

**DLH-Geschäftsstelle:**

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

E-Mail: [info@leukaemie-hilfe.de](mailto:info@leukaemie-hilfe.de)

Fax: 0228-33 88 9 222

Internet: [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)

## Follikuläre Lymphome

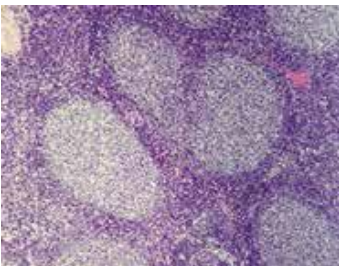
Aufbereitung des Vortrags „Follikuläre Lymphome“ auf dem DLH-Kongress, 21./22. Juni 2014 in Freising. Referenten: Dr. Wolfgang Abenhardt, MVZ Onkologie im Elisenhof, Prielmayerstr. 1, 80335 München, E-Mail: [w.abenhardt@onkologie-elisenhof.de](mailto:w.abenhardt@onkologie-elisenhof.de) und Dr. Christoph von Schilling, Klinikum Freising, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Alois-Steinecker-Str. 18, 85354 Freising, E-Mail: [dr.schilling@klinikum-freising.de](mailto:dr.schilling@klinikum-freising.de)

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Tabelle am Textende]

### Einleitung

Bei den malignen Lymphomen wird das Hodgkin-Lymphom von den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) unterschieden (non = nicht). Die Non-Hodgkin-Lymphome werden wiederum in indolente und aggressive Lymphome unterteilt. Indolent bedeutet, dass das Lymphom (im Unterschied zu den aggressiven Lymphomen) nicht schnell wächst und unter Umständen keine Beschwerden verursacht.

Das **follikuläre** Lymphom gehört zu den „indolenten“ (langsam und allmählich verlaufenden) B-Zell-Lymphomen und macht ca. 25% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. Mit ca. 6.000 bis 8.000 Neuerkrankungen im Jahr ist die Erkrankung relativ selten. Die Bezeichnung „follikulär“ bezieht sich auf das **feingewebliche Bild**.



Feingewebliches Bild von Lymphfollikeln

Beim follikulären Lymphom werden verschiedene Grade (1, 2 und 3A und 3B) unterschieden. Beim sehr gut differenzierten follikulären Lymphom (Grad 1) sind die Lymphfollikel deutlich zu erkennen. Dieses klassische follikuläre Lymphom macht etwa 40 bis 65% der Fälle aus. Je bösartiger das follikuläre Lymphom ist, desto weniger ist im feingeweblichen Bild die Follikelstruktur zu erkennen. Bei Grad 1 sind nur relativ wenige undifferenzierte Zellen, d.h. höhergradig bösartige Zellen, zu erkennen. Bei Grad 2 sind es mehr, und bei Grad 3 sind es so viele, dass die Follikelstruktur zunehmend verloren geht. Während ein follikuläres Lymphom Grad 3A noch als indolent gilt, wird ein follikuläres Lymphom Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen gezählt – und entsprechend behandelt.

### Symptome

Das follikuläre Lymphom zeichnet sich dadurch aus, dass das Erscheinungsbild sehr variabel ist. Vergrößerte Lymphknoten können praktisch in jeder Körperregion auftreten. Auch Organe (Leber, Milz, Lungen, Knochenmark) können befallen sein. Wenn Symptome auftreten, handelt es sich typischerweise um sog. B-Symptome. Dazu gehören Fieber (> 38°C), ohne dass es dafür eine offensichtliche Ursache, wie z.B. eine Infektion, gibt, Nachtschweiß, der so stark ist, dass man die Nachtwäsche wechseln muss, und eine Gewichtsabnahme von mehr als 10% in den letzten sechs Monaten.

### Diagnostik

Für die Diagnosestellung sollte nach Möglichkeit ein vergrößerter Lymphknoten komplett entfernt und untersucht werden. Bei schwer zugänglichen Lymphknoten ist alternativ eine Lymphknotenbiopsie möglich. Eine Feinnadelaspiration reicht hingegen in der Regel nicht aus.

