

Hämatologische Abteilung
des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg
Leitender Arzt: Prof. Dr. R. Kuse

Komorbidität und Komplikationen im Rahmen der Behandlung diffuser
großzelliger Non-Hodgkin-Lymphome älterer Patienten (≥ 70 Jahre)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Wolf-Peter Schmidt
aus Kiel

Hamburg, 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 31.10.2000

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Professor R. Kuse

Referent: Professor K. Hossfeld

Korreferent: Professor U. Kleeberg

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. EINLEITUNG	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
2. PATIENTEN UND METHODEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
2.1. PATIENTEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
2.2. DIAGNOSESTELLUNG	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
2.3. THERAPIE	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
2.5. THERAPIEKOMPLIKATIONEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
2.6. DATENAUSWERTUNG	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3. ERGEBNISSE	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.1. BESCHREIBUNG DER PATIENTEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.2. THERAPIE	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.2.1. Operation	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.2.2. Chemotherapie	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.2.3. Radiotherapie (RT)	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.3. LABORWERTE	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.3.1. Anämie	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.3.2. Thrombozytopenie	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.3.3. Renale Funktionseinschränkung	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.4. INFEKTIÖSE KOMPLIKATIONEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.4.1. Allgemeines	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.4.2. Infektiöse Komplikationen bei Diabetikern	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.5. VINCAALKALOID-BEDINGTE POLYNEUROPATHIE	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.5.1. Allgemeines	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.5.2. Vincaalkaloid-bedingte PNP bei arteriellem Hypertonus	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.5.3. Vincaalkaloid-bedingte PNP bei Diabetes mellitus	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.6. KOMPLIKATIONEN DURCH GABE VON STEROIDEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.7. WEITERE KOMPLIKATIONEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.8. ERKRANKUNGEN DES HERZENS	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.8.1. Koronare Herzkrankheit	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.8.2. Herzinsuffizienz	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.9. ARTERIELLER HYPERTONUS	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.9.1. Allgemeines	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.9.2. Therapiemodifikation	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.9.3. Komplikationen	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.9.4. Aggravation / Erstmanifestationen	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.10. DIABETES MELLITUS	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.10.1. Allgemeines	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.10.2. Therapiemodifikation	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.10.3. Komplikationen	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.10.4. Stationäre Behandlung bei Diabetes mellitus	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>
3.11. STATIONÄRE BEHANDLUNG	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
3.12. ANALYSE DER ÜBERLEBENSZEITEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
4. DISKUSSION	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

5. ZUSAMMENFASSUNGFEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

6. LITERATURVERZEICHNISFEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

DANKSAGUNGFEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

LEBENS LAUFFEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

ERKLÄRUNG.....FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abkürzungsverzeichnis

BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CHT	Chemotherapie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CR	Komplette Remission
DI	Dosisintensität
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
IPI	Internationaler Prognoseindex für NHL
LDH	Laktatdehydrogenase
KHK	koronare Herzkrankheit
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Nicht-Remission
NYHA	New York Heart Association (klinische Einteilung der Herzinsuffizienz)
PNP	Polyneuropathie
PR	partielle Remission
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoma
RT	Radiotherapie

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Altersverteilung..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 2: Infektiöse Komplikationen **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 3: Stationäre Behandlungsdauer (Wochen) in Abhängigkeit
von den Stadien..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 4: Stationäre Behandlungsdauer (Wochen) in Abhängigkeit
vom Alter **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 5: Stationäre Behandlungsdauer (Wochen) in Abhängigkeit
vom Infektionsgrad **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom
Ausbreitungsstadium **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom IPI**Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter
(lokalisierte Stadien)..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter
(fortgeschrittene Stadien) **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der B-
Symptomatik (fortgeschrittene Stadien)**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 2: Internationaler Prognoseindex **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 3: CHOP-Protokoll **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 4: WHO-Klassifikation für infektiöse Komplikationen **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 5: Ausbreitungsstadium und Internationaler Prognoseindex **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 6: Ausbreitungsstadium und B-Symptomatik **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 7: Dosisreduktion in Abhängigkeit vom Alter **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 8: Dosisintensität in Bezug zum Ausbreitungsstadium **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 9: Therapieabbruch in Beziehung zum Ausbreitungsstadium **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 10: Gründe für Abbruch und Zahl der Patienten,
die anschließend radiotherapiert wurden **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 11: Umfang der Radiotherapie bezogen auf das Alter **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 12: Schweregrad der Infektionen in Bezug auf das Alter **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 13: Schweregrad der Infektionen in Bezug auf die Stadien **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 14: Vincaalkaloid-PNP in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 15: Vincaalkaloid-PNP in Abhängigkeit von der Einzeldosis **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 16: Vincaalkaloid-PNP bezogen auf das Alter **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 17: Vincaalkaloid-PNP und Hypertonus.... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 18: Einzeldosis, kumulative Dosis, Dosisintensität bei KHK**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten konnte ein Anstieg der Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) vorrangig bei älteren Menschen beobachtet werden [27]. Statistiken beschreiben einen Anstieg in der Häufigkeit von bis zu 50% innerhalb der letzten 20 Jahre [2]. Derzeit beträgt die Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome in den Industrieländern ca. 14 Fälle auf 100000 Einwohner, in etwa einem Drittel der Fälle handelt es sich um aggressive NHL [4]. Das Risiko, an einem aggressiven NHL zu erkranken, nimmt mit dem Alter stetig zu, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 65 Jahren liegt. Unter den aggressiven NHL stellen die diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome nach der REAL-Klassifikation [9] die häufigste Untergruppe dar [4].

Die Ursachen für den Anstieg der Inzidenz bleiben weiterhin unklar. Einige Studien heben einen möglichen Einfluß von der Ernährungsweise, der früheren Gabe von Bluttransfusionen und altersbedingter immunologischer Defizite hervor. Als weitere Risikofaktoren gelten verschiedene Umweltfaktoren wie zum Beispiel eine Langzeitexposition durch Chemikalien und Pestizide. Auch die zunehmende Anwendung immunsuppressiver Therapien z.B. im Rahmen von Transplantationen oder Autoimmunerkrankheiten könnte eine Rolle spielen [27].

Im Gegensatz zu vielen anderen Malignomen lassen sich bei diffusen großzelligen B-NHL (DLBCL) durch eine intensive systemische Polychemotherapie stabile Langzeitremissionen und sogar Heilungen erzielen. Eine Senkung der Rezidivrate konnte durch die Kombination von Chemo- und Radiotherapie erreicht werden [12]. Das Standardbehandlungsschema für diffuse großzellige NHL stellt die bereits seit Mitte der siebziger Jahre angewandte Polychemotherapie nach dem CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Hydroxy-Daunorubicin, Oncovin, Prednisolon) dar [16].

Das CHOP-Protokoll zeichnet sich durch eine verhältnismäßig gute Verträglichkeit aus und ist daher für die Behandlung älterer Patienten geeignet. Eine weitgehend ambulante Behandlung ist grundsätzlich möglich und wird zur Verbesserung der Lebensqualität in der Mehrzahl der Fälle angestrebt. Andere Therapieschemata zeigten für Patienten aller Altersstufen keine eindeutig besseren Remissionsraten, dafür aber häufig eine z.T. deutlich höhere Toxizität [2, 24, 25, 26]. Ein Großteil der Hämatologen und Onkologen

ist jedoch nach wie vor unsicher, ob angesichts des reduzierten Allgemeinzustandes und der Komorbidität Patienten über 70 Jahre überhaupt eine Standardtherapie tolerieren.

Tatsächlich kommt den bei älteren Patienten häufig vorhandenen Begleiterkrankungen eine besondere Bedeutung für die Therapiegestaltung zu. Hierbei dürften der Hypertonus, die koronare Herzerkrankung und der Nicht-Insulinabhängige Diabetes mellitus vom Typ II im Vordergrund stehen. Neben der im Alter veränderten Pharmakokinetik, der möglicherweise herabgesetzten Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks sowie der eingeschränkten Mobilität müssen auch spezielle Nebenwirkungen der einzelnen Zytostatika stärker als bei jüngeren Patienten ohne Vorerkrankungen berücksichtigt werden, da deren Auswirkungen durch Begleiterkrankungen verstärkt werden können.

Der Einfluß der Komorbidität auf die Behandlung älterer Patienten mit diffus-großzelligen NHL wurde bisher zwar im Einzelfall für die Therapieplanung berücksichtigt, jedoch selten systematisch in größeren klinischen Studien erfaßt. Gerade für Patienten über 70 Jahre gibt es nur wenig verwertbare Daten, da häufig diese Patienten nicht in Studien eingebracht werden.

Der Grund für den Mangel an Datenmaterial dürfte auch in der Schwierigkeit liegen, ein geeignetes Patientenkollektiv zu erstellen. Zum einen ist die Erkenntnis, daß auch ältere NHL-Patienten eine aggressive Chemotherapie erhalten können, noch verhältnismäßig jung. Hinzu kommt, daß es nach wie vor große Unterschiede in der therapeutischen Herangehensweise gibt. Das Spektrum der Therapieansätze erstreckt sich abhängig vom Ausbreitungsstadium von rein palliativer Chemo- und Radiotherapie über alleinige kurative Radiotherapie bis hin zu intensiven Polychemotherapieprotokollen mit oder ohne nachfolgender Radiotherapie.

Diese Situation läßt sich möglicherweise auf die Unsicherheit zurückführen, welche Therapieintensität Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen oder einem mehr oder weniger reduzierten Allgemeinzustand zuzumuten ist, ohne daß das Risiko einer unter Umständen letalen therapieassoziierten Komplikation unvertretbar groß wird.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde retrospektiv der Einfluß der Komorbidität auf die Behandlungsfähigkeit der diffusen großzelligen NHL und die damit verbundenen Komplikationen bei Patienten im Alter von 70 oder mehr Jahren analysiert. Abschließend wird die Frage behandelt, inwieweit die dokumentierten Komplikationen auch zukünftig

kurative Therapieansätze bei lokalisierten und fortgeschrittenen NHL vertretbar erscheinen lassen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Ausgewertet wurden Daten von 97 Patienten, die in den Jahren 1986 bis einschließlich 1996 wegen eines diffusen großzelligen B-NHL (REAL-Klassifikation) in der Hämatologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg stationär und ambulant behandelt wurden und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 70 Jahre oder älter waren. An Histologien wurden Lymphome vom Subtyp zentroblastisch, immunoblastisch, großzellig-B und großzellig-anaplastisch (Ki-1 positiv) eingeschlossen. Es wurden nur solche unbehandelten Patienten berücksichtigt, die das CHOP-Schema erhielten und nicht außerhalb des AK St. Georg weiterbehandelt wurden.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit HIV-assoziierten Lymphomen, T-NHL und lymphoblastischen Lymphomen.

2.2. Diagnosestellung

Die Diagnosen wurden durch histologische und immunhistologische Untersuchungen in verschiedenen Pathologischen Instituten gestellt und in der Regel (68%) durch Lymphknotenreferenzzentren (Kiel/Würzburg) abgesichert. Die Einteilung der Lymphome erfolgte gemäß den Kriterien der Kiel-Klassifikation [15] und seit 1994 zusätzlich nach der REAL-Klassifikation [9].

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der Ann-Arbor-Klassifikation [7] (Tab. 1). Das Ausbreitungsstadium wurde durch umfangreiche diagnostische Maßnahmen festgelegt. Diese umfaßten Anamnese, körperliche Untersuchung, Knochenmarkbiopsie in Jamshidi-Technik, Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken und in der überwiegenden Zahl der Fälle Gastro- und Colonoskopie. Bei entsprechendem Verdacht erfolgten zusätzliche Maßnahmen wie Endosonographie des oberen Gastrointestinaltraktes, Lumbalpunktion, Magnetresonanztomographie oder Dünndarmkontrastuntersuchung.

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion oder eines einzelnen extranodalen Organs oder Gewebes (I _E)
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells Lokalisierter Befall eines extranodalen Organs oder Gewebes und einer angrenzenden Lymphknotenregion (II _E)
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen beiderseits des Zwerchfells
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extranodaler Organe oder Gewebe mit oder ohne Lymphknotenbefall

Die Labordiagnostik umfaßte BSG, Blutbild, LDH, Elektrophorese, Immunfixation, alkalische Phosphatase und Transaminasen. Die Beurteilung der Nierenfunktion erfolgte anhand des Serum-Kreatinin-Wertes. Die Bestimmung der Kreatininclearance wurde nur bei besonderer Fragestellung durchgeführt.

Zusätzlich wurde der Internationale NHL-Prognoseindex (IPI) nach Shipp [22] ermittelt (Tab.2).

Tabelle 2: Internationaler Prognoseindex

Alter:	> 60 Jahre	} je ein Risikofaktor
Serum-LDH:	≥ 240 U/l	
WHO-Performance-Status:	2-4	
Ann-Arbor-Stadium:	III - IV	
Extranodaler Befall:	mehr als eine Lokalisation	
Risikogruppe		Zahl der Risikofaktoren
low		0-1
low-intermediate		2
high-intermediate		3
high		4-5

2.3. Therapie

Die Therapie wurde primär ausschließlich nach dem CHOP-Protokoll [16] durchgeführt (Tab.3). Bei kardial vorbelasteten Patienten wurde statt Hydroxy-Daunorubicin (Doxorubicin) häufig Epirubicin in gleicher Dosierung verwendet.

Es wurden 6 Zyklen in jeweils 2-3 wöchigen Abständen angestrebt. Nach dem dritten und sechsten Zyklus erfolgte jeweils eine Remissionskontrolle zur Abstimmung der weiteren Therapie. Als komplette Remission (CR) wurde das Verschwinden aller Tumorzeichen für mindestens drei Monate gewertet. Eine partielle Remission (PR) lag bei einer Reduktion der Tumormasse um mindestens 50% vor.

Tabelle 3: CHOP-Protokoll

Cyclophosphamid	750 mg / m ²	Tag 1
Hydroxy-Daunorubicin	50 mg / m ²	Tag 1
Oncovin	1,4 mg / m ²	Tag 1
Prednisolon	100 mg / m ²	Tag 1-5

Anschließend wurde je nach Ergebnis der Zytostatikatherapie eine kurative oder konsolidierende Radiotherapie (RT) durchgeführt. Bei Therapieversagern wurde in einzelnen Fällen zur Palliation eine Mono-Chemotherapie oder eine RT eingesetzt.

Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie lag vor, wenn aufgrund von Tumorprogress, Therapiekomplicationen oder Komorbidität weniger als 5 Zyklen durchgeführt wurden.

Als Therapiebegrenzung wurden jene Fälle gewertet, bei denen aufgrund einer günstigen Ausgangssituation z.B. nach R0-Resektion oder bei geringer Tumormasse weniger als fünf Chemotherapie-Zyklen als erforderlich angesehen wurden.

2.4. Komorbidität

Die Begleiterkrankungen wurden erfaßt und in folgende Schweregrade eingeteilt:

Koronare Herzkrankheit: latent / manifest / Infarkt in der Anamnese

Hypertonus: WHO-Stadien I-III
(Stadium I: keine Organschäden; Stadium II: leichte Organschäden; Stadium III: schwere Organschäden)

Herzinsuffizienz: Stadien der New York Heart Association NYHA I-IV
(Stadium I: keine Beschwerden; Stadium II: Beschwerden bei starker Belastung; St. III: Beschwerden bei leichter Belastung, St. IV: Beschwerden in Ruhe)

Diabetes mellitus: nur Diät / orale Antidiabetika / insulinpflichtig

Erfaßt wurden Änderungen im Schweregrad der Begleiterkrankungen, Erstmanifestationen dieser Erkrankungen unter der Therapie und der Zeitpunkt der Veränderung.

2.5. Therapiekomplicationen

Die Art und der Zeitpunkt der unter der Therapie aufgetretenen Infektionen wurden erfaßt und mit Hilfe der WHO-Klassifikation für infektiöse Komplikationen zusammenfassend beurteilt (Tab.4).

Tabelle 4: WHO-Klassifikation für infektiöse Komplikationen

Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
keine Infektion	leichte Infektion	mittelschwere Infektion	schwere Infektion	septischer Schock

Besonderer Wert wurde auf die Klärung der Frage gelegt, ob eine Infektion während einer therapieassoziierten Granulozytopenie auftrat.

Das Auftreten einer Vincaalkaloid-bedingten Polyneuropathie (PNP) wurde nach Reversibilität und Dauer beurteilt. Es wurde geprüft, ob bestimmte Faktoren (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus) die Manifestation der Vincaalkaloid-PNP begünstigen und ob die Gabe von Vincristin eine vor der Therapie manifeste PNP verstärkt hat.

2.6. Datenauswertung

Die verabreichten Einzeldosen wurden in Prozent bezogen auf die der Körperoberfläche entsprechenden Standarddosis des CHOP-Protokolls angegeben. Im gleichen Sinne wurde bei der Berechnung der kumulativen Dosis verfahren.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nach Kaplan und Meier [13] berechnet und mit dem Log-rank-Test verglichen. Unabhängig von der Tumorerkrankung verstorbene Patienten wurden wie nicht mehr beobachtete Fälle gewertet. An Therapiekomplikationen verstorbene Patienten wurden den am Lymphom verstorbenen Patienten zugerechnet. Mittelwertvergleiche erfolgten mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests (2 Stichproben) und des Kruskal-Wallis-Tests (mehrere Stichproben). Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

Die Berechnung der Dosisintensität für Cyclophosphamid und Doxorubicin erfolgte nach der Methode nach Hryniuk [10]:

$$DI = \frac{ED \times t_{\text{soll}}}{ED_{\text{soll}} \times t}$$

DI	=	Dosisintensität
ED	=	durchschnittliche Einzeldosis
ED _{soll}	=	Soll-Einzeldosis
t	=	Intervalldauer
t _{soll}	=	Soll-Intervalldauer (21 Tage)

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Patienten

Die Altersverteilung geht aus Abbildung 1 hervor. Von den 97 Patienten waren 23 in einem Alter von 80 Jahren oder älter. 58 Patienten waren weiblich, 39 männlich.

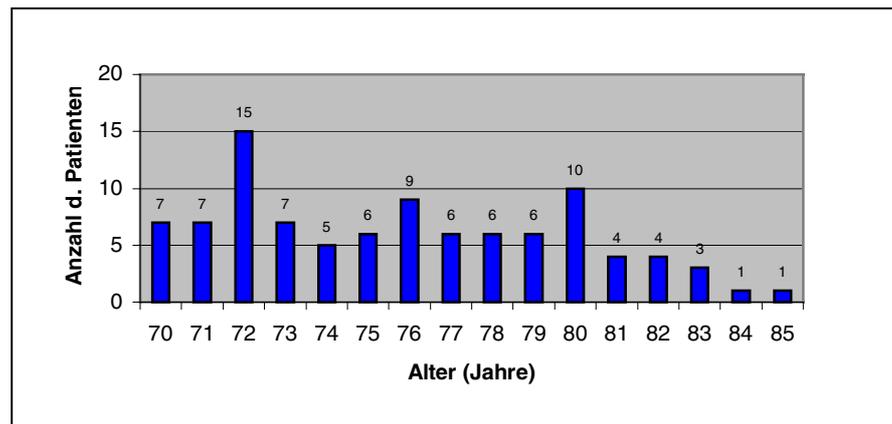


Abbildung 1: Altersverteilung

In 28 Fällen (29%) lag ein Ausbreitungsstadium I, in 29 Fällen (30%) ein Stadium II, in 18 Fällen ein Stadium III (19%) und in 22 Fällen ein Stadium IV (22%) vor. Ein Vergleich der Altersgruppen bezüglich des Ausbreitungsstadiums ergab keine wesentlichen Unterschiede (Daten nicht gezeigt).

Die Einteilung nach dem internationalen Prognoseindex nach Shipp (IPI) ergab für 39 Patienten eine Einstufung in die low-risk-Gruppe, für 26 in die low-intermediate, für 15 in die high-intermediate und für 17 Patienten in die high-risk-Gruppe.

Tabelle 5: Ausbreitungsstadium und Internationaler Prognoseindex

Ann-Arbor (n)	low risk		low-intermediate		high-intermediate		high risk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Stadium I (28)	21	75	6	21	1	4	0	0
Stadium II (29)	17	59	11	38	1	3	0	0
Stadium III (18)	1	6	7	39	6	33	4	22
Stadium IV (22)	0	0	2	9	7	32	13	59
Stadium I-IV (97)	39	40	26	27	15	15	17	18

Tabelle 6: Ausbreitungsstadium und B-Symptomatik

Ann Arbor (n)	klinisch A		klinisch B	
	n	%	n	%
I (28)	28	100	0	0
II (29)	25	86	4	14
III (18)	12	67	6	33
IV (22)	9	41	13	59

Aus Tabelle 6 ergibt sich das Auftreten einer B-Symptomatik bezogen auf das Ausbreitungsstadium. Es waren keine altersbedingten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer B-Symptomatik erkennbar (Daten nicht gezeigt). Die Diagnose wurde nach einer Symptombdauer von durchschnittlich 11 Wochen gestellt, in den lokalisierten Stadien I und II nach 9,2, in den fortgeschrittenen Stadien III und IV nach 14,4 Wochen. Zum Zeitpunkt der Diagnose war bei 18 Patienten eine manifeste koronare Herzkrankheit bekannt, neun hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten. Bei weiteren 14 Patienten mußte aufgrund der Anamnese (generalisierte Atherosklerose, arterielle Verschlußkrankheit, Hypertonus mit zerebraler Mikroangiopathie) von einer latenten koronaren Herzkrankheit ausgegangen werden.

Eine von der Tumorerkrankung unabhängige Herzinsuffizienz lag in 16 Fällen vor. Von diesen wurden drei als NYHA I, zwölf als NYHA II und eine als NYHA III eingestuft. Insgesamt 34 Patienten wurden bei Diagnosestellung wegen eines zum Teil langjährigen arteriellen Hypertonus behandelt. Die Einteilung nach den WHO-Kriterien ergab in 11 Fällen einen Hypertonus vom Grad I, in 14 Fällen Grad II und in 9 Fällen Grad III. In vier Fällen lag gleichzeitig eine generalisierte Atherosklerose vor.

Eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention fand sich bei 7 Patienten.

In fünfzehn Fällen lag ein Diabetes mellitus vom Typ II vor. Sieben Patienten waren vor Therapiebeginn allein durch Diät führbar, sechs wurden mit oralen Antidiabetika behandelt, zwei erhielten Insulin. Eine Patientin wies bereits eine diabetische Polyneuropathie auf.

Ein Leberschaden war bei vier Patienten bekannt, zweimal eine Leberzirrhose, einmal eine ausgeprägte Fettleberhepatitis, und einmal ein medikamentös-toxischer Leberschaden nach langjähriger Cortisontherapie.

Bei zwei Patientinnen waren vor Erkrankungsbeginn tiefe Beinvenenthrombosen aufgetreten und behandelt worden.

Ein symptomatisches Lungenemphysem wiesen fünf Patienten auf.

3.2. Therapie

3.2.1. Operation

Bei insgesamt 27 Patienten wurde vor Therapiebeginn aus diagnostischen und / oder therapeutischen Gründen eine Operation durchgeführt. Sechsmal konnte von einer kompletten Tumorexzision ausgegangen werden. In weiteren sechs Fällen blieben auch nach dem pathologischen Befund Zweifel an einer R0-Resektion. Bei zwei Patienten konnte das Lymphom subtotal reseziert werden. Eindeutig unvollständig verlief die Resektion bei 13 Patienten.

In acht Fällen (viermal vollständig) wurde ein operativ leicht zugängliches, lokalisiertes Lymphom aus Ohr, Kieferhöhle, Glutealregion, Mamma, Axilla, Leiste bzw. Knöchel exstirpiert. Weiterhin wurden vier Tonsillektomien (dreimal fraglich kurativ) und vier Orchiectomien (dreimal kurativ) durchgeführt.

Bei elf Patienten erfolgte eine OP der Bauchhöhle. Hierbei handelte es sich um drei Splenektomien, zwei explorative Laparatomien, zwei Hemikolektomien, eine Dünndarmresektion sowie drei Magenresektionen. Bei zwei der Magenresektionen war eine kurative oder fraglich kurative Tumorextirpation möglich. Die übrigen abdominalen Eingriffe erfolgten - bei überwiegend fortgeschrittenem Ausbreitungsstadium - zur Diagnosesicherung und zum Staging und nicht mit dem Ziel einer völligen Tumorentfernung. In einzelnen Fällen, z.B. bei den Magenresektionen, wurde die Operation zum Ausschluß eines Karzinoms vorgenommen.

Bei zwei Operationen der Bauchhöhle bei fortgeschrittenem Stadium trat im Verlauf eine Nahtdehiszens auf, die in einem Fall durch einen Bauchwandabszeß kompliziert wurde.

3.2.2. Chemotherapie

Tabelle 7: Dosisreduktion in Abhängigkeit vom Alter

Alter	n	ED C %	ED H %	ED O %	DI C	DI H	Intervall- dauer (d)
70-74	41	83,6 (630mg/m ²)	71,3 (35mg/m ²)	68,9 (0,95mg/m ²)	0,99	0,85	18,1
75-79	33	78,6 (590mg/m ²)	65,2 (33mg/m ²)	55,1 (0,77mg/m ²)	0,94	0,78	17,8
80-85	23	73,2 (550mg/m ²)	60,2 (30mg/m ²)	63,6 (0,90mg/m ²)	0,83	0,68	19,2
gesamt	97	79,5 (595mg/m ²)	66,6 (33mg/m ²)	63,0 (0,88mg/m ²)	0,93	0,78	18,3

C = Cyclophosphamid; H = Hydroxy-Daunorubicin / Epirubicin; O = Oncovin;
Einzeldosis = ED; Dosisintensität = DI; in Klammern: Dosis bezogen auf die Körperoberfläche

In Tabelle 7 sind die durchschnittlichen Einzeldosen in Prozent, die mittleren Dosisintensitäten für Cyclophosphamid und Hydroxy-Daunorubicin / Epirubicin und die Intervalle zwischen den Zyklen in Tagen aufgelistet.

Aus der Tabelle läßt sich entnehmen, daß bei Patienten unter 75 Jahren um ca. 10 bis 15 Prozent höhere Dosen verabreicht wurden als bei denen über 80 Jahren (p jeweils <0,05). Die Dosisintensitäten von Cyclophosphamid bzw. Hydroxy-Daunorubicin unterschieden sich sogar um 16 Prozent bzw. 20 Prozent (p jeweils <0,05). Die Anthrazyklindosis wurde also mit zunehmendem Alter etwas stärker reduziert als die des Cyclophosphamids. Auch für die verwendeten Anthrazykline gab es deutliche altersbedingte Unterschiede. So wurde bei Patienten unter 75 Jahren in nur 39% der Fälle das möglicherweise weniger potente, aber auch als weniger kardiotoxisch geltende Epirubicin anstelle von Hydroxy-Daunorubicin appliziert. In der Gruppe von 75 bis 79 Jahren lag der Anteil bei 52%, in der Gruppe der über 80-jährigen sogar bei 74%.

Die Intervalldauer war bei den Patienten über 80 Jahren etwas länger als in den anderen Altersstufen (keine statistische Signifikanz).

Tabelle 8: Dosisintensität in Bezug zum Ausbreitungsstadium

Alter	Stadium I+II			Stadium III+IV		
	n	DI C	DI H	n	DI C	DI H
70-74	23	1,00	0,84	18	0,99	0,86
75-79	19	0,83	0,70	14	1,08	0,89
80-85	15	0,79	0,66	8	0,92	0,73
Gesamt	57	0,88	0,74	40	1,00	0,84

DI = Dosisintensität; C = Cyclophosphamid; H = Hydroxy-Daunorubicin

Wie in Tabelle 8 erkennbar, wurde in den fortgeschrittenen Stadien III und IV die Therapie mit einer etwa 10 - 12 % höheren Dosisintensität durchgeführt als in den lokalisierten Stadien (p jeweils $<0,05$). Jedoch ergeben sich auch hier große Unterschiede in Bezug auf das Alter. Es wird deutlich, daß in den Stadien I und II mit zunehmendem Alter eine stärkere Dosisreduktion vorgenommen wurde als in den Stadien III und IV. In den fortgeschrittenen Stadien wurde insbesondere versucht, trotz zunehmenden Alters eine hohe Dosisintensität bezüglich Cyclophosphamid beizubehalten, während die der Anthrazykline fast so stark gesenkt wurde, wie in den lokalisierten Stadien.

Die Steigerung der Dosisintensität bei fortgeschrittenen Lymphomen wurde hauptsächlich durch eine höhere Einzeldosis erreicht, in geringerem Maße auch durch eine leichte Verkürzung der Intervalldauer. Diese betrug bei den Stadien III und IV im Schnitt 17,6 Tage gegenüber 18,8 Tagen bei den lokalisierten Stadien ($p<0,05$).

Bei den Patienten unter 75 Jahren ist bezogen auf das Ausbreitungsstadium kein Unterschied bezüglich der Dosisintensitäten erkennbar.

Die Intervalldauer zwischen zwei Zyklen betrug im Durchschnitt 18,3 Tage. Wie bereits in den vorangegangenen Abschnitten aufgeführt, gab es fast keine altersbedingten Unterschiede hinsichtlich der Intervalldauer und nur geringe Unterschiede in Bezug auf das Ausbreitungsstadium.

Bei Patienten, die im Verlauf der Chemotherapie den Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktor G-CSF erhielten ($n=24$), konnte eine Intervalldauer von 17,6 Tagen erreicht werden, gegenüber 18,5 Tagen bei den übrigen Patienten ($p<0,05$).

In 8 Fällen (8%) konnte die Intervalllänge bei guter Verträglichkeit im Verlauf der Therapie verkürzt werden.

Bei 24 Patienten (25%) mußten die Intervalle verlängert werden. Die Gründe hierfür waren in sechs Fällen eine zytostatikainduzierte Granulozytopenie. Diese Patienten erhielten kein G-CSF, da die Behandlung vor 1992 erfolgte, als das Medikament noch nicht zur Verfügung stand.

In je sechs Fällen ergab sich eine Intervallverlängerung aufgrund eingetretener infektiöser Komplikationen und aufgrund eines durch die Behandlung reduzierten Allgemeinzustandes. Dreimal führte eine ausgeprägte Komorbidität zur Verlängerung der Therapie. Bei einem Patienten führten Stenokardien im Sinne einer neumanifestierten KHK zu

einer Intervallverlängerung, in einem weiteren Fall die Aggravation einer Herzinsuffizienz. Bei einer Patientin trat eine Cholezystitis bei bekannter Cholezystolithiasis auf. In weiteren drei Fällen waren keine eindeutigen Gründe erkennbar.

Als Therapieabbruch wurde die Gabe von weniger als fünf CHOP-Zyklen aufgrund eines ungünstigen Therapieverlaufes gewertet. Fälle, in denen man sich aufgrund eines günstigen Ausgangsbefundes z.B. bei einem sehr kleinen Tumor oder nach einer kurativen bzw. subtotalen Operation zu einer Verkürzung der CHT entschloß, werden als Therapiebegrenzung bezeichnet.

Tabelle 9: Therapieabbruch in Beziehung zum Ausbreitungsstadium

Stadium (n)	Abbruch nach CHOP Nr.				gesamt		Status bei Abbruch		
	1	2	3	4	n	%	CR	PR	NR
I (28)	0	0	2	1	3	11	3	0	0
II (29)	1	0	1	5	7	24	4	1	2
III (18)	0	2	0	2	4	22	0	3	1
IV (22)	1	2	1	4	8	36	0	4	4
I-IV (97)	2	4	4	12	22	23	7	8	7

Aus der Tabelle 9 wird deutlich, daß die Zahl der Therapieabbrüche mit dem Ausbreitungsstadium zunimmt. In der Mehrzahl der Fälle lag keine komplette Remission vor.

Tabelle 10: Gründe für Abbruch und Zahl der Patienten, die anschließend radiotherapiert wurden

Stadium (n)	Grund für Abbruch					RT nach Abbruch
	S	C	K	Pat	gesamt	Zahl der Bestrahlten
I (28)	0	1	0	2	3	2
II (29)	2	2	1	1	6	4
III (18)	2	1	0	1	4	4
IV (22)	6	1	1	0	8	3
I-IV	10	5	2	4	21	13

S = schlechtes Ansprechen - Tumorprogress; C = Komorbidität; K = Therapiekomplication;
Pat = Patientenwunsch

In der Regel waren mehrere Gründe für den Abbruch der Behandlung verantwortlich. Es wurde versucht, die jeweilige Hauptursache zu ermitteln. Häufig war zum Zeitpunkt der Entscheidung ein stark reduzierter Allgemeinzustand zu verzeichnen.

Bei zwei der drei Patienten, die von sich aus die Therapie abbrachen, war vor der CHT eine kurative OP erfolgt. Insgesamt war eine schlechte therapeutische Beeinflussbarkeit des Lymphoms bzw. ein unaufhaltsamer Tumorprogress die Hauptursache für ein vorzeitiges Ende der CHT. Die Hälfte dieser Patienten (50%) erhielt anschließend - vorwiegend als Palliation - eine RT.

In fünf Fällen war die Komorbidität ausschlaggebend für den Abbruch. Auslöser war in einem Fall die Aggravation einer bereits vor Therapiebeginn ausgeprägten chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). In einem weiteren Fall trat ein akuter Myokardinfarkt bei bekannter manifester KHK auf. Eine Patientin entwickelte eine Cholezystitis auf dem Boden einer langjährigen symptomatischen Cholezystolithiasis.

Ein Abbruch der Therapie erfolgte außerdem bei einer Patientin mit ausgeprägter zerebraler Mikroangiopathie, bei der unter Therapie Verwirrheitszustände auftraten, sowie in einem Fall von generalisierter Atherosklerose.

Zweimal mußte aufgrund von therapieassoziierten Komplikationen die CHT abgebrochen werden. Eine Patientin zeigte eine ausgeprägte Granulozytopenie. Ein Patient entwickelte im Rahmen der therapiebedingten Zytopenie eine schwere Pneumonie und gleichzeitig eine systemische Pilzinfektion. Beide erhielten kein G-CSF, da sie vor 1993 behandelt wurden.

3.2.3. Radiotherapie (RT)

Tabelle 11: Umfang der Radiotherapie bezogen auf das Alter

Alter	Radiatio gesamt		davon Großfeld		Involved field		lokal	
	n	%	n	%*	n	%*	n	%*
70-74	29	73	16	55	12	42	1	3
75-79	22	69	9	41	13	59	0	0
80-85	17	74	4	24	11	65	2	11
gesamt	68	72	29	43	36	53	3	4

*Prozentzahl bezogen auf die Anzahl der Bestrahlten pro Patientengruppe

Die Tabelle 11 zeigt, daß bei 72 % aller Patienten im Anschluß an die CHT eine Bestrahlung durchgeführt wurde. In der Patientengruppe unter 75 Jahren entschloß man sich wesentlich häufiger (55%) für eine Großfeldbestrahlung als in den anderen

Altersstufen (41% bzw. 24%), in denen die Involved Field-Bestrahlung das Verfahren der Wahl darstellte.

44 Patienten wurden nach Abschluß der CHT und Erreichen einer kompletten Remission konsolidierend bestrahlt. In 15 Fällen erfolgte die Bestrahlung wegen einer partiellen Remission unter kurativer Zielsetzung. Neun Patienten mit fortgeschrittenem Ausbreitungsstadium und unzureichendem Ansprechen auf die CHT wurden lediglich palliativ bestrahlt.

Von den 15 Patienten mit kurativer Zielsetzung konnten sieben in eine Vollremission überführt werden, in zwei weiteren Fällen konnte eine Teilremission in eine weitgehende Remission umgewandelt werden. Von den Patienten, die durch die RT in Vollremission gebracht wurden, leben derzeit noch drei rezidivfrei (Überlebenszeiten 15, 22 und 49 Monate). Zwei weitere starben nach 27 bzw. 104 Monaten an ihrer Komorbidität. Ein Patient erlitt nach 37 Monaten ein Rezidiv, ein Patient starb im Verlauf der RT an einer Pneumonie.

Bei den neun palliativ behandelten Patienten wurde nur einmal ausgehend von einer Nichtremission eine Teilremission erreicht.

In sieben Fällen (10%) wurde die RT abgebrochen. In 4 Fällen handelte es sich um eine konsolidierende, in 2 Fällen um eine palliative und in einem Fall um eine unter kurativer Zielsetzung durchgeführte RT. Der Abbruch erfolgte jeweils in je zwei Fällen auf Wunsch des Patienten, aufgrund strahleninduzierter Panzytopenie sowie wegen eines reduzierten Allgemeinzustandes. In einem Fall führte ein nicht beherrschbarer Tumourprogress zum Abbruch.

Von den Patienten, bei denen die Chemotherapie abgebrochen wurde, erhielten sechs eine konsolidierende, drei eine kurative und fünf eine palliative RT. Bei einem Patienten im Stadium IIIA konnte nach Abbruch der CHT bei weitgehender Remission durch involved-field-Radiotherapie eine seit vier Jahren anhaltende Vollremission erreicht werden. In den übrigen Fällen wurde keine Änderung des Remissionsstatus erreicht.

3.3. Laborwerte

Die Auswertung der Labordaten gestaltete sich teilweise schwierig, da nicht immer alle Werte systematisch über den Zeitraum bis 12 Monate nach Therapie erhoben wurden.

3.3.1. Anämie

Bei 15 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Anämie mit einer Hämoglobin-Konzentration unter 11 g/dl. Die Ursache der Anämie war in sechs Fällen eine Knochenmarkinfiltration und in vier Fällen ein Befall des Magens mit Verdacht auf gastrointestinalem Blutverlust. Bei sechs Patienten konnte keine eindeutige Ursache für die Anämie ermittelt werden.

In acht Fällen besserte sich nach Einleitung der CHT die Hb-Konzentration, nur viermal sank der Wert weiter ab. Jedoch trat bei diesen Patienten nur einmal eine schwere Anämie unter 9 g/dl auf. Die durchschnittliche Hb-Konzentration betrug initial 10,2 g/dl, nach der Hälfte der Zyklen 10,7 g/dl und nach Abschluß der Therapie 10,4 g/dl.

Bei den Patienten mit Anämie bei histologisch gesichertem Befall des Knochenmarkes oder des Magens betrug die Hb-Konzentration initial 10,1 gegenüber 10,7 nach Abschluß der Therapie.

Von den 68 auswertbaren Patienten ohne initial erniedrigte Hb-Konzentration entwickelten insgesamt 23 (34%) eine Anämie. In sechs Fällen (=9%) sank das Hb unter 9 mg/dl.

3.3.2. Thrombozytopenie

Als leichte bis mittelschwere Thrombozytopenie wurden Thrombozytenkonzentrationen zwischen 100/nl und 30/nl gewertet. Eine schwere Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenkonzentration unter 30/nl trat bei keinem Patienten auf.

Nur in einem Fall (Ausbreitungsstadium IV) lag zum Zeitpunkt der Diagnose eine leichte Thrombozytopenie vor, die sich nach Einleitung der Therapie auf Normalwerte besserte. Lediglich zweimal trat während der CHOP-Therapie eine leichte Thrombozytopenie auf.

Viermal entwickelte sich im Rahmen einer strahlentherapeutisch induzierten Panzytopenie eine leichte Thrombozytopenie. Hierbei erlitt ein Patient ein subdurales Hämatom ohne neurologisches Defizit nach Bagatelltrauma, das komplikationslos operiert werden konnte (vergl.3.6).

3.3.3. Renale Funktionseinschränkung

12 Patienten (12%) wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen erhöhten Kreatinin-Wert als Zeichen einer renalen Funktionseinschränkung auf. In sieben Fällen war zum Zeitpunkt der Diagnose eine von der Lymphomerkrankung unabhängige kompensierte Niereninsuffizienz bekannt. In den 5 Fällen ohne anamnestisch bekannte renale Insuffizienz lag ausnahmslos ein Stadium IV mit B-Symptomatik vor.

Bei 10 von 12 Patienten (83%) konnte nach stationärer Aufnahme, adäquater Flüssigkeitssubstitution und Einleitung der Chemotherapie ein Absinken des initial erhöhten Kreatinin-Wertes beobachtet werden. Nur in zwei Fällen mit anamnestisch bekannter Niereninsuffizienz blieben die Werte weitestgehend konstant.

Der durchschnittliche Kreatininwert lag bei den hier beschriebenen 12 Patienten initial bei 1,7mg/dl und sank nach Gabe des 3. CHOP-Zyklus auf 1,13mg/dl. Eine relevante Verschlechterung der Nierenfunktion trat in keinem Fall auf.

3 Patienten mit initial normalem Kreatininwert zeigten im Verlauf der CHT einen Kreatininanstieg auf maximal 1,5 mg/dl. In keinem Fall trat eine wesentliche Verschlechterung der Nierenfunktion mit Werten über 3 mg/dl oder gar ein Nierenversagen ein. Bei allen drei Betroffenen lag eine generalisierte Atherosklerose bei z.T. langjährigem arteriellen Hypertonus vor.

3.4. Infektiöse Komplikationen

3.4.1. Allgemeines

Aus Abb. 2 gehen Art und Häufigkeit der Infektionen hervor.

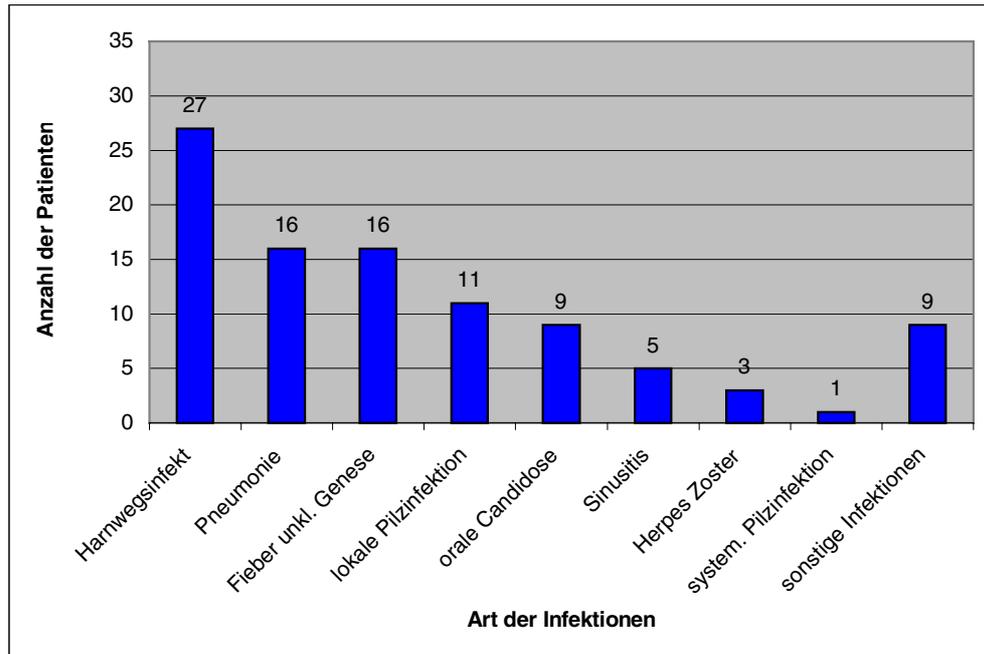


Abbildung 2: Infektiöse Komplikationen

Eine Infektion der Harnwege, die bei 27 Patienten auftrat (28%), war mit Abstand die häufigste infektiöse Komplikation.

Tabelle 12 zeigt den Schweregrad der Infektionen nach Altersstufen geordnet.

Tabelle 12: Schweregrad der Infektionen in Bezug auf das Alter

Altersgruppen	WHO 0		WHO I		WHO II		WHO III	
	n	%	n	%	n	%	n	%
70-74 (n=41)	15	36	9	22	11	27	6	15
75-79 (n=33)	16	48	6	18	10	30	1	3
80-85 (n=23)	7	30	8	35	5	22	3	13
Gesamt (n=97)	38	39	23	24	26	27	10	10

Es ergibt sich kein klarer Zusammenhang zwischen Alter und Häufigkeit bzw. Schweregrad der Infektionen.

Infektiöse Komplikationen erlitten 61% aller Patienten. Schwere Infektionen ergaben sich bei jedem zehnten Patienten.

Tabelle 13: Schweregrad der Infektionen in Bezug auf die Stadien

Ann-Arbor	WHO 0		WHO I		WHO II		WHO III	
	n	%*	n	%	n	%	n	%
I (n=28)	14	50	11	39	3	11	0	0
II (n=29)	11	38	6	21	11	38	1	3
III (n=18)	6	33	2	11	6	33	4	22
IV (n=22)	7	32	4	18	6	27	5	23

*Prozentzahlen bezogen auf Anzahl der Patienten im jeweiligen Ausbreitungsstadium

Anhand der Tabelle 13 wird deutlich, daß in den Stadien III und IV nach Ann Arbor häufiger schwere infektiöse Komplikationen auftraten als in den lokalisierten Stadien. Bei den zehn Patienten mit schweren Infektionen (WHO III) war in der Hälfte der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose eine Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II (n=4) bzw. NYHA III (n=1) bekannt. Von diesen fünf Patienten erlitten vier eine schwere Pneumonie, ein weiterer entwickelte Fieber unklarer Ursache.

Bei den übrigen Begleiterkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus und KHK, war kein gehäuftes Auftreten schwerer infektiöser Komplikationen zu verzeichnen (siehe auch 3.4.2.).

Sechsmal war das Auftreten einer Infektion ausschlaggebend für eine Verlängerung der Therapieintervalle. Einmal erfolgte aufgrund infektiöser Komplikationen ein Therapieabbruch.

Bei 44 Patienten (45%) trat eine Infektion in der Phase der zytostatikainduzierten Granulozytopenie auf. 75% der von Infektionen betroffenen Patienten entwickelten die jeweils schwersten Infektionen während einer Granulozytopenie.

25 Patienten erhielten ab 1993 den Wachstumsfaktor G-CSF zur Behandlung therapieassoziierter Granulozytopenien. Von diesen erlitten insgesamt 19 (76 %) Infektionen, in zwei Fällen Infektionen vom Schweregrad III. Bei den Patienten, die kein G-CSF erhielten, traten in 40 Fällen Infektionen auf (55%). Der Anteil schwerer Infektionen (Grad III) lag bei 20% (8 Fälle). Es besteht also eine Tendenz dahingehend, daß durch die Gabe von Wachstumsfaktoren die Zahl der schweren Infektionen gesenkt

wurde. Wachstumsfaktoren wurden häufiger bei Risikopatienten angewendet. Es kann daher keine Aussage darüber gemacht werden, ob durch die Gabe von G-CSF insgesamt die Häufigkeit von Infektionen während der Granulozytopenie oder nach Regeneration abgenommen hat.

Elf Patienten (11%) erlitten während der Chemotherapie eine Infektion bei bereits regeneriertem Knochenmark, die in vier Fällen gleichzeitig die jeweils schwerste Infektion war. Hierbei handelte es sich in je zwei Fällen um Infektionen vom WHO-Grad I bzw. WHO-Grad III.

Fünf Patienten (7% der 68 strahlentherapeutisch Behandelten) entwickelten unter Radiotherapie z.T. schwere infektiöse Komplikationen. Eine Patientin verstarb während einer konsolidierenden RT an einer Bronchopneumonie. Ein weiterer Patient verstarb während der RT an einem Fieber unklarer Genese bei ausgeprägter Myelodepression. Beide Patienten wurden nicht in der hiesigen Abteilung behandelt, als das Fieber auftrat.

Innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende traten bei 12 Patienten Infektionen auf. In sechs Fällen waren diese Infektionen auch die schwerwiegendsten, die bei den jeweiligen Patienten im Therapieverlauf auftraten. Viermal lag eine Pneumonie vor, in vier weiteren Fällen eine Harnwegsinfektion.

3.4.2. Infektiöse Komplikationen bei Diabetikern

Acht der fünfzehn Diabetiker (53 %) machten im Verlauf der Therapie Infektionen durch. Zwei Patienten erlitten Infektionen vom Schweregrad I nach dem WHO-Index, viermal kam es zu Komplikationen vom WHO-Grad II, in zwei Fällen traten Komplikationen vom WHO-Grad III auf. In beiden Fällen handelte es sich um eine in der Granulozytopenie auftretende Pneumonie. In einem Fall kam es zusätzlich während eines weiteren Zyklus zum Auftreten von Fieber unklarer Ursache.

Bei vier Diabetikern traten Pneumonien auf, davon zwei erst nach Abschluß der Therapie (Grad II nach WHO). Es besteht also eine leichte Tendenz dahingehend, daß Diabetiker nach Therapieende stärker infektionsgefährdet sein könnten.

Nur zweimal kam es zu einer Harnwegsinfektion (davon einmal in der Zytopenie). Desweiteren trat in den therapieassoziierten zytopenischen Phasen dreimal ein Fieber unklarer Genese auf, in einem Fall eine Herpes Zoster-Infektion.

Die jeweils schwerste Infektion trat in 75% der Fälle in der Granulozytopenie, in 25% nach Abschluß der Therapie bei regenerierter Granulozytenzahl auf.

3.5. Vincaalkaloid-bedingte Polyneuropathie

3.5.1. Allgemeines

Von den 97 Patienten entwickelten insgesamt 30 (31%) Symptome einer Vincaalkaloid-bedingten Polyneuropathie. Bei 25 Betroffenen bildete sich die Symptomatik nach durchschnittlich 6,1 Monaten zurück. Bei fünf Patienten (5%) blieben die neurologischen Symptome irreversibel. Davon wiesen jedoch nur zwei Patienten eine ausgeprägte Symptomatik auf. In einem Fall ergab sich eine deutliche Gangstörung mit erheblicher Behinderung im Alltagsleben.

Tabelle 14: Vincaalkaloid-PNP in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis

Kum. Vincristin-dosis in %	Anzahl Patienten	davon Patienten mit PNP	
		n	%
< 41 %	26	4	15
41-70 %	40	12	30
> 70 %	27	13	48

Tabelle 15: Vincaalkaloid-PNP in Abhängigkeit von der Einzeldosis

Vincristin-Einzeldosis in %	Anzahl Patienten	davon Patienten mit PNP	
		n	%
< 56 %	38	8	21
56-75 %	25	9	36
> 75 %	30	12	40

Aus den Tabellen 14 und 15 geht hervor, daß die Häufigkeit des Auftretens einer Vincaalkaloid-bedingten PNP mit der kumulativen Dosis und mit der Einzeldosis korreliert.

Tabelle 16: Vincaalkaloid-PNP bezogen auf das Alter

Alter / (n)	reversible PNP	Dauer der PNP (Monate)	irreversibel	Gesamt	
	n		n	n	%
70-74 (41)	11	4,5	2	13	32
75-79 (33)	10	7,3	2	12	36
80-85 (23)	4	8,3	1	5	22
gesamt (97)	25	6,1	5	30	31

Bei Betrachtung der Ergebnisse von Tabelle 16 ergibt sich keine Zunahme der Vincaalkaloid-bedingten Polyneuropathie mit steigendem Patientenalter. Die Dauer der neurologischen Symptome nahm tendenziell mit dem Alter zu, jedoch ergab sich keine statistische Signifikanz. Das Vorkommen einer irreversiblen PNP war in allen genannten Altersstufen ähnlich.

Es war keine Abhängigkeit zwischen Polyneuropathie und Ausbreitungsstadium (Ann Arbor) erkennbar (Daten nicht gezeigt).

3.5.2. Vincaalkaloid-bedingte PNP bei arteriellem Hypertonus

Symptome einer Vincaalkaloid-bedingten Polyneuropathie entwickelten 15 Patienten (44%) mit Hypertonus. In Tabelle 17 wird das Auftreten einer PNP bezogen auf die kumulative Dosis aufgezeigt.

Tabelle 17: Vincaalkaloid-PNP und Hypertonus

Kumulative Dosis	Patienten mit Hypertonus			Normotone Patienten		
	n	PNP n	PNP in %	n	PNP n	PNP in %
15% - 40%	10	3	30	20	1	5
41% - 70%	13	6	46	23	6	26
71% - 100%	10	5	50	17	8	47
gesamt	34*	15*	44*	60	15	25

*Bei einem Patienten konnte keine Aussage über die verabreichte Dosis gemacht werden.

Es zeigt sich, daß besonders in den niedrigen Dosisbereichen Patienten mit einem Hypertonus anfälliger für die Entwicklung einer Polyneuropathie waren als normotone Patienten. Bei hoher kumulativer Vincaalkaloid-Dosis fand sich jedoch ein ähnliches Risiko für alle Patienten unabhängig vom Hypertonus. Von den fünf Patienten mit irreversibler Vincaalkaloid-bedingter PNP wiesen drei einen arteriellen Hypertonus auf.

3.5.3. Vincaalkaloid-bedingte PNP bei Diabetes mellitus

Bei drei der 15 Patienten mit Diabetes mellitus (20%) wurden Zeichen einer Vincristin-Polyneuropathie beobachtet, die in zwei Fällen nach jeweils zwei Monaten reversibel, beim dritten Patienten jedoch irreversibel war. Bei diesem Patienten war gleichzeitig ein arterieller Hypertonus bekannt. Bei Patienten, die weder einen Diabetes mellitus noch einen arteriellen Hypertonus aufwiesen, fand sich in 23% der Fälle eine Vincristin-bedingte Polyneuropathie.

3.6. Komplikationen durch Gabe von Steroiden

Im Zusammenhang mit der Gabe von hochdosiertem Prednisolon erlitten vier Patienten einen Wirbelkörperbruch, zwei eine tiefe Beinvenenthrombose und einer eine Steroidgastritis. Zwei Patienten zeigten reversible psychische Veränderungen mit Stimmungsschwankungen zwischen Euphorie und Depression bei deutlicher Unruhe.

Bei sieben von 34 Patienten mit arteriellem Hypertonus (21%) kam es während der Gabe von Prednisolon zu einem Blutdruckanstieg, der eine zusätzliche antihypertensive Therapie erforderlich machte. Diese wurde bei allen Betroffenen auch nach Ende der CHT beibehalten.

Bei den 63 Patienten, die anamnestisch keinen Hypertonus aufwiesen, kam es in drei Fällen (5%) zur Erstmanifestation eines Bluthochdrucks. Zwei der Betroffenen wiesen eine koronare Herzkrankheit auf, einer zusätzlich einen Diabetes mellitus. Bei dem dritten Patienten lag eine kompensierte chronische Niereninsuffizienz vor. In diesen

Fällen war eine antihypertensive Monotherapie zur Behandlung ausreichend. Bei zwei Betroffenen wurde die Monotherapie auch nach Therapieende fortgeführt.

Bei zehn von fünfzehn Diabetikern (66,7%) kam es im Verlauf der hochdosierten Steroidgabe zu einer Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage, die eine Intensivierung der antidiabetischen Therapie in der Regel mit Gabe von Insulin notwendig machte. Bei vier Patienten wurde die Insulintherapie nach Ende der CHT beibehalten. Bei allen acht Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit oralen Antidiabetika bzw. Insulin behandelt wurden, kam es unter Prednisolon zu Stoffwechselentgleisungen.

Von den diätetisch geführten Patienten zeigten dagegen lediglich zwei Patienten eine wesentliche Hyperglykämie. Nur eine Patientin war nach Abschluß der CHT durch Diät allein nicht mehr einstellbar und erhielt weiterhin orale Antidiabetika und Insulin.

In der Gruppe der Nicht-Diabetiker fand sich unter Prednisolon in fünf Fällen (6%) eine reversible diabetische Stoffwechsellage, ohne daß eine Therapie erforderlich wurde. Vier dieser Patienten wiesen gleichzeitig einen Hypertonus auf, bei zwei von ihnen lag eine latente koronare Herzkrankheit vor. Bei keinem Patienten kam es im Verlauf der Therapie zur Erstmanifestation eines Diabetes mellitus.

3.7. Weitere Komplikationen

Im Verlauf der Therapie kam es bei 28 Patienten zu weiteren Komplikationen. Schwierig gestaltete sich die Erfassung des Schweregrades therapieassoziierter Granulozytopenien, da die Granulozytenkonzentration insbesondere bei ambulant behandelten Patienten nur in Einzelfällen streng kontrolliert werden mußte.

In sieben Fällen mußte im Verlauf der CHT aufgrund sehr niedriger Granulozytenkonzentrationen ($< 0,2$ /nl) oder aufgrund über eine Woche andauernder Zytopenie < 1 / nl von einer ausgeprägten Granulozytopenie ausgegangen werden, die deutlich über das zu erwartende Ausmaß hinausging.

Dreimal fand sich die Granulozytopenie erst während der Radiotherapie. Insgesamt erlitten damit 10 Patienten (10%) während der Behandlung eine ausgeprägte

Granulozytopenie. Bei diesen zehn Patienten traten in 7 Fällen infektiöse Komplikationen auf. Dreimal entsprachen die Infektionen dem WHO-Grad II und zweimal Grad III.

Ein zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 79-jähriger Patient entwickelte Monate nach Therapieabschluß ein subdurales Hämatom bei persistierender, leichter Thrombozytopenie. Zuvor hatte er sechs CHOP-Zyklen und eine intensive RT erhalten. Das Hämatom konnte durch einen komplikationslosen Eingriff beseitigt werden und hinterließ kein neurologisches Defizit.

Eine Patientin mit bekannter Cholezystolithiasis erlitt eine Cholezystitis, die erfolgreich behandelt werden konnte. Bei einer weiteren Patientin kam es zu einer leichten Pankreatitis.

In einem Fall trat ein letal verlaufendes, fraglich therapieassoziiertes Leberversagen auf, ohne daß anamnestisch von einer Leberschädigung ausgegangen werden mußte. Ein Patient erlitt eine Lungenembolie. Bei einem Patienten mit MALT-Lymphom des Magens im Stadium IV kam es nach Einleitung der Chemotherapie zu einer Magenperforation.

Bei den 68 Patienten, die eine RT erhielten, traten neben der bereits beschriebenen Zytopenie abhängig von der Lage des Bestrahlungsfeldes Komplikationen auf. Darunter fielen eine Hypothyreose nach Bestrahlung der Halsregion und eine radiogene Zystitis. Außerdem kam es in einem Fall nach Radiatio des Waldeyer'schen Ringes zum Verlust der Zahnschmelze. Ein Patient entwickelte im Zusammenhang mit der lokalen Bestrahlung der Magenregion Teleangiektasien der Magenschleimhaut mit rezidivierender Blutungsneigung.

Drei Patienten verstarben an therapieassoziierten Komplikationen. Ein Patient starb an toxischem Leberversagen nach Chemotherapie bei anamnestisch nicht bekannter Lebererkrankung (s.o.). Eine Patientin im Stadium IIIB erlitt eine tödlich verlaufende Bronchopneumonie während einer Granulozytopenie unter Radiotherapie. Ein weiterer Patient im Stadium IIA mit vorbestehender COPD starb an einem unter Strahlentherapie aufgetretenem Fieber unklarer Genese bei ausgeprägter Myelodepression, obwohl lediglich eine Mantelfeldbestrahlung durchgeführt wurde. Beide Patienten erhielten kein G-CSF, da sie vor 1993 behandelt wurden.

Die Rate der letalen, therapieassoziierten Komplikationen betrug damit 3 %.

3.8. Erkrankungen des Herzens

3.8.1. Koronare Herzkrankheit

3.8.1.1. Therapiemodifikationen

Bei 16 von 18 Betroffenen (89%) wurde von Anfang an Hydroxy-Daunorubicin durch das als weniger kardiotoxisch geltende Epirubicin ersetzt. Bei den Patienten mit latenter KHK war dies in 50% der Fall, bei denen ohne KHK in 42%.

Tabelle 18: Einzeldosis, kumulative Dosis, Dosisintensität bei KHK

Status	n	ED H %	KD H %	DI H
KHK	18	65	55	0,93
latente KHK	14	71	63	0,90
keine KHK	65	66	56	0,83

H = Hydroxydaunorubicin / Epirubicin; ED = Einzeldosis; KD = kumulative Dosis
DI = Dosisintensität

Aus Tabelle 18 geht hervor, daß Patienten mit KHK eine den übrigen Patienten vergleichbare Dosis erhielten. Den Betroffenen wurden im Durchschnitt 5,3, der Gruppe mit latenter KHK 5,4 und den restlichen Patienten 5,1 CHOP-Zyklen verabreicht. Die Intervalllänge war mit 17,1 Tagen etwas kürzer als die der anderen beiden Gruppen (18,7 bzw 18,4 Tage). Deshalb war auch die Dosisintensität vergleichsweise hoch (statistisch jedoch ohne signifikante Unterschiede).

Ein Abbruch der Chemotherapie erfolgte bei 3 von 18 Patienten mit manifester KHK. Zweimal war die koronare Herzkrankheit ausschlaggebend für den Therapieabbruch. Bei Patienten mit latenter KHK erfolgten Therapieabbrüche in drei Fällen, da eine Fortsetzung der Therapie aufgrund der Komorbidität als zu risikoreich angesehen wurde.

3.8.1.2. Aggravation / Erstmanifestation

Eine Aggravation einer manifesten KHK war bei zwei Patienten zu beobachten. Bei einem Patienten traten therapiepflichtige Angina-Pectoris-Anfälle auf, bei dem anderen kam es zu einem akuten Myokardinfarkt, der zum Abbruch der Therapie zwang.

In zwei Fällen trat die Erstmanifestation einer koronaren Herzkrankheit während oder kurz nach Therapie auf. Bei einer Patientin lagen gleichzeitig ein langjähriger Hypertonus und ein Diabetes mellitus vor. Der andere Patient war zuvor frei von wesentlichen Begleiterkrankungen gewesen.

In der Gruppe der manifest an KHK Erkrankten waren als Erstmanifestation bezüglich des Herz-Kreislaufsystems in zwei Fällen ein arterieller Hypertonus und in einem Fall eine absolute Arrhythmie zu beobachten.

Die Patienten mit latenter KHK entwickelten in zwei Fällen eine kompensierte Herzinsuffizienz, in einem weiteren Fall eine AV-Blockierung vom Grad III. Symptome einer manifesten KHK traten nicht auf.

Bei zwei der 18 Patienten mit manifester KHK kam es zu einer dekompensierten Herzinsuffizienz. Einmal erfolgte diese während der CHT ohne Vorliegen einer Infektion, ein weiteres Mal innerhalb eines Jahres nach Therapie. Bei den Patienten mit latenter KHK trat ebenfalls in zwei Fällen eine kardiale Dekompensation auf.

3.8.2. Herzinsuffizienz

Bei 16 Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnose eine Herzinsuffizienz bekannt. Die Einteilung nach der NYHA-Klassifikation ergab in drei Fällen ein Stadium I, in 12 Fällen Stadium II und in einem Fall ein Stadium III.

In drei Fällen lag gleichzeitig eine manifeste koronare Herzkrankheit vor, in 6 Fällen ein z.T. langjähriger arterieller Hypertonus. Bei 7 Patienten war keine Ursache für die Herzinsuffizienz erkennbar.

Die verabreichten Dosierungen insbesondere des Anthrazyklins und des Cyclophosphamids entsprachen denen der übrigen Patienten.

Wie in Abschnitt 3.4. näher ausgeführt, entwickelten fünf Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz schwere infektiöse Komplikationen.

Insgesamt entwickelten 9 Patienten eine dekompensierte Herzinsuffizienz. In drei Fällen war zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine kompensierte Herzinsuffizienz bekannt. In 7 Fällen lag ein fortgeschrittenes Ausbreitungsstadium vor, das in der Mehrzahl der Fälle nach erfolgreicher Behandlung der Herzinsuffizienz die Todesursache war. Die

dekompensierte Herzinsuffizienz entwickelte sich in drei Fällen im Rahmen einer therapieassoziierten Infektion, in zwei Fällen während der CHOP-Therapie ohne gleichzeitige Infektion. Vier Betroffene erlitten im ersten Jahr nach Therapie eine dekompensierte Herzinsuffizienz.

Bei allen neun Patienten, die eine kardiale Dekompensation erlitten, waren zum Zeitpunkt der Diagnose eine latente oder manifeste KHK, ein arterieller Hypertonus oder eine Herzinsuffizienz bekannt. Die durchschnittliche kumulative Anthrazyklindosis betrug bei diesen Patienten 150mg/m² und entsprach damit der der übrigen Patienten. Sechsmal wurde Epirubicin eingesetzt.

3.9. Arterieller Hypertonus

3.9.1. Allgemeines

Bei 34 Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein arterieller Hypertonus bekannt. Die WHO-Einteilung für arteriellen Hypertonus ergab in 11 Fällen Grad I, in 14 Fällen Grad II und in 9 Fällen Grad III. Der Altersdurchschnitt entsprach dem der übrigen Patienten.

In vielen Fällen waren weitere Begleiterkrankungen vorhanden, insbesondere bezüglich des Herz-Kreislaufsystems. Siebenmal lag eine manifeste koronare Herzkrankheit vor, in sieben weiteren Fällen mußte von einer latenten KHK ausgegangen werden. Sieben Patienten hatten eine Herzinsuffizienz (2 x NYHA I, 5 x NYHA II). Eine kompensierte chronische Niereninsuffizienz lag in vier Fällen vor. Sieben Patienten wiesen einen Diabetes mellitus auf.

3.9.2. Therapiemodifikation

Die Therapie konnte im wesentlichen mit einer ähnlichen Dosierung bzw. Dosisintensität durchgeführt werden wie bei den Patienten ohne begleitende Komorbidität.

Bei 19 Patienten (56%) wurde Epirubicin anstelle von Hydroxy-Daunorubicin verwendet. In sechs Fällen lag gleichzeitig eine manifeste koronare Herzkrankheit vor. Bei den Hypertonikern ohne KHK wurde in 13 Fällen (46%) Epirubicin statt Hydroxy-Daunorubicin verabreicht.

Achtmal (24 %) mußte die CHT vor dem fünften Zyklus abgebrochen werden. Dreimal geschah dieses aufgrund der Komorbidität. Ausschlaggebend waren in allen drei Fällen Erkrankungen des Gefäßsystems, davon zweimal eine ausgeprägte generalisierte Atherosklerose und einmal ein Myokardinfarkt.

3.9.3. Komplikationen

Als in diesem Zusammenhang wesentliche Komplikation trat in drei Fällen eine dekompensierte Herzinsuffizienz auf. Zweimal kam es unter der CHT ohne gleichzeitiger Infektion zur kardialen Dekompensation. Einmal trat diese ein Jahr nach Therapieende auf (Zu Vincristin-PNP und Blutdrucksteigerung unter Prednisolon bei Hypertonus siehe Kapitel 3.5. bzw. 3.6.).

3.9.4. Aggravation / Erstmanifestationen

Bei einem Patienten manifestierte sich eine dauerhafte kompensierte Niereninsuffizienz. Ein weiterer Patient erlitt nach Therapieende Angina-Pectoris-Anfälle als Zeichen der Erstmanifestation einer koronaren Herzkrankheit.

In einem Fall trat ein akuter Myokardinfarkt bei bekannter KHK auf.

3.10. Diabetes mellitus

3.10.1. Allgemeines

Bei 15 von 97 Patienten (15%) war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Diabetes mellitus vom Typ II bekannt. Zwei Patienten waren mit Insulin eingestellt, sechs erhielten orale Antidiabetika und sieben wurden allein durch Diät geführt.

Bei sieben Patienten lag zusätzlich eine manifeste KHK vor. In sieben Fällen bestand ein arterieller Hypertonus, in weiteren drei eine Herzinsuffizienz. Nur bei zwei Patienten lag keine weitere wesentliche Begleiterkrankung vor.

Die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor ergab fünfmal ein Stadium I (33,3%), sechsmal ein Stadium II (40%), viermal ein Stadium III (26,7%) und in keinem Fall ein Stadium IV. Nur in zwei Fällen war eine B-Symptomatik vorhanden. 12 der 15 Patienten mit Diabetes mellitus (80%) konnten in die Risikogruppen low und low-intermediate risk (IPI) eingestuft werden.

3.10.2. Therapiemodifikation

Aufgrund der gleichzeitig vorhandenen kardialen Begleiterkrankungen wurde in 11 Fällen (73%) Hydroxy-Daunorubicin (Doxorubicin) durch das als weniger kardiotoxisch geltende Epirubicin ersetzt. Die durchschnittlichen Einzeldosen unterschieden sich mit 82% (Cyclophosphamid), 68% (Doxorubicin/Epirubicin), 42% (Oncovin) bzw. 76% (Prednisolon) nur unwesentlich von denen der übrigen Patienten.

Da sowohl die durchschnittliche Intervalldauer mit 18,3 Tagen (Vergleichsgruppe:18,2 Tage) als auch die Anzahl der Zyklen mit 5,2 (5,3) bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern nahezu identisch waren, entsprachen sich auch die Dosisintensitäten.

In drei von 15 Fällen (20 %) entschloß man sich zum Abbruch der Chemotherapie vor dem fünften Zyklus. Dafür ausschlaggebend war einmal ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie und einmal ein reduzierter Allgemeinzustand. Bei einem Patienten trat ein akuter Myokardinfarkt bei vorbestehender KHK auf.

3.10.3. Komplikationen

Ein Diabetiker entwickelte eine langanhaltende therapieinduzierte Granulozytopenie, ein weiterer erlitt unter Steroidgabe einen Wirbelkörperbruch. Ein Patient zeigte unter der Therapie eine leichte Pankreatitis bei bekannter Cholezystolithiasis.

Die Blutzuckersteigerung unter Prednisolon wird unter 3.6. behandelt.

3.10.4. Stationäre Behandlung bei Diabetes mellitus

Den Patientenakten war zu entnehmen, daß bei 4 von 10 Patienten mit Stoffwechselentgleisung aufgrund der Hyperglykämie eine stationäre Behandlung über 10 Wochen erforderlich war.

Die Dauer der stationären Behandlung betrug bei Diabetikern im Durchschnitt 6,4 Wochen bzw. 6,8 Wochen (mit Stoffwechselentgleisung) gegenüber 5,5 bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Diese Unterschiede zeigten jedoch keine statistische Signifikanz.

3.11. Stationäre Behandlung

Insgesamt wurden 50 Patienten für höchstens einen -in der Regel den ersten- CHOP-Zyklus stationär behandelt. Durchschnittlich wurden 3,3 Zyklen ambulant verabreicht, 1,9 dagegen unter stationären Bedingungen. Die durchschnittliche Dauer der stationären Behandlung betrug für das erste Jahr nach Diagnosestellung 5,7 Wochen.

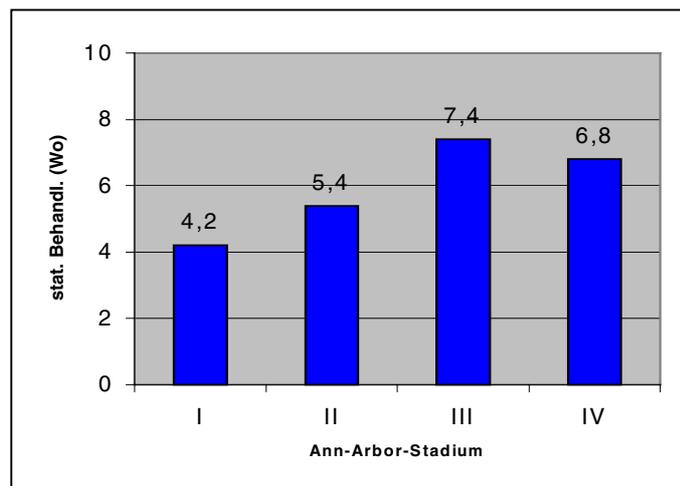


Abbildung 3: Stationäre Behandlungsdauer (Wochen) in Abhängigkeit von den Stadien

Es wird deutlich, daß fortgeschrittenere Tumorstadien eine längere stationäre Behandlung erforderten als lokalisierte Stadien ($p < 0,05$).

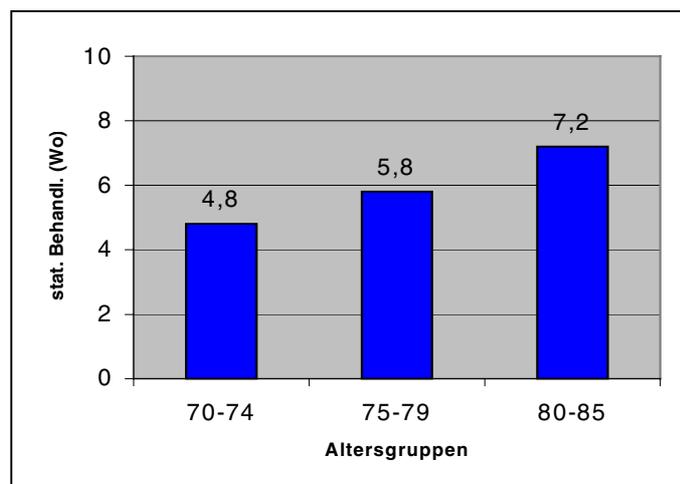


Abbildung 4: Stationäre Behandlungsdauer (Wochen) in Abhängigkeit vom Alter

Die Dauer der stationären Behandlung nahm tendenziell mit dem Alter zu, jedoch fand sich keine statistische Signifikanz.

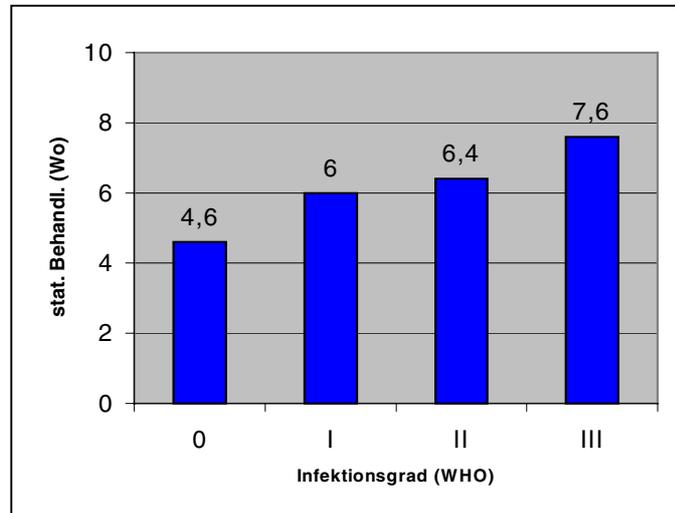


Abbildung 5: Stationäre Behandlungsdauer (Wochen) in Abhängigkeit vom Infektionsgrad

In Abbildung 5 ist eine deutliche Korrelation zwischen dem Schweregrad der infektiösen Komplikationen und der Dauer der stationären Aufnahme erkennbar ($p < 0,05$).

3.12. Analyse der Überlebenszeiten

In 62 % der Fälle konnte eine CR erreicht werden. In den lokalisierten Stadien ergab sich in 86 %, in den fortgeschrittenen Stadien in 33 % eine CR. Abbildung 6 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Stadien nach Ann Arbor.

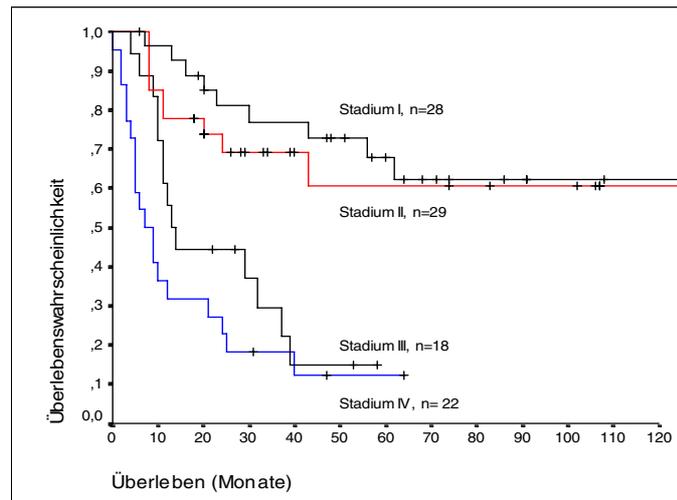


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium

Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil zugunsten der lokalisierten Stadien ($p < 0,05$). Der Vergleich zwischen den Stadien I und II bzw. III und IV ergibt hingegen keine statistische Signifikanz ($p = 0,6$ bzw. $p = 0,13$).

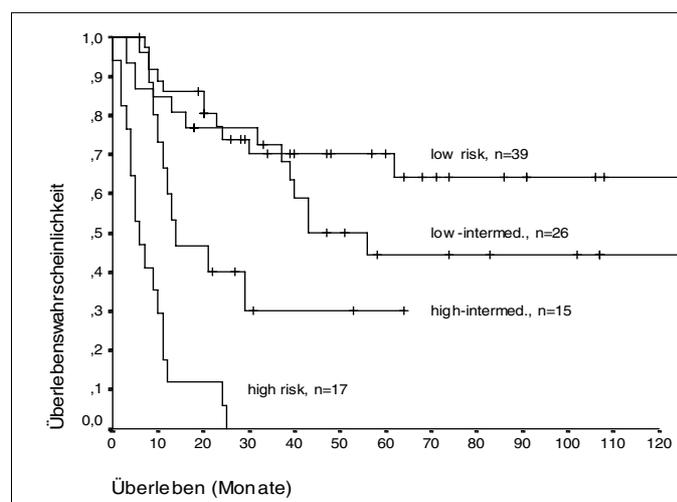


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom IPI

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Internationalen Prognoseindex ergibt deutliche Unterschiede in den Überlebenszeiten für die jeweiligen Risikogruppen (Abbildung 7). Auffällig ist das sehr schlechte Abschneiden der high-risk-Gruppe, deren Patienten alle innerhalb des Beobachtungszeitraumes an ihrer Tumorerkrankung oder an Therapiefolgen starben. Die paarweise Berechnung des Signifikanzniveaus ergibt für fast alle Vergleichspaare p-Werte $< 0,05$. Lediglich zwischen der low-risk und der low-intermediate-risk-Gruppe ist mit $p=0,2$ nur ein geringes Signifikanzniveau vorhanden.

In Abbildung 8 wird die Überlebenskurve für die lokalisierten Stadien in Abhängigkeit vom Alter aufgezeigt.

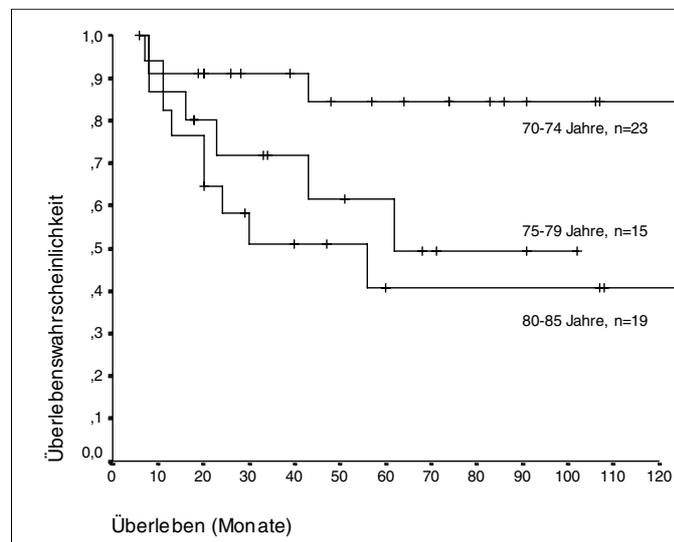


Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter (lokalisierte Stadien)

Aus der Abbildung wird ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zwischen Patienten unter 75 Jahren und den übrigen Patienten deutlich. Wie aus Abbildung 9 hervorgeht, besteht hingegen bei den fortgeschrittenen Stadien III und IV kein signifikanter altersbedingter Unterschied.

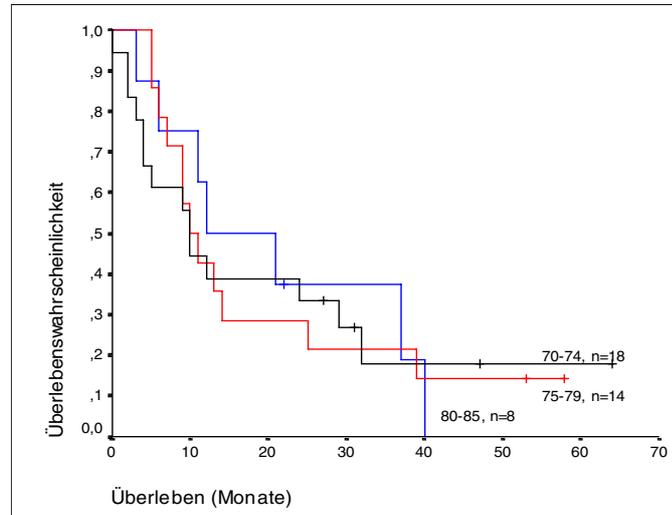


Abbildung 9: Überlebendwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter (fortgeschrittene Stadien)

Abbildung 10 zeigt den Einfluß der B-Symptomatik auf das Überleben von Patienten im fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0.0001$).

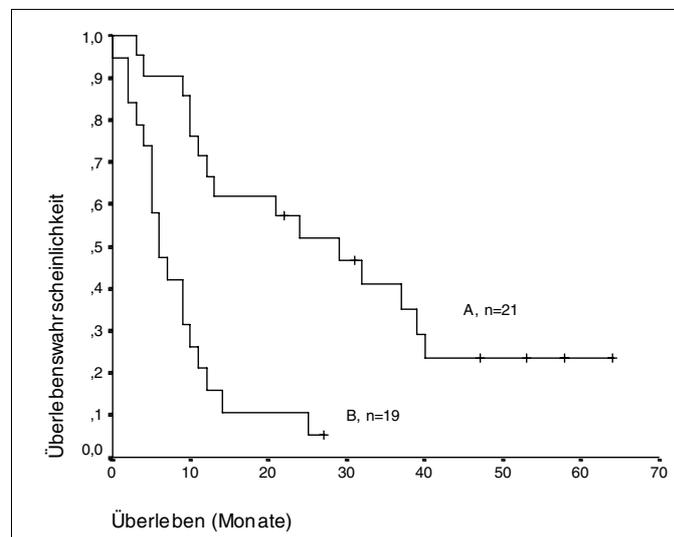


Abbildung 10: Überlebendwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der B-Symptomatik (fortgeschrittene Stadien)

Bei den lokalisierten Stadien war eine B-Symptomatik so selten, daß eine Analyse der entsprechenden Überlebendwahrscheinlichkeiten nicht möglich war.

4. Diskussion

Da die Inzidenz der diffusen großzelligen NHL mit dem Alter zunimmt und gerade für ältere Menschen ein z.T. deutlicher Anstieg beobachtet wird [26], kommt der Behandlung dieser Patienten eine wachsende Bedeutung zu. Vielfach besteht jedoch die Auffassung, daß alte Menschen eine unter kurativen Gesichtspunkten durchgeführte Chemotherapie nicht tolerieren. Besonders Patienten über 70 Jahre werden häufig aus Therapiestudien ausgeschlossen. Daher liegen auch kaum Studien vor, die sich systematisch mit dem Einfluß der im Alter häufig vorhandenen Begleiterkrankungen auf die Lymphom-Therapie beschäftigen. Die vorliegende Untersuchung berücksichtigt die häufigsten relevanten Begleiterkrankungen im Alter. Dies sind im wesentlichen der arterielle Hypertonus, der Diabetes mellitus, die koronare Herzkrankheit und die Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese.

Die Ergebnisse zeigen, daß bei Patienten über 70 Jahren trotz z.T. erheblicher Komorbidität eine Standard-Therapie nach dem CHOP-Protokoll durchgeführt werden kann. Insbesondere in den lokalisierten Stadien konnten in 62 % der Fälle stabile Langzeitremissionen erreicht werden. Auch in höheren Stadien war eine CHOP-Therapie durchführbar, jedoch ergaben sich nur in Einzelfällen stabile Remissionen. Ein fortgeschrittenes Ausbreitungsstadium führte - vermutlich aufgrund des in diesen Fällen durch die Lymphomkrankung reduzierten Allgemeinzustandes - zu einer erhöhten Rate an Therapiekomplicationen. Die vorbestehenden Begleiterkrankungen wirkten sich insbesondere in den höheren Stadien negativ auf den Therapieverlauf aus.

In diesem Zusammenhang stellte eine kardiale Vorschädigung im Sinne einer Herzinsuffizienz z.B. auf dem Boden eines jahrelang bestehenden Hypertonus oder einer koronaren Herzkrankheit die häufigste und für den Therapieverlauf wichtigste Komorbidität dar. Nach den Ergebnissen dieser Auswertung muß in erster Linie dann mit dem Auftreten einer dekompensierten Herzinsuffizienz gerechnet werden, wenn gleichzeitig sowohl eine kardiale Vorschädigung als auch ein fortgeschrittenes NHL-Stadium vorliegen. Ein ähnliches Ergebnis ergab eine Studie von Salminen [21], der 98 ältere Patienten mit NHL behandelte. Bei allen seiner an Herz-Kreislauf-Komplicationen

verstorbenen Patienten lag eine kardiale Vorschädigung vor, in fast allen Fällen fanden sich zudem ein erhöhter LDH-Wert oder ein Stadium IV.

Eine kardiale Vorschädigung führte bei den von uns durchgeführten Untersuchungen durch Auftreten einer dekompensierten Herzinsuffizienz (n=5), eines Myokardinfarktes (n=1) oder einer Angina Pectoris (n=1) bei einigen Patienten zu einer Verlängerung der Therapieintervalle, in Einzelfällen sogar zum Abbruch der Therapie. In der Regel konnte die Chemotherapie (CHT) jedoch in einer Dosisintensität verabreicht werden, die derjenigen bei Patienten ohne wesentliche Komorbidität entsprach.

Eine zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestehende Herzinsuffizienz bedeutete gleichzeitig ein deutlich erhöhtes Risiko für schwer verlaufende Infektionen, insbesondere für Pneumonien. Ein hohes Infektionsrisiko fand sich zudem in den fortgeschrittenen Ausbreitungsstadien. Der Grund hierfür dürfte in dem durch das Lymphom herabgesetzten Allgemeinzustand liegen. Salminen [21] schildert sechs Fälle von infektiösen Komplikationen. Bei allen Patienten lag ein Stadium IV oder ein erhöhter LDH-Wert vor. In fünf Fällen bestand gleichzeitig eine schwere Vorschädigung des Herzens (Herzinsuffizienz, Zustand nach Myokardinfarkt).

Andererseits bestand bereits bei Patienten im Stadium II nach Ann Arbor ein höheres Infektionsrisiko als im Stadium I – sowohl in Bezug auf die Häufigkeit als auch auf den Schweregrad der Infektionen. Bei diesen Patienten ist der Allgemeinzustand nicht in dem Maße beeinträchtigt, daß vermehrt infektiöse Komplikationen zu erwarten wären. Es besteht daher die Möglichkeit, daß andere Faktoren eine Rolle spielen könnten. Denkbar ist eine durch den Tumor hervorgerufene Ausschüttung von Zytokinen oder anderen Faktoren, die die Immunantwort beeinträchtigen könnten. Hsu et al. [11] berichten über entsprechende Hinweise für Hodgkin-Lymphome, bei denen sich erhöhte Serumkonzentrationen für den Transforming-Growth-Factor β (TGF- β) und Interleukin 10 fanden. Beide Faktoren wirken immunsuppressiv.

Hingegen spielte ein manifester Diabetes mellitus im Zusammenhang mit infektiösen Komplikationen offensichtlich keine entscheidende Rolle, obwohl es unter der Gabe von Prednison regelmäßig zu Stoffwechselentgleisungen kam. Es ist eine Tendenz dahingehend feststellbar, daß Diabetiker im ersten Jahr nach Therapieabschluß stärker infektgefährdet als andere Patienten sein könnten. Unter der Therapie traten hingegen

eher weniger Infektionen auf. Bei den Diabetikern lag zum Zeitpunkt der Diagnose häufiger ein lokalisiertes Stadium vor, ein Umstand, der vielleicht auf eine intensivere hausärztliche Betreuung zurückzuführen ist. Dies würde auch das verminderte Infektionsrisiko erklären, da nach unseren Ergebnissen Infektionen deutlich häufiger in den fortgeschrittenen Stadien zu finden waren.

Bemerkenswert ist außerdem, daß beide Fälle von tödlich verlaufenden Infektionen erst während oder nach Radiotherapie im Rahmen einer ausgeprägten Myelosuppression auftraten. Dies könnte bedeuten, daß ältere Patienten in der Regel eine ausreichende Knochenmarkreserve für eine CHT, in manchen Fällen jedoch nicht mehr für eine anschließende Radiotherapie besitzen. Entsprechend ergab diese Untersuchung, daß mit zunehmendem Alter bevorzugt eine involved-field-Bestrahlung anstelle einer Großfeldbestrahlung durchgeführt wurde. Hierbei muß jedoch auch berücksichtigt werden, daß beide Patienten mit tödlich verlaufenden Infektionen nicht in der Hämatologischen Abteilung behandelt wurden, als das Fieber auftrat. Möglicherweise wurde dem Schweregrad der Zytopenie in beiden Fällen nicht genügend Bedeutung beigemessen. Nach Einführung des Wachstumsfaktors G-CSF kam es auch unter Radiotherapie nicht mehr zu tödlichen infektiösen Komplikationen. Demzufolge stellen Infektionen unter den verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten auch bei älteren, vorerkrankten Patienten ein durchaus beherrschbares Problem dar. Zudem mußte seit Einführung von G-CSF keine Verlängerung der Therapieintervalle aufgrund einer Granulozytopenie mehr vorgenommen werden. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren scheint demnach sowohl das Risiko von schweren Infektionen zu senken, als auch durch Intervallverkürzung eine Steigerung der DI zuzulassen. In diesem Zusammenhang finden sich in der Literatur z.T. widersprüchliche Angaben. Silvestri et al. [23] erreichten im Rahmen einer randomisierten Studie ohne Alterseinschränkung eine höhere DI unter der Gabe von G-CSF. Zum gleichen Ergebnis kamen Pettengell et al. [20] in einer ähnlichen Untersuchung, jedoch zeigte die mit G-CSF behandelte Patientengruppe keine signifikant niedrigere Rate an Therapiekomplicationen. Beide Studien wurden mit weniger als 30 Patienten durchgeführt. Zinzani et al. [28] erzielten hingegen in einer randomisierten Studie bei 158 Patienten im Alter von 60 und mehr Jahren keine Steigerung der Dosisintensität unter der Gabe von G-CSF. Die Bedeutung einer hohen DI im Rahmen

der Therapie diffuser großzelliger NHL wurde in Studien von Meyer et al. [17] sowie Kwak et al. [14] hervorgehoben, jedoch wurden jeweils keine Altersabstufungen vorgenommen. Epelbaum et al. [5] heben aufgrund ihrer Ergebnisse bei der Behandlung von 28 älteren Patienten nach dem CHOP-Protokoll die Bedeutung einer initial hohen Dosisintensität für den Therapieerfolg hervor. Insbesondere bei einem fortgeschrittenem Lymphomstadium wird sich jedoch eine initiale Dosisreduktion nicht vermeiden lassen. Da sich nach Therapiebeginn der Allgemeinzustand der Patienten in dieser Untersuchung häufig stabilisierte, konnte die Dosisintensität durch Dosissteigerung und Verkürzung der Therapieintervalle wieder gesteigert werden.

Die für die einzelnen Substanzen der CHOP-Therapie typischen Nebenwirkungen und Komplikationen traten zum Teil in deutlicher Abhängigkeit von der Komorbidität auf.

Bei keinem der Patienten kam es nach Gabe von Cyclophosphamid und prophylaktischer Anwendung von Mercaptoethansulfonat (Mesna) zu einer hämorrhagischen Zystitis. Inwieweit die kardiotoxische Wirkung des Cyclophosphamid und besonders der Anthrazykline im Zusammenhang mit kardialen Komplikationen eine Rolle spielte, läßt sich anhand dieser Analyse nur schwer abschätzen. Aufgrund der geringen Rate an nicht tumorassoziierten Todesfällen im ersten Jahr nach Therapiebeginn spielt der kardiotoxische Effekt dieser Substanzen in den verwendeten Dosisbereichen klinisch wohl nur eine geringe Rolle. Die kumulativen Dosen für Doxorubicin bzw. Epirubicin lagen mit maximal 330 mg/m² deutlich unter dem als Grenzwert angesehenen Wert von 500 mg/m² [19]. Jedoch sollte hierbei berücksichtigt werden, daß in den meisten diesbezüglichen Untersuchungen vermutlich in erster Linie deutlich jüngere Patienten berücksichtigt wurden. Für ältere Patienten könnten unter Umständen niedrigere Grenzwerte gelten. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie gelten ein Alter über 70 Jahren, eine atherosklerotische Vorschädigung des Herzens, ein arterieller Hypertonus, eine Bestrahlung der Herzgegend sowie eine zytostatische Kombinationstherapie [19]. Bei unseren Patienten lagen stets mehrere dieser Risikofaktoren vor, ohne daß gehäuft kardial bedingte, von der Lymphomkrankung unabhängige Todesfälle auftraten. Demnach sollte zum Erreichen einer stabilen Langzeitremission auch bei kardialer Vorschädigung zumindest in den lokalisierten Tumorstadien nicht auf den Einsatz von Anthrazyklinen verzichtet werden.

Ein Vergleich von Doxorubicin mit dem bislang als weniger kardiotoxisch geltenden Epirubicin war im Rahmen dieser retrospektiven Analyse nicht möglich. Nair et al. [18] fanden in einer prospektiven, randomisierten Studie mit 211 NHL-Patienten, in der 50 mg/m² Doxorubicin bzw. 75 mg/m² Epirubicin verabreicht wurden, vergleichbare Überlebenszeiten und eine ähnliche kardiotoxische Wirkung für beide Substanzen, im Falle des Epirubicin jedoch - wohl aufgrund der stärkeren Dosierung - eine signifikant höhere Rate an Myelotoxizität.

Bei vielen Patienten trat nach Gabe von Vincristin eine Polyneuropathie auf, die jedoch in der Regel milde verlief und selten zu irreversiblen Schädigungen führte. Es überrascht, daß ein vorbestehender arterieller Hypertonus, nicht aber ein manifester Diabetes mellitus zu einer deutlichen Steigerung des Risikos einer Vincaalkaloid-bedingten Polyneuropathie führte. Hierbei dürfte die hypertensive Angiopathie eine entscheidende Rolle spielen. Ein alleiniger Hypertonus verursacht im Regelfall keine periphere Neuropathie, kann jedoch, wie eine Studie von Forrest et al. [6] zeigte, das Risiko für eine diabetische Polyneuropathie erhöhen. Ein entsprechender Mechanismus kann daher auch für die Vincaalkaloid-bedingte Polyneuropathie angenommen werden. Nach unseren Ergebnissen sollte bei Patienten mit Hypertonus demnach eine Reduktion der Vincristindosis vorgenommen werden. Da sich trotz einer beim manifesten Diabetes mellitus zu vermutenden latenten peripheren Nervenschädigung keine erhöhte Rate an Vincaalkaloid-PNP ergab, scheint eine zusätzliche Reduzierung der Vincristin-Dosis bei Diabetikern nicht unbedingt erforderlich zu sein.

Die Gabe von Prednison im Rahmen des CHOP-Protokolls führte zu einem breiten Spektrum an Komplikationen, von denen die wenigen Fälle an Wirbelkörperbrüchen und Beinvenenthrombosen für die betroffenen Patienten am schwerwiegendsten gewesen sein dürften. Alle anderen steroidbedingten Komplikationen waren in der Regel reversibel oder führten lediglich zu einer Therapieanpassung vorbestehender Begleiterkrankungen. Ein Fünftel der Patienten mit arteriellem Hypertonus zeigte unter der Gabe von Steroiden einen Anstieg des Blutdruckes, der sich in der Regel jedoch gut behandeln ließ. Mit einer wesentlichen Steigerung des Blutdrucks bei zuvor normotonen Patienten muß nach diesen Ergebnissen nur bei dazu prädisponierenden Begleiterkrankungen (kardial, renal) gerechnet werden.

Bei der Mehrzahl der behandelten Diabetiker kam es unter Prednison zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage, insbesondere dann, wenn zuvor bereits eine intensive antidiabetische Therapie notwendig gewesen war. Die Hyperglykämie konnte jedoch in aller Regel gut mit Insulin behandelt werden und führte beispielsweise nicht zu infektiösen Komplikationen oder symptomatischen Stoffwechselentgleisungen. Zur Überwachung der Stoffwechsellage war jedoch in vielen Fällen eine stationäre Aufnahme erforderlich, so daß Diabetiker trotz einer vergleichsweise geringen Rate an infektiösen Komplikationen bei überwiegend lokalisierten Ausbreitungsstadien lange stationäre Behandlungszeiten aufwiesen. Es wäre zu überlegen, ob durch eine intensivere ambulante Betreuung in einer Tagesklinik ein Teil der durch eine Verschlechterung der Stoffwechsellage bedingten stationären Aufnahmen vermieden werden könnte.

Aus der Auswertung folgt, daß das Risiko für schwere, therapieassoziierte Komplikationen in erster Linie bei fortgeschrittenen Stadien gegeben ist. In lokalisierten Stadien sind sie hingegen selten. Der Hauptgrund für einen Abbruch der Therapie war die schlechte therapeutische Beeinflußbarkeit der Lymphomerkrankung und nicht etwa therapieassoziierte Komplikationen.

Gómez et al. [8] fanden in einer Studie über 267 älteren Patienten (intermediate und high-grade NHL) ein erhöhtes Risiko für schwere Therapiekomplicationen bei fortgeschrittenem Ausbreitungsstadium. Tirelli et al. [25] behandelten 120 Patienten über 70 Jahre und fanden ein erhöhtes Therapierisiko insbesondere für Patienten mit ungünstigem WHO-Status, der auch bei älteren Patienten in der Regel mit einem fortgeschrittenem Ausbreitungsstadium assoziiert sein dürfte. Auch in dieser Studie war ein unaufhaltsamer Tumorprogreß die Hauptursache für einen vorzeitigen Therapieabbruch.

Die hohe Rate an therapiebedingten Todesfällen (25%), die Armitage und Potter [1] noch 1984 im Rahmen ihrer Studie verzeichneten, bestätigte sich weder in dieser Untersuchung noch in weiteren, aktuelleren Studien [3, 5, 26].

Die Prognose wird vorrangig davon beeinflußt, ob ein lokalisiertes (Ann-Arbor I + II) oder fortgeschrittenes Stadium (III+IV) vorliegt. Die Polychemotherapie nach dem CHOP-Protokoll führte in unserer Studie in den lokalisierten Stadien zu stabilen Langzeitremissionen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 62 %. Vermutlich trägt die

anschließende Radiotherapie zur Stabilisierung der Remission bei [12]. Hingegen beträgt die 5-Jahresüberlebensrate bei den fortgeschrittenen Stadien III und IV nur 11 % bzw. 15%. Da sich weder zwischen den Stadien I und II noch zwischen III und IV größere Unterschiede bezüglich der Überlebenszeiten ergeben, sollte vor der Therapieentscheidung eine Einstufung nach dem Internationalen Prognoseindex nach Shipp vorgenommen werden, die in dieser Untersuchung eine gute Einschätzung der Prognose ermöglichte. Desweiteren ist das Vorliegen einer B-Symptomatik, die in aller Regel mit einem stark reduzierten Allgemeinzustand einhergeht, mit deutlich kürzeren Überlebenszeiten verbunden. Nach den Erfahrungen der Abteilung gilt dies möglicherweise auch in Fällen, in denen eine B-Symptomatik lediglich serologisch (BSG \geq 50mm i. d. ersten Stunde, LDH \uparrow , α_2 -Globulin \uparrow) vorliegt.

Die ohnehin ungünstige Prognose fortgeschrittener Stadien wird durch das Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen zusätzlich verschlechtert. Angesichts der hohen Rate an Komplikationen sollte bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem Stadium die Entscheidung zur intensiven Chemotherapie unter besonderer Berücksichtigung der Komorbidität und des Allgemeinzustandes getroffen werden. Hingegen sollte bei lokalisierten Stadien nicht übervorsichtig therapiert werden, da die Überlebensraten in einem günstigen Verhältnis zu den zu erwartenden Therapiekomplikationen stehen. Das Risiko für Rezidive ist bei diesen Patienten auch bei Vorliegen einer ausgeprägten Komorbidität höher als das Risiko einer intensiven Therapie zu bewerten.

5. Zusammenfassung

Anhand einer retrospektiven Auswertung wurden die Therapieverläufe von 97 Patienten aus dem Zeitraum von 1986 bis 1996 im Alter von 70 oder mehr Jahren mit diffusen großzelligen B-Non-Hodgkin-Lymphomen unter Berücksichtigung der Komorbidität und der Therapiekomplicationen untersucht. Die Therapie erfolgte primär nach dem CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Hydroxy-Daunorubicin, Oncovin, Prednison) in altersangepaßter Dosierung, jedoch wurde in 28% vorwiegend in auswärtigen Abteilungen vor der Chemotherapie (CHT) eine totale oder unvollständige Tumorsektion durchgeführt. Im Anschluß an die CHT erfolgte bei 68 Patienten eine kurative, konsolidierende oder palliative Bestrahlung (Großfeld- oder involved-field-Bestrahlung). Bei einem Großteil der Patienten konnte die Therapie wie geplant durchgeführt werden. Durch Verkürzung der Zeitintervalle zwischen den CHT-Zyklen konnte eine verhältnismäßig hohe Dosisintensität erreicht werden. Bei 21 Patienten wurde die CHT jedoch aufgrund von Tumorprogress (n=10), Komorbidität (n=5), Therapiekomplicationen oder Patientenwunsch abgebrochen.

59 Patienten erlitten im Verlauf der Therapie infektiöse Komplikationen, die bei 10 Patienten schwer oder sogar tödlich (n=2) verliefen. Patienten mit einem fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium oder vorbestehender Herzinsuffizienz wiesen ein deutlich erhöhtes Risiko für schwer verlaufende Infektionen auf. Patienten mit Diabetes mellitus (n=15) zeigten kein erhöhtes Infektionsrisiko, obwohl es bei ihnen unter der Gabe von Prednison in der Regel zu Hyperglykämien kam, die zu verlängerten stationären Aufenthalten führten. Die Gabe von Prednison führte bei einem Teil der 97 Patienten (meist mit vorbestehendem Hypertonus) zu einer Blutdrucksteigerung, die sich in der Regel gut behandeln ließ. Patienten mit arteriellem Hypertonus entwickelten ihrerseits im Vergleich zu normotonen Patienten fast doppelt so häufig eine vincaalkaloidbedingte Polyneuropathie. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ergab sich hingegen kein vermehrtes Auftreten einer Vincaalkaloid-PNP.

Patienten mit einer vorbestehenden kardialen Schädigung oder Herzinsuffizienz, z.B. auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit oder eines arteriellen Hypertonus, zeigten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer dekompensierten Herzinsuffizienz,

insbesondere dann, wenn gleichzeitig ein höheres Ausbreitungsstadium oder infektiöse Komplikationen vorlagen.

Die Untersuchung ergab insgesamt, daß bei Patienten mit lokalisierter Lymphommanifestation selten kardiale oder infektiöse Komplikationen auftraten, und daß sich auch eine ausgeprägte, vorbestehende Komorbidität selten ungünstig auf den Therapieverlauf auswirkte. Angesichts des geringen Therapierisikos mit beherrschbaren Komplikationen und einer 5-Jahresüberlebensrate von 62 % hat sich eine Therapie unter kurativer Zielsetzung bei diesen Patienten als gerechtfertigt erwiesen.

Problematisch ist hingegen die Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen Ausbreitungsstadien. Das Therapierisiko stand bei ihnen in einem ungünstigen Verhältnis zur Überlebenszeit (5-Jahresüberlebensrate 13%). Nur in Ausnahmefällen konnte eine langanhaltende komplette Remission bzw. eine Heilung erreicht werden. Daher dürfte in diesen Fällen unter den derzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten ein kurativer Therapieansatz nur bei Patienten in einem guten Allgemeinzustand ohne wesentliche Komorbidität vertretbar sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Armitage JO, Potter JF (1984): Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: Increased complications with advancing age. *J Am Geriatr Soc* 32: 269-273.
2. Ballester OF, Moscinski L, Spiers A, Balducci L (1993): Non-Hodgkin's lymphoma in the older person: a review. *J Am Geriatr Soc* 41: 1245-1254.
3. Bastion Y, Blay J, Divine M, Brice P, Bordessoule D, Sebban C, Blanc M, Tilly H, Lederlin H, Deconinck E, Salles B, Dumontet C, Brière J, Coiffier B (1997): Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Disease presentation, response to treatment, and survival - A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 15: 2945-2953.
4. Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, Lampert R (1996): *The Lymphomas*. W. B. Saunders, 1st edn: 50-54.
5. Epelbaum R, Haim N, Leviot M, Ben-Shahar M, Ben-Arie Y, Dror Y, Faraggi D (1995): Full dose CHOP chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's-Lymphoma. *Acta Oncol* 34: 87-91.
6. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ (1997): Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. *Diabetes* 46: 665-670.
7. Freedman, AS, Nadler LM (1998): Malignancies of lymphoid cells. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (ed): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, 14th edn, New York, St.Louis, San Francisco: 695-712.
8. Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, Colomer R, Pen DLK, Otero J, Rodriguez W, Carracedo C, Cortes-Funes H, Vallejos C (1998): Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 16: 2065-2069.
9. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Müller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA (1994): A

- revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84: 1361-1392.
10. Hryniuk WM, Goodyear M (1990): The calculation of received dose-intensity. *J Clin Oncol* 8: 1935-1937.
 11. Hsu S, Waldron JW, Hsu P, Aubrey AJ (1993): Cytokines in malignant lymphoma. *Human Pathology* 24: 1040-1053.
 12. Jones SE, Miller TP, Connors JM (1989): Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 7: 1295-1302.
 13. Kaplan EL, Meier P (1958): Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Amer statist Ass* 53: 457-481
 14. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ (1990): Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: Results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 8: 963-977.
 15. Lennert K in Zusammenarbeit mit Stein H (1981): *Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der Kiel-Klassifikation)*. Springer, Berlin.
 16. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, Lane M, Gamble JF, Jones SE, Grozea PN, Gutterman J, Coltman C, Moon TE (1976): Hydroxy-Daunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38: 1484-1493.
 17. Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MD (1991): The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 9: 339-347.
 18. Nair R, Ramakrishnan G, Nair N, Saika T, Parikh PM, Joshi SR, Soman CS, Mukhadan M, Dinshaw KT, Advani SH (1998): A randomized comparison of the efficacy and toxicity of epirubicin and doxorubicin in the treatment of patients with non-Hodgkin's-lymphoma. *Cancer* 82: 2282-2288.
 19. Pawan KS, Iliskovic N (1998): Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *New Engl J Med* 339: 900-905.

20. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, Deakin DP, James R, Wilkinson PM, Kane K, Bentley J, Crowther D (1992): Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 15: 1430-1436.
21. Salminen EK (1995): The outcome of ≥ 70 -year-old non-Hodgkin's-Lymphoma patients. *Int. J Rad Oncol Biol Phys* 32: 349-353.
22. Shipp MA, Anderson JP (1993): A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 329: 987-994.
23. Silvestri F, Velisig M, Fanin R, Virgolini L, Zaja F, Barillari G, Baccarani M (1995): Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) allows the delivery of effective doses of CHOP and CVP regimens in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 16: 465-470.
24. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, van Reijswoud I, Hop W, Lowenberg B (1995): Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 13: 2530-2539.
25. Takaki T, Sampi K, Sawada U, Sakai C, Oguro M (1993): A comparative study of CHOP versus MEVP therapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: a prospective randomized study. *Int J Hematol* 57: 67-71.
26. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, Teodorovic I, Kluin-Nelemans JC, Thomas J, Bron D, Rosti G, Somers R, Zagonel V, Noordijk EM (1998): CHOP is the standard regimen in patients ≥ 70 years of age with intermediate-grade and high-Grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 16: 27-34.
27. Weisenburger DD (1994): Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol* 5: 19-24.
28. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, Moretti L, Fattori PP, Guardigni L, Falini B, Gobbi M, Gentilini P, Lauta VM, Bendandi M, Gherlinzoni F, Magagnoli M, Venturi S, Aitini E, Tabanelli M, Leone G, Liso V, Tura S (1997): Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1: 3974-3979.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. R. Sonnen, Oberärztin, und Herrn Professor R. Kuse, Leitender Arzt der Hämatologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, für die intensive Betreuung dieser Arbeit.

Herrn B. Lietz von der Abteilung für Informations- und Kommunikationstechnik des AK St. Georg danke ich für die Hilfe bei der Datenerhebung.

Herrn Dipl.-Stat. U. Pichlmeier, Mitarbeiter am Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin des Universitätskrankenhauses Eppendorf, danke ich für die Beratung bezüglich statistischer Fragestellungen.

Den Schwestern der Hämatologischen Ambulanz gilt mein Dank für die Hilfe bei der Suche nach Patientenakten.

Meinen Eltern danke ich für ihre Unterstützung, ohne die weder das Studium noch diese Arbeit möglich gewesen wären.

Lebenslauf

Wolf-Peter Schmidt
Seekante 5
24159 Kiel
0431-371810
email: wpschmidt2000@gmx.de

Staatsangehörigkeit: deutsch

Geburtsdatum: 13.5.1972 in Kiel

Schulbildung: 7.6.91 Abitur der Kieler Gelehrtenschule,

Zivildienst: 1.9.1991 – 30.11.1992 Rettungsdienst Kiel

Studium: seit April 1993 an der Universität Hamburg

Physikum: am 15.3.1995, Note: gut

Erstes Staatsexamen: am 21.3.1996, Note: gut

Zweites Staatsexamen: am 19.3.1999, Note: sehr gut

Praktisches Jahr:

Innere Medizin: Allgemeines Krankenhaus Altona /
Imperial College School of Medicine London

Chirurgie: Université de Dakar (Senegal) /
Krankenhaus Alten Eichen

Neurologie: Allgemeines Krankenhaus Altona

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 4.4.2000