

Lymphome

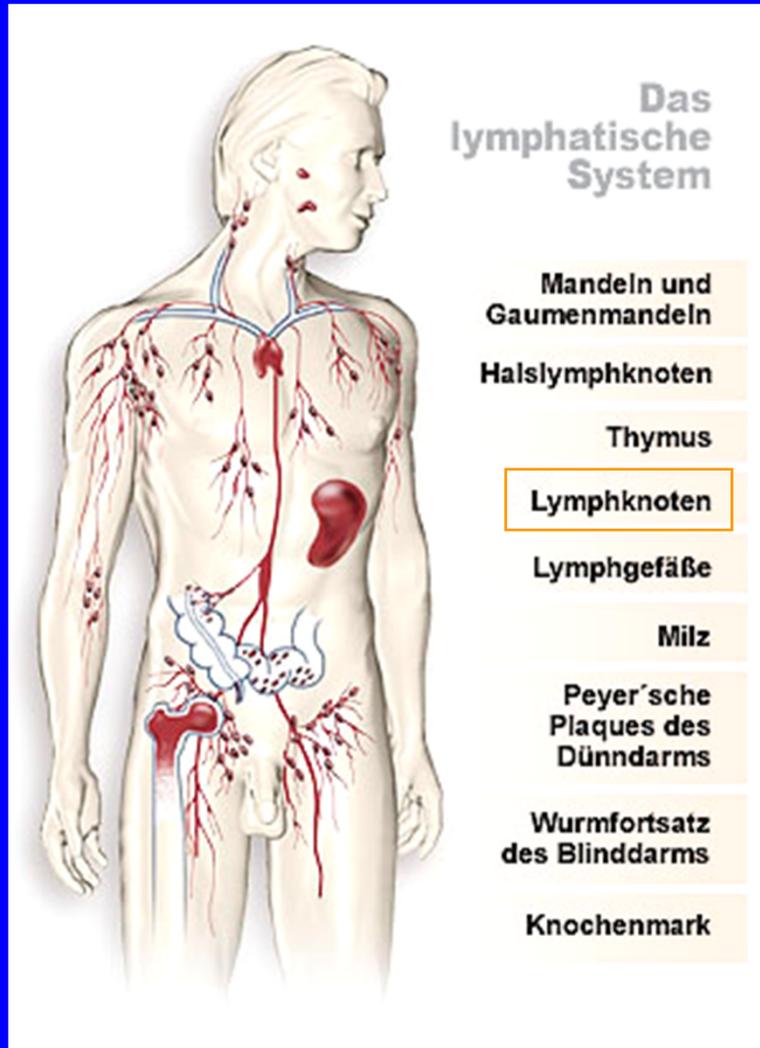
Einteilung, Behandlung, Probleme

Dr. C.-C. Steffens
Stade

Grundbegriffe

- **Was ist ein malignes Lymphom?**
 - eine bösartigen Erkrankung des lymphatischen Systems, bei der es zu einer raschen und unkontrollierten Vermehrung von Lymph-Zellen kommt. Es gibt mind. 30 Unterarten.
- **Was ist das lymphatische System?**
 - es dient normalerweise der Abwehr von Krankheitserregern und findet sich in Lymphknoten, aber auch in der Milz, in den Mandeln, im Knochenmark und in vielen anderen Organen.
- **Was ist eine Leukämie?**
 - eine bösartige Erkrankung des Blutsystems (Leukämie = weißes Blut): es entarten die blutbildenden Zellen des Knochenmarks

Grundlage: das Lymphsystem



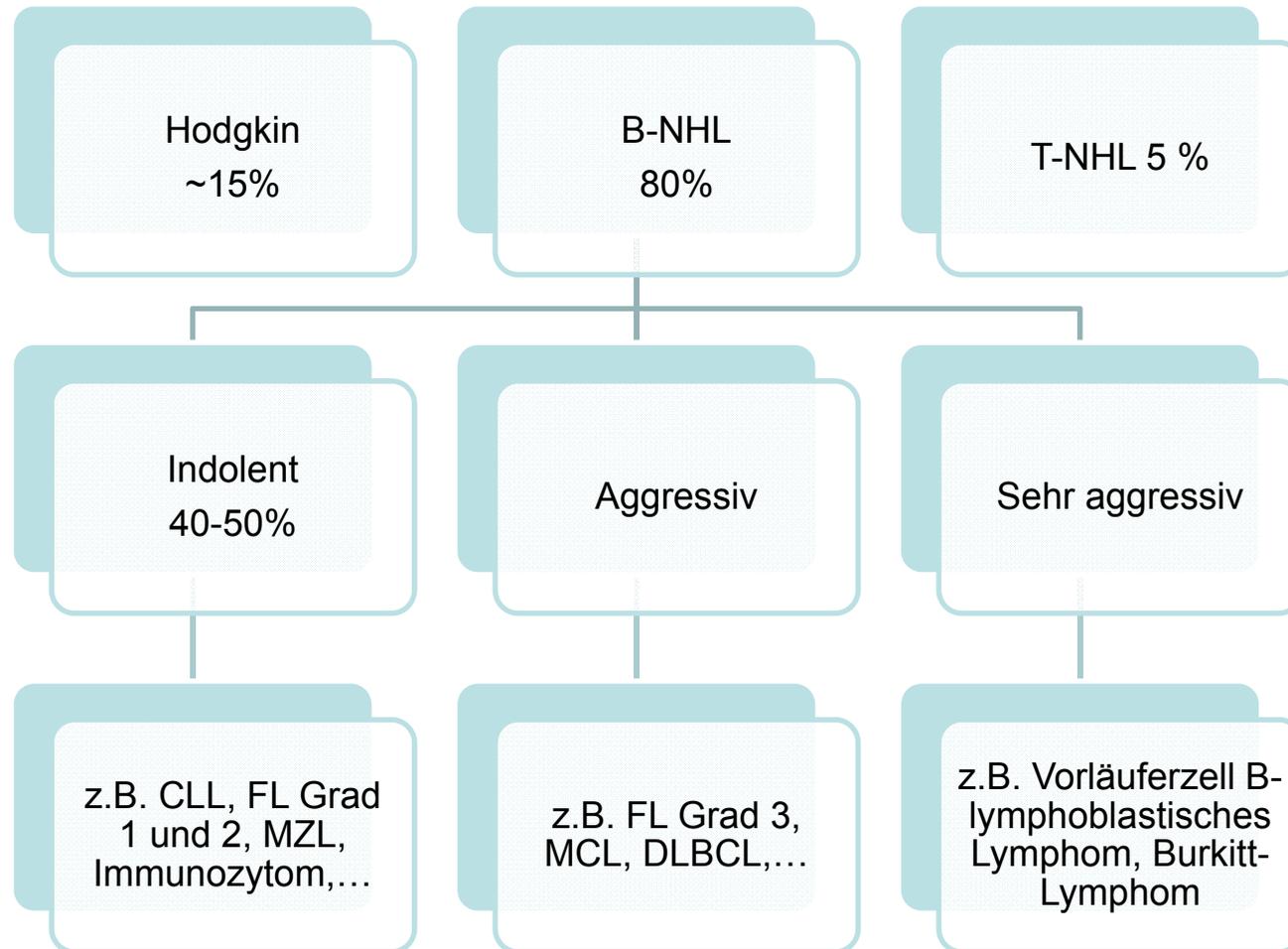
- Das lymphatische System besteht aus einem Netz von **Gefäßen** und **Organen**, die eine Flüssigkeit, die so genannte **Lympe**, durch den ganzen Körper transportieren und in das Blut ableiten.
- Die Lymphflüssigkeit enthält weisse Blutkörperchen (**Lymphozyten**): Die helfen dem Körper Krankheiten zu bekämpfen.
- Die Hauptakteure der Immunantwort sind:
 - T-Lymphozyt**: Abwehr und Steuerung
 - B-Lymphozyt**: Antikörper
- Knochenmark: Dort entstehen die weissen Blutkörperchen

Epidemiologie

- Ein NHL kann Menschen jeden Alters treffen, kommt jedoch häufiger bei **älteren** Menschen vor.
- Männer **und** Frauen erkranken an NHL, jedoch Männer häufiger als Frauen.
- Die Zahl der Neuerkrankungen steigt jedes Jahr, der Grund dafür ist nicht bekannt.
- Normalerweise kann die Krankheitsursache nicht bestimmt werden, das Risiko zu erkranken ist erhöht:
 - nach einer Organtransplantation
 - nach bestimmten Infektionen, darunter HIV und Epstein-Barr-Virus.

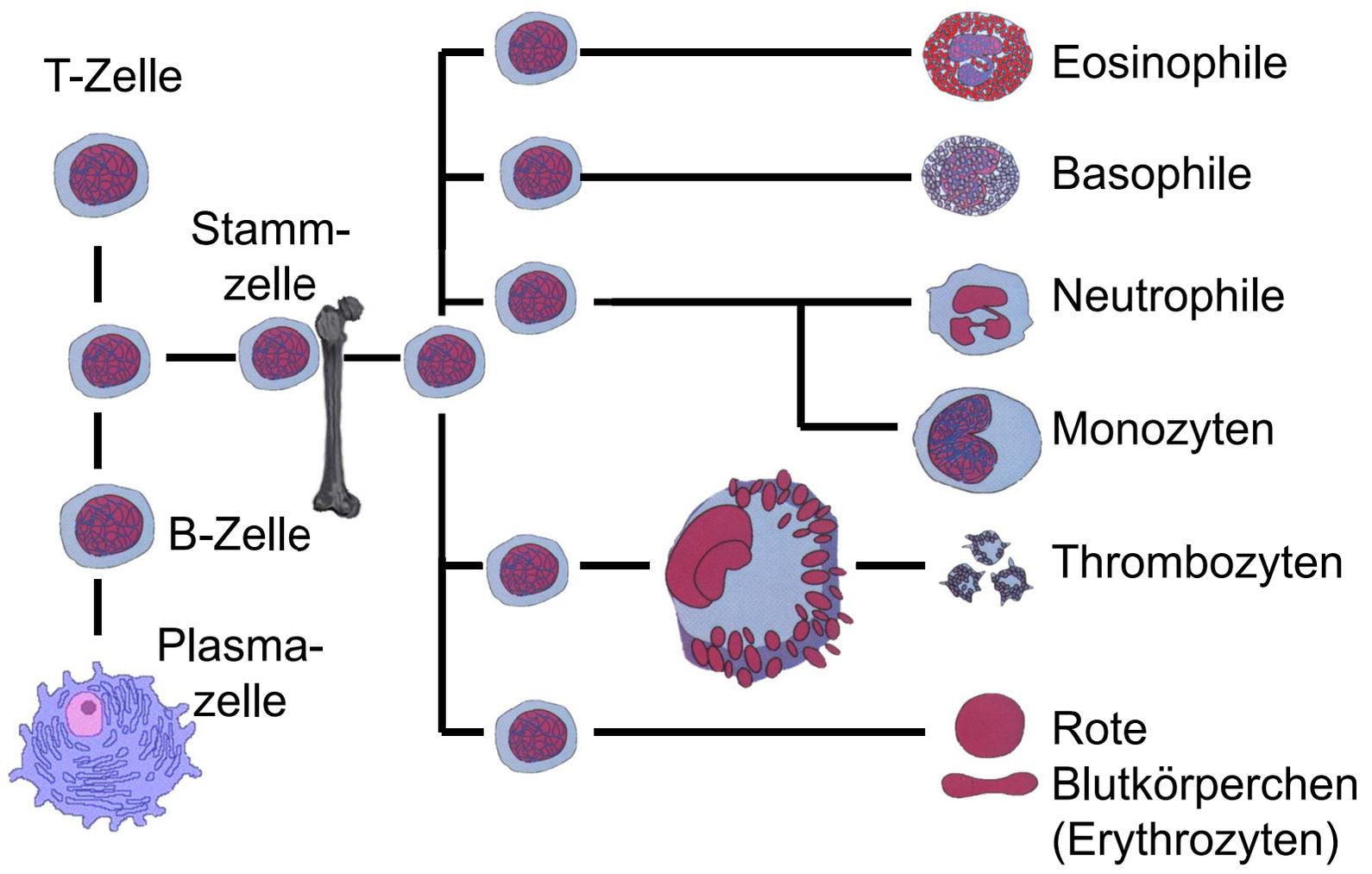
Formen des Malignen Lymphoms

Inzidenz: 20-25 /100.000

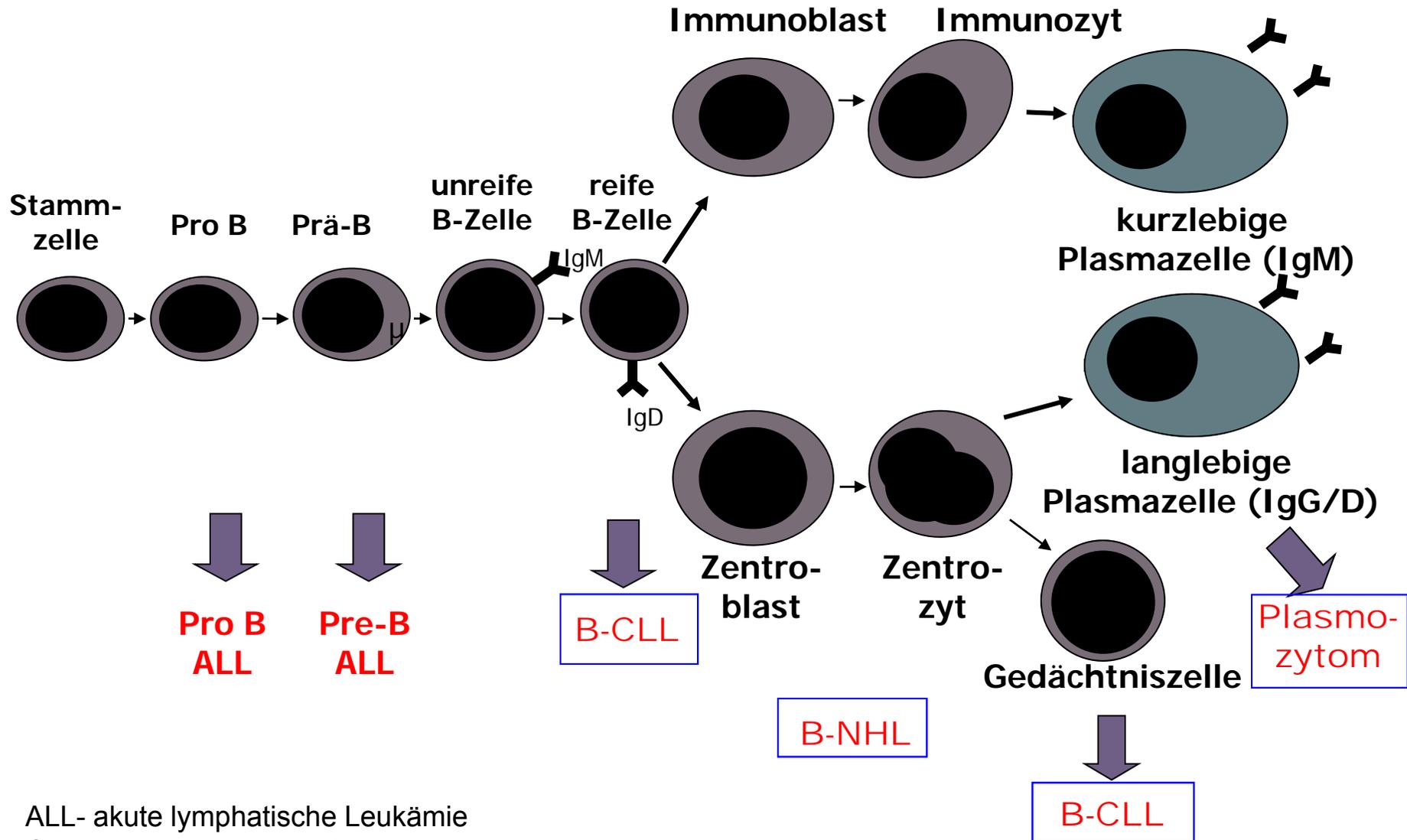


FL – follikuläres Lymphom, MZL – Marginalzonenlymphom, MCL - Mantelzelllymphom, DLBCL - diffus-großzelliges B-Zelllymphom

Unsere Blutzellen

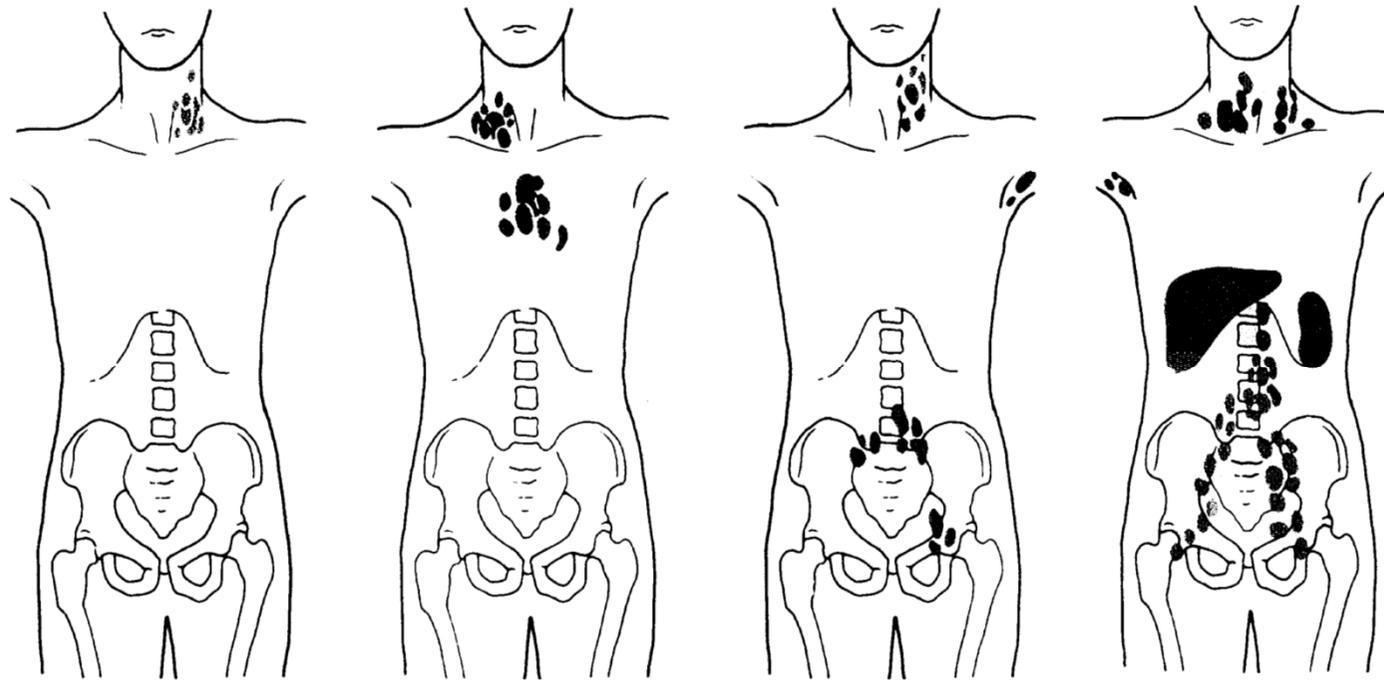


B-Zell-Differenzierung



ALL- akute lymphatische Leukämie
 CLL- chronische lymphatische Leukämie
 NHL- Non-Hodgkin-Lymphom

Stadieneinteilung nach Ann Arbor



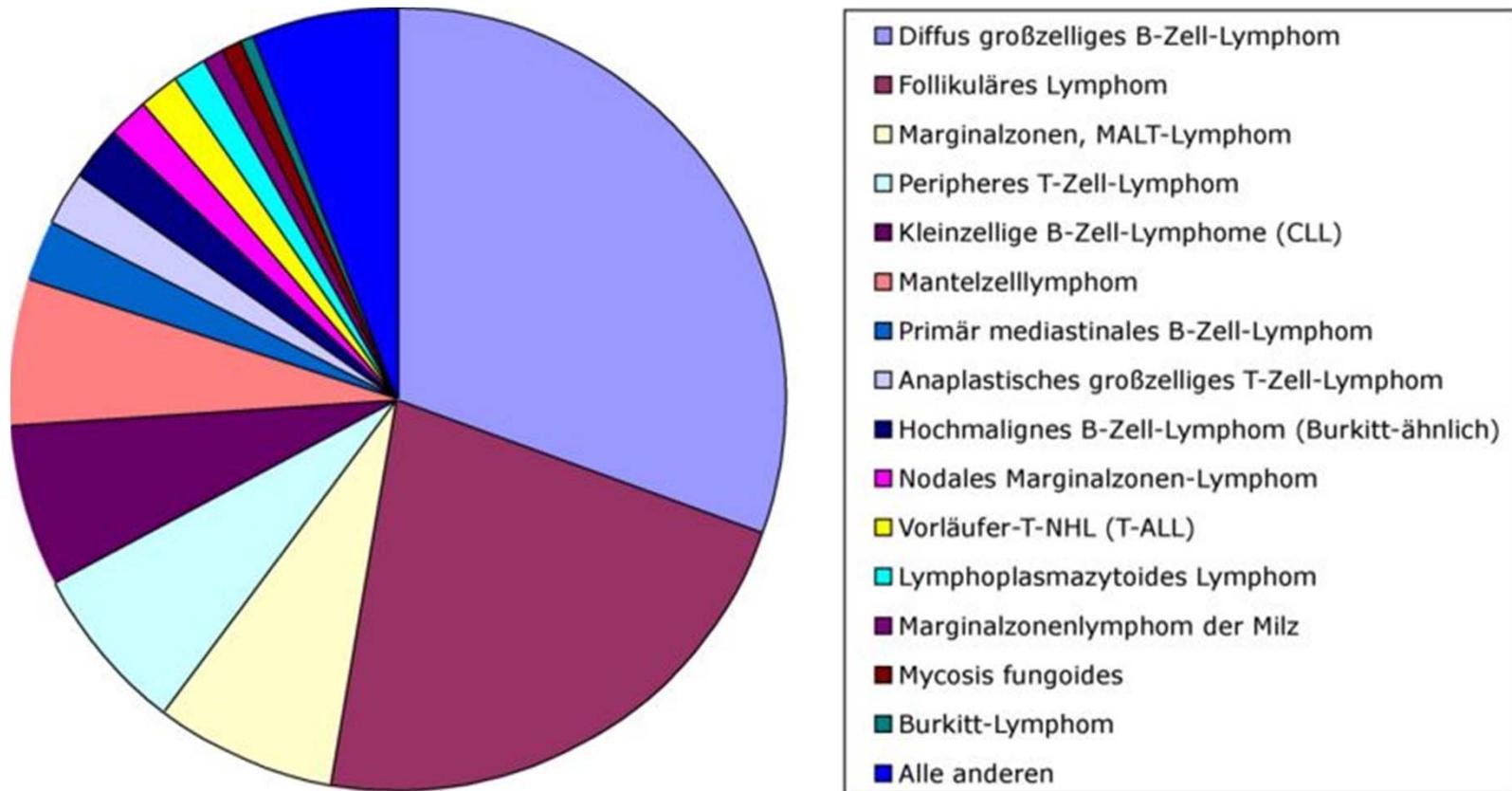
Stadium I

Stadium II

Stadium III

Stadium IV

NHL - Entitäten und Häufigkeit

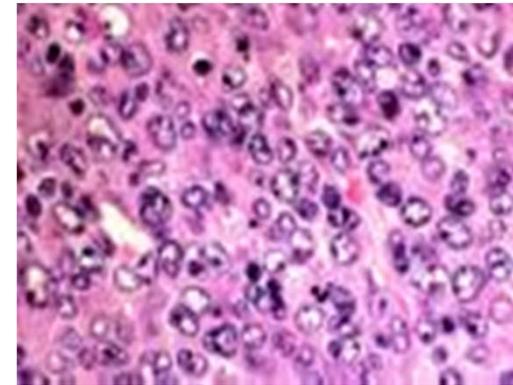


*Häufigkeit der Non-Hodgkin-Lymphome nach Ergebnissen der "International Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Group"
<http://www.bloodjournal.org/cgi/content/full/89/11/3909>

Blood, Vol. 89 No. 11 (June 1), 1997: pp. 3909-3918

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL): Charakteristik

- Aggressives, schnell wachsendes High-grade-NHL
- DLBCL ist die meistverbreitete Form der aggressiven NHL, welches 30–40% aller Lymphome ausmacht



**Weitere aggressive Lymphomarten:
Mantelzelllymphom, mediastinales großzelliges B-Zell-
Lymphom, peripheres T-Zell-Lymphom, Burkitt-
Lymphom, lymphoblastisches Lymphom,
anaplastisches großzelliges Lymphom**

Verlauf und Prognose der aggressiven NHL

- Schneller Fortschritt der Krankheit
- Lebenserwartung ohne Behandlung: ca. 1 Jahr
- Zerstörung von Organen durch große Tumormasse (kann mehrere Kilogramm betragen!)
- Ein aggressives NHL muss in der Regel sofort behandelt werden!
- Häufig haben die Patienten bei der Diagnose Symptome (im Gegensatz zu Patienten mit indolenten NHL).
- Spricht meist gut auf die Therapie an – Heilung möglich.

Verlauf und Prognose der aggressiven NHL

- Schneller Fortschritt der Krankheit
- Lebenserwartung ohne Behandlung: ca. 1 Jahr
- Zerstörung von Organen durch große Tumormasse (kann mehrere Kilogramm betragen!)
- Ein aggressives NHL muss in der Regel sofort behandelt werden!
- Häufig haben die Patienten bei der Diagnose Symptome (im Gegensatz zu Patienten mit indolenten NHL).
- Spricht meist gut auf die Therapie an – **Heilung** möglich.

Risikoeinteilung der aggressiven NHL (IPI)

- International Prognostic Index = IPI
- Risikofaktoren: Alter > 60 Jahre, Serum-LDH erhöht, ECOG Performance Status (Allgemeinzustand) > 2, Stadium III oder IV, >1 Extranodalbefall
- Für jedes Charakteristikum wird 1 Punkt vergeben:

<u>Punkte</u>	<u>Risikogruppe</u>	<u>5-Jahresüberleben</u>
0-1	niedrig	73%
2	niedrig-intermediär	51%
3	hoch-intermediär	43%
4-5	hoch	26%

Therapie der aggressiven B-NHL

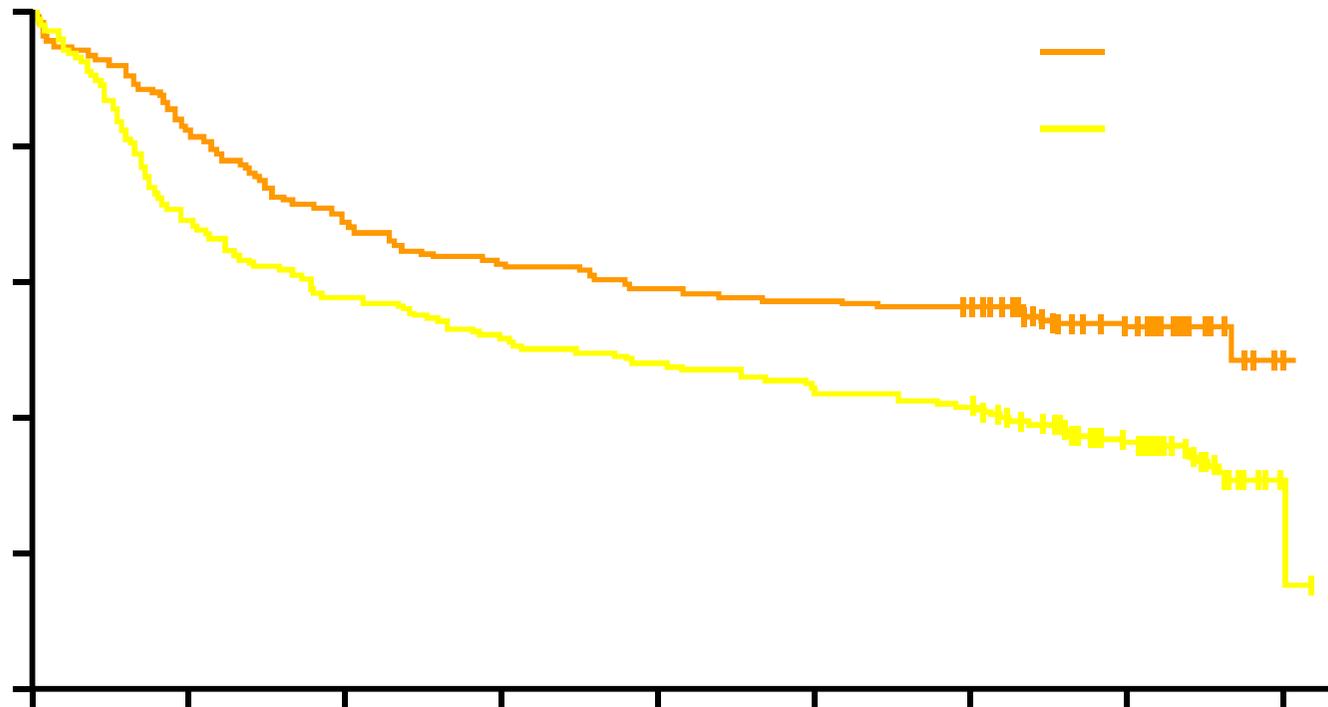
- Aggressive Lymphome werden immer mit Chemotherapien behandelt.
- Die jeweilige Therapiestrategie richtet sich nach Alter und Risikoindex („IPI“).
- Bei großen Tumormassen (“bulk”) kommt meistens eine Bestrahlung dazu.
- R-CHOP 14/21 ist die „üblichste“ Chemotherapie-Kombination
- Im Rezidiv: - konventionelle Therapie
 - Hochdosistherapien mit autologer Transplantation
 - allogene Transplantation zum Einsatz.

Heilung: Das Behandlungsziel beim diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)

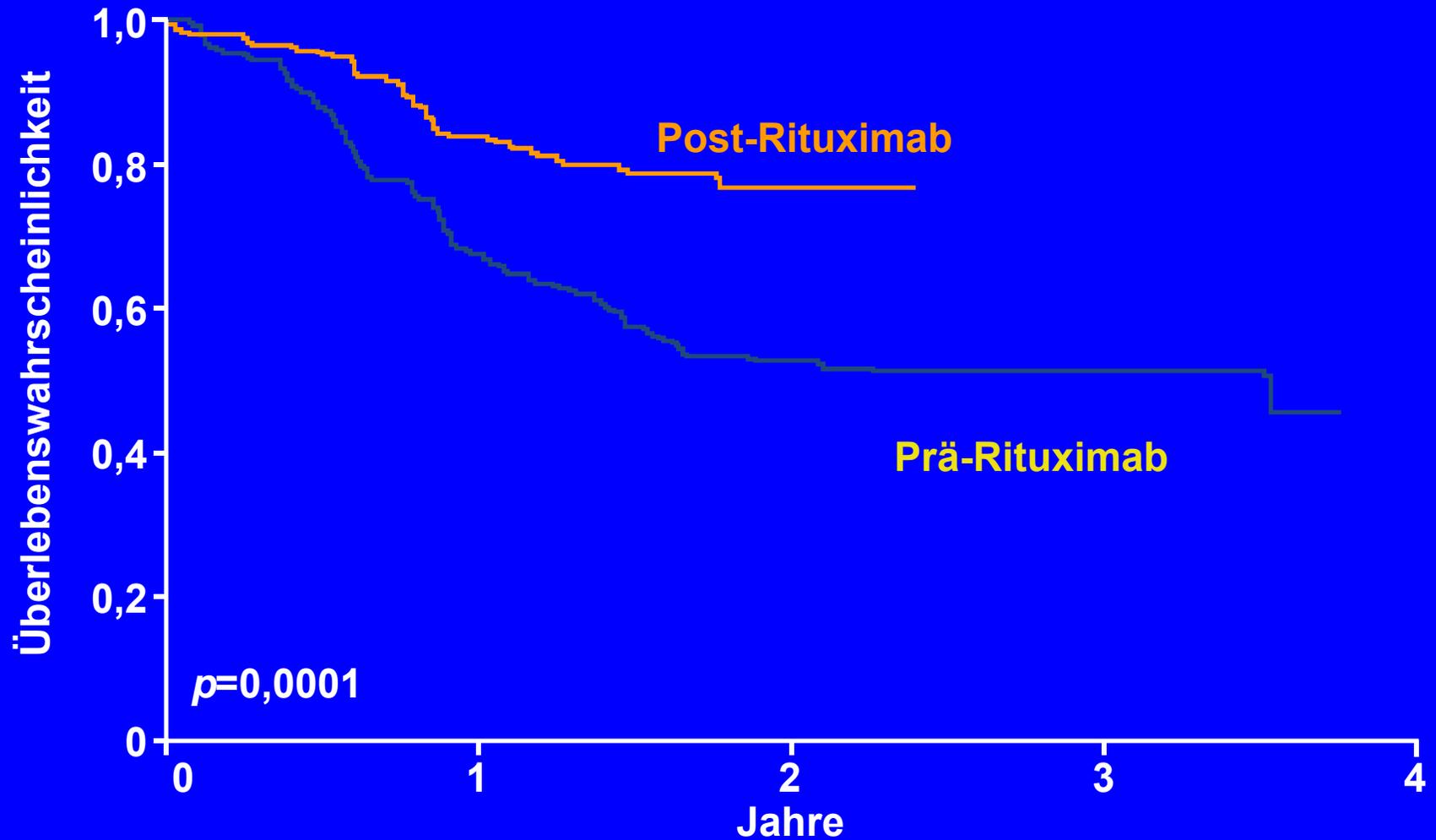
- Anders als beim indolenten NHL, kann das DLBCL innerhalb kurzer Zeit zum Tod führen, deshalb ist eine sofortige Behandlung nötig
- Bei mehr als 50% der Patienten ist eine Heilung mit der Erstlinientherapie möglich
- Zweitlinien- oder Salvagechemotherapien erreichen eine Heilung bei nur 5% der Patienten

Deswegen ist wesentlich, die beste Behandlung als Erstlinientherapie zur Maximierung der Heilungschancen beim DLBCL einzusetzen

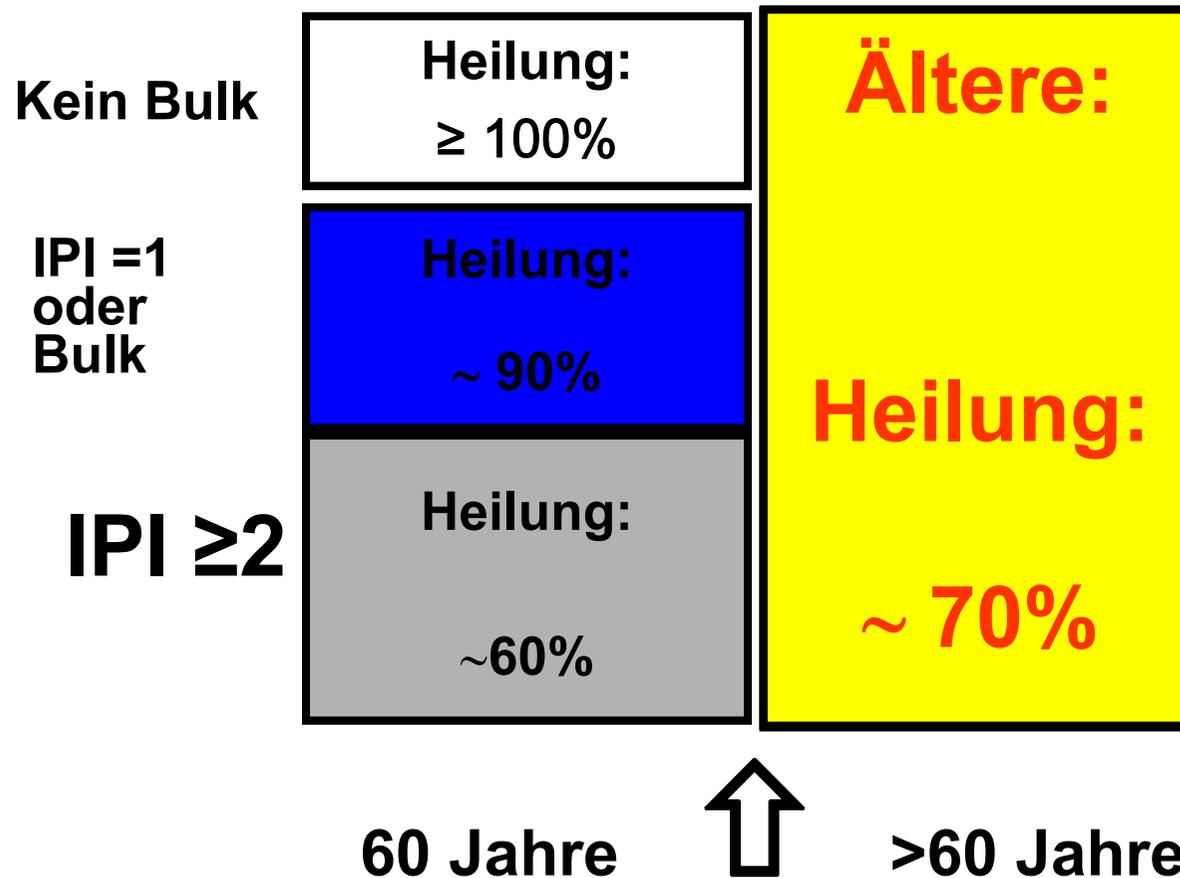
Die Zugabe von Rituximab zu CHOP bewirkt einen langfristigen Vorteile beim Gesamtüberleben (OS) (GELA-LNH 98.5)



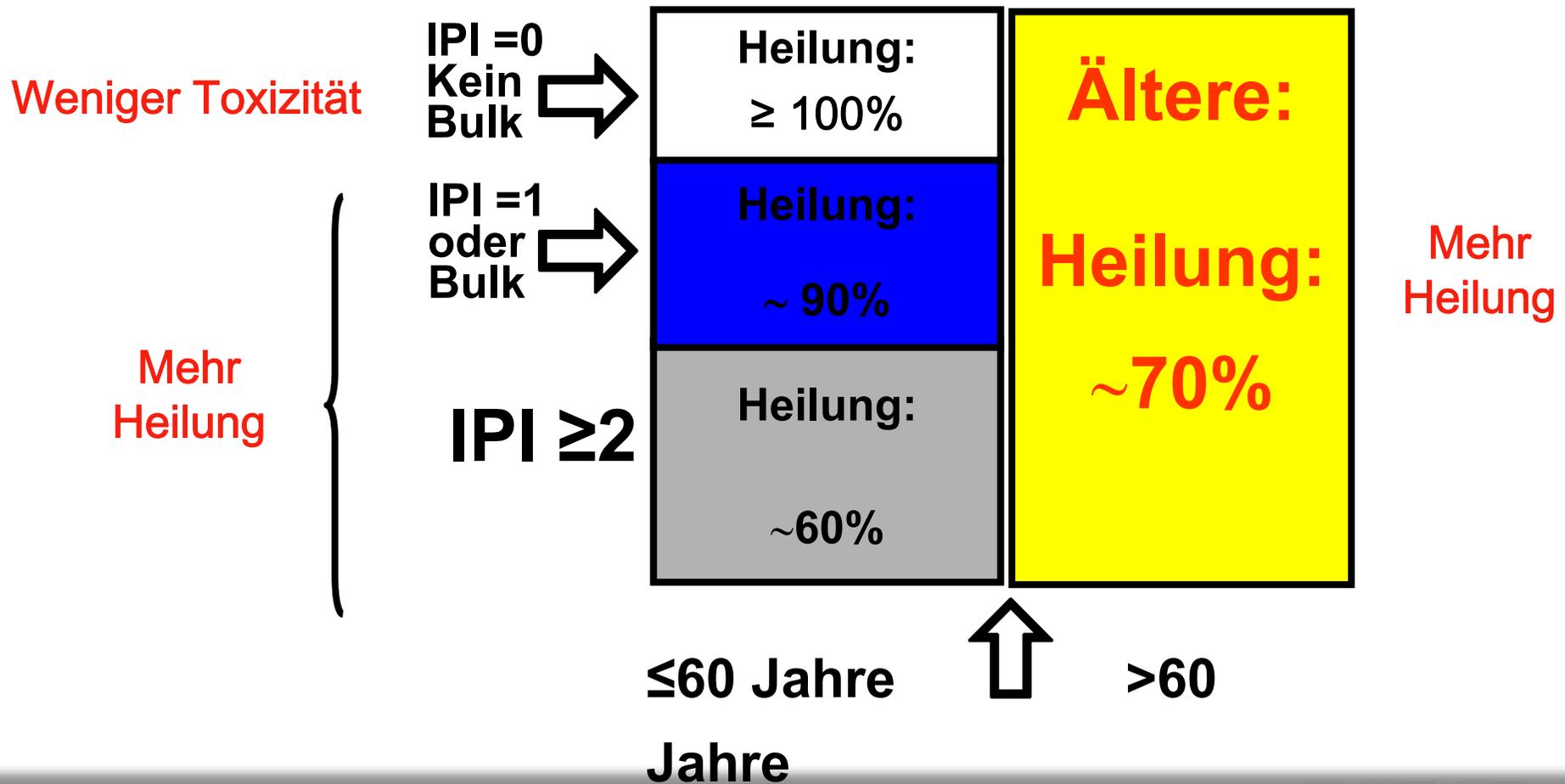
R-CHOP als Erstlinientherapie führt zum signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit DLBCL



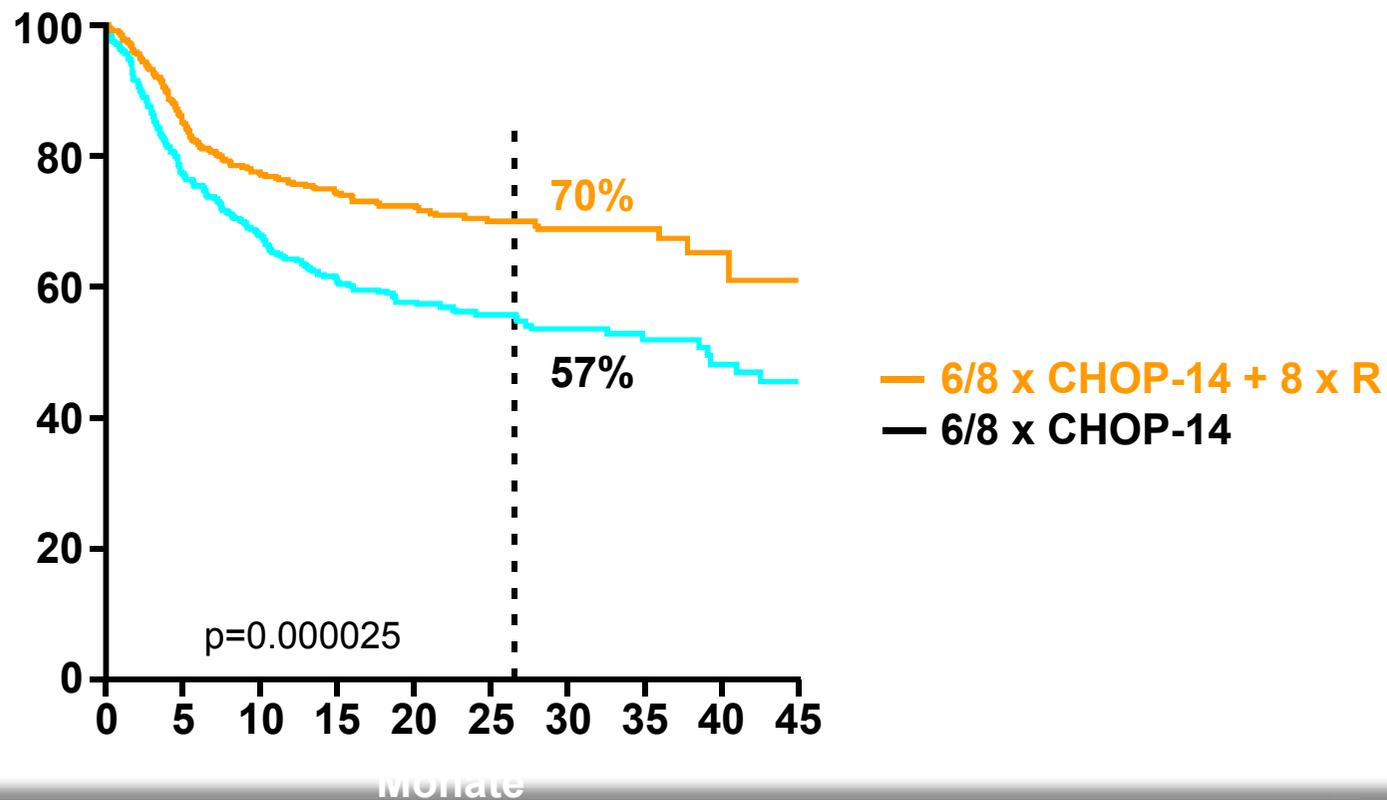
Therapieergebnisse bei den verschiedenen Therapiegruppen



Was soll besser werden in den einzelnen Gruppen?

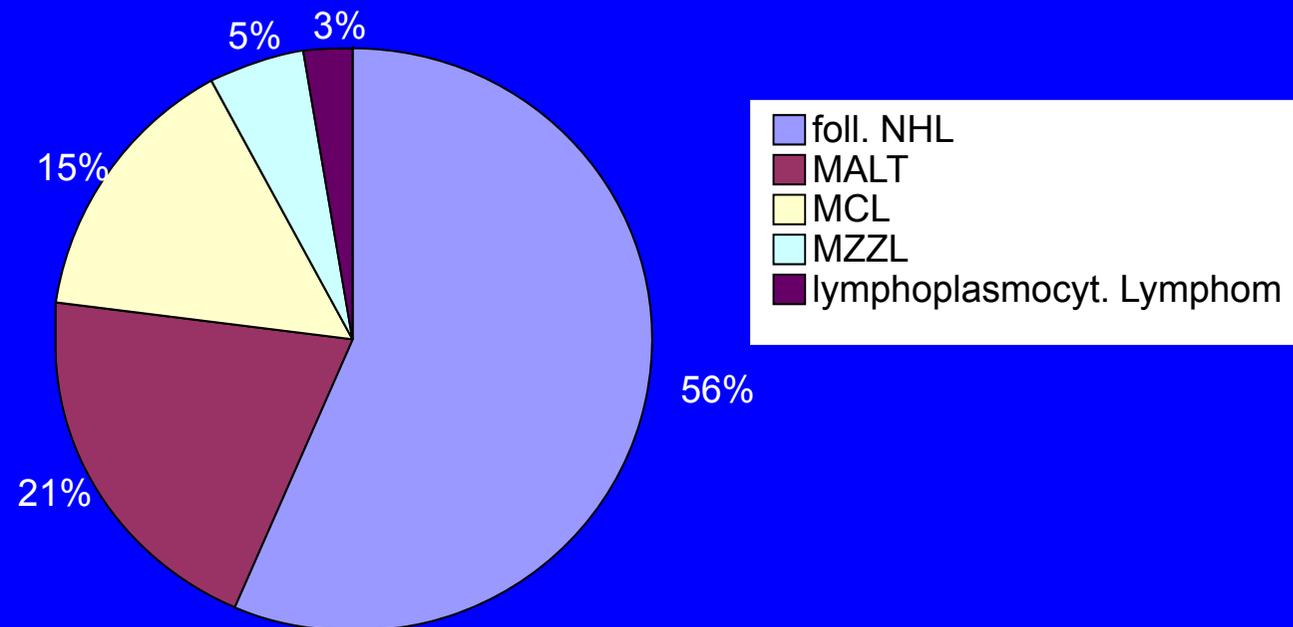


Welche Therapie ist für welche Gruppe heute Standard?



Was sind indolente Lymphome?

- Die folliculären Lymphome ordnet man den niedrig-malignen Lymphomen bzw. den indolenten Lymphomen zu.
- Dazu zählen z.B. auch die MALT-Lymphome
- Der Subtyp der folliculären NHL ist die größte Entität dieser Klassifikationen.



Folikuläres Lymphom (FL): Eine chronisch-rezidivierende Erkrankung

- Ungefähr 22 % aller NHL-Erkrankungen sind FL¹
- Üblicherweise wird das FL bei Patienten über 50 Jahre diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen die meisten Patienten ein fortgeschrittenes Stadium, inklusive Milz- und Knochenmarkbefall²

Die Erkrankung ist chronisch rezidivierend und für die meisten Patienten unheilbar

- Sie hat in der Regel einen langen Krankheitsverlauf mit einem medianen Überleben von 6–12 Jahren
- Die Dauer des Ansprechens auf konventionelle Chemotherapie vermindert sich mit jedem Regimewechsel

¹Evans LS, Hancock BW. Lancet 2003;362:139–46

²National Cancer Institute, 2005

Prognose der fNHL (FLIPI)

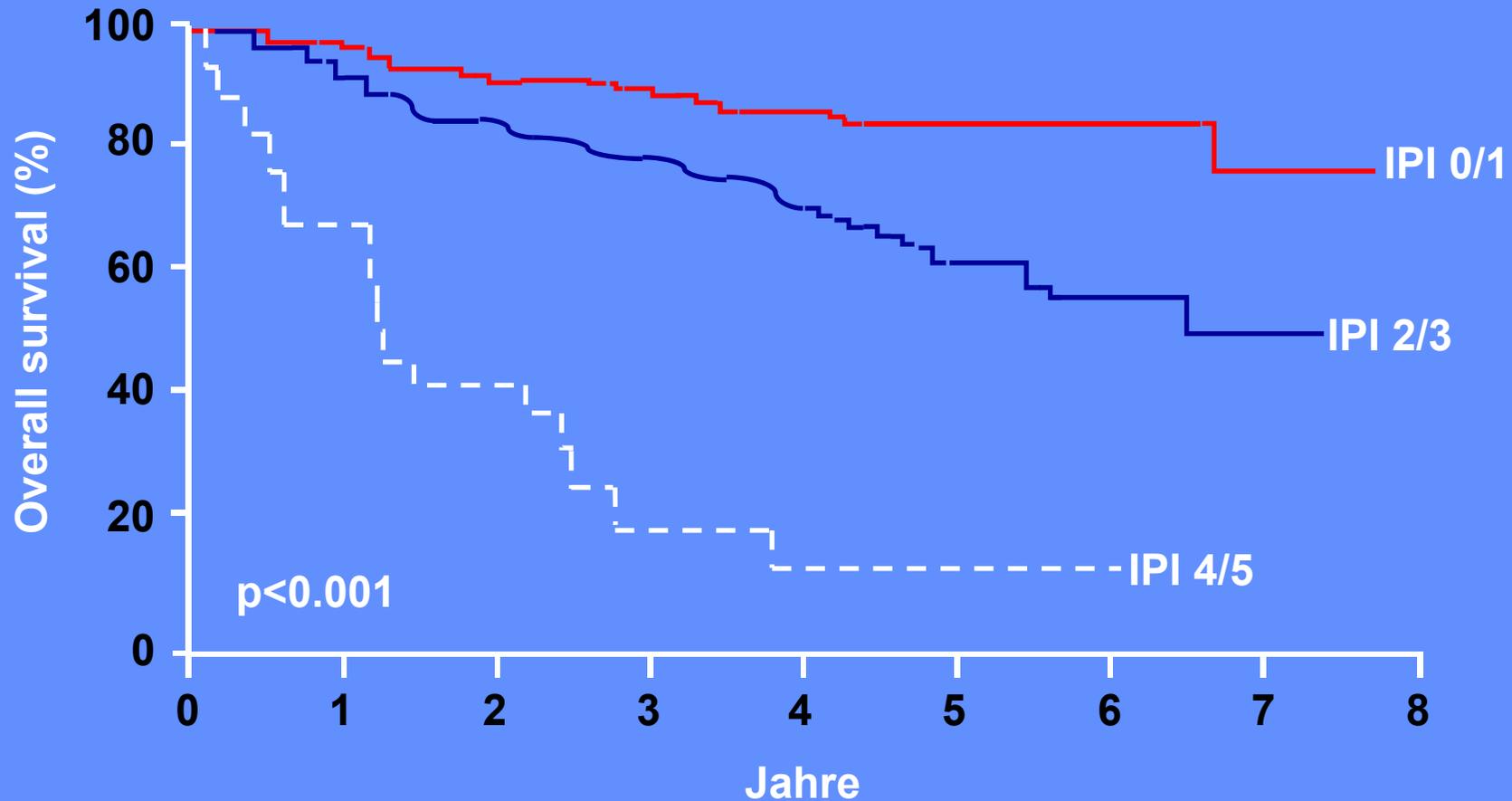
- Follicular lymphoma international prognostic index = F L I P I
- Risikofaktoren sind: Alter > 60 Jahre,
- Stadium III oder IV, Hb < 12 g/l,
- >4 befallene Lymphknotenareale, Serum LDH erhöht
- Für jedes Charakteristikum wird 1 Punkt vergeben:

Punkte	Risikogruppe	10-Jahresüberleben
0-1	niedrig	71 %
2	intermediär	51 %
4-5	hoch	36 %

Gradeinteilung f-NHL

Grad 1:	0-5% Zentroblasten	indolent
Grad2:	6-15%	
Grad 3a:	> 15%	hochmaligne
Grad 3b:	ausschließlich	

Überleben von Patienten mit fNHL in den verschiedenen Risikogruppen



Adapted from Armitage JO, Weisenburger DD. J Clin Oncol 1998;16:2780–95

Übersicht Therapiekonzepte bei den fNHL

follikuläres NHL Grad I-II

Stadium I-II

Stadium III-IV

> 60 Jahre

≤ 60 Jahre

Bestrahlung

w&w, system.
R-Chemo; R-
Erhaltung

R-Chemo
HD +
ASCT

Verlängerung des Ansprechens und des Gesamtüberlebens: Das Hauptziel der Therapie des FL

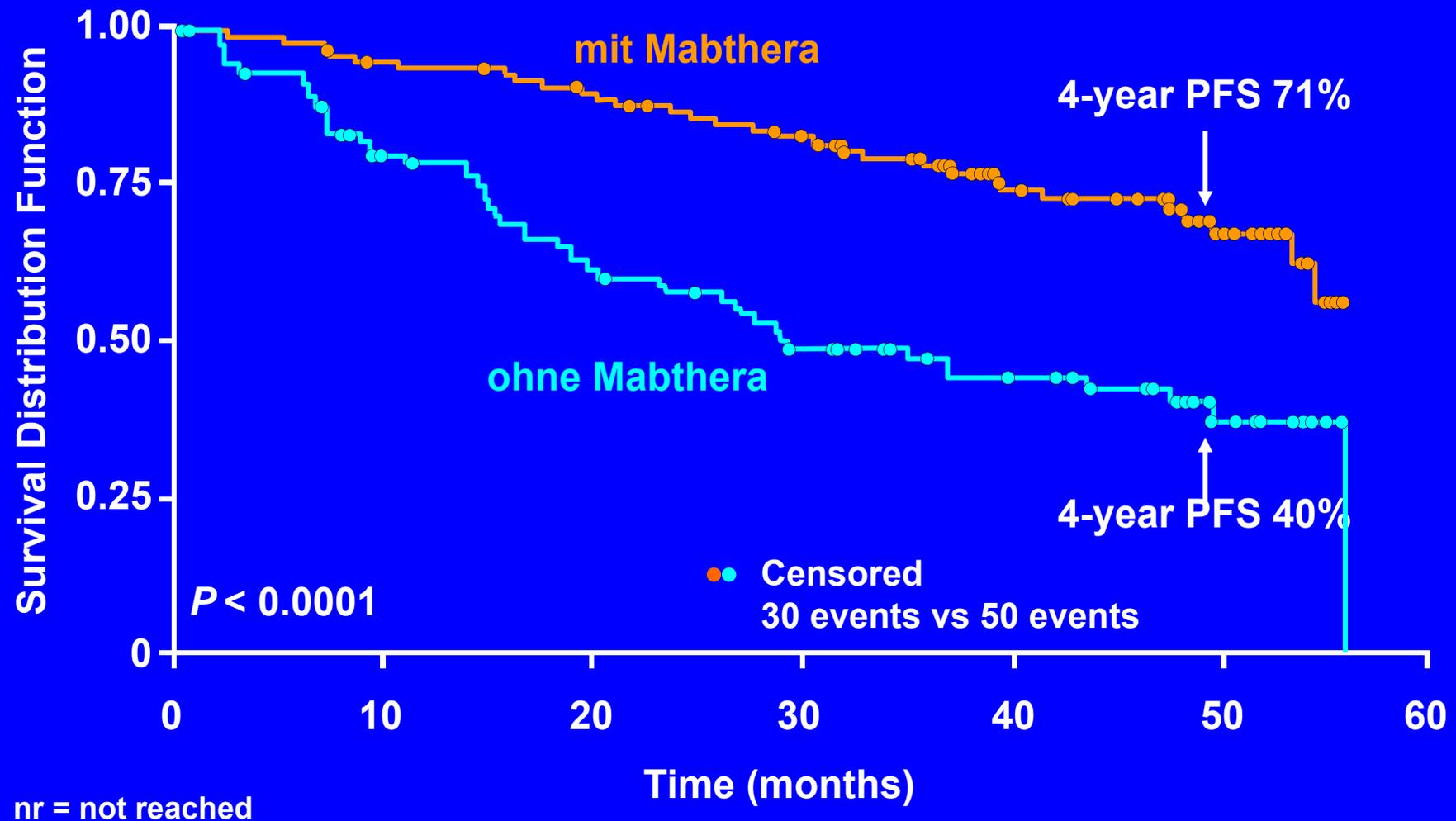
- Angesichts des Verlaufs des FL sind Therapien nötig, welche
 - ein **verlängertes Ansprechen** bewirken, da so eine Verlängerung des **Überlebens (OS)** erreicht werden kann¹⁻³
 - eine **möglichst restlose Eradikation** bewirken, um so eine potentielle Verlängerung des OS zu erreichen
- **Minimale Beeinträchtigung des täglichen Lebens** durch
 - gute langfristige Sicherheit
 - minimale akute Nebenwirkungen
 - komfortable Therapiestrategien

¹Gallagher C, et al. J Clin Oncol 1986;4:1470–80

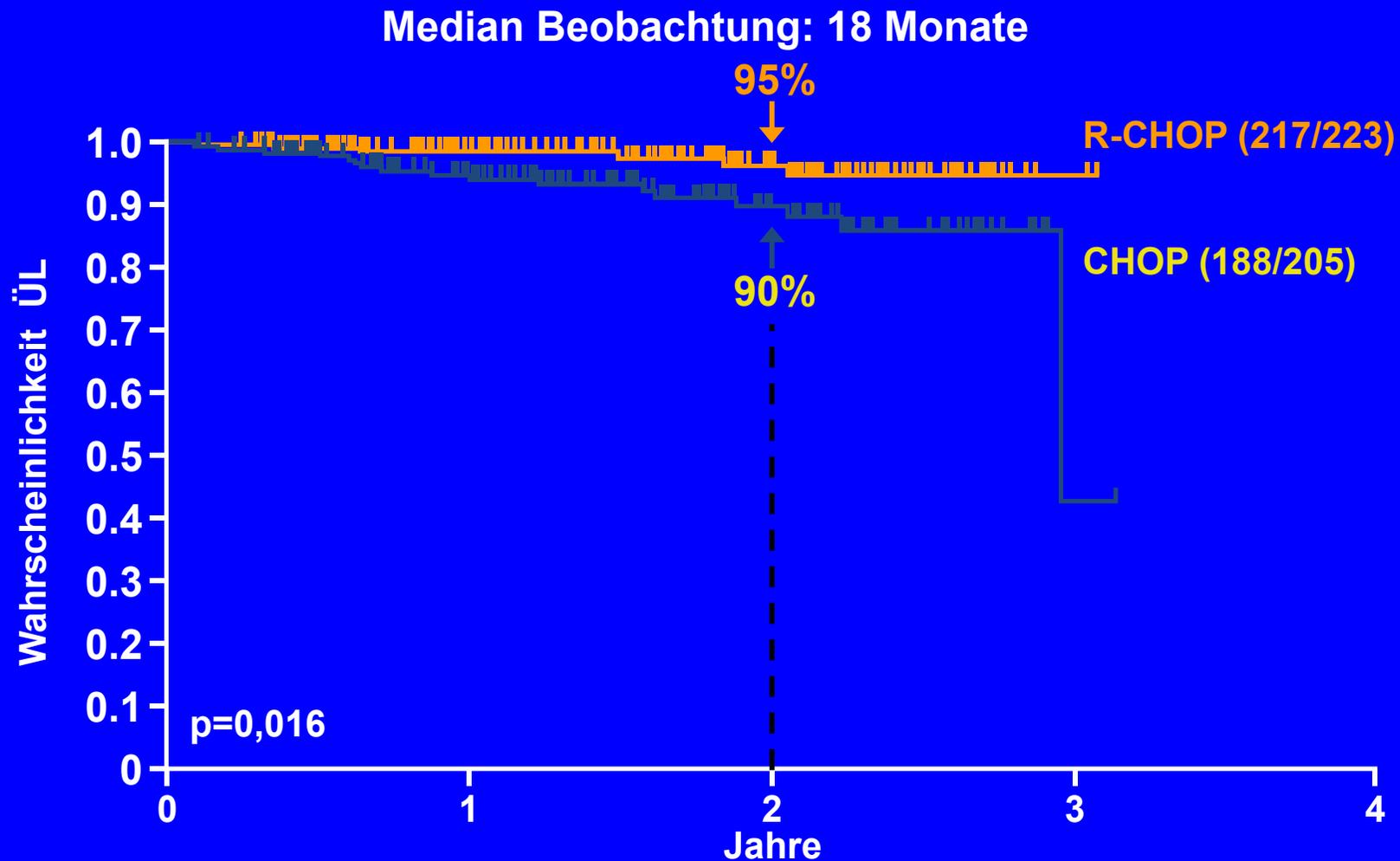
²Weisdorf D, et al. J Clin Oncol 1992;10:942–7

³Montoto S, et al. Ann Oncol 2002;13:523–30

Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit follikulärem NHL

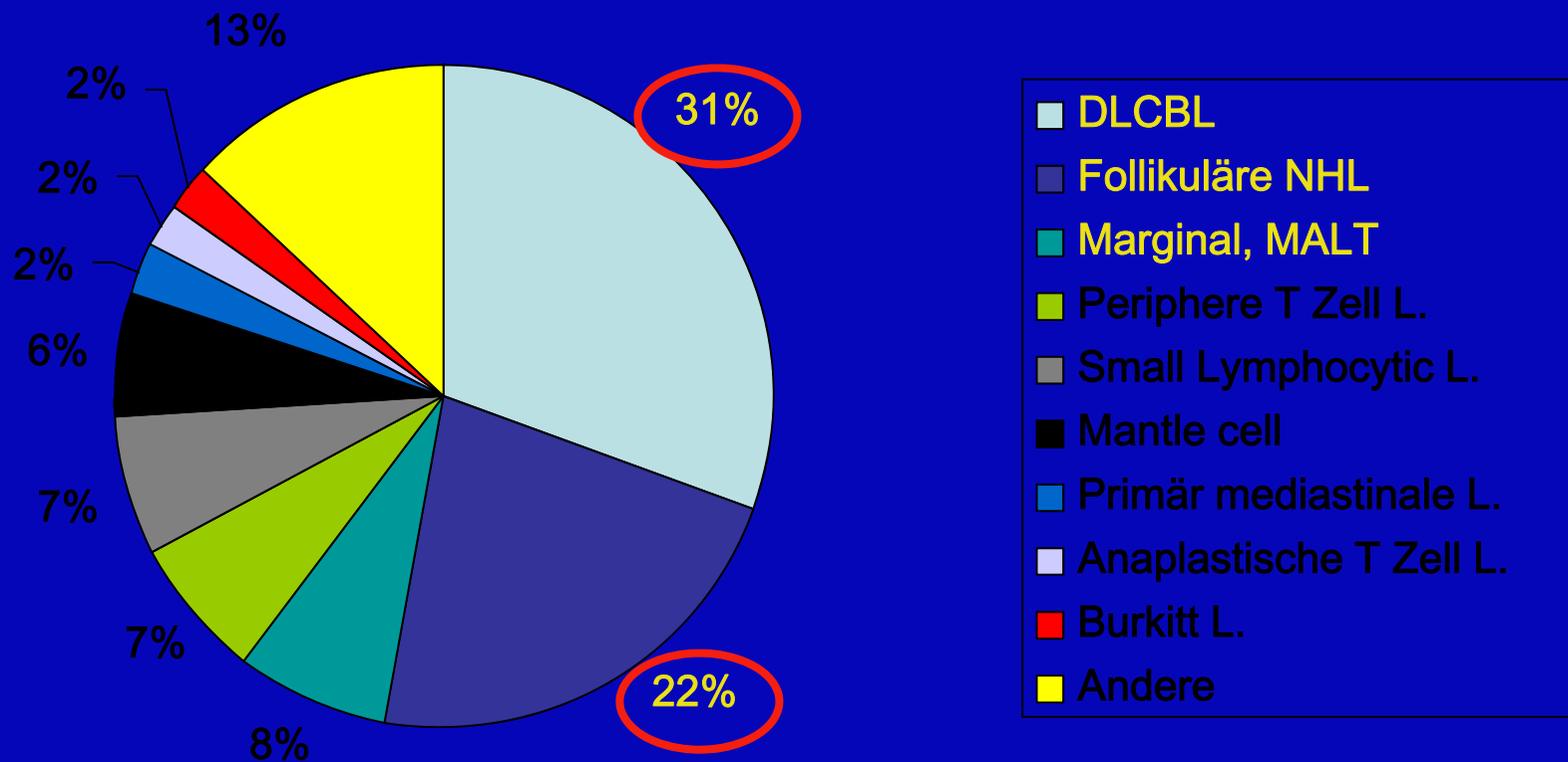


Die Zugabe von Rituximab zu CHOP beim FL ergibt ein signifikant verbessertes Gesamt- überleben (OS) bei Erstlinientherapie des FL

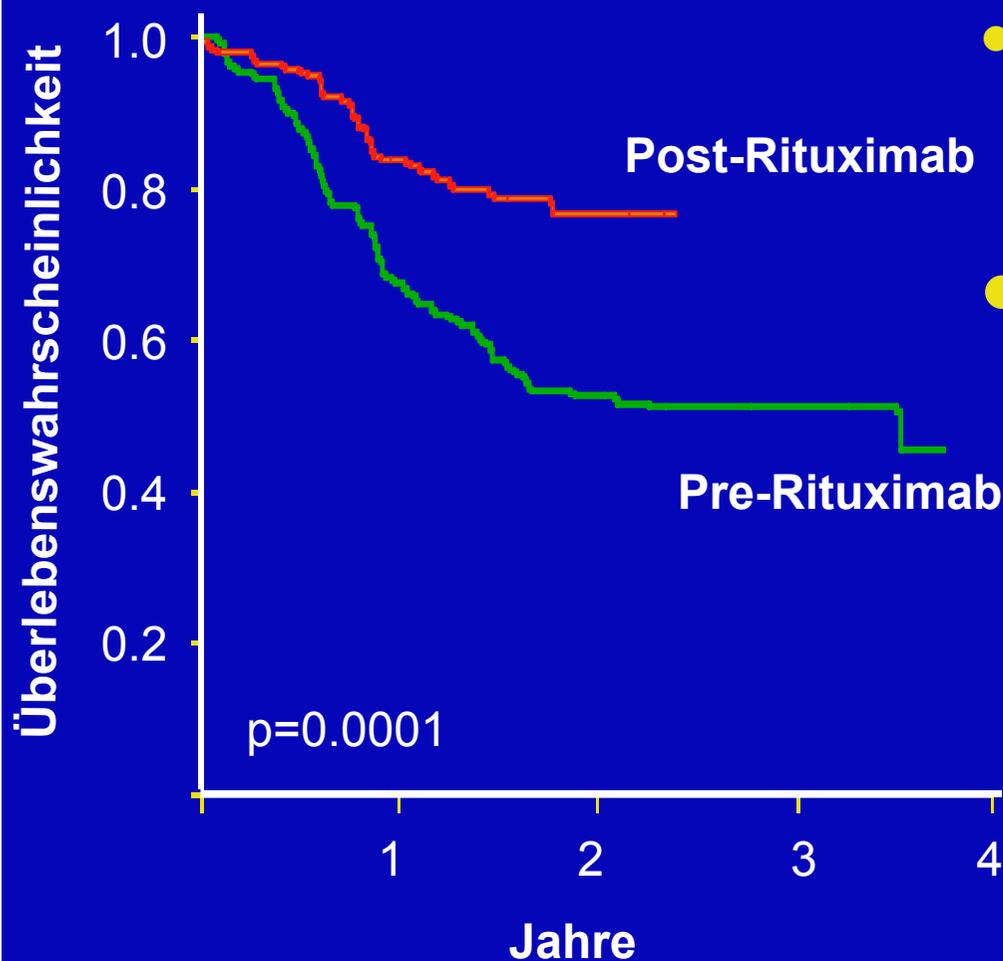


Subtypen NHL

Die DLBCL (=aggressives NHL) und die folliculären NHL (=indolentes NHL) sind die häufigsten Subgruppen.

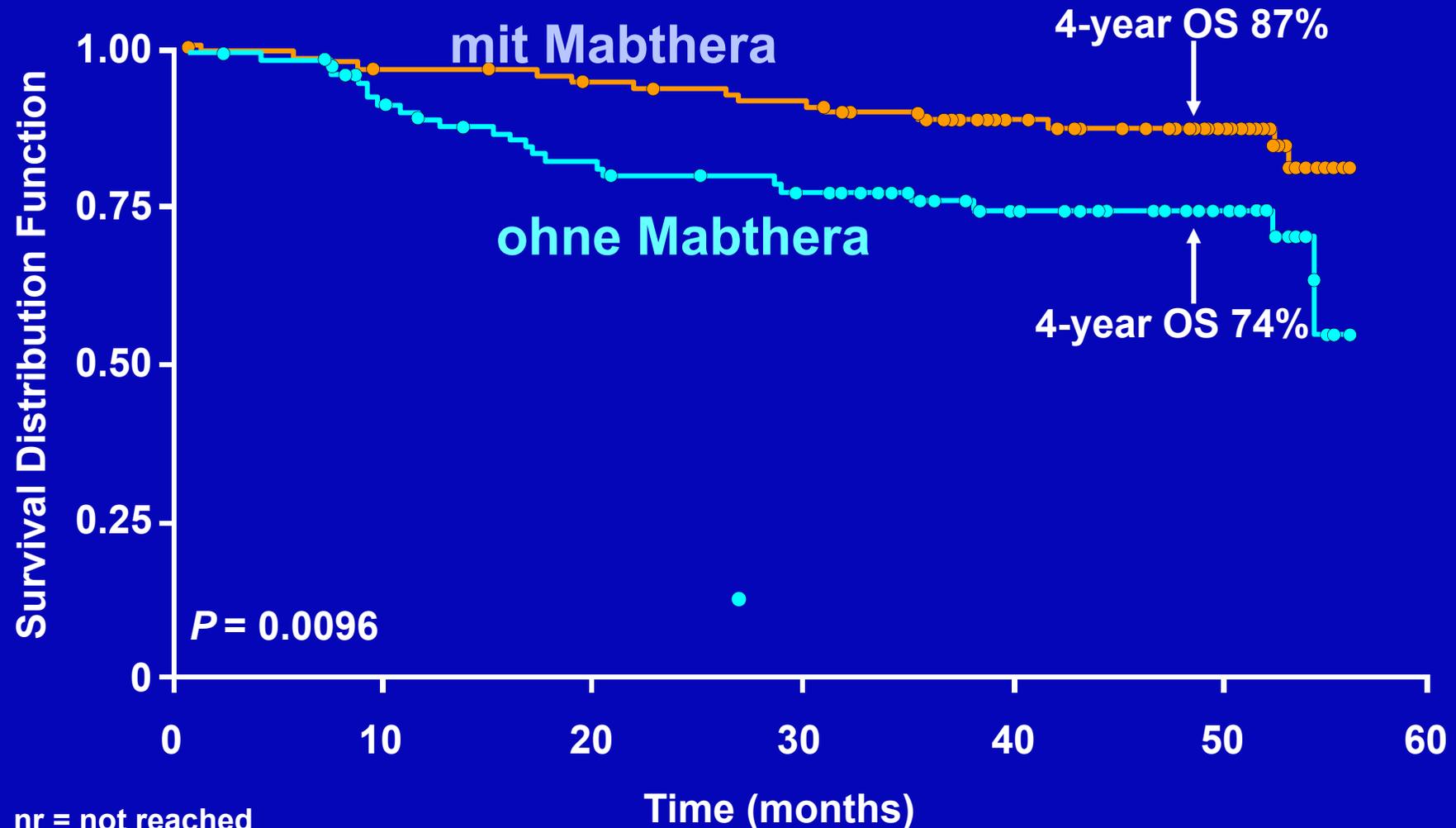


Was wurde in der Therapie durch den AK Mabthera schon erreicht?



- MabThera plus CHOP kann gegenüber CHOP alleine das Risiko halbieren, am Lymphom innerhalb von 2 Jahren zu sterben
- → mehr Patienten wurden geheilt!

Überlebenskurve von Patienten mit follikulärem Lymphom



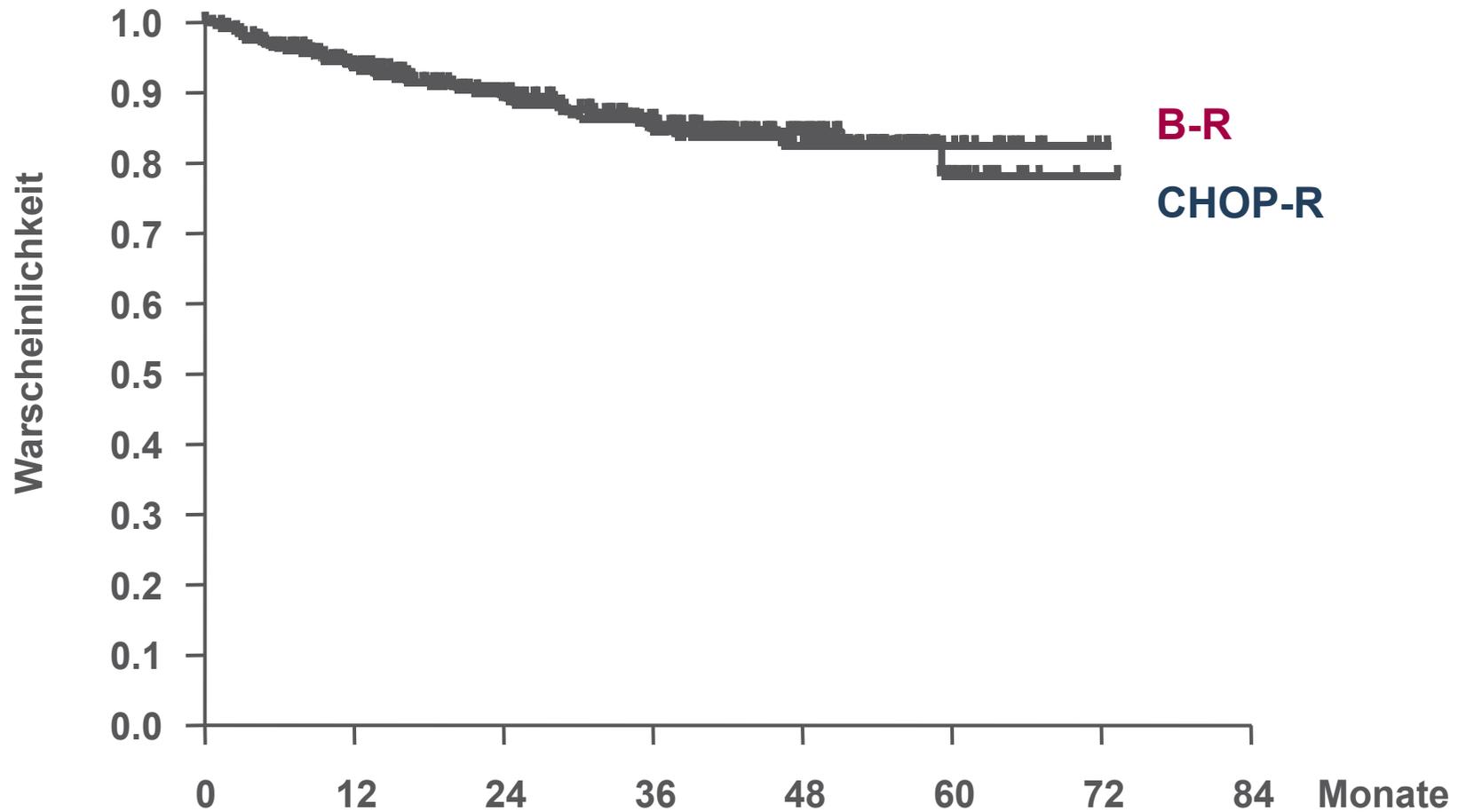
nr = not reached

Cause-specific deaths: R-MCP 7 vs MCP 17 $P = 0.0159$

Herold, ASH 06

B-R vs. CHOP-R bei indolenten und Mantelzell-Lymphomen

Gesamtüberleben



B-R vs. CHOP-R bei indolenten und Mantelzell-Lymphomen

Medianes Progressionsfreies Überleben - Subgruppen

Medianes PFS in den Subgruppen (in Monaten)

Therapie \ Subgruppe	FL (n=279)	MCL (n=93)	MZL (n=67)	M.W. (n=41)
Bendamustin-R	n.y.r	32,5	n.y.r	n.y.r
CHOP-R	46,7	22,3	47,2	34,8
P-Wert	0,0281	0,0146	0,6210	0,0024
HR	0,63	0,52	0,80	0,21
95% CI	0,42 – 0,95	0,28 – 0,87	0,32 – 1,97	0,06 – 0,56

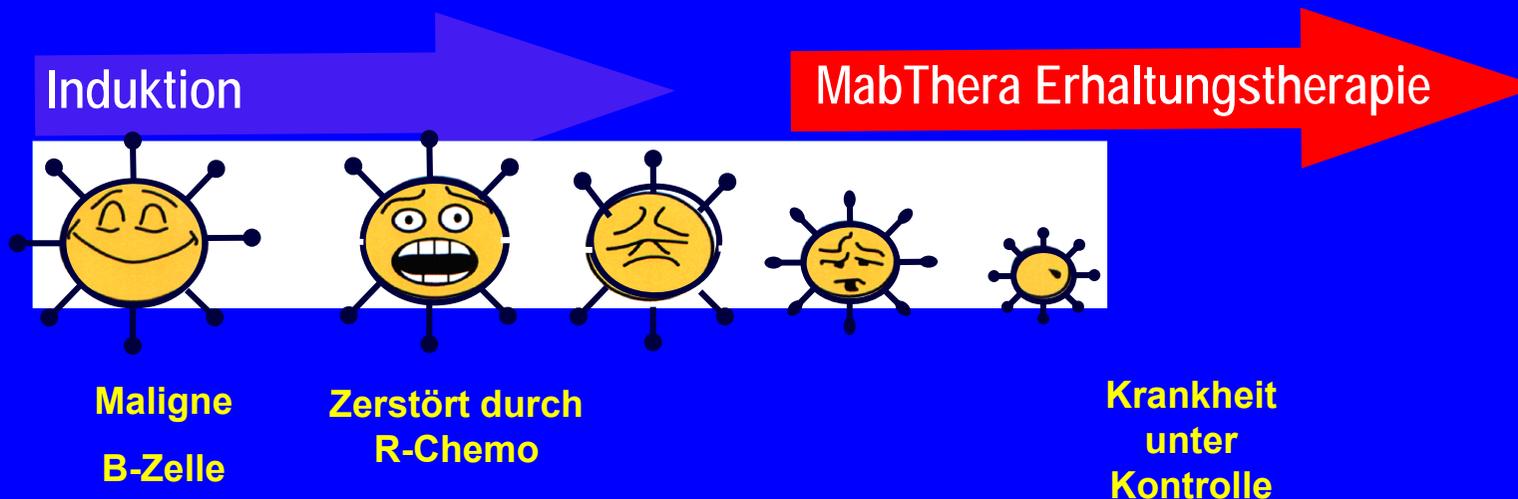
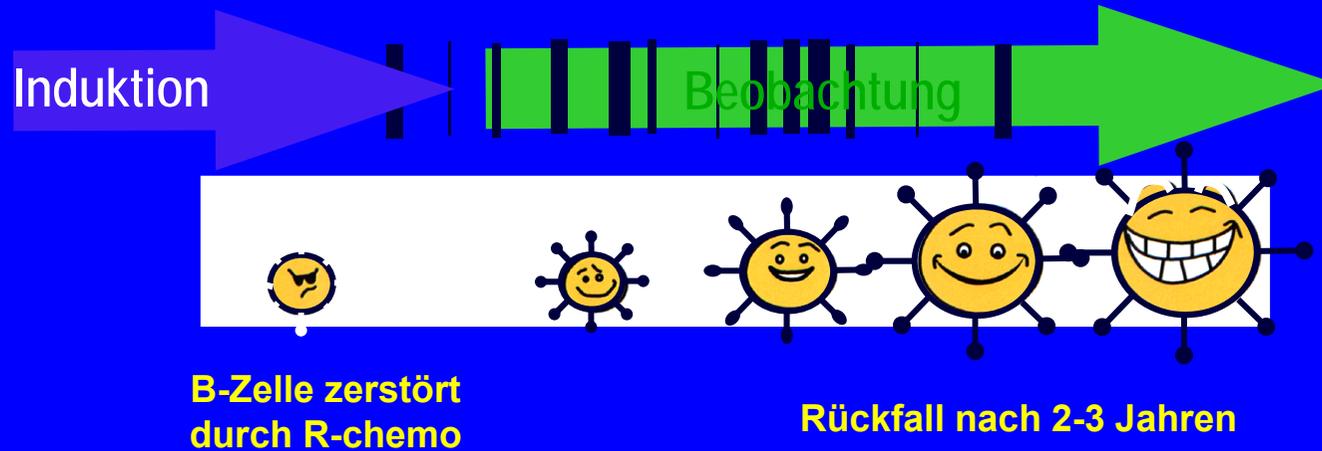
CI, Confidence Interval; FL, folliculäres Lymphom; HR, Hazard Ratio; MCL, Mantelzell-Lymphom; MZL, Marginalzonen-Lymphom; M.W., Morbus Waldenström; n.y.r., noch nicht erreicht; R, Rituximab

B-R vs. CHOP-R bei indolenten und Mantelzell-Lymphomen

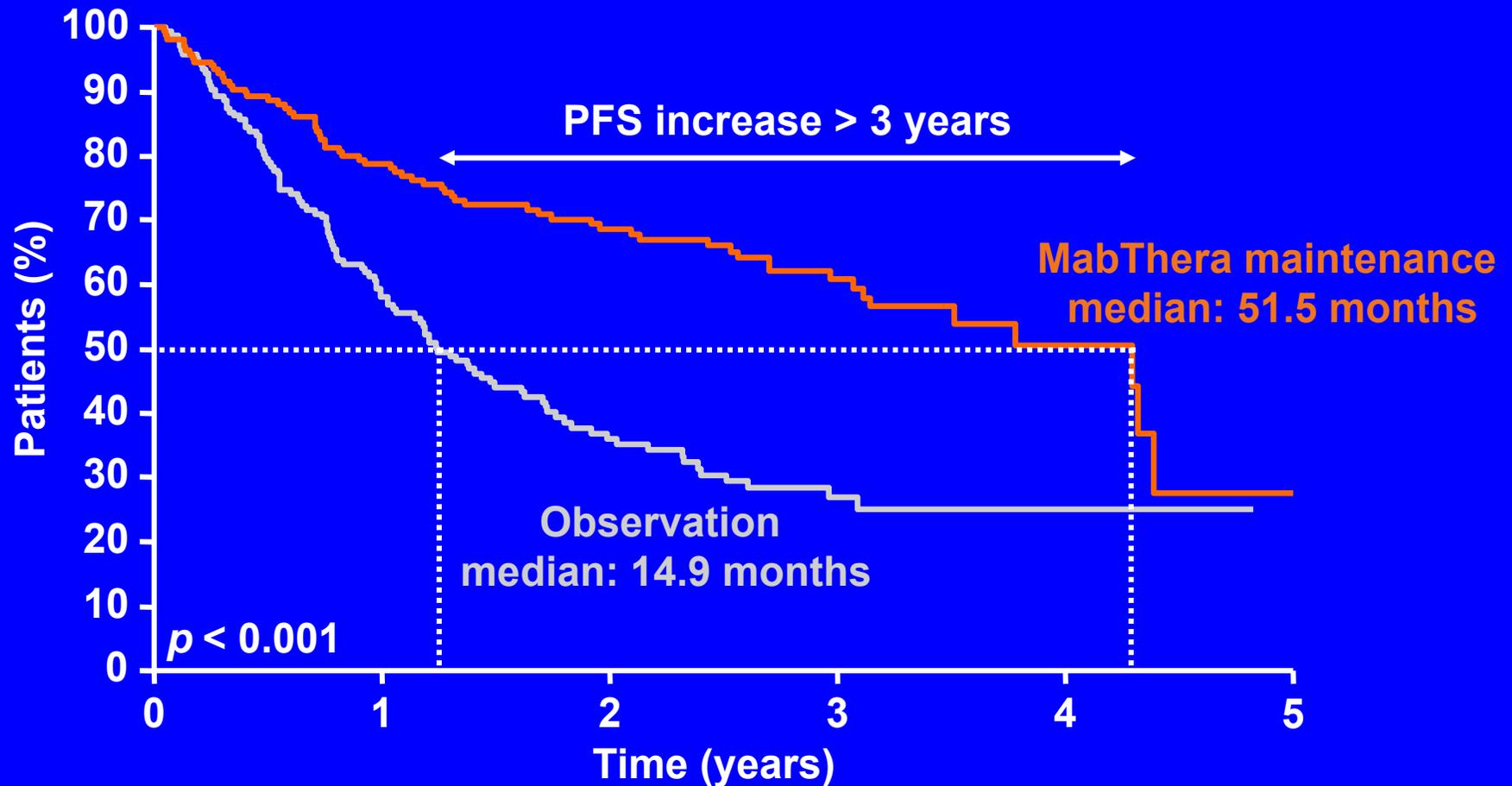
Nebenwirkungen (alle CTC-Grade)

	B-R n=260	CHOP-R n=253	p-Wert
Alopezie	-	+++	< 0,0001
Parästhesien	18	73	< 0,0001
Stomatitis	16	47	< 0,0001
Haut (Erythem)	42	23	= 0,0122
Allergische Reaktion (Haut)	40	15	= 0,0003
Infektionen	96	127	= 0,0025
Sepsis	1	8	= 0,0190
Leukozytopenie (Grad 3/4)	12,1%	38,2%	< 0,0001
G-CFS eingesetzt	4%	20%	< 0,0001
Neutropenie (Grad 3/4)	10,7	46,5	< 0,0001

Neues Konzept: Erhaltungstherapie



MabThera Erhaltungstherapie verlängert das Progressionsfreie Überleben



Welche Studienarten gibt es?

- **Querschnittsstudien:**
jeder Patient wird nur zu einem Zeitpunkt untersucht; es interessiert nur sein aktueller Zustand.
- **Längsschnittstudien**
jeder Patient wird mindestens zweimal untersucht; es interessiert der Verlauf einer Erkrankung oder der Symptome

Studien Phase I-IV: abhängig von der Fragestellung

Phase I

- **Erstmalige Prüfung eines Medikamentes an Patienten**
- **Prüfung von Verträglichkeit, Aufnahme und Wirkung im menschlichen Körper**
- **Gesunde Freiwillige sind hier die „Patienten“**
- **Ausnahme Krebstherapie: freiwillige Patienten, denen keine andere Therapieoption mehr zur Verfügung steht**

Studien Phase I-IV: abhängig von der Fragestellung

Phase II

- **Verträglichkeit in Phase I nachgewiesen**
- **Prüfung von Dosierung, Nebenwirkungen und erste Wirksamkeitsdaten**
- **Freiwillige Teilnahme von Patienten**

Studien Phase I-IV: abhängig von der Fragestellung

Phase III

- **Wirksamkeit und Verträglichkeit in Phase II nachgewiesen**
- **Prüfung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen, i.d.R. im Vergleich zur Standardtherapie**
z.B. Zulassungsstudien
- **Freiwillige Teilnahme von Patienten**

Studien Phase I-IV: abhängig von der Fragestellung

Phase IV

- **Zugelassene Medikamente oder Verfahren**
- **Ziel ist die Beobachtung der breiten Anwendung in der Praxis, z.B. seltene Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, spezielle Patientengruppen**
- **Freiwillige Teilnahme von Patienten**

Allgemeines zur Therapie der fNHL

- Die Art der Therapie richtet sich nach dem Stadium (stadienadaptierte Therapie)!
- Stadium I und II: lokalisierte Stadien
- Stadium III und IV: generalisierte Stadien

Wann ist ein Patient mit fNHL therapiebedürftig?

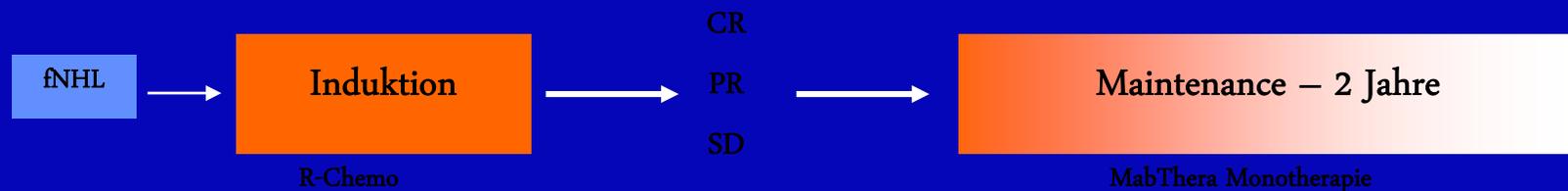
- Lokalisierte Stadien
- nur 15-20 % der Patienten werden im Stadium I/II diagnostiziert.
- bislang „nur“ Bestrahlung als lokale Therapieform–Heilung?
- aber: heterogene Ergebnisse (meist retrospektiv): 10-Jahres Rezidivfreiheit beträgt danach 38 % bis 72% bei einem 10-Jahres-Gesamtüberleben von 50% bis 78% und einem medianen Überleben bis zu mehr als 12 Jahren.
- Rezidive treten nicht immer an der gleichen Stelle auf!

Wann ist ein Patient mit fNHL therapiebedürftig?

- **Generalisierte Stadien- Stadium III,IV**
 - **Allgemeinsymptome**
 - **Ausgeprägte B-Symptomatik**
 - **Schmerzhafte Lymphknoten-Vergrößerung**
 - **Organkompression**
 - **Blutbildveränderungen**
 - **Klinisch bedeutsamer Progress**

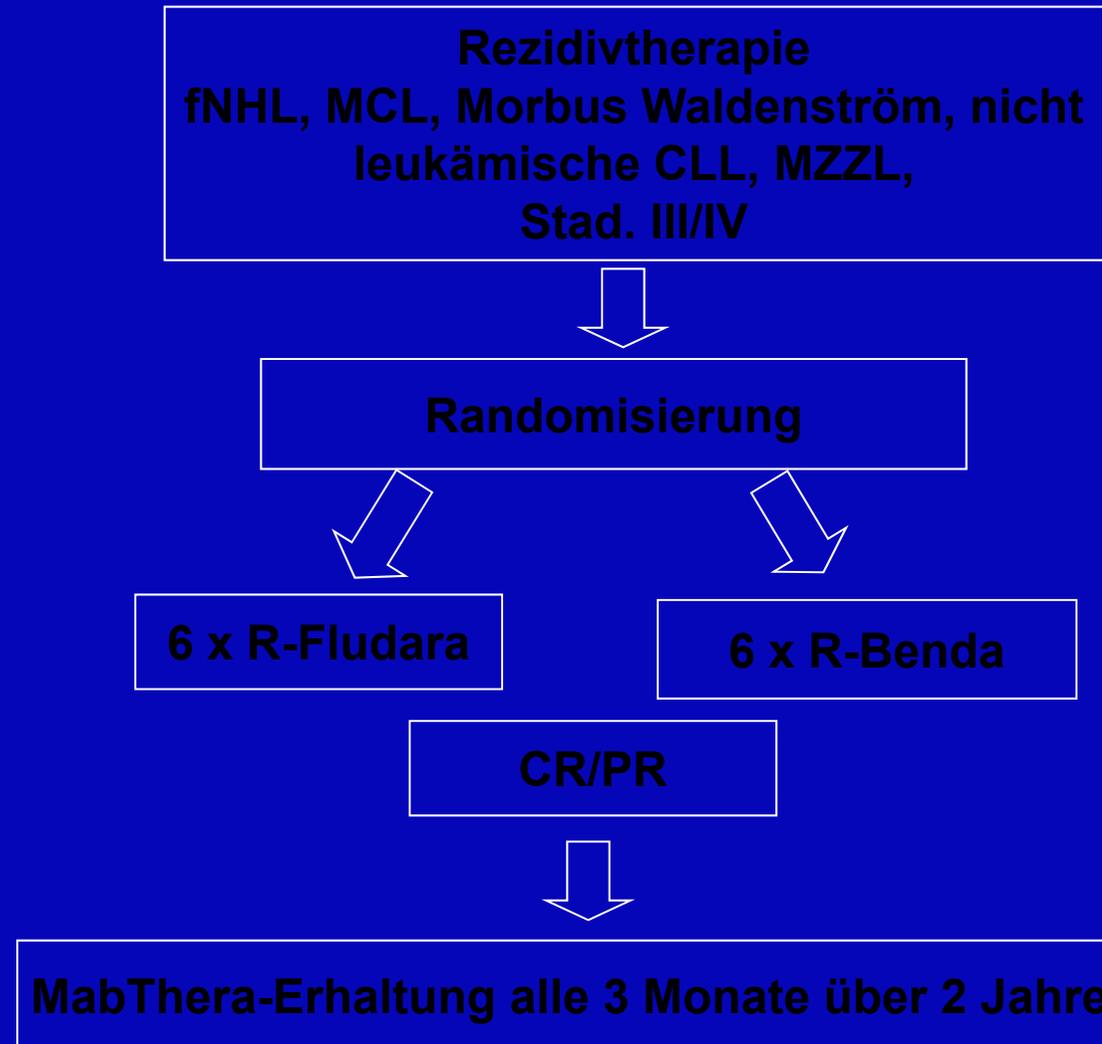
Neues Konzept: Erhaltungstherapie

- Durch die MabThera-Erhaltungstherapie im Rezidiv nach einer MabThera-haltigen Induktionstherapie verlängert sich die Zeit ohne Erkrankung und das Überleben.



- Aufrechterhalten (Maintain) der Remission
 - Je länger die Remission, desto besser die Gesamtüberlebensrate
- Verbesserung der Qualität des Ansprechens
(z.B. PR → CR)
- Auslöschen von noch vorhandenen malignen Zellen

StiL-Rezidivstudie bei indolenten NHL -NHL-2

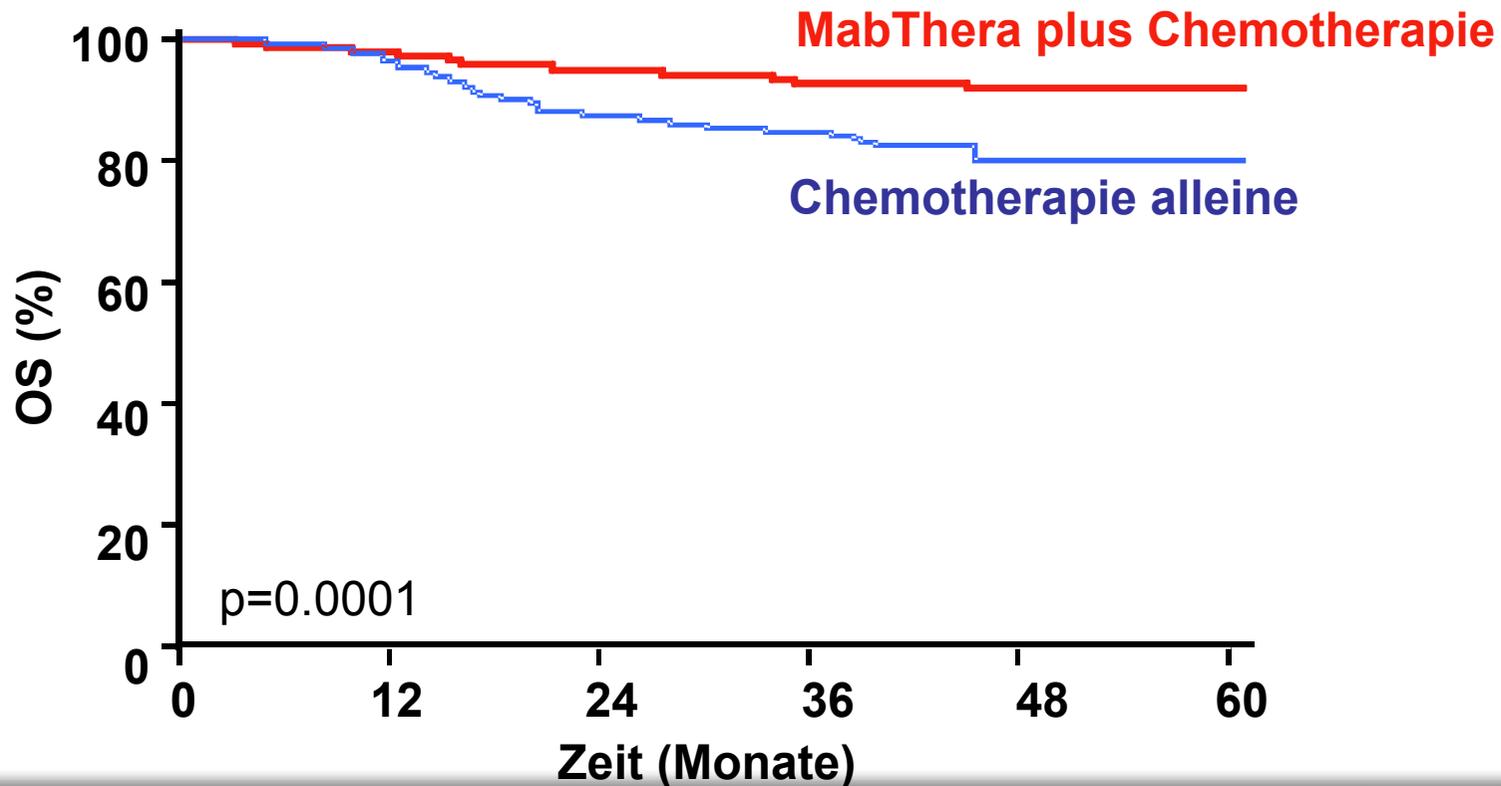


Was sind Lymphome und NHL?

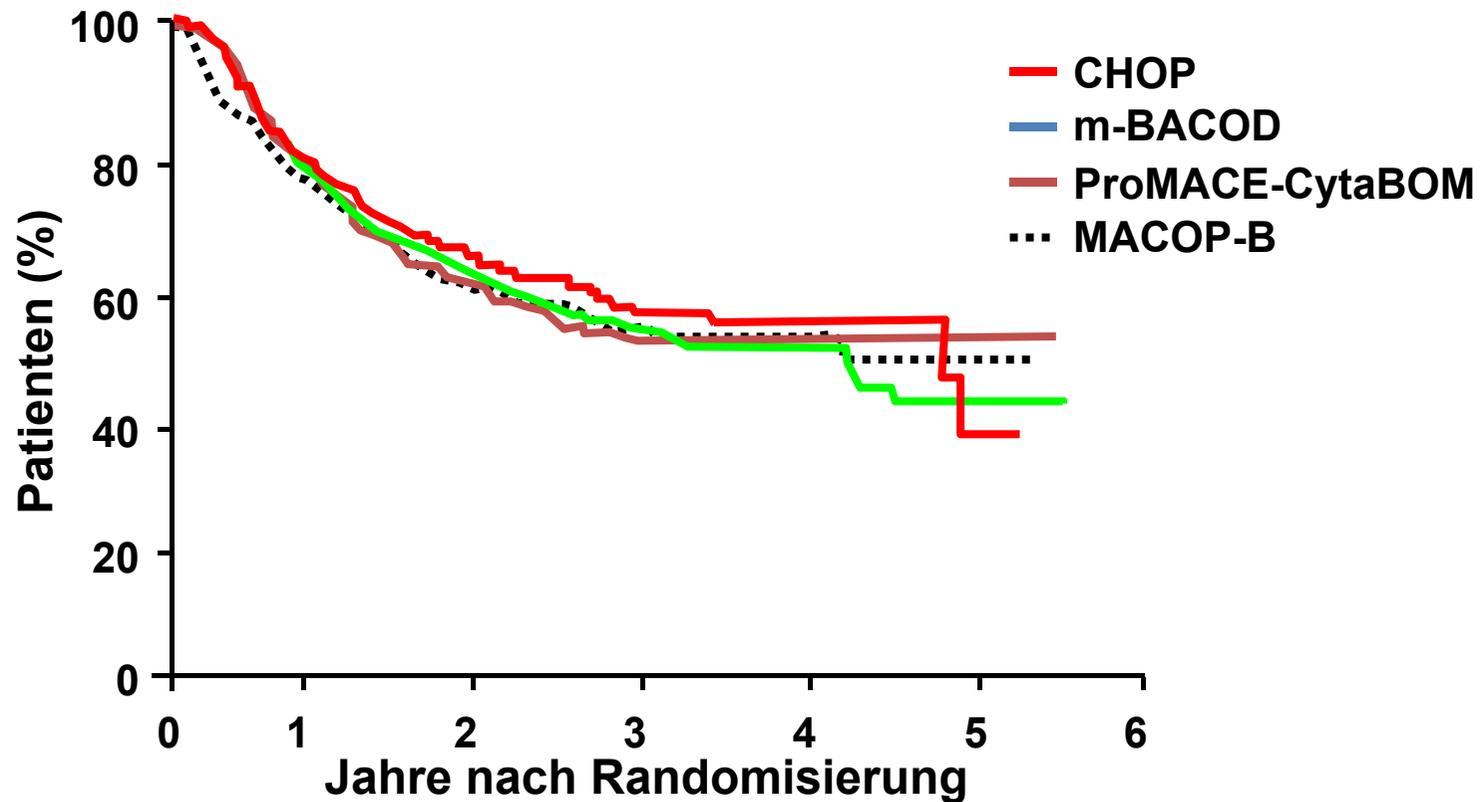
- Ein NHL kann Menschen jeden Alters treffen, kommt jedoch häufiger bei **älteren** Menschen vor.
- Männer **und** Frauen erkranken an NHL, jedoch Männer häufiger als Frauen.
- Die Zahl der Neuerkrankungen steigt jedes Jahr, der Grund dafür ist nicht bekannt.
- Normalerweise kann die Krankheitsursache nicht bestimmt werden, das Risiko zu erkranken ist erhöht:
 - nach einer Organtransplantation
 - nach bestimmten Infektionen, darunter HIV und Epstein-Barr-Virus.

Welche Therapie ist für welche Gruppe heute Standard?

- Gruppe 1: junge Patienten mit guter Prognose: Standard ist 6x R-CHOP im 3-wöchentlichen Abstand (6xR-CHOP-21)



Therapieergebnisse beim aggressiven NHL vor Rituximab



- CHOP wurde als wichtigste Chemotherapie 1976 eingeführt
- spätere Chemotherapie-Cocktails zeigten keine Verbesserung bei der Heilung oder dem krankheitsfreiem Überleben

CLL Chronisch Lymphatische Leukämie

gehört zu den Lymphomen: es entarten (halb)reife B-Zellen

Häufigkeit

- 3 pro 100.000 Personen
- häufigste Leukämie in der westlichen Welt
- betroffen sind meist ältere Patienten (>60)

Mögliche Ursachen

- (geschwächtes Immunsystem, Infektionen)
- Exposition gegenüber Toxinen oder Strahlung (nur Asbest, Landwirtschaft und Gummiverarbeitende Industrie)
- **genetische Prädisposition**

Definition der CLL

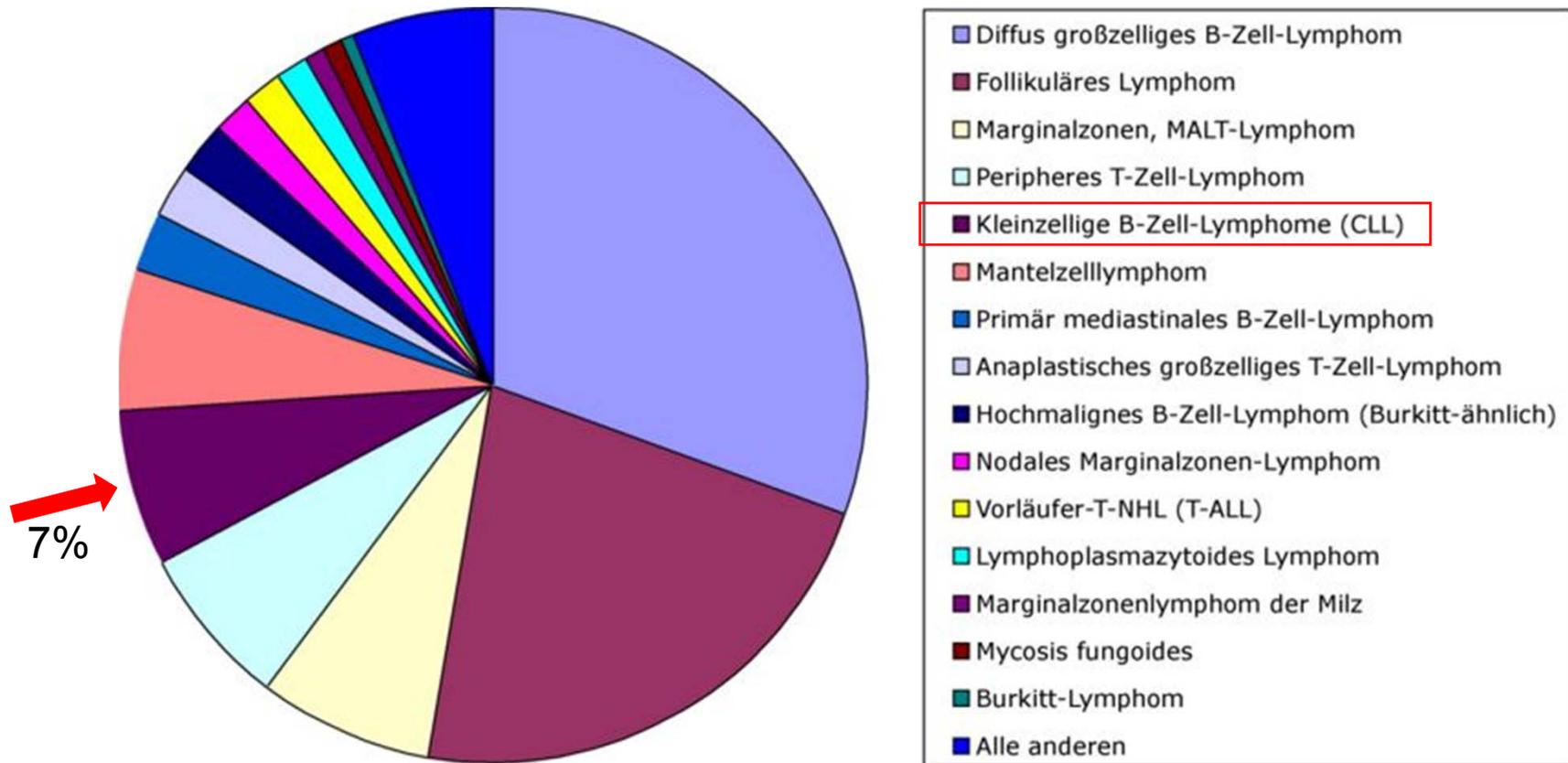
erworbene klonale Proliferation und Akkumulation von morphologisch reifen, immunologisch erfahrenen, aktivierten (auto)-reaktiven, CD5-positiven B-Lymphozyten mit einem eingeschränkten Gebrauch von V H Genen.

CLL

Chronisch Lymphatische Leukämie

- Häufigkeit und Ursachen
- Symptome
- Einteilung
- Therapie, Nebenwirkungen und Spätfolgen
- Nachsorge

Häufigkeit der CLL



*Häufigkeit der Non-Hodgkin-Lymphome nach Ergebnissen der "International Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Group"
<http://www.bloodjournal.org/cgi/content/full/89/11/3909>

Blood, Vol. 89 No. 11 (June 1), 1997: pp. 3909-3918

Epidemiologie CLL

Inzidenz: 3 - 5/100.000 Einwohner, M:F = 1,7 :1 □ Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter (>20/100.000 bei > 70 Jährigen)

- häufigste Leukämie der westlichen Welt,
- 25-35% aller Leukämien,
- selten in Japan, China und anderen asiatischen Ländern
- in MV 40-60 Neuerkrankungen /Jahr -- bis zu 3000 Fälle pro Jahr in Deutschland; 10.000 - 15.000 Fälle /Jahr in den USA;

Chronisch Lymphatische Leukämie

Stadieneinteilung nach Binet

- A** Lymphozytose $< 15\,000\text{ mm}^3$ mit oder ohne Vergrößerung von höchstens drei Lymphknoten
- B** Lymphozytose $> 15\,000\text{ mm}^3$ mit Vergrößerung von mehr als drei Lymphknoten
- C** Lymphozytose mit Anämie (HB $< 11\text{ g/dl}$) und/oder Thrombozytopenie ($< 100\,000\text{ mm}^3$) mit oder ohne Lymphknotenvergrößerung

CLL Stadieneinteilung nach Binet

A: ≤ 3 LK Gebiete, Hb ≥ 10 g/dl,
Thromb. ≥ 100.000 / Mikroliter

B: > 3 LK Gebiete, Hb ≥ 10 g/dl,
Thromb. ≥ 100.000 / Mikroliter

C: Hb < 10 g/dl
Thromb. < 100.000 / Mikroliter

MÜZ: A = > 10 Jahre; B = ca. 5 Jahre; C = 2-3 Jahre

CLL-Therapie

Optionen:

- **Abwarten & Beobachten (auch "Watch & Wait") - ~ 80% der Patienten müssen (zunächst) nicht behandelt werden**
- **Strahlentherapie**
- **Chemotherapie**
- **Zytokintherapie**
- **Antikörpertherapie**
- **Radioimmuntherapie**
- **Hochdosistherapie und periphere Stammzelltransplantation**

Die CLL ist ein leukaemisches, lymphozytisches Lymphom

- CLL ist charakterisiert durch eine Anreicherung von reifen, aber immunologisch inkompetenten B- Zellen
- CLL wird häufig bei Routine-Blutuntersuchungen diagnostiziert. Sie ist oft asymptomatisch und hat einen indolenten Verlauf¹.
- Die Symptome können sein:
 - Häufige Infektionen
 - Lymphadenopathie
 - Milzvergrößerung
 - Vergrößerte Leber
 - Anämie
 - Blutungen oder blaue Flecken ohne Einwirkung
 - Autoimmunerkrankungen

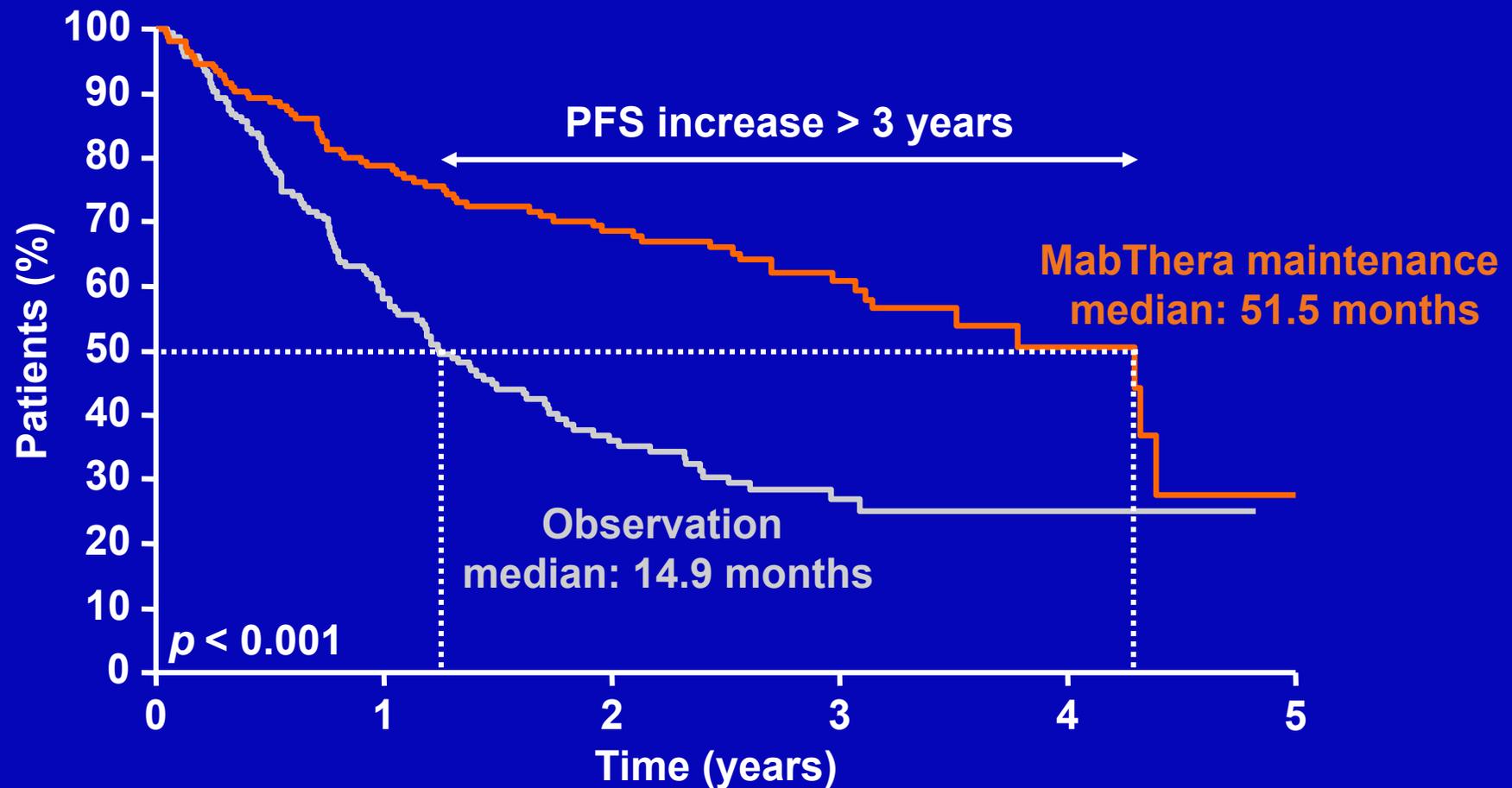
1. Muller-Hermelink HK, et al. *WHO Classification of Tumours 2001*; 127-130.

Therapieindikation CLL

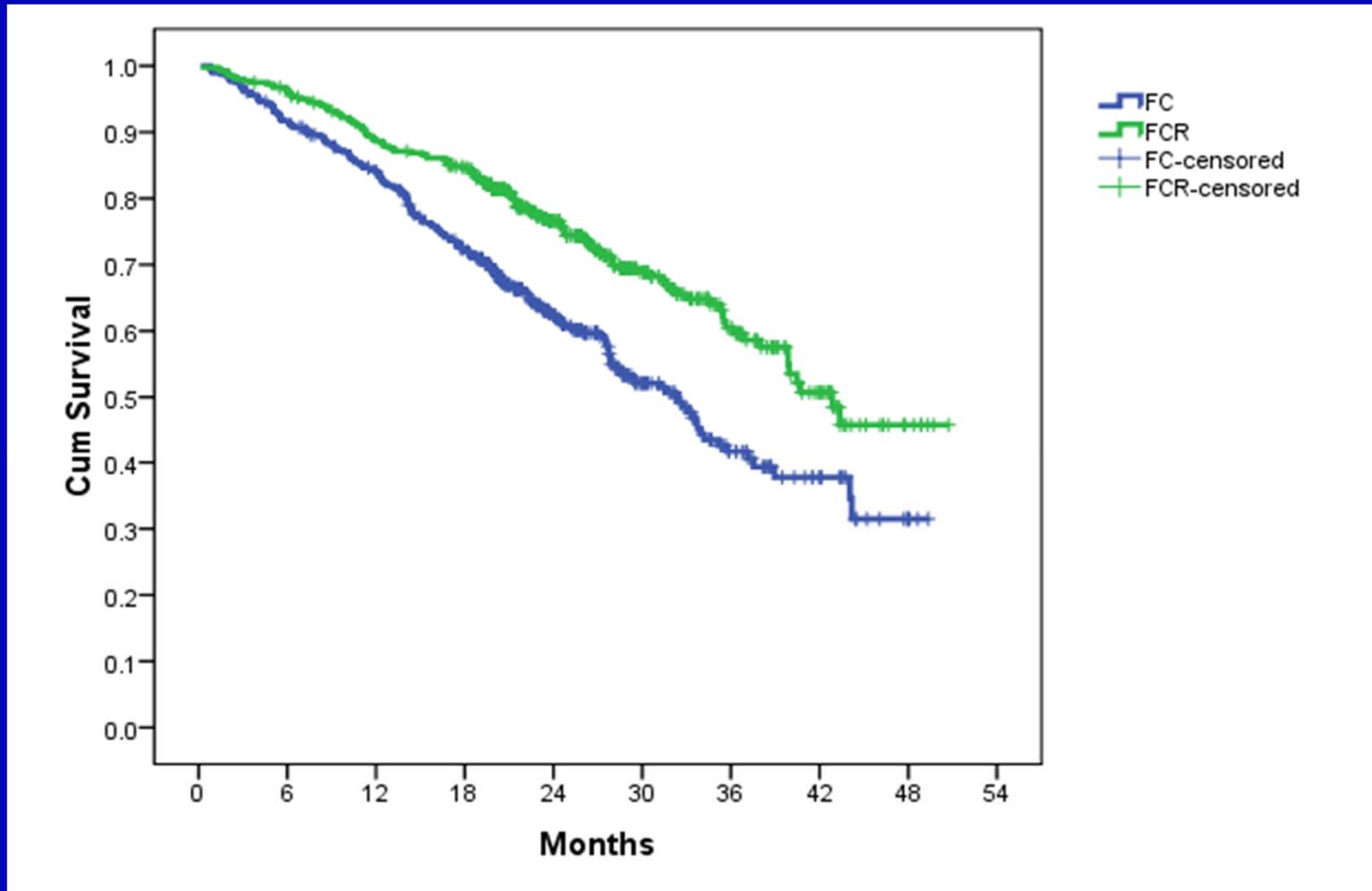
B-Symptome: Gewichtsabnahme (>10% in 6 Monaten), T > 38° C für >2 Wochen, Nachschweiß;

- **ECOG - Performance Status >2, oder erhebliche Müdigkeit, □ zunehmende Knochenmarksinsuffizienz, Anämie oder Thrombozytopenie,**
- **massive oder rasch progrediente Splenomegalie oder massive Lymphadenopathie,**
- **progressive Lymphozytose (>50% in 2 Monaten) oder LTD <6 Monate oder Leukozyten >200.000 / µl,**
- **steroidrefraktäre AIHA oder ITP,**

MabThera Erhaltungstherapie verlängert das Progressionsfreie Überleben

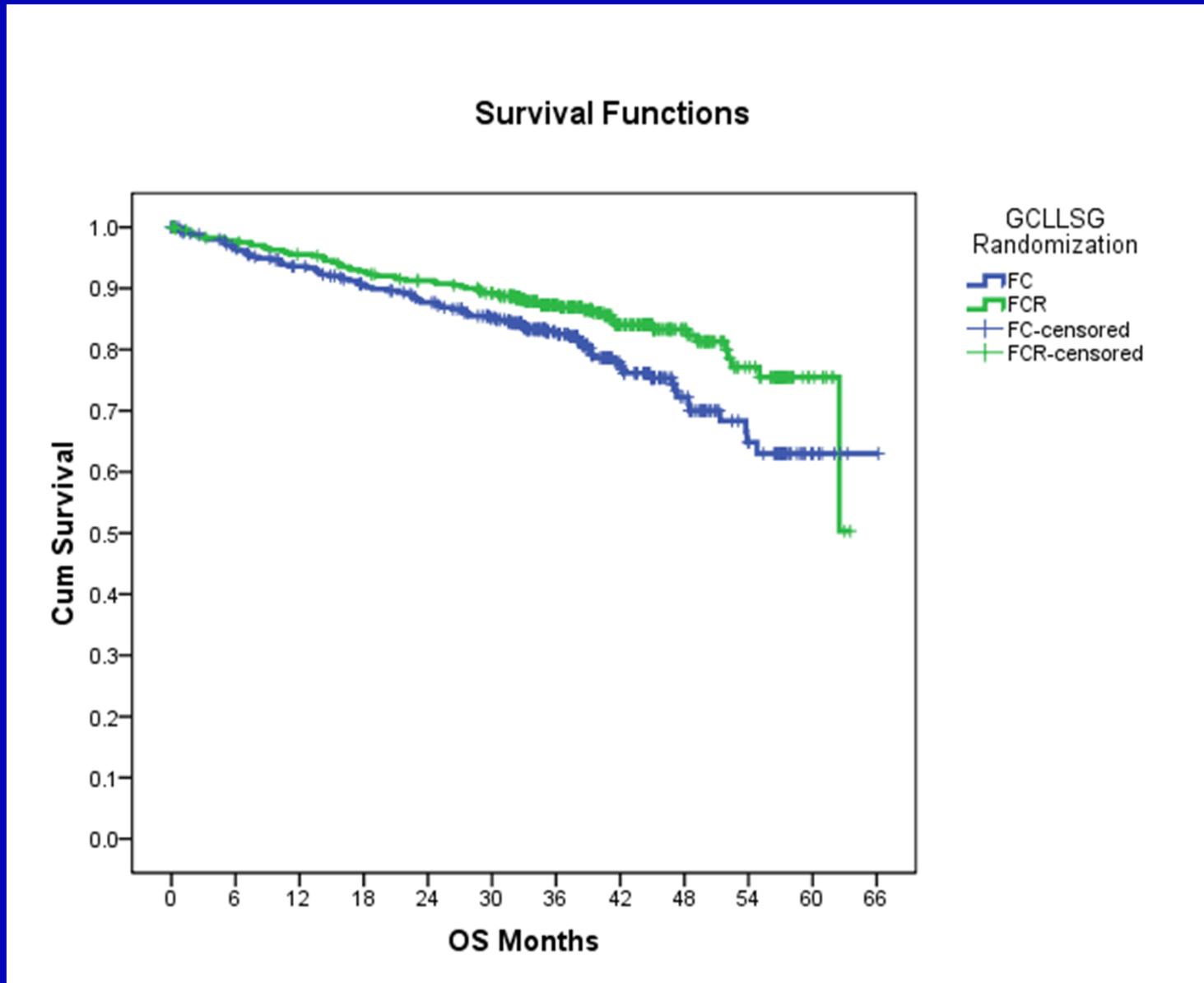


CLL: Wirksamkeit von Mabthera Verbesserung des PFS



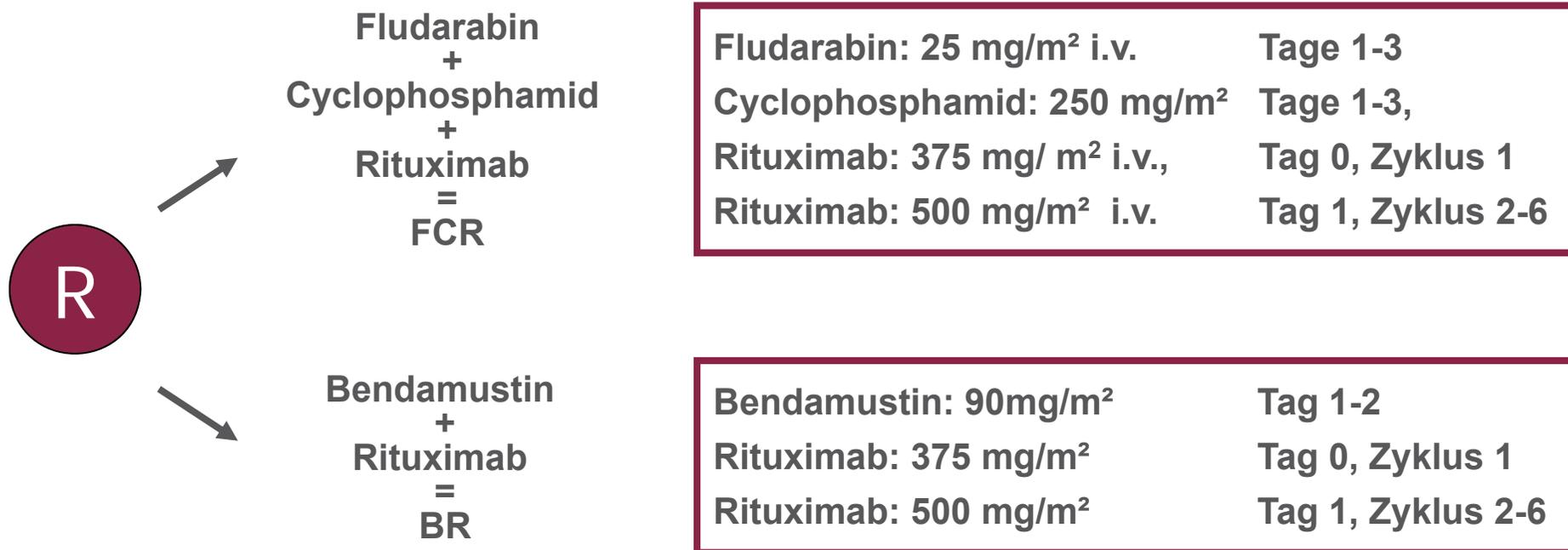
Median PFS: 32.3 months for FC vs 42.8 months for FCR

CLL: Wirksamkeit von Mabthera Verbesserung des Gesamtüberlebens



CLL10

Studiendesign (2)



- ➔ Ähnliche Effektivität von BR im Vergleich zu FCR?
- ➔ Niedrigere Nebenwirkungsrate von BR?

Prämedikation CLL

2.3. Prämedikation:

- **48 Stunden vor Behandlungsbeginn: adäquate Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika**
- **30 – 60 Minuten vor der Infusion:**
 - Antipyretikum (z.B. Paracetamol)
 - Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin)
- **intravenöse Gabe von 100 mg Prednison/Prednisolon**
 - Empfohlen bei Patienten mit einer CLL, die eine Lymphozytenzahl von $> 25 \times 10^9/l$ aufweisen, um die Häufigkeit und den Schweregrad akuter Infusionsreaktionen und/oder eines Zytokin-Freisetzungs-Syndroms zu verringern. Während der ersten Infusion soll bei diesen Patienten eine verminderte Infusionsgeschwindigkeit erwogen werden oder die Dosierung des ersten Behandlungszyklus aufgeteilt auf zwei Tage verabreicht werden.

Probleme

- **Richter Syndrom:**

Übergang der CLL in ein hochmalignes NHL (meist DLBCL)

Dann Behandlung wie hochmalignes NHL

Cave : Rituximab

bei hoher Zellzahl ggf. Vorphasetherapie

Allopurinol

Prämedikation beachten

Testdosis, langsame Steigerung d Infusiongeschw.

Kreislaufparameter überwachen

Zytokinvermittelte Toxizität

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom

**plötzlicher, sehr schneller Zerfall von B-NHL Zellen bei
einer Therapie mit Rituximab**

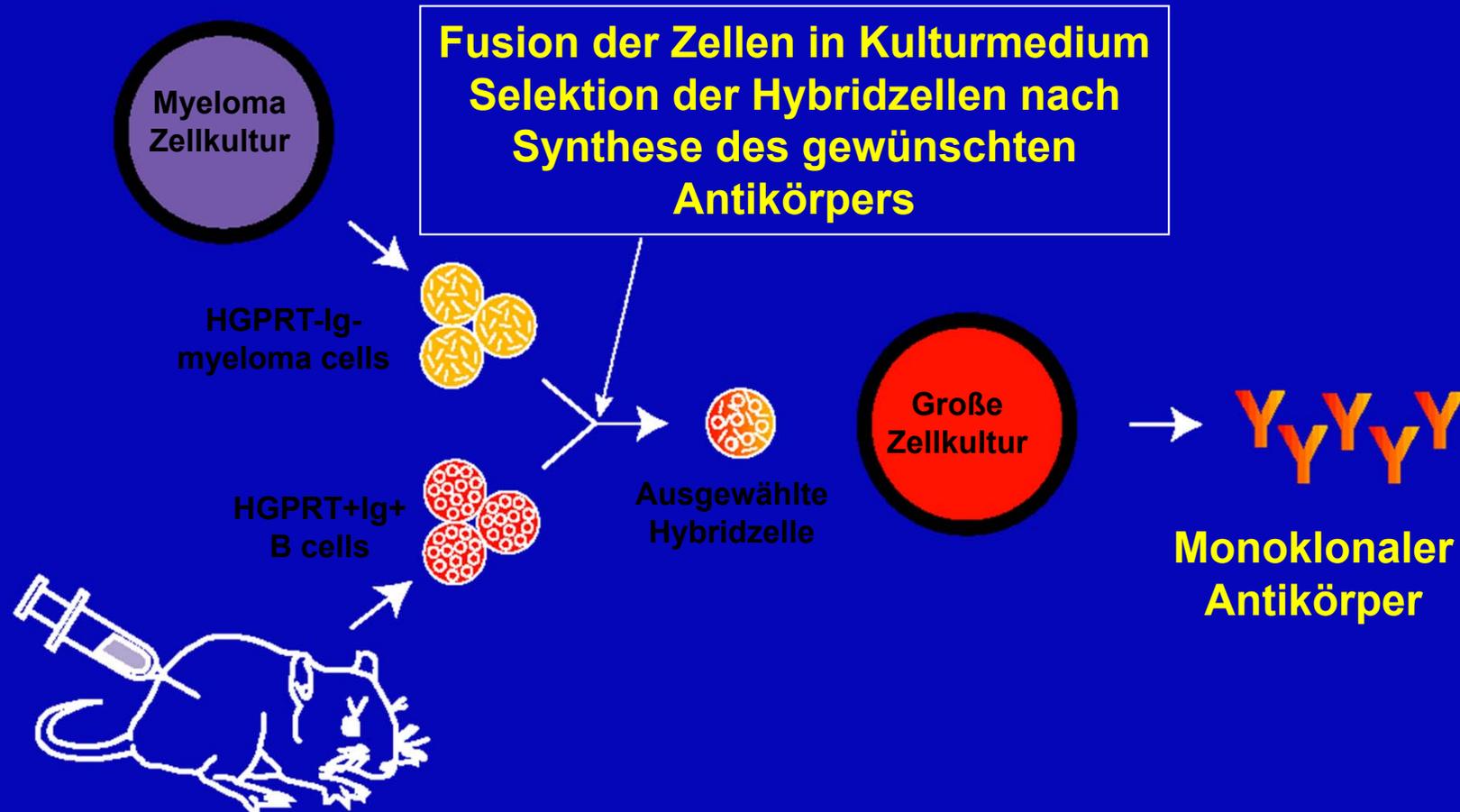
meist bei hoher Zellzahl

Freisetzung toxischer Substanzen

Anstieg Harnsäure mit Niereninsuffizienz

Potentiell lebensbedrohende Situation

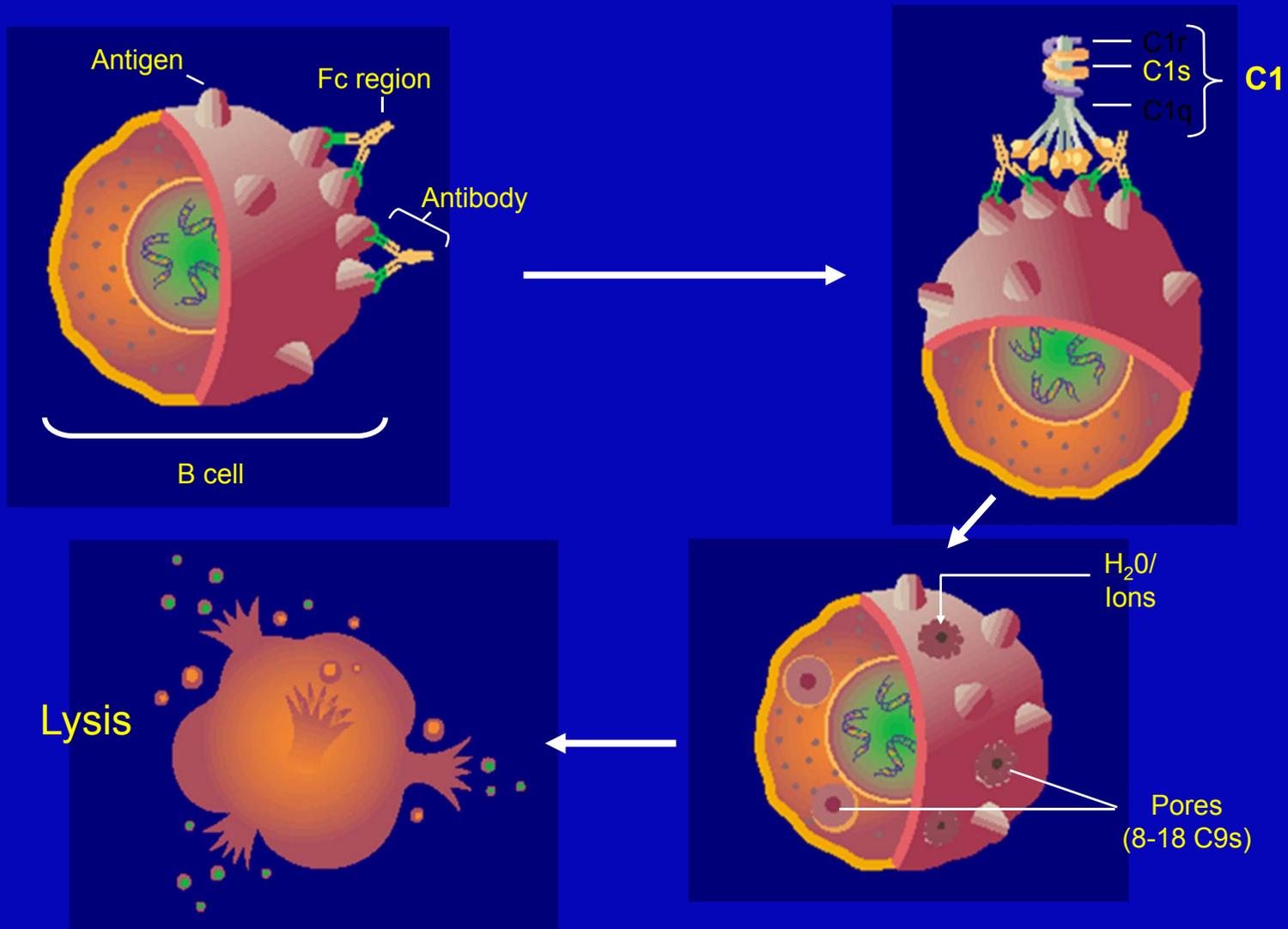
Grundlagen und Definitionen: Produktion monoklonaler Antikörper



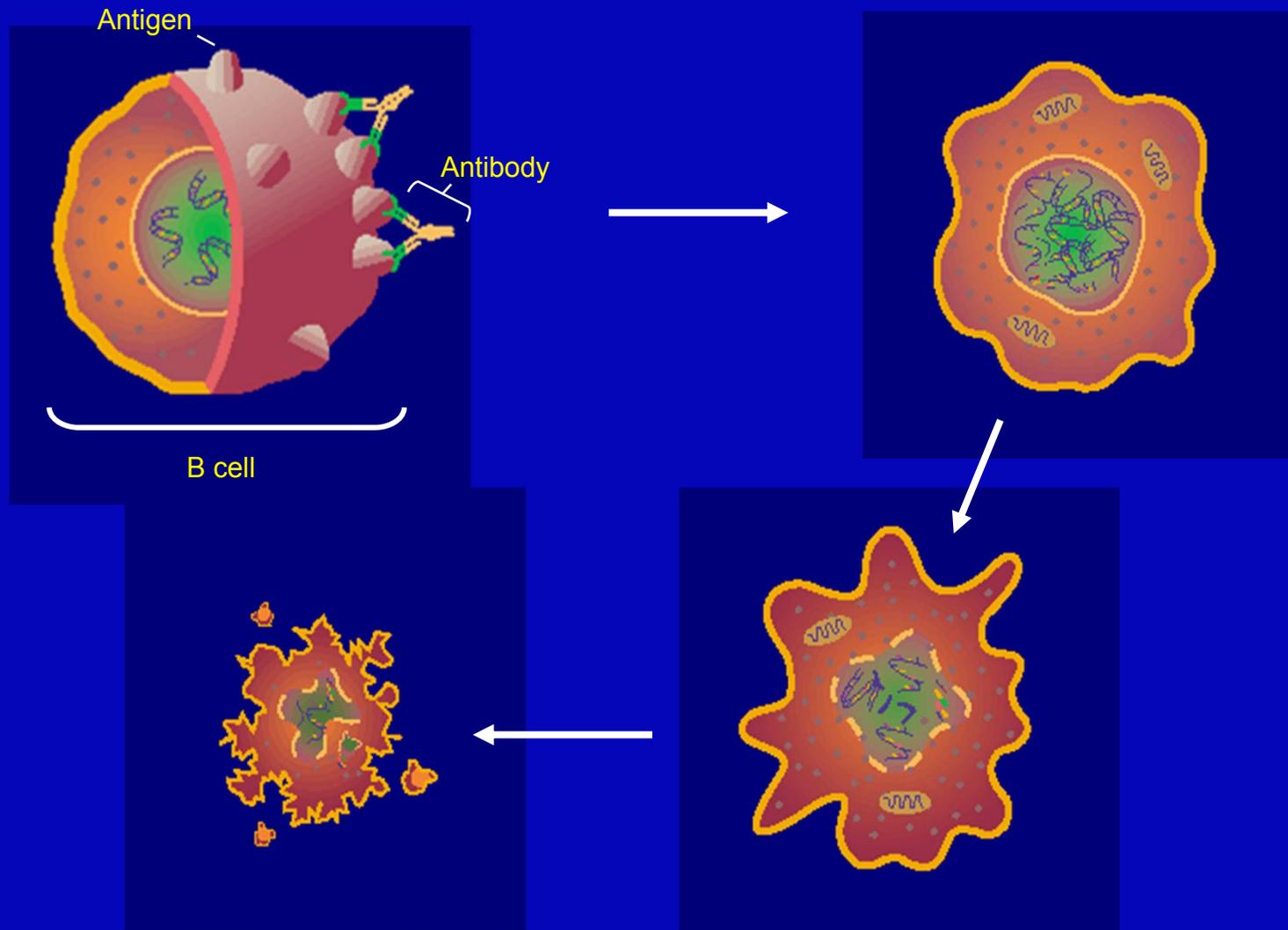
Immunisierung der Maus mit Antigen

Adapted from Köhler et al. *Nature*. 1975;256:495.

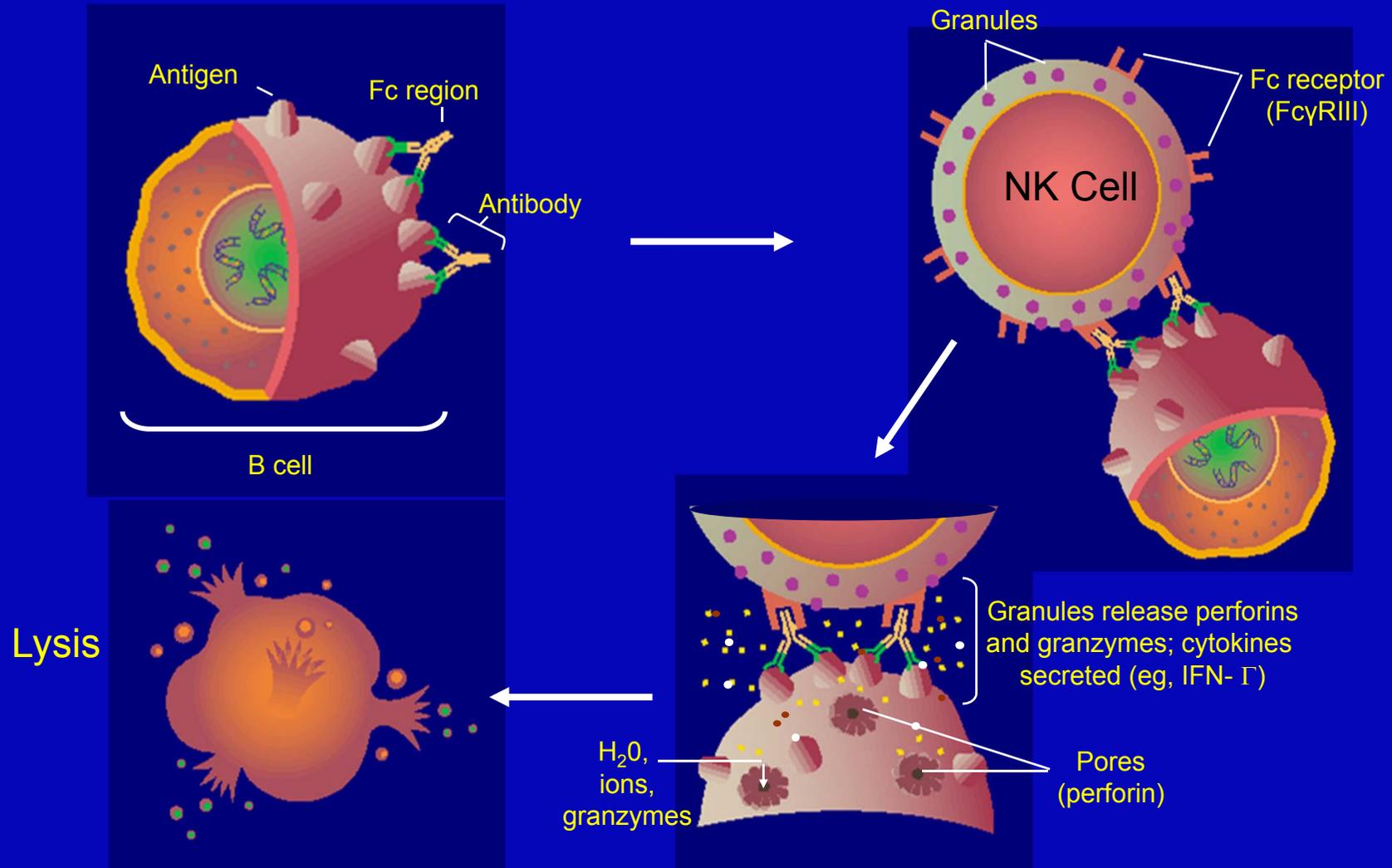
Grundlagen und Definitionen: CDC: Complement-vermittelte Zytotoxizität



Grundlagen und Definitionen: Apoptose: direkter Zelltod



Grundlagen und Definitionen: ADCC: zellvermittelte Zytotoxizität



Infusionsgeschwindigkeit bei der ersten Infusion MabThera

Die empfohlene initiale Infusionsgeschwindigkeit für die erste Infusion beträgt 50 mg/h; sie kann nach den ersten 30 Minuten stufenweise alle 30 Minuten um 50 mg/h auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden (s. Tabellen 2a + 2b).

Dosierung, Infusionszeiten und Infusionsgeschwindigkeiten von MabThera® für die erste Infusion (375 mg/m²):

Tabelle 2a

Körperoberfläche (m ²)	Dosis/Infusion (mg)	ungefähre Dauer (Stunden : Minuten)
1,1	400	02 : 35
1,3	500	02 : 55
1,6	600	03 : 15
1,9	700	03 : 30
2,1	800	03 : 45
2,4	900	04 : 00
2,7	1000	04 : 15
2,9	1100	04 : 30

Tabelle 2b

Zeitpunkt ab Infusionsbeginn (Minuten)	Dauer des Geschwindigkeitsschritts (Minuten)	Infusionsgeschwindigkeit	
		MabThera® (mg/h)	Infusionslösung* (ml/h)
0	30	50	50
30	30	100	100
60	30	150	150
90	30	200	200
120	30	250	250
150	30	300	300
180	30	350	350
210	30	400	400
240	30	400	400
Bis Ende der Infusion		Bis Ende der Infusion	

*Für eine MabThera® Konzentration von 1mg/ml

Infusionsgeschwindigkeiten weiterer MabThera-Infusionen

Weitere Infusionen von MabThera® können mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/h begonnen werden, die im weiteren Verlauf in Abständen von 30 Minuten um 100 mg/h bis auf einen Höchstwert von 400 mg/h gesteigert werden kann (s. Tabellen 3a + 3b).

Dosierung, Infusionszeiten und Infusionsgeschwindigkeiten von MabThera® für die zweite bis sechste Infusion (500 mg/m²):

Tabelle 3a

Körperoberfläche (m ²)	Dosis/Infusion (mg)	ungefähre Dauer (Stunden : Minuten)
1,0	500	02 : 00
1,2	600	02 : 15
1,4	700	02 : 30
1,6	800	02 : 45
1,8	900	03 : 00
2,0	1000	03 : 15
2,2	1100	03 : 30
2,4	1200	03 : 45
2,6	1300	04 : 00
2,8	1400	04 : 15

Tabelle 3b

Zeitpunkt ab Infusionsbeginn (Minuten)	Dauer des Geschwindig- keitsschritts (Minuten)	Infusionsgeschwindigkeit	
		MabThera® (mg/h)	Infusionslösung* (ml/h)
0	30	100	100
30	30	200	200
60	30	300	300
90	30	400	400
120	30	400	400
150	30	400	400
180	30	400	400
Bis Ende der Infusion		Bis Ende der Infusion	Bis Ende der Infusion



Zusammenfassung 1

Therapie der aggressiven B-NHL

- Aggressive Lymphome werden immer und sofort mit Chemotherapien behandelt.
- Bei großen Tumormassen („bulk“) kommt meistens eine Bestrahlung dazu.
- R-CHOP (aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) ist die „üblichste“ Chemotherapie-Kombination für B-NHL

Zusammenfassung 2

Indolente NHL

Wahl der Behandlung:

hängt vom Stadium der **Erkrankung**, von der **Histologie** und der Einschätzung der Bösartigkeit (**Grading**), vom **Alter** und AZ ab

Optionen:

- Abwarten & Beobachten (auch "Watch & Wait")
- Strahlentherapie
- Chemotherapie
- Zytokintherapie
- Antikörpertherapie
- Radioimmuntherapie
- Hochdosistherapie und periphere Stammzelltransplantation

Zusammenfassung

Therapieerfolge durch den Antikörper

- **mehr Heilung beim aggressiven NHL**
- **verbessertes Gesamtüberleben bei follikulärem NHL und CLL**