Zur Bestimmung der Ausbreitung des Lymphoms im Körper werden eine Computertomografie (CT) von Hals, Brust und Bauchraum sowie eine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt. Der Nutzen der Positronenemissionstomografie (PET; heutzutage meist in Kombination mit CT) ist beim follikulären Lymphom noch nicht eindeutig belegt. Einen Stellenwert kann die PET beim follikulären Lymphom haben, wenn es darum geht sicherzustellen, dass bei einem Patienten tatsächlich ein frühes Stadium vorliegt, denn dies hätte Konsequenzen für die Therapieentscheidung.

<b>Stadium I:</b> Befall einer Lymphknoten-Region
<b>Stadium II:</b> Befall mehrerer Lymphknoten-Regionen auf der gleichen Zwerchfellseite
<b>Stadium III:</b> Befall von Lymphknoten-Regionen beidseits des Zwerchfells
<b>Stadium IV:</b> Organbefall (z.B. Knochenmark, Leber, Lunge)

**Stadieneinteilung** nach Ann Arbor

### Therapie im Stadium I und II

Im Stadium I und II, d.h. wenn nur eine Region oder wenige Regionen auf einer Seite des Zwerchfells befallen sind, gilt das folliculäre Lymphom als heilbar. Man bestrahlt die befallene Region mit der sog. „Involved Field-Technik“, d.h. mit einer auf diese Lymphomregion beschränkten Bestrahlung. Beim „Extended Field“ handelt es sich um ein ausgedehnteres Feld, bei dem man weitere, potentiell im Zusammenhang stehende benachbarte Lymphknotenregionen bestrahlt. In der sog. MIR-Studie der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome wurde eine Involved-Field-Bestrahlung in Kombination mit Rituximab [siehe Abschnitt "Rituximab", S.2] untersucht. Die Extended-Field-Technik könnte mit einer solchen Kombination ggf. bei gleicher Wirksamkeit der Therapie, aber weniger Nebenwirkungen, schrittweise verlassen werden.

Die Heilungschance liegt mit der Strahlentherapie bei ca. 50%. Aber auch Patienten, die mit der Strahlentherapie keine Heilung erreichen, haben aufgrund des schleichenden Verlaufs der Erkrankung eine relativ gute Prognose. Außerdem stehen in der Rückfallsituation weitere Therapieoptionen zur Verfügung.

### Therapie im Stadium III und IV

Bei den meisten Patienten (ca. 80-85%) wird das folliculäre Lymphom diagnostiziert, wenn es sich bereits auf beide Seiten des Zwerchfells ausgedehnt hat. Es geht dann nicht in erster Linie um die Heilung des Patienten, sondern darum, eine möglichst lange Lebenserwartung bei guter Lebensqualität zu ermöglichen. Ein fortgeschrittenes Stadium bedeutet beim folliculären Lymphom aber keineswegs, dass die Prognose deswegen auf jeden Fall schlecht ist. Das Lymphom wächst relativ langsam. Dadurch ist auch ohne Aussicht auf eine definitive Heilung ein langes Überleben möglich.

Wie bei den meisten bösartigen Erkrankungen ist der Verlauf von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Der Arzt versucht, beim Erstauftreten neben den erwähnten Varianten im mikroskopischen Bild weitere für den Patienten besondere Symptome oder Befunde aus Molekularbiologie, Labor und Röntgenuntersuchungen zu berücksichtigen, um eine ungefähre Voraussage zur Prognose bestimmen zu können. Diese Faktoren erlauben aber trotzdem noch keine sehr genaue Aussage im Hinblick auf den Verlauf.

mehr als 4 befallene Lymphknotenregionen
Stadium III/IV
Alter $\geq$ 60 Jahre
LDH-Erhöhung
Hämoglobin $<$ 12 g/dl

Risikofaktoren im Rahmen des **Prognostischen Index FLIPI**. Dieser dient dazu, die Prognose bei Patienten mit folliculärem Lymphom besser abschätzen zu können. (0-1 zutreffender Risikofaktor: niedriges Risiko, 2 zutreffende Risikofaktoren: mittleres Risiko, 3-5 zutreffende Risikofaktoren: hohes Risiko). LDH = Laktatdehydrogenase

### Watch and Wait

Meist wird im fortgeschrittenen Stadium zunächst keine Therapie eingeleitet, es kommt vielmehr die „Watch and Wait“-Strategie zur Anwendung. Das bedeutet, dass zunächst nur beobachtet wird, wie sich das Lymphom weiterentwickelt, ohne dass mit einer Therapie begonnen wird. Alternativ können Patienten in Studien (mit kurativem Ansatz) eingebracht werden.

### Immunochemotherapie

Bei hoher Tumorlast, relativ schnellem Wachstum und lymphombedingten Beschwerden, wie z.B. ausgeprägter B-Symptomatik, ist eine Medikamentenbehandlung notwendig, weil diese an allen Befallsorten wirkt. Weitere Gründe sind verminderte Blutzellwerte aufgrund eines ausgeprägten Knochenmarkbefalls oder eine Beeinträchtigung anderer Strukturen, wie z.B. der Harnleiter, durch vergrößerte Lymphknoten.

1 einzelner Befallsort von $\geq$ 7 cm Durchmesser oder Milzvergrößerung $>$ 20 cm Längsdurchmesser
$\geq$ 3 Befallsorte mit einem größten Durchmesser von jeweils $\geq$ 3 cm an 3 verschiedenen Lymphknotenregionen
Rippenfell- oder Bauchfellerguss
Kompressionssymptome
B-Symptome (Temperatur $>$ 38,5°C an $>$ 5 Tagen, Nachtschweiß, $>$ 10% Gewichtsverlust)
LDH-Erhöhung
Volumenverdopplung in $<$ 3 Monaten

Kriterien für das **Vorliegen von Behandlungsbedürftigkeit** beim folliculären Lymphom im fortgeschrittenen Stadium [gemäß der **Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires (GELF)**].

Die derzeit wirksamste Behandlung ist die kombinierte Anwendung von Chemotherapie und Immuntherapie, d.h. einem sogenannten monoklonalen Antikörper, der gezielt Zellen mit dem Merkmal „CD20“ angreift. Bei einer Immunchemotherapie liegen die Ansprechraten bei nahezu 100%, mit kompletten Tumorrückbildungsraten zwischen 70% und 80%.

### Rituximab

CD20 findet sich besonders stark auf der Oberfläche der Lymphomzellen, aber nicht nur dort, sondern auch auf allen normalen sog. B-Lymphozyten. Diese stellen einen wichtigen Teil des Immunsystems dar. Bei Patienten im Erwachsenenalter hat sich aber gezeigt, dass die zeitweilige Unterdrückung der normalen B-Lymphozyten nur selten zu einer gefährlichen Immunschwäche führt. Kritisch ist nur, wenn eine aktive Virushepatitis vorliegt. Diese muss vor

oder parallel zur Therapie wirksam unterdrückt werden. Ansonsten kann unter gewissen vorbeugenden Maßnahmen mit einer relativ sicheren Anwendung in der Routine selbst bei gebrechlicheren Patienten gerechnet werden. Die Antikörpertherapie unterstützt sehr wirksam und gezielt die zellabtötende Wirkung der Chemotherapie, für die die Lymphomzellen wesentlich empfindlicher sind als andere Teile unseres Organismus.

Die Verabreichung von Rituximab erfolgte bisher ausschließlich intravenös. Seit März 2014 ist ein subkutan verabreichbares Rituximab-Präparat zugelassen. Bei dieser Art der Anwendung wird der Antikörper unter die Haut gespritzt. Das ist etwas komfortabler, weil die subkutane Anwendung weniger Zeit in Anspruch nimmt als die intravenöse (i.v.) Anwendung. Allerdings darf Rituximab erst subkutan verabreicht werden, wenn es vorher schon einmal i.v. gegeben wurde. Treten bei der ersten (intravenösen) Anwendung schwere unerwünschte Nebenwirkungen auf, sollte keine Umstellung auf das subkutan verabreichbare Präparat erfolgen. Zudem ist die individuelle organisatorische Praxisstruktur zu berücksichtigen.

Seit Kurzem sind für dieselben Anwendungsgebiete wie das Originalpräparat MabThera® zwei sog. biosimilare monoklonale Antikörper des Rituximab zugelassen (Truxima®, Rixathon®). Hierbei handelt es sich um preiswertere, nahezu identische Antikörper, die jedoch aus anderen Zellkulturen stammen, somit potenziell veränderte Antigeneigenschaften haben könnten. Der Einsatz sollte daher in Überwachungsstudien (Register) beobachtet werden.

### **Chemotherapie: Bendamustin oder CHOP**

Eine der Standard-Chemotherapien beim folliculären Lymphom ist das sog. CHOP-Protokoll [ausgesprochen: „Tschopp“]. In den letzten 30 Jahren hat sich daran nicht viel verändert. (Die Kombination mit Rituximab wird R-CHOP-Protokoll oder –Schema genannt). Eine andere Standardtherapie, die in Deutschland zum Einsatz kommt, ist die Kombination aus Bendamustin (B) und Rituximab (R). Eher selten wird das CVP-Protokoll angewendet. Es gibt weitere Schemata, die sich aber in Deutschland nicht durchgesetzt haben.

Bendamustin war bereits in der DDR ein Standard-Chemotherapeutikum. Es führt nicht zu Haarausfall, während dies beim CHOP-Schema immer der Fall ist. Die Substanz Doxorubicin (H) im CHOP-Schema kann potentiell herzscheidend sein. In einer Studie der StiL-Studiengruppe wurden R-CHOP und R-Bendamustin bei indolenten Lymphomen in der Ersttherapie miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Pa-

tienten unter R-Bendamustin ein besseres Ansprechen hatten und die Zeit ohne Rückfall länger war. Außerdem hatte R-Bendamustin weniger Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse konnten für die Mehrzahl der Patienten, insbesondere mit folliculärem Lymphom der Grade 1 und 2, auch im Langzeitverlauf bestätigt werden.

Eine Stammzellsammlung für eine ggf. in der Zukunft nötige autologe Stammzelltransplantation [siehe Abschnitt "Stammzelltransplantation", S.4] ist sowohl nach CHOP als auch nach Bendamustin möglich.

### **Minimale Resterkrankung (MRD)**

Trotz intensiver Therapie können minimale Tumorrreste z.B. in vernarbten Lymphknoten oder im Knochenmark verbleiben, die möglicherweise zu einem Wiederausbruch der Erkrankung (Rezidiv) führen. Eine hochwirksame Therapie erbringt eine hohe Rate an Patienten, bei denen diese sog. minimale Resterkrankung (MRD = minimal residual disease) eliminiert wurde. Die MRD wird im Knochenmark bestimmt. Insbesondere mit neuen Substanzen [siehe unten] wird in Studien versucht, auch die minimale Resterkrankung im Knochenmark zu beseitigen. Zurzeit beschränkt sich diese Art der Diagnostik aber noch auf Studien bzw. das Einzelengagement von Onkologen.

### **Erhaltungstherapie**

Die Immunchemotherapie führt zu einem sehr guten Ansprechen, allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb einiger Jahre ein Rückfall auftritt, relativ hoch. Man hat daher versucht, Rituximab, d.h. nur den Antikörper, nach Beendigung der Immunchemotherapie weiter als Erhaltungstherapie zu verabreichen.

In der sog. PRIMA-Studie wurde gezeigt, dass eine zweijährige Rituximab-Erhaltungstherapie alle acht Wochen nach der Immunchemotherapie deutlich besser ist als reine Beobachtung. Ca. 75% der Patienten waren 4 Jahre nach Beendigung der Immunchemotherapie mit Erhaltungstherapie tumorfrei, ohne Erhaltungstherapie ca. 57%. Bemerkenswert ist, dass diese Differenz bei längerer Nachbeobachtung weiter bestehen bleibt. Die Erhaltungstherapie ist heute Routine. Allerdings zeigen die Daten ebenso, dass auch bei einem Teil der Patienten im Erhaltungstherapiearm ein Rückfall auftritt, d.h. auch eine Erhaltungstherapie kann einen Rückfall nicht sicher verhindern.

In der Studie StiL NHL 7-2008 wird geprüft, ob bei Patienten mit folliculärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit R-Bendamustin angesprochen haben, eine vierjährige Erhaltungstherapie mit Rituximab einer zweijährigen überlegen ist.

## Rückfall

In der Zeit, als es noch kein Rituximab gab, kam es fast regelhaft innerhalb weniger Jahre nach der Erstbehandlung zu einem Rückfall. Mittlerweile hat sich die Situation, insbesondere auch durch die Erhaltungstherapie, erheblich verbessert. Es gibt zwar immer noch Rückfälle in den ersten Jahren nach der Immunchemotherapie, diese sind aber deutlich seltener geworden. Das Rezidiv sollte möglichst vor der Entwicklung von Symptomen entdeckt werden, sodass in der Nachsorge fachonkologische Untersuchungen mit Fragen nach Symptomen, körperlicher Untersuchung, Laborwerten und in den ersten 2 Jahren 3-monatlichen CT-Untersuchungen zu empfehlen sind. Auf diese Weise kann mit Bedacht über die Notwendigkeit einer erneuten Behandlung entschieden werden. Bei im Ultraschall sehr gut darstellbaren Hals- und Bauchorganen und fehlenden Symptomen kann für diesen Bereich zwischendurch eine Ultraschalluntersuchung statt einer CT durchgeführt werden.

Wenn es zu einem Rückfall gekommen ist, ist ein wichtiges Kriterium, wie viel Zeit seit der letzten Therapie vergangen ist (sog. rezidivfreie Zeit oder PFS; **pro**gression free **survival**). Frührezidive, d.h. Rezidive, die in den ersten 6 Monaten auftreten, sind wegen partieller Resistenz schwerer zu behandeln.

Wichtig ist, dass bei einem Rückfall zum Ausschluss eines Übergangs in ein anderes, schnell wachsendes Lymphom (sog. Transformation) immer eine erneute Biopsie durchgeführt wird.

Auch bei einem Rückfall ist eine Immunchemotherapie Standard, wobei man aber in der Rückfallsituation andere Chemotherapeutika einsetzt als in der Erstbehandlung, also z.B. CHOP, wenn zunächst mit Bendamustin behandelt wurde und umgekehrt. Bei einem Rückfall innerhalb von 6 Monaten nach der Erstbehandlung wird von einer Resistenz auf Rituximab ausgegangen, sodass es dann nicht sinnvoll ist, dieses Medikament weiter zu verwenden. Tatsächlich ist es so, dass es eine kleine Gruppe von Patienten gibt, bei denen die Antikörpertherapie (wegen bestimmter Mutationen) keinerlei Wirkung zeigt.

### Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)

Studienzentrale der Med. Klinik III, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München-Großhadern  
Marchioninistr. 15, 81377 München  
Tel.: 089-4400 74900 oder 74901

E-Mail [studyce@med.uni-muenchen.de](mailto:studyce@med.uni-muenchen.de)

### Studiengruppe indolente Lymphome (StiL)

Med. Klinik IV - Hämatologie

Universitätsklinik

Klinikstraße 36, 35392 Gießen

Tel.: 0641-985-42-600

E-Mail [mathias.rummel@innere.med.uni-giessen.de](mailto:mathias.rummel@innere.med.uni-giessen.de)

Kontaktdaten der deutschen **Lymphom-Studiengruppen**  
GLSG und StiL

## Stammzelltransplantation

Jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand, die bereits kurze Zeit nach der Ersttherapie einen Rückfall entwickeln oder nicht mindestens ein teilweises Ansprechen erreicht haben, sollten in einem Zentrum zur Klärung der Frage vorgestellt werden, ob eine Transplantation mit eigenen Stammzellen (autolog) oder Stammzellen eines Familien- oder Fremdspenders (allogen) durchgeführt werden sollte.

## Radioimmuntherapie

Mit der Radioimmuntherapie werden in der Rückfallsituation insbesondere Frührezidive mit Therapieresistenz und ältere Patienten behandelt, die für eine Immunchemotherapie oder eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Der Antikörper bindet ebenfalls an den CD20-Oberflächenmarker (die „Antenne“). An den Antikörper ist eine radioaktive Substanz gekoppelt, der Betastrahler <sup>90</sup>Yttrium. Die Reichweite der Strahlung ist mit 1,8 mm relativ gering. Diese über den Antikörper auf dem Blutweg an die Lymphomzellen herangebrachte Strahlentherapie ist sehr effektiv. Allein durch die Nachbarschaft der einzelnen Lymphomzellen zueinander werden diese abgetötet (sog. Cross-Fire-Effekt). Die Radioimmuntherapie wird lediglich einmal durchgeführt. Die Behandlung ist potenziell ambulant durchführbar (in Bayern 48 Stunden Aufenthalt in einem Zentrum) und selbst bei hochbetagten Patienten problemlos möglich. Sie wirkt insbesondere auch bei Patienten, die nicht oder nur kurz auf Rituximab angesprochen haben. Die Nebenwirkungen sind sehr gering. Es kann aber – mehrere Wochen nach der Therapie - zu ausgeprägten Blutbildveränderungen kommen.

Die Therapie kann nicht durchgeführt werden, wenn das Knochenmark zu mehr als 25% tumorbefallen ist. Die Therapie würde das Knochenmark dann zu stark schädigen. Weitere Ausschlussgründe sind geringe Thrombozyten- und Neutrophilen-Werte, eine vorherige ausgedehnte Bestrahlung von mehr als 25% des Knochenmarks und ggf. eine vorherige Stammzelltransplantation. Die Möglichkeit einer autologen Stammzelltransplantation kann nach Radioimmuntherapie erschwert sein. Dies muss im Vorfeld bedacht und mit Spezialisten besprochen werden.

In einer spanischen Phase-III-Studie wurde die Radioimmuntherapie als sog. „Konsolidierung“ [Festigungstherapie] nach einer Behandlung mit Immunchemotherapie mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass die Rituximab-Erhaltungstherapie über 2 Jahre der einmaligen Radioimmuntherapie überlegen war.

## Neue Medikamente

### Obinutuzumab [Gazyvaro®]

Es gibt inzwischen eine Weiterentwicklung von Rituximab, den Antikörper Obinutuzumab. Dieses Medikament ist seit Juni 2016 in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, für Patienten mit follikulärem Lymphom zugelassen, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder ein Rituximab-haltiges Regime nicht angesprochen haben oder bei denen es während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung zu einem Fortschreiten der Erkrankung gekommen ist. Außerdem wird beim follikulären Lymphom in der sog. GALLIUM-Studie die Erstbehandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie geprüft.

Der neue Antikörper zeichnet sich dadurch aus, dass er eine noch stärkere Immunreaktion hervorruft als Rituximab. Die für Rituximab typischen Nebenwirkungen, wie Fieber, Hautausschlag und grippeähnliche Symptome, können bei Obinutuzumab anfangs noch stärker ausgeprägt sein.

Mit Obinutuzumab konnte in der GALLIUM-Studie bei mehr als 95% der Patienten MRD-Negativität erreicht werden, d.h. das Lymphom war auch mit empfindlichen Methoden nicht mehr nachweisbar [siehe Abschnitt „Minimale Resterkrankung“, S.3]. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von knapp 3 Jahren ergab sich bei mäßiger Zunahme von Nebenwirkungen (insbesondere akute Unverträglichkeitsreaktionen auf die Infusion) eine jetzt noch eher bescheidene, aber signifikante Verbesserung der Zeit bis zum Rückfall (PFS, HR = 0,68); Langzeitbeobachtungen sind zur weiteren Beurteilung nötig. Wegen dieser objektivierten Vorteile ist mit einer baldigen Zulassung für dieses Anwendungsgebiet zu rechnen.

### Lenalidomid [Revlimid®]

Immunmodulatorische Substanzen wie Lenalidomid wirken ebenfalls auf das Immunsystem. Diese Substanz ist beim follikulären Lymphom – in Kombination mit dem Antikörper Rituximab - hoch wirksam. Allerdings ist Lenalidomid nicht speziell für das follikuläre Lymphom zugelassen.

Eine französische Lymphom-Studiengruppe hat Lenalidomid und Rituximab kombiniert und diese Kombination „R<sup>2</sup>“ genannt. Die Therapieergebnisse sind in der Erstbehandlung und im Rückfall vergleichbar. Bei 87% der Patienten kam es zu einem vollständigen Verschwinden des Tumors. Das ist sehr beeindruckend.

Derzeit läuft die sog. RELEVANCE-Studie der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome, in der bei Erstbehandlung des follikulären Lymphoms R-CHOP mit R-Lenalidomid ver-

verglichen wird. In der sich anschließenden Erhaltungstherapie für Patienten ohne vollständiges Ansprechen wird Rituximab mit Rituximab/Lenalidomid verglichen. Bisher sind die Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Ansprechens als auch im Hinblick auf die Zeit bis zum Rückfall vielversprechend.

### Temsirolimus [Torisel®]

Temsirolimus, ein mTOR-Hemmer, ist zugelassen für Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die einen Rückfall oder eine refraktäre Erkrankung haben. In einer kleinen Serie führte Temsirolimus auch bei Patienten mit Rückfall eines follikulären Lymphoms in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zu relativ guten Behandlungsergebnissen. Alle Patienten sprachen an, allerdings war das Ansprechen bei keinem Patienten komplett (BeRT-Studie).

### Idelalisib [Zydelig®]

Idelalisib wirkt am B-Zell-Rezeptor. Dies ist ebenfalls eine zentrale Schaltstelle der B-Zelle. Die Substanz hemmt über das Enzym Phosphoinositid-3-Kinase die Wachstumssignalübertragung an den Zellkern und wird als Tablette eingenommen. Die Zulassung in Europa als alleinige Behandlung für Patienten mit follikulärem Lymphom, das nach zwei vorausgegangenen Therapielinien refraktär ist, erfolgte im September 2014.

Die Therapieergebnisse sind vielversprechend. Bemerkenswert ist, dass sich das Ansprechen über mehrere Monate weiter verbesserte. Möglicherweise stellen sich Resistenzmechanismen in den Lymphomzellen entweder gar nicht oder erst spät ein. An Nebenwirkungen traten allerdings u.a. Infektionen wie bei schwer immunsupprimierten Patienten, insbesondere Lungenentzündung und Durchfall, aber auch Leberfunktionsstörungen auf. Hierbei kann es auch nach Monaten plötzlich noch zu erheblichen Nebenwirkungen kommen. Gewisse Maßnahmen zur Minimierung von Infektionsrisiken sind vorgegeben worden.

Idelalisib wurde in einer Studie entweder in Kombination mit

- Rituximab oder
- Bendamustin oder
- R-Bendamustin

verabreicht. Unter der Kombination mit R-Bendamustin hatte fast die Hälfte der - stark vorbehandelten - Patienten ein komplettes Ansprechen. Die Nachbeobachtungszeit ist allerdings noch kurz.

### Ibrutinib [Imbruvica®]

Ibrutinib wirkt ebenfalls am B-Zell-Rezeptor und hemmt über das Enzym Bruton'sche Tyrosinkinase die Wachstumssignalübertragung an den

Zellkern. Ibrutinib ist zugelassen für bestimmte Patienten mit CLL, Mantelzell-Lymphom und Morbus Waldenström. Eine spezielle Zulassung für Patienten mit einem follikulären Lymphom besteht nicht. Ein Einsatz außerhalb der Zulassung (sog. Off-Label-Use) ist aber unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Außerdem wird Ibrutinib im Rahmen von Studien beim follikulären Lymphom untersucht.

Die Nebenwirkungen von Ibrutinib und Idelalisib sind vergleichbar, insbesondere Immundefektbedingte schwere Infektionen sind kritisch zu beachten.

#### Venetoclax (Venclyxto®)

Venetoclax ist ein weiteres neues Medikament, das seit Dezember 2016 zur Behandlung bestimmter Patienten mit CLL zugelassen ist. Es handelt sich um einen direkten BCL2-Inhibitor mit extrem starker Initialwirkung und der Komplikation des sogenannten Tumorlyse-Syndroms. Auch Venetoclax kann bei Patienten mit einem follikulären Lymphom unter bestimmten Voraussetzungen außerhalb der Zulassung zum Einsatz kommen. Der Stellenwert von Venetoclax beim follikulären Lymphom wird im Rahmen von Studien weiter untersucht.

Durch die fast gleichzeitige Verfügbarkeit mehrerer hochwirksamer Substanzen sind vielfältige Kombinationen bei Lymphomen in Erprobung.

#### **Immunsystem stärken**

Bei den follikulären Lymphomen finden sich manchmal zu Anfang der Erkrankung spontane Rückbildungen (Remissionen). Dies ist u.a. darauf zurückzuführen, dass das Immunsystem des Patienten die Lymphomzellen als fremd erkennt und abstößt. Leider gelingt das in der Regel nicht dauerhaft, denn Botenstoffe des Lymphoms sind in der Lage, das Immunsystem bei dieser Tätigkeit zu bremsen, indem diese die Aktivität sog. T-regulatorischer Zellen stärken, sodass das Immunsystem gegenüber den Lymphomzellen regelrecht „erblindet“. Mit sog. Immuncheckpoint-Hemantikörpern kann dieser Vorgang umgekehrt werden. Mithilfe dieser Methode, v.a. in Kombination mit Rituximab, gibt es jetzt erste Behandlungsansätze, die aber noch als experimentell zu bezeichnen sind.

Ein anderer Ansatz wählt die Entnahme patienteneigener T-Lymphozyten aus dem Blut und die Züchtung im Bioreaktor, wobei ein sog. „chimärer Rezeptor“ gegen das B-Zell-Antigen CD19 in das Erbgut dieser Zellen eingeschleust wird. Auf diese Weise schaffen es diese „genetisch modifizierten“ T-Zellen (CAR-T), sobald sie in den Blutkreislauf des Patienten zurückgeführt werden, die Lymphomzellen sehr genau zu erkennen und abzutöten. Die Erfolge auch dieser Therapie in Stu-

dien sind beachtlich und werden intensiv weiterverfolgt. Hierbei handelt es sich allerdings um ein hoch aufwendiges Behandlungsverfahren, weshalb sein Stellenwert erst in einigen Jahren wirklich absehbar sein wird.

Von alternativen bzw. ergänzend angewandten (komplementären) Behandlungsmethoden zur Stärkung des Immunsystems, wie z.B. Mistel, ist bei Lymphomerkrankungen abzuraten. Patienten, die überlegen, Präparate oder Methoden aus dem Bereich der Komplementärmedizin anzuwenden, sollten darüber auf jeden Fall offen mit ihrem behandelnden Arzt sprechen.

Moderater Sport ist zur Stärkung des Immunsystems grundsätzlich empfehlenswert.

Wenn ein Immunglobulinmangel besteht und pro Jahr mindestens zwei schwere Infekte der oberen Luftwege auftreten, kann eine Immunglobulin-Ersatztherapie durchgeführt werden.

Die Grippeimpfung, die mit einem Tot-Impfstoff durchgeführt wird, sollte bei allen chronisch Kranken und über 60-Jährigen einmal im Jahr durchgeführt werden. Die Impfung kann auch bei einem geschwächten Immunsystem wirksam sein. Für den o.g. Personenkreis wird zudem eine einmalige Pneumokokkenimpfung empfohlen.

<b>Autologe Stammzelltransplantation:</b> Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosistherapie
<b>Allogene Stammzelltransplantation:</b> Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender
<b>B-Zellen:</b> B-Lymphozyten; bestimmte weiße Blutkörperchen mit wichtiger Funktion bei der Antikörperbildung
<b>Hämoglobin:</b> roter Blutfarbstoff
<b>Immunchemotherapie:</b> Behandlung mit Chemotherapie in Kombination mit einem Antikörper, z.B. R-Benda: <b>R</b> ituximab, <b>B</b> endamustin R-CHOP: <b>R</b> ituximab, <b>C</b> yclophosphamid, <b>D</b> oxorubicin ( <b>H</b> ), <b>V</b> incristin ( <b>O</b> ), <b>P</b> rednison R-CVP: <b>R</b> ituximab, <b>C</b> yclophosphamid, <b>V</b> incristin, <b>P</b> rednison
<b>Induktion:</b> Initial intensive Behandlung eines Tumors, mit der nach Möglichkeit ein vollständiges Ansprechen erreicht werden soll
<b>Konsolidierung:</b> Therapie zur „Festigung“ des durch die Induktion erreichten Therapieerfolges
<b>Kurativ:</b> Eine Therapie ist kurativ, wenn damit eine Heilung angestrebt wird
<b>LDH:</b> Laktatdehydrogenase; ein erhöhter LDH-Wert ist bei Non-Hodgkin-Lymphomen und anderen Tumoren in der Regel ein ungünstiger Risikofaktor
<b>Leukozyten:</b> weiße Blutkörperchen
<b>Lymphozyten:</b> Unterart weißer Blutkörperchen
<b>Maligne:</b> Bösartig
<b>MRD:</b> Minimal Residual Disease, minimale Resterkrankung

<b>Neutrophile:</b> Neutrophile Granulozyten; bestimmte weiße Blutkörperchen, die insbesondere für die Abwehr von bakteriellen Infektionen zuständig sind
<b>Refraktär:</b> Ein Tumor ist refraktär, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf die bisher durchgeführte Therapie erreicht wird
<b>Remission:</b> Ansprechen auf die Therapie, unterschieden wird eine Teil- von einer Vollremission
<b>Rezidiv:</b> Rückfall
<b>T-Zellen:</b> T-Lymphozyten; bestimmte weiße Blutkörperchen, die u.a. für die Abwehr von Virusinfektionen wichtig sind
<b>Thrombozyten:</b> Blutplättchen
<b>Tumorlyse-Syndrom:</b> häufig lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung bei plötzlicher Zerstörung einer großen Anzahl von Tumorzellen, bei der große Mengen an Abbauprodukten in den Blutkreislauf gelangen.

Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen