienten des gesamten Kollektivs einen IPI 1 oder 2 und 5 (6%) Patienten einen IPI 3 oder 4. In der Gruppe „BEAM>60“ waren 4 der Patienten mit einem hohen IPI zu finden.
Im Vergleich zu den Angaben vor der Rezidivtherapie konnte eine Reduktion der negativen Prognosefaktoren bis zum Beginn der Hochdosischemotherapie erreicht werden.

Charakteristik	„BEAM<60“	„BEAM>60“	„TBI/Cy“	Total
Geschlecht, männlich/weiblich	32 (54%) / 27 (46%)	12 (60%) / 8 (40%)	5 (50%) / 5 (50%)	49(55%) / 40 (45%)
Alter bei ASCT (Median; Spannweite)	46,83 / 39,56	64,13 / 9,22	49,23 / 23,11	50,59 / 48,85
Vor Rezidivtherapie				
LDH-Wert > Normalwert (%)	17 (29%)	10 (50%)	3 (30%)	30 (34%)
LDH-Wert > 2 x Normalwert (%)	3 (5%)	2 (10%)	1 (10%)	6 (7%)
Stadium III / IV, Nr. (%)	29 (50%)	15 (75%)	4 (40%)	48 (54%)
Allgemeinzustand (ECOG) >1 (%)	4 (7%)	4 (20%)	0 (0%)	8 (9%)
IPI (%)				
1	21 (36%)	6 (30%)	1 (10%)	28 (31%)
2	13 (22%)	4 (20%)	3 (30%)	20 (22%)
3 / 4	4 (7%)	---	1 (10%)	5 (6%)
Vor Hochdosischemotherapie und ASCT				
LDH-Wert > Normalwert(%)	15 (26%)	2 (10%)	3 (30%)	20 (22%)
LDH-Wert > 2 x Normalwert (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Stadium III / IV (%)	19 (33%)	10 (50%)	0 (0%)	29 (33%)
Allgemeinzustand (ECOG) >1 (%)	3 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	4 (5%)
IPI (%)				
1	23 (40%)	6 (30%)	3 (30%)	32 (36%)
2	8 (14%)	7 (35%)	1 (10%)	16 (18%)
3 / 4	1 (2%)	4 (20%)	0 (0%)	5 (6%)
Zeitraum von Diagnose bis HDCT, Median in Monaten (Spannweite)	32 (185)	34 (117)	11 (56)	29 (185)

Tabelle 14 : Patientencharakteristik der Gruppen „BEAM<60“, „BEAM>60“ und „TBI/Cy“

- Zeitraum von Diagnose bis zur Hochdosistherapie

Der Zeitraum von der Diagnose bis zur Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation lag im Median aller drei Kollektive bei 29 Monaten. Dabei war die Dauer des Zeitraums der Gruppen „BEAM<60“ (32 Monate) und „BEAM>60“ (34 Monate) gleich lang, während der Median der Gruppe „TBI/Cy“ mit 11 Monaten am kürzesten war.

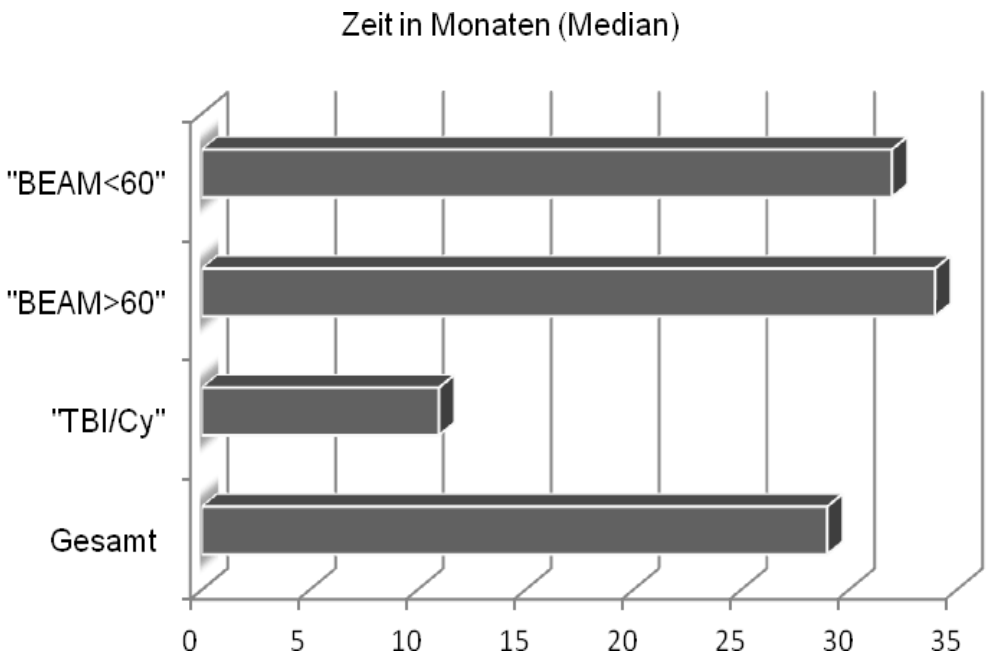

Abbildung 5 : Zeit von Diagnosestellung bis zur Stammzelltransplantation (Median) der drei Patientengruppen.

4.1.2 Histologische Einteilung in Subtypen der Gruppen „BEAM<60“, „BEAM>60“ und „TBI/Cy“

Das Gesamtkollektiv von 89 Patienten wurde nach der Histologie in die drei großen Gruppen Hodgkin-Lymphom, B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (Non-Hodgkin-Lymphom) unterteilt. Innerhalb dieser Gruppen werden weitere histologische Subtypen klassifiziert.

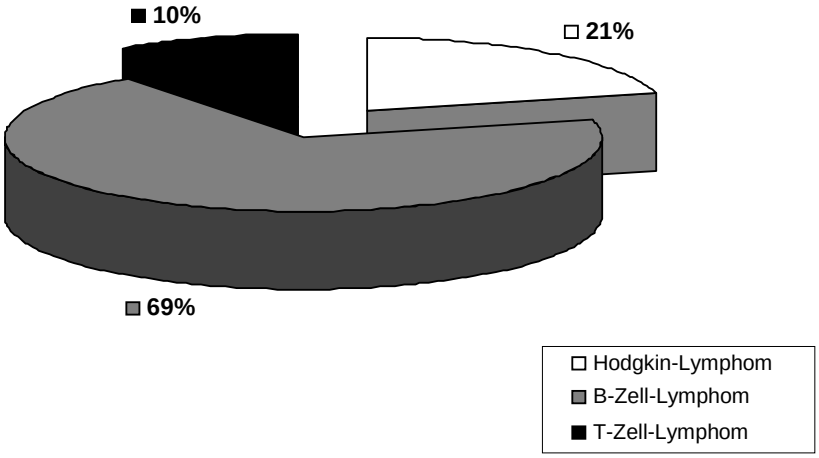

Abbildung 6 : Prozentuale Verteilung innerhalb der Gruppe „BEAM<60“ auf die drei großen histologischen Gruppen.

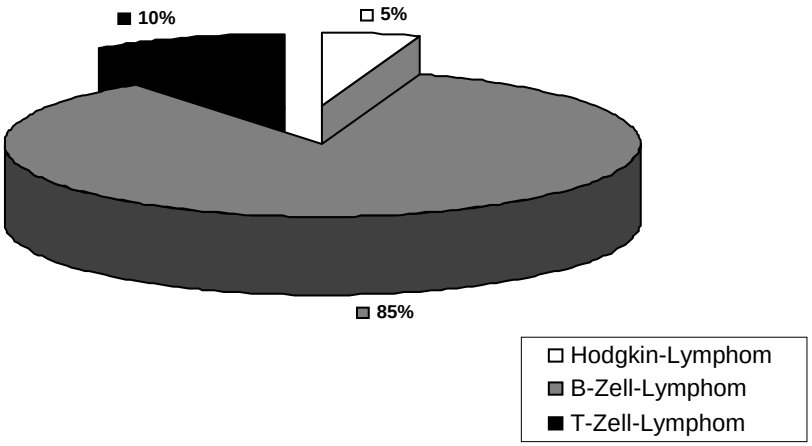

Abbildung 7 : Prozentuale Verteilung innerhalb der Gruppe „BEAM>60“ auf die drei großen histologischen Gruppen.

Histologische Subtypen	„BEAM<60“	„BEAM>60”	„TBI/Cy”	Total
Hodgkin-Lymphom	**12 (21%)**	**1 (5%)**	**0 (0%)**	**13 (15%)**
B-Zell-Lymphom	**41 (69%)**	**17 (85%)**	**10(100%)**	**67 (76%)**
Vorläufer B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
B-Zell chronisch lymphatisches Lymphom (B-CLL) mit monoklonaler Gammopathie/ plasmozytoide Differenzierung	0 (0%)	2 (10%)	1(10%)	3 (3%)
Follikuläres Lymphom, WHO-Grad I/II	8 (15%)	2 (10%)	7(70%)	17 (19%)
Follikuläres Lymphom, WHO-Grad III	4 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3%)
Marginalzonenlymphom, nodal oder splenisch	2 (3%)	2 (10%)	0 (0%)	4 (4%)
Mantelzelllymphom	3 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	5 (7%)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	23 (39%)	7 (35%)	1 (10%)	31 (36%)
Burkitt-Lymphom	0 (0%)	2 (10%)	1(10%)	3 (3%)
T-Zell-Lymphom	**6 (10%)**	**2 (10%)**	**0 (0%)**	**8 (9%)**
Hepato-splenisches-g/d T-Zell-Lymphom	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert	5 (8%)	1 (5%)	0 (%)	6 (7%)
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD)	0 (0%)	1 (5%)	0 (%)	1 (1%)
Total	**59 (66%)**	**20 (23%)**	**10(11%)**	**89 (100%)**

Tabelle 15 : Verteilung der histologischen Subtypen innerhalb der drei Patientengruppen.

- Morbus Hodgkin

Die histologische Diagnose Hodgkin-Lymphom findet sich bei 12 (21%) Patienten der Gruppe „BEAM<60“ und bei einem „BEAM>60“-Patienten (5%). Das ergibt auf das Gesamtkollektiv bezogen 13 Patienten (15%), die an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind.

- Non-Hodgkin-Lymphome (B-Zell-NHL)

Die Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich in B-Zell-NHLs und T-Zell-NHLs einteilen. Insgesamt haben 67 Patienten (76%) des Gesamtkollektivs ein B-Zell-NHL. Davon finden sich 40 der B-NHL-Diagnosen in der Gruppe „BEAM<60“, 17 Patienten in der Gruppe „BEAM>60“ und 10 Patienten in der dritten Gruppe „TBI/Cy“.

Die häufigsten histologischen Subtypen der Gruppe „BEAM<60“ sind das diffus großzellige B-Zell Lymphom 21 (39%), das follikuläre Lymphom 12 (20%) und das Mantelzellymphom 3 (5%).In der Gruppe „BEAM>60“ findet sich prozentual ebenso das diffus großzellige B-Zell-NHL am häufigsten (35%). Das Vorkommen des follikulären Lymphoms, des Mantelzelllymphoms, des Marginalzonenlymphoms und der B-CLL liegt in dieser Gruppe jeweils bei 10%. In der Gruppe „TBI/Cy“ lässt sich bei der Mehrzahl der Patienten ein follikuläres Lymphom (70%) diagnostizieren, gefolgt vom diffus großzelligen B-Zell-NHL, dem Burkitt-(like)-Lymphom und der B-CLL, welches jeweils bei einem Patienten (10%) auftritt.

- Non-Hodgkin-Lymphome (T-NHLs)

Die T-NHLs treten im gesamten Kollektiv bei 8 (9%) Patienten auf; 6 davon in der Gruppe „BEAM<60“ und 2 in der Gruppe „BEAM>60“. Dies entspricht in der jeweiligen Gruppe 10% der Patienten. In der dritten Gruppe „TBI/Cy“ kommen keine T-Zell-Lymphome vor. Das überwiegende Vorkommen vom peripheren T-Zell-Lymphom (5 Patienten / 8%) ist bei der Gruppe „BEAM<60“ zu beobachten. Bei einem einzigen Patienten dieser Gruppe (2%) konnte das Hepato-splenische T-Zell-Lymphom diagnostiziert werden.

Bei den „BEAM>60“-Patienten finden sich die histologischen Diagnosen „peripheres T-Zell-Lymphom“ und „Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom (AILD)“ bei jeweils einem Patienten (5%).

4.2 Hämatologische Toxizitäten (Engraftment)

4.2.1 Neutropenie

Die mediane Neutropeniedauer lag bei der Gruppe „BEAM>60“ bei sieben Tagen (Spannweite 13 Tage) wobei bei 50% der Patienten in einem Zeitrahmen von sechs bis acht Tagen eine Regeneration der Hämatopoese festzustellen war. Die Gruppe der „BEAM<60“-Patienten lag mit einer medianen Neutropeniedauer von siebeneinhalb Tagen (Range zehn Tage) nicht signifikant über der, der älteren Vergleichsgruppe. Bei der Hälfte der Patienten dieser Gruppe dauerte es zwischen sieben und neun Tagen bis zum Anstieg der neutrophilen Leukozyten über > 0,5 x 10^3 / µl. Die Vergleichsgruppe „TBI/Cy“ hatte mit einem Median von neun Tagen (Spannweite zwei Tage) die längste Neutropeniedauer. Hier lag die Neutropeniedauer bei 50% der Patienten zwischen acht und zehn Tagen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen „BEAM <60“ und „BEAM >60“ waren statistisch nicht signifikant (t-test).

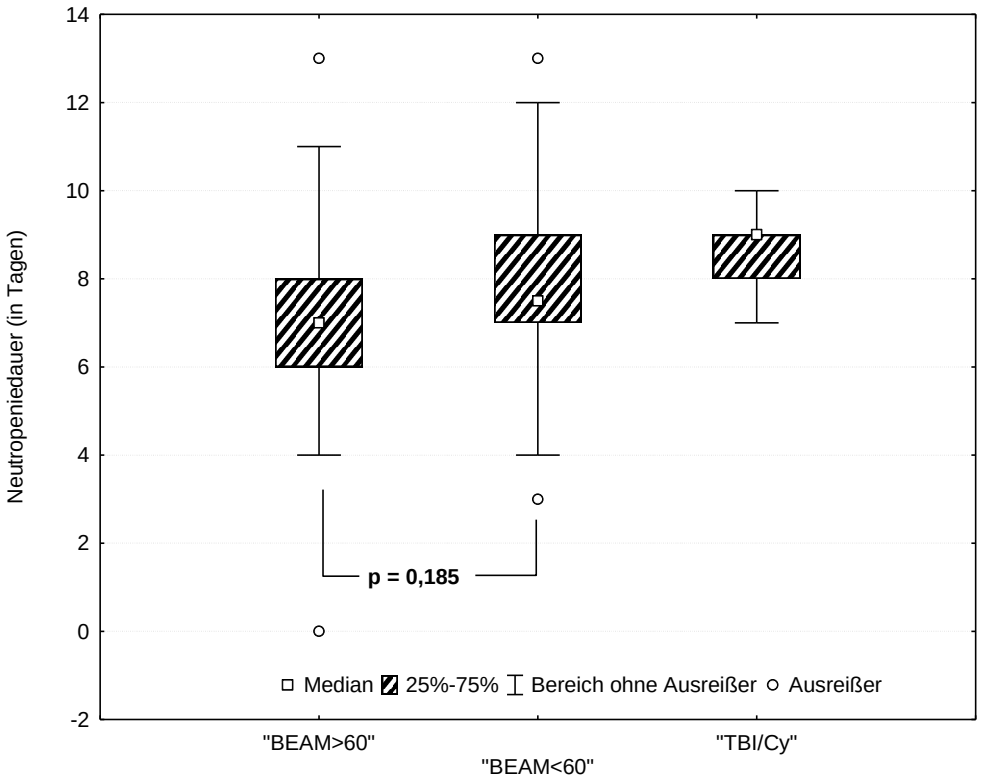

Abbildung 8 : Dauer der Neutropenien in den drei Patientengruppen.

4.2.2 Thrombozytopenie

Da die Thrombozytopeniedauer von einer Thrombozytenkonzentratsubstitution beeinflusst wird und dieses Item in der Arbeit nicht erhoben wurde und eine gleiche Frequenz der Gabe von Thrombozytenkonzentraten in den drei Gruppen nicht vorausgesetzt werden kann, ist eine sinnvolle Auswertung hinsichtlich der Thrombozytopeniedauer nicht möglich.

Somit erfolgt lediglich eine Beschreibung der beobachteten Ergebnisse hinsichtlich der Anzahl an Patienten, bei den es zum Auftreten einer Thrombozytopenie < 20.000 kam.

In der Gruppe „BEAM<60“ kam es bei 54 von 59 Patienten zu einer Thrombozytopenie < 20.000, während es in der Gruppe „BEAM>60“ bei 19 von 20 Patienten zu beobachten war. In der Gruppe „TBI/Cy“ fielen die Thrombozyten aller 10 Patienten unter den oben genannten Grenzwert.

4.2.3 Erythrozytenkonzentrate (EKs)

Die Transfusion von Erythrozytenkozentraten (EK) erfolgte bei den „BEAM<60“ Patienten in 76% der Fälle, bei der Gruppe „BEAM>60“ in 90% und bei der Gruppe „TBI/Cy“ in 40% der Fälle. Es findet sich zugunsten der Jüngeren eine Tendenz zu einer geringeren Transfusionsrate.

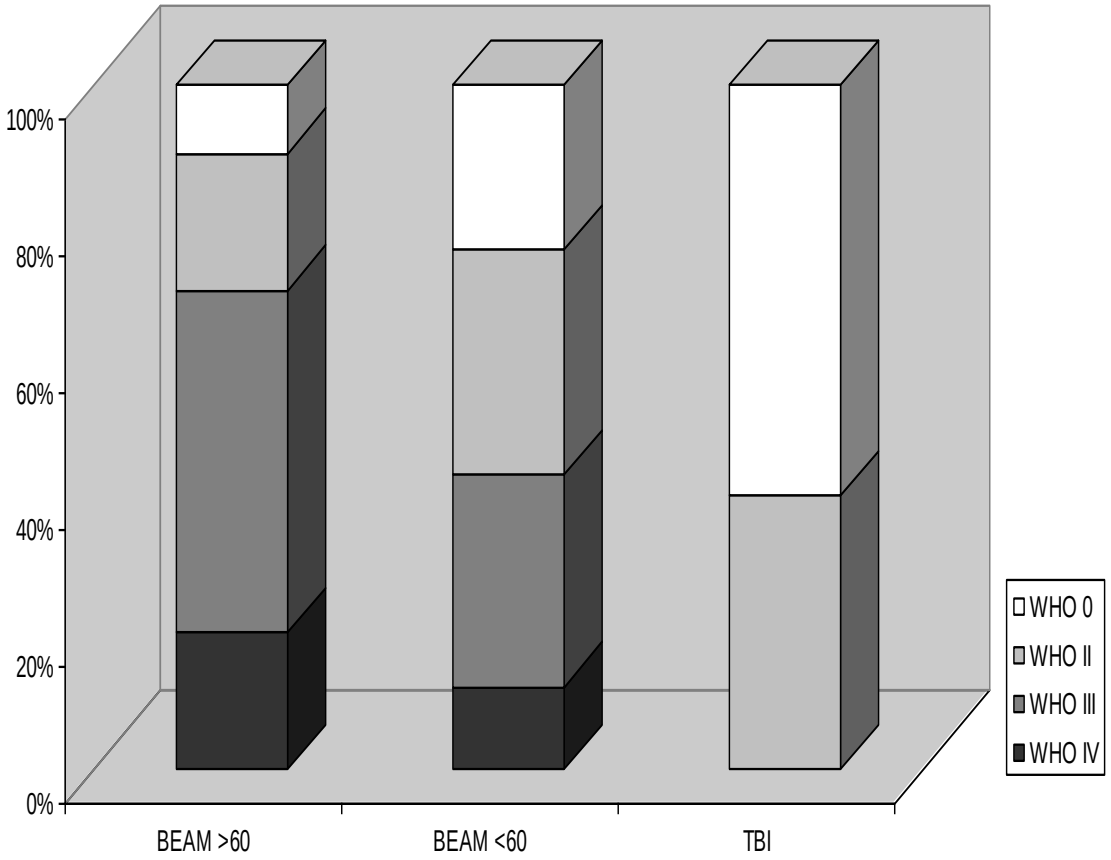

Abbildung 9 : Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (Einteilung nach WHO-Graden).

Bei der Gruppe „BEAM>60“ haben 70% der Patienten mehr als drei (WHO-Grad III) und 20% mehr als vier Erythrozytenkonzentrate (WHO-Grad IV) erhalten. 20% der

Patienten benötigen ein bis zwei EKs (WHO-Grad II) und lediglich 10% der Patienten bedurften keiner EK-Transfusionen (WHO-Grad 0).

Bei dem „BEAM<60“-Kollektiv bekamen 43% der Patienten mehr als drei (WHO-Grad III) und 12% mehr als vier Erythrozytenkonzentrate (WHO-Grad IV). Ein Drittel (33%) der Patienten benötigte mit bis zu zwei EKs (WHO-Grad II) weniger Transfusionen und 24% der Patienten dieser Gruppe kamen ganz ohne Transfusionen (WHO-Grad 0) aus.

Bei der dritten Gruppe („TBI/Cy“) wurden nie mehr als zwei Erythrozytenkonzentrate pro Patient (WHO-Grad II) transfundiert. Insgesamt fielen während der Therapie auch nur 40% der Patienten mit ihrem Hb unter 8 g/dl und benötigten EKs. Somit kamen nahezu zwei Drittel der „TBI/CY“-Patienten (60%) ohne EK-Transfusionen (WHO-Grad 0) aus.

	„BEAM >60“	**„BEAM <60“**	**„TBI“**
WHO IV	20 %	12 %	0 %
WHO III	50 %	31 %	0 %
WHO II	20 %	33 %	40 %
WHO I	0 %	0 %	0 %

Tabelle 16: Prozentuale Verteilung der Erythrozytenkonzentrat (EK) –Transfusionen in den drei Patientengruppen.

4.3 Nicht hämatologische Toxizitäten

Die im Abschnitt 3.2.9 des Kapitels Material und Methoden aufgelisteten Parameter wurden ab dem Zeitpunkt der Stammzellrückgabe registriert.

4.3.1 Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Stomatitis

Die „Stomatitis“ war eine der häufigsten Komplikationen während der Therapie, wobei das generelle Auftreten (alle WHO Grade) in den Kollektiven „BEAM>60“ (80%) und „BEAM<60“ (75%) mit nur 5% Unterschied keine statistische Signifikanz ergab. In der Gruppe „TBI/Cy“ trat Stomatitis bei 90% der Patienten auf. Es war allerdings deutlich der Trend zu erkennen, dass Stomatitis mit zunehmendem Schweregrad häufiger im Kollektiv der Patienten im Alter über 60 Jahre und bei der bestrahlten Gruppe „TBI/Cy“ auftraten als bei den „BEAM<60“-Patienten. Während bei den „BEAM<60“-Patienten 22% an einer Stomatitis Grad IV erkrankten, waren dies bei den „BEAM>60“-Patienten 40% und bei den „TBI/Cy“-Patienten 70%.

Hinsichtlich des Parameters „Diarrhö“ fand sich zwar eine höhere Inzidenz bei den „BEAM<60“-Patienten (mit Ausnahme der jungen „TBI/Cy“-Patienten), jedoch war der Schweregrad bei den „BEAM>60“-Patienten wesentlich höher. An Durchfall (WHO-Grad III und IV) litten beim „BEAM<60“-Kollektiv 11%, bei der Gruppe „TBI/Cy“ 10% und beim „BEAM>60“-Kollektiv 15%. Beim Kollektiv mit den Patienten im Alter über 60 Jahre litten 35% der Patienten an Diarrhöen der WHO-Grade I-IV und bei der Gruppe „TBI/Cy“ waren es 30%, während die „BEAM<60“-Patienten 20% häufiger über genannte Komplikation klagten. Insgesamt war ein Trend zu erkennen mit mehr Auftreten von Diarrhöen im „BEAM>60“-Kollektiv.

Erbrechen trat bei 15% der „BEAM>60“-Patienten, bei 30% der „TBI/Cy“- und der „BEAM<60“-Patienten auf. Hier lag die Häufigkeit mit höherem Schweregrad (WHO III und IV) bei den „TBI/Cy“-Patienten mit 20% um das Vierfache höher als bei den Patienten der beiden „BEAM“-Kollektive („BEAM<60“ und „BEAM>60“ 5%).

Bezüglich der Übelkeit gab es ein geringeres Auftreten im „BEAM>60“-Kollektiv. Es gaben jeweils 40% der „TBI/Cy“- und der „BEAM>60“-Patienten Übelkeit an, während in der Gruppe „BEAM<60“ 47% der Patienten über derartige Komplikationen klagten. Besonders schwere Formen der Übelkeit entsprechend den WHO-Graden III und IV traten mit 20% in der Gruppe „TBI/Cy“, mit 16% in der Gruppe „BEAM<60“ und mit 15% bei den „BEAM>60“-Patienten auf.

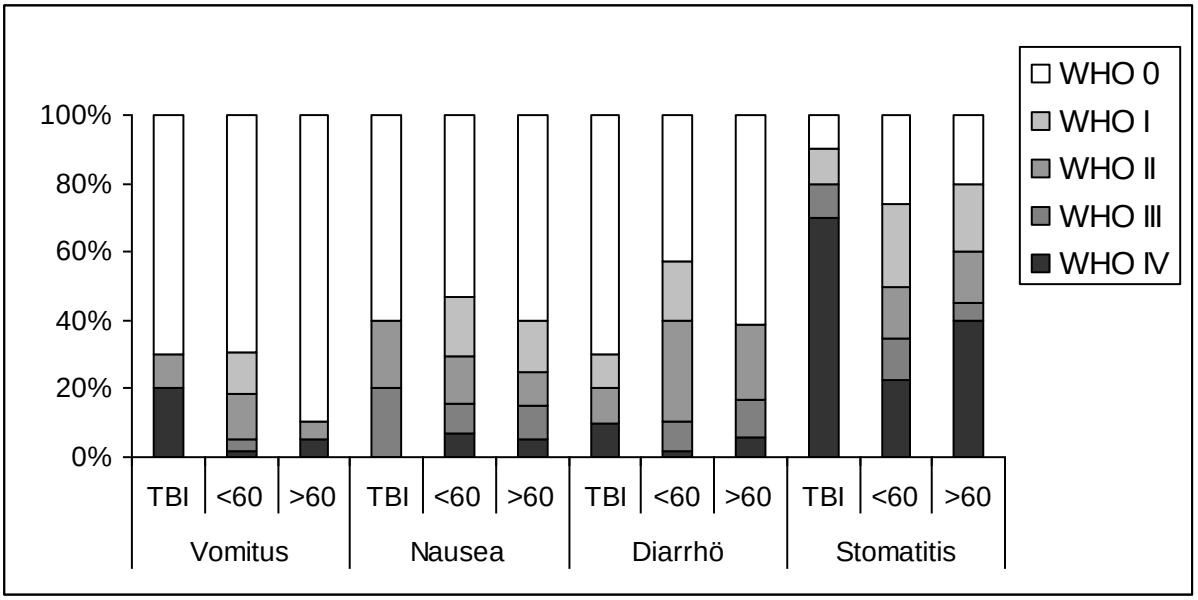

Abbildung 10 : Auftreten von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Stomatitis in den drei Patientengruppen.

4.3.2 Infektionen, lokale Infektionen, Fieber unklarer Genese (FUO), Gewichtsabnahme

Zu einem der häufigsten Symptome gehören die „Infektionen“, worunter 95% aller Patienten im Alter über 60 Jahre litt. Somit war die Häufigkeit im Vergleich zum jüngeren Kollektiv „BEAM<60“ 29% höher („TBI/Cy“ 5%). Schwere (WHO-Grad III) und schwerste (WHO-Grad IV) Infektionen waren bei 30% der jüngeren Patienten („BEAM<60“ 31% und „TBI/Cy“ 30%) und bei 50% der „BEAM>60“-Patienten zu finden. Somit waren sowohl Häufigkeit als auch Schweregrad der Infektionen im „BEAM>60“-Kollektiv signifikant erhöht (p=0,0105, Kruskal-Wallis-Test).

Lokale Infektionen traten lediglich im Kollektiv mit den Patienten im Lebensalter über 60, mit einem WHO-Grad I, bei 5% der Patienten auf und gehören somit zu den seltenen Komplikationen.

Das Auftreten von Fieber unklarer Genese (FUO) war nur im Kollektiv „BEAM<60“ festzustellen. Hier gaben insgesamt 26% der Patienten die genannte Komplikation an. Fieber unklarer Genese mit Temperaturen entsprechend einem WHO-Grad III war bei 4% der Patienten zu finden. Mildere Formen mit einem WHO-Grad II fanden sich bei 17% und mit einem WHO-Grad I bei 5% der Patienten. Es gehört somit zu einer eher seltenen Komplikation.

Bezüglich des Parameters „Gewicht“ ähneln sich die Daten der Kollektive. Wichtig bei der Betrachtung des Parameters ist der Hinweis auf die schwierige Datenerfassung. Somit konnten bei drei (30%) Patienten der „TBI/Cy“-Gruppe, bei 10 (17%) Patienten des Kollektivs „BEAM<60“ und bei zwei (25%) der „BEAM>60“-Patienten die Daten für den Parameter Gewichtsabnahme nicht ermittelt werden.
Extreme Gewichtsabnahme mit einem WHO-Grad III trat nur in einem Fall (5%) im „BEAM>60“-Patientenkollektiv auf. Eine Gewichtsabnahme entsprechend einem WHO-Grad II trat bei 10 der „BEAM<60“-Patienten und bei zwei der „BEAM>60“-Patienten auf. Leichte Gewichtsabnahmen (WHO-Grad I) traten in allen Kollektiven auf. Im Kollektiv „TBI/Cy“ waren die Hälfte der Patienten betroffen, während sich in

den Gruppen „BEAM<60“ und „BEAM>60“ das Vorliegen mit 36% bzw. 35% etwas geringer darstellt.

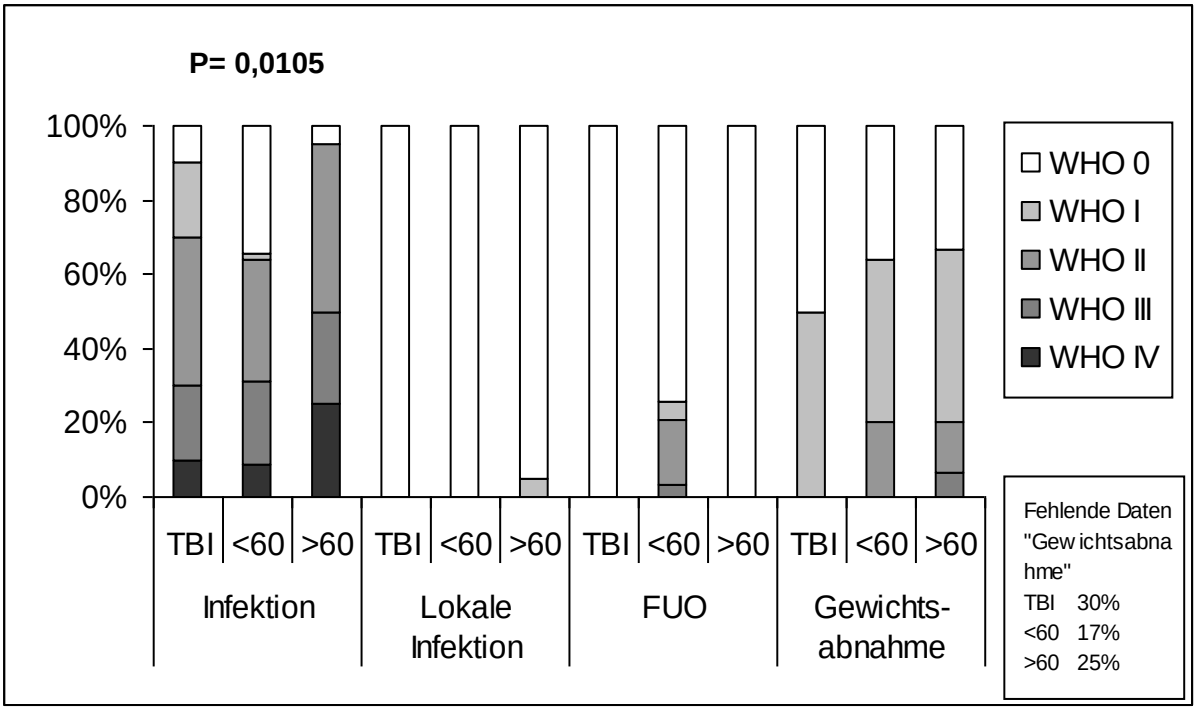

Abbildung 11 : Auftreten von Infektion, lokaler Infektion, Fieber unklarer Genese und Gewichtsabnahme in den drei Patientengruppen.

4.3.3 Lebertoxizität (klinisch und Laborwerte)

Als Kontrollparameter für die Leberfunktion wurden die „Alkalische Phosphatase (AP)“, die „GOT“, die „GPT“ und das „Bilirubin“ bestimmt, zusätzlich wurde der klinische Befund erhoben. Insgesamt fällt auf, dass die Veränderungen in der Gruppe „TBI/Cy“ im Vergleich zu den anderen zwei am geringsten sind.

Am häufigsten traten Erhöhungen der Alkalischen Phosphatase - und dies in allen drei Kollektiven - auf. Extreme Erhöhungen gemäß einem WHO-Grad III / IV traten nur in der Gruppe „BEAM<60“ bei 7% der Patienten auf. AP-Wert-Erhöhungen entsprechend einem WHO-Grad I treten in allen Gruppen annähernd gleich oft auf. In den Gruppen „BEAM>60“ und „BEAM<60“ traten die AP-Wert-Erhöhungen bei 45% der Patienten und bei der Gruppe „TBI/Cy“ bei 40% der Patienten auf.
Erhöhungen der GOT trat bei einem Drittel der Patienten aller drei Gruppen mit einem WHO-Grad I auf. Erhöhungen entsprechend einem WHO-Grad II und III traten nur in Einzelfällen in den beiden „BEAM“-Gruppen auf. Veränderungen der GPT verliefen analog zur GOT.

Erhöhungen des Bilirubin-Wertes lagen in den beiden BEAM-Gruppen vor. Beim „BEAM>60“-Kollektiv ist in einem Fall (5%) eine extreme Erhöhung (gemäß des WHO-Grads IV) und bei zwei weiteren Patienten (10%) eine mittelgradige Erhöhung (gemäß WHO-Grad II) aufgetreten. In der Gruppe „BEAM<60“ waren Bilirubin Erhöhungen gemäß des WHO-Grads III (5%) und WHO-Grads II (9%) festzustellen.

Mit der Häufigkeit von 2% bei den „BEAM<60“ Patienten, mit 5% bei den „BEAM>60“-Patienten und keinen Veränderungen bei der Gruppe „TBI/Cy“, waren die für eine Toxizität maßgeblichen klinischen Befunde eher gering ausgeprägt und stützten nicht die Veränderungen im Bereich der Laborparameter.

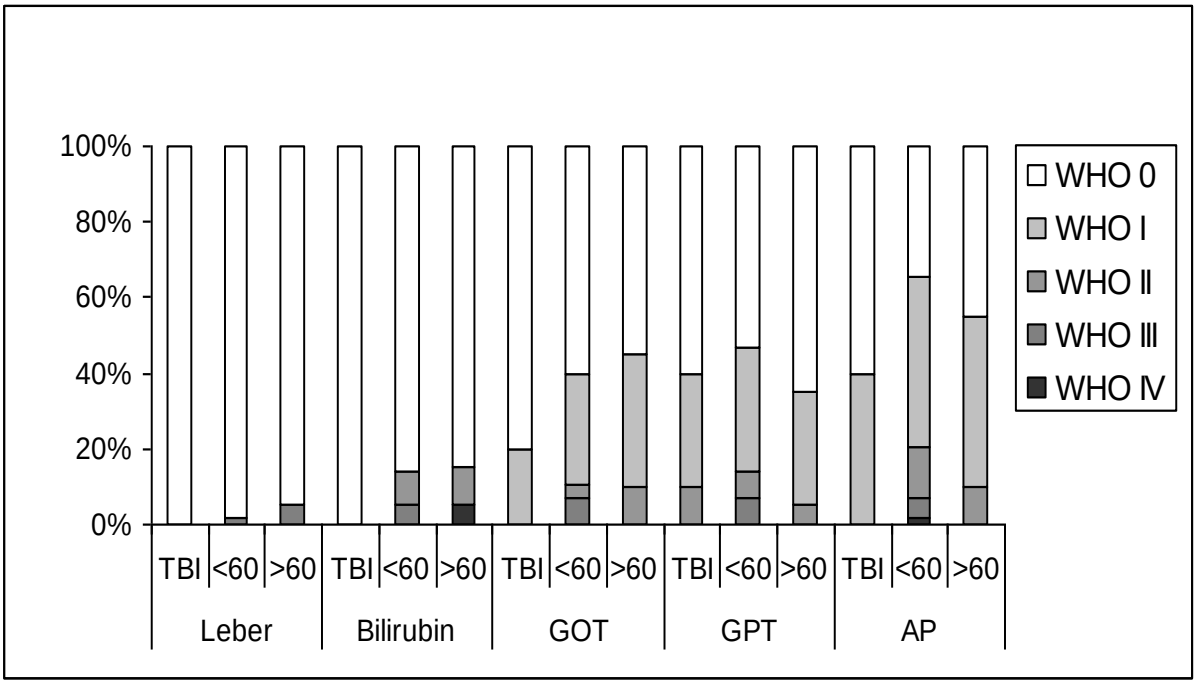

Abbildung 12 : Auftreten von Leberkoma und Veränderungen der Leberwerte in den drei Patientengruppen.

4.3.4 Herz und Kreislauf

Es trat als Einzelfall eine maligne Rhythmusstörung im älteren Patientenkollektiv (5%) mit einem WHO-Grad IV auf, die allerdings intensivmedizinisch therapiert werden konnte.

Bezüglich der Parameter „Herzfunktion“, „Perikard“, „Sauerstoffversorgung des Herzens“ und „Blutdruck“ unterschieden sich die Patientenkollektive nicht signifikant.

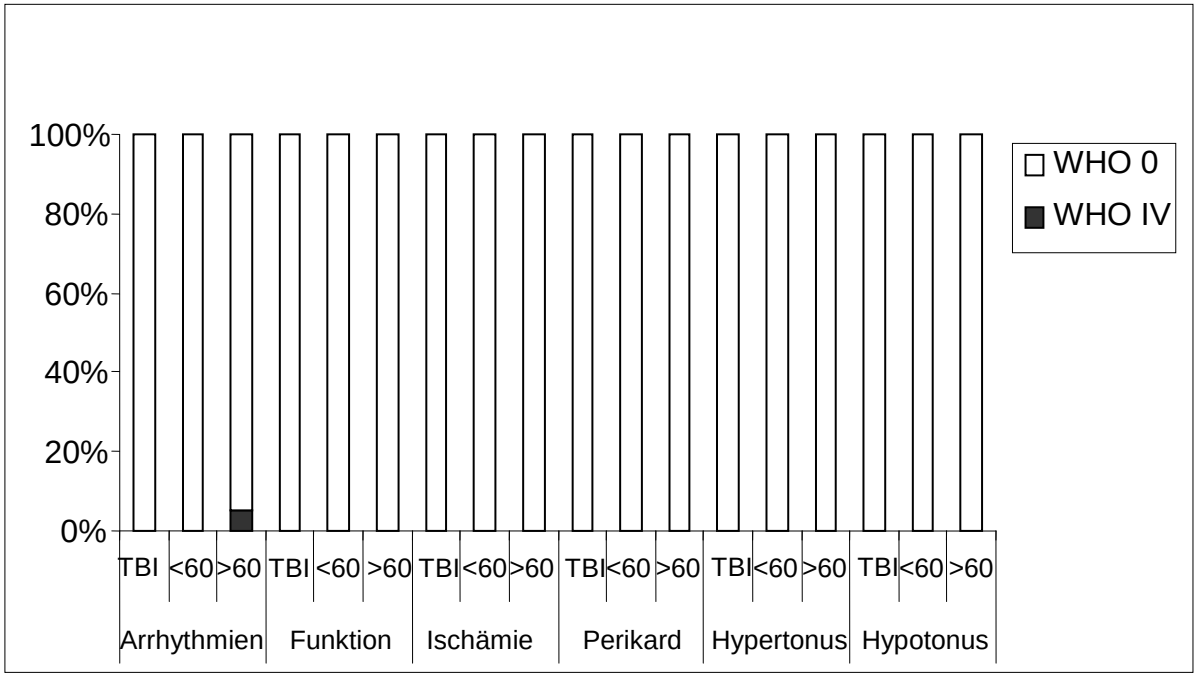

Abbildung 13 : Auftreten von Arrhythmien, Funktionsverlust, Ischämien, Hyper- und Hypotonus, Perikardveränderungen in den drei Patientengruppen.

4.3.5 Kreatinin, Hämaturie, Lunge (klinisch)

Um die Funktion der Niere zu überprüfen, wurden der Kreatininwert und die Erythrozyten im Urin (Hämaturie) bestimmt. Die Erhöhung des Kreatininwertes lag im „BEAM>60“-Kollektiv bei 55% und bei den „BEAM<60“-Patienten 30% niedriger. Es wurden in beiden Kollektiven keine Werte über ♂=1,65 / ♀=1,35 (WHO II) erreicht. In der Gruppe „TBI/Cy“ gab es keine pathologischen Veränderungen des Kreatininwertes. Eine Hämaturie lag in keinem der Kollektive vor.

Komplikationen bezüglich des Atemwegsystems traten in den beiden „BEAM“-Gruppen nicht in mehr als 10% der Fälle auf. Während bei den „BEAM>60“-Patienten nur leichte Beschwerden gemäß des WHO-Grads I auftraten, litten 4% der „BEAM<60“-Patienten an mittleren und schwersten Beschwerden (WHO-Grad II und IV).

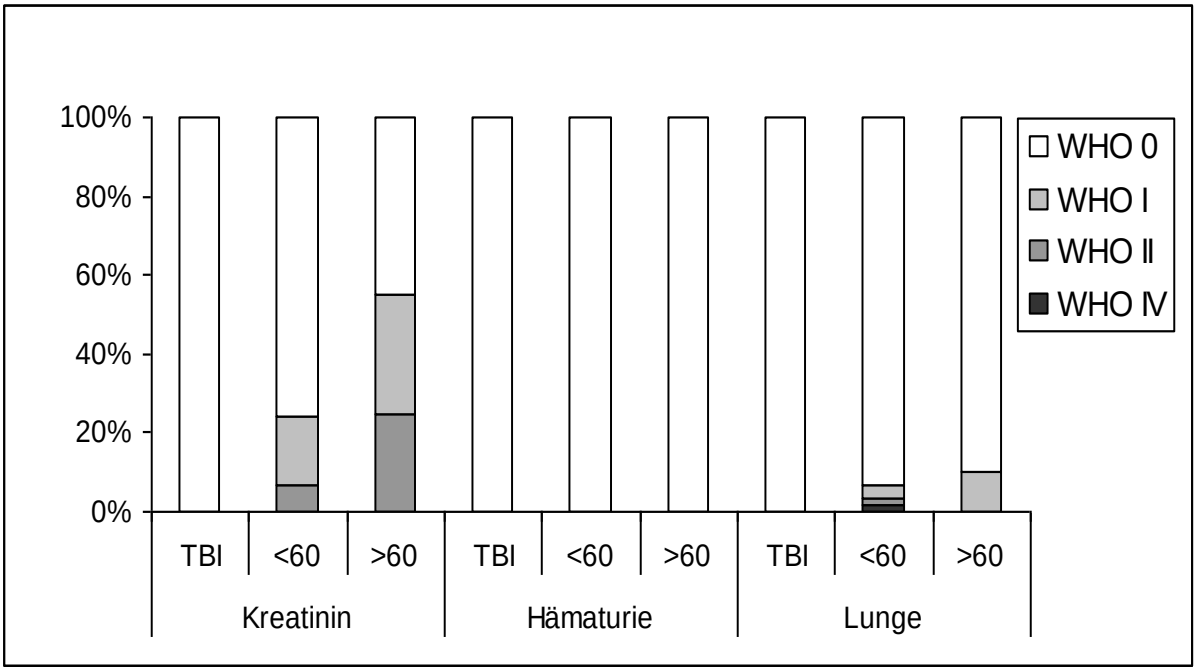

Abbildung 14 : Auftreten von Kreatininerhöhungen, Hämaturie und Symptomen der Atemwege in den drei Patientengruppen.

4.3.6 Allergie, Hautveränderungen und Alopezie

Die Alopezie war bei allen Patienten der drei Gruppen ohne Unterschied zu beobachten (100%).

Komplikation wie „Allergien“ gegenüber den Chemotherapeutika waren hingegen wesentlich seltener. Allergien traten bei den „BEAM>60“-Patienten in 10% der Fälle auf und lagen damit doppelt so hoch wie beim Vergleichskollektiv „BEAM<60“. In beiden Gruppen lag der Schweregrad jedoch nicht über dem WHO-Grad II. Die „TBI/Cy“-Patienten konnten über keine allergischen Beschwerden berichten.

Die Verteilung der Hautveränderungen ist in allen drei Gruppen nahezu gleich stark. Schwere Veränderungen treten als Einzelfall (2%) im „BEAM<60“-Kollektiv auf. Mittelgradige Veränderungen entsprechend einem WHO-Grad II waren in den Gruppen „BEAM>60“ und „TBI/Cy“ bei jeweils 10% der Patienten festzustellen. Zu leichten Veränderungen (WHO-Grad I) kam es in allen drei Gruppen mit 5% („BEAM>60“), 7% („BEAM<60“) und 10% („TBI/Cy“)

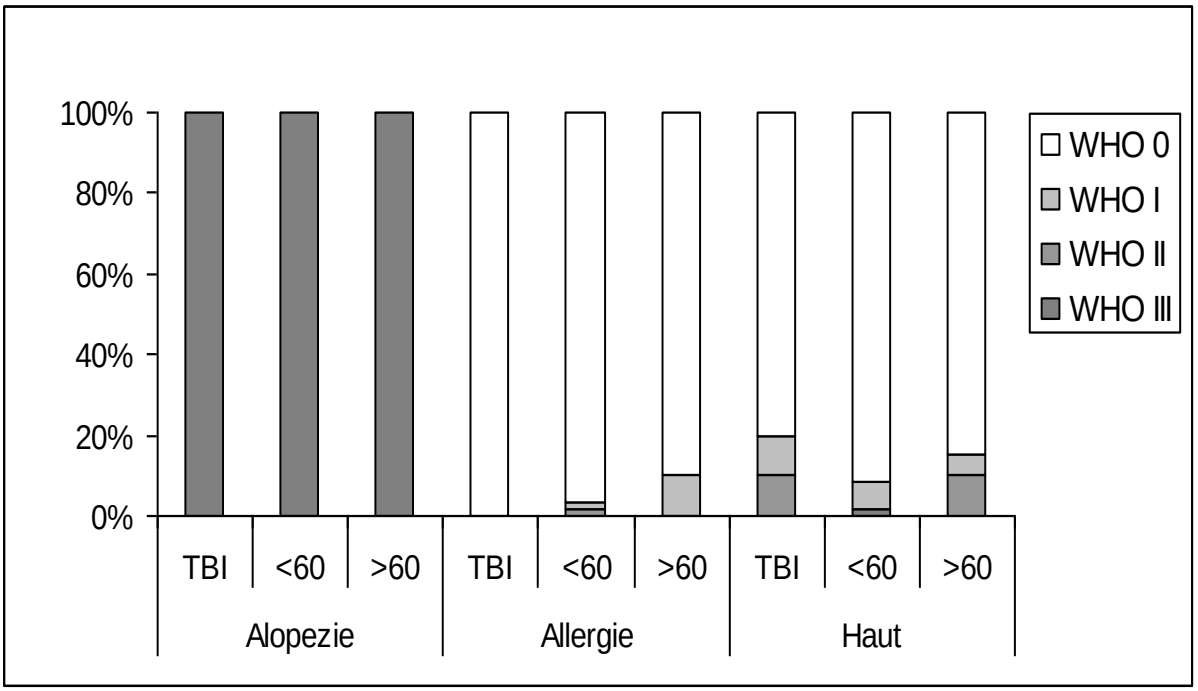

Abbildung 15 : Auftreten von Alopezie, Allergien und Hautveränderungen in den drei Patientengruppen.

4.4 Therapieergebnisse

4.4.1 Therapieassoziierte Mortalität

In den ersten 30 Tagen nach Therapie ist in den Gruppen „BEAM<60“ und „BEAM>60“ jeweils ein Patient verstorben. Dies entspricht 2% der Patienten des jüngeren Kollektivs und 5 % der des Älteren. In der zweiten jüngeren Gruppe „TBI/Cy“ ist nach den ersten 30 Tagen kein Patient an therapieassoziierten Komplikationen verstorben.

Betrachtet man den Zeitraum von 100 Tagen nach Stammzellretransfusion, starb in der Gruppe „BEAM<60“ ein Patient an therapieassoziierten Komplikationen, während ein Patient der Gruppe „BEAM>60“ an einem Frührezidiv verstarb. Somit beträgt die TRM 100 insgesamt bei der „BEAM<60“-Gruppe 3% und 10% bei der „BEAM>60“-Gruppe. Eine weitere Patientin, die innerhalb der ersten 100 Tage an einem Progress der Erkrankung verstarb gehörte zu der Gruppe „TBI/Cy“ (10%).

Zusammenfassend sind fünf Patienten in den ersten 100 Tagen nach Stammzellretransfusion verstorben und somit nicht für das Therapieansprechen zu werten.

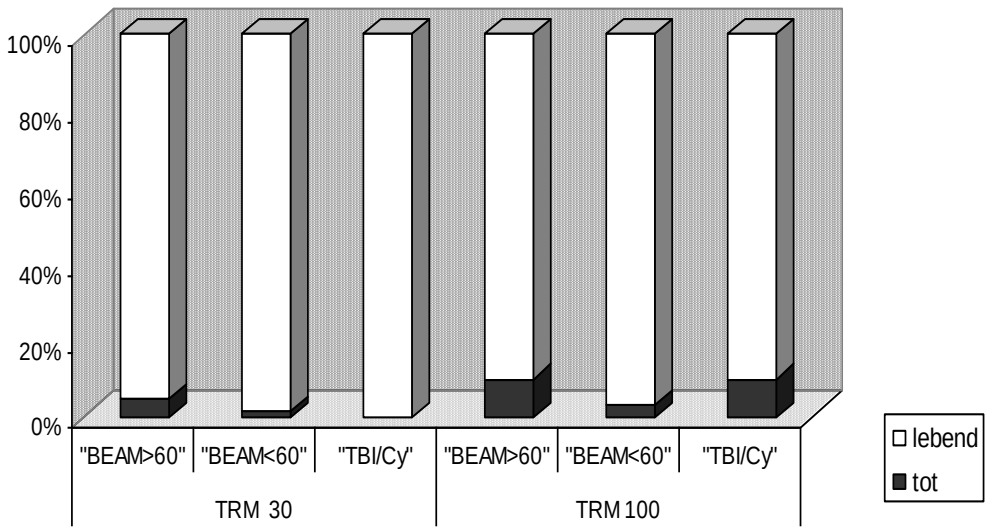

Abbildung 16 : Therapieassoziierte Mortalität (TRM) der drei Patientengruppen am Tag 30 und Tag 100 nach Transplantation.

Gruppe	tot / lebend	Tag 30	Tag 100
„BEAM>60“	tot	1 (5%)	2 (10%)
	lebend	19 (95%)	18 (90%)
„BEAM<60“	tot	1 (2%)	2 (3%)
	lebend	58 (98%)	57 (97%)
„TBI/Cy“	tot	0 (0%)	1 (10%)
	lebend	10 (100%)	9 (90%)

Tabelle 17 : Therapieassoziierte Mortalität (TRM) der drei Patientengruppen am Tag 30 und Tag 100 nach Transplantation.

Zu den Komplikationen, an denen einer der beiden jüngeren Patienten verstarb gehörte die Pneumonie mit Sepsis und anschließendem Koma und Multiorganversagen. Bei der Patientin aus der „BEAM<60“-Gruppe, die innerhalb der ersten 100 Tage verstarb, zeigte sich eine akalkuläre Cholezystitis bei gleichzeitiger Veno-occlusive-disease und nachfolgender Pneumonie mit Sepsis. Schließlich führte der Zustand zum Multiorganversagen.

Eine Pneumonie mit nachfolgender nicht beherrschbarer Sepsis war ebenso die Todesursache des einen Patienten im Alter über 60 Jahre, während der zweite „BEAM>60“-Patient an einem Frührezidiv mit pulmonalen und hepatischen Manifestationen und leukämischer Ausschwemmung verstarb.

Bei der fünften Patientin aus der Gruppe „TBI/Cy“ zeigte sich ein Progress initial nach Stammzelltransplantation. Bei einer Myelonkompression, massiven Pleuraergüssen und schwer zu beherrschender Dyspnoe wurde auf eine weitere invasive Therapie verzichtet.

Somit sind zwei Patienten, von denen einer zu der „BEAM>60“-Gruppe zählt, nicht an therapieassoziierten Nebenwirkungen, sondern an einem Frührezidiv bzw. an einem Progress verstorben und somit nicht zur TRM zu rechnen.

4.4.2 Therapieansprechen 30 Tage nach ASZT (Response d30)

Das Therapieansprechen wurde bei allen Patienten 30 Tage nach autologer Stammzelltransplantation untersucht. Nur bei einem Patienten der „BEAM>60“-Gruppe waren keine Daten bezüglich der Remission zu finden (U). Des Weiteren waren zwei Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben (T).

Es zeigten sich komplette Remissionen (CR) bei über der Hälfte aller Patienten (59%). Das „BEAM>60“-Kollektiv lag hierbei mit 60% nur knapp über der CR-Rate der „BEAM<60“-Gruppe (54%). Die Patienten des jungen Vergleichskollektivs „TBI/Cy“ hatten mit 80% die höchste CR-Rate.

Ein Drittel aller Patienten befand sich in partieller Remission, wobei sich dies auf 39% der „BEAM<60“-Patienten, 15% des „BEAM>60“-Kollektivs und 10% der „TBI/Cy“-Patienten verteilte.

Bei jeweils einem Patienten aus den beiden „BEAM“-Gruppen wurde ein Krankheitsstillstand erreicht (SD). Zu einem Fortschreiten der Erkrankung (PD) kam es in allen drei Kollektiven. Bei den „BEAM>60“-Patienten und den „TBI/Cy“-Patienten waren es jeweils 10%, während im „BEAM<60“-Kollektiv nur 2% der Patienten betroffen waren.

	CR (%) (Komplette Remission)	**PR (%)** (Partielle Remission)	**SD (%)** (Stabile Erkrankung)	**PD (%)** (Progress)	**T (%)** (Tod)	**U (%)** (unbekannt)
„BEAM<60“	32 (54%)	23 (39%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (3%)	0
„BEAM>60“	12 (60%)	3 (15%)	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)
„TBI/Cy“	8 (80%)	1 (10%)	0	1 (10%)	0	0
Gesamt	52 (59%)	27 (30%)	2 (2%)	4 (5%)	3 (3%)	1 (1%)

Tabelle 18 : Therapieansprechen 30 Tage nach ASZT in den drei Patientengruppen.

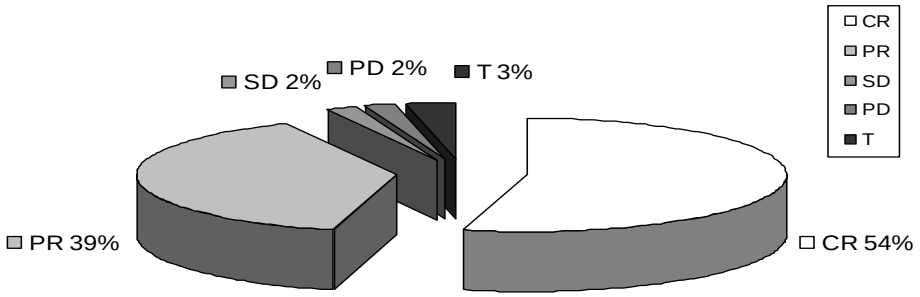

Abbildung 17 : Therapieansprechen innerhalb der ersten 30 Tage nach ASZT in der Gruppe „BEAM<60“,

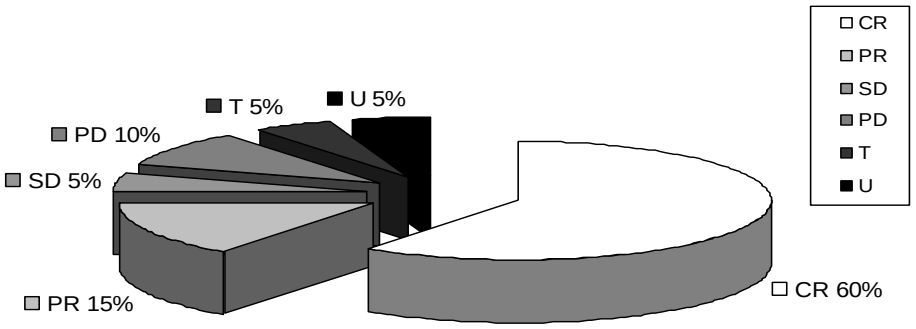

Abbildung 18 : Therapieansprechen innerhalb der ersten 30 Tage nach ASZT in der Gruppe „BEAM>60“.

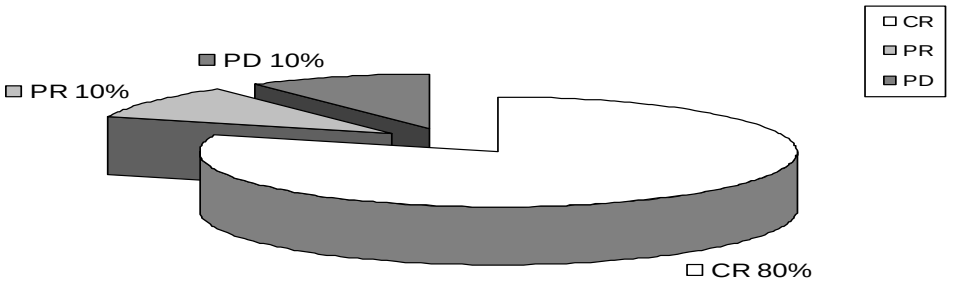

Abbildung 19 : Therapieansprechen innerhalb der ersten 30 Tage nach ASZT in der Gruppe „TBI/Cy“.

4.4.3 Gesamtüberleben (OS) und Krankheitsfreies Überleben (TTTF)

- Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben (OS) nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beträgt bei den Patienten des „BEAM<60“-Kollektivs nach zwei Jahren 85% mit einem mittleren Überleben von sechs Jahren. Im Vergleich dazu beträgt dies bei den „BEAM>60“-Patienten nach einem Jahr 65% und nach zwei Jahren 40%. Die Patientengruppe „TBI/Cy“ liegt mit einer zweijährigen 55%igen Überlebenschance zwischen den anderen beiden Vergleichsgruppen, jedoch näher am älteren Kollektiv.
Der Beobachtungszeitraum des „BEAM>60“-Kollektivs endet nach vier Jahren, der der Gruppe „TBI/Cy“ nach sechs Jahren und bei der Gruppe „BEAM<60“ beträgt der Beobachtungszeitraum insgesamt 12 Jahre. (*vergleiche Abb. 20, S.62*)

- Krankheitsfreies Überleben (TTTF)

Das krankheitsfreie Überleben (TTTF) verläuft in allen drei Gruppen analog zum Gesamtüberleben.
Nach zwei Jahren sind noch 90% der „BEAM<60“ Patienten rezidivfrei. Bei den „BEAM>60“-Patienten sind es 40% und bei den Patienten der Gruppe „TBI/Cy“ 60%.
Das mittlere krankheitsfreie Überleben liegt bei der „BEAM<60“-Gruppe bei sechs Jahren, bei der jungen Vergleichsgruppe „TBI/Cy“ bei drei Jahren und bei der Gruppe „BEAM>60“ bei zwei Jahren.
Der Beobachtungszeitraum des „BEAM>60“-Kollektivs endet nach vier Jahren, der der Gruppe „TBI/Cy“ nach sechs Jahren und bei der Gruppe „BEAM<60“ beträgt der Beobachtungszeitraum insgesamt 12 Jahre. (*vergleiche Abb. 21, S.62*)

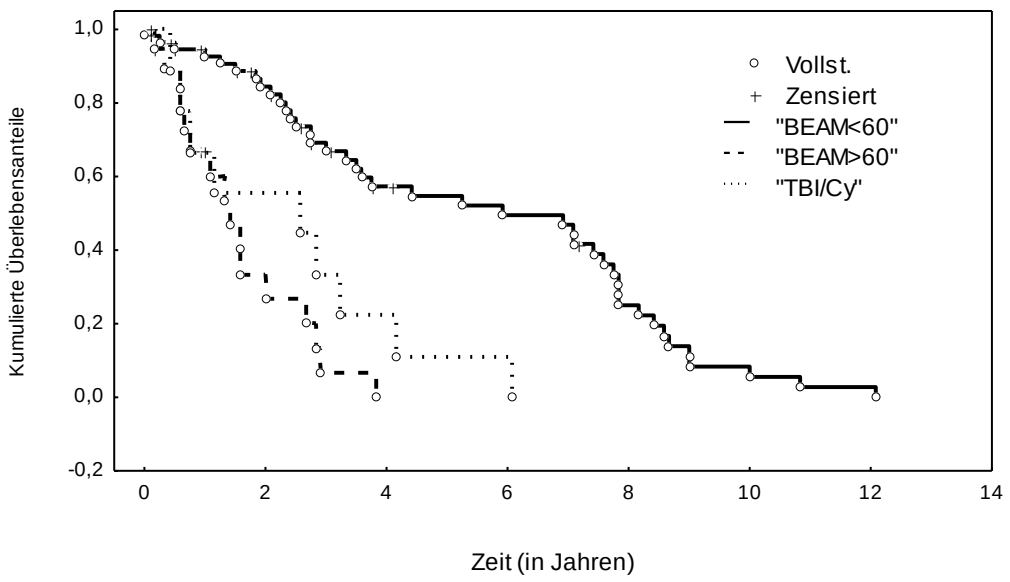

Abbildung 20 : Gesamtüberleben (OS) nach HD-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation der Gruppen „BEAM<60“, „BEAM>60“ und „TBI/Cy“.

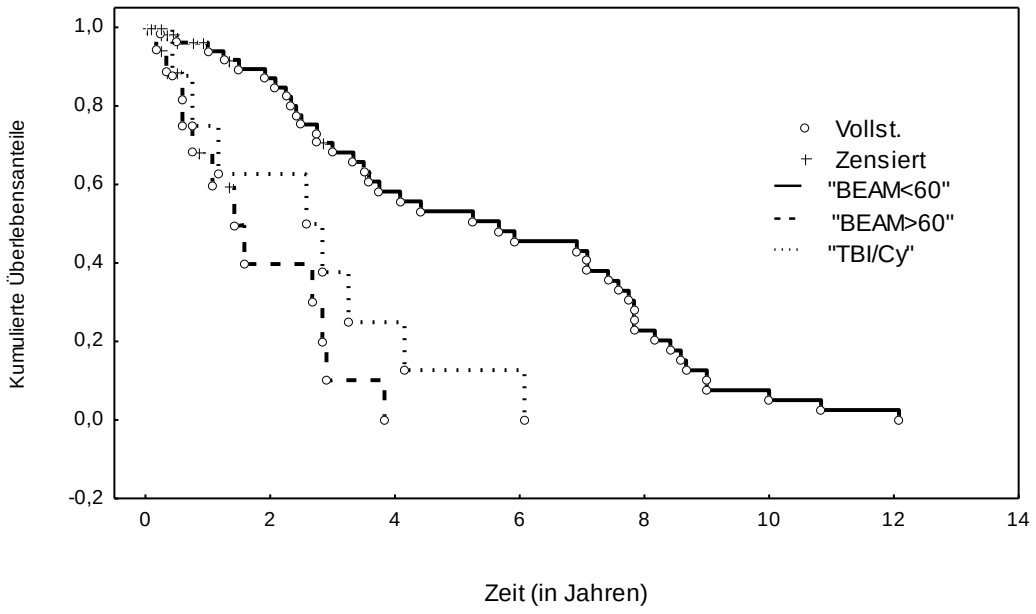

Abbildung 21 : Krankheitsfreies Überleben (TTTF) nach HD-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation in den Gruppe „BEAM<60“ , „BEAM>60“ und „TBI/Cy“,

4.4.4 Gesamtüberleben (OS) und Krankheitsfreies Überleben (TTTF) in Abhängigkeit vom IPI

Es wurde weiterhin das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom IPI betrachtet, um festzustellen, ob dieser Parameter für das Therapieergebnis eine Bedeutung hat. Dazu wurde das Gesamtüberleben der Patienten in den drei Gruppen jeweils mit einem IPI von ≤1 und einem IPI >1 zusammengefasst und gegenübergestellt beurteilt.

- Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom IPI

Das Gesamtüberleben (OS) nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beträgt bei den Patienten des „BEAM<60“-Kollektivs mit einem IPI ≤ 1 nach zwei Jahren 90%, während es bei den Patienten desselben Therapieregimes mit einem IPI > 1 bei 60% liegt. Bei dieser Gruppe steht ein mittleres Überleben von sieben Jahren bei einem IPI ≤ 1 einem mittleren Überleben von zwei Jahren und drei Monaten bei einem IPI > 1 gegenüber.
Im Vergleich dazu beträgt das Gesamtüberleben bei den „BEAM>60“-Patienten nach einem Jahr 60% und nach zwei Jahren 20% bei einem IPI ≤ 1 und bei den Patienten desselben Therapieregimes mit einem IPI > 1 nach einem Jahr 75% und nach zwei Jahren 35%. Das mittlere Überleben von einem Jahr und sechs Monaten unterscheidet sich in dieser Patientengruppe trotz unterschiedlicher IPI-Werte nicht.
In der Patientengruppe „TBI/Cy“ befanden sich nur Patienten mit einem IPI ≤ 1. Hierbei ergaben sich ein Gesamtüberleben von 55% nach zwei Jahren und ein mittleres Überleben von zwei Jahren und sechs Monaten.
Der Beobachtungszeitraum des „BEAM>60“-Kollektivs endete bei einem IPI ≤ 1 nach drei Jahren und bei einem IPI > 1 nach drei Jahren und neun Monaten. Ein Beobachtungszeitraum von 12 Jahren war bei den Patienten mit einem IPI ≤ 1 der Gruppe „BEAM<60“ zu beobachten, während dieser bei den Patienten mit einem IPI > 1 nur drei Jahre und acht Monate betrug. Bei der Gruppe „TBI/Cy“ endete der Beobachtungszeitraum nach sechs Jahren. (*vergleiche Abb. 22 /23, S.64*)
Da das Item „Alter“ bei der IPI-Einteilung bereits eines der Kriterien ist welches zu einer Differenz von einem Punkt führt und zeitgleich ein Einteilungskriterium der in

der Arbeit beobachteten Gruppen darstellt, haben wir zusätzlich Darstellungen hinsichtlich eines altersadaptieren IPIs, sowohl beim Gesamtüberleben (OS) als auch beim Krankheitsfreien Überleben (TTTF), hinzugefügt. Hier lässt sich kein signifikanter Unterschied zu den nicht altersadaptierten IPI-Darstellungen erkennen. (*vergleiche Abb. 24 /25, S.65*)

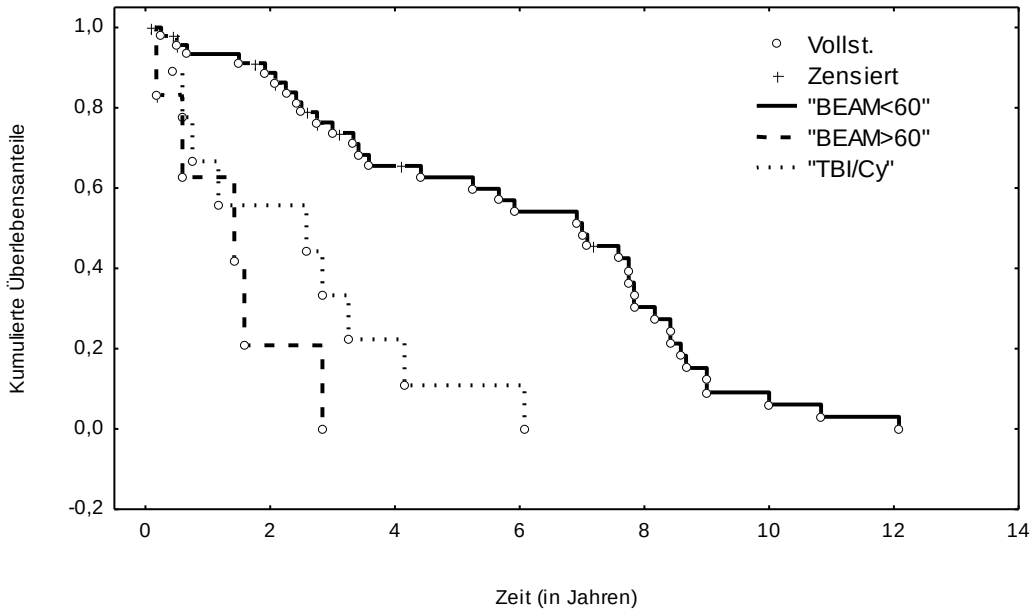

Abbildung 22 : Gesamtüberleben (OS) der drei Patientengruppen mit einem IPI ≤1.

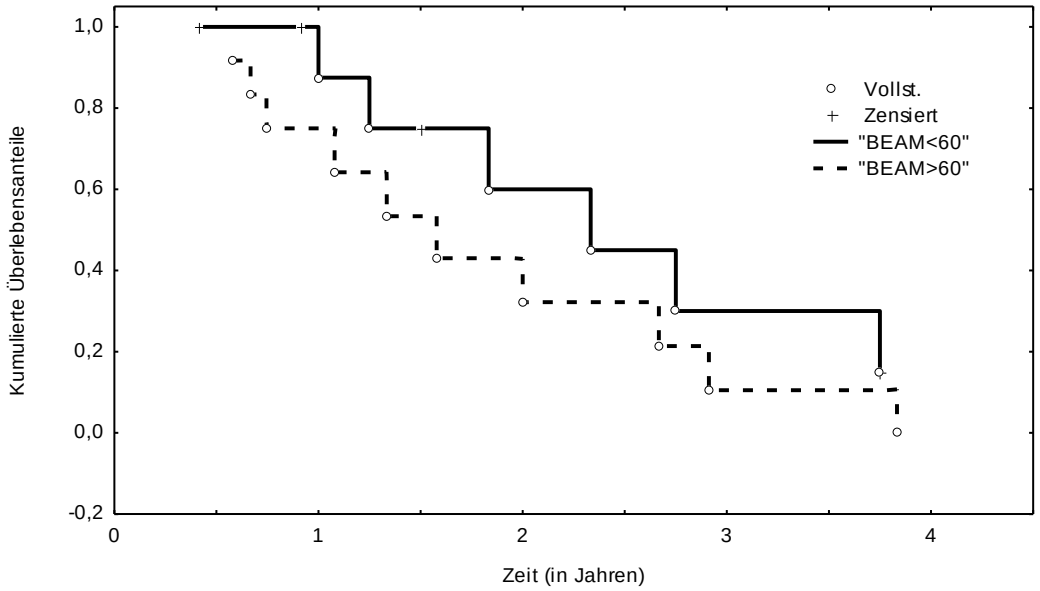

Abbildung 23 : Gesamtüberleben (OS) der Patientengruppen „BEAM<60“ und „BEAM>60“ mit einem IPI >1.

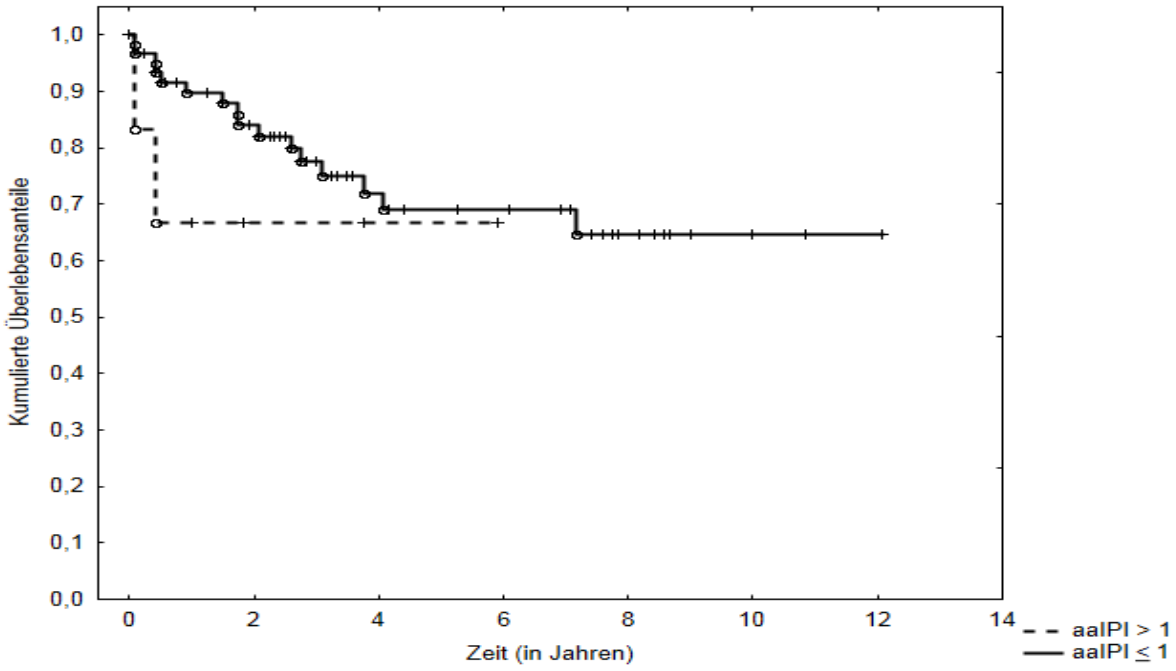

Abbildung 24 : Gesamtüberleben (OS) der Patientengruppe „BEAM<60“ mit einem age-adjusted IPI.

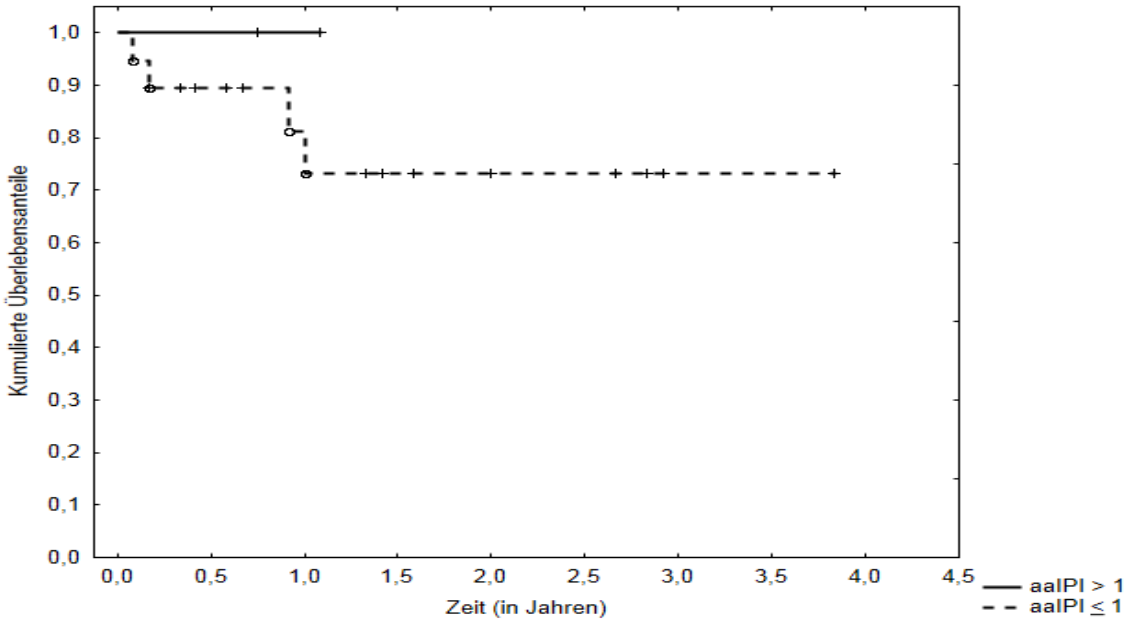

Abbildung 25 : Gesamtüberleben (OS) der Patientengruppe „BEAM>60“ mit einem age-adjusted IPI.

- Krankheitsfreies Überleben (TTTF) in Abhängigkeit vom IPI

Das krankheitsfreie Überleben (TTTF) nach Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation verläuft weitestgehend analog zum Gesamtüberleben.
Bei den Patienten des „BEAM<60“-Kollektivs mit einem IPI ≤ 1 beträgt das krankheitsfreie Überleben nach zwei Jahren 90%, während es bei den Patienten desselben Therapieregimes mit einem IPI > 1 bei 70% liegt. Bei dieser Gruppe steht ein mittleres krankheitsfreies Überleben von sieben Jahren bei einem IPI ≤ 1 einem mittleren krankheitsfreien Überleben von zwei Jahren und acht Monaten bei einem IPI > 1 gegenüber.
Im Vergleich dazu beträgt das krankheitsfreie Überleben bei den „BEAM>60“-Patienten nach einem Jahr 60% und nach zwei Jahren 20% bei einem IPI ≤ 1 und bei den Patienten desselben Therapieregimes mit einem IPI > 1 nach einem Jahr 70% und nach zwei Jahren 55%. Der Vergleich des mittleren krankheitsfreien Überlebens in dieser Gruppe ergibt bei den Patienten mit einem IPI ≤ 1 eine Dauer von einem Jahr und fünf Monaten und bei den Patienten mit einem IPI > 1 eine Dauer von zwei Jahren und acht Monaten.
Wie bereits oben erwähnt, befanden sich in der Patientengruppe „TBI/Cy“ nur Patienten mit einem IPI ≤ 1. Hierbei ergab sich ein krankheitsfreies Überleben von 65% nach zwei Jahren und ein mittleres krankheitsfreies Überleben von zwei Jahren und acht Monaten.
Der Beobachtungszeitraum des „BEAM<60“-Kollektivs endete bei einem IPI ≤ 1 nach 12 Jahren und bei einem IPI > 1 nach drei Jahren und acht Monaten. Ein Beobachtungszeitraum von zwei Jahren und acht Monaten war bei den Patienten mit einem IPI ≤ 1 der Gruppe „BEAM>60“ zu beobachten, während dieser bei den Patienten mit einem IPI > 1 drei Jahre und fünf Monate betrug.
Bei der Gruppe „TBI/Cy“ endete der Beobachtungszeitraum nach sechs Jahren. (*vergleiche Abb. 26/27, S.67*)
Ebenfalls in den Abbildungen zum altersadaptiertem („age-adjusted“) IPI zeigen sich ebenfalls wie beim OS auch beim TTTF keine signifikanten Unterschiede (*vergleiche Abb. 28/29, S.68*).

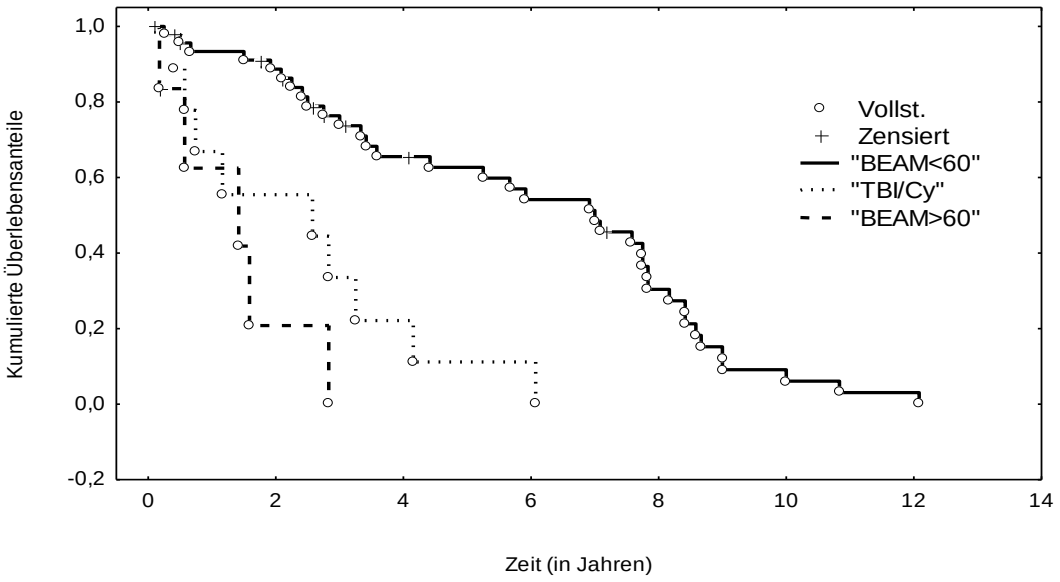

Abbildung 26 : Krankheitsfreies Überleben (TTTF) der drei Patientengruppen mit einem IPI ≤1.

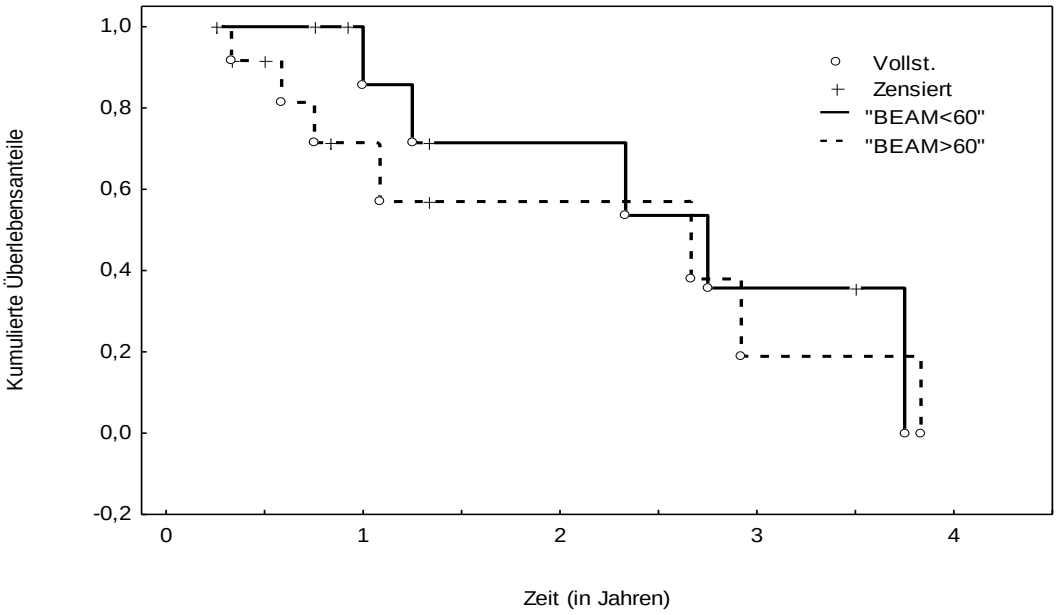

Abbildung 27 : Krankheitsfreies Überleben (TTTF) der Patientengruppen „BEAM<60“ und „BEAM>60“ mit einem IPI>1.

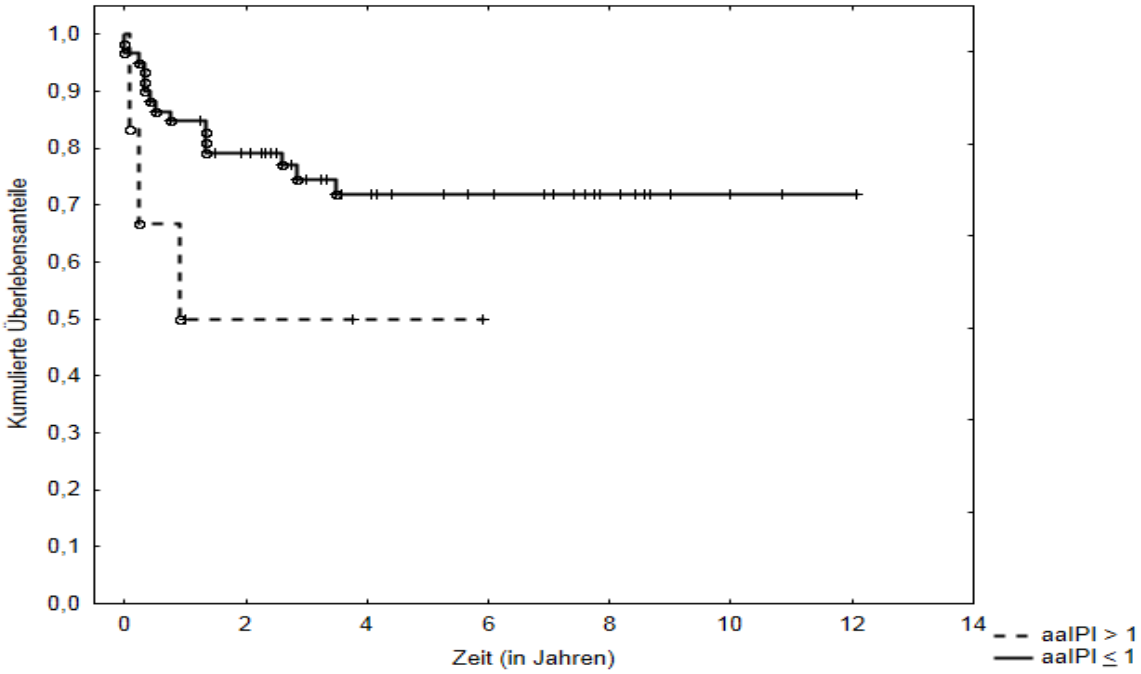

Abbildung 28 : Krankheitsfreies Überleben (TTTF) der Patientengruppe „BEAM<60“ mit einem age-adjusted IPI.

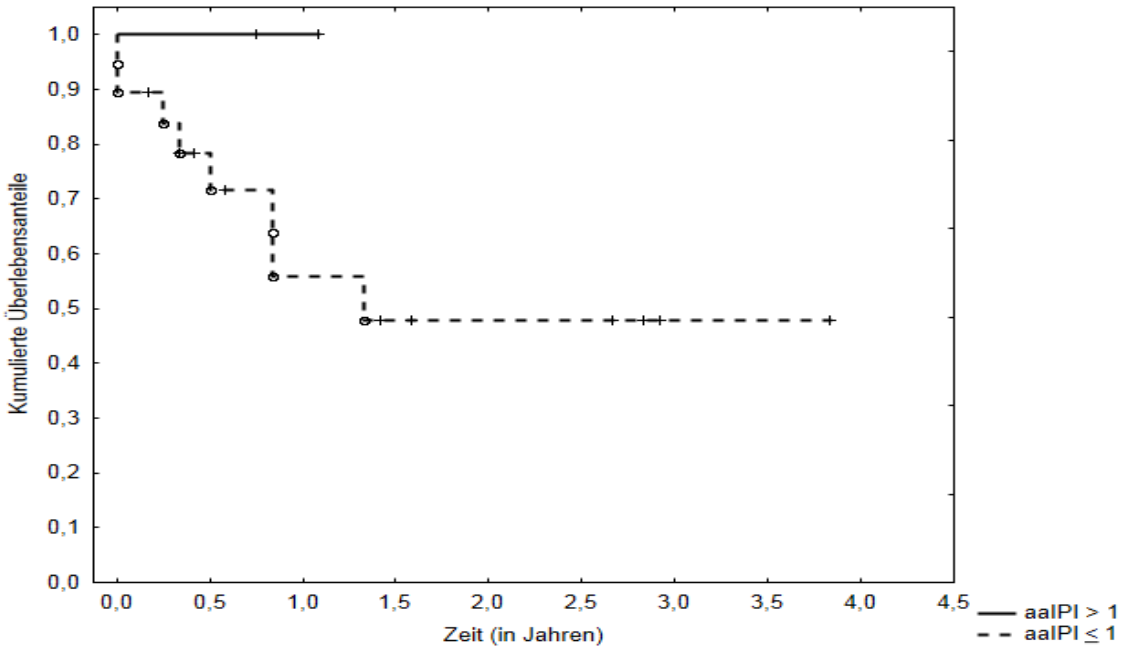

Abbildung 29 : Krankheitsfreies Überleben (TTTF) der Patientengruppe „BEAM>60“ mit einem age-adjusted IPI.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse zur Durchführbarkeit einer Hochdosistherapie mit ASZT bei Patienten älter als 60 Jahre

5.1.1 Einschränkungen einer retrospektiven Analyse

Das Ziel der Analyse war es zu untersuchen, ob die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation für Patienten jenseits des 60. Lebensjahres eine durchführbare Therapieoption darstellt. Da das Therapieverfahren mit hohen Toxizitäten verbunden ist, galt das höhere Alter (> 60 Jahre) bisher als ein relatives Ausschlusskriterium für diese Therapiemodalität. In dieser Analyse wurden insgesamt 20 Patienten, größer 60 Jahre, mit einer Spanne von 60 bis 69 Jahren und einem Median von 64,13 Jahren untersucht. Als Vergleichsgruppen beobachteten wir ein Kollektiv von 59 Patienten jünger als 60 Jahre, die ebenso wie die älteren Patienten das BEAM-Regime erhielten und eine kleine Gruppe von 10 jüngeren Patienten behandelt mit TBI/Cy *(vergleiche Abschnitt 3.2.7, S.27).*

Die Erwartung höherer Toxizitäten der hoch dosierten Chemotherapie im Alter ist begründet durch den zunehmenden Verlust diverser Organsysteme im Alterungsprozess. Vor der Durchführung einer Hochdosistherapie sind in den standardisierten Vorgehensanweisungen des Bereichs Stammzelltransplantation an der Universitätsmedizin Göttingen Untersuchungen zu den Organfunktionen von Lunge, Herz, Leber und Nieren obligat gefordert, entsprechend den internationalen Standards der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Den Patienten, bei denen signifikante Einschränkungen der Organfunktionen festgestellt wurden, konnte keine Hochdosistherapie angeboten werden. Durch dieses Vorgehen sind die Erkenntnisse zur Durchführbarkeit einer Hochdosistherapie in dieser Arbeit auf ältere Patienten mit adäquaten Organfunktionen beschränkt, und können nicht auf alle Patienten dieser Altersgruppe unabhängig von Organfunktionen bezogen werden.

Eine retrospektive Studie ist von den zuvor ermittelten Daten abhängig. Dadurch werden Ereignisse nicht direkt erfasst**,** sondern sind im zeitlichen Rahmen als wiederkehrende systematische Abläufe zu erkennen. Es ist jedoch über die Systematik eines relativ kontinuierlichen Krankheitsablaufes möglich, positive wie auch negative Einflüsse zu erkennen, um dann entsprechende Therapiekonzepte zu entwickeln und in der Zukunft anzuwenden. Aufgrund mangelnder oder unzureichender Angaben musste auf die Auswertung einiger Patientenakten verzichtet werden.

5.1.2 Hämatologische und Nicht-hämatologische Toxizitäten

Die vergleichende Analyse der hämatologischen Toxizitäten zeigte hinsichtlich der Neutropeniedauer, die beim „Ältere BEAM“-Kollektiv im Median bei sieben Tagen, beim „Jüngere BEAM“-Kollektiv bei siebeneinhalb und beim „TBI /Cy“-Kollektiv bei neun Tagen lag, keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Thrombozytopeniedauer fanden sich mit drei Tagen (Median) bei der „Ältere BEAM“-Gruppe und dreieinhalb Tagen (Median) beim jüngeren Vergleichskollektiv ähnliche Ergebnisse. Andere Werte zeigte lediglich die jüngere Gruppe „TBI/CY“, die mit zwei Tagen (im Median) im unteren Bereich lag. Die biologische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht offensichtlich, sollte aber ein Ausgangspunkt für weitere Analysen sein. Denn mit rekombinantem Erythropoetin steht heute ein zwar noch in klinischen Prüfungen befindliches, jedoch in der Tumoranämie wirksam beschriebenes Medikament zur Verfügung (ÖSTERBORG ET AL. 2002; CAZZOLA ET AL. 1995; HUDIS ET AL. 2004).

Betrachtet man den Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten zur Aufrechterhaltung des Hämoglobins und somit der Vermeidung einer schweren Anämiesymptomatik, so war zu erkennen, dass im älteren Kollektiv deutlich mehr Patienten einer solchen Therapie bedurften und im Verhältnis mehr Erythrozytenkonzentrate pro Patient infundiert werden mussten.

Letztendlich zeigte sich, dass die hämatologischen Toxizitäten einer Hochdosischemotherapie in diesem Kollektiv handhabbar waren, und daher nicht den Ausschluss von Patienten älter als 60 Jahre von dieser Therapie begründen können. Die im Verhältnis niedrigeren Hb-Werte bei älteren Patienten könnten durch eine vermehrte Gabe von Erythrozytenkonzentraten kompensiert werden, der

spezifische Einsatz von rekombinantem Erythropoetin könnte in Therapiestudien evaluiert werden.

Zu den häufigsten nicht-hämatologischen Toxizitäten zählten „Alopezie“, „Infektionen“, „Stomatitis“, „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Durchfall“. Die „Alopezie“ war der einzige Parameter, der in allen drei Gruppen mit dem WHO-Schweregrad IV gleichhäufig verlief. Für ein vermehrtes Auftreten (80% „Ältere BEAM“ vs. 75% „Jüngere BEAM“ vs. „TBI/Cy“) und einen höheren Schweregrad (WHO-Grad III/IV bei 45% der „ältere BEAM“- und bei 32% der „jüngere BEAM“-Patienten) von „Stomatitis“ im „Ältere BEAM“-Kollektiv konnte nur ein Trend gefunden werden. Ebenso hinsichtlich der Parameter „Diarrhoe“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ zeigte sich im „Jüngere BEAM“-Kollektiv ein deutlicher Trend zu häufigerem Auftreten im Vergleich zum „Ältere BEAM“-Kollektiv.

Infektion traten in allen drei Kollektiven bei über der Hälfte der Patienten auf. Während sich die Ergebnisse in den jüngeren Kollektiven kaum unterschieden, konnten bei den „Ältere BEAM“-Patienten ein häufigeres Auftreten (95% „Ältere BEAM“ vs. 65% „Jüngere BEAM“) und schwerere Verläufe der Infektionen (50% „Ältere BEAM“ vs. 30% „Jüngere BEAM“) mit statistischer Signifikanz beobachtet werden (p=0,0105). Fieber unklarer Genese trat nur im „Jüngere BEAM“-Kollektiv auf.

Toxizitäten an den einzelnen Organsystemen waren eher gering, so traten einmalig im „Ältere BEAM“-Kollektiv „Arrhythmien“ entsprechend dem WHO-Grad IV (5%) auf, die im Rahmen einer intensivmedizinischen Intervention behandelt werden konnten. Erhöhungen der Kreatininwerte konnten in beiden „BEAM“-Kollektiven beobachtet werden, die jedoch nicht höher als WHO-Grad II stiegen.

In allen weiteren 17 Parametern zu Toxizitäten unterschieden sich die Patientenkollektive nicht signifikant.

5.1.3 Therapieergebnisse (TRM, Therapieansprechen, OS und TTTF)

Von weiterem Interesse ist neben den Toxizitäten ebenso die Effizienz der Therapie gemessen an der therapieassoziierten Mortalität (TRM), dem Therapieansprechen, dem Gesamtüberleben (OS) und dem krankheitsfreien Überleben (TTTF).

Die frühe TRM (Tag 30) lag sowohl im älteren als auch im jüngeren BEAM-Kollektiv unter 5%. In den ersten 100 Tagen nach ASZT starben in beiden BEAM-Kollektiven

jeweils 2 Patienten, sodass die TRM 100 (100 Tage nach ASZT) im jüngeren Kollektiv 3% und im älteren Kollektiv 10% betrug. Der zweite Patient des älteren Kollektivs verstarb an einem Frührezidiv, sodass im engeren Sinne keine therapieassoziierte Mortalität als Todesursache vorlag. Betrachtet man die späte TRM (Tag 100) vor diesem Hintergrund, liegt die TRM des älteren Kollektivs nur 2% über der des jüngeren. In der zweiten jungen Vergleichsgruppe („TBI/Cy“) war in den ersten 100 Tagen nach ASZT ein Patient (10%) verstorben, wobei auch dieser Patient an einem Krankheitsfortschreiten verstarb.

Eine komplette Remission war bei 60% der „Ältere BEAM“-Patienten, bei 54% der „Jüngere BEAM“-Patienten und sogar bei 80% der „TBI/Cy“-Patienten 30 Tage nach Stammzellrückgabe zu beobachten. Eine Verringerung der Tumormasse und somit eine partielle Remission konnte bei 15% der „Ältere BEAM“-, bei 39% der „Jüngere BEAM“- und bei 10% der „TBI/Cy“-Patienten erreicht werden.

Das Gesamtüberleben (OS) nach einer Hochdosischemotherapie mit ASZT betrug nach zwei Jahren 85% im „Jüngere BEAM“-Kollektiv, 40% bei den „Ältere BEAM“-Patienten und 55% bei den „TBI/Cy“-Patienten. Der Erfolg der Therapie liegt bei einem mittleren Gesamtüberleben im „Ältere BEAM“-Kollektiv um ein Jahr und acht Monate, bei den „TBI/Cy“-Patienten um drei Jahre und bei den „Jüngere BEAM“-Patienten um sechs Jahre.

Das krankheitsfreie Überleben (TTTF) zeigte Werte, die dem Verlauf des Gesamtüberlebens der Patienten glichen, sodass ein Rezidiv immer mit dem Tod assoziiert war.

Eine weitere Beobachtung schenkten wir der Abhängigkeit des Gesamt- und des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom IPI. Hierzu ist zu erwähnen, dass das mittlere Gesamtüberleben (OS) der Patientengruppe „BEAM<60“ mit einem IPI ≤1 mit insgesamt sieben Jahren im Vergleich zu denen mit einem IPI >1 um viereinhalb Jahre länger war. Das krankheitsfreie Überleben (TTTF) der Patientengruppe „BEAM<60“ mit einem IPI ≤ 1 war mit sieben Jahren im Vergleich zu denen mit einem IPI > 1 um vier Jahre und neun Monate länger.

Die Beobachtung des für die älteren Patienten verkürzten Gesamt- und erkrankungsfreien Überlebens in der Situation der Erkrankung mit geringen Risikofaktoren entspricht den Beobachtungen, die sowohl in der Primärtherapie als auch in der Rezidivtherapie in anderen Analysen gemacht wurden, und die das

Lebensalter >60 Jahre als unabhängigen Risikofaktor für das Überleben gezeigt hatten (SHIPP ET AL. 1993; MOSKOWITZ ET AL. 1999).

Eine interessante Beobachtung war jedoch, dass die Unterschiede im Überleben für die Patienten, die zusätzliche IPI-Risikofaktoren aufwiesen, in den Kaplan Meier-Analysen nicht zur Darstellung kamen (Abbildung 24 und 26). Mit den zusätzlichen IPI-Faktoren „LDH“, „Stadium“, „Extranodalbefall“ und „ECOG-Status“ waren klinische Parameter erhoben worden, die eng mit der Progression des Lymphoms verbunden sind. Als eine mögliche Erklärung könnte an diesem Punkt herangeführt werden, dass mit stärkerer Progressionsneigung der Lymphomerkrankung, i.e. einem aggressiveren Verlauf, die Bedeutung des Lebensalters für die Prognose unter Hochdosistherapie in seiner Wertigkeit zurücktritt.

Dieser Befund bestätigt die prognostische Bedeutung des Lebensalters, die auch in der initialen Etablierung des IPIs ermittelt wurde (SHIPP ET AL. 1993). Die Altersabhängigkeit der Prognose von Patienten mit Lymphomen unter vergleichbaren, stadiengerechten Therapieprotokollen wurde in einer Reihe von Studien belegt, und sind am ehesten bedingt durch eine mit dem Lebensalter veränderte Biologie der Lymphome und damit veränderter Therapiesuszeptibilität der Tumoren (KLAPPER ET AL. 2012). Dies gilt auch für die Situation des Lymphom-Rezidivs, in Kollektiven vergleichbar mit den Patienten der hier analysierten Patientenkohorte. Allerdings ist bei der Analyse der Daten des Kollektivs dieser Arbeit die bezüglich der Entitäten heterogene Zusammensetzung der Patientenkohorte zu berücksichtigen. Das erkrankungsfreie Überleben, und das damit assoziierte Gesamtüberleben der Patienten, wird im Wesentlichen bestimmt durch die maligne Grunderkrankung. Mit unterschiedlicher Prognose der Entitäten, z.B. der besseren Prognose des M. Hodgkin versus Non-Hodgkin-Lymphome auch im Rezidiv, und der unterschiedlichen Zusammensetzung der Gruppen, i.e. mehr Patienten mit M. Hodgkin in der Gruppe der Patienten „BEAM<60“, sind daher unterschiedliche Daten für das erkrankungsfreie Überleben zu erwarten.

Auch ist zu berücksichtigen, dass der IPI für die Prognoseabschätzung von Patienten mit aggressiven Lymphomen ermittelt wurde (SHIPP ET AL. 1993). Die einzelnen IPI-Faktoren, i.e. „Lebensalter“, „Erkrankungsstadium“, „LDH“, „ECOG-Status“ und „Anzahl der extranodalen Befälle“, sind zwar auch einzeln als prognostische Faktoren für die in dieser Arbeit analysierten Lymphomentitäten relevant, werden aber jeweils in anderen etablierten Prognose-Scores wie dem MIPI beim Mantelzell-

Lymphom und dem FLIPI beim follikulären Lymphom zusammengefasst (HOSTER ET AL. 2008; BUSKE ET AL. 2006).

5.2 Einordnung der Ergebnisse im Hinblick auf vergleichbare aktuelle Studien

Im Verlauf der vergangenen Jahre hat sich die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation als Standardtherapie bei rezidivierten oder primär progredienten aggressiven Lymphomen etabliert (PHILIP ET AL. 1995). Gleichzeitig hat die Bedeutung anwendbarer Therapieoptionen für ältere Patienten (> 60 Jahre) mit rezidivierten Lymphomen bei steigender Inzidenz dieser malignen Erkrankung (YANCIK UND RIES 1998) zugenommen. Viele veröffentlichte Studien verwiesen auf die mit der Therapie verbundenen Toxizitäten und schlossen deshalb Patienten ab dem 60. Lebensjahr aus ihren Studien aus (GRIBBEN ET AL. 1989, PHILIP ET AL. 1995). Die mit dem Alter zunehmenden Verluste funktioneller Reserven verschiedener Organsysteme (BALDUCCI UND EXTERMANN 2000) lagen der Befürchtung deutlich erhöhter therapieassoziierter Toxizitäten und Mortalitäten bei älteren Patienten zugrunde.

Neuere Studien der letzten zehn Jahre hingegen berichten von guten Therapieergebnissen mit tolerablen Toxizitäten bei älteren Patienten (BITRAN ET AL. 2003; DE LA RUBIA ET AL. 2001; JANTUNEN ET AL. 2006; JANTUNEN ET AL. 2000; LEGER ET AL. 2000; MAZZA ET AL. 1999; MOREAU ET AL. 1998; OLIVIERI ET AL. 2001; STAMATOULLAS ET AL. 1997; VILLELA ET AL. 2003 ; ZALLIO ET AL. 2002). Die erste veröffentlichte Studie über Hochdosischemotherapie und ASCT bei älteren Patienten wurde von STAMMATOULLAS und seinen Mitarbeitern im Jahr 1997 veröffentlicht. In dieser Studie wurden 16 Patienten (älter 60 Jahre) mit dem Rezidiv eines Lymphoms im Rahmen des BEAM-Regimes *(vergleiche Abschnitt 3.2.7, S.27)* behandelt. Es gab keine therapieassoziierte Mortalität, und die Toxizitäten verliefen relativ mild mit WHO-Graden kleiner zwei. Zu den am häufigsten aufgetretenen Toxizitätsparametern zählten „Infektionen“.

Die aktuellste Studie mit der bisher größten Patientenkohorte wurde in Finnland durchgeführt. Die 2006 veröffentlichte Studie untersuchte bei insgesamt 88 über 60 jährigen Patienten - in sechs verschiedenen Zentren - die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Zeitraum von 1990 bis 2004 (JANTUNEN ET AL. 2006). Ergebnisse hinsichtlich der TRM innerhalb der ersten 100 Tage nach ASCT lagen in der finnischen Studie bei 11% und waren somit vergleichbar mit den 10%, die in dieser Studie zu beobachten waren. In anderen Studien konnte eine

TRM mit einer Spanne von 1,8% (OLIVIERI ET AL. 2001) bis 11% (STAMATOULLAS ET AL. 1997) gezeigt werden. Die mediane Neutropenie- und Thrombozytopeniedauer der finnischen Studie lag mit 10 und 14 Tagen deutlich über den Werten dieser Analyse (7 und 3,5 Tage). Im Bereich der nicht-hämatologischen Toxizitäten war das Auftreten von Fieber unklarer Genese bei 93% der Patienten am häufigsten, während die älteren Patienten dieser Analyse eher an klinisch nachweisbaren Infektionen erkrankten. Mukositis und Diarrhöen gehörten in beiden Studien zu häufig beschriebenen Toxizitäten. Im Bereich der einzelnen Organsysteme traten sowohl im finnischen als auch im deutschen Kollektiv vereinzelt Toxizitäten an Herz (8% vs. 5%), Lunge (5% vs. 10%) und Leber (3% vs. 4%) auf, die jedoch mit intensivmedizinischer Therapie gut beherrschbar waren.

Die Effektivität der Therapie gemessen am Gesamtüberleben (OS) zeigt ein Zwei-Jahres-Überleben bei älteren finnischen Patienten von 63% und liegt damit 23% über dem Zwei-Jahres-Überleben der „Ältere BEAM“-Patienten dieser Analyse. Das krankheitsfreie Überleben der älteren Patienten dieser Analyse verlief genau wie in der finnischen Studie parallel zum Gesamtüberleben („Finnische Ältere“ 62% vs. „Ältere BEAM“ 40%), sodass Rezidive mit einem tödlichen Verlauf assoziiert waren. Studien aus Spanien von VILLELA et al. (2003) und aus Italien von OLIVIERI et al. (2001) zeigten hinsichtlich der therapieassoziierten Morbidität und Mortalität vergleichbare Ergebnisse. Das Gesamtüberleben nach zwei Jahren lag in den beiden Studien bei 67% (VILLELA ET AL. 2003) und 65% (OLIVIERI ET AL. 2001).

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Analyse und der diskutierten vergleichenden Studien der letzten zehn Jahre, stellt die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine mögliche Therapieoption bei ausgewählten Patienten über dem 60. Lebensjahr mit rezidivierten Lymphomen dar. Das Alter ist nicht als limitierender Faktor für die Therapie zu sehen, sondern die klinische Kondition des Patienten. Weitere Bemühungen sollten sich der Erstellung allgemein akzeptabler Richtlinien zur Patientenauswahl und Therapieführung zuwenden als Grundlage für zukünftige prospektive Studien mit größeren Patientenkollektiven. Ein weiteres Ziel sollte die Verbesserung der Therapie häufig auftretender Toxizitäten wie z.B. Stomatitis sein. Seit 2004 scheint Palifermin laut Studien ein versprechendes Medikament in der Mukositistherapie zu sein (SPIELBERGER ET AL. 2004). Ob es auch bei älteren Patienten im Rahmen einer Hochdosischemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung führt, muss noch geprüft werden.

5.3 Ausblick – neue Therapieoptionen

5.3.1 Biologisch zielgerichtete Therapieformen

Durch die Einführung neuer genetischer und molekularbiologischer Methoden wie z.B. die Hochdurchsatzverfahren (DNA-Chips) für Expressionsanalysen (STAUDT 2003), konnten neue Erkenntnisse bezüglich der Pathologie und Biologie maligner Lymphome gewonnen werden (KÜPPERS 2005). Neben dem besseren Verständnis der Pathobiologie haben diese Methoden Ansatzpunkte zur Entwicklung neuer Medikamente im Sinne der „targeted“ Therapien geliefert. Es konnten in den letzten Jahren Medikamente entwickelt werden, die mittels spezifischen Angreifens an Zielstrukturen der malignen Zelle, in Kombination mit anderen klassischen Zytostatika zusammen oder allein die Remissions- und Heilungsraten deutlich verbesserten bzw. verbessern werden (CHAPUY ET AL. 2007).

Einen Wirkungsmechanismus stellen die monoklonalen Antikörper gegen Oberflächenantigene wie z. B. das CD20-Antigen dar, welches ein B-Zell-Differenzierungsgen ist. Es wird auf allen B-Lymphozyten, jedoch nicht auf Blutzellen oder reifen Plasmazellen exprimiert. Somit stellt es eine Zielstruktur für eine antikörperbasierte Therapie dar, unter der jedoch neben den erkrankten auch gesunde B-Zellen angegriffen werden. Rituximab ist ein chimärer Antikörper, der direkt in den Zellzyklus eingreift und somit zur Apoptose der Zelle führt.

Der klinische Einsatz von Rituximab wurde zuerst im Rahmen einer Monotherapie bei rezidiviertem follikulärem Lymphom überprüft. Hohe Ansprechraten von bis zu 70% (MALONEY ET AL. 1994) ließen weitere Einsatzmöglichkeiten zu. So konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Chemotherapie und dem monoklonalen Antikörper zu der Verdopplung der progressionsfreien Zeit - sowohl bei jungen als auch bei älteren Patienten - im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie führte (MARCUS ET AL. 2005). FORSTPOINTNER ET AL. (2004) konnten dies auch für die Rezidivtherapie zeigen. Ein Jahr später wurde die Wirksamkeit von Rituximab in der Erhaltungstherapie belegt (GHIELMINI ET AL. 2004).

Ein weiterer pathogenetischer Mechanismus in der Entstehung follikulärer Lymphome ist die Aktivierung von Eiweißen der bcl-2-Genfamilie, die den aktiven

Zelltod verhindern. Kleinkettige Nukleinsäuren wie z.B. Oblimersen können die Aktivierung der Eiweiße vehindern und bieten somit eine weitere zielgerichtete therapeutische Option.
An dritter Stelle ist das Proteasom - Ort zum Abbau zellulärer Eiweiße - als Angriffspunkt zielgerichteter Therapien zu nennen. Der Proteinabbau ist für die Aufrechterhaltung der Homöostase innerhalb der Zelle essentiell, der durch die neue Substanz Bortezomib beeinflusst wird und letztendlich zum Zelluntergang durch Apoptose führt (O'CONNOR 2005).

5.3.2 Radioimmuntherapie

Die Radioimmuntherapie (RIT) ist ein Verfahren bei dem ein Radionukleotid an einen tumorzellgerichteten Antikörper gekoppelt wird. Dies bietet die Möglichkeit, die Strahlung direkt an der Zielstruktur, der Tumorzelle, abgeben zu können. Dadurch treten zum einen weniger Toxizitäten im vitalen Gewebe auf als bei der Ganzkörperbestrahlung und zum anderen kann die Strahlung mit einer niedrigeren Gesamtdosis solange abgegeben werden, bis das Nukleotid vollständig zerfällt. Da lymphome sehr strahlensensibel sind, sprechen sie gut auf die Therapie an. Seit 2004 sind der an ^{90}Yttrium gekoppelte murine Anti-CD_{20}-Antikörper Ibritumomab-Tiuxetan und der an ^{131}Jod gekoppelte murine Anti-CD_{20}-Antikörper B_5 zugelassen. Eine vergleichende Studie von RIT mit dem Anti-CD_{20}-Antikörper Ibritumomab-Tiuxetan und der Behandlung mit Rituximab bei Patienten mit vorbehandelten, rezidivierten B-NHLs zeigte bezüglich des krankheitsfreien Überlebens einen Vorteil für die RIT (WITZIG ET AL. 2002). Derzeit überprüfen Studien den Einsatz von Radioimmuntherapie als Primärtherapie oder als Konditionierungstherapie bei Stammzelltransplantationen (CHESON 2003). Auch hier sollten aufgrund der niedrigeren Nebenwirkungsprofile Studien in älteren Patientenkollektiven durchgeführt werden.

6 Zusammenfassung

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation stellt eine effektive Therapieoption für Patienten mit einem Rezidiv oder mit einer primär progredienten Lymphomerkrankung dar. Obwohl die Inzidenz maligner Lymphome mit ungünstiger Prognose im höheren Lebensalter ansteigt, stehen einer Durchführung der Therapie Bedenken aufgrund erhöhter Organtoxizitäten entgegen. In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Analyse von insgesamt 89 Patienten mit rezidivierten malignen Lymphomen, die zwischen 3/1994 und 6/2006 in der Hämatologie und Onkologie der Universität Göttingen eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erhalten haben, durchgeführt. Hierbei haben 79 der 89 Patienten als Hochdosischemotherapie das BEAM-Protokoll bzw. eine modifizierte Variante erhalten. 20 Patienten waren bei Therapieapplikation älter als 60 Jahre mit einer Spanne von 60 bis 69 Jahren („BEAM>60“), und 59 Patienten jünger als 60 Jahre („BEAM<60“). Eine weitere Gruppe von 10 Patienten, jünger als 60 Jahre, hat eine Hochdosistherapie mit Ganzkörperbestrahlung („TBI/Cy“) erhalten. Die vergleichende Analyse von WHO-Toxizitäten zeigte hinsichtlich Dauer und Tiefe von Neutropenie (7 „BEAM>60“ vs. 7,5 „BEAM<60“ vs. 9 „TBI/Cy“) und Thrombozytopenie (3,5 „BEAM>60“ vs. 4 „BEAM<60“ vs. 2 „TBI/Cy“) keine signifikanten Unterschiede. Demgegenüber fand sich bei den Patienten, die im Alter > 60 Jahren BEAM erhielten, ein vermehrter Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (70% „BEAM>60“ vs. 43% „BEAM<60“ vs. 0% „TBI/Cy“ Grad-III/IV-Toxizität).

Im Hinblick auf die nicht-hämatologischen Toxizitäten konnten im Patientenkollektiv „BEAM>60“ signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gruppe „BEAM<60“ bei der Rate und dem Schweregrad von Infektionen entsprechend dem WHO-Grad III/IV (p=0,0105) festgestellt werden. Bei den Parametern wie „Stomatitis“, „Erbrechen“, „Diarrhö“ sowie bei „Arrhythmien“ konnte lediglich ein Trend zu einem vermehrten Auftreten im „BEAM>60“-Kollektiv festgestellt werden. Auf der anderen Seite klagten im „BEAM<60“-Kollektiv mehr Patienten über Übelkeit als in den anderen beiden Gruppen. In allen weiteren Parametern zu Toxizitäten unterschieden sich die Patientenkollektive „BEAM<60“, „BEAM>60“ und „TBI/Cy“ nicht signifikant.

Die frühe therapieassoziierte Mortalität (Tag 30) der Patienten im Alter > 60 Jahre war bei einer Häufigkeit von 5% vergleichbar der des „BEAM<60“-Kollektivs mit 2%. Betrachtet man den Zeitraum der ersten 100 Tage nach Stammzellrückgabe, betrug die TRM im „BEAM<60“-Kollektiv 3% und 10 % bei den Patienten > 60 Jahre, sodass sich kein statistisch signifikanter Unterschied ergab. Bei der zweiten Gruppe jüngerer Patienten mit Ganzkörperbestrahlung „TBI/Cy“ zeigte sich eine TRM von 10% innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation, während in den ersten 30 Tagen keiner der Patienten verstarb.

Im Hinblick auf einen Therapieerfolg konnte eine komplette Remission in den ersten 30 Tagen nach ASZT bei 60% des „BEAM>60“-Kollektivs im Vergleich zu 54% bei den Patienten im Alter < 60 Jahre erreicht werden. Im Anschluss an die Therapie konnte ein Gesamtüberleben (OS) nach zwei Jahren von 40% beim „BEAM>60“-Kollektiv, 55% bei den „TBI/Cy“-Patienten und 85% bei den Patienten im Alter < 60 Jahre beobachtet werden. Im Median profitierten Patienten der „BEAM>60“-Gruppe zwei Jahre, „TBI/Cy“-Patienten drei Jahre und Patienten im Alter < 60 Jahre sechs Jahre von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Zusammenfassend ist die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine durchführbare Therapieoption auch für Patienten im Lebensalter ≥ 60 Jahren bei vergleichbaren Raten von Therapiekomplikationen bei jungen und alten Patienten.

Diese Ergebnisse stellen einen Ausgangspunkt zur Entwicklung von Algorithmen dar, mit deren Hilfe die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation auch bei älteren Patienten mit rezidivierten Lymphomen verfügbar gemacht werden kann.

7 Anhang

7.1 Klassifikation der Lymphome (WHO)

B-Zell-Ursprung	T-Zell-Ursprung
I. Indolente Lymphome (niedriges Risiko)	
Chronische lymphozytische Leukämie / lymphozytisches Lymphom	Leukämie großer granulärer Lymphozyten, vom T- und NK- Zell Typ
Lymphoplasmozyt. Lymphom / Immunozytom	Mycosis fungoides / Sézary Syndrom
Haarzell-Leukämie	Chronische adulte T-Zell Leukämie
Splenisches Marginalzonenlymphom	
Marginalzonen-Lymphom	
Extranodales (MALT B-Zell-Lymphom) Nodal (monozytoid)	
Follikelzentums-Lymphom / follikulär, Grad I	
Follikelzentums-Lymphom / follikulär, Grad II	
II. Aggressive Lymphome (intermediäres Risiko)	
Prolymphozytenleukämie	Prolymphozytenleukämie
Plasmozytom / Multiples Myelom	Peripheres T-Zell Lymphom
Mantelzell-Lymphom	Angioimmunoblastisches Lymphom
Follikelzentums-Lymphom / follikulär, Grad III	Angiozentrisches Lamphom
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	Intestinales T-Zell Lymphom
Primäres mediastinales (thymisches) B-goßzelliges Lymphom	Anaplastisches großzelliges Lymphom (T- und Null Zell Typ)
Hochmalignes B-Zell Lymphom,Burkitt-ähnlich	
III. sehr aggressive Lymphome (hohes Risiko)	
Vorläuferzell B-lymphoblastisches Lymphom / Leukämie	Vorläuferzell T-lymphoblastisches Lymphom / Leukämie
Burkitt-Lymphom / akute B-Zell Leukämie	Adultes T-Zell Lymphom / Leukämie
Plasmazell-Leukämie	
IV. Morbus Hodgkin	

Tabelle 19 : Klinische Eingruppierung der malignen Lymphome nach der WHO Klassifikation (HIDDEMANN ET AL. 1996, S.4088; HARRIS ET AL. 2000)

7.2 Datenerhebungsbogen

Patientendaten				
Pin	Geschlecht	Code	Geburtsdatum	Diagnosedatum
		Geschlecht/Geburtsdatum		
Histologie				

Erste Therapie		
Erste CR		
Relapse Datum		

Salvage Therapie			
Datum der Salvage-Therapie		LDH vor Salvage-Therapie	
Salvage-Therapie		IPI vor Salvage-Therapie	
ECOG vor Salvage-Therapie			

Transplantation			
Datum vor Tx		Art der Tx	
ECOG vor Tx			
LDH vor Tx		Stammzell-Dosis	
IPI vor Tx		TRM 30 / TRM 100	*therapieassoziierte Mortalität (Tag 30/100 nach Tx)*
Status vor Tx	*komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD), keine Veränderung (NC)*	Neutropenie < 500	*Leukopenie*
Alter bei Tx		Thrombopenie < 20	

Time after TX			
Therapieantwort am Tag 30	*komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD), keine Veränderung (NC)30 Tage nach Tx*	Tod	*Leben:0 Tod:1*
TTTF	*(Time to treatment failure) Krankheitsfreies Überleben (in Monaten)*	Wiedervorstellung	

Toxizität	**Grad 0**	**Grad 1**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Verdauungstrakt					
Vomitus	*nicht vorhanden*	*1 Episode in 24h*	*2-5 Episoden in 24 h*	*6-10 Episoden in 24 h*	*>10 Episoden in 24 h oder Umstellung auf parenterale Ernährung*
Nausea	*nicht vorhanden*	*Essen möglich, Nahrungs-aufnahme möglich*	*Nahrungsauf-nahme signifikant herabgesetzt, Essen möglich*	*keine signifikante Nahrungsauf-nahme*	--
Diarrhoe	*nicht vorhanden*	*2-3 Stühle / Tag*	*4-6 Stühle/Tag, nächtliche Stühle oder moderate Krämpfe*	*7-9 Stühle/Tag, Inkontinenz oder starke Krämpfe*	*≥10 Stühle / Tag, starke blutige Diarrhöen oder der Bedarf an parenteraler Ernährung*
Stomatitis	*nicht vorhanden*	*schmerzlose Ulcera, Erythem oder milde Entzündung*	*schmerzhaftes Erythem, Ödeme oder Ulcera; Essen möglich*	*schmerzhaftes Erythem, Ödeme*	*Bedarf an parenteraler Ernährung*
Infektionsparameter					
Infektion	*nicht vorhanden*	*mild*	*moderat*	*schwer*	*lebensbedro-hlich*
Lokale Infektion	*nicht vorhanden*	*Schmerzen*	*Schmerzen mit Schwellung, mit Entzündung oder Phlebitis*	*Ulcera*	*Plastische Chirugie notwendig*
Fieber in Abwesenheit einer Infektion	*nicht vorhanden*	*37,1-38,0 °C*	*38,1 - 40,0 °C*	*>40 °C für weniger als 24 h*	*>40 °C für länger als 24 h oder Fieber + Bluthochdruck*

Hautveränderungen					
Alopezie	*kein Haarausfall*	*milder Haarausfall*	*fortgeschrit-tener oder totaler Haarausfall*	--	--
Allergie	*nicht vorhanden*	*Transientes Erythem, Medikamenten-fieber < 38 C°*	*Urtikaria, Medikamenten-fieber > 38 C°; milde Broncho-spasmen*	*Serumkrankheit Bronchospas-men, erhält parenterale Ernährung*	*Anaphylaxie*
Haut	*nicht vorhanden*	*vereinzelte makulare/ papulare Eruptionen oder Erytheme, die asymptoma-tisch sind*	*vereinzelte makulare / papulare Eruptionen, Erytheme mit Pruritus*	*generalisierte symptoma-tische makulare, papulare oder vesikuläre Eruptionen*	*Exfoliative Dermatitis oder ulzerierende Dermatitis*

Gewichtsparameter					
Gewichtsverlust %	*< 5,0 %*	*5,9 – 9,9 %*	*10,0 – 19,9%*	*≥ 20,0 %*	--
Gewicht (Aufnahme)					
Gewicht Tag 100 nach Tx					
Gewichtsdifferenz					

Blut					
Transfusion	*keine*	*mild, keine Transfusionen*	*schwer, 1-2 Transfusionen pro Episode*	*schwer, 3-4 Transfusionen pro Episode*	*massiv, > 4 Transfusionen pro Episode*
Anzahl der EKs					

Leber					
Klinisch	*kein Abweichen von der Norm*	--	--	*Präkoma*	*Hepatisches Koma*
Bilirubin (mg/dl)	*M/W: ≤1,2*	--	*<1,8*	*1,8 – 3,6*	*> 3,6*
GOT / AST (U/l)	*M: ≤ 35* *W: ≤ 31*	*M: 36- 88* *W: 32-78*	*M: 89-175* *W:78-155*	*M: 176-700* *W: 156-620*	*M: >700* *W: >620*
GPT / ALT (U/l)	*M: ≤ 45* *W: ≤ 34*	*M: 46-112* *W: 35- 85*	*M: 113-225* *W: 85-170*	*M: 226-900* *W: 171-680*	*M: >900* *W: >680*
Alk.Phospatase (U/l)	*M: 40 - 129* *W: 35 - 104*	*M: 130-323* *W: 105-260*	*M: 324 - 645* *W: 261- 520*	*M: 646-2580* *W: 521-2080*	*M: >2580* *W: >2080*

Niere					
Kreatinin (mg/dl)	*M: 0,6 – 1,1* *W: 0,5 – 0,9*	*M: 1,2-1,65* *W: 1,0-1,35*	*M: 1,7 – 3,3* *W: 1,4 – 2,7*	*M: 3.4 – 6,6* *W: 2,8- 5,4*	*M: >6,6* *W: >5,4*
Haematurie	*negativ*	*nur Mikro-hämaturie*	*Makrohäma-turie, keine Blutgerinnsel*	*Makrohäma-turie, Blutgerinnsel*	*benötigt Transfusionen*

Lunge					
Klinisch	*keine Auffällig-keiten/ Veränderungen*	*asymptoma-tisch mit Veränderungen der PFT´s*	*Dyspnoe bei Belastung*	*Dyspnoe bei normaler Aktivität*	*Dyspnoe in Ruhe*

Herz					
Dysarrhythmien	*nicht vorhanden*	*asymptoma-tisch, vorübergehend, benötigt keine Therapie*	*Wwiederkehren d oder persistierend, benötigt keine Therapie*	*benötigt Therapie*	*benötigt Monitoring, Hypotension, Hypertension, ventrikuläre Tachykardien, oder Fibrillation*
Funktion	*nicht vorhanden*	*asymptoma-tisch, Verschlechteru ng der LVEF <= 20 % vom Normalwert*	*asymptoma-tisch Abfall der verbleibenden LVEF >=20% vom Normalwert*	*milde CHF, antwortet auf die Therapie*	*schwere oder refraktäre CHF*
Ischämie	*nicht vorhanden*	*keine spezifischen T-Wellen-Veränderungen*	*asymptoma-tisch, ST-und T-Wellen-veränderungen*	*Angina ohne Nachweis einer Infektion*	*akuter myokardialer Infarkt*
Pericard	*nicht vorhanden*	*asymptoma-tischer Erguss, benötigen keine Intervention*	*Perikarditis (Perikard-reiben, Brust-schmerz, EKG-Veränderung)*	*symptoma-tischer Erguss, benötigt eine Drainage*	*Tamponade, dringender Bedarf einer Drainage*
Hypertonus	*nicht vorhanden oder keine Veränderung*	*asymptoma-tisch, transienter Anstieg von 20 mmHg (D) oder bis > 150/100 wenn zuvor WNL.*	*wiederkehren-der oder persistierender Anstieg von 20 mmHg (D) oder bis > 150/100 wenn zuvor WNL.*	*bedarf einer Therapie*	*Hypertensive Krise*
Hypotonus	*nicht vorhanden oder keine Veränderung*	*Veränderun-gen, kein Therapiebedarf (incl. Transiente orthostatische Hypotension)*	*benötigt Flüssigkeits-ersatz oder andere Therapie, kein stationärer Aufenthalt*	*benötigt Therapie und stationäre Behandlung , für 48 h nach Absetzen des Medikaments*	*benötigt Therapie und stationäre Behandlung für >48 h nach Absetzen des Medikaments*

Tabelle 20: Datenerhebungsbogen

8 Literaturverzeichnis

Armitage JO and Dan LL: Malignancies of lymphoid cells. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 15 th ed., Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hause SL, Longo DL, Jameson JL (Ed.), 15 th edition., McGraw-Hill, New York 2001: 715-727.

Balducci L, Extermann M (2000): Management of cancer in the older person: a practical approach, Oncologist 5, 224-237

Bitran JD, Klein L, Link D, Kosirog-Glowacki J, Stewart C, Raack D, Sheahan P, Lisowski J, Rowen J (2003): High-dose myeloablative therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for elderly patients (greater than 65 years of age) with relapsed large cell lymphoma, Biol Blood Marrow Transplant 9, 383-388.

Brizard F, Dreyfus B, Guilhot F, Tanzer J, Brizard A (1997): 11q13 rearrangement in B cell chronic lymphocytic leukemia, Leuk Lymphoma 25, 539-543.

Burkitt DP (1969): Etiology of Burkitt's lymphoma--an alternative hypothesis to a vectored virus, J Natl Cancer Inst 42, 19-28.

Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W (2006): The Follicular Lymphoma international Prognostic Index (FLIPI) seperates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome, Blood 108, 1504-1508.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971): Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification, Cancer Res 31, 1860-1861.

Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, McNally R, Morgan G, de Sanjose S, Tumino R, et al. (1999): The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992, Eur J Cancer 35, 627-633.

Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler L, Essers U, Greil R, Grossi A, Jager G (1995): Recombinant human erythropoietin in the anemia associates with multiple myeloma or non-Hodgkins lymphoma: dose finding and identification of predictors of response, Blood 86, 4446-4453.

Chapuy B, Hohloch K, Trumper L (2007): Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin): a new bullet in the fight against malignant lymphoma?, Biotechnol J 2, 1435-1443.

Cheson BD (2003): Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas, Blood 101, 391-398.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, et al. (1999): Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group, J Clin Oncol 17, 1244.

Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Hallek M, Böhm M, Schmiegel W: Innere Medizin (6.Auflage), Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag, München 2009: 525-526.

Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, Escoffre-Barbe M, Maisonneuve H, Delwail V, Gressin R, et al. (2005): High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS, Blood 105, 3817-3823.

de la Rubia J, Saavedra S, Sanz GF, Martin G, Moscardo F, Martinez J, Jarque I, Jimenez C, Sanz MA (2001): Transplant-related mortality in patients older than 60 years undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation, Bone Marrow Transplant 27, 21-25.

Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA, Jr., 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.

Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Rohrberg R, et al. (2004): The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group, Blood 104, 3064-3071.

Gallo RC, Wong-Staal F (1982): Retroviruses as etiologic agents of some animal and human leukemias and lymphomas and as tools for elucidating the molecular mechanism of leukemogenesis, Blood 60, 545-557.

Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, Fey MF, Betticher DC, Martinelli G, Peccatori F, et al. (2004): Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule, Blood 103, 4416-4423.

Gribben JG, Goldstone AH, Linch DC, Taghipour G, McMillan AK, Souhami RL, Earl H, Richards JD (1989): Effectiveness of high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphomas who are still responsive to conventional-dose therapy, J Clin Oncol 7, 1621-1629.

Hagemeister FB (2002): Treatment of relapsed aggressive lymphomas: regimens with and without high-dose therapy and stem cell rescue, Cancer Chemother Pharmacol 49, S13-20.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD (2000): The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting--Airlie House, Virginia, November, 1997, Hematol J 1, 53-66.

Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Nadler LM, De Vita VT, Lister TA, Armitage JO (1996): Lymphoma classification – the gap between biology and clinical management is closing, Blood 88, 4085-4089.

Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H et al. (2008): A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma, Blood 111, 558-565.

Hudis CA, van Belle S, Chang J, Muenstedt K (2004): rHuEPO and Treatment Outcomes: the Clinical Experience, The Oncologist 9 (suppl 5), 55-69.

Jaffe ES, Pittauga S (2011): Aggressive B-Cell Lymphomas: A Review of New and old Entities in the WHO Classification, Am Soc Haematol 2011, 506-514.

Jantunen E, Mahlamaki E, Nousiainen T (2000): Feasibility and toxicity of high-dose chemotherapy supported by peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients (>/=60 years) with non-Hodgkin's lymphoma: comparison with patients <60 years treated within the same protocol, Bone Marrow Transplant 26, 737-741.

Jantunen E, Itälä M, Juvonen E, Leppa S, Keskinen L, Vasala K, Remes K, Wiklund T, Elonen E, Nousiainen T (2006): Autologous stem cell transplantation in elderly (>60 years) patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide analysis, Bone Marrow Transplant 37, 367-372.

Karnofsky DA, Burchenal JH (1950): present status of clinical cancer chemotherapy, Am J Med 8 (6): 767-88.

Klapper W, Kreuz M, Kohler CW, Burkhardt B, Szczepanowski M, Salaverria I, Hummel M, Loeffler M, Pellissery S, Woessmann W, et al. (2012): Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma, Blood 119, 1882-1887.

Küppers R (2005): Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis, Nat Rev Cancer 5, 251-262.

Leger CS, Bredeson C, Kearns B, Bence-Bruckler I, Atkins H, Huebsch L (2000): Autologous blood and marrow transplantation in patients 60 years and older, Biol Blood Marrow Transplant 6, 204-210.

Lemieux B, Bouafia F, Thieblemont C, Hequet O, Arnaud P, Tartas S, Traulle C, Salles G, Coiffier B (2004): Second treatment with rituximab in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: efficacy and toxicity on 41 patients treated at CHU-Lyon Sud, Hematol J 5, 467-471.

Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G, Truemper L, Diehl V, Kropff M, et al. (2004): Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group, Blood 104, 2667-2674.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M (1989): Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting, J Clin Oncol 7, 1630-1636.

Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, Levy R (1994): Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma, Blood 84, 2457-2466.

Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, et al. (2005): CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma, Blood 105, 1417-1423.

Mazza P, Palazzo G, Amurri B, Cervellera M, Manna N, Fellini G, Casulli F, Ghiggini M, Peluso A, Pricolo G, et al. (1999): Analysis of feasibility of myeloablative therapy and autologous peripheral stem cell (PBSC) transplantation in the elderly: an interim report, Bone Marrow Transplant 23, 1273-1278.

Moreau P, Milpied N, Voillat L, Colombat P, Mahe B, Rapp MJ, Moreau A, Dupas B, Bulabois CE, Juge-Morineau N, et al. (1998): Peripheral blood stem cell transplantation as front-line therapy in patients aged 61 to 65 years: a pilot study, Bone Marrow Transplant 21, 1193-1196.

Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR, PortlockCS, Yahalom J, Straus DJ, O'Brien JP, Elkin N, Bertino JR, Zelenetz AZ (1999): The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma, Bone Marrow Transplant. 23(6), 561-7.

Mueller N (1999): Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency, J Acquir Immune Defic Syndr 21, S5-10.

Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M (2005): Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology, Ann Hematol 84, 1-12.

O'Connor OA (2005): Targeting histones and proteasomes: new strategies for the treatment of lymphoma, J Clin Oncol 23, 6429-6436.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982): Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group, Am J Clin Oncol 5, 649-655.

Olivieri A, Capelli D, Montanari M, Brunori M, Massidda D, Poloni A, Lucesole M, Centurioni R, Candela M, Masia MC, et al. (2001): Very low toxicity and good quality of life in 48 elderly patients autotransplanted for hematological malignancies: a single center experience, Bone Marrow Transplant 27, 1189-1195.

Österborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, Messinger D (2002): Randomized, Double-Blind, placebo-controlled Trial of Recombinant Human Erythropoietin, Epoetin Beta, in Haematologic Malignancies, Am J Clin Oncol 20/10. 2486-2494.

Philip T, Chauvin F, Armitage J, Bron D, Hagenbeek A, Biron P, Spitzer G, Velasquez W, Weisenburger DD, Fernandez-Ranada J, et al. (1991): Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation, Blood 77, 1587-1592.

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. (1995): Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma, N Engl J Med 333, 1540-1545.

Rosenberg SA (1977): Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas, Cancer Treat Rep 61, 1023-1027.

Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE, Doorduijn JK, Sydes MR, Kvalheim G (2003): High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial, J Clin Oncol 21, 3918-3927.

Shipp MA (1992): Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma, Curr Opin Oncol 4, 856-862.

Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, Cabanillas F, Canellos GP, Coiffier B, Connors JM (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.

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, et al. (2004): Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers, N Engl J Med 351, 2590-2598.

Stamatoullas A, Fruchart C, Khalfallah S, Buchonnet G, Contentin N, Bastit D, Tilly H (1997): Peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory aggressive lymphoma in patients over 60 years of age, Bone Marrow Transplant 19, 31-35.

Staudt LM (2003): Molecular diagnosis of the hematologic cancers, N Engl J Med 348, 1777-1785.

Takagi T (1998): [Staging classification of malignant lymphoma], Gan To Kagaku Ryoho 25, 1619-1622.

Tavani A, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Carbone A (2000): Medical history and risk of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, Eur J Cancer Prev 9, 59-64.

van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, Freytes CO, Gibson J, Horowitz MM, Inwards DJ, et al. (2003): Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma, Blood 102, 3521-3529.

Vignot S, Mounier N, Larghero J, Brice P, Quero L, de Bazelaire C, Ertault M, Briere J, Madelaine I, Gisselbrecht C (2007): High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation can improve event-free survival for indolent lymphoma: a study using patients as their own controls, Cancer 109, 60-67.

Villela L, Sureda A, Canals C, Sanz MA, Jr., Martino R, Valcarcel D, Altes A, Briones J, Gomez M, Brunet S, et al. (2003): Low transplant related mortality in older patients with hematologic malignancies undergoing autologous stem cell transplantation, Haematologica 88, 300-305

Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, Dancey J, Wright J (2002): Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002, 241-262

Weisenburger DD (1994): Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic, Ann Oncol 5, 19-24.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, et al. (2002): Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, J Clin Oncol 20, 2453-2463.

Yancik RM, Ries LA: Cancer in older Persons: magnitude of the problem.; in: Comprehensive Geriatric Oncology, Balducci L, Lyman GH, Ershler WB; Harwood Academic Publishers, London 1998, 95-104

Yancik RM, Ries LA (2000): Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives, Hematol Oncol Clin North Am 14, 17-23

Zallio F, Cuttica A, Caracciolo D, Gavarotti P, Bergui L, Giaretta F, Bondesan P, Tassi V, Gallo E, Pileri A, et al. (2002): Feasibility of peripheral blood progenitor cell mobilization and harvest to support chemotherapy intensification in elderly patients with poor prognosis: non-Hodgkin's lymphoma, Ann Hematol 81, 448-453.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Gerald Wulf danke ich herzlichst für die Überlassung dieses Themas, seine wissenschaftliche Unterstützung und seine jederzeitige Bereitschaft, Unklarheiten geduldig zu diskutieren und zu beseitigen.

Mein besonders herzlicher Dank geht an Herrn Dr. med. Björn Chapuy für seine hervorragende Betreuung und Unterstützung bei allen wissenschaftlichen Fragen, für die zahlreichen Unterstützungen u. a. bei der statistischen Auswertung und die große Geduld, mit der ich bei sämtlichen Fragen empfangen wurde. Ich danke ihm für seine Hilfe während der intensiven Phase der Erstellung des Manuskriptes, gute Korrekturvorschläge, sein Interesse und die Motivation, die er mir immer wieder gegeben hat.

Herzlich danken möchte ich Frau Monika Roskothen und Anke Hesse für die Bereitstellung der Patientenakten und die immer aufmunternden Worte.

Meinem Mann möchte ich einen besonderen Dank für seine Unterstützung und Geduld aussprechen, sowie seine Bemühungen bei der Korrektur meiner Arbeit.

Meinem Bruder Lutz danke ich für die Unterstützung bei statistischen Fragen, der Literaturrecherche / -archivierung und den immer wieder auftretenden Computer-Problemen.

Lebenslauf

Am 5. Februar 1982 wurde ich als drittes Kind meiner Eltern Dieter Dawils und Sieglinde Dawils, geborene Weiss, in Celle geboren. Ich habe zwei ältere Brüder.

Von 1986 bis 1990 besuchte ich die Grundschule Eschede, von 1992 bis 1994 die Orientierungsstufe Eschede und anschließend das Hölty-Gymnasium Celle, wo ich 2001 das Abitur erwarb.

Im Wintersemester 2001/2002 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover auf. Nach der ärztlichen Vorprüfung 2004 studierte ich ein Semester lang an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Zum Wintersemester 2004/2005 wechselte ich an die Georg-August-Universität Göttingen. Am 22.07.2005 heiratete ich Wolfram Götz. Von Februar 2007 bis Januar 2008 habe ich mein Praktisches Jahr im Universitätsklinikum Bonn (Abteilung für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie / Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie / Abteilung der Inneren Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie) absolviert. Nach dem Bestehen des 2. Staatsexamens im Mai 2008 erhielt ich am 28.05.2008 die Approbation als Ärztin. Ich war vom 9. Juni 2008 bis zum 30 Juni 2009 als Assistenzärztin auf einer geschützten Station der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie III der LVR-Klinik Bonn tätig. Im Anschluss daran zogen mein Mann und ich nach Neubrandenburg in Mecklenburg Vorpommern, da mein Mann dort eine Oberarztstelle antrat. Vom 1. Juli 2009 arbeitete ich für ein halbes Jahr als Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg. Danach wechselte ich dort in die Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie und wurde als Stationsärztin auf einer halb offenen und halb geschützten gerontopsychiatrischen Station eingesetzt. Nach anderthalb Jahren zog es meinen Mann und mich wieder zurück nach Bonn. Seit dem 01. Januar 2011 arbeite ich wieder als Assistenzärztin in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie III der LVR Klinik Bonn als Stationsärztin auf einer offen geführten allgemeinpsychiatrischen Station.