

Non-Hodgkin-Lymphome

Vortrag am 4. SELP-Leukämie und Lymphomtag
am 22.10.16.

(Die nachfolgenden Folien wurden konzipiert als mündlicher Vortrag vor Laien (Erkrankte und/oder Angehörige). Es war nicht die Absicht, dieses große Thema umfassend darzustellen, sondern exemplarisch einen Einblick in die Therapie und deren Neuerungen zu geben. Somit erheben diese Folien auch nach dem Vortrag nicht den Anspruch, als „Nachschlagewerk“ zu fungieren.

Dr. med. Dirk Nischik

Arzt für Hämatologie, Internistische Onkologie und Palliativmedizin

Maria-Josef-Hospital Greven – Lindenstraße 29 – 48268 Greven

Sprachregelung, Namensgebung

Lymphom, Hämatom, Serom, Lipom

Lymphom, Hämatom, Serom, Lipom

= Schwellung, Geschwulst, Neubildung

Das Lymphsystem

Lymphatische Organe

- Thymus
- Knochenmark
- Lymphknoten
- Tonsillen („Mandeln“)
- Milz
- Wurmfortsatz („Blinddarm“)

Einteilung der Lymphome

Hodgkin-Lymphom

Non Hodgkin Lymphome

= alles, was als Lymphom klassifiziert wird und nicht
(= non) den Kriterien eines Hodgkin Lymphoms
entspricht

Hodgkin Lymphom

Thomas Hodgkin (1798-1866)

1832: *On the Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen.*

Darin beschreibt er verschiedene Fälle einer Krankheit des lymphatischen Systems.



Hodgkin Lymphom

1865 beschrieb Samuel Wilks unabhängig von Hodgkin das gleiche Krankheitsbild mit größerer Präzision.

Als er später von Hodgkins Arbeit erfuhr, erkannte er dessen Vorrang und benannte das Leiden nach Hodgkin. „Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen - or Hodgkin's disease - with remarks,,

Typen des Hodgkin Lymphoms

Klassische Hodgkin Lymphome:

- *Noduläre Sklerose* ca. 60 %
 - *Mischtyp* ca. 28 %
 - *Lymphozytenreich* ca. 5 %
 - *Lymphozytenarm* ca. 0,3 %
-
- *Lymphozytenprädominante Form* ca. 7%

Non Hodgkin Lymphome

Rappaport and Lukes Collins 1966/74	9 Typen
Kiel Classification 1974	22 Typen
Working formulation 1982	10 Typen
REAL/WHO classification 2001	29 Typen
WHO classification 2008	46 Typen

WHO Klassifikation 2008

Non-Hodgkin-Lymphome

B-Lymphocyten
90%

T-Lymphocyten
10%

Als einzige Zellen in der
Lage, Antikörper zu bilden

Träger der zellvermittelten
Immunantwort

- **WHO-Klassifikation (2008) der B- und T-Zell-Lymphome (ICD-Nummern*)**
- **Reifzellige B-Zell-Lymphome**
- Chron. Lymphozyten-Leukämie (B-CLL)/kleinzellig-lymphozytisches Lymphom (C91.1)
- Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL) (C91.3)
- Lymphoplasmozytisches Lymphom (C83.0)
- Waldenström-Makroglobulinämie (C88.0)
- Splenisches Marginalzonen-Lymphom (C83.0)
- Haarzellen-Leukämie (C91.4)
- Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie, nicht klassifizierbar (z. B. C83.0)
- splenisches diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa
- Haarzellen-Leukämie (s. o.)
- Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom) (C88.4)
- Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (C83.0)
- Follikuläres Lymphom Grad 1 (C82.0)
- Follikuläres Lymphom Grad 2 (C82.1)
- Follikuläres Lymphom Grad 3 n. n. b. (C82.2), Grad 3a (C82.3), Grad 3b (C82.4)
- Primäres kutanes follikuläres Lymphom (C82.6)
- Mantelzell-Lymphom (C83.1)
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), n. n. b. (C83.3, C83.5):
- T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom
- primäres DLBCL des ZNS
- primär kutanes DLBCL des Beines
- EBV-positives DLBCL des Älteren (C88.7)
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, assoziiert mit chronischer Entzündung
- ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom (C83.3)
- Plasmoblastisches Lymphom (C83.3)
- Großzelliges B-Zell-Lymphom bei HHV8-assoziiierter multizentrischer Castleman-Erkrankung (C83.8)
- Intravaskuläres großzelliges Lymphom (C83.8)
- Primäres Lymphom der serösen Körperhöhlen (C83.8)
- Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (des Thymus) (C85.2)
- Burkitt-Lymphom (C83.7)
- B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von DLBCL und Burkitt-Lymphom (C83.7)
- B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Eigenschaften von DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom (C83.6)
- Lymphomatoide Granulomatose (C83.8)

- **Reife/periphere T-Zell-Lymphome und neoplastische NK-Zell-Erkrankungen**
- T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (PLL) (C91.6)
- T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten (LGL) (C91.7)
- Chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen
- Aggressive NK-Zell-Leukämie
- T-Zell-Leukämie/-Lymphom des Erwachsenen (HTLV1-positiv) (C91.5)
- Lymphoproliferative Erkrankungen der Kindheit
- systemische EBV-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung der Kindheit
- Hydroa-vacciniformia-ähnliches Lymphom
- Mycosis fungoides (C84.0)
- Sézary-Syndrom (C84.1)
- Primär kutane CD30-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankungen (C86.6)
- Primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, seltene Subtypen
- primär kutanes gamma-delta-T-Zell-Lymphom (C86.1)
- primär kutanes CD8-positives zytotoxisches T-Zell-Lymphom
- primär kutanes CD4-positives Klein/Medium-T-Zell-Lymphom
- Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ (C86.0)
- T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ (C86.2)
- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (C86.1)
- Subkutaner Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (C86.3)
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (C86.5)
- Peripheres T-Zell-Lymphom, n. n. b. (C84.4)
- Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv/negativ (C84.6, C84.7)

Chronisch lymphatische Leukämie

Häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern

Deutschland: jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen

Männer: ca. 1,1% von allen Krebserkrankungen, ca. 41,8 % aller Leukämien

Frauen: ca. 0,8% von allen Krebserkrankungen, 37,2% an allen Leukämien

Chronisch lymphatische Leukämie: Therapie

- Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.
- Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:
 - Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie
 - massive oder symptomatische Milzvergrößerung
 - massive oder symptomatische Lymphknotenvergrößerung
 - Lymphozytenverdopplungszeit < 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten (ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μ l)
 - auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
 - eines der folgenden konstitutionellen Symptome
 - ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
 - Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwerwiegende Fatigue

Chronisch lymphatische Leukämie: Therapie

Asymptomatisch: Abwarten (watch & wait)

Symptomatisch

fit

go go

nicht fit

slow go

gebrechlich

no go

CLL: zur Verfügung stehende Medikamente

- Alemtuzumab Zulassung 2001
- Bendamustin 1962 hergestellt
- Chlorambucil Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
- Cyclophosphamid Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
- Fludarabin Seit den 80er Jahren
- Ibrutinib Zulassung 2014
- Idelalisib Zulassung 2014
- Obinutuzumab Zulassung 2014
- Ofatumumab Zulassung 2014
- Prednison Seit Jahrzehnten Therapie
- Rituximab Zulassung 1998

CLL: zur Verfügung stehende Medikamente

- Alemtuzumab Zulassung 2001
- Bendamustin 1962 hergestellt
- Chlorambucil Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
- Cyclophosphamid Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
- Fludarabin Seit den 80er Jahren
- Ibrutinib Zulassung 2014
- Idelalisib Zulassung 2014
- Obinutuzumab Zulassung 2014
- Ofatumumab Zulassung 2014
- Prednison Seit Jahrzehnten Therapie
- Rituximab Zulassung 1998

Ibrutinib (Imbruvica®)

- Orale Therapie in Kapselform
- Wirkung: Enzymhemmung
- Nebenwirkungen:

Blutbildveränderungen	20-30%
Infektionen der oberen Atemwege	10-16%
Hautausschlag	22%
Fieber	20%
Gelenkschmerzen	12%
Verdauungstrakt	13-41% u.a.
- Zulassung:

chronisch lymphatische Leukämie
nicht vorbehandelt, vorbehandelt (mono, + RB)
Morbus Waldenström
vorbehandelt, für Immun/Chemotherapie nicht geeignet
Mantelzell-Lymphom
rezidiert oder refraktär

Ibrutinib (Imbruvica®)

- Orale Therapie in Kapselform
- **Wirkung: Enzymhemmung**
- Nebenwirkungen:

Blutbildveränderungen	20-30%
Infektionen der oberen Atemwege	10-16%
Hautausschlag	22%
Fieber	20%
Gelenkschmerzen	12%
Verdauungstrakt	13-41% u.a.
- Zulassung:

chronisch lymphatische Leukämie
nicht vorbehandelt, vorbehandelt (mono, + RB)
Morbus Waldenström
vorbehandelt, für Immun/Chemotherapie nicht geeignet
Mantelzell-Lymphom
rezidiert oder refraktär

Ibrutinib (Imbruvica®)

- Orale Therapie in Kapselform
- Wirkung: Enzymhemmung
- Nebenwirkungen:

Blutbildveränderungen	20-30%
Infektionen der oberen Atemwege	10-16%
Hautausschlag	22%
Fieber	20%
Gelenkschmerzen	12%
Verdauungstrakt	13-41% u.a.
- Zulassung:

chronisch lymphatische Leukämie
nicht vorbehandelt, vorbehandelt (mono, + RB)
Morbus Waldenström
vorbehandelt, für Immun/Chemotherapie nicht geeignet
Mantelzell-Lymphom
rezidiert oder refraktär

Ibrutinib (Imbruvica®)

- Orale Therapie in Kapselform
- Wirkung: Enzymhemmung
- Nebenwirkungen:

Blutbildveränderungen	20-30%
Infektionen der oberen Atemwege	10-16%
Hautausschlag	22%
Fieber	20%
Gelenkschmerzen	12%
Verdauungstrakt	13-41% u.a.
- Zulassung:

chronisch lymphatische Leukämie
nicht vorbehandelt, vorbehandelt (mono, + RB)
Morbus Waldenström
vorbehandelt, für Immun/Chemotherapie nicht geeignet
Mantelzell-Lymphom
rezidiert oder refraktär

Idelalisib (Zydelig®)

- Orale Therapie (Tabletten)
- Wirkung: Enzymhemmung
- Nebenwirkungen:

Infektionen obere Atemwege	11-16%
Blutbildveränderungen	20-55%
Erhöhte Triglyceride	46%
Kopfschmerzen	11-17%
Symptome der Atemwege	12-25%
Verdauungstrakt, Symptome	4-36%
Erhöhte Leberwerte	45%

Quelle: Fachinformation der Firma Gilead, veröffentlicht 08/2016

Idelalisib (Zydelig®)

- Orale Therapie (Tabletten)
- **Wirkung: Enzymhemmung**
- Nebenwirkungen:

Infektionen obere Atemwege	11-16%
Blutbildveränderungen	20-55%
Erhöhte Triglyceride	46%
Kopfschmerzen	11-17%
Symptome der Atemwege	12-25%
Verdauungstrakt, Symptome	4-36%
Erhöhte Leberwerte	45%

Quelle: Fachinformation der Firma Gilead, veröffentlicht 08/2016

Idelalisib (Zydelig®)

- Orale Therapie (Tabletten)
- Wirkung: Enzymhemmung
- Nebenwirkungen:

Infektionen obere Atemwege	11-16%
Blutbildveränderungen	20-55%
Erhöhte Triglyceride	46%
Kopfschmerzen	11-17%
Symptome der Atemwege	12-25%
Verdauungstrakt, Symptome	4-36%
Erhöhte Leberwerte	45%

Quelle: Fachinformation der Firma Gilead, veröffentlicht 08/2016

Idelalisib (Zydelig®)

- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie (+ Rituximab)
mind. 1 Vortherapie
Follikuläres Lymphom (mono)
2 vorausgegangene Therapien
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
05.01.15: kein belegter zusätzlicher Nutzen

Idelalisib (Zydelig®)

- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie (+ Rituximab)
mind. 1 Vortherapie
Follikuläres Lymphom (mono)
2 vorausgegangene Therapien
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
05.01.15: kein belegter zusätzlicher Nutzen

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

- Infusion, CD20-Antikörper
- Wirkung: Bindung an eine Struktur der Zelloberfläche (CD20)
Immunsystem kann Tumorzellen angreifen
- Nebenwirkungen: Infusionsreaktion
Blutbildveränderungen
Muskel/Knochenschmerzen
Fieber
- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie
nicht vorbehandelt, für Fludarabin nicht geeignet
Follikuläres Lymphom vorbehandelt
in Kombination mit Bendamustin (16.06.16)

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

- Infusion, CD20-Antikörper
- Wirkung: Bindung an eine Struktur der Zelloberfläche (CD20)
Immunsystem kann Tumorzellen angreifen
- Nebenwirkungen: Infusionsreaktion
Blutbildveränderungen
Muskel/Knochenschmerzen
Fieber
- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie
nicht vorbehandelt, für Fludarabin nicht geeignet
Follikuläres Lymphom vorbehandelt
in Kombination mit Bendamustin (16.06.16)

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

- Infusion, CD20-Antikörper
- Wirkung: Bindung an eine Struktur der Zelloberfläche (CD20)
Immunsystem kann Tumorzellen angreifen
- Nebenwirkungen: Infusionsreaktion
Blutbildveränderungen
Muskel/Knochenschmerzen
Fieber
- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie
nicht vorbehandelt, für Fludarabin nicht geeignet
Follikuläres Lymphom vorbehandelt
in Kombination mit Bendamustin (16.06.16)

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

- Infusion, CD20-Antikörper
- Wirkung: Bindung an eine Struktur der Zelloberfläche (CD20)
Immunsystem kann Tumorzellen angreifen
- Nebenwirkungen: Infusionsreaktion
Blutbildveränderungen
Muskel/Knochenschmerzen
Fieber
- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie
nicht vorbehandelt, für Fludarabin nicht geeignet
Follikuläres Lymphom vorbehandelt
in Kombination mit Bendamustin (16.06.16)

Ofatumumab (Arzerra®)

- Infusion, CD20-Antikörper
- Wirkung: Bindung an eine Struktur der Zelloberfläche (CD20)
Immunsystem kann Tumorzellen angreifen
- Nebenwirkungen: Infusionsreaktion
Blutbildveränderungen
Muskel/Knochenschmerzen
Fieber
Hepatitis B, Leberversagen (Rote-Hand-Brief 2013)
- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie, nicht vorbehandelt
in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin
für Patienten, die nicht für Fludarabin geeignet sind

Ofatumumab (Arzerra®)

- Infusion, CD20-Antikörper
- Wirkung: Bindung an eine Struktur der Zelloberfläche (CD20)
Immunsystem kann Tumorzellen angreifen
- Nebenwirkungen: Infusionsreaktion
Blutbildveränderungen
Muskel/Knochenschmerzen
Fieber
Hepatitis B, Leberversagen (Rote-Hand-Brief 2013)
- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie, nicht vorbehandelt
in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin
für Patienten, die nicht für Fludarabin geeignet sind

Ofatumumab (Arzerra®)

- Infusion, CD20-Antikörper
- Wirkung: Bindung an eine Struktur der Zelloberfläche (CD20)
Immunsystem kann Tumorzellen angreifen
- Nebenwirkungen: Infusionsreaktion
Blutbildveränderungen
Muskel/Knochenschmerzen
Fieber
Hepatitis B, Leberversagen (Rote-Hand-Brief 2013)
- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie, nicht vorbehandelt
in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin
für Patienten, die nicht für Fludarabin geeignet sind

Ofatumumab (Arzerra®)

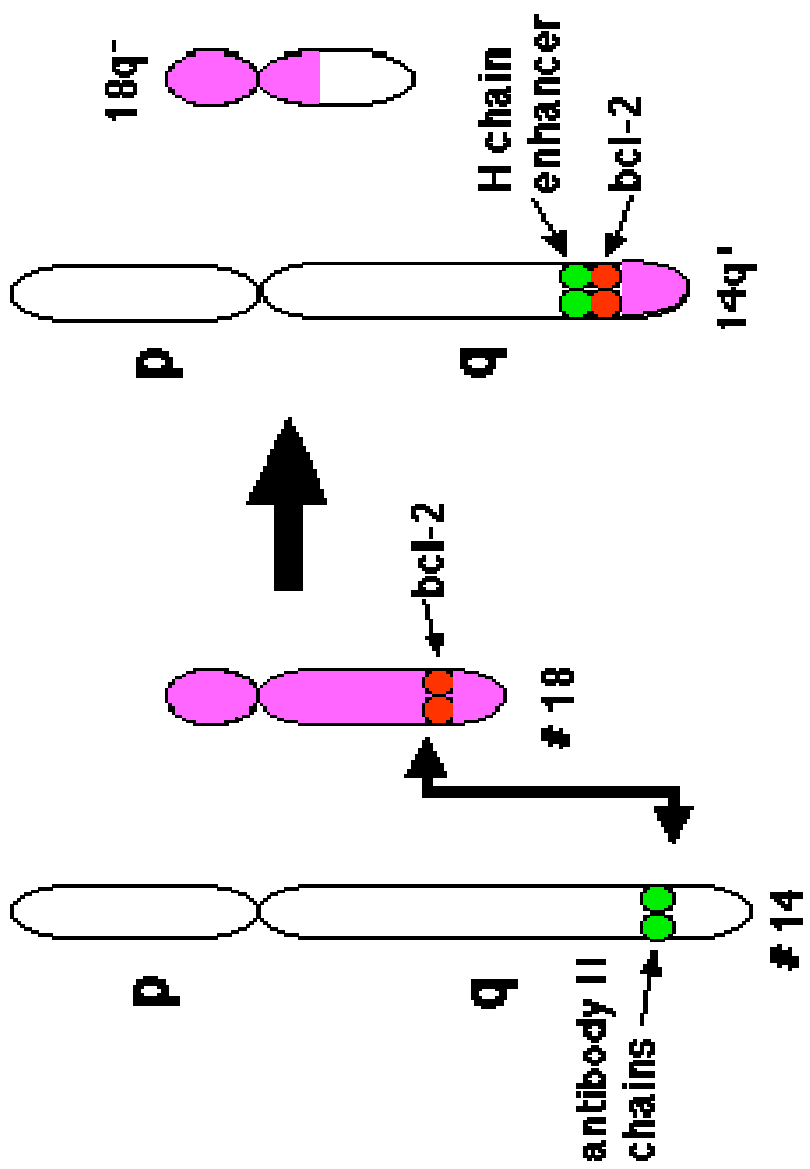
- Infusion, CD20-Antikörper
- Wirkung: Bindung an eine Struktur der Zelloberfläche (CD20)
Immunsystem kann Tumorzellen angreifen
- Nebenwirkungen: Infusionsreaktion
Blutbildveränderungen
Muskel/Knochenschmerzen
Fieber
Hepatitis B, Leberversagen (Rote-Hand-Brief 2013)
- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie, nicht vorbehandelt
in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin
für Patienten, die nicht für Fludarabin geeignet sind

Folliculäres Non-Hodgkin-Lymphom

- Gruppe der indolenten Lymphomen
- Häufigste genetische Veränderung: Translokation t(14:18), nicht spezifisch
- Deregulation von BCL2

- Das häufigste indolente Non-Hodgkin Lymphom (NHL) in Westeuropa und den USA. Es macht 20 - 35% aller neu diagnostizierten NHL Patienten aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen

- Risikogruppen
 - > 4 befallene Lymphknotenregionen
 - LDH-Erhöhung
 - Alter > 60 Jahre
 - Stadium III oder IV
 - Hämoglobin <12g/dl



- *BCL-2* is a human [proto-oncogene](#) located on chromosome 18.
- Its product is an [integral membrane protein](#) (called Bcl-2) located in the membranes of the [endoplasmic reticulum](#) (ER), nuclear envelope, and in the [outer membranes of mitochondria](#).
- The gene was discovered as the translocated locus in a **B-cell leukemia** (hence the name). This translocation is also found in some B-cell lymphomas.
- In the cancerous [B cells](#), the portion of chromosome 18 containing the *BCL-2* locus has undergone a reciprocal [translocation](#) with the portion of chromosome 14 containing the [antibody heavy chain locus](#). This t(14;18) translocation places the *BCL-2* gene close to the heavy chain gene [enhancer](#).
- This enhancer is very active in B cells (whose job it is to synthesize large amounts of antibody). So it is not surprising to find that the Bcl-2 protein is expressed at high levels in these t(14;18) cells.

- **What makes *BCL-2* a proto-oncogene?**
- B cells, like all activated [lymphocytes](#), die a few days after they have had a chance to do their job. This ensures that they do not linger around after the threat has been dealt with and turn their attack against self components. Aging B cells kill themselves by [apoptosis](#).
- But high levels of the Bcl-2 protein protect the cells from early death by apoptosis. The Bcl-2 protein suppresses apoptosis by preventing the activation of the caspases that carry out the process [[Discussion](#)].
- So genes encoding inhibitors of apoptosis must be added to the list of genes that can act as [oncogenes](#). In this case the effect is not achieved by increasing the rate of cell proliferation but by reducing the rate of cell death.
- Although the t(14:18) translocation is found in B-cell lymphomas and leukemias, something else must contribute to creating the cancer because over 50% of us have small numbers of B-cells with that translocation that never progress to cancer.
- The antibody gene loci are dangerous places for proto-oncogenes to take up residence. Translocation of the proto-oncogene **c-myc** close to the enhancer of the antibody heavy chain genes also produces cancerous B cells resulting in [Burkitt's lymphoma](#).
- The translocation of the *BCL-2* locus is just one of many mutations that can give rise to a malignant clone of B cells. All of the resulting leukemias are designated **chronic lymphocytic leukemia** or **CLL**.

Folliculäres Non-Hodgkin-Lymphom

- Gruppe der indolenten Lymphomen
- Häufigste genetische Veränderung: Translokation t(14:18), nicht spezifisch
- Deregulation von BCL2
- Das häufigste indolente Non-Hodgkin Lymphom (NHL) in Westeuropa und den USA. Es macht 20 - 35% aller neu diagnostizierten NHL Patienten aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen
- Risikogruppen
 - > 4 befallene Lymphknotenregionen
 - LDH-Erhöhung
 - Alter > 60 Jahre
 - Stadium III oder IV
 - Hämoglobin <12g/dl

Folliculäres Non-Hodgkin-Lymphom

- Gruppe der indolenten Lymphomen
- Häufigste genetische Veränderung: Translokation t(14:18), nicht spezifisch
- Deregulation von BCL2

- Das häufigste indolente Non-Hodgkin Lymphom (NHL) in Westeuropa und den USA. Es macht 20 - 35% aller neu diagnostizierten NHL Patienten aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen

- Risikogruppen
 - > 4 befallene Lymphknotenregionen
 - LDH-Erhöhung
 - Alter > 60 Jahre
 - Stadium III oder IV
 - Hämoglobin <12g/dl

- Risikogruppen
 - > 4 befallene Lymphknotenregionen
 - LDH-Erhöhung
 - Alter > 60 Jahre
 - Stadium III oder IV
 - Hämoglobin <12g/dl

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index) – Score

<u>Risikofaktoren</u>	<u>Rezidivrisiko</u>	<u>10-Jahres-Überlebensrate in %</u>
0 – 1	Niedrig	62 - 71
2	Intermediär	48 - 51
3 – 5	Hoch	34 - 36

- Risikogruppen
 - > 4 befallene Lymphknotenregionen
 - LDH-Erhöhung
 - Alter > 60 Jahre
 - Stadium III oder IV
 - Hämoglobin <12g/dl

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIP-Index) – Score

<u>Risikofaktoren</u>	<u>Rezidivrisiko</u>	<u>10-Jahres-Überlebensrate in %</u>
0 – 1	Niedrig	62 - 71
2	Intermediär	48 - 51
3 – 5	Hoch	34 - 36

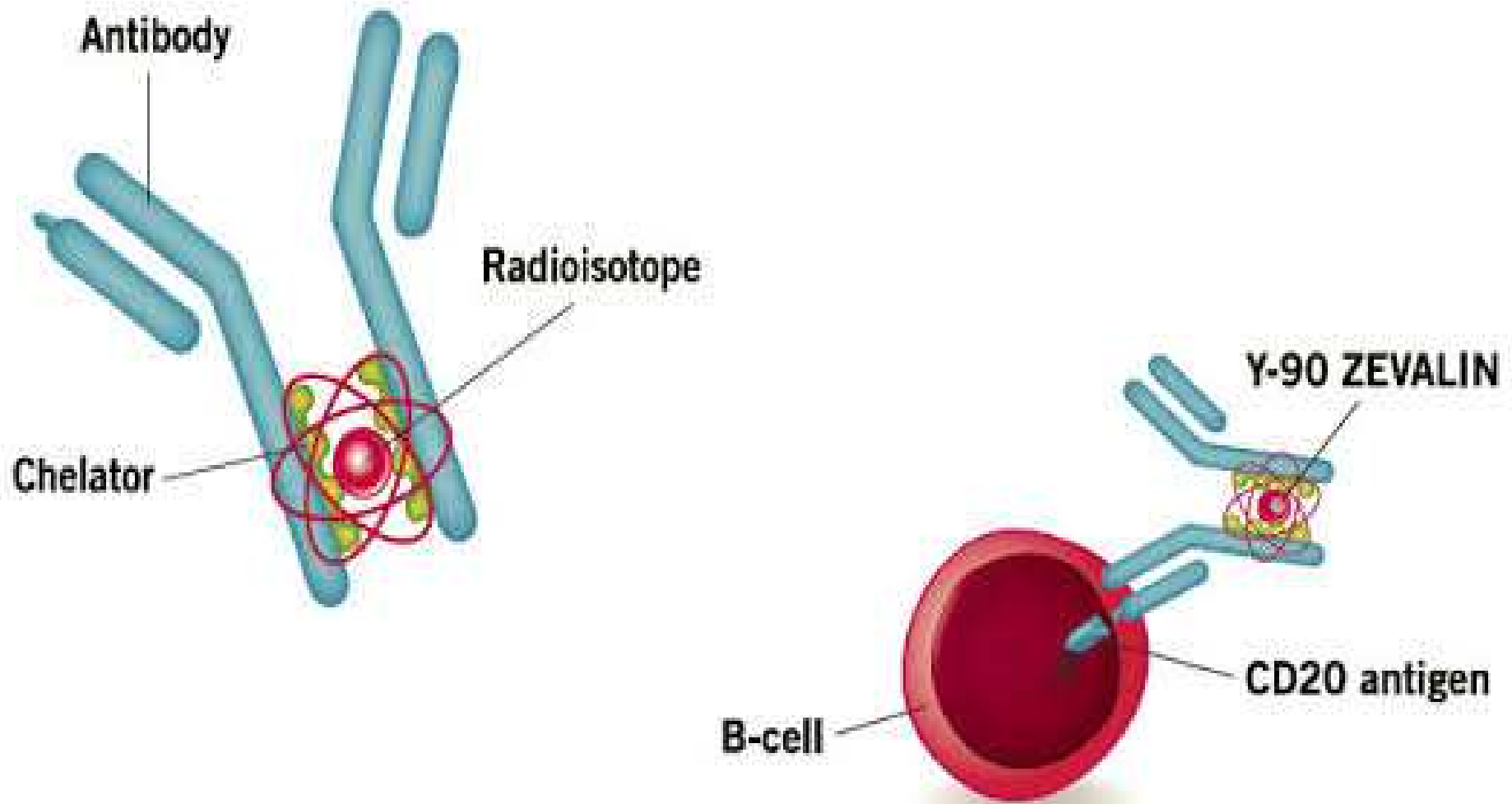
Folikuläres Lymphom - Therapie

Bendamustin	1962 hergestellt
Chlorambucil	Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
Cyclophosphamid	Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
Dexamethason	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Doxorubicin	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Fludarabin	Seit den 80er Jahren
Ibritumomab – Tiuxetan	Zulassung 2004
Interferon alfa 2a	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Interferon alfa 2b	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Mitoxantron	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Prednison	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Rituximab	Zulassung 1998
Vincristin	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Obinutuzumab	Zulassung 16.06.2016

Folikuläres Lymphom - Therapie

Bendamustin	1962 hergestellt
Chlorambucil	Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
Cyclophosphamid	Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
Dexamethason	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Doxorubicin	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Fludarabin	Seit den 80er Jahren
Ibritumomab – Tiuxetan	Zulassung 2004
Interferon alfa 2a	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Interferon alfa 2b	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Mitoxantron	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Prednison	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Rituximab	Zulassung 1998
Vincristin	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Obinutuzumab	Zulassung 16.06.2016

Ibritumomab (Zevalin[®])



Folikuläres Lymphom - Therapie

Bendamustin	1962 hergestellt
Chlorambucil	Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
Cyclophosphamid	Seit ca. 50 J. Bestandteil der Therapie
Dexamethason	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Doxorubicin	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Fludarabin	Seit den 80er Jahren
Ibritumomab – Tiuxetan	Zulassung 2004
Interferon alfa 2a	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Interferon alfa 2b	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Mitoxantron	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Prednison	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Rituximab	Zulassung 1998
Vincristin	Seit Jahrzehnten in Gebrauch
Obinutuzumab	Zulassung 16.06.2016

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

- Infusion, CD20-Antikörper
- Wirkung: Bindung an eine Struktur der Zelloberfläche (CD20)
Immunsystem kann Tumorzellen angreifen
- Nebenwirkungen: Infusionsreaktion
Blutbildveränderungen
Muskel/Knochenschmerzen
Fieber
- Zulassung: Chronisch lymphatische Leukämie
nicht vorbehandelt, für Fludarabin nicht geeignet
Follikuläres Lymphom vorbehandelt
in Kombination mit Bendamustin (16.06.16)

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

- Die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es führt unbehandelt rasch zum Tode . Charakteristisch sind rasch zunehmende Lk-Vergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).
- Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.
- Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP). Dieses Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig. Ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.
- Die Heilungsrate von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom liegt bei 60-70%.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

- Die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es führt unbehandelt rasch zum Tode . Charakteristisch sind rasch zunehmende Lk-Vergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).
- Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.
- Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP). Dieses Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig. Ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.
- Die Heilungsrate von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom liegt bei 60-70%.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

- Die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es führt unbehandelt rasch zum Tode . Charakteristisch sind rasch zunehmende Lk-Vergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).
- Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.
- Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP). Dieses Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig. Ungeklärte Fragen: der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.
- Die Heilungsrate von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom liegt bei 60-70%.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

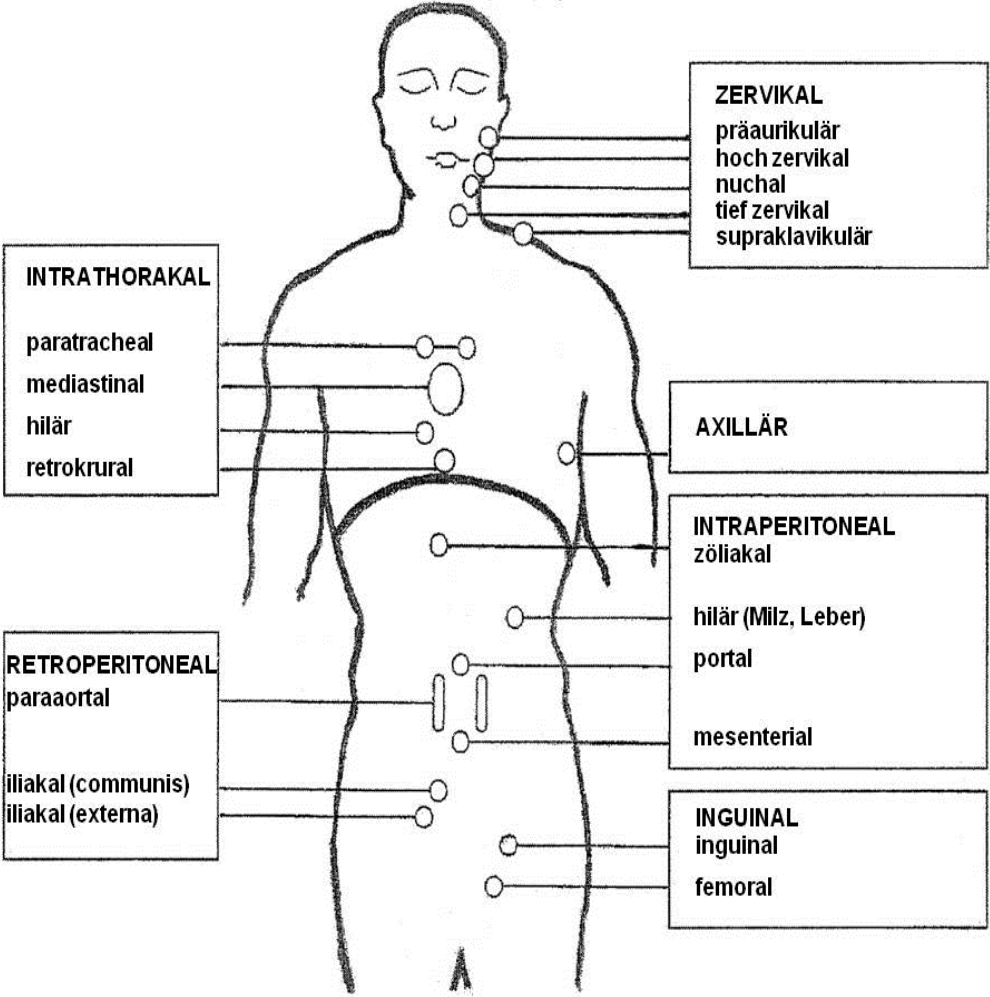
- Die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es führt unbehandelt rasch zum Tode . Charakteristisch sind rasch zunehmende Lk-Vergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).
- Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.
- Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP). Dieses Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig. Ungeklärte Fragen: der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.
- Die Heilungsrate von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom liegt bei 60-70%.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Verwendete Substanzen:

Rituximab	Zulassung 1998
Doxorubicin	Erste Studien in den 60er Jahren
Vincristin	Zulassung in USA 1963
Cyclophosphamid	Zulassung in USA 1959
Cortison	Markteinführung 1955
Etoposid	Zulassung in USA 1983

Risikoadaptierte Therapie(auswahl)



WEITERE: epitrochleär, popliteal

Gruppe 1

Junge Patienten (bis 60-70 J.) mit guter Prognose (prognostischer Index 0 oder 1)

Prognostischer Index

- Alter >60 Jahre
- Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2)
- erhöhte LDH-Konzentration im Serum

Gruppe 1

Junge Patienten (bis 60-70 J.) mit guter Prognose (prognostischer Index 0 oder 1)

Altersangepasster prognostischer Index

- Alter >60 Jahre
- Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2)
- erhöhte LDH-Konzentration im Serum

Karnofsky-Index

100 %	ECOG = 0 Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90 %	ECOG = 0 Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80 %	ECOG = 1 Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70 %	ECOG = 1 Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	ECOG = 2 Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50 %	ECOG = 2 Hilfe und med. Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40 %	ECOG = 3 Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30 %	ECOG = 3 Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20 %	ECOG = 4 Schwer krank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10 %	ECOG = 4 Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall

ECOG = eastern cooperative oncology group

Gruppe 1

Junge Patienten (bis 60-70 J.) mit guter Prognose (prognostischer Index 0 oder 1)

Altersangepasster prognostischer Index

- Alter >60 Jahre
- Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2)
- erhöhte LDH-Konzentration im Serum

niedriges Risiko (0):	3-Jahres-Überlebensrate 91 %
niedrig-intermediäres Risiko (1 Punkt):	3-Jahres-Überlebensrate 81 %
hoch-intermediäres Risiko (2 Punkte):	3-Jahres-Überlebensrate 65 %
hohes Risiko (3 Punkte):	3-Jahres-Überlebensrate 59 %

Gruppe 1

Junge Patienten (bis 60-70 J.) mit guter Prognose (prognostischer Index 0 oder 1)

Altersangepasster prognostischer Index

- Alter >60 Jahre
- Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2)
- erhöhte LDH-Konzentration im Serum

niedriges Risiko (0):	5-Jahres-Überlebensrate 73 %
niedrig-intermediäres Risiko (1 Punkt):	5-Jahres-Überlebensrate 51 %
hoch-intermediäres Risiko (2 Punkte):	5-Jahres-Überlebensrate 43 %
hohes Risiko (3 Punkte):	5-Jahres-Überlebensrate 26 %

Standardtherapie: 6x R-CHOP alle 14 Tage + noch 2 Gaben Rituximab
oder 8x R-CHOP alle 21 Tage

Gruppe 2

Junge Patienten (bis 60 J.) mit guter Prognose (prognostischer Index 0 oder 1) und einem sehr großen Lymphom (=bulk), dh. > 7,5cm

Altersangepasster prognostischer Index

- Alter >60 Jahre
- Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2)
- erhöhte LDH-Konzentration im Serum

niedriges Risiko (0):	5-Jahres-Überlebensrate 73 %
niedrig-intermediäres Risiko (1 Punkt):	5-Jahres-Überlebensrate 51 %
hoch-intermediäres Risiko (2 Punkte):	5-Jahres-Überlebensrate 43 %
hohes Risiko (3 Punkte):	5-Jahres-Überlebensrate 26 %

Standardtherapie: 6x R-CHOP alle 14 Tage + noch 2x Rituximab + Bestrahlung
oder 8x R-CHOP alle 21 Tage + Bestrahlung

Gruppe 3

Junge Patienten (bis 60-70 J.) mit eingeschränkter Prognose (prognostischer Index 2 oder 3)

Altersangepasster prognostischer Index

- Alter >60 Jahre
- Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2)
- erhöhte LDH-Konzentration im Serum

niedriges Risiko (0):	5-Jahres-Überlebensrate 73 %
niedrig-intermediäres Risiko (1 Punkt):	5-Jahres-Überlebensrate 51 %
hoch-intermediäres Risiko (2 Punkte):	5-Jahres-Überlebensrate 43 %
hohes Risiko (3 Punkte):	5-Jahres-Überlebensrate 26 %

Gruppe 3

Junge Patienten (bis 60-70 J.) mit eingeschränkter Prognose (prognostischer Index 2 oder 3)

Altersangepasster prognostischer Index

- Alter >60 Jahre
- Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2)
- erhöhte LDH-Konzentration im Serum

Gruppe 3

Junge Patienten (bis 60-70 J.) mit eingeschränkter Prognose (prognostischer Index 2 oder 3)

Altersangepasster prognostischer Index

- Alter >60 Jahre
- Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2)
- erhöhte LDH-Konzentration im Serum

Therapie: 8x R-CHOEP alle 14 Tage
z.Zt. die besten Ergebnisse

Gruppe 3

Junge Patienten (bis 60-70 J.) mit eingeschränkter Prognose (prognostischer Index 2 oder 3)

Altersangepasster prognostischer Index

- Alter >60 Jahre
- Krankheitsausbreitung Stadium III oder IV
- mehr als ein extranodaler Herd
- schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 60 % bzw. ECOG-Score ≥ 2)
- erhöhte LDH-Konzentration im Serum

Therapie: 8x R-CHOEP alle 14 Tage
z.Zt. die besten Ergebnisse

Offene Fragen: Sind 8 Zyklen zuviel?
Ist Etoposid notwendig?

Gruppe 4

Ältere Patienten (61-80 J., Definition in Studien)

Standardtherapie: 6x R-CHOP alle 14 Tage + noch 2 Gaben Rituximab
oder 8x R-CHOP alle 21 Tage

Gruppe 4

Ältere Patienten (61-80 J., Definition in Studien)

Standardtherapie: 6x R-CHOP alle 14 Tage + noch 2 Gaben Rituximab
oder 8x R-CHOP alle 21 Tage

Sind Verbesserungen möglich?

Die DSHNHL hat mehrere pharmakokinetischen Studien zu Rituximab durchgeführt:

⇒ Männer und jüngere Frauen haben im Vergleich zu älteren Frauen (>60 Jahre) ein ungünstiges Pharmakokinetik-Profil für Rituximab

⇒ Männer und jüngere Frauen haben bei der 2-wöchigen Gabe von 375 mg/m^2 niedrigere Rituximab-Serumspiegel und kürzere Expositionszeiten

Sind Verbesserungen möglich?

Die DSHNHL hat mehrere pharmakokinetischen Studien zu Rituximab durchgeführt:

⇒ Männer und jüngere Frauen haben im Vergleich zu älteren Frauen (>60 Jahre) ein ungünstiges Pharmakokinetik-Profil für Rituximab

⇒ Männer und jüngere Frauen haben bei der 2-wöchigen Gabe von 375 mg/m² niedrigere Rituximab-Serumspiegel und kürzere Expositionszeiten

Sind Verbesserungen möglich?

Die DSHNHL hat mehrere pharmakokinetischen Studien zu Rituximab durchgeführt:

⇒ Männer und jüngere Frauen haben im Vergleich zu älteren Frauen (>60 Jahre) ein ungünstiges Pharmakokinetik-Profil für Rituximab

⇒ Männer und jüngere Frauen haben bei der 2-wöchigen Gabe von 375 mg/m² niedrigere Rituximab-Serumspiegel und kürzere Expositionszeiten

Sind Verbesserungen möglich?

Die DSHNHL hat mehrere pharmakokinetischen Studien zu Rituximab durchgeführt:

⇒ Männer und jüngere Frauen haben im Vergleich zu älteren Frauen (>60 Jahre) ein ungünstiges Pharmakokinetik-Profil für Rituximab

⇒ Männer und jüngere Frauen haben bei der 2-wöchigen Gabe von 375 mg/m² niedrigere Rituximab-Serumspiegel und kürzere Expositionszeiten

Umsetzung in die Praxis

- 1) Erhöhung der Rituximab-Dosis auf 500mg/m²
⇒ höhere Therapiekosten

- 2) Andere zeitliche Verteilung

Chemo	C	C	C	C	C	C		
Rituximab	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Tag	1	15	29	43	57	71	85	99

Chemo			C	C	C	C	C	C			
Rituximab	↑	↑	↑	↑		↑			↑	↑	↑
Tag	-4	-1	15	29	43	57	71	85	99	155	239

Umsetzung in die Praxis

- 1) Erhöhung der Rituximab-Dosis auf 500mg/m²
⇒ höhere Therapiekosten

2) Andere zeitliche Verteilung

Chemo	C	C	C	C	C	C		
Rituximab	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Tag	1	15	29	43	57	71	85	99

Chemo			C	C	C	C	C	C			
Rituximab	↑	↑	↑	↑		↑			↑	↑	↑
Tag	-4	-1	15	29	43	57	71	85	99	155	239

Umsetzung in die Praxis

- 1) Erhöhung der Rituximab-Dosis auf 500mg/m²
⇒ höhere Therapiekosten

2) Andere zeitliche Verteilung

Chemo	C	C	C	C	C	C		
Rituximab	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Tag	1	15	29	43	57	71	85	99

Chemo			C	C	C	C	C	C			
Rituximab	↑	↑	↑	↑		↑			↑	↑	↑
Tag	-4	-1	15	29	43	57	71	85	99	155	239

Weitere Verbesserungen?

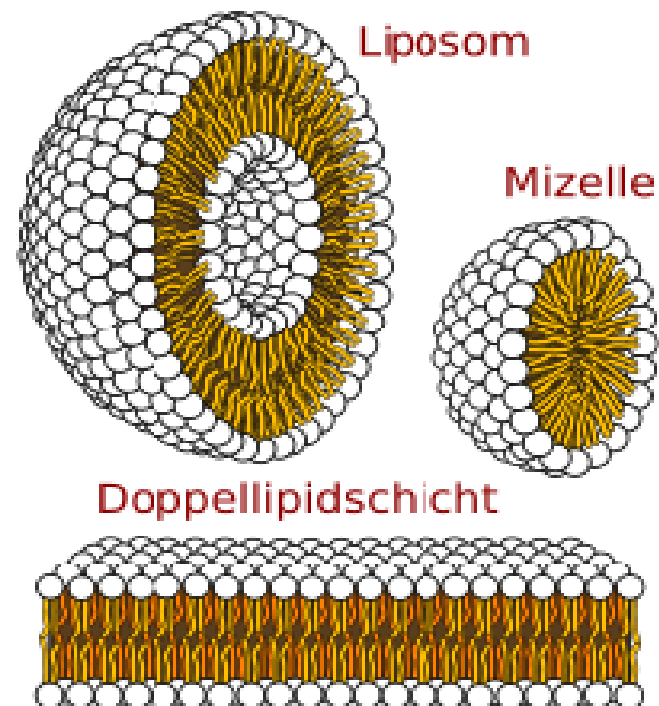
1) Modifikation von etablierten Medikamenten

⇒ Ersatz von Vincristin durch liposomales Vincristin

Weitere Verbesserungen?

1) Modifikation von etablierten Medikamenten

⇒ Ersatz von Vincristin durch liposomales Vincristin



Was erreicht man?

Durch die liposomale Ummantelung von Arzneistoffen ist es möglich:

- empfindliche Arzneistoffe vor dem Stoffwechsel zu schützen
- die Plasmahalbwertszeit kann erhöht werden
- zielgerichteter und selektiver Transport

⇒ Nebenwirkungen werden verringert
niedrigere Dosen können verabreicht werden für die gleiche Wirkung
höhere Dosen können gegeben werden für höhere Wirkung

Was erreicht man?

Durch die liposomale Ummantelung von Arzneistoffen ist es möglich:

- empfindliche Arzneistoffe vor dem Stoffwechsel zu schützen
- die Plasmahalbwertszeit kann erhöht werden
- zielgerichteter und selektiver Transport

⇒ Nebenwirkungen werden verringert
niedrigere Dosen können verabreicht werden für die gleiche Wirkung
höhere Dosen können gegeben werden für höhere Wirkung

Was erreicht man?

Durch die liposomale Ummantelung von Arzneistoffen ist es möglich:

- empfindliche Arzneistoffe vor dem Stoffwechsel zu schützen
- die Plasmahalbwertszeit kann erhöht werden
- zielgerichteter und selektiver Transport

⇒ Nebenwirkungen werden verringert
niedrigere Dosen können verabreicht werden für die gleiche Wirkung
höhere Dosen können gegeben werden für höhere Wirkung

Was erreicht man?

Durch die liposomale Ummantelung von Arzneistoffen ist es möglich:

- empfindliche Arzneistoffe vor dem Stoffwechsel zu schützen
- die Plasmahalbwertszeit kann erhöht werden
- zielgerichteter und selektiver Transport

⇒ Nebenwirkungen werden verringert
niedrigere Dosen können verabreicht werden für die gleiche Wirkung
höhere Dosen können gegeben werden für höhere Wirkung

Was erreicht man?

Durch die liposomale Ummantelung von Arzneistoffen ist es möglich:

- empfindliche Arzneistoffe vor dem Stoffwechsel zu schützen
- die Plasmahalbwertszeit kann erhöht werden
- zielgerichteter und selektiver Transport

⇒ Nebenwirkungen werden verringert
niedrigere Dosen können verabreicht werden für die gleiche Wirkung
höhere Dosen können gegeben werden für höhere Wirkung

Was erreicht man?

Durch die liposomale Ummantelung von Arzneistoffen ist es möglich:

- empfindliche Arzneistoffe vor dem Stoffwechsel zu schützen
- die Plasmahalbwertszeit kann erhöht werden
- zielgerichteter und selektiver Transport

⇒ Nebenwirkungen werden verringert
niedrigere Dosen können verabreicht werden für die gleiche Wirkung
höhere Dosen können gegeben werden für höhere Wirkung

Weitere Verbesserungen?

Optimal-Studie

Ab dem 2. Amendment („DR.CHOP“) erhalten alle Patienten eine Vitamin-D-Substitution (Zielspiegel: 65 ng/ml), um die Wirksamkeit von Rituximab zu erhöhen. Die Therapieergebnisse der Patienten mit Vitamin-D-Substitution werden mit denen der ersten 250 Patienten verglichen, die keine Vitamin-D-Substitution erhalten haben.