

**Pharmakokinetik von Pegfilgrastim bei älteren Patienten mit
aggressivem diffus großzelligem Non-Hodgkin Lymphom
und Behandlung mit dem R-CHOP-14 Schema**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Anna Maier
aus Alma-Ata/Kasachstan

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD. Dr. U. Mey
2. Gutachter: Prof. Dr. H. P. Fischer

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.02.2012

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. T. Sauerbruch

Inhaltsverzeichnis

1.0	Abkürzungsverzeichnis	5
2.0.	Einleitung	6
2.1	Non-Hodgkin-Lymphom.....	6
3.0	Zielsetzung	8
3.1	Primäres Ziel	8
3.2	Sekundäre Ziele.....	8
4.0	Grundlagen	9
4.1	Ätiologie.....	9
4.2	Klassifikation der Lymphome	9
4.3	Klinik des DLBCL	11
4.4	Stadieneinteilung.....	11
4.4.1	Ann Arbor Kriterien.....	11
4.4.2	Prognose Kriterien	13
4.4.2.1	International Prognostic Index (IPI).....	13
4.4.2.2	Age-adjusted International Prognostic Index (aaIPI).....	14
4.4.2.3	ECOG-Status und Karnofsky Index	14
4.5	Therapie der aggressiven NHL	17
4.5.1	CHOP	17
4.5.2	Rituximab	19
4.5.3	Filgrastim.....	23
4.5.4	Pegfilgrastim.....	27
4.5.5	Pharmakokinetische Aspekte	29
4.5.6	Strahlentherapie	31
4.5.7	Chirurgie.....	32
4.6	Nebenwirkungen	32
4.7	Tumoranämie und Darbepoetin alfa.....	33
5.0	Material und Methoden	35
5.1	Patienten.....	35
5.2	Behandlungsschema	35
5.2.1	Vorphasentherapie	35
5.2.2	Rituximab	36
5.2.3	CHOP	36
5.2.4	Pegfilgrastim.....	36
5.2.5	Darbepoetin alpha.....	36
5.2.6	Dosisreduktion	37
5.2.7	Strahlentherapie	37
5.2.8	ZNS Prophylaxe	37
5.3	Kontrolluntersuchungen.....	38
5.3.1	Restaging- und Nachuntersuchungen	38
5.3.2	Restaging nach Abschluss der Therapie	39
5.3.3	Restaging nach der Strahlentherapie.....	39
5.3.4	Toxizitätsuntersuchungen	40

5.4	Pharmakokinetische und statistische Analysen.....	42
6.0	Ergebnisse	43
6.1	Patientenprofil.....	43
6.2	Umsetzung der geplanten Therapie.....	43
6.3	Toxizitäten.....	44
6.4	Der mediane ANC Verlauf	51
6.5	Pegfilgrastim Serumkonzentration.....	51
6.6	Erreichte Remissionsraten.....	56
7.0	Diskussion.....	58
7.1	Verträglichkeit der Therapie.....	58
7.2	Toxizität	60
7.3	Die Rolle des Alters	62
7.4	Ansprechen der Therapie	63
7.5	Pharmakokinetik	64
8.0	Zusammenfassung.....	67
9.0	Literaturverzeichnis.....	69

1.0 Abkürzungsverzeichnis

aaIPI: Age-adjusted International Prognostic Index

ANC: absolute neutrophile account

ASCT: autologe Stammzell Transplantation

CIN: Chemotherapie induzierte Neutropenie

DLBCL: Diffuse Large B-Cell-Lymphoma

EC₂₀: minimalste Konzentration, die noch in der Lage ist, die Granulopoese zu stimulieren

EC₅₀: Konzentration, die in der Lage ist, die Granulopoese halbmaximal zu stimulieren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor

Hb: Hämoglobin

HDT: Hochdosistherapie

IPI: International Prognostic Index

LDH: Laktat-Dehydrogenase

NHL: Non-Hodgkin-Lymphome

ZNS: Zentrales Nervensystem

2.0. Einleitung

2.1 Non-Hodgkin-Lymphom

Die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) bilden eine heterogene Gruppe maligner Neoplasien des lymphatischen Systems. Dabei kann die Entartung sowohl von B-Zellen als auch von T-Zellen ausgehen, die sich in einem bestimmten Differenzierungsstadium befinden. Bei den NHL handelt es sich zu ca. 85-90 % um Neoplasien der B-Zellreihe (Fauci et al., 1999). Die Manifestation kann nodal sowie extranodal sein. Die häufigsten extranodalen Manifestationen betreffen das Knochenmark, den Gastrointestinaltrakt und das ZNS (Hartmann et al., 2003). Etwa ein Drittel aller NHL weisen einen extranodalen Befall auf. Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom stellt mit einem Anteil von etwa 40 % das häufigste aller NHL dar (Monti et al., 2005). Etwa 30 % der NHL können sich auch leukämisch manifestieren. Die chronische lymphatische Leukämie und das Multiple Myelom sind Sonderformen der NHL (Fauci et al., 1999; Herold, 2005).

Die Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen beträgt nach epidemiologischen Daten vom Jahre 2004 2,9 % in Deutschland; dabei ist das Erkrankungsrisiko bei Männern höher als bei Frauen (Batzler et al., 2008). Die Inzidenz ist in den letzten 50 Jahren in den westlichen Ländern stetig angestiegen, insbesondere bei älteren Patienten (Weisenburger, 1994; Devesa und Fears, 1992). Dabei wächst die Zahl extranodaler Lymphome schneller als die der nodalen (López-Guillermo et al., 2005). Manche Autoren sprechen von einer 50 % höheren Prävalenz bei Männern für NHL (Evan und Hancock, 2003). Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom macht ca. 40 % der NHL aus und ist damit das häufigste Lymphom des Erwachsenen, pro Jahr treten etwa 30.000 Neuerkrankungen auf (Abramson und Shipp, 2005). Es wird zu den aggressiven NHL gezählt (Fauci et al., 1999).

Mit einem medianen Erkrankungsalter von ca. 65 Jahren stellt das diffus großzellige B-Zell-Lymphom eine Erkrankung des älteren Patienten dar (Batzler et al., 2008). Auch ist gerade diese Patientengruppe im Hinblick auf die befürchteten Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie besonders stark gefährdet. Die Inzidenz febriler Neutropenien ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren deutlich erhöht und die neutropenische Phase hält bei vergleichbar intensiver Chemotherapie auch länger an (Chrischilles et al., 2002). Aus Sorge vor diesen therapieassoziierten Komplikationen erhalten viele ältere Patienten die notwendige zytostatische Therapie in dosisreduzierter Form, obwohl bekannt ist, dass eine Dosisreduktion - zumindest in

der Behandlung aggressiver lymphatischer Neoplasien - mit schlechteren Ansprechraten und letztlich auch mit einem schlechteren Gesamtoutcome verbunden ist (Morrison et al., 2001).

Eine retrospektive Studie, in der über die Hälfte der Patienten über 60 Jahre alt waren, ergab, dass mehr als 50 % der Patienten eine Chemotherapieerapie erhielten, die weniger als 85 % der Intensität einer Standardtherapie beinhaltete. Neben dem Alter scheinen auch ein schlechter Allgemeinzustand und ein fortgeschrittenes Tumorstadium zu einer Reduktion der Chemotherapieerapie zu führen.

Mit dem Ziel einer zeitgerechten, voll dosierten Applikation der Chemotherapie und gleichzeitig bestmöglicher Verminderung des Risikos der gefürchteten infektiösen Komplikationen wird als supportive Therapie der G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) Filgrastim - für den es auch seit 2002 eine pegylierte Form gibt - verabreicht. Die hämatotoxischen Nebenwirkungen konnten damit gerade bei älteren Patienten deutlich gesenkt werden. Das Alter stellt somit bei zusätzlicher Gabe eines G-CSF keine Indikation zur Dosisreduktion der Chemotherapie mehr dar (Lyman et al., 2004).

Mit 6 Zyklen R-CHOP-14 in Kombination mit Filgrastim oder Pegfilgrastim, gefolgt von zwei additiven Gaben von Rituximab, wurde bei älteren Patienten mit aggressivem NHL in 78 % der Fälle eine komplette Remission erreicht (Pfreundschuh et al., 2008). Die doppelt intensivierte Therapie durch Hinzunahme von Rituximab und Verkürzung des Therapieintervalls auf alle zwei Wochen stellt aktuell den optimalen Standardtherapiearm für zukünftige Studien dar (Pfreundschuh et al., 2008).

Bislang gab es noch keine klinische Studie, die die Pharmakokinetik sowie Verträglichkeit des pegylierten Wachstumsfaktors Pegfilgrastim bei älteren Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, die mit R-CHOP-14 behandelt werden, prospektiv untersucht hat.

In der vorliegenden Arbeit werden erstmals systematisch Pharmakokinetik und Verträglichkeit des Pegfilgrastim im Rahmen einer R-CHOP-14-Therapie in einer homogenen Patientengruppe älterer Patienten mit neu diagnostiziertem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom untersucht.

3.0 Zielsetzung

3.1 Primäres Ziel

Zielsetzung dieser Dissertationsschrift ist die Erfassung und detaillierte Darstellung der Pharmakokinetik von Pegfilgrastim im auf 14 Tage verkürzten Intervall innerhalb einer homogenen Patientengruppe älterer Patienten mit neu diagnostiziertem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, die mit dem R-CHOP-14-Schema behandelt werden. Dabei soll insbesondere untersucht werden, ob der für Pegfilgrastim beschriebene „Selbstregulationsmechanismus“ (hohe Konzentration während der Neutropeniephase und rasches Absinken der Serumkonzentration mit Erholung der Granulopoese) auch in dem intervallverkürzten 14-tägigen Behandlungsschema nachweisbar ist. Hierzu werden die Pegfilgrastim-Serumkonzentrationen und die Neutrophilenwerte im Zyklusverlauf prospektiv untersucht. Für die Bestimmung des Pegfilgrastimspiegels wurde an den Tagen 1, 3, 5, 7, 9, 11 und 13 des ersten Zyklus sowie an Tag 1, 3, 7 und 11 in allen weiteren Zyklen 10 ml EDTA Blut abgenommen, ebenso auch für das Differentialblut.

Dieses wissenschaftliche Projekt stellt eine Begleituntersuchung innerhalb einer nicht-randomisierten, oligozentrischen prospektiven, klinischen Phase II Studie dar, in der eine intensive, kombinierte Chemo-Immuntherapie nach dem R-CHOP-14 Schema mit Wachstumsfaktorsupport durch Pegfilgrastim und Darbepoetin alfa bei älteren Patienten mit unbehandeltem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom evaluiert wird. Primäres Ziel dieser Studie ist die Rate kompletter Remissionen (CR und CRu).

Die detaillierte Erfassung und Analyse der Pharmakokinetik erfolgt protokollgemäß bei den ersten zehn Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden. Dieses wissenschaftliche Begleitprojekt stellt somit das zentrale Thema dieser Dissertationsarbeit dar.

3.2 Sekundäre Ziele

Sekundäre Studienziele sind:

- Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure = TTTF)
- der Bedarf an Erythrozytentransfusionen
- das Erkrankungsfreie Überleben
- die Rate an therapiebedingten Todesfällen

- die Rate an Therapieabbrüchen
- die Inzidenz febriler Neutropenien
- die Inzidenz und Dauer einer Grad 4 Neutropenie

4.0 Grundlagen

4.1 Ätiologie

Die Ätiologie aggressiver NHL ist für die Mehrzahl der Patienten nicht geklärt. Als gesicherte Risikofaktoren gelten die angeborene oder erworbene Schwächung des Immunsystems, eine HIV-Infektion, eine Exposition gegenüber radioaktiven Stoffen, eine Strahlentherapie, eine immunsuppressive Therapie oder virale Infektionen. Insbesondere wird das Epstein Barr Virus (EBV) als Auslöser des endemischen Burkitt-Lymphoms in Afrika angesehen. Die endemischen Lymphomzellen exprimieren den EBV-Rezeptor CD21, während dies bei dem nicht endemischen Burkitt Lymphom nicht der Fall ist (Fauci et al., 1999). Das humane T-Zell lymphotrope Virus 1 (HTLV 1) wird mit bestimmten T-Zell-Lymphomen in Verbindung gebracht. Infektionen mit *Helicobacter pylori* steigern das Risiko an einem Lymphom der Magenschleimhaut zu erkranken (Fauci et al., 1999; Herold, 2005). Auch das Tabakrauchen erhöht das Risiko an einem Lymphom zu erkranken. Inwieweit Chemikalien das Risiko steigern, ist noch unklar.

Bestimmte chromosomale Aberrationen werden gehäuft bei Patienten mit malignen Lymphomen beobachtet. Insbesondere das Vorkommen der Onkogene *bcl-2* und *bcl-6* scheint gehäuft mit Lymphomen assoziiert zu sein (Abramson und Shipp, 2005; Fauci et al., 1999). Man nimmt an, dass das *bcl-6* Onkogen zu einer Minderung des p53 Apoptosegens führt und somit eine Überproliferation der B-Zellen begünstigt (Fauci et al., 1999; Phan und Dalla-Favera, 2004). Dabei scheint diese Translokation bei einem extranodalen Befall häufiger vorzukommen als bei dem nodalen (López-Guillermo et al., 2005). Diskutiert wird auch, inwiefern eine Hepatitis C Infektion das Risiko eines NHL steigert (Hoffbrand et al., 2003).

4.2 Klassifikation der Lymphome

Die Einteilung der Lymphome wurde im Laufe der letzten Jahrzehnte mehrfach überarbeitet. 1974 entstand die *Kiel-Klassifikation* nach Lennert, hierbei wurde die Unterscheidung nach Morphologie und Größe der Lymphomzellen vorgenommen. Man unterscheidet zwischen B- und

T-Zell-Lymphomen sowie zwischen zytischen und blastischen. Dieses hilft bei der Malignitätseinteilung des Lymphoms. Zytische Lymphome wurden als „niedrigmaligne“, blastische als „hochmaligne“ eingestuft. Klinische Aspekte blieben dabei jedoch unberücksichtigt (Abramson und Shipp, 2005; Herold, 2005). Niedrigmaligne Lymphome sind indolent, sprechen zwar gut auf eine Chemotherapie an, sind aber dennoch schwer heilbar. Hochmaligne Lymphome dagegen sind aggressiv und bei rechtzeitiger Therapie oft heilbar (Hoffbrand et al., 2003). 1982 hat die *Working Formulation for Clinical Usage* eine Weiterentwicklung der Lymphomklassifikation vorgenommen. Es wurde nun nach Beurteilung der Zellgröße, der Zellmorphologie und der Knotenbeschaffenheit eine Einteilung bezüglich der Prognose durchgeführt (Ambrason und Shipp, 2005). Da diese Klassifikation fast ausschließlich in den USA benutzt wurde, sorgte sie weltweit für weitere Verwirrung (Stein H, 2000). Die 1994 eingeführte *Revised European American Lymphoma Klassifikation (R.E.A.L- Klassifikation)* der International Lymphoma Study Group, welche sich aus 19 Pathologen zusammensetzte, unterscheidet zwischen Vorläufer B- oder T-Zell-Neoplasien und peripheren B- oder T-Zell-Neoplasien, dabei wird nach Morphologie, Zytogenetik, Immunhistologie und Klinik unterschieden. Zudem schließt diese Klassifikation alle lymphatischen Neoplasien ein (Fauci et al., 1999; Harris et al., 1994). Erst jetzt konnte das diffus großzellige B-Zell-Lymphom vom Mantelzelllymphom, großzelligem follikulären Lymphom und Burkitt Lymphom definitionsgemäß getrennt werden (Ambrason und Shipp, 2005). Eine Weiterentwicklung der Klassifikation stellt die aktuell geltende *WHO Einteilung* dar (Hartmann et al., 2003). Die WHO Einteilung entstand 1997 und stellt eine gemeinschaftliche Klassifikation zwischen 52 Onkologen und Pathologen für myeloische, lymphatische und histiozytische Neoplasien dar. Die Aufgabe dieser neuen Klassifikation war es klare Kriterien zur Diagnosestellung zu erstellen, die es dem Pathologen möglich machen, verschiedene Lymphomentitäten mit hoher Sicherheit und Reproduzierbarkeit zu diagnostizieren. Die WHO Klassifikation ist zwar eng an die R.E.A.L. Klassifikation angelehnt, wird jedoch noch weiter unterteilt. Damit wurde die Möglichkeit geschaffen jede Art von Neoplasie spezifisch zu behandeln (Harris et al., 1999).

Die neuesten Bemühungen konzentrieren sich auf genauere genetische Unterscheidungen der B-Zell-Lymphome. So wurden mittels der Micro Array Technik eine Vielzahl von Genexpressionen auf den B-Zellen gefunden. Dies führte dazu, dass mehrere Subtypen für das DLBCL beschrieben werden konnten. Es wird postuliert, dass von dieser Genexpression das Ansprechen auf die

Therapie abhängen könnte (Hans et al., 2004; Lossos et al., 2004; Magrath, 2002; Rosenwald et al., 2002; Wright et al., 2003).

Diese Arbeit orientiert sich an der WHO Klassifikation. Da die erfassten Patienten dieser Arbeit alle an einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom erkrankt waren, beziehen sich die folgenden Ausführungen auf dieses Krankheitsbild.

4.3 Klinik des DLBCL

Zumeist stellen sich die Patienten mit einer Lymphknotenvergrößerung vor, insbesondere im Halsbereich, axillär, mediastinal oder im Abdomen. Desöfteren ist der Krankheitsbeginn auch extranodal und die Beschwerden treten zuerst in Knochen, Schilddrüse, Speicheldrüse, Gastrointestinaltrakt, Leber, Haut oder auch Hoden auf (Fauci et al., 1999). Gelegentlich ist der Waldeyer`sche Ring betroffen (Fauci et al., 1999; López-Guillermo et al., 2005). In 10-20 % liegt eine Knochenmarksbeteiligung vor, die mit dem Risiko des Auftretens eines sekundären ZNS-Befalls korreliert. Eine B-Symptomatik ist bei den Non-Hodgkin-Lymphomen mit einem Auftreten in weniger als 20 % deutlich seltener als beim Hodgkin-Lymphom (Fauci et al., 1999). Ein Befall des Waldeyer`schen Rings scheint häufiger mit gastrointestinalen Symptomen vergesellschaftet zu sein (Schmoll et al., 1987).

4.4 Stadieneinteilung

4.4.1 Ann Arbor Kriterien

Das Staging des Non-Hodgkin-Lymphoms erfolgt nach den 1968 in Ann Arbor vorgeschlagenen Kriterien (Tabelle. 1). Diese waren ursprünglich für Morbus Hodgkin entwickelt worden. Dabei steht die Anzahl der Tumorlokalisationen, die Lokalisation an sich und die An- bzw. Abwesenheit klinischer Symptome im Vordergrund. Im Stadium I und II befindet sich die Tumorlokalisation auf einer Seite des Zwerchfells, im Stadium III befindet sich der Tumor auf beiden Seiten des Zwerchfells, während bei Stadium IV ein disseminierter Organbefall vorliegt. Ist eine B-Symptomatik (Nachtschweiß, Gewichtsverlust von über 10 % in den letzten sechs Monaten, Fieber) vorhanden, so wird dies mit dem Buchstaben B gekennzeichnet. Fehlt die B-Symptomatik, so wird dies mit dem Buchstaben A gekennzeichnet. Diese Stadieneinteilung hilft eine Prognose bezüglich der Überlebensrate zu treffen.

	Nodal	Extranodal	Nodal & Extranodal
Stadium I	Nodaler Befall einer einzigen Region	Vorliegen eines einzigen extralymphatischen Herdes	
Stadium II	Nodaler Befall in zwei oder mehr Regionen auf einer Seite des Zwerchfells II 1 Befall von zwei benachbarten Regionen II 2 Befall von nicht benachbarten Regionen	Vorliegen von zwei oder mehr ausschließlich extralymphatisch lokalisierten Herden auf einer Seite des Zwerchfells	Vorliegen von einem oder mehr Befällen in Regionen und einem oder mehreren extralymphatisch lokalisierten Herden auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium III	Nodaler Befall in zwei oder mehr Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells	Vorliegen von zwei oder mehr ausschließlich extralymphatisch lokalisierten Herden auf beiden Seiten des Zwerchfells	Vorliegen von einem oder mehr Befällen in Regionen und einem oder mehreren extralymphatisch lokalisierten Herden auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Disseminierter Organbefall mit oder ohne Befall von Lymphknoten	Ausschließlich disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Herde oder extralymphatischer Herde, bei denen eine strahlentherapeutische Behandlung nicht möglich ist.	Disseminierter Organbefall mit oder ohne Befall von Lymphknoten sowie zusätzlich Vorliegen von mindestens einem extralymphatischen Herd oder mit zusätzlichem Befall in lymphatischen Regionen.
<p>Die Stadien I bis IV erhalten noch den Zusatz A oder B. Den Zusatz B, wenn eines oder mehrere der folgenden Allgemeinsymptome vorhanden sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nicht anderweitig erklärbares Fieber > 38°C – nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß – nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb der letzten sechs Monate <p>Ein Extranodalbefall wird mit dem Zusatz E gekennzeichnet.</p>			

Tabelle 1: Ann Arbor Stadieneinteilung

4.4.2 Prognose Kriterien

Die Ann Arbor Kriterien reichen, da sie rein anatomisch sind, allerdings alleine nicht aus, um eine Prognose bezüglich der Überlebensrate zu geben (Armitage, 2005). Hierfür werden klinische Daten herangezogen.

4.4.2.1 International Prognostic Index (IPI)

Die größte Bedeutung für die klinische Praxis hat dabei der so genannte „International Prognostic Index“ (IPI), der sich aus fünf klinischen Parametern zusammensetzt (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993). In einer Metaanalyse von 5000 Patienten haben sich diese fünf klinischen Parameter als unabhängige Prognosefaktoren bewährt: ein erhöhter LDH Wert (Surrogatmarker für die Wachstumsgeschwindigkeit des Lymphoms), ein schlechter Allgemeinzustand gemessen im ECOG System > 2 , Alter über 60 Jahre, fortgeschrittenes Ann Arbor Stadium (III oder IV) und Anzahl des extranodalen Befalls > 1 werden als negative Prognosefaktoren gewertet (Hartmann et al., 2003).

Anhand des IPI werden vier Risikogruppen beschrieben; niedrig, intermediär-niedrig, intermediär-hoch, und hoch (Tabelle. 2a). Der IPI gilt als ein validierter Prognoseparameter (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993).

<ol style="list-style-type: none"> 1. Erhöhter LDH Wert 2. ECOG-Status > 2 3. Alter > 60 Jahre 4. Ann Arbor Stadium III oder IV 5. Anzahl extranodalen Befalls > 1 <p>Anhand des Vorliegens eines oder mehrerer dieser fünf Risikofaktoren erfolgt eine Einteilung in die unten beschriebenen Risikogruppen. Die Zahlen für die komplette Remission und das 5-Jahres-Überleben wurden der Arbeit (The Non-Hodgkin's Lymphoma prognostic Project, 1993) entnommen. Deutlich erkennt man den prognostischen Zusammenhang zwischen Risikogruppenzuteilung und erreichbarer CR-Rate bzw. Gesamtüberlebensrate.</p>			
Risikogruppe	Zahl der Risikofaktoren	CR-Rate	5-Jahres-Überleben
Niedrig	0-1	87 %	73 %
Intermediär-niedrig	2	67 %	51 %
Intermediär-hoch	3	55 %	43 %
Hoch	4-5	44 %	26 %

Tabelle 2 a: Internationaler prognostischer Index (IPI) bestehend aus fünf Risikofaktoren (The Non-Hodgkin's Lymphoma prognostic Project, 1993)

4.4.2.2 Age-adjusted International Prognostic Index (aaIPI)

Da das Alter innerhalb des IPI Scores schon als ein negativer Prognoseparameter gilt, werden ältere Menschen häufig schon direkt in die ungünstigeren Prognosestufen eingeteilt, jüngere in eine günstigere Prognosestufe. Um das zu vermeiden, wurde der „age-adjusted International Prognostic Index“ (aaIPI) beschrieben, um ein altersunabhängiges Prognoseschema zu entwickeln (Tabelle 2b). Dieses umfasst drei Kriterien, den Allgemeinzustand nach ECOG oder Karnofsky Index $< 80\%$, den LDH Spiegel und das Ann Arbor Stadium. Man unterscheidet wiederum Patienten niedrigen Risikos mit 0 Faktoren, niedrig-intermediären Risikos mit einem Faktor, hoch-intermediären Risikos mit zwei Faktoren und Hoch-Risiko Patienten mit allen drei Faktoren (Hamlin et al., 2003). Beim aaIPI sind die Unterschiede zwischen Patienten > 60 oder Patienten < 60 Jahren wesentlich geringer (Hartmann et al., 2003). Der aaIPI wird in der klinischen Praxis für Patientengruppen > 60 Jahre benutzt.

1. Erhöhter LDH Wert 2. ECOG-Status > 2 oder Karnofsky Index $< 80\%$ 3. Ann Arbor Stadium III oder IV Anhand dieser drei Risikofaktoren erfolgt eine Einteilung in die unten beschriebenen Risikogruppen.	
Risikogruppe	Zahl der Risikofaktoren
Niedrig	0
Intermediär-niedrig	1
Intermediär-hoch	2
Hoch	3

Tabelle 2 b: Age adjusted IPI bestehend aus drei Risikofaktoren (Hamlin et al., 2003):

4.4.2.3 ECOG-Status und Karnofsky Index

Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status sowie auch der Karnofsky-Index werden gleichermaßen zur Klassifizierung des Allgemeinzustandes von Patienten mit malignen Erkrankungen genutzt (Tabelle. 3).

Hier erfolgt eine tabellarische Gegenüberstellung des Karnofsky Index und des ECOG Status beurteilt nach alltäglichen Tätigkeiten. Beide Einteilungen werden zur Beurteilung des Allgemeinzustandes genutzt. Bei dem Karnofsky Index sind bereits feinere Abstufungen möglich.

	Karnofsky Index		ECOG
100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	0	Volle Aktivität, normales Leben möglich
90 %	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome		
80 %	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	1	Eingeschränkte Aktivität, aber noch leichte Arbeit möglich
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit, Patient kann sich selbst versorgen		
60 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Patient braucht gelegentlich fremde Hilfe	2	Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, muss sich weniger als 50 % der Tageszeit hinlegen; nicht bettlägerig
50 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Patient braucht krankenschwägerische und häufig ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig		
40 %	Patient bettlägerig, braucht spezielle Hilfe	3	Selbstversorgung ist stark eingeschränkt; mehr als 50 % ruhebedürftig; Pflege oder Hilfe ist notwendig
30 %	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege ist notwendig		
20 %	Patient ist schwerkrank; Krankenhauspflege und supportive Therapie ist notwendig	4	bettlägerig und völlig pflegebedürftig
10 %	Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort		
0 %	Patient ist tot	5	Patient ist tot

Tabelle 3: Karnofsky Index und ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group)

Auch wenn der IPI und aaIPI einen großen Fortschritt für die prognostische Beurteilung von Patienten mit aggressiven NHL darstellen, sind möglicherweise nicht alle bekannten prognostisch wichtigen Faktoren hiermit erfasst. Beispielsweise wird das Ausmaß des Tumorbefalls nicht berücksichtigt. Das so genannte "bulky disease" bezeichnet eine lokalisierte Tumorgröße $> 7,5$ cm. Dieses stellt einen schlechten Prognosefaktor dar (Armitage, 2005). Weiterhin wurden weitere Merkmale wie das Vorhandensein einer B-Symptomatik, einer Knochenmarksinfiltration, eines Hämoglobinwerts < 12 g/L, einer niedrigen Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9$ /L, eines erniedrigten Serum-Albumin-Werts, der Expression des bcl-2 Gens sowie eines erhöhten $\beta 2$ Mikroglobulin-Werts (> 3 mg/L) von manchen Autoren als ungünstige Prognosefaktoren gewertet (Coiffier et al., 2002; López-Guillermo et al., 2005). Darüber hinaus macht es einen Unterschied, von welchem Ursprungsort die Lymphomkrankung ihren Ausgang nimmt. So findet man beispielsweise bei aggressiven NHL des Hodens sehr viel häufiger einen Befall des ZNS vor, während ein DLBCL eines anderen Ursprungortes sehr viel seltener mit einem ZNS-Befall einhergeht bzw. dort rezidiert (Armitage, 2005). Ein B-Zell-Lymphom aus dem Waldeyer'schen Ring ist häufig mit einem frühen Stadium, fehlender Knochenmarksinfiltration sowie B-Symptomatik, einem normwertigen LDH-Wert und niedrigen $\beta 2$ Mikroglobulin vergesellschaftet. Auch ein Ursprung im GI-Trakt weist selten eine Knochenmarksinfiltration auf und hat oft einen normalen LDH Spiegel (López-Guillermo et al., 2005).

Neueste Untersuchungen bezüglich der Prognoseeinteilung beschreiben darüber hinaus die Wichtigkeit der Gen- und Antigenexpression auf den entarteten B-Zellen. Die Ergebnisse sind allerdings bisher noch kontrovers (Alizadeh et al., 2000; Lossos et al., 2004; Shipp et al., 2002). Die Arbeiten zeigen zwar, dass neue Ansätze existieren, diese aber noch weiterentwickelt werden müssen, bevor das Genmuster als ein Prognosefaktor angesehen werden kann (Hartmann et al., 2003; López-Guillermo et al., 2005).

Für die Bewertung im klinischen Alltag gelten bis heute lediglich der IPI Index und das Vorhandensein eines "bulky disease" als Standard-Prognoseparameter.

4.5 Therapie der aggressiven NHL

4.5.1 CHOP

Die Therapie diffus großzelliger B-Zell-Lymphome ist eine der wichtigsten Erfolgsgeschichten der modernen Chemotherapie (Fauci et al., 1999). Die erste Veröffentlichung über eine Heilung eines DLBCL fortgeschrittenen Stadiums erfolgte 1972 (Abramson und Shipp, 2005). Das CHOP-Schema, eine Polychemotherapie bestehend aus den Zytostatika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und dem Glucocorticoid Prednison, wurde zu dieser Zeit erstbeschrieben und entwickelte sich zur Standardchemotherapie, mit der näherungsweise 40 % der Patienten geheilt werden konnten (Elias et al., 1978). Nachdem verschiedene Arbeitsgruppen mit weiterentwickelten Chemotherapieschemata der so genannten zweiten und dritten Generation wie *m-BACOD* (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin), *ProMACE-CytaBOM* (Prednison, Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid-Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat) und *MACOP-B* (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Bleomycin, Prednison) viel versprechende Phase II Daten vorlegen konnten, wurde der Stellenwert dieser neueren Therapien in einer berühmt gewordenen und wegweisenden vierarmigen randomisierten Phase III Studie prospektiv mit dem klassischen CHOP-Schema verglichen (Fisher et al., 1994). Hier zeigte sich überraschenderweise für keines der neueren und intensiveren Schemata eine Überlegenheit in Bezug auf die Remission oder das Gesamtüberleben gegenüber der Therapie mit CHOP. Im Gegenteil ist die Toxizität mit den neueren Regimen höher gewesen und die therapiebedingte Mortalität lag bei ca. 6 % im Gegensatz zu 1 % bei CHOP. Eine Studie von Tilly et al. (2003) verglich das CHOP-Schema mit dem *ACVBP*-Schema (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison sowie intrathekale Methotrexat Gaben). Aber auch dieses Schema war mit einer erhöhten therapiebedingten Mortalität versehen im Vergleich zu CHOP. Die Toxizität stieg insbesondere bei älteren Patienten an. Eine weitere Modifikation bestehend aus der Substitution von Doxorubicin durch Mitoxantron (CHOP vs. CNOP) führte ebenfalls zu einer Verschlechterung der Ergebnisse bei älteren Patienten (Osby et al., 2003; Sonneveld et al., 1995).

Somit bestätigte sich das dreiwöchentlich applizierte CHOP-Schema (CHOP-21) weiterhin als das Standardschema zur Erstlinientherapie aggressiver NHL (Cooper et al., 1994; Fisher et al., 1994; Gordon et al., 1992).

In den letzten Jahren wurden vor allem die drei folgenden unterschiedlichen Ansätze zur Intensivierung der Standardtherapie nach dem CHOP-21-Schema intensiv untersucht:

1. die Dosissteigerung einzelner Substanzen incl. Einsatz der autolog peripheren Blutstammzelltransplantation oder Knochenmarkstransplantation.
2. die Einführung neuer Substanzen oder einer neuen Kombination von Substanzen
3. die Therapieintervallverkürzung

Zu 1: Dosissteigerung:

Mehrere randomisierte Studien untersuchten den Einsatz einer primären Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) gegenüber dem klassischen CHOP-Schema bei bisher unbehandelten, jungen (15-60 Jahre) Patienten. Verdonck et al. (1995) haben gezeigt, dass eine HDT (60 mg Cyclophosphamid/kgKG) plus ASCT bei Patienten, die nach dem dritten Zyklus mit CHOP-21 nur eine partielle Remission erreicht haben, somit also „Langsam-Ansprecher“ sind, keinen Benefit gegenüber einer Fortführung der CHOP-21 Therapie bringt. Die Ergebnisse zeigten weder eine Verbesserung im Rezidivfreien- noch im Gesamtüberleben. Auch die Studien von Milpied et al. (2004) sowie Vitolo et al. (2005) konnten keine sichere Überlegenheit der HDT belegen.

In allen Studien (Gianni et al. 1997; Milpied et al., 2004; Verdonck et al., 1995; und Vitolo et al., 2005) sind unterschiedliche Substanzen bei der HDT benutzt worden, somit sind diese im Ergebnis nicht miteinander vergleichbar. Zudem muss man bedenken, dass in den Studienkonzepten Patienten nur bis zu 60 Jahren eingeschlossen waren. Weiterhin ist die Patientenauswahl bezüglich des Risikoprofils in den Studien unterschiedlich gewesen.

Da in einer Studie der GELA (Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) eine Verbesserung durch ASCT im Anschluss an ein standardisiertes Chemotherapie Regime bei Hochrisiko-Patienten beschrieben worden ist (Haioun et al., 1997), in einer LNH93-3 Studie der GELA aber auch klar wurde, dass eine kurze HDT plus ASCT einer konventionellen Chemotherapie unterlegen ist (Gisselbrecht et al., 2002), stellte man sich nun die Frage, ob man aus diesen Ergebnissen eine neue Therapiemodifikation erstellen könnte. Es stellte sich allerdings heraus, dass eine ASCT keine Verbesserung im Anschluss an eine standardisierte, CHOP-ähnliche Therapie darstellt (van Imhoff et al., 2005). Dies gilt auch für die HDT plus ASCT im Anschluss an ein anderes konventionelles Chemotherapie-Regime (Haioun et al, 2000; Santini et al, 1998).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass all diese Studien auf Grund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht miteinander vergleichbar sind. Somit ist auch keine eindeutige Aussage bezüglich der Überlegenheit von HDT möglich. Weiterhin liegt bisher noch kein Vergleich zur mittlerweile als neuen Standard angesehenen R-CHOP-14 Therapie vor. Es scheint aber so zu sein, dass allenfalls bestimmte Subgruppen von Patienten, die eine initiale Induktionstherapie zur Tumorreduktion erhalten haben und dann anschließend HDT plus ASCT erhalten, einen Benefit haben könnten. Zudem ist ein Alter unter 40 Jahren ein prognostisch günstiger Faktor für eine HDT (Strehl et al., 2003). Zusammenfassend sollte eine primäre HDT mit ASCT bei Patienten mit einem aggressiven NHL nur im Rahmen prospektiver Studien erfolgen.

Zu 2: Hinzunahme neuer Substanzen

4.5.2 Rituximab

Eine weitere erfolgreiche Modifikation der bisherigen Therapie bestand aus der Kombination des CD20 Antikörpers Rituximab mit CHOP-21.

Rituximab ist ein chimärer, rekombinanter, humaner IgG1- κ -Antikörper, dessen variable Regionen von einem murinen anti-CD20- Antikörper stammen. Rituximab bindet mit einer hohen Affinität an das CD20 Antigen, welches an der Oberfläche der gesunden B-Zellen sowie auch von den meisten B-Zell-Lymphomen exprimiert wird. Der Wirkungsmechanismus besteht vor allem in der Komplement-vermittelten Lyse von B-Zellen und der Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität. Darüber hinaus induziert Rituximab die Apoptose der B-Zellen und inhibiert die Zellproliferation (Abramson und Shipp, 2005; Coiffier et al., 1998).

In einer klinischen Phase I/II Studie von Maloney et al. (1997a) wurde eine 50 %ige Ansprechrate bei Patienten mit einem rezidierten follikulären Lymphom durch eine viermalige, wöchentliche Applikation von 375 mg/m² Rituximab erreicht. Bei einem low-grade rezidierten NHL ergab sich eine 40 %ige Ansprechrate (Maloney et al., 1997b). Dies führte zu einer weltweiten Zulassung des Antikörpers zur Therapie des follikulären Lymphoms. Eine durchgeführte randomisierte Phase II Studie, die hauptsächlich ältere Patienten mit therapierefraktärem oder rezidiertem aggressiven NHL einschloss, untersuchte die optimale Dosierung des Antikörpers Rituximab. Dabei galt es die Standarddosierung von 375 mg/m² wöchentlich für 8 Wochen gegen die Dosierung von 375 mg/m² am 1. Tag und 500 mg/m² am 8. Tag für sieben Wochen zu untersuchen. Die durchschnittliche Ansprechrate betrug 31 %. Ein Unterschied in der Effektivität zwischen den beiden Dosierungen konnte nicht belegt werden, jedoch war die Toxizität bei der

Verabreichung von 500 mg/m^2 wesentlich höher. Somit gilt die 375 mg/m^2 Dosierung pro Woche weiterhin als Standard. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Rituximab auch bei aggressiven Lymphomen einen Nutzen aufweist (Coiffier et al., 1998). Vose et al. (2001) haben in einer Phase II Studie eine 94 %ige Ansprechrate bei bisher unbehandelten Patienten mit aggressivem NHL mit der Applikation von 375 mg/m^2 Rituximab zusätzlich zu CHOP am 2. Zyklustag erreicht.

Die GELA-Studie war die erste randomisierte Studie, die den Benefit von Rituximab in Kombination mit CHOP-21 bei älteren, unbehandelten Patienten mit DLBCL 2002 belegt hat (Coiffier et al., 2002). Es wurden acht Zyklen R-CHOP-21 gegen CHOP alleine bei älteren Patienten untersucht. Die Dosis von Rituximab lag bei 375 mg/m^2 und wurde einmal pro Zyklus am selben Tag wie CHOP verabreicht. Die komplette Remissionsrate und die unbestätigte komplette Remissionsrate konnte von 63 % mit CHOP auf 76 % mit R-CHOP angehoben werden. Die 2 Jahres ereignisfreie Überlebensrate konnte von 38 % mit CHOP alleine auf 57 % mit R-CHOP gesteigert werden. Das Gesamtüberleben mit einem Beobachtungsraum von zwei Jahren konnte von 57 % auf 70 % angehoben werden. Eine Progression während der Therapie wurde bei R-CHOP in 9 % beobachtet und in 22 % bei CHOP-21. Weiterhin wurde deutlich, dass der Benefit für Patienten jünger als 70 Jahre als auch für Patienten älter als 70 Jahre gleichermaßen gilt (Coiffier et al., 2002). In einem Update der GELA Studie nach einem dreijährigen Beobachtungszeitraum konnte ähnliches belegt werden. Das Gesamtüberleben mit R-CHOP nach drei Jahren betrug 62 % gegenüber nur 49 % mit CHOP (Coiffier, 2003). Die GELA Studie zeigte auch 2005, d.h. nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren ähnliche Ergebnisse auf. Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren betrug 58 % mit R-CHOP-Therapie gegenüber 45 % mit CHOP-21. Dabei war dieser Unterschied bei Niedrig-Risiko-Patienten höher als bei Hoch-Risiko-Patienten. Das progressionsfreie Überleben betrug 54 % mit R-CHOP gegenüber 30 % mit CHOP (Feugier et al., 2005). In einer älteren Studie zeigten die Daten jedoch, dass die Ergebnisse bei Patienten mit einem chemotherapierefraktären Lymphom oder einem Bulky Disease über 5 cm schlechter waren als beispielsweise bei Patienten mit einem Rezidiv (Coiffier et al., 1998). Zusammenfassend kann man also sagen, dass Rituximab in Kombination mit CHOP-21 die Ansprechrate steigert, die Dauer des Ansprechens erhöht, das rezidivfreie Intervall und letztlich auch das ereignisfreie Überleben sowie auch das Gesamtüberleben verbessert.

Die Nebenwirkungen von R-CHOP gehen dabei kaum über die der CHOP-Therapie hinaus. In aktualisierten Studien konnten die Daten nach einem längeren Beobachtungszeitraum bestätigt werden (Coiffier et al., 2002; Vose et al., 2001).

Weitere Studien beschäftigen sich mit der Rolle des Rituximab im Rahmen einer Hochdosistherapie, in Kombination mit anderen Chemotherapie Schemata wie ICE, DHAP (Bieker et al., 2003; Mey et al., 2006a; Mey et al., 2006b) oder CHOEP (Jermann et al., 2004), aber auch als Erhaltungstherapie (Habermann et al., 2006). Auch in diesen Kombinationen lässt sich ein positiver Effekt des Rituximab verzeichnen. Der Einsatz weiterer monoklonaler Antikörper wird in prospektiven Studien geprüft. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend, ein direkter Vergleich zu einer Therapie mit Rituximab fehlt allerdings noch (Friedberg, 2004).

Zu 3: Therapieintervallverkürzung

Als nächstes versuchte man das Therapieintervall zu verkürzen. Ein wichtiger Schritt bestand darin die zunächst alle 21 Tage erfolgende Applikation (CHOP-21) auf alle 14 Tage zu reduzieren (CHOP-14), wobei zusätzlich zu CHOP-14 G-CSF eingesetzt werden musste (Pfreundschuh et al., 2004b). Dass es notwendig war G-CSF zu verabreichen um die geplante Dosisintensität zu verabreichen, zeigte eine Studie der Southwest Oncology Group (Blayney et al., 2003). Die Verkürzung des Therapieintervalls verbesserte die Wirksamkeit deutlich bei älteren Patienten > 60 Jahren. Die komplette Remissionsrate konnte so von 60,1 % mit CHOP-21 auf 76,1 % mit CHOP-14 gesteigert werden. Die hämatotoxischen Nebenwirkungen waren dabei durch die Zugabe von G-CSF sogar geringer als mit CHOP-21. Die Leukopenie Grad 4 ist unter CHOP-14 im Vergleich zu CHOP-21 von 35,5 % der Zyklen auf 18 % gesunken. Auch die neurotoxischen Nebenwirkungen waren nicht höher. Die Zugabe von Etoposid zu dem CHOP-21 Schema brachte zwar eine Steigerung der kompletten Remissionsrate, war aber mit 70 % niedriger als CHOP-14 (76,1 %). Das CHOEP-14 Schema (CHOP plus Etoposid) verschlechterte allerdings das Ergebnis auf Grund erhöhter Toxizität. Damit scheint eine Dosisintensitätssteigerung bei älteren Patienten nur begrenzt möglich zu sein (Pfreundschuh et al., 2004b).

Die DSHNHL Studiengruppe führte eine solche Studie auch bei jüngeren Patienten durch. Die komplette Remissionsrate wurde nicht signifikant durch eine Intervallverkürzung und gleichzeitiger Etoposid Zugabe gebessert, ebenso auch nicht das ereignisfreie Intervall nach 5 Jahren (CHO(E)P-14 62 % vs. CHO(E)P-21 65 %). Allerdings muss hier beachtet werden, dass

in der Studie ausschließlich Patienten mit einem niedrigen LDH-Spiegel eingeschlossen waren. Sieht man den LDH-Spiegel als Aktivitätsmarker für den Tumor an, so erscheint es plausibel, dass eine Intervallverkürzung bei langsam wachsenden Tumor keine wesentliche Verbesserung bringen kann. Die Zugabe von Etoposid verbesserte allerdings die Ergebnisse: das ereignisfreie Intervall stieg um 11,6 % nach 5 Jahren bei Patienten mit frühem Stadium (I-II) wie auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium (III-IV) an. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde allerdings nicht beobachtet. Nichts desto trotz stellte CHOEP die erste signifikante Verbesserung der Therapie für jüngere Patienten dar. Dabei stellte CHOEP-14 keine signifikanten Vorteile gegenüber CHOEP-21 dar (Pfreundschuh et al., 2004a).

Der Versuch einer weiteren Verkürzung des Therapieintervalls ohne Steigerung der Dosisintensität, d.h. beispielsweise CHOP-7 in 1/3 Dosis des CHOP-21 Schemas zu verabreichen, musste auf Grund enttäuschender Ergebnisse vorzeitig abgebrochen werden. Eine volle Dosierung mit dem CHOP-7-Schema wäre aus Gründen der Toxizität allerdings nicht möglich gewesen (Meyer et al., 1995).

Darüber hinaus wurde die Frage nach der optimalen Zyklusanzahl des klassischen CHOP-Schemas gestellt. Die meisten Arbeitsgruppen verabreichen 8 Zyklen. 6 Zyklen erscheinen für Patienten mit geringer Tumorlast und 8 Zyklen für Patienten mit hoher Tumorlast empfehlenswert zu sein (Hartmann et al., 2003). Empfohlen wird nach 4 Zyklen CHOP-Therapie ein Restaging vorzunehmen. Es hat sich nämlich bewährt, zwei weitere Zyklen der Chemotherapie nach Erreichen der kompletten Remission zu verabreichen (Armitage et al., 1986). Befindet sich der Patient nach vier Zyklen in kompletter Remission, so sollten insgesamt 6 Zyklen verabreicht werden, ist der Patient nicht in CR nach vier Zyklen, so sollten 8 Zyklen verabreicht werden (Armitage, 2007). Patienten über 70 Jahren konnten, so zeigte die DSHNHL Studie, CHOP-14 volldosiert über 6 Zyklen erhalten. Bei zusätzlicher Gabe von G-CSF war dies sogar weniger hämatotoxisch als CHOP-21 (Pfreundschuh 2004b).

Als nahe liegenden nächsten Schritt im Sinne einer doppelten Therapieintensivierung (Hinzunahme von Rituximab und Intervallverkürzung) wurde in neueren Studien geprüft, ob Rituximab mit CHOP-14 eingesetzt werden kann. Die Ergebnisse der Studien sind vielversprechend. So konnten Halaas et al. (2005) zeigen, dass R-CHOP-14 zusammen mit Filgrastim gut vertragen wird und die Ergebnisse von Gesamtüberlebenszahlen mit 90 % und ereignisfreie Überlebenszahlen mit 80 % nach zwei Jahren sehr vielversprechend sind.

Gleissner et al. (2007) beschreiben in ihrer Studie, dass die besten Ergebnisse für ältere Patienten aller IPI Gruppen mit R-CHOP-14 erreicht wurden. Ebenso hat eine kürzlich publizierte, große Studie mit älteren Patienten gezeigt, dass das R-CHOP-14 Regime bessere Überlebenschancen erbringt als CHOP-14 alleine. Bei Kombination des CHOP-Schemas mit Rituximab fand sich bei einer Gesamttherapiedauer von 6 Zyklen nach drei Jahren eine um 6 % verbesserte Gesamtüberlebensrate gegenüber einer Gesamttherapiedauer von 8 Zyklen (78,1 vs. 72,5 %) (Pfreundschuh et al., 2008). Demgegenüber scheinen acht Zyklen CHOP-14 ohne Hinzunahme von Rituximab einer Therapie mit nur sechs Zyklen CHOP-14 überlegen zu sein (Pfreundschuh et al., 2005, Pfreundschuh et al., 2008). Somit stellt das 6 x R-CHOP-14 plus G-CSF Therapieregime die heutige Standardtherapie für ältere Patienten, die an einem aggressiven NHL erkrankt sind, dar (Pfreundschuh et al., 2005, Pfreundschuh et al., 2008).

Anzumerken bleibt, dass dieses aggressive Therapieregime nur unter der supportiven Gabe von G-CSF möglich ist und diese Substanz dementsprechend den Patienten in allen Studien verabreicht worden ist.

4.5.3 Filgrastim

Wie wichtig eine so weit wie möglich volldosiert verabreichte Chemotherapie für den Therapieerfolg ist, haben Hryniuk und Bush (1984) anhand von Brustkrebs Patientinnen gezeigt. Somit muss eine der ersten dosislimitierenden Nebenwirkungen, die schwere chemotherapie-induzierte Neutropenie, (Ozer, 2003a) so weit wie nur möglich verhindert werden. Die chemotherapie-induzierte Neutropenie wird definiert als eine Reduktion der neutrophilen Granulozyten (absolute neutrophile acount, ANC) auf Grund einer myelosuppressiven Therapie. Die Neutropenie kann nach dem WHO Schema in vier Stufen eingeteilt werden:

1. $> 1,5 \times 10^9$ bis $< 2,0 \times 10^9/L$,
2. $> 1,0 \times 10^9$ bis $< 1,5 \times 10^9/L$,
3. $> 0,5 \times 10^9$ bis $< 1,0 \times 10^9/L$,
4. $< 0,5 \times 10^9/L$.

Die Folgen der chemotherapie-induzierten Neutropenie (CIN) können die febrile Neutropenie (Temperatur $> 38,5^\circ\text{C}$ (Dale, 2003) oder $> 38,2^\circ\text{C}$ (Crawford et al., 1991) und $\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/L$), eine Aplasie (Leukozyten $< 0,5 \times 10^9/L$), eine notwendige Hospitalisation,

infektgetriggerte Morbidität und Mortalität, sowie ein Therapieabbruch und damit Ineffektivität der Therapie sein (Lyman und Kuderer, 2002; Lyman 2003). Mehrere randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine Dosisreduktion der Zytostatika Doxorubicin und Cyclophosphamid ein schlechteres Ergebnis der gesamten Therapie bei Patienten mit einem NHL erzielt. Dabei trifft dieses sowohl für ältere als auch für jüngere Patienten zu (Younes, 2004). Weiterhin stellt die therapielimitierende Neutropenie eine große Belastung für das Gesundheitssystem durch enorme Kosten der stationären Behandlung (Lyman, 2003) dar und beeinflusst die Lebensqualität des Patienten erheblich (Lyman und Kuderer, 2002). Weitaus bedeutender ist auch die erniedrigte Ansprechrate auf die Chemotherapie während einer Neutropeniephase auf Grund nachfolgender Dosisreduktion und Aufschiebung der Therapie (Ozer, 2003b). Die Entwicklung von „colony-stimulating factors“ (CSF), insbesondere des Granulozyten-CSF Filgrastim, haben die Möglichkeiten in der Chemotherapie merklich revolutioniert. Das rekombinante G-CSF Filgrastim sowie auch Pegfilgrastim stimulieren die Proliferation, die Differenzierung und damit die funktionale Entwicklung der neutrophilen Vorläuferzellen im Knochenmark (Dale, 2003; Holmes et al., 2002a).

In den ersten Studien 1991 und 1993 wurde gezeigt, dass die Gabe von Filgrastim bei kleinzelligem Lungenkarzinom die Rate an Neutropenien deutlich senkt (77 % vs. 40 %). Die Häufigkeit einer notwendigen antibiotischen Therapie oder einer Hospitalisation wegen potenziell lebensgefährlicher Infektionen wurde gesenkt. Die Inzidenz von Infektionen konnte insgesamt um ca. 50 % gesenkt werden (Crawford et al., 1991). Die Ansprechrate auf die Chemotherapie wurde dabei nicht beeinträchtigt (Trillet-Lenoir et al., 1993).

Auch in dosisdichten Chemotherapien hat G-CSF einen Vorteil bewiesen (Lyman, 2003). So kann beispielsweise das CHOP Regime im 14-tägigen Therapieintervall (= "CHOP-14") nur verabreicht werden, weil gleichzeitig auch Wachstumsfaktoren gegeben werden (Pfreundschuh 2004a, 2004b). Mehrere randomisierte Studien haben gezeigt, dass das Risiko einer febrilen Neutropenie deutlich sinkt, wenn man Filgrastim vor einer aufgetretenen Neutropenie verabreicht (Lyman, 2003). Mit einer Halbwertszeit von etwa 3,5 Stunden ist eine tägliche Injektion während des Chemotherapiezyklus notwendig (Biganzoli et al., 2004).

Anfangs war es zunächst unklar, ob man die Wachstumsfaktoren prophylaktisch geben sollte oder erst nach einer bereits aufgetretenen Neutropenie. Eine Empfehlung der American Society of Clinical Oncology war zunächst nur dann Wachstumsfaktoren zu verabreichen, wenn absehbar

war, dass auf Grund des Behandlungsschemas mehr als 40 % der Patienten eine febrile Neutropenie erleiden würden (Ozer et al., 2000). Allerdings zeigte die Studie auch, dass durch die Senkung der indirekten Kosten und durch Vermeidung stationärer Aufenthalte die Gesamtkosten mit Filgrastim gesenkt werden könnten (Lyman, 2003). In einem Update der Studie von 2006 wurde darum festgehalten, dass Patienten ab 65 Jahren mit einem aggressiven Lymphom, die mit dem CHOP Regime behandelt werden, auf alle Fälle prophylaktisch einen Wachstumsfaktor erhalten sollten. Insgesamt wird inzwischen empfohlen G-CSF einzusetzen, wenn das Risiko einer febrilen Neutropenie bei ca. 20 % liegt (Smith et al., 2006).

Das größte Risiko einer Neutropenie liegt in den ersten beiden Zyklen der Chemotherapie (Ozer, 2003b). Silber et al. (1998) haben in ihrer Studie, die an Brustkrebs Patienten durchgeführt wurde, gezeigt, dass die Anzahl der Leukozyten am Ende des ersten Zyklus einen prädiktiven Wert darstellt, ob eine Neutropenie in den weiteren Zyklen zu erwarten ist. Demnach war es möglich Risikoklassifikationen von „Hoch-Risiko-“ zu „Niedrig-Risiko-“ Patienten vorzunehmen. Dieses Modell, so zeigten Rivera et al. (2003), konnte die Verabreichung der volldosierten Chemotherapie vereinfachen. Diese Empfehlungen entsprechen dem beeinflussbaren Risikoprofil.

Die American Society of Clinical Oncology hat neben den oben erwähnten beeinflussbaren Risikofaktoren auch unbeeinflussbare Risikofaktoren beschrieben, die zu einer prophylaktischen Gabe von CSF ab dem ersten Therapiezyklus führen sollten. Diese sind z.B. ein schlechter Allgemeinzustand, ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium, eine vorangegangene Strahlentherapie, eine bereits vorangegangene Chemotherapie, Infektanfälligkeit bereits vor der Therapie und niedrige Leukozytenzahlen vor der Therapie (Ozer et al., 2000). Auch malignomspezifische Risikofaktoren sollten bedacht werden. Patienten mit einem hämatologischen Tumor scheinen anfälliger für Neutropenien zu sein als Patienten mit einem soliden Tumor (Dale, 2003). Eine thailändische Arbeitsgruppe hat bei Patienten mit NHL drei solcher prädiktiver Werte beschrieben:

1. Serum-Albumin < 35 g/L,
2. erhöhte LDH und
3. Knochenmarksbefall.

Anhand dieser drei Risikofaktoren kann eine Klassifizierung von „Hoch“, „Intermediären“ bis zu einem „Niedrigen“ Risiko erfolgen (Intragumtornchai et al., 2000). Die entscheidendsten

Faktoren scheinen allerdings das Alter sowie die Anzahl der Leukozyten zu sein (Ozer, 2003b). Das Alter allein sollte man allerdings nicht generell als den höchsten Risikofaktor betrachten, es sollte vor allem nicht das chronologische Alter, sondern das biologische betrachtet werden. Auf Grund des chronologischen Alters sollte auch nicht von vornherein ein reduziertes Therapieregime verabreicht werden (Balducci und Extermann, 2000). Hilfreich bei der Abschätzung des biologischen Alters ist das Comprehensive Geriatric Assessment. Damit spielen Co-Morbiditäten, der Allgemeinzustand, der Ernährungszustand, der funktionelle Zustand, das Vorhandensein typischer im Alter auftretender Syndrome wie Demenz oder Alzheimer und das soziale Umfeld eine große Rolle (Balducci und Extermann, 2000; Balducci und Yates, 2000). Auch ein Zusammenhang zwischen Co-Morbiditäten, Herz-/ Kreislaufkrankungen, dem Alter und dem stationären Aufenthalt wurde postuliert (Ozer, 2003b).

Nichtsdestotrotz tritt eine febrile Neutropenie bei älteren Patienten häufiger auf, als bei jüngeren Patienten. Patienten über 65 Jahren und multimorbide Patienten weisen die längste Krankenhausaufenthaltsdauer auf (Dale, 2003; Morrison et al., 2001). Da es bisher kaum Studien gab, die Filgrastim bei ausschließlich älteren Patienten untersucht haben, hat die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und das National Cancer Center Network eine Empfehlung herausgegeben, dass alle Patienten über 70 Jahren eine prophylaktische Gabe des Wachstumsfaktors erhalten sollen (Biganzoli, et al., 2004). Smith et al. (2006) sehen die Altersgrenze dagegen bei 65 Jahren. Dass eine voll-dosierte CHOP-Therapie zusammen mit einem prophylaktischen Einsatz von G-CSF bei älteren Patienten gut vertagen wird, zeigten Jacobson et al. (2000) in ihrer Studie. Eine Grad IV Neutropenie trat in 11,6 % aller Zyklen auf. Eine der jüngsten Studien beschreibt auch nach Gabe von Pegfilgrastim eine höhere Inzidenz für eine Neutropenie Grad 4 bei älteren Patienten als bei jüngeren Patienten (26 % vs. 16 %) (Brusamolino et al., 2006).

Filgrastim zeigt einen optimalen Benefit, wenn es 24 Stunden nach der Verabreichung der Chemotherapie gegeben wird und dann täglich injiziert wird, bis der ANC auf $10 \times 10^9/L$ steigt. Die Erholung der Neutrophilen Anzahl (ANC) wird in den meisten Studien nach dem 11. Tag erreicht (Crawford et al., 1991; Meza et al., 2003; Trillet-Lenoir et al., 1993). Sollte es nicht zu einem adäquaten Anstieg der neutrophilen Granulozyten kommen, so wird Filgrastim weiter gegeben. Durch die Gabe von Filgrastim sind die benötigten Dosisreduktionen um etwa 50 % gesunken (Crawford et al., 1991; Trillet-Lenoir et al., 1993).

4.5.4 Pegfilgrastim

Pegfilgrastim ist die nächste Entwicklungsstufe von Filgrastim und muss nur einmal pro Zyklus verabreicht werden. An den Aminoterminus des Filgrastim wurde dabei ein 20 kDa großes Polyethylenglykol-Polymer kovalent gebunden. Eine Pegylierung eines Arzneimittels bewirkt zumeist eine verzögerte Clearance und steigert somit die Halbwertszeit (HWZ) und dadurch auch die biologische Aktivität des Arzneimittels. Weiterhin weist es geringere immunogene Eigenschaften auf als die nicht pegylierte Substanz (Molineux, 2003). Dies wiederum ruft eine geringere Antigenaktivität hervor. Mit Pegfilgrastim konnte die HWZ auf 15-80 Stunden gesteigert werden, ohne die biologischen Eigenschaften zu verändern (Willis und Pettengell, 2002). Die HWZ bei Filgrastim beträgt demgegenüber etwa 3-4 Stunden (Green et al., 2003).

Bevor Pegfilgrastim in randomisierten, retrospektiven klinischen Studien getestet worden ist, haben bereits präklinische Studien einen Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis von Pegfilgrastim, dem ANC und der Dauer der neutropenischen Phase gezeigt (Holmes et al., 2002b; Johnston et al., 2000). In einer der ersten klinischen Studien konnte dieser Sachverhalt bei Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bestätigt werden. Dabei wurde eine einzige Injektion von Pegfilgrastim (30, 100 oder 300 µg/kgKG) zwei Wochen vor der Chemotherapie und 24 Stunden nach Gabe von Carboplatin und Paclitaxel gegen die tägliche Injektion von 5 µg/kgKG Filgrastim untersucht. Die erreichte Zellzahl entsprach bei den Injektionen in der Dosis von 100 µg/kgKG Pegfilgrastim dem Zell-Peak, der in dem Filgrastim-Arm erreicht worden ist. Diese hielt bei Pegfilgrastim auch länger an. Bei Filgrastim fiel die Zellzahl wieder, sobald keine Injektionen mehr verabreicht wurden. Die Überwindung des Nadirs (ANC > 2 x 10⁹ Zellen/L) trat bei Filgrastim wie auch bei Pegfilgrastim um den 10. Tag des Therapiezyklus auf, wobei die Zeitspanne bei Pegfilgrastim in der Dosis von < 100 µg/kgKG länger dauerte als bei Filgrastim (Johnston et al., 2000). Auch in einer weiteren Studie mit Brustkrebs-Patientinnen bestätigte sich, dass Pegfilgrastim in einer Dosis von 100 µg/kgKG der Effektivität der täglichen Dosis von 5 µg/kgKG Filgrastim entspricht. Die Grad 4 Neutropenie trat bei 100 µg/kgKG Pegfilgrastim in einer Rate von 23-31 %, bei Filgrastim dagegen in einer Rate von 29-46 % auf. Auch hier wurde deutlich, dass eine höhere Dosierung von Pegfilgrastim einen schnelleren Anstieg des ANC bedeutet. Die Überwindung des Nadirs wurde an Tag 9,5 bei 100 µg/kgKG Pegfilgrastim und bei Tag 9,4 bei Filgrastim beobachtet. Bei den Gruppen mit niedrig dosiertem Pegfilgrastim wurde der Nadir erst zwischen dem 10. und 11. Tag überwunden (Holmes et al., 2002b). Es wurde auch beobachtet, dass die Inzidenz einer Neutropenie und auch

deren Dauer im ersten Zyklus höher ist, als in den darauf folgenden Zyklen (Green et al., 2003; Holmes et al., 2002a, Holmes et al., 2002b; Vose et al., 2003). Insgesamt allerdings scheint die Inzidenz einer febrilen Neutropenie im 2. bis 4. Zyklus zugunsten von Pegfilgrastim im Vergleich zu Filgrastim gesunken zu sein (Green et al., 2003; Holmes et al., 2002a). Positiv zu vermerken ist, dass mit Filgrastim wie auch mit Pegfilgrastim in über 90 % die volle Chemotherapie dosis verabreicht werden konnte (Holmes et al., 2002a). Auffällig ist auch, dass die Serum-Clearance des Pegfilgrastim mit der Dosissteigerung sinkt, dies liegt wahrscheinlich an der Sättigung der neutrophilen Granulozyten mit Pegfilgrastim (Holmes et al., 2002b). Die Elimination von Filgrastim erfolgt renal und über die Bindung an den G-CSF-Rezeptor der neutrophilen Granulozyten. Durch die Pegylierung ist Pegfilgrastim zu groß für eine renale Elimination und der Abbau erfolgt ausschließlich über die neutrophilen Granulozyten. Somit findet bei einem niedrigen ANC eine deutlich langsamere Elimination des Pegfilgrastim statt als bei einem hohen ANC (Johnston et al., 2000; Holmes et al., 2002b).

In einer weiteren Studie wurde Pegfilgrastim in einer gewichtsunabhängigen, einheitlichen Dosierung von 6 mg pro Zyklus gegen 5 µg/kgKG Filgrastim täglich bei Brustkrebs Patienten untersucht. Das Ergebnis war den vorangegangenen Studien ähnlich. Die Effektivität von Pegfilgrastim entsprach der von Filgrastim, welches im Median an 11 Tagen gegeben worden war. Hier konnte allerdings eine erniedrigte Inzidenz an Neutropenien in dem Pegfilgrastim-Arm beobachtet werden (20 % vs. 13 %). Auch die Rate an antibiotischer Therapie (21 % vs. 17 %) und stationärer Behandlung (31 % vs. 18 %) war in dem Pegfilgrastim-Arm niedriger. Mit dieser Studie konnte also belegt werden, dass eine Dosierung unabhängig vom Körpergewicht möglich ist. Getestet wurde in einer Gewichtsklasse von 46-132 kg und die Neutropenieinzidenz war sowohl in der "Leichtgewichtsklasse" als auch in der "Schwergewichtsklasse" gleich (Green et al., 2003). Auch Siena et al. (2003) haben mit Pegfilgrastim in einer Dosierung von 6 mg pro Zyklus weniger febrile Neutropenien bei ihren Patienten beobachtet als mit täglicher Filgrastim Gabe von 5 µg/kgKG (11 % vs. 19 %). Dass die Inzidenz einer febrilen Neutropenie, die Hospitalisationsrate und die Verabreichung einer intravenösen Antibiose bei Pegfilgrastim geringer ist, zeigte eine Studie, die die Arbeiten von Holmes et al. (2002a) und Green et al. (2003) miteinander verglich (Crawford, 2003).

Da in den bisherigen Studien lediglich Patienten mit zwei unterschiedlichen Malignomarten eingeschlossen waren (Brustkrebs und Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), war es zunächst

unklar, ob diese Ergebnisse auch für andere - insbesondere hämatologische - Malignomarten zutreffen würden. In einer Studie, die 29 Patienten mit neu diagnostiziertem NHL einschloss, wurde deutlich, dass eine einmalige Verabreichung von 6 mg Pegfilgrastim 24 Stunden nach der Gabe von CHOP ohne Rituximab, die gleiche Effektivität aufweist wie in den vorherigen Studien mit Filgrastim gezeigt wurde. Das Nadir wurde hier im Median nach 10 Tagen überwunden. Ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und der Häufigkeit des Auftretens einer febrilen Neutropenie wurde nicht beobachtet. Die Inzidenz einer febrilen Neutropenie betrug 11 % (George et al., 2003). Die Erkenntnis, dass Pegfilgrastim auch gewichtsunabhängig dosiert werden kann, erleichtert nochmals die Verabreichung von G-CSF. In einer weiteren Studie wurde die Effektivität von Pegfilgrastim im Vergleich zu Filgrastim auch bei älteren Patienten mit NHL, die mit dem CHOP-Regime behandelt wurden, untersucht. Auch hier waren die Ergebnisse den vorherigen Studien ähnlich. Die Inzidenz einer febrilen Neutropenie lag bei 10 % mit Pegfilgrastim (Grigg et al., 2003).

Auch in der Behandlung von Lymphomrezidiven konnte man keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf eine Grad 4 Neutropenie und deren Dauer mit Pegfilgrastim in einer Dosierung von 100 µg/kgKG im Vergleich zu 5 µg/kgKG Filgrastim, feststellen (Vose et al., 2003).

Das Toxizitätsausmaß ist zwischen Filgrastim und Pegfilgrastim ähnlich. Eine häufige Nebenwirkung, die auf den Wachstumsfaktor zurückgeführt werden kann, ist der Knochenschmerz. Dieser trat sowohl bei Filgrastim als auch bei Pegfilgrastim auf. Es konnten jedoch keine neuen Nebenwirkungen bei Pegfilgrastim beobachtet werden. Eine weitere Gemeinsamkeit zwischen Filgrastim und Pegfilgrastim ist, dass der Nadir in allen Studien am 7. Tag eingetreten ist und die Überwindung des Tiefpunktes der Zellen zumeist um den 10. Tag erfolgte (Green et al., 2003; Holmes et al., 2002a und 2002b; Johnston et al., 2000; Vose et al., 2003). Neutralisierende Antikörper konnten wie auch bei Darbepoetin alpha nicht nachgewiesen werden (Green et al., 2003; Holmes et al., 2002a und 2002b; Vose et al., 2003).

4.5.5 Pharmakokinetische Aspekte

Durch die kovalente Bindung eines 20 kDa großen Polyethylenglykol-Polymers an den Aminoterminal des Filgrastim ist das Molekül vergrößert worden. Auf Grund der Größe ist nun eine renale Elimination nicht mehr möglich, dadurch wurde die Halbwertszeit erhöht. Wie bereits erwähnt, erfolgt die Elimination des Pegfilgrastim fast ausschließlich über die Bindung an die

Granulozytenrezeptoren. Die höchste Konzentration des Wachstumsfaktors wird 24 Stunden nach der Applikation gemessen (Yang et al., 2000; Holmes et al., 2002b). Die Konzentration verbleibt auch zunächst weitestgehend stabil auf diesem Niveau, bis es zu einer nachhaltigen Erholung der Zellzahl kommt (Crawford, 2003; Biganzoli et al., 2004, Holmes et al., 2002b). Es wurde deutlich, dass die Pharmakokinetik innerhalb einer Dosierungsspanne von 30 -100 µg/kgKG von der Gesamtdosis abhängig ist: je höher nämlich die Pegfilgrastim Dosierung ist, desto höher steigt der ANC und desto langsamer verläuft die anschließende Clearance (Holmes et al., 2002b, Johnston et al., 2000; Molineux, 2003). Der Grund kann dabei in einer Sättigung der neutrophilen Granulozyten liegen, so dass - nachdem alle Granulozyten Rezeptoren belegt sind - die Elimination zunächst stockt. Dieses kann man auch an der AUC (area under the curve) sehen und daraus anschließend die Clearance abschätzen. Wurde nämlich die Konzentration von 30 µg/kgKG auf 100 µg/kgKg gesteigert, so fiel die Clearance von 26,4 ml/h/kg auf 6,7 ml/h/kg ab (Holmes et al., 2002b).

In einer Studie, die die Pharmakokinetik von Pegfilgrastim untersucht hat, wurde gezeigt, dass die Serumkonzentration, die noch in der Lage ist 50 % der maximalen Granulopoese zu stimulieren (EC_{50}) 8 ng/ml beträgt. Als EC_{20} wird die minimalste Konzentration angesehen, die überhaupt noch nennenswert die Granulopoese stimulieren kann. Diese Konzentration liegt bei etwa 2 ng/ml (Yang et al., 2003). Für ein optimales Ergebnis aber sollte die durchschnittliche Konzentration so liegen, dass mindestens 90 % der maximalen Zellstimulation (EC_{90}) möglich ist. Dies entspricht einer Konzentration von 72 ng/ml (Yang et al., 2000). In der Brustkrebsstudie von Holmes et al. (2002b) erhielten die Patientinnen 30, 60 oder 100 µg/kgKG Pegfilgrastim. Die mediane Serumkonzentration für Pegfilgrastim betrug 6,99 ng/ml, 29,05 ng/ml und 121 ng/ml. Es zeigte sich, dass die Verabreichung von 30 und 60 µg/kgKG der Gabe von 100 µg/kgKG unterlegen ist. In dieser Studie ist auch beobachtet worden, dass die medianen Serumkonzentrationsunterschiede zum Teil vom Körpergewicht abhängig waren: Leichtgewichtige Patienten hatten dabei niedrigere Serumkonzentrationen als Patienten mit höherem Gewicht. Um diesen Unterschied zu beheben ging man davon aus, dass eine gewichtsunabhängige Dosis einen Benefit erbringen könnte. Eine Dosierung von 6 mg pro Zyklus scheint dabei in etwa bei EC_{90} zu liegen (Yang et al., 2000). Dass die Elimination nach Überwindung des Nadirs beinahe linear mit dem ANC Anstieg abläuft, zeigt sich auch an der EC_{20} ; 18,6 % der Patienten hatten am 10. Behandlungstag eine mediane Serumkonzentration $> EC_{20}$, am 11. Tag waren es nur noch 6,1 % und am 12. Tag schließlich

lediglich 0,2 %. Daraus lässt sich schließen, dass innerhalb eines CHOP-14-Regimes die nächste Injektion nach dem 12. Tag verabreicht werden könnte. Die Gefahr einer Überstimulation der Granulopoese besteht somit also nicht, wenn Pegfilgrastim frühestens in einem 12-tägigen Rhythmus verabreicht wird (Yang et al., 2003).

Die oben beschriebenen Ergebnisse bezüglich der Pharmakokinetik des Pegfilgrastim sind aus Studien erschlossen worden, die fast ausschließlich jüngere Patienten eingeschlossen hatten. Eine Studie, die die Pharmakokinetik bei ausschließlich älteren Patienten untersucht, gab es bislang nicht. Zudem wurde die Pharmakokinetik der Substanz sowie Inzidenz und Dauer der Neutropeniephasen in einem 21-tägigen Chemotherapiezyklus untersucht. Untersuchungen bei NHL Patienten, die mit R-CHOP-14 behandelt worden sind, sind bisher nur von einer Studiengruppe durchgeführt worden, wobei das Patientenkollektiv im Bezug auf das Alter nicht homogen war (alle Altersgruppen waren eingeschlossen) und des Weiteren keine detaillierten pharmakokinetischen Daten erhoben worden sind (Brusamolino et al., 2006).

4.5.6 Strahlentherapie

Obwohl aggressive NHL sehr strahlensensibel sind (Strahlendosen zwischen 36 Gy und 45 Gy sind ausreichend), ist der Stellenwert einer Strahlentherapie noch nicht völlig klar definiert (Hartmann et al., 2003). Einige Studien haben zunächst einen Vorteil für eine Kombinationstherapie aus einer reduzierten Chemotherapie (3-4 Zyklen) und Strahlentherapie gegenüber einer aus acht Zyklen bestehender Chemotherapie alleine beschrieben (Connors et al., 1987; Miller et al., 1998). Eine weitere Studie verglich 4 Zyklen CHOP mit 4 Zyklen CHOP plus Strahlentherapie bei älteren Patienten im Stadium I-II. Es konnte kein Benefit der Therapie in Kombination mit der Strahlentherapie festgestellt werden. Bei älteren Patienten stiegen die Nebenwirkungen sogar an (Bonnet et al., 2007).

Für ein "Bulky Disease" und einen Extranodalbefall wird dagegen eine konsolidierende Strahlentherapie mit 36 Gy als additive Maßnahme nach einer Chemotherapie mit ungekürzter Zyklusanzahl meist empfohlen. In mehreren randomisierten Studien führte dies zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, sowie zu einer Verringerung der Rezidivwahrscheinlichkeit in Bulkregionen, sowie auch in Nichtbulkregionen (Avilés et al., 1994; Horning et al., 2004). In den meisten zitierten Studien wurde ein "Bulky Disease" zusätzlich einer Strahlentherapie

unterzogen, insbesondere in den Studien von Pfreundschuh et al. (2004a, 2004b, 2008), die die heutige Lymphomtherapie stark beeinflusst haben.

Eine prophylaktische intrathekale Therapie mit Methotrexat gefolgt von Folinsäure Gaben p.o ist beim Befall des Knochenmarks, des Hodens oder des Gesichtsschädels indiziert, da hier das Risiko eines ZNS Befalls und damit auch das Rezidivrisiko erhöht ist. Lediglich bei einem nachgewiesenen Befall des ZNS ist eine Bestrahlung des Schädels mit 36 Gy indiziert (Hartmann et al., 2003).

Auf Grund dieser Daten wird in dieser Arbeit eine konsolidierende Strahlentherapie mit 36 Gy bei einem "Bulky Disease" und einem Extranodalbefall empfohlen.

4.5.7 Chirurgie

Eine radikale chirurgische Exzision ist nicht gerechtfertigt, da weder die Prognose noch die Verträglichkeit einer Chemotherapie beeinflusst werden (Hartmann et al., 2003).

4.6 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie belaufen sich auf Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie. Ebenso kann es zu neurotoxischen Nebenwirkungen, die sich meist in einer Polyneuropathie äußern, kommen. Weiterhin tritt praktisch immer eine Alopezie auf. Pfreundschuh et al. (2004a, 2004b) zeigten in ihren Studien allerdings, dass die Nebenwirkungen bei Intervallverkürzung des CHOP Schemas kaum zunehmen. Das Ausmaß der Nebenwirkungen korreliert mit dem prätherapeutischen IPI Score (Hartmann et al., 2003). Ältere Patienten reagieren auf Grund der geringeren Reserven mit stärker ausgeprägten hämatologischen Nebenwirkungen als jüngere Patienten (Biganzoli et al., 2004). Um bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand die Nebenwirkungen zu reduzieren, sollten diese eine einwöchige Vorphasentherapie bestehend aus einer täglichen Gabe von 100 mg Prednison und gegebenenfalls ergänzt durch einmalige Gabe von 1-2 mg Vincrisin erhalten. Anschließend kann zumeist ein voller Chemotherapiezyklus erfolgen (Hartmann et al., 2003).

Neben den typischen Nebenwirkungen der zur Therapie eingesetzten Substanzen wie Myelosuppression, Übelkeit/Erbrechen und Haarausfall, haben diese Substanzen auch ganz typische Nebenwirkungen:

- Cyclophosphamid: hämorrhagische Zystitis bis hin zur Blasenfibrose
- Doxorubicin: Kardiomyopathie, Nekrosen bei paravasaler Injektion
- Vincristin: periphere Neuropathie, paralytischer Ileus, Nekrosen bei paravasaler Injektion
- Prednison: Unruhe, Magenbeschwerden, steroidinduzierter Diabetes mellitus, Myopathie, Osteoporose, Appetitzunahme
- Rituximab: Fieber, Schüttelfrost, allergische Reaktionen
- Pegfilgrastim: Knochenschmerzen, selten Temperaturerhöhung

4.7 Tumoranämie und Darbepoetin alfa

Eine Anämie (Hb-Wert < 12 g/dl bei Männern und Frauen über 50 Jahren, < 11 g/dl bei Männern und Frauen unter 50 Jahren) ist eine sehr häufige Nebenwirkung einer myelosuppressiven Chemotherapie mit einer Inzidenz von 32 % bis zu 53 %. Diese äußert sich in Müdigkeit, Leistungsminderung, Dyspnoe, Schwindel bis hin zum Kreislaufkollaps. Insgesamt beeinträchtigt die Anämie somit die Lebensqualität. Das Sterberisiko ist bei anämischen Patienten, die an einem Lymphom leiden, um 67 % gesteigert (Caro et al., 2001). Patienten mit einem DLBCL als Subtyp eines NHL scheinen mit 39 % die größte Inzidenz für eine Anämie zu haben (Moulet et al., 1998).

Wichtige Ursachen für die Anämie sind natürlich die Tumorerkrankung selbst, die myelosuppressive Therapie und auch inadäquat erniedrigte Erythropoetinspiegel. Der Hb-Wert kann bei Malignompatienten entweder durch die Gabe von rekombinanten erythropoesestimulierenden Faktoren oder durch Erythrozytentransfusionen angehoben werden. Letzteres hat den Nachteil, dass Infektionen wie HIV und Hepatitis immer noch übertragen werden können. Zum anderen birgt eine allogene Bluttransfusion die Gefahr immunmodulatorischer Effekte. Gleichzeitig kommt es aber auch zu einer Verminderung der zellulären Immunität. Diese äußert sich in einer verzögerten kutanen Hypersensitivitätsreaktion, einer Suppression der T-Zell Proliferation sowie einer Verminderung der natürlichen Killerzellenaktivität (Bordin et al., 1994; Brunson et al., 1990). Im Hinblick auf die eventuell auftretenden Leukopenien kann dies fatale Folgen haben. Die Gabe von Wachstumsfaktoren weist dagegen keine solcher Nebenerscheinungen auf.

Es hat sich herausgestellt, dass das Ergebnis der Chemotherapie durch das Anheben des Hb-Wertes verbessert wird (Moulet et al., 1998). Es wird diskutiert, dass eine Tumorphoxie mit

einer erhöhten Tumorinvasivität und einem höheren metastatischen Potential einhergeht (Hoeckel et al., 1999; Littlewood, 2001a). Der genaue Mechanismus ist aber noch nicht ganz geklärt. In Studien konnte man belegen, dass die Behandlung mit Erythropoetin zu einer signifikanten Abnahme des Transfusionsbedarfs, zu einer signifikanten Steigerung des Hb-Wertes, zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer verbesserten Verträglichkeit der Chemotherapie führt (Crawford et al., 2002, Littlewood et al., 2001b).

Darbepoetin alpha ist ein hyperglykosiliertes Protein, welches über den gleichen Mechanismus wie das rekombinante Erythropoetin die Erythropoese stimuliert. Auf Grund von fünf N-gebundenen Kohlenhydratketten bei Darbepoetin alpha anstatt von drei N-gebundenen Kohlenhydratketten bei dem rekombinanten Erythropoetin ist die Halbwertszeit verlängert und auch die Aktivität in vivo um das dreifache erhöht. Dieses erlaubt die Applikationshäufigkeit zu senken (Egrie et al., 2003; Macdougall, 2001). Die Verträglichkeit scheint dabei sehr gut zu sein, es konnten keine zusätzlichen Nebenwirkungen beobachtet werden, ebenfalls wurde auch keine Antikörperbildung gegen Darbepoetin alpha beobachtet (Glaspy et al., 2002; Macdougall, 2001). Einmal wöchentliche Gabe von Darbepoetin alpha ist dabei ebenso effektiv wie die Gabe des rekombinanten Erythropoetins (Glaspy et al., 2002).

In weiteren randomisierten Arbeiten konnte die Sicherheit der Darbepoetin alpha Gabe und deren Effektivität belegt werden. Darbepoetin alpha führt zu einem signifikanten Anstieg des Hb-Wertes, senkt damit die Transfusionshäufigkeit und steigert so die Lebensqualität (Bartsch et al., 2005; Hedenus et al., 2003).

In dieser Arbeit wurde Darbepoetin alpha verabreicht, sobald der Hb-Wert < 11 g/dl gesunken ist.

5.0 Material und Methoden

5.1 Patienten

Eingeschlossen in die vorliegende Analyse waren zehn Patienten mit einem zuvor unbehandelten diffus großzelligen B-Zell-Lymphom nach der WHO Klassifikation (Harris et al., 1999), gesichert durch eine Exzisionsbiopsie eines Lymphknotens oder durch ausreichend große Biopsie eines extranodalen Befalls, im Alter von 60 bis 80 Jahren unabhängig von ihrem Risikoprofil nach dem IPI Score (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993). Alle Stadien nach dem Ann Arbor Schema, sowie alle Risiko-Scores nach dem aaIPI (Hamlin et al., 2003) waren eingeschlossen. Der Allgemeinzustand betrug 0-2 im ECOG System, sowie > 60 % im Karnofsky Index. Das schriftliche Einverständnis der Patienten wurde nach ausführlicher Aufklärung eingeholt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in einem Zeitraum von Juni 2004 bis September 2005.

Ausschlusskriterien waren eine vorherige Chemo- oder Rituximabtherapie, schwere Begleiterkrankungen wie kardiale Beschwerden, pulmonale Dysfunktion, Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion, > 25 % Knochenmarksbefall, bekannte HIV Infektion, aktive Hepatitis, nicht einstellbarer Diabetes mellitus auf Grund der Steroidtherapie, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber eingesetzter Medikamente, andere Tumorerkrankungen, initiale Thrombozytenzahl < $80 \times 10^9/L$ oder Leukozytenanzahl < $2.5 \times 10^9/L$. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten, deren Lymphombefall ausschließlich auf das ZNS beschränkt war oder aber vom Gastrointestinaltrakt ausgehend war. Alle Patienten wurden vor Einschluss in die Studie einer gründlichen klinischen Untersuchung, einer laborchemischen Untersuchung, einem Röntgen Thorax, einer Computertomographie des Halses, des Thorax und des Abdomens, sowie einer Knochenmarksbiopsie unterzogen.

5.2 Behandlungsschema

5.2.1 Vorphasentherapie

Alle Patienten erhielten eine Vorphasentherapie, die bei älteren Patienten die Nebenwirkungen vermindern (Hartmann et al., 2003) und zudem ein Tumorlysesyndrom bei großen Tumormassen verhindern soll. Die Vorphasentherapie bestand aus einer einmaligen intravenösen Injektion des Zytostatikums Vincristin sieben Tage vor Beginn der Chemotherapie in einer Dosierung von 1 mg

und aus einer oralen Gabe des Kortikosteroids Prednison in einer Dosierung von 100 mg, welches sieben Tage vor Beginn der Therapie täglich verabreicht worden ist.

5.2.2 Rituximab

An Tag 1 erfolgte die Gabe des CD20-Antikörpers Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m². Die Applikation wurde alle zwei Wochen wiederholt, unabhängig davon, ob der nächste CHOP Zyklus ebenfalls verabreicht werden konnte oder nicht. Vor der Rituximab Gabe wurde auch Allopurinol verabreicht um ein Tumorlysesyndrom zu verhindern.

5.2.3 CHOP

An Tag 2 folgte dann das CHOP Schema bestehend aus Cyclophosphamid (750 mg/m² intravenös), Doxorubicin (50 mg/m² intravenös), Vincristin (2 mg intravenös) sowie Prednison (100 mg), welches an Tag 2-6. gegeben worden ist.

5.2.4 Pegfilgrastim

Pegfilgrastim (Neulasta, Amgen, Thousand Oaks, CA, USA) wurde an Tag 3 des Chemotherapiezyklus gegeben, d.h. 24 Stunden nach Verabreichung der Chemotherapie, als einmalige subcutane Injektion in einer körpergewichtsunabhängigen Dosierung von 6 mg.

5.2.5 Darbepoetin alpha

Darbepoetin alpha (Aranesp, Amgen, Thousand Oaks, CA, USA) wurde den Patienten verabreicht, sobald der Hämoglobinwert unter 11 g/dl gefallen war und zwar in einer Dosierung von 300 µg subcutan alle zwei Wochen. War der Hb-Wert nach zwei Zyklen um < 1 g/dl angestiegen, so wurde die Dosierung verdoppelt, d.h. Darbepoetin alpha 300 µg wurde wöchentlich verabreicht. Sollte ein Eisenmangel vorliegen, so wurde dieser mit einer Eisensubstitution von täglich 200 mg Ferrosanol behandelt.

5.2.6 Dosisreduktion

Der nächstfolgende Zyklus wurde gegeben, wenn die Leukozytenzahl $> 2,5 \times 10^9/L$ betrug und die Thrombozytenzahl $> 80 \times 10^9/L$. Waren diese Werte nicht erreicht worden, so erfolgte eine dreitägige Therapiepause mit einer Wiederholung des Bluttests. Waren die Werte dann immer noch unbefriedigend, so wurde nach weiteren drei bis vier Tagen nochmals gemessen. Wurden nach insgesamt sieben Tagen die Mindestgrenzen für die Zellzahlen nicht erreicht, so wurde die Dosis des Cyclophosphamids und des Doxorubicins um 25 % reduziert, um 50 %, wenn die Untergrenzen auch nach 14 Tagen nicht erreicht worden waren. Vincristin- und Prednison-Dosen wurden nicht reduziert.

5.2.7 Strahlentherapie

Patienten mit einem initialen "Bulky Disease" (definiert als Lymphommasse $> 7,5$ cm im größten Durchmesser) oder Patienten mit einem Extranodalbefall erhielten zusätzlich eine konsolidierende Strahlentherapie mit 36 Gy zu der oben beschriebenen Therapie. Die Strahlentherapie begann 3-6 Wochen nach dem letzten Therapiezyklus. Voraussetzung dafür waren Leukozytenzahlen $> 3,0 \times 10^9/L$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/L$. Bei einem "Bulky Disease" wurde dabei die prätherapeutische, in der Bildgebung gesicherte Tumormasse bestrahlt, d.h. auch wenn nach CHOP die Tumormasse kleiner geworden ist, wurde das ursprüngliche Ausmaß bestrahlt. Bei einem diffus infiltrierenden Extranodalbefall wurde ebenfalls das primäre Befallsareal bestrahlt. Bei einem verdrängenden Tumor ist eine Anpassung auf das Tumorausmaß nach der Chemotherapie möglich. Insgesamt erfolgte die Strahlentherapie für vier Wochen mit einer Gesamtdosis von 36 Gy.

5.2.8 ZNS Prophylaxe

ZNS Prophylaxe wurde lediglich bei Patienten mit Knochenmarksbefall, Lymphknotenbefall im Cranium und/oder testikulären Befall durchgeführt und bestand aus intrathekalen Gaben von 15 mg Methotrexat. Methotrexat wurde an Tag 1. und Tag 5. der ersten beiden Chemotherapiezyklen gegeben, gefolgt von 15 mg Folsäure Gaben per os jeweils drei Stunden später, die alle sechs Stunden insgesamt achtmal wiederholt wurden.

5.3 Kontrolluntersuchungen

Vor jedem Zyklus wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt, insbesondere um frühzeitig auf eine eventuelle Polyneuropathie oder Mukositis reagieren zu können. Weiterhin wurden vor jedem neuen Zyklus ein Blutbild angefertigt, sowie LDH, GPT, AP, Bilirubin, Kreatinin und die Elektrolyte bestimmt. Ein Differentialblutbild wurde weiterhin an Tag 1, 3, 5, 7, 9, 11 und 13 des ersten Zyklus und an Tag 1, 3, 7 und 11 in allen weiteren Zyklen bestimmt.

Da die vorliegende Arbeit als hauptsächliches Thema die Darstellung der Pharmakokinetik beinhaltet, wurden für die Bestimmung des Pegfilgrastimspiegels parallel an den gleichen Tagen wie für das Differentialblut während aller Zyklen 10 ml EDTA Blut zusätzlich abgenommen. Dieses wurde sofort bei 3000 rpm zehn Minuten lang zentrifugiert. Das Plasma wurde dann separiert und bei -20°C aufbewahrt. Die Serumkonzentrationsmessung erfolgte in dem CellTrend GmbH Labor, Luckenwalde, Deutschland. Die Messung erfolgte nach der Immunosorbent Assay Methode. Eine gezielte Unterscheidung zwischen Pegfilgrastim und endogenem G-CSF war dabei nicht möglich.

5.3.1 Restaging- und Nachuntersuchungen

Ein Zwischenstaging bestehend aus klinischer Untersuchung, Kontrolle der Laborparameter (LDH, GPT, Kreatinin, AP, Bilirubin, Elektrolyte und Blutbild), Computertomographie des Halses, des Thorax und des Abdomens, falls diese primär befallen waren, sowie Dokumentation und Beurteilung des Therapieerfolges und der Nebenwirkungen erfolgte nach Abschluss des vierten Zyklus, ohne dabei die Fortführung der Chemotherapie zu gefährden.

Hauptziel dabei ist die Erfassung der Remission. Folgende Remissionsstadien wurden erfasst (Tabelle 4.):

- Komplette Remission (CR)
- Komplette Remission unbestätigt ("unconfirmed") (CRu)
- partielle Remission (PR)
- keine Veränderung (NC)
- Progress (PD)

Komplette Remission (CR)	Kein klinischer, laborchemischer oder radiologischer Nachweis von Tumor. Verschwinden aller Krankheitszeichen. Lymphknoten sind hinsichtlich Größe normalisiert, d.h., → ≤ 1,5 cm, falls zuvor > 1,5 cm bzw. → ≤ 1,0 cm, falls zuvor 1,5-1,1 cm Milz ist nicht vergrößert, kein Knochenmarksbefall
Komplette Remission mit verbleibender Unsicherheit (CRu)	Komplette Remission mit restlichen radiologisch nachweisbaren Krankheitszeichen, Lymphknoten noch größer als 1,5 cm, welche im Ausmaß jedoch um 75 % abgenommen haben
Partielle Remission (PR)	Reduktion des Tumorgewebes in allen messbaren Befallsregionen um 50 %, keine neuen Lymphommanifestationen auffindbar
No Change (NC)	Lymphommanifestation mit einer Reduktion von weniger als 50 %, keine Zunahme der Lymphomgröße von mehr als 25 %
Progress (PD)	Auftreten neuer Läsionen, Größenzunahme von mehr als 25 % nach weniger als zwei monatiger CR oder CRu
Rezidiv	Wiederauftreten von Krankheitssymptomen, Auftreten neuer lymphatischer oder extralymphatischer Läsionen oder deutliche Zunahme der Lymphommanifestation um 25 % nach mindestens zwei-monatiger CR oder CRu

Tabelle 4: Definition der Remission (Cheson et al., 1999)

5.3.2 Restaging nach Abschluss der Therapie

Etwa 14 Tage nach Beginn des letzten Therapiezyklus erfolgte eine erneute Durchführung der oben genannten Untersuchungen. Zusätzlich wurde hier eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt, sollte dieses initial befallen gewesen sein.

Patienten mit CR oder CRu, die keinen Extranodalbefall oder auch kein "Bulky Disease" aufwiesen, haben keine weitere Therapie erhalten. Dieses Staging wurde als das Abschlussstaging gewertet.

5.3.3 Restaging nach der Strahlentherapie

Zwei Monate nach Abschluss der etwaig durchgeführten Strahlentherapie wurden die oben genannten Untersuchungen durchgeführt.

5.3.4 Toxizitätsuntersuchungen

Toxizitätsuntersuchungen wurden spätestens im Rahmen des Zwischenstaging durchgeföhrt. Diese waren obligat und sollten sicherstellen, ob es durch die Chemotherapie zu eventueller Funktionseinschränkung wichtiger Organe gekommen ist oder ob eine Funktionseinschränkung droht. Weiterhin sollten Nebenwirkungen der Therapie dokumentiert werden. Als Nebenwirkung wurde dabei jedes unerwünschte Ereignis gerechnet, welches sich nachteilig auf den Gesundheitszustand ausgewirkt hat. Folgende unerwünschte Ereignisse wurden erfasst und nach der WHO in vier Stufen eingeteilt (Tabelle. 5)

- Myelosuppression (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Blutungen)
- gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Obstipation)
- kardiale Nebenwirkungen (Rhythmusstörungen, Funktionsstörungen)
- nephrologische Nebenwirkungen (Proteinurie, Hämaturie, Kreatininanstieg)
- neurologische Nebenwirkungen (Polyneuropathie, Schmerz, Bewusstseinszustand)
- Hand-Fuß-Syndrom
- allergische Reaktionen
- pulmonale Reaktionen
- Myalgien
- Asthenie/Fatigue
- Infektionen
- Ototoxizität
- Nebenwirkungen der Haut
- Alopezie

Weiterhin wurde dokumentiert, ob Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusionen notwendig waren.

	WHO 0 keine	WHO I gering/leicht	WHO II mäßig/deutlich	WHO III stark/ausgeprägt	WHO IV lebensbedrohlich
Hämatologisch					
Hämoglobin (g/dl)	> 11	9,5-10,9	9,4-8,0	7,9-6,5	< 6,5
Leukozyten (10 ⁹ G/l)	> 4,0	3,0- 3,9	2,9- 2,0	1,9- 1,0	< 1,0
Granulozyten (10 ⁹ G/l)	> 2,0	1,5-1,9	1,4-1,0	0,9-0,5	< 0,5
Thrombozyten (10 ⁹ G/l)	> 100	76-99	50-74	25-49	< 25
Blutungen	keine	Petechien	geringer Blutverlust	starker Blutverlust	bedrohlicher Blutverlust
Gastrointestinal					
Übelkeit/ Erbrechen	keine	Übelkeit	vorübergehendes Erbrechen	therapiebedürftiges Erbrechen	schwerst behandelbares Erbrechen
Stomatitis	keine	Wundgefühl, Rötung	Erytheme, Geschwüre, feste Kost noch möglich	Geschwüre, nur noch flüssige Kost	Ernährung per os nicht mehr möglich
Diarrhoe	keine	Vorübergehend < 2 Tage	tolerierbar, aber > 2 Tage	nicht akzeptabel, Therapie notwendig	hämorrhagisch, Dehydration
Obstipation	keine	gering	mäßig	aufgetriebener Leib	Flatulenz und Erbrechen
Nephrologisch					
Proteinurie	keine	< 0,3 g/100 ml	0,3-1,0 g/100 ml	> 1 g/100 ml	nephrotisches Syndrom
Hämaturie	keine	mikroskopisch	makroskopisch	makroskopisch + Gerinnsel	obstruktive Uropathie
Kardial					
Rhythmusstörungen	keine	Sinustachykardie > 100 Schläge/min	Vorhoffarrhythmie, unifokale ventrikuläre Extrasystolen (VES)	multifokale VES	ventrikuläre Tachykardie
Funktionsstörungen	keine	asymptomatisch, messtechnisch nachweisbar	vorübergehende Funktionsstörung, keine Therapie notwendig	Funktionsstörung, spricht auf Therapie an	Funktionsstörung, spricht nicht auf Therapie an
Perikarditis	keine	asymptomatischer Erguss	Symptomatisch, Punktion nicht erforderlich	Tamponade oder Punktion erforderlich	Tamponade, operativer Eingriff erforderlich
Neurotoxisch					
Bewusstseinszustand	unauffällig	vorübergehend getrübt	Somnolenz tagsüber < 50 %	Somnolenz tagsüber > 50 %	Koma
Peripheres Nervensystem	unauffällig	Parästhesien, verminderte Sehnenreflexe	Schwere Parästhesien, leichte Schwäche	Unerträgliche Parästhesien, deutliche motorische Ausfälle	Paralyse

	WHO 0 keine	WHO I gering/leicht	WHO II mäßig/deutlich	WHO III stark/ausgeprägt	WHO IV lebensbedrohlich
Schmerz	keiner	gering	deutlich, Therapie notwendig	stark, Therapie mit Morphinderivaten nötig	unerträglich
Sonstige					
Allergie	keine	Ödeme	Bronchospasmen, keine parenterale Ernährung notwendig	Bronchospasmen, parenterale Ernährung nötig	anaphylaktische Reaktion
Fieber	keins	< 38°C	38-40°C	> 40°C	mit Hypotonie
Infektion	keine	schwache Infektion	mäßiggradige Infektion	schwere Infektion	schwere Infektion mit Hypotonie
Ototoxizität	keine Hörstörung, versteht Flüstern	Schwierigkeiten beim Verstehen von Flüstersprache	versteht normal laute Sprache, jedoch nicht Flüstersprache	versteht keine normal laute Sprache mehr	Verständigung nur noch durch Schreien möglich
Pulmonal	keine	geringe Symptome	Atemnot unter Belastung	Atemnot in Ruhe	Patient ist bettlägerig
Haut	keine Symptome	Rötung	trockene Desquamation, Bläschen, Juckreiz	nässende Desquamation, Ulceration	exfoliative Dermatitis, Nekrosen, chirurgische Intervention nötig
Alopezie	keine	geringer Haarverlust	fleckförmiger Haarverlust	kompletter Haarverlust, reversibel	kompletter Haarverlust, irreversibel

Tabelle 5: Bemessung von akuter Toxizität nach WHO

Das Auftreten schwerer Nebenwirkungen durch die Therapie wären ein Grund für den Therapieabbruch gewesen.

5.4 Pharmakokinetische und statistische Analysen

Alle statistischen Berechnungen sind mit der Windows 11.0.1 SPSS Software und Microsoft Excel 2003 durchgeführt worden. Die pharmakokinetischen Daten sind mit Hilfe der WinNonLin Version 4.01 (Pharsight, Pharsight, Mountain View, CA 94041-1530, USA) erhoben worden. Zur Berechnung des Konzentrationsmaximums (C_{max}), dessen Dauer (T_{max}), terminaler Halbwertszeit ($T_{1/2}$), der Fläche unterhalb der Plasmakonzentrationskurve im Zeitraum null bis Unendlich ($AUC_{0-\infty}$), und der offensichtlichen Serum-Clearance nach der subcutanen Injektion sind Blutwerte des ersten Zyklus herangezogen worden, da diese zumeist zeitgerechter abgenommen worden sind und in dem ersten Zyklus mehr Proben nach dem Protokoll abgenommen worden waren, als dies in den darauf folgenden Zyklen der Fall war. Bei der Berechnung der

pharmakokinetischen Daten konnten die Datensätze zweier Patienten auf Grund nicht ausreichend erhobener Werte nicht berücksichtigt werden. Die Berechnung der relativen Dosisintensität erfolgte nach der Methode von Hryniuk und Bush (1984).

6.0 Ergebnisse

6.1 Patientenprofil

Das mediane Alter der Patienten betrug 73,4 Jahre, ein einziger Patient war mit 59 Jahren jünger als es in den Einschlusskriterien gefordert war und wurde im Sinne einer Protokollverletzung trotzdem in die Studie eingeschlossen. 70 % der Patienten waren männlich, 30 % weiblich.

Zum Zeitpunkt der Therapie befanden sich 3 (30 %) Patienten im Stadium IA, 4 Patienten (40 %) in Stadium IIA, 1 (10 %) Patient im Stadium IIB und 2 (20 %) Patienten im Stadium IIIA nach den Ann Arbor Kriterien. Nach dem „age adjusted IPI“ (Hamlin et al., 2003) konnten 10 % der Patienten vor der Therapie in die „Niedrig“ Risikogruppe eingeteilt werden, 80 % in die „Intermediär-niedrig“ Risikogruppe und 10 % (ein Patient) wurden in die Risikogruppe „Hoch“ eingeteilt.

Einen "Bulky Disease" wiesen 3 Patienten (30 %) auf, 7 Patienten (70 %) hatten einen extranodalen Befall. Nur eine Lokalisation des Lymphoms wiesen 4 Patienten (40 %) auf, 5 Patienten (50 %) hatten zwei Lokalisationen und 1 Patient (10 %) wies fünf verschiedene Lokalisationen auf. Als bedeutende Vorerkrankungen wiesen 50 % der Patienten eine arterielle Hypertonie auf, ein Patient (10 %) hatte eine Aortenstenose, einer (10 %) litt an Osteoporose sowie Asbestose und ein Patient (10 %) wies eine chronische, kompensierte Niereninsuffizienz auf.

6.2 Umsetzung der geplanten Therapie

Innerhalb der prospektiven Studie sind insgesamt 72 Zyklen der R-CHOP-14 Therapie verabreicht worden. Dabei haben 4 Patienten (40 %) eine Therapie bestehend aus sechs Zyklen erhalten, die restlichen 60 % haben eine Therapie bestehend aus 8 Zyklen R-CHOP-14 erhalten. Drei Patienten, die bereits nach vier Zyklen eine CR oder CRu erreicht hatten, erhielten insgesamt nur sechs Zyklen R-CHOP-14 (Armitage, 2007; Hartmann et al., 2003). Ein Patient

(10 %) erhielt sechs Zyklen, jedoch nicht weil er eine CR oder CRu im Zwischenstaging erreicht hatte, sondern weil er weitere Zyklen auf Grund von Nebenwirkungen nicht vertragen hätte.

Zeitgerecht und in voller Dosierung konnten 63 von den insgesamt 72 verabreichten Zyklen jeweils nach zwei Wochen verabreicht werden (87,5 %). Insgesamt neun Zyklen (12,5 %) konnten nicht termingerecht gemäß Protokoll verabreicht werden. Ein Zyklus (1,4 %) wurde auf Grund eines Patientenwunsches verspätet gegeben, sechs (8,3 %) auf Grund von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen und nur zwei (2,8 %) auf Grund eines verspäteten Erreichens der Mindestanzahl an Leukozyten von $> 2,5 \times 10^9/L$, die vor dem nächsten Zyklus erreicht sein musste. Die Dauer der Therapieverschiebung betrug eine Woche in 7 Zyklen und 3 Wochen bzw. 4 Tage in jeweils den zwei weiteren Zyklen. Auffällig ist, dass die gesamten Therapieaufschübe lediglich bei Patienten über 70 Jahren aufgetreten sind.

Die durchschnittliche relative Dosisintensität (RDI), berechnet nach der Methode von Hryniuk und Bush. (1984), betrug 93,2 % für alle Patienten.

Fünf Patienten erhielten im Anschluss an die Chemotherapie eine Strahlentherapie mit 36 Gy.

6.3 Toxizitäten

Diagramm 1. und Diagramm 2. sowie die Tabelle 7 stellen die Toxizitäten graphisch dar. Diese Toxizitäten wurden bei allen Patienten beobachtet.

	WHO Grad I Patienten (n = 10) in %	WHO Grad II Patienten (n = 10) in %	WHO Grad III Patienten (n = 10) in %	WHO Grad IV Patienten (n = 10) in %
Hämatologische Toxizitäten	%	%	%	%
Granulozytopenie			20	80
Thrombozytopenie			10	10
Nicht-hämatologische Toxizitäten	%	%	%	%
Übelkeit	20	10	20	-
Erbrechen	10	10	20	-
Diarrhoe	10	-	-	10
febrile Neutropenie	-	-	10	10
Mukositis	10	-	20	-
Asthenie/Fatigue	80	10	10	-
Alopezie	-	-	100	-
Haut	10	-	-	-
Hand Fuß Syndrom	10	-	-	-
Neurotoxizität	30	40	-	-
Schmerz	-	20	-	-
pulmonologische Toxizität	-	20	-	-
Infekt	10	10	10	10
Pericarditis	10	-	-	-

Notwendige Transfusionen	Patienten (n = 10) in %
Erythrozytenkonzentrattransfusionen	50
Thrombozytenkonzentrattransfusionen	10

Tabelle 7: Häufigkeiten der Toxizitäten

Bei allen Patienten kam es zu einer Alopezie im Schweregrad III nach WHO. Ebenfalls trat bei allen Patienten eine Neutropenie auf, bei zwei Patienten im Schweregrad III nach WHO, bei acht Patienten (80 %) jedoch auch im Schweregrad IV nach WHO. Dabei lässt sich feststellen, dass die WHO Grad III Neutropenien bei den eher jüngeren Patienten auftraten.

Diagramm 1: Hämatologische Toxizitäten.

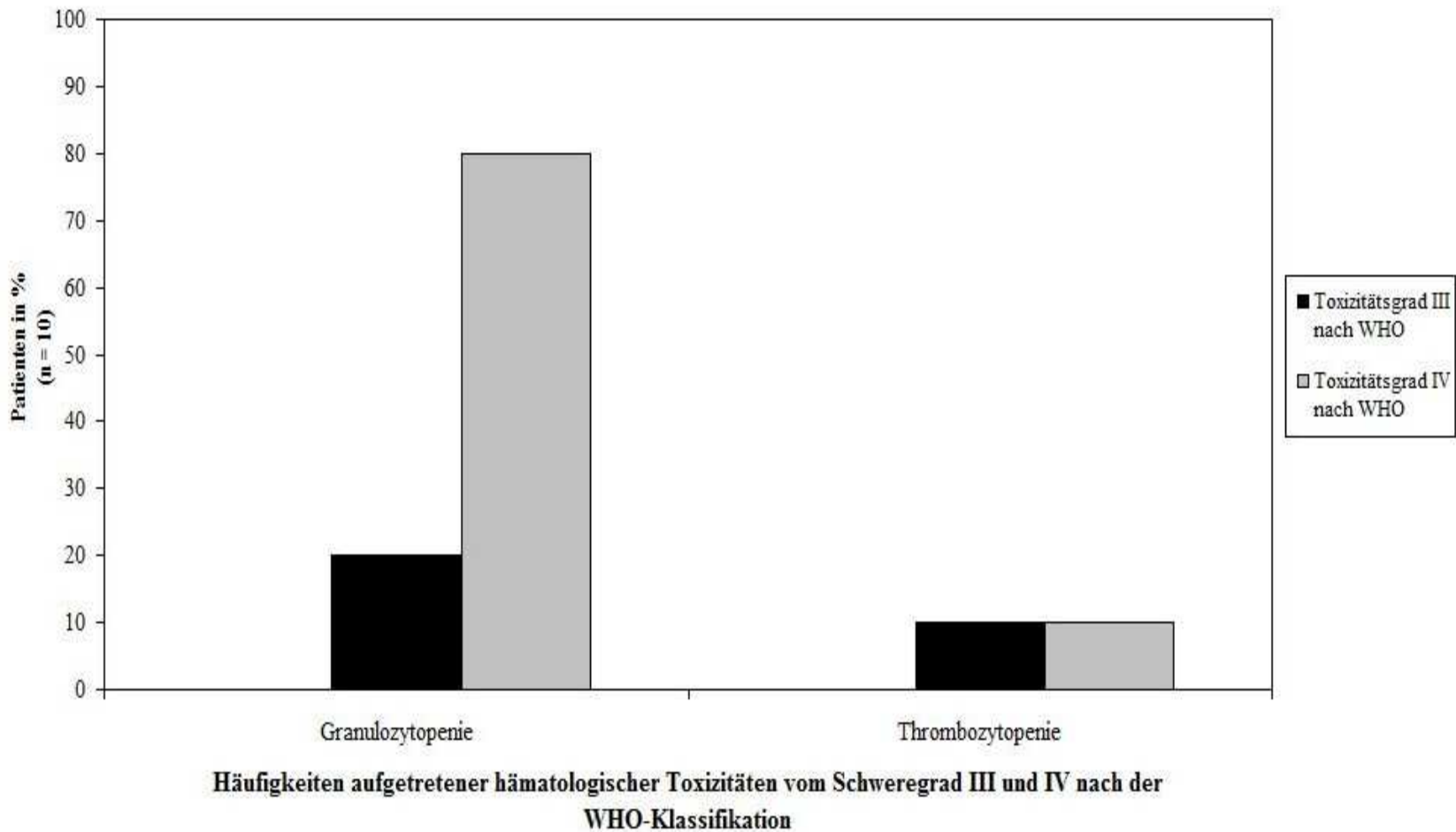


Diagramm 2a: Nicht-hämatologische Toxizitäten

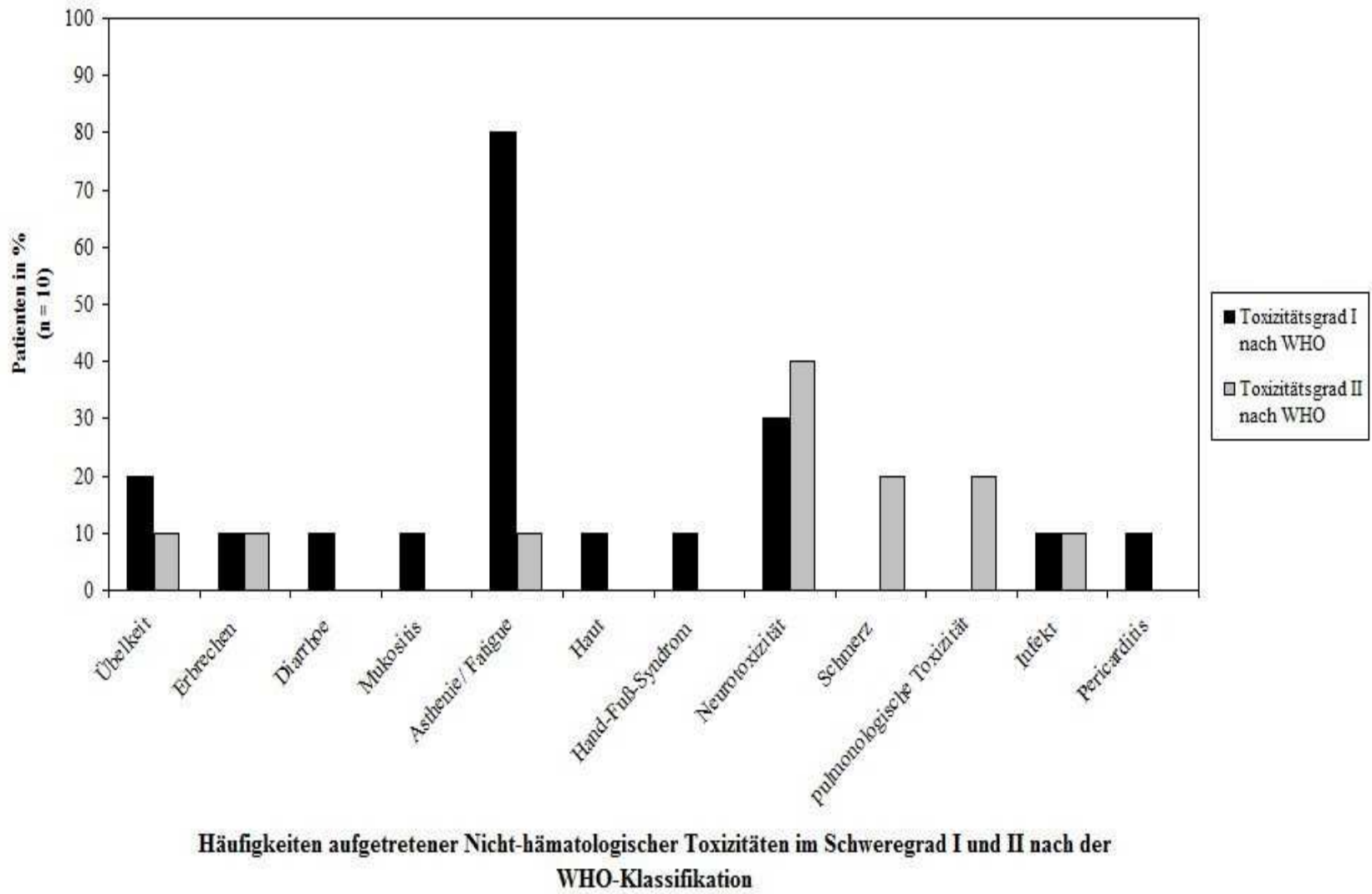
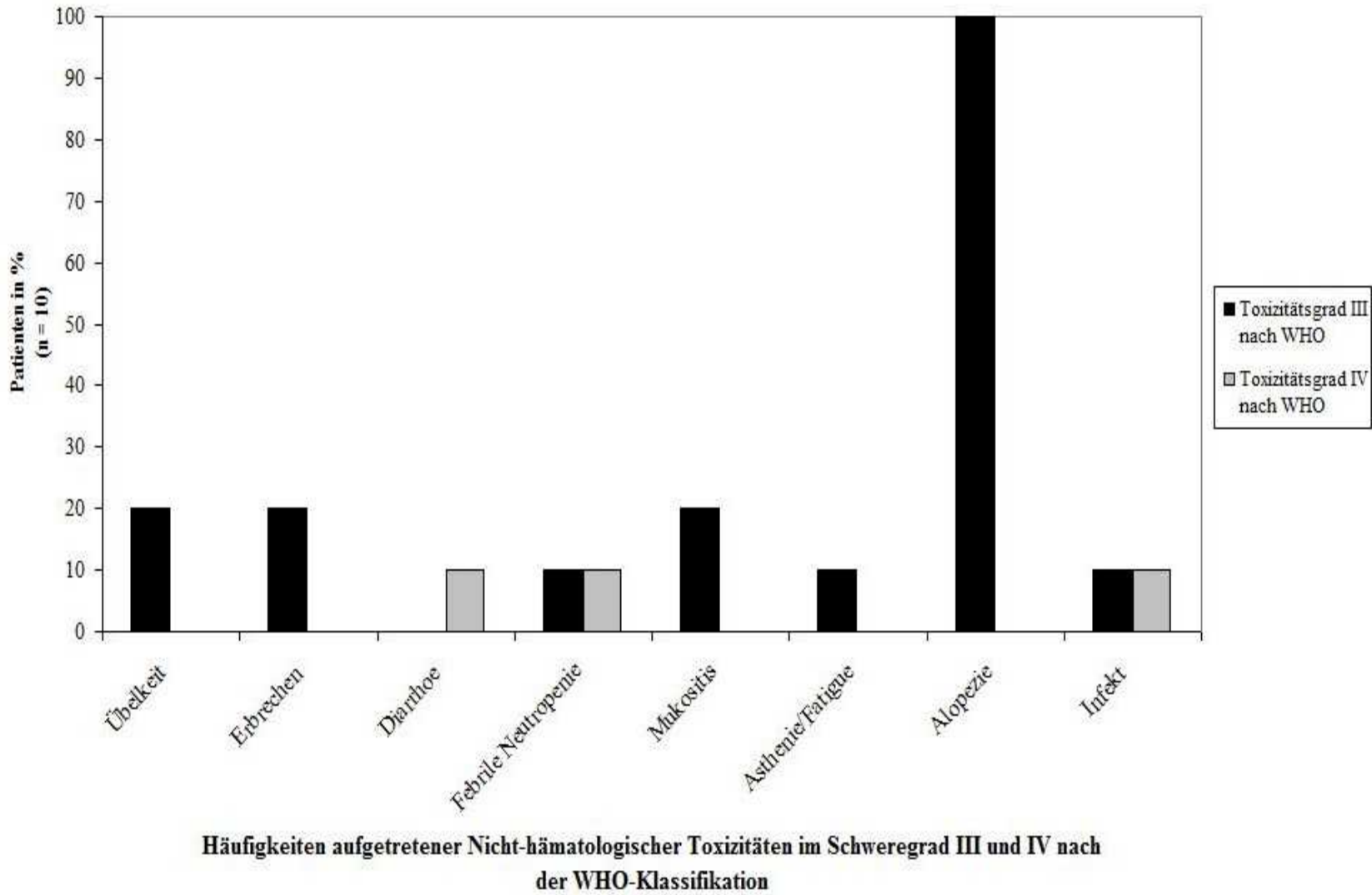


Diagramm 2b: Nicht-hämatologische Toxizitäten



Die Tatsache, dass in der im Design sehr ähnlichen Arbeit von Brusamolino et al. (2006) die Zahlen bezüglich einer Grad 4 bzw. Grad 3 Neutropenie niedriger liegen (19 % bzw. 34 %), liegt höchstwahrscheinlich darin begründet, dass in dieser Studie die Patienten um ein vielfaches jünger waren mit einem medianen Alter von 55 Jahren vs. 73,4 Jahren in unserer Patientengruppe. Auch Brusamolino et al. (2006) haben festgestellt, dass die Inzidenz einer Neutropenie bei älteren Patienten um ein Vielfaches höher ist. Außerdem wurde in unserer Studie wegen der begleitenden pharmakokinetischen Messungen eine sehr engmaschige Blutbildbestimmung (alle zwei Tage während des ersten Therapiezyklus) durchgeführt, sodass auch nur sehr kurzfristige Neutropeniephasen zuverlässig erfasst werden konnten, die möglicherweise in der Brusamolino-Studiengruppe den Messungen entgangen sein konnten.

Eine febrile Neutropenie trat dennoch lediglich bei zwei Patienten (20 %) auf, bei einem im Schweregrad 3, bei dem anderen Schweregrad 4. Definitionsgemäß spricht man von febriler Neutropenie bei Fieber $> 38,2^{\circ}\text{C}$ (Crawford et al., 1991) oder bei Fieber ab $> 38,5^{\circ}\text{C}$ (Dale, 2003) und bei einem $\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/\text{L}$. Dieses Ereignis trat insgesamt an drei der insgesamt 72 durchgeführten Therapiezyklen (4,2 %) bei zwei Patienten auf (20 %). Die Dauer der febrilen Neutropenie betrug im Durchschnitt 1,5 Tage (1-2). Auch diese Zahlen entsprechen in etwa der Arbeit der italienischen Kollegen: dort waren 16 % der Patienten von einer febrilen Neutropenie betroffen und in etwa 4 % der Zyklen ist diese Komplikation aufgetreten (Brusamolino et al., 2006). Der Unterschied von 4 % (20 % vs. 16 %) ist gering, insbesondere wenn man die kleine Patientengruppe dieser Arbeit berücksichtigt. Zudem sieht man, dass Patienten in höherem Alter eine höhere Anfälligkeit für eine febrile Neutropenie aufweisen. Die Dauer der febrilen Neutropenie war jedoch im Durchschnitt mit 3 Tagen (2-10) höher als in dieser Arbeit.

Eine stationäre Einweisung auf Grund einer notwendigen intravenösen Antibiotikagabe wurde bei zwei Patienten nötig. Ein Patient davon entwickelte eine im WHO Schweregrad 4 Diarrhoe, die symptomatisch durch Volumengabe und zusätzlich auch antibiotisch behandelt werden musste. In der mikrobiologischen Kultur konnte dabei das Bakterium *Clostridium difficile* isoliert werden. Dieser Patient wurde für 14 Tage mit einer Kombination aus Metronidazol und einem Chinolonpräparat behandelt. Eine weitere antibiotische Behandlung bestand dann aus Amoxicillin/Sulbactam. Ein weiterer Patient entwickelte eine im WHO Schweregrad 1 Diarrhoe.

Bei dem zweiten Patienten wurde eine Hospitalisation auf Grund einer schweren Infektion mit dem Bakterium *Pneumocystis jiroveci* notwendig. Dieser wurde mit intravenösen Gaben von

Cotrimoxazol 20 Tage lang behandelt. Bei beiden Patienten betrug der ANC zur Zeit der Infektion $> 1,0 \times 10^9/L$.

Die Häufigkeit der Infektion mit dem Bakterium *Pneumocystis jiroveci* wurde auch in der Studie von Brusamolino et al. (2006) beschrieben. Dort trat diese Infektion bei 6 % der Patienten auf, so dass diese eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol gefordert haben.

Eine Thrombozytopenie im WHO Schweregrad 3 und 4 trat bei jeweils einem Patienten auf. Ein Patient erhielt eine Thrombozytentransfusion.

Sieben Patienten (70 %) erhielten als Unterstützungstherapie Darbepoetin alpha. Eine transfusionpflichtige Anämie trat bei 5 Patienten (50 %) auf. Im Median wurden dabei 4 Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

Bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren noch in 20 % Übelkeit im WHO Schweregrad 1, 10 % im Schweregrad 2 sowie in 20 % im Schweregrad 3 anzutreffen. Ähnlich verhielt es sich mit der Nebenwirkung Erbrechen, welches bei 10 % im Schweregrad 1, 10 % im Schweregrad 2 sowie bei 20 % der Patienten im Schweregrad 3 aufgetreten ist. Pulmonologische Nebenwirkungen im Sinne von Atemnot unter Belastung (WHO 2) traten bei zwei Patienten auf. Schmerzen im WHO Schweregrad 2 traten bei zwei Patienten auf. Eine Infektion im WHO Schweregrad 1 kam bei einem Patienten (10 %) vor, dabei handelte es sich vor allem um eine Pharyngitis. Eine Infektion im WHO Schweregrad 2 kam ebenfalls bei einem Patienten vor und ebenso auch eine im WHO Schweregrad 3 Infektion, wobei es sich hierbei um die oben beschriebene *Pneumocystis jiroveci* Infektion handelte. Den Kriterien einer WHO Schweregrad 4 Infektion entsprach ein Patient, dabei handelte es sich um die *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis. Bei einem weiteren Patienten (10 %) kam es zu einer Mukositis im Schweregrad 1, bei zwei weiteren zu einer Mukositis im WHO Schweregrad 3. Über eine Abgeschlagenheit und Müdigkeit berichteten alle Patienten; 80 % konnten in WHO Schweregrad 1 eingeteilt werden, 10 % in WHO Schweregrad 2 und über eine in WHO Schweregrad 3 Asthenie berichtete ein Patient (10 %). Neurotoxische Nebenwirkungen im Sinne einer Vincristin-induzierten peripheren Polyneuropathie bemerkten insgesamt 30 % der Patienten im WHO Schweregrad 1 und 40 % im WHO Schweregrad 2. Über Nebenwirkungen an der Haut berichtete ein Patient, das Ausmaß qualifizierte für eine Einteilung nach WHO Schweregrad 1, ebenso verhielt es sich mit dem Hand-Fuß-Syndrom. Auch eine kardiale Nebenwirkung ist aufgetreten, dabei handelte es sich um einen asymptomatischen Perikarderguss im WHO Schweregrad 1.

Es wurde keine Ototoxizität, keine Myalgie, keine Obstipation, keine nephrologische Toxizität und auch keine Art der Herzrhythmusstörungen beobachtet.

6.4 Der mediane ANC Verlauf

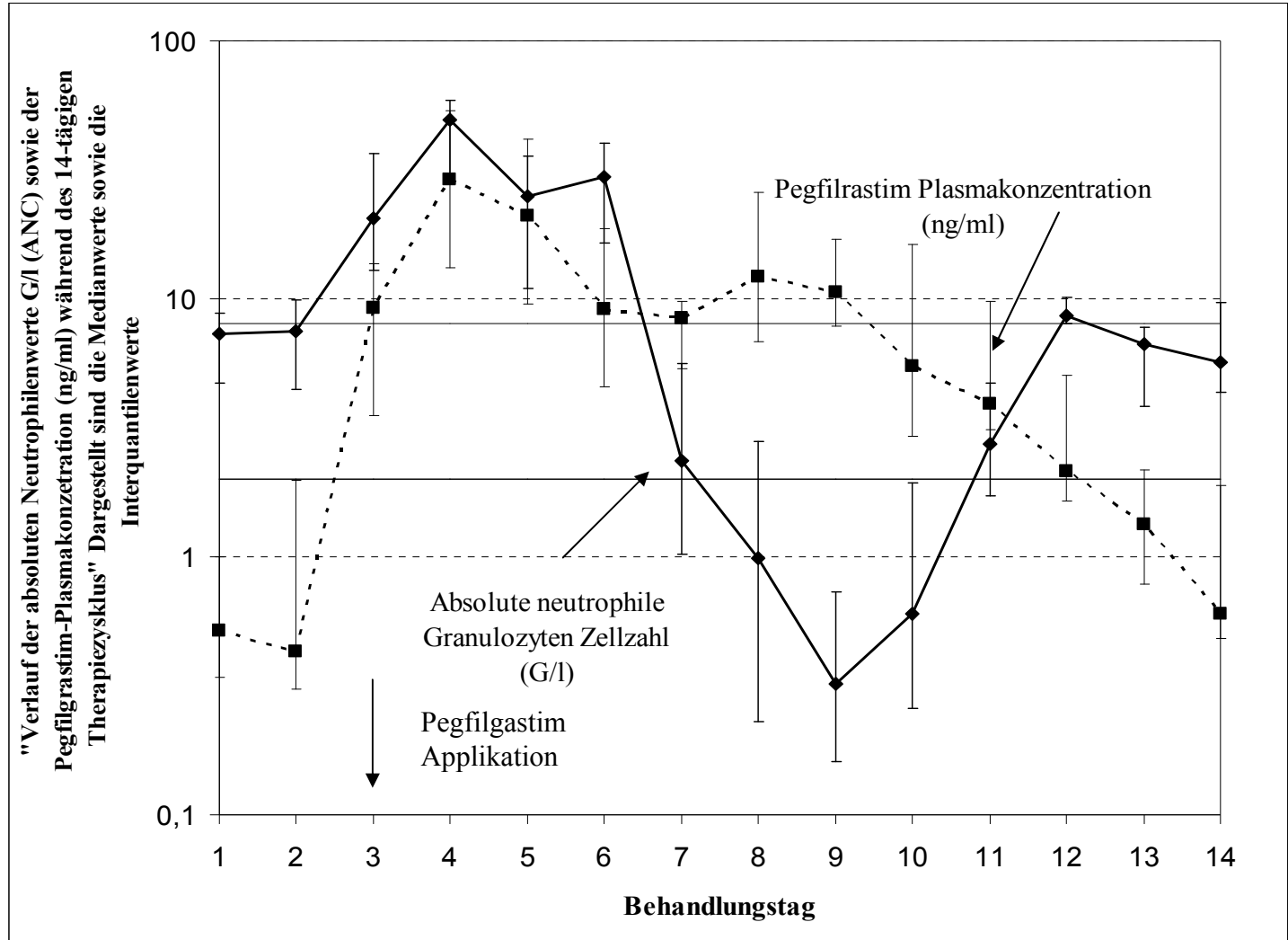
Diagramm 3. zeigt den Verlauf der Granulozytenzellzahl (ANC) im Median innerhalb der 72 verabreichten Zyklen. Die Daten sind mit Interquartilen (25 % unter und 25 % über dem Medianwert) zur besseren statistischen Darstellung versehen. Der höchste mediane ANC lag am 4. Tag mit $49,295 \times 10^9/L$, der Tiefpunkt lag im Median am 9. Tag des Zyklus mit einem medianen ANC von $0,32 \times 10^9/L$. Die mediane Erholungszeit auf $> 0,6 \times 10^9/L$ Granulozyten lag am 10. Tag, auf $> 2,74 \times 10^9/L$ bereits am 11. Tag; das sind jeweils acht und neun Tage nach Verabreichung des Wachstumsfaktors Pegfilgrastim.

6.5 Pegfilgrastim Serumkonzentration

Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass zur detaillierten pharmakokinetischen Berechnung zwei Patienten ausgeschlossen werden mussten auf Grund nicht ausreichend erhobener oder dokumentierter Werte. Es sind nur die engmaschig erhobenen Werte aus dem ersten Zyklus verwendet worden.

Die höchsten Serumkonzentrationen konnten im Median 24 Stunden nach der Pegfilgrastim-Injektion gemessen werden, d.h. am vierten Tag des Zyklus, dort betrug der mediane Serumspiegel 28,84 ng/ml. Am 9. Tag, d.h. am Tag des Tiefpunktes des ANC betrug die mediane Serumkonzentration 10,62 ng/ml (Diagramm 3.). Dieser Wert liegt noch deutlich über der EC_{50} (Konzentration, die 50 % der maximalen Granulopoese stimulieren kann) von 8 ng/ml (Yang et al., 2002 und Yang et al., 2003). Ein rapider Abfall der Serumkonzentration konnte nach Überwindung des Tiefpunktes der Granulozyten am 9. Tag beobachtet werden. Die Serumkonzentration fiel auf 1,34 ng/ml im Median am 13. Tag, am 14. Tag betrug diese im Median 0,6 ng/ml. Am zweiten Tag des nächsten Zyklus, also kurz vor der erneuten Pegfilgrastim Injektion fiel die Serumkonzentration im Median auf 0,43 ng/ml ab. Diese Konzentrationen liegen unter der EC_{20} mit $> 2,0$ ng/ml, so dass eine Akkumulation der Substanz und damit eine Überstimulation der Granulopoese durch den Selbsteliminationsmechanismus verhindert wird (Yang et al., 2003).

Diagramm 3: ANC und Pegfilgrastim-Plasmakonzentration im Verlauf, Mediane +/- Interquartile



Behandlungstag	Median ANC	25 % Quartil	75 % Quartil	Median minus 25 % Quartil	75 % Quartil minus Median
1	7,33	4,72	8,82	2,61	1,49
2	7,46	4,45	9,91	3,01	2,45
3	20,47	12,9	36,63	7,57	16,16
4	49,3	27,93	58,89	21,37	9,59
5	25,08	10,92	35,6	14,15	10,52
6	29,75	16,5	40,0	13,25	10,25
7	2,35	1,023	5,59	1,33	3,24
8	0,99	0,23	2,81	0,76	1,82
9	0,32	0,16	0,73	0,16	0,41
10	0,60	0,26	1,93	0,34	1,33
11	2,74	1,72	4,71	1,02	1,97
12	8,63	7,99	10,11	0,64	1,48
13	6,66	3,84	7,75	2,82	1,09
14	5,69	4,35	9,71	1,34	4,02

ANC-Werte

Behandlungstag	Median Pegfilgrastim Plasmaspiegel	25 % Quartil	75 % Quartil	Median minus 25 % Quartil	75 % Quartil minus Median
1	0,52	0,34	1	0,18	0,48
2	0,43	0,31	1,97	0,12	1,54
3	9,17	3,54	13,59	5,63	4,42
4	28,84	13,24	53,62	15,60	24,78
5	20,97	9,57	41,57	11,40	20,6
6	9,12	4,53	18,76	4,59	9,64
7	8,43	5,35	9,71	3,07	1,28
8	12,17	6,79	25,72	5,38	13,55
9	10,62	7,81	17,05	2,80	6,43
10	5,51	2,95	16,28	2,56	10,77
11	3,93	3,11	9,77	0,81	5,84
12	2,15	1,65	5,08	0,50	2,93
13	1,34	0,78	2,18	0,56	0,84
14	0,61	0,49	1,89	0,12	1,28

Pegfilgrastim-Plasmakonzentrationen

Tabelle zu Diagramm 3

Pharmakokinetische Daten für Pegfilgrastim:

* Daten beziehen sich auf jeweils den ersten Therapiezyklus außer bei Patient Nr. 4 (hier Zyklus drei bei insuffizienter Datenerhebung im ersten Zyklus).

Patient	AUC (ng x tag/ml)	AUC (ng x h/ml)
1	747,95	17950,90
2	518,62	12446,91
3	81,93	1966,15
4	254,41	6105,78
5	88,07	2113,72
6	64,86	1556,54
7	706,63	16959,08
8	54,36	1304,72
Median	171,24	4109,75
25 % Quartil	77,66	1863,75
75 % Quartil	565,62	13574,96

Tabelle 8: AUC-Werte (area under the curve) der einzelnen Patienten

Die terminale Halbwertszeit des Pegfilgrastim lag im Median bei 35,2 h (Tabelle 9). Die mediane maximale Konzentration lag bei 37,2 ng/ml (Tabelle 11). Den höchsten Serumkonzentrationswert C_{\max} für Pegfilgrastim erreichten die Patienten im Median am vierten Tag (T_{\max}), d.h. 24 Stunden nach der Injektion (Tabelle 10). Die Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) wurde von 0- ∞ berechnet und beträgt im Median 4109,8 ng x h/ml. Diese Fläche entspricht in etwa der Bioverfügbarkeit der Substanz, d.h. der Menge Pegfilgrastim, die den systemischen Kreislauf erreicht (Tabelle 8). Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Johnston et al. (2000), in deren Studie eine mediane AUC von 5640 ng x h/ml errechnet worden ist bei der Verabreichung von 100 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$. Die mediane Clearance betrug in dieser Arbeit 20,6 ml/h/kgKG (Tabelle. 12).

Patient	Halbwertszeit T1/2 in Stunden
1	29,32
2	17,03
3	41,11
4	56,42
5	25,28
6	42,27
7	26,50
8	73,44
Median	35,2
25 % Quartil	26,2
75 % Quartil	45,8

Tabelle 9: Halbwertszeiten der einzelnen Patienten

Patient	T _{max} (Stunden)
1	24
2	144
3	120
4	24
5	192
6	0
7	24
8	0
Median	24
25 % Quartil	18
75 % Quartil	126

Tabelle 10: T_{max} (Zeitpunkt, an dem die maximale Pegfilgrastimkonzentration nach subcutaner Injektion erreicht worden ist)

Patient	C _{max} (ng/ml)
1	171,54
2	108,56
3	13,23
4	54,99
5	13,39
6	19,31
7	325,04
8	9,84
Median	37,15
25 % Quartil	13,35
75 % Quartil	124,30

Tabelle 11: Maximale Pegfilgrastim-Plasmakonzentrationen der einzelnen Patienten

Patient	Clearance (ml/h/kgKG)
1	4,08
2	6,43
3	37,66
4	10,68
5	30,52
6	55,86
7	4,78
8	58,21
Median	20,6
25 % Quartil	6,02
75 % Quartil	42,22

Tabelle 12: Clearancewerte von Pegfilgrastim nach der subcutanen Injektion der einzelnen Patienten

6.6 Erreichte Remissionsraten

Im Zwischenstaging nach vier voll dosierten Chemotherapiezyklen erreichten 30 % der Patienten bereits eine CR, 30 % eine CRu, 20 % erreichten eine PR, ein Patient (10 %) hatte keine Veränderungen und ein Patient (10 %) galt als nicht beurteilbar. Das Zwischenstaging gilt als eine gewisse Richtlinie bezüglich des weiteren Vorgehens. Patienten, die bereits zu diesem Zeitpunkt in kompletter Remission sind, können mit insgesamt sechs Zyklen behandelt werden. Patienten, die dieses nicht erreicht haben, profitieren von weiteren vier Chemotherapiezyklen (Armitage, 2007).

Im Abschlussstaging erreichten 70 % eine CR, 10 % eine CRu, 10 % eine PR und ein Patient (10 %) blieb weiterhin im unveränderten Stadium.

Ein Patient, der im Abschlussstaging eine komplette Remission erreicht hat, erlitt nachfolgend nach sechs Monaten ein Rezidiv. Es wurde zunächst versucht eine Hochdosistherapie durchzuführen. Als erstes verabreichte man einen Zyklus lang das DHAP Regime. Da dieses zu toxisch für den Patienten war, ging man wieder zu dem CHOP Schema über, welches über drei Zyklen verabreicht worden ist. Weitere Therapie wurde nicht durchgeführt. Zwar erreichte der Patient eine partielle Remission, verstarb aber letzten Endes an den Folgen des Lymphoms. Das Gesamtüberleben betrug für diesen Patienten 14 Monate. Das ereignisfreie Überleben (vom ersten Therapietag bis zum Rezidiv) betrug 10 Monate.

Angesichts des sehr kurzen Beobachtungszeitraums wurden keine Überlebensanalysen durchgeführt. Diese stellen auch nicht das Ziel dieser Arbeit dar. Zum Zeitpunkt des Abschlusses der Datenerhebung lebten noch 9 von 10 Patienten (90 %) rezidivfrei. Der mediane Beobachtungszeitraum dieser Arbeit entspricht 15,25 Monate.

7.0 Diskussion

In dieser prospektiven klinischen Studie wurden Durchführbarkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des R-CHOP-14 Schemas in Kombination mit Pegfilgrastim in einer sehr homogenen Patientenpopulation von älteren, zuvor unbehandelten Patienten, die an einem bioptisch gesicherten diffus großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, untersucht. Gleichzeitig wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneimittels Pegfilgrastim detailliert erfasst und analysiert. Bisher gab es keine Studien, die diese Analysen in einem homogenen Kollektiv älterer Patienten durchgeführt haben.

7.1 Verträglichkeit der Therapie

Wie in den Grundlagen bereits ausführlich dargestellt, stellt das R-CHOP-14-Schema das Standard Regime zur Behandlung diffus großzelliger B-Zell-Lymphome dar. Die Verbesserungen des jahrzehntelang als Standardtherapie geltenden CHOP-21-Regimes wurden erreicht durch a) Hinzunahme des CD20 Antikörpers Rituximab (Abramson und Shipp, 2005; Coiffier et al., 1998), und b) durch Verkürzung der Chemoimmuntherapieapplikation auf ein 14-tägiges Intervall. Insbesondere die Intervallverkürzung konnte nur durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren erreicht werden. Somit stellt das R-CHOP-14-Regime eine gegenüber dem klassischen CHOP-21-Regime doppelt intensivierte konventionelle Therapievariante aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome dar. Die Ergebnisse der neuesten Studie der DSHNHL belegten die Überlegenheit von 6 x R-CHOP-14 gegenüber 6 oder 8 x CHOP-14 im randomisierten Vergleich (Pfreundschuh et al., 2008).

Der Granulozytenwachstumsfaktor Filgrastim führte zu einer Revolution in der Therapie der Lymphome. Durch diesen wurde, wie oben bereits beschrieben, eine CHOP-14 Therapie erst möglich. Erstmals konnten die gefährlichen und therapielimitierenden Nebenwirkungen wie die febrile Neutropenie und damit einhergehende Infektionen in ihrer Inzidenz gesenkt werden. In den ersten Studien wurde die Inzidenz einer febrilen Neutropenie um 50 % gesenkt (Crawford et al., 1991; Trillet-Lenoir et al., 1993).

Pegfilgrastim, als pegylierte Form des Filgrastim stellte einen weiteren Entwicklungsschritt dar. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Pegfilgrastim in seiner Wirkung dem nicht pegylierten Filgrastim nicht nachsteht. Zunächst wurde eine gewichtsadaptierte Dosierung

favorisiert (Johnston et al., 2000; Holmes et al., 2002a; Holmes et al., 2002b; Vose et al., 2003). Eine erneute Vereinfachung der Therapie brachte die Studie von Green et al. (2003), in der die gewichtsunabhängige Verabreichung von Pegfilgrastim einmal pro Zyklus gegen die tägliche Filgrastim Injektion untersucht worden ist und einen Benefit in der Inzidenz der Neutropenie gezeigt hat.

Der Benefit von Pegfilgrastim konnte auch bei der Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms gezeigt werden (George et al., 2003; Grigg et al., 2003; Vose et al., 2003). Lediglich eine Studie schloss dabei ältere Patienten mit ein; die Inzidenz einer febrilen Neutropenie unter Einsatz von Pegfilgrastim lag dabei bei 10 %. Es wurde hier allerdings das CHOP-21 Regime angewandt (Grigg et al., 2003). Bisher gibt es nur eine einzige Studie, die die Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Pegfilgrastim auch innerhalb des R-CHOP-14 Regimes untersucht hat, dies allerdings bei jüngeren Patienten (Brusamolino et al., 2006). Demnach ist die vorliegende Arbeit die erste prospektive Untersuchung des R-CHOP-14-Regimes in Kombination mit Pegfilgrastim in einem homogenen Kollektiv ausschließlich älterer Patienten mit einem neu diagnostizierten aggressiven NHL.

In der vorliegenden Studie konnten 87,5 % der Chemotherapiezyklen zeitgerecht verabreicht werden. Dabei konnte eine relative Dosisintensität berechnet nach der Methode von Hryniuk und Bush (1984) von 93,2 % erreicht werden. Dies deckt sich in etwa mit der Arbeit von Holmes et al., (2002b), in der 90 % der Chemotherapiezyklen voll dosiert verabreicht werden konnten. Dennoch kann man diese Zahlen nicht komplett miteinander vergleichen, da neben unterschiedlichen Malignomarten auch der Altersunterschied zwischen den Studien enorm ist. Während in unserer Arbeit das mediane Alter 73,4 Jahre beträgt, war dies in der Brustkrebsstudie von Holmes et al. (2002b) nur 51 Jahre. Brusamolino et al. (2006) konnten in ihrer Arbeit ebenfalls 92 % der Zyklen termingerech verabreichen. Auch dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. Zwar stimmt zwischen den beiden Studien die Malignomart überein, der Altersunterschied verbleibt jedoch mit 73,4 Jahren im Median vs. 55 Jahren. So kann man das Alter als Erklärung für den relativ kleinen Unterschied in den Zahlen heranziehen, vor allem, wenn man beachtet, dass Verspätungen in der Zyklusabfolge lediglich bei Patienten über 70 Jahren vorkamen. Patienten unter 70 Jahren konnten ihre Chemotherapie alle zeitgerecht und in voller Dosis erhalten.

Die Gründe für Verspätungen in der Verabreichung der Therapie waren in der vorliegenden Studie in 8,3 % der Zyklen nicht-hämatologische Nebenwirkungen und in nur 2,8 % der Zyklen ein verspätetes Erreichen der Mindestanzahl an Leukozyten von $2,5 \times 10^9/L$. Ein Zyklus (1,4 %) wurde auf Patientenwunsch verspätet gegeben. Bei Brusamolino et al. (2006) lagen die Gründe in 2,6 % der Zyklen in einer Neutropenie und in 5,8 % in nicht-hämatologischen Nebenwirkungen. Auch daran sieht man wieder die Parallelen beider Arbeiten. Dabei haben bei den italienischen Kollegen nur 80 % der Patienten sämtliche sechs geplanten Therapiezyklen erhalten, 8 % der Patienten mussten die Therapie auf Grund einer schweren interstitiellen Pneumonie frühzeitig beenden, 4 % auf Grund verlängerter Neutropenie, weitere 4 % auf Grund eines septischen Schocks und 6 % auf Grund eines Lymphomprogresses. In dieser Arbeit konnten dagegen alle zehn Patienten die Therapie beenden. Ein Patient erlitt allerdings nach Vollendung von R-CHOP-14 ein Rezidiv und verstarb letztendlich an den Folgen des Lymphoms.

Die erreichte relative Dosisintensität von 93,2 % deckt sich mit der Studie von Halaas et al. (2005), die mit R-CHOP-14 unter Unterstützung von Filgrastim ebenfalls eine vergleichbare relative Dosisintensität von etwa 90 % erreicht haben. Ähnliche Ergebnisse mit R-CHOP-14 in Kombination mit Pegfilgrastim konnten auch Brusamolino et al. (2006) in ihrer Studie mit jedoch wesentlich jüngeren Patienten zeigen. Hier wurden 92 % der Zyklen zeitgerecht verabreicht und die relative Dosisintensität betrug 95 % für Doxorubicin und Cyclophosphamid und 91 % für Vincristin. In der kürzlich publizierten Ricover-60 Studie von Pfreundschuh et al. (2008) wurde bei älteren Patienten mit 8 x R-CHOP-14 eine relative Dosisintensität von 95 %, mit 6 x R-CHOP-14 sogar von 98 % erreicht.

7.2 Toxizität

In Bezug auf die gefährlichste toxische Nebenwirkung, die febrile Neutropenie (Ozer, 2003a), stimmt die Inzidenz von 4,2 % der Chemotherapiezyklen in dieser Arbeit auch mit der Inzidenz von 4,0 % bei Brusamolino et al. (2006) und 3,7 % bei Halaas et al. (2005) überein. Im Gegensatz dazu waren es 11,6 % der Zyklen in der Arbeit von Jacobson et al. (2000), wobei dort Filgrastim mit CHOP-21 zur Therapie eingesetzt worden ist.

In dieser Arbeit haben zwei von insgesamt zehn Patienten eine febrile Neutropenie erlitten. Auch dies deckt sich mit der Arbeit von Brusamolino et al. (2006), wo 16 % der Patienten betroffen waren. In einer der neuesten Studie von Noga et al. (2007) haben 13 % der NHL Patienten, deren

medianes Alter 65 Jahre betrug, eine febrile Neutropenie erlitten. Betrachtet man die Patientenzahl, die eine Grad 3 oder 4 Neutropenie erlitten hat, so waren es in dieser Arbeit 100 % der Patienten (Diagramm 1). In der Arbeit von Brusamolino et al. (2006) waren es lediglich 48 % der Patienten. Allerdings haben die Autoren dieser Studie betont, dass die Rate an Neutropenien bei den Patienten über 60 Jahren mit 63 % deutlich höher lag als bei jüngeren Patienten. Dies zeigt wiederum wie anfällig ältere Patienten für hämatotoxische Nebenwirkungen der Chemotherapie sind. Somit ist gerade für diese Patientengruppe der Einsatz von Wachstumsfaktoren der Granulopoese von besonderer Bedeutung (Biganzoli et al., 2004; Ozer, 2003b). Die Dauer der febrilen Neutropenie betrug in dieser Arbeit im Median 1,5 Tage (1-2 Tage), in der Studie von Brusamolino et al. (2006) waren es 3 Tage (2-10 Tage). Bei den italienischen Kollegen wurden auch febrile Episoden bei 28 % der Patienten in medianer Dauer von drei Tagen beobachtet, wobei der ANC $> 0,5 \times 10^9/L$ lag. Dieses kam in der vorliegenden Studie nicht vor.

Betrachtet man die aufgetretenen Infektionen, die in dieser Arbeit eine *Pneumocystis jiroveci* Pneumonie und eine *Clostridium-difficile*-assoziierte Colitis darstellten, so kann man weitere Parallelen zu der italienischen Studie ziehen. Bei Brusamolino et al. (2006) trat neben den oben beschriebenen Nebenwirkungen in 14 % der Fälle (sieben Patienten) eine interstitielle Pneumonie auf, dieses zu einem Zeitpunkt als der mediane ANC $5,7 \times 10^9/L$ betragen hat. Bei fast der Hälfte der interstitiellen Pneumonien wurde eine *Pneumocystis jiroveci* Infektion als Ursache gefunden. Bei vier (8 %) von den sieben Patienten musste sogar die Therapie abgebrochen werden. Eine Cotrimoxazol-Prophylaxe war in dieser Studie nicht verabreicht worden (Brusamolino et al., 2006). Auf dem Boden dieser Infektionshäufigkeit empfahlen die Autoren für zukünftige Behandlungen eine medikamentöse PCP-Prophylaxe. Dieser Empfehlung konnten sich die Untersucher der vorliegenden Studie trotz der nur kleinen Patientenzahl anschließen. Als mögliche Ursache für das gehäufte Auftreten einer PCP-Infektion diskutierten die italienischen Kollegen die Verabreichung von Rituximab und die höhere Dosisdichte von Prednison, welches bei R-CHOP-14 auch alle zwei Wochen anstatt alle drei Wochen wie bei R-CHOP-21 gegeben wird. In anderen Studien allerdings wurde bislang nicht über erhöhte Inzidenz einer PCP-Infektion berichtet (Halaas et al., 2005; Pfreundschuh et al., 2005).

Bemerkenswert bleibt allerdings, dass auch die zwei Patienten, die in dieser Arbeit schwerwiegende Infektionen durchgemacht haben, während der Infektionen keine febrile

Neutropenie aufgewiesen haben. Der ANC lag bei beiden Patienten $> 1,0 \times 10^9/L$ zum Zeitpunkt der Infektion.

Insgesamt betrachtet sind in der vorliegenden Arbeit keine weiteren schweren Nebenwirkungen aufgetreten. Neben den zwei oben beschriebenen Infektionen waren die hämatologischen Nebenwirkungen ohne Zweifel die häufigsten und therapielimitierendsten. Eine Erythrozyten-Transfusionstherapie haben 50 % der Patienten benötigt, bei den italienischen Kollegen war dieser Anteil mit nur 20 % wesentlich geringer, auch haben bei Brusamolino et al. (2006) insgesamt weniger Patienten Darbepoetin alpha benötigt (4 % vs. 70 %). Auch hier kann man als Grund das höhere mediane Alter der Patienten in dieser Arbeit sehen. Bei Brusamolino et al. (2006) sind nur 32 % der Patienten älter als 60 Jahre alt gewesen.

Somit kann man abschließend sagen, dass die therapiebedingten Toxizitäten sich in einem vertretbaren Rahmen halten und die Therapie auch von älteren Patienten im Allgemeinen gut toleriert wird. Eine Cotrimoxazol-Prophylaxe würde die Sicherheit der Therapie wahrscheinlich steigern.

7.3 Die Rolle des Alters

Eine besondere Stärke unserer Studie liegt in der Homogenität des Patientenkollektivs hinsichtlich des Erkrankungsalters. Da ältere Patienten auch die größte Patientengruppe an NHL erkrankten Patienten darstellen, ist es besonders wichtig dieses hervorzuheben.

Die Tatsache, dass Patienten mit über 65 Jahren deutlich häufiger den hämatologischen Toxizitäten zum Opfer fallen, ist durchaus bekannt und wurde in mehreren Studien bereits gezeigt. Ebenso wurde deutlich, dass das Alter einen unabhängigen prädiktiven Faktor darstellt bezüglich der Entwicklung einer Neutropenie. Chrischilles et al. (2002) haben in ihrer Arbeit gezeigt, dass ältere Patienten über 65 Jahren eine viel größere Anfälligkeit für febrile Neutropenien zeigen und dass diese dann auch länger andauern. Diese Ergebnisse wurden von Morrison et al. (2001) bestätigt. Sie haben festgestellt, dass Patienten > 65 Jahren eine häufigere Rate an febrilen Neutropenien aufweisen sowie zumeist eine erniedrigte relative Dosisintensität erhalten. Somit sinkt mit steigendem Alter die Rate der Patienten, die ihre Chemotherapie zeitgerecht erhalten. Die sich aus Dosisreduktion, Verminderung der Dosisintensität oder auch aus Verlängerung der Abstände zwischen den Zyklen ergebenden Konsequenzen sind eindeutig und stellen eine negative Beeinflussung des Therapieergebnisses dar (Meyer et al., 1995;

Pfreundschuh et al., 2004b; Younes, 2004). Beachtet man die Tatsache, dass das mediane Alter aller Patienten, die an einem diffus großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, ca. 64 Jahre beträgt (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997), so wird dieses umso wichtiger. In dieser Arbeit ist die Mehrheit der Patienten älter als 64 Jahre, repräsentiert damit die Hauptaltersklasse dieser Lymphomerkrankung und ist damit auch am nächsten an den realen Voraussetzungen, die bei einer intensiven Chemotherapie angetroffen werden.

In der Mehrzahl der Studien, die zum Thema der DLBCL Therapie entstanden sind, wurden Patienten jünger als 60 Jahre rekrutiert. Auf Grund des Alters sind die Ergebnisse somit nicht auf ältere Patienten übertragbar, die aber die größte Patientengruppe darstellen. Auch in der sehr ähnlich konzipierten Studie von Brusamolino et al. (2006) sind lediglich 32 % der Patienten älter als 60 Jahre.

Diese prospektive klinische Studie ist die erste, die das R-CHOP-14 Regime in Kombination mit Pegfilgrastim bei ausschließlich älteren Patienten untersucht hat. Es konnte deutlich gemacht werden, dass die Hinzunahme von Pegfilgrastim zu dem bereits standardisierten R-CHOP-14 Schema sicher ist und die Effektivität der Therapie dadurch auch bei älteren Patienten gesteigert wird. Die hämatologischen Nebenwirkungen bleiben zwar bei älteren Patienten in der Häufigkeit erhöht, sind aber im Vergleich zu der Zeit vor der Verfügbarkeit von Wachstumsfaktoren der Granulopoese deutlich gesenkt worden. Insbesondere die Rate febriler Neutropenien konnte reduziert werden. In einer der ersten Studien trat eine febrile Neutropenie bei Patienten mit einem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in 77 % der Fälle auf, wurde dagegen Filgrastim verabreicht, so trat dies nur noch in 40 % der Fälle auf (Crawford et al., 1991). Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Trillet-Lenoir et al. (1993), wo in 53 % eine febrile Neutropenie ohne Filgrastim und in 26 % mit Filgrastim aufgetreten ist. In unserer Arbeit ist eine febrile Neutropenie bei 20 % der Patienten aufgetreten.

7.4 Ansprechen der Therapie

Eine komplette Remission haben 70 % der Patienten erreicht. Diese Zahl deckt sich mit den 74 % von Brusamolino et al. (2006). Weiterhin ist dieses Ergebnis vergleichbar mit den 76 % der Patienten, die eine komplette Remission in der DSHNHL Studie 2004 erreicht haben (Pfreundschuh et al., 2004b).

Ein Patient hat nach Erreichen der kompletten Remission im Abschlussstaging wieder einen Progress erlitten und ist letztendlich an den Folgen des Lymphoms verstorben.

Weitere Angaben bezüglich des Überlebens sind in dieser Arbeit nicht erhoben worden, da der mediane Nachbeobachtungszeitraum mit 15,25 Monaten kurz ist und zudem das Ziel der Arbeit die Darstellung der Pharmakokinetik ist.

7.5 Pharmakokinetik

Die hier vorliegende Arbeit stellt die erste systematische, prospektiv erhobene Analyse der Pegfilgrastim-Pharmakokinetikspiegel im 14-tägigen Dosierungsintervall im Rahmen des R-CHOP-14 Schemas dar. Dabei richtet sich die Konzentration der Analysen auf vier wesentliche Fragen:

1. Liegen die Pegfilgrastimspiegel während der gesamten Neutropeniedauer im wirksamen Bereich?
2. Fallen die Pegfilgrastimspiegel vor der nächsten Applikation auf die Ausgangswerte zurück oder tritt eine Akkumulation auf?
3. Wie stellt sich unter Pegfilgrastimgabe der ANC-Verlauf dar?
4. Welche Halbwertszeit kann für die Pegfilgrastim-Plasmaspiegel errechnet werden?

Zu 1: Pegfilgrastimspiegel während der Neutropeniedauer:

Die Pegylierung des G-CSF (Filgrastim) durch kovalente Bindung eines 20 kDa Polyethylenglykol-Polymers an den Aminoterminus bewirkt eine Verdopplung des molekularen Gewichts (39 kDa) und damit auch eine Veränderung der Pharmakokinetik der Substanz (Molineux, 2003). Die vergrößerte molekulare Größe verhindert nun eine renale Elimination, welche einen Eliminationsmechanismus darstellt, mit dem Filgrastim zum größten Teil ausgeschieden wird. Nach der Pegylierung hat nun die Elimination über die neutrophilen Granulozyten, in dem der Wachstumsfaktor an die CSF-Rezeptoren der selbigen bindet, an Bedeutung gewonnen (Holmes et al., 2002b; Johnston et al., 2000). Diese Art von Elimination ist abhängig vom Angebot der G-CSF-Rezeptoren und somit abhängig von der Anzahl der Granulozyten. Daraus resultiert, dass die Elimination gering ausfällt, wenn der ANC niedrig ist und stark zunimmt, sobald der ANC Spiegel ansteigt. Somit kann man sagen, dass der Abbau der

Substanz Pegfilgrastim bei jedem Patienten individuell verläuft, da er von der Anzahl der neutrophilen Granulozyten abhängt und sich damit auch selbst reguliert. Während des Nadirs erwartet man also anhaltend hohe Spiegel von Pegfilgrastim und während der Erholungszeit des ANC einen stetigen, rapiden Abfall des Serumspiegels.

In dieser Arbeit konnte die Selbstregulation des Abbaus innerhalb des R-CHOP-14 Schemas klar bestätigt werden. Das Maximum der Serumkonzentration (C_{\max}) ist 24 Stunden (T_{\max}) nach Verabreichung von Pegfilgrastim erreicht worden (Tabelle 10. und 11.). Dieses deckt sich mit den Ergebnissen vorangegangener Arbeiten (George et al., 2003; Holmes et al., 2002b; Yang et al., 2002). Insgesamt betrachtet betrug die mediane maximale Konzentration C_{\max} 37,2 ng/ml, wobei die meisten Patienten an Tag vier die höchste Konzentration aufgewiesen hatten. An Tag neun wurde im Median der Tiefpunkt der neutrophilen Granulozyten erreicht, die Serumkonzentration von Pegfilgrastim betrug dabei 10,62 ng/ml (Diagramm 3.). Diese liegt eindeutig über der Konzentration, die in der Lage ist, noch 50 % der maximalen Granulopoese anzutreiben (EC_{50}). EC_{50} liegt, wie oben bereits erwähnt bei 8 ng/ml (Yang et al., 2000 und 2003).

Zu 2: Pegfilgrastimspiegel vor nächster Applikation

Nach dem Tiefpunkt an Tag neun erfolgten der Wiederanstieg der neutrophilen Granulozyten und parallel dazu ein rapider Abfall der Serumkonzentration von Pegfilgrastim. An Tag 13 fiel die Konzentration auf 1,34 ng/ml ab, diese liegt damit niedriger als 2 ng/ml, die der EC_{20} Konzentration entspricht (Yang et al., 2003). An dem Tag vor der nächsten Pegfilgrastim Applikation fielen die Werte im Median auf 0,43 ng/ml. Diese pharmakokinetischen Werte stimmen mit der Arbeit von Yang et al. (2003) überein. Die Autoren dieser Arbeit schlussfolgerten aus den pharmakokinetischen Daten, dass eine Überstimulation der Granulopoese ausbleibt, solange Pegfilgrastim nicht vor dem 12. Behandlungstag wieder appliziert wird.

Zu 3: ANC Verlauf

Der mediane Tiefpunkt der Granulozyten in dieser Arbeit lag bei Tag neun mit $0,32 \times 10^9/L$, der höchste ANC Wert mit $49,3 \times 10^9/L$ lag an Tag vier.

Diese Ergebnisse lassen sich mit den Daten vorheriger Studien vereinbaren. Brusamolino et al. (2006) haben im Median den höchsten ANC Wert am sechsten Tag beobachtet und den Tiefpunkt am zehnten Tag. Der mediane ANC Tiefpunkt von $2,7 \times 10^9/L$ ist allerdings um ein vielfaches höher als in dieser Arbeit von $0,32 \times 10^9/L$. Diese Tatsache erklärt warum die Inzidenz der febrilen Neutropenie in dieser Arbeit höher ist.

Der Tiefpunkt und der Erholungstag liegen bei Green et al. (2003) und bei Holmes et al. (2002b) zwei Tage früher. Am Tag sieben wurde der Granulozytentiefpunkt erreicht und am Tag neun erholt sich die Zellzahl wieder auf $> 2,0 \times 10^9/L$. Dabei wurden bei Green et al. (2003) gewichtsunabhängig 6 mg Pegfilgrastim verabreicht, bei Holmes et al. (2002b) wurden $100 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ verabreicht. In beiden Studien wurde als Chemotherapieregime Doxorubicin/Docetaxel benutzt. Bei George et al. (2003) allerdings, wo auch 6 mg Pegfilgrastim verabreicht worden sind im Zusatz zu dem CHOP Regime, wurde am Tag 10 der Tiefpunkt der Zellzahl überwunden. Dies lässt darauf schließen, dass das verwendete Chemotherapieschema ebenfalls einen Einfluss auf den ANC-Verlauf hat.

Zu 4. Pegfilgrastim-Halbwertszeit

Die Halbwertszeit des Pegfilgrastim wurde in dieser Arbeit mit 35,2 Stunden bestimmt. Auch dieses Ergebnis zeigt eine Übereinstimmung mit den vorangegangenen Arbeiten, wo bereits Halbwertszeiten von 33 Stunden bis 42 Stunden beschrieben worden sind (Biganzoli et al., 2004; George et al., 2003). Die errechnete mediane AUC (area under the curve), die in etwa der Konzentration eines Medikaments entspricht, die sich auch tatsächlich im Blut befindet, betrug $4109,8 \text{ ng} \times \text{h}/\text{ml}$. Dies deckt sich mit der errechneten AUC von Johnston et al., (2000) mit $5640 \text{ ng} \times \text{h}/\text{ml}$ bei einer Pegfilgrastim-Konzentration von $100 \mu\text{g}/\text{kgKG}$. Weitere Übereinstimmungen finden sich in der T_{max} , die bei Johnston et al. (2000) und Holmes et al. (2002b), solange $100 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ verabreicht worden sind, ebenfalls wie in dieser Arbeit 24 Stunden beträgt. Die Clearance mit $17,7 \text{ ml}/\text{h}/\text{kgKG}$ entspricht auch den $20,6 \text{ ml}/\text{h}/\text{kgKG}$ in dieser Arbeit. Da bereits mehrere Arbeiten gezeigt haben, (Green et al., 2003; George et al., 2003) dass eine körperrgewichtabhängige Dosierung mit $100 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ in der Effektivität mit der körperrgewichtsunabhängigen Dosierung von 6 mg pro Zyklus übereinstimmt, kann man die Daten mit der Arbeit von Johnston et al. (2000) durchaus vergleichen.

8.0 Zusammenfassung

Primäres Ziel dieser Arbeit ist die Erfassung und detaillierte Darstellung der Pharmakokinetik von Pegfilgrastim im auf 14 Tage verkürzten Intervall innerhalb einer homogenen Patientengruppe älterer Patienten mit neu diagnostiziertem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, die mit dem R-CHOP-14-Schema behandelt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Pegfilgrastim-Serumkonzentration von der Höhe der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) abhängig ist. Dies ist in erster Linie durch den - im Vergleich zum nicht-pegylierten Filgrastim - veränderten Eliminationsmechanismus von Pegfilgrastim begründet: durch die Pegylierung wird das Molekül für die renale Elimination zu groß, sodass der größte Anteil der Elimination über die Bindung an den G-CSF mit anschließender Internalisierung und Metabolisierung erfolgt und somit direkt abhängig von der Anzahl der vorhandenen Granulozyten ist.

Somit bleibt die Plasmakonzentration von Pegfilgrastim über den gesamten Zeitraum der chemotherapiebedingten Neutropeniephase erhöht, um mit Erholung der Granulozytenwerte rasch wieder abzufallen. In unseren pharmakokinetischen Messungen konnte gezeigt werden, dass die Pegfilgrastim-Serumspiegel unmittelbar vor der nächsten Applikation praktisch wieder auf Ausgangswerte abfallen; damit ist die Gefahr einer Kumulation von Pegfilgrastim mit etwaiger Überstimulation der Granulopoese nicht gegeben. Die mediane terminale Plasma-Halbwertszeit von Pegfilgrastim wurde mit 35,2 Stunden berechnet.

In der vorliegenden Studie wurden Durchführbarkeit und Verträglichkeit des intensiven R-CHOP-14-Schemas in Kombination mit Pegfilgrastim in einer sehr homogenen Patientenpopulation von ausschließlich älteren, zuvor unbehandelten Patienten, die an einem bioptisch gesicherten diffus großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, untersucht. In dieser Patientengruppe stellt das Auftreten schwerer hämatologischer Zytopenien mit daraus resultierenden potentiell lebensbedrohlichen infektiösen Komplikationen sicher die am meisten gefürchtete Toxizität dar. In mehreren Studien konnte für Hochrisikopatienten der Benefit einer supportiven Therapie mit Filgrastim eindeutig belegt werden. Die Entwicklung von Pegfilgrastim brachte durch den Vorteil einer nur einmalig notwendigen Verabreichung der Substanz eine weitere Vereinfachung der supportiven Therapiemöglichkeiten mit sich.

Die vorliegende Studie zeigt, dass durch den Einsatz von Pegfilgrastim die zeitgerechte Verabreichung einer Chemoimmuntherapie nach dem R-CHOP-14-Regime in 87,5 % der geplanten Therapiezyklen bei älteren Patienten, die an einem neu diagnostizierten diffus großzelligen B-Zell-Lymphom erkrankt sind, möglich ist. Damit wird eine relative Dosisintensität von 93,2 % erreicht. Dadurch wird deutlich, dass eine R-CHOP-14-Therapie durch Hinzunahme von Pegfilgrastim gerade auch bei älteren Patienten, die *per se* auf Grund des Alters eine Hoch-Risiko-Gruppe darstellen, sicher und verlässlich möglich ist.

Zu Bedenken bleibt dabei allerdings, dass toxizitätsbedingte Verzögerungen der Chemotherapie-Applikation in erster Linie bei jenen Patienten auftreten, die älter als 70 Jahre sind. Auch muss beachtet werden, dass trotz Wachstumsfaktor-Support in der vorliegenden Studie in zwei Fällen schwerwiegende Infektionen eingetreten sind. Alle Patienten, die mit dem intensiven R-CHOP-14-Schema behandelt werden sollen, müssen daher mit dem Ziel der frühzeitigen Erkennung etwaiger Infektionskomplikationen und deren unmittelbaren Behandlung stets engmaschig überwacht werden, wobei dies insbesondere für ältere Patienten gilt, die *per se* bereits ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung infektiöser Komplikationen aufweisen.

In dieser Studie kam es zu einer interstitiellen Pneumonie durch *Pneumocystis jiroveci* und zu einer *Clostridium-difficile* assoziierten Colitis. Das gehäufte Auftreten einer *Pneumocystis jiroveci* Pneumonie ist auch in einer italienischen Studie, die dasselbe Immunchemotherapie-Schema zur Behandlung von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom einsetzte, beschrieben worden. Demzufolge sollte eine PCP-Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Insgesamt gesehen halten sich die therapiebedingten Toxizitäten in der Behandlung mit dem R-CHOP-14-Schema in Kombination mit Pegfilgrastim in einem vertretbaren Rahmen, sodass auch die Behandlung älterer Patienten mit dem gegenüber dem früheren Therapiestandard CHOP-21 doppelt intensivierten Therapie-Schema möglich ist. Auch die Rate erreichter kompletter Remissionen ist mit 70 % gut vergleichbar mit anderen Arbeiten.

Zusammenfassend lässt sich somit schlussfolgern, dass Pegfilgrastim ein sicheres, gut verträgliches supportives Medikament in Kombination mit dem R-CHOP-14-Schema zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms bei älteren Patienten darstellt.

9.0 Literaturverzeichnis

- Abramson JS und Shipp MA. Advances in the Biology and Therapy of Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Moving Towards a Molecularly Targeted Approach. *Blood* 2005, 106:1164-1174
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000, 403:503-511
- Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, Moravec DF, Dowling M, Sorensen S, Mailliard J, Okerbloom J, Johnson PS, Howe D. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma-rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol* 1986, 4:160-164.
- Armitage JO. Defining the Stages of Aggressive Non-Hodgkin`s Lymphoma - A Work in Progress. *N Engl J Med* 2005, 352:1250-1252
- Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell Lymphoma. *Blood* 2007, 110:29-36
- Avilés A, Delgado S, Nambo MJ, Alatrister S, Díaz-Maqueo JC. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994, 30:799-803
- Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000, 5:224-237
- Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000, 14:221-227
- Bartsch R, Wenzel C, Sevelde U, Hussian D, Pluschnig U, Locker GJ, Mader R, Zielinski CC, Steger GG. Darbepoetin alpha as treatment for anemia in patients receiving chemotherapy: a single-center experience. *Anticancer Drugs* 2005, 16:617-620
- Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinik A, Kieschke J, Kraywinkel J, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V (Hrsg). Berlin, 2008: 94-97
- Bieker R, Kessler T, Berdel WE, Mesters R. Rituximab in combination with platinum-containing chemotherapy in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Rep* 2003, 10:1915-1917
- Biganzoli L, Untch M, Skacel T, Pico JL. Neulasta (Pegfilgrastim): A Once-Per-Cycle Option for the Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Sem Oncol* 2004, 31:21-34

Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, Gaynor ER, Chapman RA, Spiridonidis CH, Taylor SA, Bearman SI, Miller TP, Fisher RI; Southwest Oncology Group. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol* 2003, 21:2466-2473

Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thiéblemont C, Fermé C, Quesnel B, Martin C, Gisselbrecht C, Tilly H, Reyes F; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007, 25:757-759.

Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994, 84:1703-1721

Brunson ME, Alexander JW. Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression. *Transfusion* 1990, 30:651-658.

Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, Gargantini L, Uziel L, Pinotti G, Fava S, Rigacci L, Pagnucco G, Pascutto C, Morra E, Lazzarino M. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologia* 2006, 91:64-70

Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001, 91:2214-2221.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999, 17:1244-1253

Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, Lawless G, Fridman M, Carter WB. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control* 2002, 9:203-211

Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA, Capdeville R, Diehl V, Reyes F. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998, 92:1927-1932

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002, 346:235-242

Coiffier B. Treatment of Aggressive Lymphomas - Disseminated Cases. *American Soc of Clin Oncol* 2003, 606-611

Coiffier B. Effective Immunochemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2004, 31:7-11

Connors JM, Klimo P, Fairey RN, Voss N. Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited-stage, histologically aggressive lymphoma. *Ann Intern Med* 1987, 107:25-30

Cooper IA, Wolf MM, Robertson TI, Fox RM, Matthews JP, Stone JM, Ding JC, Dart G, Matthews J, Firkin FC. Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. The Australian and New Zealand lymphoma Group. *J Clin Oncol* 1994, 12:769-778

Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, Kris M, Grous J, Picozzi V, Rausch G. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991, 325:164-70

Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, Slavin MB, Glaspy JA. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002, 95:888-895

Crawford J. Once-per-Cycle Pegfilgrastim (Neulasta) for the Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Semin Oncol* 2003, 30:24-30

Dale D. Current Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia. The Role of Colony-Stimulating Factors. *Semin Oncol* 2003, 30:3-9

Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and International Data. *Cancer Res* 1992, 52:5432-5440

Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, Hitz A, Lykos MA. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol* 2003, 31:290-299

Elias L, Portlock CS, Rosenberg SA. Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* 1978, 42:1705-1710

Evan LS, Hancock BW. Non-Hodgkin Lymphoma. *Lancet* 2003, 362:139-146

Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrisons Innere Medizin*, 14. Auflage. Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 1999

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: a Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005, 23:4117-4126

Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High Priority Lymphoma Study. *Annals of Oncology* 1994, 5:91-95

Friedberg JW. Developing New Monoclonal Antibodies for Aggressive Lymphoma. A Challenging Road in the Rituximab Era. *Clin Canc Res* 2004, 10:5297-5298

George S, Yunus F, Case D, Yang BB, Hackett J, Shogan JE, Meza LA, Neumann TA, Liang BC. Fixed-dose pegfilgrastim is safe and allows neutrophil recovery in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003, 44:1691-1696.

Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, Gandola L, Tarella C, Pileri A, Ravagnani F, Valagussa P, Bonadonna G. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997, 336:1290-1297

Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, Quesnel B, Fillet G, Lederlin P, Coiffier B, Tilly H, Gabarre J, Guilmin F, Hermine O, Reyes F; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Shortened first-line chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002, 20:2472-2479

Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L, Tchekmedyan NS, Armstrong S, O'Byrne J, Rossi G, Colowick AB. Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2002, 87:268-276

Gleissner B, Zwick C, Pfreundschuh M. Treatment of aggressive lymphomas. *Internist (Berl)* 2007, 48:389-395

Gordon LI, Harrington D, Andersen J, Colgan J, Glick J, Neiman R, Mann R, Resnick GD, Barcos M, Gottlieb A. Comparison of a second generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992, 327:1342-1349

Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, Siena S, Lalisang RI, Samonigg H, Clemens MR, Zani V, Liang BC, Renwick J, Piccart MJ; International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003, 14:29-35

Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, Taylor K, McMillan A, Forstpointner R, Bacon P, Renwick J, Hiddemann W; International Study Group. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003, 44:1503-1508

Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, 24:3121-3127

Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Bastion Y, Coiffier B, Brice P, Bosly A, Dupriez B, Nouvel C, Tilly H, Lederlin P, Biron P, Brière J, Gaulard P, Reyes F. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2 Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997, 15:1131-1137

Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, Bosly A, Morel P, Nouvel C, Tilly H, Lederlin P, Sebban C, Brière J, Gaulard P, Reyes F. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol - a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000, 18:3025-3030

Halaas JL, Moskowitz CH, Horwitz S, Portlock C, Noy A, Straus D, O'Connor OA, Yahalom J, Zelenetz AD. R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell Lymphoma - feasibility and preliminary efficacy. *Leuk Lymphoma* 2005, 46:541-547

Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, Noy A, Portlock CS, Straus DJ, Yahalom J, Nimer SD, Moskowitz CH. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003, 102:1989-1996

Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004, 103: 275-282

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from The International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, 84:1361-1392

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink KH, Vardiman J, Lister AT, Bloomfield CD. World of Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999, 17:3835-3849

Hartmann F, Beelen D, Pfreundschuh M. Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome. In: Seeber S, und Schütte J, Hrsg. *Therapiekonzepte Onkologie*. 4. Auflage. Berlin – Heidelberg - New York: Springer Verlag, 2003: 439-484

Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E, Taylor K, Belch A, Altés A, Martinelli G, Watson D, Matcham J, Rossi G, Littlewood TJ; Darbepoetin Alfa 20000161 Study Group. Efficacy and safety of Darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003, 122:394-403

Herold Gerd und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2005

Hoeckel M, Schlenger K, Hoeckel S, Vaupel P. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res* 1999, 59:4525-4528

Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Hölzer D. *Grundkurs Hämatologie*, 2. Auflage. Berlin - Wien: Blackwell, 2003

Holmes FA, O'Shaughnessy, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, Glaspy J, Moore M, Meza L, Wiznitzer I, Neumann TA, Hill LR, Liang BC. Blinded, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Single Administration Pegfilgrastim Once per Cycle Versus Daily Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy in Patients with High-Risk Stage II or Stage III/IV Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002a, 20:727-731

Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, Vukelja S, George T, Savin M, Richards D, Glaspy J, Meza L, Cohen G, Dhimi M, Budman DR, Hackett J, Brassard M, Yang BB, Liang BC. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002b, 13:903-909

Horning SJ, Weller E, Kim KM, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH. Chemotherapy with or without Radiotherapy in Limited-Stage Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol* 2004, 22:3032-3038

Hryniuk W, Bush H. The importance of Dose Intensity in Chemotherapy of Metastatic Breast Cancer. *J Clin Onc* 1984, 2:1281-1288

Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000, 37:351-360

Jacobson JO, Grossbard M, Shulman LN, Neuberger D. CHOP chemotherapy with preemptive granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-intensity analysis. *Clin Lymphoma* 2000, 1:211-218

Jermann M, Jost LM, Taverna Ch, Jacky E, Honegger HP, Betticher DC, Egli F, Kroner T, Stahel RA. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas. Results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004, 15:511-516

Johnston E, Crawford J, Blackwell S, Bjurstrom T, Lockbaum P, Roskos L, Yang BB, Gardner S, Miller-Messana MA, Shoemaker J, Garst J, Schwab G. Randomized, Dose-Escalation Study of SD/01 compared with daily Filgrastim in Patients receiving Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000, 18:2522-2528

Littlewood TJ. The impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol* 2001a, 28:49-53

Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B; Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001b, 19:2865-74.

López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, Bosch F, Villamor N, Arenillas L, Muntanõla A, Montoto S, Giné E, Colomer D, Beá S, Campo E, Montserrat E. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical and Biological Characterization and Outcome According to the Nodal and Extranodal Primary Origin. *J Clin Oncol* 2005, 23:2797-2804

Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, Wechser MA, Tibshirani R, Botstein D, Levy R. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med* 2004, 350:1828-1837

Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs* 2002, 62:65-78

Lyman GH. Balancing the Benefits and Costs of Colony-Stimulating Factors: A Current Perspective. *Semin Oncol* 2003, 30:10-17

Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol* 2004, 22:4302-4311

Macdougall IC. An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:14-21

Magrath I. Molecular characteristics of Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2002, 346:1998-1999 (Editorial)

Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, Janakiraman N, Foon KA, Liles TM, Dallaire BK, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997a, 90:2188-2195

Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, Varns C, Rosenberg J, Levy R. IDEC-C2B8. Results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997b, 15:3266-3274

Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, Bopp C, Gorschlüter M, Wilhelm M, Birkmann J, Kaiser U, Neubauer A, Florschütz A, Rabe C, Hahn C, Glasmacher AG, Schmidt-Wolf IG. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006a, 24: 593-600

Mey UJ, Olivieri A, Orlopp KS, Rabe C, Strehl JW, Gorschlüter M, Hensel M, Flieger D, Glasmacher AG, Schmidt-Wolf IG. DHAP in combination with rituximab vs. DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. A matched-pair analysis. *Leuk Lymphoma* 2006b, 47:2558-2566

Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, Bengner AM, Bryant-Lukosius D, Wilson WE, Frank GL, Leber BF, Sternbach MS, Foster GA. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkins Lymphoma. *J Clin Oncol* 1995, 13:2386-2393

Meza LA, Green MD, Hackett JR, Neumann TA, Holmes FA. Filgrastim-mediated neutrophil recovery in patients with breast cancer treated with docetaxel and doxorubicin. *Pharmacotherapy* 2003, 23:1424-1431

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998, 339:21-26

Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, Gressin R, Lucas V, Colombat P, Harousseau JL; Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004, 350:1287-1295

Molineux G. Pegfilgrastim: using pegylation technology to improve neutropenia support in cancer patients. *Anti Cancer Drugs* 2003, 14:259-264

Monti S, Savage JK, Kutok JL, Feuerhake F, Kurtin P, Mihm M, Wu B, Pasqualucci L, Neuberg D, Aguiar RCT, Cin PD, Ladd C, Pinkus GS, Salles G, Harris NL, Dalla-Favera R, Habermann TM, Aster JC, Golub TR, Shipp MA. Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. *Blood* 2005, 105:1851-1861

Morrison VA, Picozzi V, Scott S, Pohlman B, Dickman E, Lee M, Lawless G, Kerr R, Caggiano V, Delgado D, Fridman M, Ford J, Carter WB. Oncology Practice Pattern Study Working Group. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma* 2001, 2:47-56

Moulet I, Salles G, Ketterer N, Dumontet C, Bouafia F, Neidhart-Berard EM, Thieblemont C, Felman P, Coiffier B. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998, 9:1109-1115

Noga SJ, Choksi JK, Ding B, Dreiling L, Ozer H. Low incidence of neutropenic events in patients with lymphoma receiving first-cycle pegfilgrastim with chemotherapy: results from a prospective community-based study. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007, 7:413-420

Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, Teerenhovi L, Anderson H, Cavallin-Stahl E, Holte H, Myhre J, Pertovaara H, Björkholm M; Nordic Lymphoma Group. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003, 101:3840-3848

Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3rd, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. Evidence-based, clinical practise guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000, 18:3558-3585

Ozer H. Chemotherapy-Induced Neutropenia. New Approaches to an Old Problem. *Sem Oncol* 2003a, 30:1-2

Ozer H. New Directions in the Management of Chemotherapy-Induced Neutropenia: Risk Models, Special Populations, and Quality of Life. *Sem Oncol* 2003b, 30:18-23

Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rube C, Loeffler M. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas. Results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004a, 104:626-633

Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Eimermacher H, Hasenclever D, Schmitz N, Loeffler M. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas. Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004b, 104:634-641

Pfreundschuh M, Kloess M, Schmits R, Zeynalova S, Lengfelder E, Franke A, Steinhauer H, Reiser M, Clemens M, Nickenig C, de Wit M, Hoffmann M, Mertelsmann R, Metzner B, Ho A, Trümper L, Eimermacher H, Mergenthaler H, Liersch R, Dührsen U, Balleisen L, Hartmann F, Pöscjel V, Schmitz N, Loeffler M. German High Grade Non Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six not eight cycles of bi-weekly CHOP with rituximab (R-CHOP) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the Recovery-60 trial of the German Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2005, 106:113

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trümper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without

rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008, 9:105-116

Phan RT, Dalla-Favera R. The BCL-6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells. *Nature* 2004, 432:635-639

Rivera E, Erder MH, Moore TD, Shiftan TL, Knight CA, Fridman M, Brannan C, Danel-Moore L, Hortobagyi GN; Risk Model Study Group. Targeted filgrastim support in patients with early-stage breast carcinoma: toward the implementation of a risk model. *Cancer* 2003, 98:222-228

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Giltane JM, Hurt EM, Zhao H, Averett L, Yang L, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Klausner RD, Powell J, Duffey PL, Longo DL, Greiner TC, Weisenburger DD, Sanger WG, Dave BJ, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Montserrat E, López-Guillermo A, Grogan TM, Miller TP, LeBlanc M, Ott G, Kvaloy S, Delabie J, Holte H, Krajci P, Stokke T, Staudt LM; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002, 346:1937-1947

Santini G, Salvagno L, Leoni P, Chisesi T, De Souza C, Sertoli MR, Rubagotti A, Congiu AM, Centurioni R, Olivieri A, Tedeschi L, Vespignani M, Nati S, Soracco M, Porcellini A, Contu A, Guarnaccia C, Pescosta N, Majolino I, Spriano M, Vimercati R, Rossi E, Zambaldi G, Mangoni L, Rizzoli V. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. Results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998, 16:2796-802

Schmoll HJ, Peters HD, Fink U. *Kompandium Internistische Onkologie Teil 2*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1987

Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RC, Gaasenbeek M, Angelo M, Reich M, Pinkus GS, Ray TS, Koval MA, Last KW, Norton A, Lister TA, Mesirov J, Neuberg DS, Lander ES, Aster JC, Golub TR. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002, 8:68-74

Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, Glaspy J, Hackett J, Renwick JJ. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep* 2003, 10:715-724

Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, Erder MH, Pauly MV, Fox KR. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 1998, 16:2392-2400

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006, 24:3187-3205

Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, van Reijswoud I, Hop W, Lowenberg B. Comparison of doxorubicin and mitoxantron in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin Lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995, 13:2530-2539

Stein H. Die neue WHO Klassifikation. *Der Pathologe* 2000, 21:101-105

Strehl J, Mey U, Glasmacher A, Djulbegovic B, Mayr C, Gorschlüter M, Ziske C, Schmidt-Wolf IG. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. A meta-analysis. *Haematologia* 2003, 88:1304-1315

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non Hodgkins lymphoma. *N Engl J Med* 1993, 329:987-994

The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of The International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997, 89:3909-3918

Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, Attal M, Fillet G, Guettier C, Molina TJ, Gisselbrecht C, Reyes F. For the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003, 102:4284-4289

Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, Depierre A, Johnson P, Decoster G, Tomita D. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993, 29:319-324

van Imhoff GW, van der Holt B, Mackenzie MA, Van't Veer MB, Wijermans PW, Ossenkoppele GJ, Schouten HC, Sonneveld P, Steijaert MM, Kluin PM, Kluin-Nelemans HC, Verdonck LF; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. Impact of three courses of intensified CHOP prior to high-dose sequential therapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Comparative analysis of Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Studies 27 and 40. *J Clin Oncol* 2005, 23:3793-3801

Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A, Schouten HC, Sonneveld P, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Raemaekers JM, van Oers RH, Haak HL, Schots R, Dekker AW, de Gast GC, Löwenberg B. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995, 332:1045-1051

Vitolo U, Liberati AM, Cabras MG, Federico M, Angelucci E, Baldini L, Boccomini C, Brugiattelli M, Calvi R, Ciccone G, Genua A, Deliliers GL, Levis A, Parvis G, Pavone E, Salvi F, Sborgia M, Gallo E. Intergruppo Italiano Linfomi. High dose sequential chemotherapy with autologous transplantation versus dose-dense chemotherapy MegaCEOP as first line treatment in poor-prognosis diffuse large cell lymphoma. An "Intergruppo Italiano Linfomi" randomized trial. *Haematologia* 2005, 90:793-801

Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez A, Gilman P, Lowe A, Kunkel LA, Fisher RI. Phase II study rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001, 19:389-397

Vose JM, Crump M, Lazarus H, Emmanouilides C, Schenkein D, Moore J, Frankel S, Flinn I, Lovelace W, Hackett J, Liang BC. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol* 2003, 21:514-519

Weisenburger DD. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol* 1994, 5:19-24

Willis F, Pettengell R. Pegfilgrastim. *Expert Opin Biol Ther* 2002, 2:985-992

Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:9991-9996

Yang B-B, Lum P, Renwick J, Liang B, Neumann T, Nguyen S, Roskos L. Pharmacokinetic rationale for a fixed-dose regimen of a sustained-duration form of filgrastim in cancer patients. *Proceedings of ASH* 2000, 96:157b, (abstract 4384)

Yang B-B, Hill R, Hollifield A, Green M, Holmes FA, Sheridan WP, Baynes RD. Pegfilgrastim serum concentrations on the twelfth day after dosing are unlikely to stimulate granulopoiesis: A retrospective analysis of 6 clinical trials in a variety of cancer populations. *Blood* 2003 102:524a, (abstr 1918)

Younes A. New Treatment Strategies for Aggressive Lymphoma. *Semin Oncol* 2004, 31:10-13