

Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf

Zentrum für Innere Medizin
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie - Hämatologie
PD Dr. med. W. Zeller

**Behandlung von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom unter
rascher Infusion von Rituximab - Erfahrung in der ambulanten
Praxis**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Deniz Altin, geb. Tilki
aus Hamburg

Hamburg 2015

2. Annahmevermerk

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.04.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. med. W. Zeller

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. W. Fiedler

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	Seite 4
2. Einleitung Non-Hodgkin-Lymphome	
2.1 Epidemiologie	Seite 5
2.2 Ätiologie	Seite 5
2.3 Pathogenese	Seite 6
2.4 Histologie	Seite 6 - 7
2.5 Therapie	Seite 7
2.6 Therapieleitlinien	Seite 8
2.6.1 Therapieleitlinien für das folliculäre NHL	Seite 8
2.6.2 Therapieleitlinien für das Mantelzell-Lymphom	Seite 8 - 9
2.6.3 Therapieleitlinien für die chronisch lymphatische Leukämie	Seite 9 - 10
2.6.4 Therapieleitlinien für das DLBCL	Seite 10
2.7 WHO-Klassifikation und Stadieneinteilung nach Ann Arbor	Seite 11-12
3. Material und Methoden	
3.1 Patientenauswahl	Seite 13
3.2 Therapieschemata	Seite 14
3.3 Patienten	Seite 15-17
3.4 Infusionszeiten und Dokumentation	Seite 18
3.5 Staging	Seite 19
4. Ergebnisse	
4.1 Unerwünschte Ereignisse	Seite 20
4.2 Stagingergebnisse	Seite 21
5. Diskussion	Seite 22-26
6. Zusammenfassung (eine Seite)	Seite 27-28
7. Abkürzungsverzeichnis	Seite 29
8. Literaturverzeichnis	Seite 30-33
9. Danksagung	Seite 34
10. Lebenslauf	Seite 35
11. Eidesstattliche Versicherung	Seite 36

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Um die Risiken infusionsbezogener Reaktionen zu reduzieren gibt es strenge Leitlinien. Rituximab wird nach einem vorgegebenen Protokoll langsam infundiert. Die aktuellen Fachinformationen empfehlen eine initiale Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/h. Sie kann nach der ersten Stunde alle 30 Minuten um 50 mg/h auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden.³⁶ Alle nachfolgenden Infusionen können mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/h begonnen werden.³⁶ Die Geschwindigkeit kann alle 30 Minuten um 100 mg/h bis auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden.³⁶

Die langen Infusionszeiten bringen zum einen eine hohe Belastung für die Patienten durch einen längeren ambulanten Aufenthalt, als auch einen höheren Verbrauch von Kapazitäten und Therapiekosten mit sich.

Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass eine Therapie mit Rituximab unter rascher Infusion bei Patienten mit einem Non Hodgkin Lymphom in einer ambulanten Einrichtung durchführbar ist.

Hierbei stellt sich die Frage nach der Qualitätssicherung und Realisierbarkeit einer solchen Therapie mit verkürzter Infusionszeit. Es soll der bestmögliche Behandlungserfolg, hier definiert als möglichste Minimierung infusionsbedingter Nebenwirkungen und lang andauernde Remission geprüft werden.

2. Einleitung Non Hodgkin Lymphome

2.1 Epidemiologie des Non-Hodgkin-Lymphoms

Das Auftreten von Neuerkrankungen pro Jahr (Inzidenz) für Non-Hodgkin-Lymphome wird in Deutschland auf bis zu 15 Fälle pro 100.000 Personen geschätzt.¹ Prognostisch für das Jahr 2014 liegt die Anzahl der Neuerkrankungen für ein Non-Hodgkin-Lymphom in Deutschland bei 9400 Männern und 7900 Frauen pro 100.000 / Jahr.²

Bei Männern tritt das NHL häufiger auf als bei Frauen. Das NHL kann in jedem Lebensalter auftreten, tritt jedoch häufiger bei älteren Menschen auf. Patienten mit einer HIV-Infektion haben ein bis zu tausendfach erhöhtes Risiko für das Auftreten von NHL.³

2.2 Ätiologie

Die genauen Ursachen für die Entstehung eines Non-Hodgkin-Lymphoms sind bisher noch nicht vollständig verstanden. Grob gesehen liegt einem NHL eine unkontrollierte Teilung der Lymphozyten bei fehlender Apoptose der überzähligen Zellen zu Grunde. Somit nimmt die Zahl der Lymphozyten zu, und verdrängt die gesunden Zellen.^{3,4}

Forschungsergebnisse haben chromosomale Veränderungen in den Non-Hodgkin-Lymphomen gezeigt, welche das Risiko der Entstehung einer Lymphomzelle aus einer gesunden Zelle erhöht.⁵ Diese chromosomalen Veränderungen verschaffen der veränderten Zelle durch den Verlust von Tumorsuppressorgenen und der Aktivierung von Onkogenen einen Wachstumsvorteil. Ein bedeutendes Beispiel ist die Translokation des bcl-2 Gens (t14;18).¹

Es gibt neben den genetischen Faktoren weitere Risikofaktoren welche die Entstehung begünstigen. Hierbei können chemische Substanzen, radioaktive Strahlung, Rauchen, Alter und Virusinfektionen eine maßgebliche Rolle spielen. Weiterhin wird ein Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten eines Burkitt-Lymphoms und einer Virusinfektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV)⁶, sowie ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko von MALT-Lymphomen bei einer chronischen Entzündung der Magenschleimhaut mit *Helicobacter pylori* beschrieben.⁷ Mit erhöhtem Alter und Tabakkonsum steigt das Risiko, an einem NHL zu erkranken. Radioaktive Strahlen können das Erbgut verändern und dadurch die Entstehung eines NHL begünstigen.

2.3 Pathogenese

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind maligne Tumoren des lymphatischen Gewebes, welche sich aus der Reihe der B- oder seltener T-Lymphozyten entwickeln (80-85% aus dem B-Zell, zu 15-20% aus dem T-Zell-System). Sie stammen von einer einzelnen, klonal expandierenden Zelle ab. Etwa 60% der Non-Hodgkin-Lymphome entstehen in Lymphknoten, die übrigen 40% primär extranodal.⁴ Die häufigste extralymphatische Lokalisation stellt der Gastrointestinaltrakt dar, 4-20% aller Non-Hodgkin-Lymphome manifestieren sich dort.⁸ Bei Knochenmarksbefall und Ausschwemmung der Tumorzellen in das Blut manifestiert sich eine Leukämie.

Es besteht eine unkontrollierte Teilung der Lymphozyten bei fehlender Apoptose. Dadurch ist das Gleichgewicht von neu gebildeten und zugrunde gegangener alter Zellen gestört. Die Zellen reifen dabei nicht aus und können ihre Funktionen nicht mehr übernehmen. Zudem wird bei der Vermehrung das Knochenmark verdrängt, so dass Erythrozyten und Thrombozyten im Knochenmark nicht mehr ausreichend gebildet werden können – die normale Blutbildung wird verdrängt.

Bei der Differenzierung einer pluripotenten Stammzelle des Knochenmarks zu einer naiven B-Zelle kann es zu chromosomalen Brüchen und Translokationen kommen. Eine Translokation beispielsweise des bcl 2-Gens vom Chromosom 18 auf das Chromosom 14 bewirkt eine Überexpression des bcl 2-Proteins welches die Apoptose hemmt.⁹

2.4 Histologie

Grundsätzlich werden Lymphome der unreifen T- und B-Vorläufer-Zellen (Lymphoblasten) von reifzelligen B- und T-Zell-Lymphomen unterschieden (Lymphozyten). Die Benennung erfolgt nach dem jeweils vorherrschenden Zelltyp, wobei niedrigmaligne von hochmalignen Lymphomen unterschieden werden. Bei niedrigmalignen Lymphomen dominieren Lymphozyten oder Zentrozyten, bei hochmalignen Lymphomen dagegen Blasten.¹⁰

Niedrig maligne Lymphome zeigen ein langsames Wachstum und haben einen kleinen Kern und ein schmales Zytoplasma. Die Zellen sprechen schlecht auf Therapieversuche an. Hoch maligne Lymphome zeigen eine rasche Progredienz und imponieren mit großen, helleren Zellkernen mit meist deutlichen Nukleoli.

Bei der WHO-Klassifikation werden Lymphome nach ihrem Differenzierungsgrad (Vorläufer- oder reife Lymphome) und ihrer Linienzugehörigkeit (B- oder T-Zell-Lymphome) eingeteilt. Die Lymphome werden definiert nach Morphologie, Immunphänotyp, genetischen Eigenschaften und klinischem Verhalten. Auf den Malignitätsgrad wird als Einteilungsprinzip verzichtet.^{52,53}

2.5 Therapie

Rituximab (Mabthera®), ein chimärer monoklonaler CD-20 Antikörper, wird als Arzneistoff bei der Behandlung von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt, und hat sich als eine wichtige Komponente in dieser Behandlung erwiesen¹¹. Es wird heute routinemäßig in Kombination mit anderen Chemotherapeutika oder als Monotherapie eingesetzt. Sowohl in der Primärtherapie als auch in der Erhaltungstherapie konnten die Behandlungsergebnisse in der Behandlung bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen eindeutig und signifikant gebessert werden.³

Eine weitere Indikation für Rituximab (Mabthera®) in Kombination mit MTX ist die rheumtoide Arthritis nach Versagen anderer Behandlungen.

Während der Behandlung mit Rituximab (Mabthera®) kann es zu Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlägen, Atembeschwerden, und kardiovaskulären Ereignissen kommen.¹² Der Mechanismus dieser Reaktionen wurde bis heute nicht vollständig verstanden. Es wird vermutete, dass die Symptome durch einen massiven Zerfall der Tumorzellen verursacht werden, wodurch viele Zytokine freigesetzt werden.^{13,14} Vor allem bei Patienten mit hoher Tumorlast treten die Beschwerden bei der ersten Behandlung auf. Diese bessern sich im weiteren Verlauf meist.¹⁵ Zur Vorbeugung erhalten die Patienten eine Kombination prophylaktischer Medikamente (Antihistaminika, Steroide, NSAR), so dass die Therapie insgesamt gut vertragen werden kann.

2.6 Therapieleitlinien

In der Rcover-60-Studie wurden 6 oder 8 Zyklen CHOP-14 mit Rituximab und 6 oder 8 Zyklen CHOP-14 ohne Rituximab bei älteren Patienten mit CD 20+ Non Hodgkin Lymphom untersucht. Primäres Ziel der Studie war das ereignisfreie Überleben. Der Studie nach wird das ereignisfreie Überleben durch Rituximab signifikant verbessert; zwischen 6 Zyklen und 8 Zyklen von R-CHOP-14 zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied. 6 Zyklen CHOP-14 mit 8x Rituximab wurde als neuer Therapiestandard bezeichnet.¹⁶

2.6.1 Therapieleitlinien für folliculäre Lymphome

Für folliculäre Lymphome ist Rituximab als Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie zugelassen (Grad I und II), sowie im höheren Stadium.¹⁷

R-CHOP gilt als Standardtherapie mit guter Effektivität und ausreichender Verträglichkeit. Aufgrund der geringen Stammzelltoxizität ist sie daher speziell bei jüngeren Patienten zu empfehlen.^{18,19}

R-Bendamustin ist aufgrund guter Effektivität und Verträglichkeit vor allem bei älteren Patienten zu empfehlen.^{20,21} Nach initial erfolgreicher Chemotherapie mit Rituximab in der Erstlinientherapie wird Rituximab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und geringen Toxizität als Standard in der Erhaltungstherapie, und bei Rezidiven angesehen.^{17,22,23}

In der PRIMA-STUDIE wurde eine 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Patienten mit folliculären Lymphomen untersucht, welche auf eine Erstlinientherapie mit Chemotherapie in Kombination mit Rituximab angesprochen hatten. Die Studie sollte zeigen, ob durch eine 2-jährige Rituximab-Erhaltungstherapie das progressionsfreie Überleben verlängert wird. Nach einer 2-jährigen Rituximab-Erhaltungstherapie konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überleben gezeigt werden bei geringer zusätzlicher Toxizität.²⁴

2.6.2 Therapieleitlinien für Mantelzell-Lymphom

In der Erstlinientherapie für Mantelzell-Lymphome sind R-CHOP, R-Bendamustin, und bei ausschließlich leukämischen Fällen R-FC als mögliche Kombinationstherapien anzusehen.²⁶ Nach einer Therapie mit R-CHOP wird bei der

Erhaltungstherapie mit Rituximab die Remissionsdauer und das Gesamtüberleben signifikant verlängert.²⁶ Eine Immunchemotherapie ist auch bei einem Rezidiv als Standard anzusehen (wenn die initiale Remissionsdauer ≥ 6 Monate beträgt).²⁶

2.6.3 Therapieleitlinien für chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Bei der „Watch & Wait“- Strategie wird eine CLL im Stadium Binet A oder B im Allgemeinen nicht behandelt, es sei denn, es liegen Veränderungen des Blutbildes (Anämie/Thrombozytopenie oder Lymphozyten-Verdopplungszeit von weniger als sechs Monaten), progrediente oder symptomatische Splenomegalie, Lymphadenopathie oder eine B-Symptomatik vor.²⁷ Es sollten in regelmäßigen Abständen klinische Untersuchungen und Blutbildkontrollen stattfinden.

Im Stadium Binet A oder B mit aktiver Erkrankung und im Stadium C ist eine Therapie indiziert.^{27,28} In Kombination mit einer Chemotherapie sind Obinutuzumab und Rituximab für diese Stadien zugelassen.²⁷ Die Wahl der Chemotherapie in der Erstlinie richtet sich nach dem Performance-Status der Patienten. Zur Bestimmung der Komorbiditätslast wird hierfür die "Cumulative Illness Scale" (CIRS) herangezogen. Standard in der Therapie medizinisch fitter Patienten ist die Kombination aus Rituximab mit Fludarabin und Cyclophosphamid (Rituximabdosis: 375 mg/m^2 im ersten und 500 mg/m^2 im 2.-6. Zyklus). Patienten, die eine eingeschränkte Nierenfunktion und/oder eine erhöhte Komorbidität haben, steht die Kombination Obinutuzumab mit Chlorambucil zur Verfügung.²⁹ In den USA wurde Obinutuzumab auf Basis der positiven Ergebnisse der CLL11-Studie in einem beschleunigten Verfahren mit dem Status Therapiedurchbruch für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bereits im Herbst 2013 zugelassen. Die EU-weite Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) erfolgte im Juli 2014.

Für Patienten mit del17p oder einer p53-Mutation kommen andere Therapieoptionen zur Anwendung. Für sie wird bei gutem Performance-Status eine Stammzelltransplantation empfohlen oder die Teilnahme an einer klinischen Studie im Rahmen derer neue Substanzen eingesetzt werden.²⁷

Erstlinientherapie:

Bei Patienten die körperlich fit sind und eine normale Nierenfunktion haben (z.B. CIRS < 6), wird bei der Erstlinientherapie eine Kombination aus Fludarabin,

Cyclophosphamid plus Rituximab gewählt.²⁷

Die Kombination von Bendamustin mit Rituximab (BR) kann als eine Alternative zu R-FC angesehen werden, gerade bei unkontrollierter Autoimmunhämolyse oder schlechter Nierenfunktion²⁷

Bei der Kombination aus Rituximab plus Bendamustin oder plus Chlorambucil wird die Wirksamkeit verbessert bei Patienten mit nicht so guter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität.²⁷ Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität steht Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil zur Verfügung.²⁹

Alternativ ist die Kombination aus Rituximab und Chemotherapie z. B. R-CHOP, im Progress, Refraktärität oder Frührezidiv bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und aggressivem Verlauf der CLL zugelassen.²⁹

Die Zweitlinientherapie richtet sich nach der Fitness des Patienten sowie die Dauer bis zu einem Rezidiv oder einem Progress. Die Erstlinien-Therapie kann dann wiederholt werden, wenn nach einer Monotherapie mindestens ein bis zwei Jahre bzw. nach einer Kombinationstherapie zwei bis drei Jahre vergangen sind.³⁰

2.6.4 Therapieleitlinien bei diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

Diffuse großzellige b-zell-lymphome werden in der Erstlinientherapie mit 6 - 8 Zyklen CHOP und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP -Protokoll) behandelt.^{31,32} Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab bessert den Behandlungserfolg nicht, und ist deshalb nicht indiziert.³³ In der GELA-Studie wurde die Therapie CHOP mit der Therapie R-CHOP bei Patienten mit DLBCL vergliche. Es wurden 399 Patienten im Alter von 60 bis 80 in die Studie eingeschlossen. Das mediane Follow-up betrug 10 Jahre und wurde zuletzt im Jahr 2009 aktualisiert. Patienten mit R-CHOP zeigten ein besseres 10-Jahres-progressionsfreies Überleben (36.5%) im Vergleich zu Patient mit CHOP alleine (20%). Das 10 Jahres-Gesamtüberleben betrug 43.5% und 27.6%. Die Ergebnisse bestätigen R-CHOP als Goldstandard in der Therapie der DLBCL.³⁴

2.7 WHO-Klassifikation und Stadieneinteilung nach Ann Arbor

<i>Vorläufer-B-Zell-Lymphome</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorläufer-B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie
<i>Reife-B-Zell-Lymphome</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ B-CLL/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom ▪ Haarzell-Leukämie ▪ Plasmozytom ▪ Extranodales MALT-Lymphom ▪ Follikuläres Lymphom ▪ Mantelzell-Lymphom ▪ Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom ▪ Burkitt Lymphom/Leukämie
<i>Vorläufer-T-Zell-Lymphome</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorläufer-T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie
<i>Reife-T-Zell-Lymphome</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom ▪ Peripheres T-Zell-Lymphom ▪ NK-Zell-Leukämie ▪ Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom ▪ Anaplastisches großzelliges Lymphom, T-/Null-Zell-Typ

WHO-Klassifikation (Jaffe et al., 2001; Stein et al.2000)^{52,53}

Bei der Ann-Arbor-Klassifikation wird zwischen einem primär nodalen Befall und einem primär extranodalen Befall unterschieden. Hierdurch kann der Ausbreitungsgrad bestimmt werden.

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder Vorliegen eines einzigen extranodalen Herdes (IE)
Stadium II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II) oder Vorliegen eines lokalisierten Befalls eines einzelnen extralymphatischen Organs (IIE) mit dem Befall von einer oder mehreren Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells ((III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall (III/E oder III/N/E)
Stadium III1	Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf die Milz, zöliakale und/oder portale LK allein oder gemeinsam
Stadium III2	Subphreische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder Inguinaler LK allein oder gemeinsam
Stadium IV	Disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Die Stadien I - IV erhalten den Zusatz B, wenn ein oder mehrere der folgenden Allgemeinsymptome vorliegen, und den Zusatz A, falls diese fehlen.

Allgemeinsymptome sind:

nicht erklärbares Fieber über 38C°

nicht erklärbarer Nachtschweiß

nicht erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten

N = Lymphknoten

E = extranodal

Ann-Arbor-Klassifikation (Gerd Herold et al., Innere Medizin, 2012) ³

3. Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

In die Analyse wurden insgesamt 20 Patienten mit CD 20 positiven Non-Hodgkin-Lymphomen aufgenommen, davon 10 Patienten mit follikulärem Non Hodgkin Lymphom, 3 Patienten mit diffus großzelligem Non Hodgkin Lymphom (DLBCL), 3 Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom, und 4 Patienten mit CLL. Die Behandlung und Betreuung der in die Analyse eingeschlossenen Patienten fand in einer Schwerpunktpraxis für Hämatologie und internistische Onkologie in Hamburg, Deutschland statt.

Die Rekrutierungsphase erfolgte im Zeitraum zwischen Juli 2006 und November 2006, die Therapie erfolgte im Zeitraum vom Dezember 2006 bis Dezember 2007, die Dokumentation erfolgte im Zeitraum zwischen Mai 2012 und November 2012.

Alle Patienten erhielten Ihren ersten Zyklus Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m² entweder in Kombination mit Chemotherapie oder als Monotherapie. Patienten die innerhalb der letzten 12 Monate Rituximab erhielten, eine bekannte Hypersensitivität gegen Proteine hatten, schwere Begleiterkrankungen bzw. eingeschränkte Organfunktionen oder sich in einer Schwangerschaft befanden, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Vor Beginn der Therapie wurde bei jedem Patienten ein Staging mit Knochenmarksbiopsie, sowie ein CT des Halses, Thorax und Abdomens durchgeführt.

3.2 Therapieschemata

6 Patienten erhielten eine Therapie mit R-CHOP. An Tag 1 erfolgte hierbei die Gabe von Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m^2 , und an Tag 2 die Chemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid (750 mg/m^2), Doxorubicin (50 mg/m^2), Vincristin (2 mg) und Prednison (100 mg). Prednison 100 mg wurde an Tag 3 bis 6 weitergegeben.

2 Patienten erhielten R-FC. An Tag 1 erfolgte die Gabe von Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m^2 . An Tag 2, 3 und 4 Fludarabin und Cyclophosphamid in einer Dosierung von 25 mg/m^2 Fludarabin und 250 mg/m^2 Cyclophosphamid.

1 Patient erhielt an Tag 1 Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m^2 , und an Tag 2 und 3 Bendamustin in einer Dosierung von 90 mg/m^2 .

11 Patienten erhielten Rituximab als Monotherapie in einer Dosierung von 375 mg/m^2 .

Jeder Patient sollte insgesamt 6 Infusionszyklen erhalten. Die Zahl der Infusionszyklen war der Erkrankung wie auch dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst. Alle Patienten erhielten kumulativ 100 Infusionen mit Rituximab. Jeder Patient erhielt 3 bis 6 Infusionen in einem Intervall von 21 Tagen zwischen jeder Infusion.

Außerdem erhielten alle Patienten zur Infektionsprophylaxe Antihistaminika, Steroide, NSAR.

3.3 Patienten

Patient 1 (83 Jahre, weiblich, follikuläres NHL) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte schon nach dem 2. Zyklus eine gute anhaltende partielle Remission erreicht werden. Nach Beendigung der Therapie wurde eine komplette Remission erreicht werden.

Patient 2 (47 Jahre, männlich, DLBCL) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine komplette Remission bereits nach dem 3. Zyklus erreicht werden.

Patient 3 (45 Jahre, männlich, follikuläres NHL) erhielt eine Therapie mit R-CHOP (Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$, Cyclophosphamid $750\text{ mg}/\text{m}^2$, Doxorubicin $50\text{ mg}/\text{m}^2$, Vincristin 2 mg und Prednison 100 mg) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine komplette Remission bereits nach dem 3. Zyklus erreicht werden.

Patient 4 (63 Jahre, männlich, CLL) erhielt eine Therapie mit R-FC (Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$) über 3 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte bereits nach dem 2. Zyklus eine partielle Remission erreicht werden. Die Therapie wurde unterbrochen aufgrund der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms

Patient 5 (71 Jahre, männlich, CLL) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) über 3 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte bereits nach dem 2. Zyklus eine partielle Remission erreicht werden. Der Pat. verstarb nach dem 3. Zyklus. Es bestand keine Kausalität mit der Therapie

Patient 6 (61 Jahre, männlich, DLBCL), erhielt eine Monotherapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) über 3 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Aufgrund eines Rezidives wurde die Therapie nach dem 3. Zyklus beendet.

Patient 7 (70 Jahre, männlich, follikuläres NHL) erhielt eine Therapie mit R-CHOP (Rituximab 375mg/m², Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Vincristin 2 mg und Prednison 100 mg) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission nach dem 2. Zyklus, und eine komplette Remission nach dem 6. Zyklus erreicht werden.

Patient 8 (63 Jahre, weiblich, follikuläres NHL) erhielt eine Therapie mit R-CHOP (Rituximab 375mg/m², Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Vincristin 2 mg und Prednison 100 mg) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission nach dem 2. Zyklus und bis Therapieende eine komplette Remission erreicht werden.

Patient 9 (63 Jahre, männlich, follikuläres NHL,) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab (375mg/m²) über 3 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte bereits nach dem 3. Zyklus eine partielle Remission und bis Therapieende eine komplette Remission erreicht werden.

Patient 10 (58 Jahre, männlich , follikuläres NHL) erhielt eine Therapie mit R-CHOP (Rituximab 375mg/m², Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Vincristin 2 mg und Prednison 100 mg) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission nach dem 2. Zyklus, und am Ende der Therapie eine komplette Remission erreicht werden.

Patient 11 (68 Jahre, weiblich, Mantelzelllymphom) erhielt eine Therapie mit R-CHOP (Rituximab 375mg/m², Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Vincristin 2 mg und Prednison 100 mg) über 3 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission nach dem 2. Zyklus erreicht werden.

Patient 12 (75 Jahre, weiblich, follikuläres NHL) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab (375mg/m²) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte bereits nach dem 3. Zyklus eine partielle Remission erreicht werden.

Patient 13 (58 Jahre, männlich, CLL) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission nach dem 3. Zyklus erreicht werden.

Patient 14 (67 Jahre, weiblich, Mantelzell-Lymphom) erhielt eine Therapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) und Bendamustin über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission nach dem 3. Zyklus erreicht werden.

Patient 15 (65 Jahre, weiblich, folliculäres NHL) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission nach dem 3. Zyklus erreicht werden.

Patient 16 (51 Jahre, männlich, Mantelzell-Lymphom) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission bereits nach dem 2. Zyklus erreicht werden.

Patient 17 (69 Jahre, männlich, folliculäres NHL) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) über 4 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine komplette Remission erreicht werden.

Patient 18 (41 Jahre, männlich, folliculäres NHL) erhielt eine Therapie mit R-CHOP (Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$, Cyclophosphamid $750\text{ mg}/\text{m}^2$, Doxorubicin $50\text{ mg}/\text{m}^2$, Vincristin 2 mg und Prednison 100 mg) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission nach dem 2. Zyklus erreicht werden.

Patient 19 (70 Jahre, männlich, CLL) erhielt eine Therapie mit R-FC (Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$) über 3 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine komplette Remission erreicht werden.

Patient 20 (79 Jahre, männlich, DLBCL) erhielt eine Monotherapie mit Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) über 6 Zyklen in einem Therapieintervall von drei Wochen. Es konnte eine partielle Remission nach dem 3. Zyklus erreicht werden.

3.4 Infusionszeiten und Dokumentation

Die Infusionszeiten nahmen nachfolgend nach jedem Zyklus um 1 Stunde ab, so dass die erste Infusion in 6 Stunden erfolgte, die zweite Infusion in 5 Stunden erfolgte, die dritte Infusion in 4 Stunden erfolgte, die vierte Infusion in 3 Stunden erfolgte, und die letzten beiden Infusionen in jeweils 2 Stunden erfolgten. Für die Applikation der Rituximab Therapie wurde der Infusomat® fnS (Braun) verwendet. Die Patienten wurden während der gesamten Infusionszeit sorgfältig überwacht. Vitalparameter wie Puls und Blutdruck wurden vor, während und nach Infusionstherapie gemessen und dokumentiert. Allergische Reaktionen und Nebenwirkungen wurden kontinuierlich für jeden Patienten nach jeder Infusion erfasst. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden routinemäßig an den pharmazeutischen Hersteller berichtet. Eine Laborkontrolle (kleines Blutbild, Differentialblutbild sowie Leberwerte) erfolgte nach jeder Infusion.

3.5 Staging

Alle Patienten wurden mindestens zweimal innerhalb von 15 Wochen einem Staging zur Beurteilung des Therapieansprechens unterzogen. Ein erstes Zwischenstaging bestehend aus klinischer Untersuchung, Computertomographie des Halses, Thorax und Abdomens und Blutuntersuchung erfolgte nach Abschluss des 2. bis 3. Zyklus. Hauptziel des Stagings war die Erfassung der Remissionsstadien (Tabelle 2.4.1).

Nach dem letzten Zyklus wurde ein Abschluss - Staging mit den oben genannten Untersuchungen und zusätzlicher Knochenmarksbiopsie durchgeführt.

Patienten mit einer kompletten Remission haben keine weitere Therapie erhalten.

Kriterien des Ansprechens maligner Lymphome auf die Behandlung				
Response-Kategorie	Körperliche Untersuchung	Lymphknoten	Lymphknoten-Konglomerate	Knochenmark
Komplette Remission (CR)	Normal ¹	Normal	Normal	Normal
Unbestätigte komplette Remission (CRu)	Normal	Normal	Normal	Unentschieden ²
	Normal	Normal	> 75% Größenabnahme ³	Normal oder unentschieden
Partielle Remission (PR)	Normal	Normal	Normal	Befallen
	Normal	>/= 50% Größenabnahme ⁴	>/= 50% Größenabnahme	Irrelevant
	Größenabnahme von Leber/Milz	>/= 50% Größenabnahme	>/= 50% Größenabnahme	Irrelevant
Progrediente Erkrankung (PD)	Größenzunahme von Leber/Milz, neue Manifestationen	Größenzunahme ⁵ oder neue Manifestationen	Größenzunahme oder neue Manifestationen	Wiedererscheinen oder neue Manifestation

¹ Größter Querdurchmesser =/ < 1,5 cm für Lymphknoten oder Lymphknoten-Konglomerate mit initialem Durchmesser > 1,5 cm, größter Querdurchmesser ≤ 1 cm für Lymphknoten oder Lymphknoten-Konglomerate mit initialem Durchmesser von 1,1-1,5 cm

² Vermehrte Zahl oder Größe lymphoidzelliger Aggregate ohne zytologische oder histologische Atypien

³ Rückgang der Querschnittsfläche eines Lymphknoten-Konglomerats (Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser) um mindestens 75%, aber Durchmesser weiterhin > 1,5 cm

⁴ Rückgang der Querschnittsfläche der sechs am stärksten vergrößerten Lymphknoten um mindestens 50%, aber Kriterien der kompletten oder unbestätigten kompletten Remission nicht erfüllt.

⁵ Zunahme der im Behandlungsverlauf minimal erreichten Querschnittsfläche eines befallenen Lymphknotens um mindestens 50%

Response-Kriterien (Cheson et al., 1999)³⁵

4. Ergebnisse

4.1 Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt wurden 20 Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom in diese Analyse aufgenommen. Die Patienten erhielten insgesamt 100 Rituximab Infusionen. Jeder Patient erhielt 3 bis 6 Infusionen in einem Intervall von 21 Tagen zwischen jeder Infusion.

Bei einem von 20 Patienten musste die Infusionstherapie nach dem 3. Zyklus aufgrund der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms abgebrochen werden. Es wurde mit der Behandlung des Bronchialkarzinoms fortgefahren. Das Staging ergab einen partiellen Regress des NHL. Der Pat. hatte die Therapie mit Rituximab sehr gut vertragen.

Ein Patient bot eine kurze Episode leichter Dyspnoe, welche mit sehr großer Wahrscheinlichkeit in Beziehung zu der Therapie mit Rituximab stand, jedoch keiner intensivmedizinischen Maßnahme bedurfte. Nach Gabe von 50 mg Prednisolon, 2 mg Tavegil und 200 mg Euphylong trat eine Besserung der Dyspnoe auf, und die Therapie wurde komplikationslos fortgeführt. Das Ereignis trat im ersten Zyklus, also bei einer Infusionsdauer von 6 Stunden auf.

Ein Pat. klagte über Nykturie (vorbestehend aufgrund kardiotoxischer Antrazykline bei Herzinsuffizienz), Derselbe Pat. beklagte Fieber unter Chemotherapie, jedoch ohne kausalen Zusammenhang mit Rituximab

Ein Pat. musste aufgrund eines entgleiten Diabetes mellitus nach dem 2. Zyklus stationär aufgenommen, keine Kausalität mit Rituximab

Ein Patient verstarb aufgrund eines Tumorprogresses, es bestand jedoch keine Kausalität zu dem Medikament.

Bei einem Patienten zeigte sich im PET-CT ein diffuser Progress, weshalb die Therapie abgebrochen wurde.

Bei einem Patienten bestand eine generalisierte Mucositis aufgrund einer Hochdosistherapie mit MTX, keine Kausalität mit Rituximab.

Alle übrigen Patienten zeigten keine unerwünschten Nebenwirkungen oder allergischen Reaktionen, die Infusionstherapie wurde sehr gut vertragen.

4.2 Stagingergebnisse

Von 20 Patienten wies ein Patient einen progredienten Verlauf der Tumorerkrankung auf. Neun Patienten erreichten eine komplette Remission (Vollremission). Zehn Patienten erreichten eine partielle Remission.

Von den 10 Patienten welche eine partielle Remission erreichten, erreichten 5 Patienten diesen Status bereits nach dem 2. Zyklus, und 5 Patienten nach dem 3. Zyklus. Von den 9 Patienten welche eine komplette Remission erreichten, erreichten 3 Patienten diese bereits nach dem 3. Zyklus und 1 Pat. nach dem 4. Zyklus. Bei den übrigen 5 Patienten konnte nach Ende der Therapie eine komplette Remission festgestellt werden.

Dieses Ergebnis ist in Hinblick auf die Heterogenität der Erkrankungen als sehr gut zu bezeichnen.

Remissionsstatus	Anzahl der Patienten
Komplette Remission (CR)	9
Partielle Remission (PR)	10
Progression (PD)/Rezidiv	1

Remissionsstatus nach Abschluss der Therapie

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit haben wir die Gabe der Rituximab-Therapie mit verkürzter Infusionszeit in einer hämatologisch - onkologischen Praxis durchgeführt. Insgesamt wurden 20 Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom in diese Analyse aufgenommen. Davon hatten 10 Patienten ein follikuläres Non Hodgkin Lymphom, 3 Patienten ein diffus großzelliges Non Hodgkin Lymphom (DLBCL), 3 Patienten ein Mantelzell-Lymphom, und 4 Patienten eine chronisch lymphatische Leukämie (CLL). Die Therapieschemata waren unterschiedlich. 11 Patienten erhielten Rituximab als Monotherapie, 6 Patienten erhielten R-CHOP, 2 Patienten erhielten R-FC, 1 Patient R – Bendamustin.

Insgesamt wurden 100 Infusionen appliziert. Jeder Patient erhielt 3 bis 6 Infusionen in einem Intervall von 21 Tagen. Die erste Infusion wurde innerhalb von 6 Stunden appliziert. Mit jeder weiteren Infusion wurde die Infusionszeit um 1 Stunde reduziert, so dass die letzten beiden Infusionen in jeweils 2 Stunden erfolgten.

Am 19. Oktober 2012 wurde von der Food and Drug Administration (FDA) eine Therapie mit verkürzter Infusionszeit für Rituxan® Injection bewilligt. Patienten mit Non Hodgkin Lymphom, die in ihrem ersten Zyklus Rituximab ohne Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 vertragen, können ab dem zweiten Zyklus eine 90 minütige Infusion erhalten. Für Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung und einer hohen Lymphozytenzahl (über 5000/mcl) ist diese Therapie nicht empfohlen.

Die Zulassung beruht auf Daten der RATE Studie, eine open-label einarmige multizentrische Phase III Studie.³⁷

In der RATE Studie (Rituximab Alternative Dosing Rate in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-Cell or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma) wurden 385 Patienten eingeschlossen, um zu prüfen wie sicher die Anwendung einer 90 minütigen Rituximab-Infusion ist, gemessen an der Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen vom Grad 3 oder 4. Insgesamt war in der Studie nur eine geringe Rate An Nebenwirkungen zu beobachten.³⁸

Verschiedene Nebenwirkungen für Rituximab sind dokumentiert. Es kann während oder nach der Gabe von Rituximab zu einer Infusionsreaktion kommen, welche mild,

moderat, schwerwiegend oder lebensbedrohlich ausfallen kann. Von milder oder moderater Ausprägung sind meistens Hautausschlag, Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, leichter Blutdruckanstieg oder Blutdruckabfall. Jedoch kann es auch zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Reaktionen kommen, wie starker Blutdruckabfall, Atemnot, Schwellungen im Gesicht, Hypoxie, Bronchospasmus, Herzschmerzen und Herzrhythmusstörungen.^{39,40}

Es ist beschrieben, dass es unter der Therapie zu einer Freisetzung von Zytokinen kommen kann unter der Therapie. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom kann in einigen Fällen klinisch nicht von einer plötzlich auftretenden Überempfindlichkeitsreaktion unterschieden werden. Typischerweise treten echte Überempfindlichkeitsreaktionen innerhalb von Minuten nach Infusionsbeginn auf.⁴¹

Das Syndrom ist gekennzeichnet durch schwere Dyspnoe, die in vielen Fällen mit Bronchospasmus, Hypoxie, Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria und Angioödemem eingetreten.⁴¹

Die beschriebenen Infusionsreaktionen treten typischerweise meistens in den ersten 30 Minuten bis 2 Stunden nach der Erstgabe auf. Oft können diese durch eine symptomatische Therapie mit Kortikosteroiden und Antihistaminika, oder durch eine langsamere Infusionsrate terminiert werden. Die Infusionsreaktion kann auch mit einer Verzögerung von 24 Stunden auftreten. Generell nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infusionsreaktionen mit jedem weiteren Zyklus ab.

Das Risiko für das Auftreten einer Infusionsreaktion während der initialen Gabe einer Infusion mit einem monoklonalen Antikörpers schwankt je nach Antikörper. Es ist bei Rituximab mit am höchsten.^{39,42}

Die von uns beobachteten Nebenwirkungen sind im Folgenden beschrieben.

Ein Patient von insgesamt 20 Patienten zeigte eine schwerwiegende Nebenwirkung in Form einer Dyspnoe, welche mit sehr großer Wahrscheinlichkeit in Beziehung zu der Therapie mit Rituximab stand, jedoch keiner intensivmedizinischer Maßnahmen bedurfte. Die Infusionsreaktion trat bereits im ersten Zyklus auf, also bei einer noch nicht verkürzten Infusionsdauer. Es besteht also kein Bezug zwischen dem Ereignis und einer beschleunigten Infusionsrate.

Ein Patient von insgesamt 20 Patienten zeigte eine moderate Nebenwirkung in Form von leichter Übelkeit.

Ein Patient musste aufgrund eines entgleiten Diabetes mellitus nach dem 2. Zyklus stationär aufgenommen, keine Kausalität mit Rituximab

Ein Patient verstarb aufgrund eines Tumorprogresses, es bestand jedoch keine Kausalität zu dem Medikament.

Bei einem Patienten zeigte sich im PET-CT ein diffuser Progress, weshalb die Therapie abgebrochen wurde.

Bei einem Patienten bestand eine generalisierte Mucositis aufgrund einer Hochdosistherapie mit MTX, keine Kausalität mit Rituximab.

Bei einem von 20 Patienten musste die Infusionstherapie nach dem 3. Zyklus aufgrund der Erstdiagnose eines Bronchialkarzinoms abgebrochen werden. Es wurde mit der Behandlung des Bronchialkarzinoms fortgefahren. Das Staging ergab einen partiellen Regress des NHL. Der Pat. hatte die Therapie mit Rituximab sehr gut vertragen. Alle übrigen Patienten haben die Infusionstherapie extrem gut vertragen.

Von 20 Patienten zeigte ein Patient einen progredienten Verlauf der Tumorerkrankung auf. Neun Patienten erreichten eine komplette Remission (Vollremission). Zehn Patienten erreichten eine partielle Remission.

Es gibt verschiedene Studien über die Sicherheit und Durchführbarkeit einer verkürzten Infusionszeit mit Rituximab. Wenn Rituximab in der Standardzeit appliziert wurde, betrug die Dauer der Therapie bis zu 6 Stunden. In der Arbeit von Patel et al. wurde die initiale Infusion mit einer Laufgeschwindigkeit von 150 ml/h in den ersten 30 Minuten gestartet. Danach wurde die Laufzeit bis Infusionsende auf 275 ml/h erhöht. Die durchschnittliche Infusionszeit betrug 90 Minuten. Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit traten auch hier nur wenige infusionsbedingte Nebenwirkungen auf.⁴³

Salar und Kollegen zeigten ebenfalls, dass bei einer Infusionsdauer von insgesamt 90 Minuten die Therapie sehr gut toleriert wurde. Es wurden 20 % der Infusion innerhalb der ersten 30 Minuten appliziert, und 80 % der Infusion über 60 Minuten appliziert. Bei 70 Patienten traten keine Infusionsreaktionen vom Grad 3 und 4 auf. In dieser Studie haben 40 % der Patienten keine Kortikosteroide erhalten, so dass angenommen werden kann, dass eine gleichzeitige Gabe von Kortikosteroiden nicht wesentlich für die Wirksamkeit dieser Therapie ist.⁴⁴

Auch Sehn et al. zeigten bei 150 Patienten, die insgesamt 473 Rituximab-Infusionen mit verkürzter Infusionszeit in Kombination mit Kortikosteroiden erhielten, dass die Therapie sehr gut toleriert wurde. Es traten 0 % Infusionsreaktionen vom Grad 3 und 4 auf. Bei dieser Arbeit wurde die erste Infusion gemäß der Vorgaben verabreicht. Die zweite und alle weiteren Infusionen wurden innerhalb 90 Minuten infundiert.⁴⁵

Coiffier et al. verglichen in ihrer Arbeit die Zahl der unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit DLBCL, die eine Therapie mit 8 Zyklen CHOP erhielten mit denen, die 8 Zyklen R-CHOP erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse zwischen der CHOP Therapie mit oder ohne der Hinzunahme von Rituximab gab.⁴⁶

In weiteren ähnlichen Arbeiten, welche die Sicherheit einer 90 minütigen Infusion mit Rituximab untersuchten, konnte gezeigt werden, dass die Patienten die Therapie ohne signifikante Nebenwirkungen gut vertrugen.^{47,48,49}

Die MAXIMA Studie untersuchte ebenfalls die Sicherheit einer 90 minütigen Rituximab-Infusion. Patienten mit follikulärem Non Hodgkin Lymphom erhielten alle 8 Wochen eine Erhaltungstherapie mit Rituximab für höchstens 2 Jahre. Diese wurde entweder als Standardinfusion (Infusionszeit betrug durchschnittlich 3,26 h) oder als 90 Minuteninfusion (durchschnittliche Infusionszeit von 1,63 h) verabreicht. Die aktuellen Ergebnisse zeigen, dass in der Gruppe mit verkürzter Infusionszeit bei 0,9 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auftraten, während bei der Standard Infusionszeit bei 0,8% der Patienten unerwünschte Ereignisse auftraten. Innerhalb der ersten 24 h nach der Therapie traten keine unerwünschten Ereignisse auf.⁵⁰

Swan et al. konnten zeigen, dass eine 90 minütige Infusionsdauer den Klinikaufenthalt um 92 Minuten reduzieren konnte.¹¹⁴

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die Therapie mit verkürzter Infusionszeit insgesamt gut toleriert wurde. Die Analyse zeigt, dass die Durchführung einer Infusionstherapie mit Rituximab mit schrittweiser Verkürzung der Infusionszeiten in einer ambulanten Einrichtung sich als sicher und geeignet erweist. Erfreulich dabei sind die geringen Nebenwirkungen des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Durchführbarkeit und Qualitätssicherung einer Therapie mit Rituximab unter verkürzter Infusionszeit evaluiert. Hierbei wurde der bestmögliche Behandlungserfolg und die Zahl infusionsbedingter Nebenwirkungen berücksichtigt. Es wurden insgesamt 20 Patienten mit CD 20 positivem Non-Hodgkin-Lymphom in die Arbeit aufgenommen, davon 10 Patienten mit einem folliculären Non-Hodgkin Lymphom, 3 Patienten mit einem diffus großzelligen Non-Hodgkin Lymphom (DLBCL), 3 Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom, und 4 Patienten mit CLL. Die Behandlung und Betreuung der in die Analyse eingeschlossenen Patienten fand in einer Schwerpunktpraxis für Hämatologie und internistische Onkologie in Hamburg, Deutschland statt.

Die Infusionszeiten wurden nachfolgend nach jedem Zyklus um 1 Stunde verkürzt, bis die letzten beiden Infusionen über eine Mindestdauer von 120 Minuten verabreicht wurden.

Vitalparameter wurden vor, während und nach Infusionstherapie gemessen und dokumentiert. Allergische Reaktionen und Nebenwirkungen wurden nach jeder Infusion erfasst. Eine Laborkontrolle (kleines Blutbild, Differentialblutbild sowie Leberwerte) erfolgte nach jeder Infusion.

Von insgesamt 20 Patienten zeigte ein Patient eine schwerwiegende Nebenwirkung, welche mit sehr großer Wahrscheinlichkeit in Beziehung zu der Therapie mit Rituximab stand. Das trat bereits beim ersten Zyklus auf, so dass schlussfolgernd kein Bezug zwischen dem Ereignis und einer beschleunigten Infusionsrate besteht.

Ein Patient von insgesamt 20 Patienten zeigte eine moderate Nebenwirkung.

Von 20 Patienten zeigte ein Patient einen progredienten Verlauf der Tumorerkrankung auf. Neun Patienten erreichten eine komplette Remission (Vollremission). Zehn Patienten erreichten eine partielle Remission.

Von den 10 Patienten welche eine partielle Remission erreichten, erreichten 5 Patienten diesen Status bereits nach dem 2. Zyklus, und 5 Patienten nach dem 3. Zyklus. Von den 9 Patienten welche eine komplette Remission erreichten, erreichten 3 Patienten diese bereits nach dem 3. Zyklus und 1 Pat. nach dem 4. Zyklus. Bei den übrigen 5 Patienten konnte nach Ende der Therapie eine komplette Remission festgestellt werden. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Therapie mit einer verkürzten

Infusionsdauer insgesamt gut vertragen wird. Die Durchführung in einer ambulanten Einrichtung hat sich als sicher und geeignet erwiesen.

7. Abkürzungsverzeichnis

NHL: Non Hodgkin Lymphom

MTX: Methotrexat

CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin[®]), Predniso(lo)n

R-CHOP: Rituximab - Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin[®]), Predniso(lo)n

R-FC: Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid

R-Bendamustin: Rituximab - Bendamustin

BR: Bendamustin und Rituximab FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab

CLL: Chronisch Lymphatische Leukämie

DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma, Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

CIRS: cumulative illness rating scale

EU: Europäische Union

EMA: European: european medicines agency

PRIMA: Prospektive randomisierte Implementierung des Modellprojekts Augsburg

GELA: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

RICOVER-60

WHO: World Health Organisation

Amp.: Ampulle

CT: Computertomographie

PET-CT: Positronen Emissions Tomographie - Computertomographie

CR: complete remission

PR: partielle remission

PD: progressive disease

RATE: Rituximab Alternative Dosing Rate in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-Cell or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma

MAXIMA: Maintenance Rituximab in Follicular Lymphoma

UE: unerwünschte Ereignisse

FAD: Food and Drug Administration

NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika

RR: Riva Rocci

FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab

8. Literaturverzeichnis

1. (Online im Internet.) URL:
<http://www.lymphome.de/InfoLymphome/NonHodgkinLymphome/HaeufUrsache.jsp> (Stand: 19.08.2014, 14:14).
2. (Online im Internet.) URL:
http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c82-85_non_hodgkin.pdf?blob=publicationFile Stand 23.08.2014, 17:56).
3. Gerd Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin - Ausgabe 2012
4. Heiner Greten Innere Medizin, 12. Komplett überarbeitete Auflage, 2005 Georg Thieme Verlag
5. (Online im Internet.) URL:
http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_non_hodgkin_lymphom_ursache,107855.html (Stand 23.08.2014, 19:02).
6. Cohen JI. Benign and malignant Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol.* 2003;40:116–123.
7. Ahmed N. and Sechi LA.: *Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend.* *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005 Jan 5;4:1.
8. Fischbach W. Gastrointestinale Lymphome. Äthiologie, Pathogenese und Therapie. *Internist* 2000; 41:831-840
9. A. C. Feller, Böcker, Denk, Heitz, Pathologie, 2001 Urban und Fischer Verlag München
10. d'Amore F, Brincker H, Gronbaek K, Thorling K, Pedersen M, Jensen MK, Andersen E, Pedersen NT, Mortensen LS. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographical distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12:1673-1684.
11. Grillo-Lopez, A.J., Hedrick, E., Rashford, M., and Benyunes, M. (2002). Rituximab: ongoing and future clinical development. *Semin. Oncol.* 29, 105-112.
12. Salar, A., Casao, D., Cervera, M., Pedro, C., Calafell, M., Abella, E., Vaz-Larran, A., and Besses, C. (2006). Rapid infusion of rituximab with or without steroid-containing chemotherapy: 1-yr experience in a single institution. *Eur. J. Haematol.* 77, 338-340.
13. Byrd, J.C., Murphy, T., Howard, R.S., Lucas, M.S., Goodrich, A., Park, K., Pearson, M., Waselenko, J.K., Ling, G., Grever, M.R., Grillo-Lopez, A.J., Rosenberg, J., Kunkel, L., and Flinn, I.W. (2001). Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.* 19, 2153-2164.
14. van der Kolk, L.E., Grillo-Lopez, A.J., Baars, J.W., Hack, C.E., and van Oers, M.H. (2001). Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br. J. Haematol.* 115, 807-811.
15. Byrd, J.C., Waselenko, J.K., Manek, T.J., Murphy, T., Ward, F.T., Monahan, B.P., Sipe, M.A., Donegan, S., and White, C.A. (1999). Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J. Clin. Oncol.* 17, 791-795.
16. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-

- weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-116
17. DGHO Christian Buske, Michael Herold, Wolfgang Willenbacher, Martin Dreyling Foll. NHL
 18. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al.: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106:3725-3732, 2005. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0016
 19. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U: ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Suppl* 6:vi59-63, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdr388
 20. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al.: Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23:3383-3389, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.100
 21. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al.: Bendamustin plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StiL. *Blood*. 2009:#405.
 22. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 108:3295-3301, 2006. DOI: 10.1182/blood-2006-05-021113
 23. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH et al.: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized Trials. *J Natl Cancer Inst* 103:1799-806, 2011. DOI: 10.1093/jnci/djn478
 24. G.A. Salles, J. F. Seymour, P. Feugier, F. Offner, A. Lopez-Guillermo, R. Bouabdallah, L. M. Pedersen, P. Brice, D. Belada, L. Xerri
Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8004)
 25. Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Walewski J, et al: R-CHOP Versus R-FC Followed by Maintenance with Rituximab Versus Interferon-Alfa: Outcome of the First Randomized Trial for Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 118, Number 21, 18 November 2011, Abstract 493, 2011.
 26. DGHO Martin Dreyling, Michael Herold, Johannes Drach, Mathias Rummel, Christian Buske Mantelzell NHL
 27. DGHO Clemens-Martin Wendtner, Peter Dreger, Michael Gregor, Richard Greil, Wolfgang Ulrich Knauf, Johannes Schetelig, Michael Steurer, Stephan Stilgenbauer CLL
 28. Eichhorst B et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi50-4.

29. Goede V et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12):1101–1110.
30. (Online im Internet.) URL:
<http://www.roche.de/pharma/indikation/fachinfo/onkologie/ctl/1200.html>
(Stand: 29.08.2015, 15:36)
31. Cunningham D, Smith P, Mouncey P et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 29, 2011 (suppl; abstr 8000).
32. Delarue R, Tilly H, Salles G et al. R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the interim analysis of the LNH03-6B GELA study. *Blood* 2009; 114(22) :169a (abstr 406).
33. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:3121-3127
34. Coiffier B1, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Fermé C, Tilly H Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040-5. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.
35. Response-Kriterien (Cheson et. al., 1999)
36. (Online im Internet.) URL:
Ch.oddb.org – open drug database
(Stand: 29.08.2015, 15:22)
37. FDA Food and Drug Administration; Approval for Rituximab
National Cancer Institute at the National Institutes of Health; cancer.gov, updates July 3,2013
38. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov *A study of rituximab alternative dosing rate in patients with previously untreated diffuse large B-cell or follicular non-Hodgkin's lymphoma (RATE)*
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00719472?term=RATE&rank=4>.
39. Rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma.
Hauptrock B1, Hess G. *Biologics*. 2008 Dec;2(4):619-33.
40. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
41. www.ema.europa.eu; infusionsbedingte Reaktionen Rituximab
42. (Quelle: *UpToDate – Infusion reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy*)
43. Rapid Infusion Rituximab for Maintenance Therapy: Is It Feasible?
Jolly Patel,1 Melissa Ho,1 Viet Ho,1 Celeste Bello,2 Benjamin Djulbegovic,2 Lubomir Sokol,2 and Gene Wetzstein1
Leuk Res Treatment. 2013; Published online 2013 Oct 31. Doi: 10.115/2013/629283
44. Salar A, Casao D, Cervera M, et al. (2006) *Rapid infusion of rituximab with or without steroid-containing chemotherapy: 1-yr experience in a single institution*. *Eur J Haematol* 77:338–340.
45. Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, et al. (2007) *Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting*. *Blood* 109:4171–4173.

46. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma
Bertrand Coiffier, M.D., Eric Lepage, M.D., Ph.D., Josette Brière, M.D., Raoul Herbrecht, M.D., Hervé Tilly, M.D., Reda Bouabdallah, M.D., Pierre Morel, M.D., Eric Van Den Neste, M.D., Gilles Salles, M.D., Ph.D., Philippe Gaulard, M.D., Felix Reyes, M.D., Pierre Lederlin, Pierre Lederlin, Ph.D., and Christian Gisselbrecht, M.D. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242 January 24, 2002 DOI: 10.1056/NEJMoa011795
47. Al Zahrani A, Ibrahim N, Al Eid A (2009) *Rapid infusion rituximab changing practice for patient care. J Oncol Pharm Pract* 15:183–186.
48. Predictors of acute adverse events from rapid rituximab infusion.
Lang DS1, Keefe DM, Schultz T, Pearson A.
Support Care Cancer. 2013 Aug;21(8):2315-20. doi: 10.1007/s00520-013-1788-5. Epub 2013 Mar 23.
49. *Rapid infusion of rituximab over 60 min.*
Tuthill M, Crook T, Corbet T, et al. (2009)
Eur J Haematol 82:322–325.
50. Witzens-Harig M, van Hazel G, Chamone DFA, et al. (2009) *Safety and efficacy in patients receiving maintenance rituximab for follicular lymphoma: Early results from Phase IIIb MAXIMA trial. Blood* 114(suppl), abstr 3756.
51. Use of a pharmacy protocol to convert standard rituximab infusions to rapid infusion shortens outpatient infusion clinic visits.
Swan JT1, Zaghoul HA, Cox JE, Murillo JR Jr.
Pharmacotherapy. 2014 Jul;34(7):686-94. doi: 10.1002/phar.1420. Epub 2014 Apr 7.
52. Jaffe E, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.): *Pathology and Genetics of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press: Lyon 2001
53. Stein H.: Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome. *Der Pathologe*. 2000; 21(2):101–105

9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater und gleichzeitig Leiter der Praxis für Hämatologie und internistische Onkologie am Speersort PD Dr. med. Wolfgang Zeller, der mich bei der Konzeption und Durchführung der Arbeit sowie bei der Erstellung der Dissertationsschrift betreute und in allen fachlichen Fragen stets zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei Frau Professorin Dr. med. Derya Tilki, Hacer Tilki und Suat Altin, die mich auf meinem beruflichen Weg, jeder auf seine Weise, stets unterstützt und diesen auch stark geprägt haben.

10. Eidesstattliche Versicherung

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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: