

**Comprehensive Cancer Center Mainfranken  
Der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med R. Bargou**



**Long-term follow-up of safety and efficacy of Blinatumomab in Non-Hodgkin-  
Lymphoma patients**

**Effektivität und Sicherheit von Blinatumomab im Long-term Follow-up bei Non-  
Hodgkin-Lymphom-Patienten**

Inaugural- Dissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der Graduate School of Life Sciences,  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,  
Klasse klinische Wissenschaften

vorgelegt von

**Vera Christine Dufner**

aus

**Gunzenhausen**

Würzburg, 2019

Eingereicht am: .....  
Bürostempel

**Mitglieder des Promotionskomitees:**

Vorsitzende/r: .....

1. Betreuer: Prof. Bargou

2. Betreuer: Prof. Gelbrich

3. Betreuer: Prof. Heuschmann

4. Betreuer: Dr. Göbeler

Tag des Promotionskolloquiums: .....

Doktorurkunden ausgehändigt am:

.....

1	Einleitung .....	1
1.1	Geschichte des Non-Hodgkin-Lymphoms.....	1
1.2	Epidemiologie .....	1
1.3	Ätiologie .....	2
1.4	Pathogenese.....	4
1.5	Klassifikationen .....	5
1.6	Klinik .....	8
1.7	Diagnostik und Staging .....	9
1.8	Momentane Standardtherapie.....	11
1.9	Remissionskriterien nach Cheson.....	13
1.10	Prognose.....	14
1.11	Blinatumomab .....	17
1.12	MT103/104-Studie.....	21
1.13	Fragestellung .....	24
2	Methoden .....	25
2.1	Studiendesign .....	25
2.2	Studienpopulation .....	25
2.3	Studienkonzeption und Datenerhebung.....	25
2.3.1	Fragebogen .....	26
2.3.2	MoCA-Test .....	28
2.4	Datenauswertung.....	29
2.5	Datenmanagement.....	31
2.6	Ethische und rechtliche Aspekte .....	31
3	Ergebnisse .....	32
3.1	Deskriptive Daten.....	32

3.1.1	Baseline-Charakteristika der Patienten.....	32
3.1.2	Daten zur Blinatumomab-Applikation.....	33
3.2	Erster Endpunkt: Überlebenszeitanalyse .....	35
3.2.1	Überleben nach Ansprechen .....	36
3.2.2	Überleben nach Entität .....	38
3.2.3	Überleben nach maximaler und effektiver Dosis.....	41
3.2.4	Überleben nach Modus der Dosissteigerung.....	45
3.2.5	Überleben nach B-:T-Zell-Verhältnis vor Therapiestart.....	47
3.2.6	Welche Patienten profitieren besonders von einer Blinatumomab-Therapie? .....	49
3.2.7	Langzeitüberleber .....	50
3.3	Zweiter Endpunkt: Langzeitnebenwirkungen .....	52
3.3.1	Krankenhausaufenthalte nach Blinatumomab .....	52
3.3.2	Weitere Langzeitbeobachtungen .....	55
3.3.3	Schriftproben .....	55
3.3.4	MoCA-Test .....	59
4	Diskussion.....	64
4.1	Langzeitüberleben.....	64
4.2	Langzeitnebenwirkungen .....	68
4.3	Blinatumomab im Vergleich zu anderen neuen Therapieansätzen ....	73
4.4	Schlussfolgerung.....	76
4.5	Ausblick.....	77
5	Zusammenfassung.....	80
6	Anlagen.....	84
6.1	Patientenaufklärung .....	84
6.2	Patienteneinwilligung .....	87

6.3	Fragebogen Überleben/ Nebenwirkungen .....	90
6.4	MoCA-Test.....	93
7	Abkürzungsverzeichnis .....	94
8	Literaturverzeichnis .....	96
9	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	108
10	Danksagung .....	111
11	Lebenslauf .....	113
12	Affidavit.....	116

# **1 Einleitung**

## **1.1 Geschichte des Non-Hodgkin-Lymphoms**

Als erstes Lymphom wurde das Hodgkin Lymphom (HL) im Jahr 1832 von dem britischen Arzt Thomas Hodgkin (1798-1866) entdeckt [1]. Carl Sternberg (1872-1935) und Dorothy Reed Mendenhall (1874-1864) forschten weiter auf dem Gebiet des HL [2] [3], nach ihnen ist die für das HL charakteristische Sternberg-Reed-Riesenzelle benannt. Doch es sollte noch bis 1925 dauern, bis das folliculäre Lymphom (FL) als erstes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) von Brill und Symmers beschrieben wurde [4] [5].

## **1.2 Epidemiologie**

Die folgenden Zahlen beziehen sich auf die deutsche Bevölkerung der Jahre 2014 und 2015. 2014 erkrankten etwa 17.000 Personen an einem NHL. 9.160 der Neuerkrankungen entfielen auf Männer, 7.880 auf Frauen. Daten für 2018 lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit noch nicht vor, Schätzungen belaufen sich aber auf einer Anzahl der Neuerkrankungen von 9.700 für Männer und 8.600 für Frauen in 2018, also einen tendenziell leichten Anstieg der Inzidenz. Das mittlere Erkrankungsalter bei Männern beträgt 70, bei Frauen 73 Jahre. Die Mortalität im Jahre 2015 wird für Männer mit 3.619, für Frauen mit 2.975 angegeben, die Mortalität pro 100.000 Personen beträgt bei Männern 9,0 und bei Frauen 7,2 und ist damit in etwa konstant zum Vorjahr. Das mittlere Mortalitätsalter bei Männern beträgt 76, bei Frauen 79 Jahre. Die 5-Jahres-Prävalenz ist bei Männern 31.400, bei Frauen 28.100 mit einer relativen Überlebensrate von 67%, respektive 71% [6].

In den letzten Jahrzehnten stellte das Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programm eine um 2-4% jährlich steigende Lymphominzidenz fest [7]. Dieser Anstieg kann bis heute noch nicht hinreichend erklärt werden [8]. Die HIV-Epidemie könnte allerdings zu dieser Entwicklung beigetragen haben,

auch wenn die in diesem Zusammenhang bisher erhobenen Zahlen den Anstieg der Inzidenz nicht zu Genüge erklären [9].

### 1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der NHL ist breit gefächert. Vieles ist noch im Unklaren und somit nach wie vor Gegenstand intensiver Forschung. Im Folgenden konzentriere ich mich auf einige besonders relevante Unterpunkte ohne den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Es scheint ein Zusammenhang zwischen einigen Subtypen des NHL und Infektionskrankheiten zu bestehen. So geht das *Helicobacter pylori* (Hp) - Bakterium mit einem erhöhten Risiko für das MALT (mucosa associated lymphoid tissue)-Lymphom einher [10]. Auch virale Infektionen können mit erhöhtem Lymphomrisiko assoziiert sein [11]. Das Epstein Barr (EB)-Virus steht in Verbindung mit dem Burkitt-Lymphom und dem HL [12], aber auch Assoziationen zu anderen Lymphomtypen werden vermutet [13], obwohl die Evidenz dafür widersprüchlich ist [14]. Eine infektiöse Mononukleose zeigte in einer Fall-Kontroll-Studie mit Zwillingspaaren eine negative Assoziation (OR = 0.35, 95% CI: 0.14, 0.90) zu NHL [15]. Auch das Hepatitis-C-Virus ist mit verschiedenen NHL Subtypen, wie dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), dem Mantelzell-Lymphom (MLZ) oder dem lymphoplastischen Lymphom, assoziiert [16].

Das humane Immundefizienz (HI)-Virus verursacht NHL nicht direkt, sondern über mit ihm einhergehende Immundefizienz. Diese ist – ob angeboren, iatrogen oder durch das HI-Virus erworben – ein Risikofaktor für Lymphome [17]. Mit dem HI-Virus assoziierte Lymphome zeigen Besonderheiten, wie z.B. häufigeren extranodalen Befall besonders des ZNS und aggressiveren Krankheitsverlauf [18-20]. Das HI-Virus ist v.a. mit dem DLBCL und dem Burkitt-Lymphom assoziiert [21]. Auch angeborene Immunschwäche macht für das NHL anfälliger. Als Beispiele hierfür seien das Wiskott-Aldrich-Syndrom [22] und die Common Variable Immunodeficiency (CVI) [23] genannt.

Auch eine Überfunktion des Immunsystems im Rahmen einiger autoimmunologischer Erkrankungen führt zu einer Erhöhung des Risikos an

einem NHL zu erkranken. So ist z.B. das Sjögren-Syndrom mit einem 6,5-fach höheren Risiko für ein NHL assoziiert und ein systemischer Lupus erythematoses (SLE) geht mit einem 2,7-fach höherem Malignomrisiko einher [24]. Eine Zwillings-Fall-Kontroll-Studie konnte zeigen, dass eine Atopieneigung das Risiko an einem NHL zu erkranken senkt (Heuschnupfen OR: 0,28, Allergie OR: 0,29) [15].

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Lymphominzidenz und Strahlung deuten auf eine positive Korrelation hin. So zeigt eine Studie zur Inzidenz hämatologischer Erkrankungen nach Tschernobyl eine signifikant erhöhte Odds Ratio (OR) für NHL [25]. Eine Studie zum Auftreten von NHL nach Radiotherapie zur Behandlung von soliden Tumoren zeigte eine Abhängigkeit zur Latenzzeit (erhöhtes Risiko für NHL mit steigender Latenzzeit nach Radiotherapie bei NSCLC, aber sinkendes Risiko mit steigender Latenzzeit nach Radiotherapie beim Prostatakarzinom) [26]. Es konnten aber in beiden Studien auf Grund von zu geringen Fallzahlen keine Aussagen zur Abhängigkeit der jeweiligen Lymphomsubtypen zur Strahlung gemacht werden.

Vitamin D und damit UV-Licht zeigte in mehreren Studien einen protektiven Effekt [27-31]. Dies führte zur weiteren Erforschung der Rolle des Vitamin-D-Stoffwechselweges und der Varianten des Vitamin-D-Rezeptors bei der Entstehung des NHL [29, 32]. Einheitliche Aussagen konnten dazu leider noch nicht getroffen werden.

Am besten belegt ist jedoch der Zusammenhang zwischen Pestiziden und der Entstehung von NHL. Dazu wurden eine große Anzahl von Studien u.a. in Kanada [33-36] den USA [37, 38], Schweden [39, 40], Frankreich [41], Dänemark [42] und Brasilien [43] durchgeführt. Besonders eindrücklich und übersichtlich ist dieser Zusammenhang, der als bewiesen gelten kann, in einer von Schinasi 2014 veröffentlichten Metaanalyse zusammengefasst [44].

Verwandte ersten Grades von NHL-Patienten haben ein 1,7-fach höheres Risiko auch ein NHL zu entwickeln. GWAS (Untersuchungen der genetischen Variation des Genoms eines Organismus, ausgelegt um einen bestimmten Phänotyp mit bestimmten Haplotypen zu assoziieren) konnten 67 Einzelnukleotid-Polymorphismen auf 41 Loci identifizieren. Diese Loci haben

eine kleine Effektgröße (ORs zwischen 0,6 und 2,0) und ihre Funktion ist größtenteils unbekannt [45].

#### 1.4 Pathogenese

Der Pathogenese der NHL liegen zumeist chromosomale Translokationen zu Grunde. Diese finden als reziproke und balancierte Rekombinationen häufig, aber nicht ausschließlich am Immunglobulin-Genlocus statt. Mit wenigen Ausnahmen führen NHL-assoziierte Translokationen nicht zu Genfusionen, sondern zu einer dysregulierten Expression des Gens [46].

Um Translokationen zu diagnostizieren, kann man sich der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) oder der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FiSH) bedienen, wobei die PCR sensitiver ist.

Beim FL findet sich häufig eine Translokation t(14,18) (q32, q21), die zu einer Dysregulation des anti-apoptotischen Onkogens bcl2 führt. Bcl2 kommt unter die Kontrolle eines Immunglobulinpromotors, wird vermehrt gebildet und blockiert somit die Apoptose [47-49]. Dies geschieht u.a. durch die Antagonisierung des pro-apoptotischen Proteins BAX [50, 51].

Die wichtigste Translokation des MALT-Lymphoms ist t(11,18) (q21,q21) [52]: Die Paracaspase MALT 1 und der Apopteinhibitor 2 verschmelzen. Diese Translokation wird ausschließlich bei MALT-Lymphomen gefunden. Zwar sprechen Lymphome mit dieser Translokation nicht auf eine Hp-Eradikationstherapie an, aber sie transformieren auch nicht in ein DLBCL [53].

Durch eine Translokation t(11,14) (q13, 32) beim MCL wird Cyclin D konstitutiv aktiviert, dieses inaktiviert dann DNA-Reparaturmechanismen, sorgt für eine akzellerierte Zellzyklusprogression und -proliferation und sorgt somit für erhöhte genetische Instabilität [54].

Bei 40% der DLBCL findet sich wie beim FL eine Translokation, die zur vermehrten Expression des bcl2 führt. Eventuell wird auch die Suppression des bcl6 durch eine Translokation t(3,14) unterbunden. In 15% der Fälle findet sich eine Translokation t(8,14) wie beim Burkitt-Lymphom, bei der c-myc unter die Kontrolle eines Immunglobulinpromotors gebracht wird und so für eine gesteigerte Zellproliferation sorgt [46]. Es besteht auch die Möglichkeit eines sog.

double bzw. triple hit Lymphoms durch eine Mutation von c-myc und bcl2 und/oder bcl6 [55].

Durch Mikroarrays kann man die DLBCL durch ihre Genexpressionsprofile in Subgruppen unterteilen, z.B. das Germinal center B-cell-like DLBCL (GCB) und das activated B-cell-like DLBCL (ABC) [56]. Dies hat u.a. prognostische Bedeutung: Das GCB DLBCL hat eine bessere Prognose als das ABC DLBCL [46]. Die Aktivierung des Germinal-center-Kinase-Pfades spielt bei der Proliferation des DLBCL eine wichtige Rolle, seine Unterdrückung führt zu einer geringeren Proliferation und Zelltod [57].

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Länge der Telomere und dem Risiko des Auftretens eines NHL, ergab sich, dass längere Telomere mit einem gesteigerten Risiko (OR: 1,49) für NHL assoziiert sind [58].

## **1.5 Klassifikationen**

Lange Zeit bestand für Lymphome kein einheitliches Klassifikationssystem. Ein erster Klassifikationsversuch wurde 1966 von Rappaport unternommen [59]. Dieses System lieferte zwar eine gute klinische Beurteilung auf Grund der Morphologie, weswegen sie im angloamerikanischen Raum auch weitestgehend akzeptiert wurde, eine Unterscheidung zwischen B- und T-Zell-Lymphomen wurde aber noch nicht etabliert.

In Europa und Amerika waren bislang unterschiedliche Klassifikationssysteme in Gebrauch. In Europa wurde 1974 die Kiel Klassifikation veröffentlicht [60], die 1988 aktualisiert wurde [61, 62]. Bei diesem System gewannen die jeweiligen benignen Vorläuferzellen an Bedeutung für die Einteilung, es wurde zusätzlich noch in low- und high-grade Lymphome unterteilt. In der aktualisierten Version wurde auch Rücksicht auf Immunphänotypen und neu entdeckte Entitäten genommen. Im Gegensatz zur Kiel-Klassifikation hatte die erste WHO-Klassifikation, die 1976 veröffentlicht wurde, keinen großen Einfluss.

1982 trafen sich Hämatologen, Onkologen und Pathologen, um ein neues System, die Working Formulation, zu erarbeiten. In diesem System wurden neueste Entdeckungen der Immunologie kaum berücksichtigt und es entsprach eher einer Gradingeinteilung als einer detaillierten Klassifikation [63]. Dennoch

fand sie in Amerika großen Anklang, v.a. wegen ihrer geistigen Nähe zum Rappaport System. Die Working Formulation wurde als erste Klassifikation sowohl von Pathologen als auch in der Klinik angewandt.

Ende der 70er Jahre kamen noch weitere Klassifikationen auf, so dass teilweise bis zu sechs Systeme parallel existierten. Da aus diesem Nebeneinander unterschiedlicher Systeme immer größere Schwierigkeiten erwuchsen, traf sich die aus 19 Pathologen bestehende Internationale Lymphomstudien-Gruppe (ILSG) von 1992-1994, um eine einheitliche Klassifikation zu erarbeiten. Das Ergebnis war die Revised European American Lymphoma Classification (REAL) [64]. Diese stellte den ersten transatlantischen Versuch einer gemeinsamen, klinischen, zytogenetischen, histopathologischen und molekularen Einteilung für Lymphome dar. Die REAL-Klassifikation beruhte auf Morphologie, Klinik, Immunphänotyp und Genetik und zeigte eine Reproduzierbarkeit und eine diagnostische Treffsicherheit von 80% [65].

1994 erging eine Einladung der WHO an die ILSG zur Erweiterung der REAL-Klassifikation. Das Ergebnis, das 52 Hämatopathologen in Airlie House, Virginia im Jahr 1997 vorstellen konnten, war die heute gebräuchliche WHO-Klassifikation. Im Gegensatz zu der REAL-Klassifikation wurden neu erforschte Entitäten und die aktualisierte Terminologie berücksichtigt. Eine Unterteilung in B- und T-Zell-Lymphome fand statt, auch der Reifegrad der malignen Zellen wurde berücksichtigt. Lymphatische Leukämien, das multiple Myelom und das HL wurden in die Klassifikation eingeschlossen. Ein Grading findet nun nur noch innerhalb der einzelnen Entitäten statt. So konnte sowohl zur individuellen therapeutischen Entscheidung als auch zur Bewertung der einzelnen Lymphome im Rahmen klinischer Studien ein wertvoller Beitrag geleistet und ein weltweit akzeptiertes System geschaffen werden.

Unterteilt wird zunächst grob nach NHL und HL (ersteres macht 90% der malignen Lymphome aus). Das NHL unterteilt sich weiter in 36 Subtypen, die sich in 21 B-Zell-Lymphom- und in 15 T-Zell-Lymphom Subtypen aufteilen. Innerhalb dieser Kategorien werden die NHL noch auf Grund ihrer Entstehung aus Vorläuferzellen bzw. verschiedenen, differenzierten peripheren Zellformen unterteilt. Dieses wird hier vereinfacht dargestellt:

B-Zell-Neoplasien	T-Zell-Neoplasien
<p><b>Vorläufer-B-Zell-Neoplasien</b>  - B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom</p> <p><b>Periphere B-Zell-Neoplasien</b>  - Chronisch lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ/lymphozytisches Lymphom  - Prolymphozytenleukämie vom B-Zell-Typ  - Splenisches Marginalzonen-Lymphom  - Haarzell-Leukämie  - Lymphoplasmozytisches Lymphom  - Mantelzell-Lymphom  - Folikuläres Lymphom  - Primäres kutanes Follikelzentrumslymphom  - Extranodales Marginalzonen-Lymphom vom Typ des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)  - Nodales Marginalzonen-Lymphom  - Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Subtypen:  - Histiocytenreiches großzelliges B-NHL  - mediastinales diffus großzelliges B-NHL  - intravaskuläres diffus großzelliges B-NHL  - primäres großzelliges B-NHL des ZNS  - plasmablastisches Lymphom  - primäres Ergusslymphom (HHV8+)  - Burkitt-Lymphom  - Plasmozytom (solitär ossär, primär extraossär)  - Multiples Myelom (Plasmazell-Myelom)</p> <p><b>andere (seltene Varianten)</b>  – B-Zell Lymphoproliferationen variablen malignen Potenzials  – Lymphomatoide Granulomatose</p>	<p><b>Vorläufer T-Zell Neoplasien</b>  – T-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom</p> <p><b>Periphere T/NK-Zell-Neoplasien</b>  - T-Zell Prolymphozyten Leukämie  - Chronische T-Zell-Leukämie der großen granulierten Lymphozyten  - Aggressive NK-Zell-Leukämie  - Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom  Kutane Lymphome  - Mycosis fungoides  - Sézary Syndrom  - Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom  Nodale Lymphome  - Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom  - Peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert  - Anaplastisches großzelliges T/NK-Zell-Lymphom  Extranodale Lymphome  - Subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom  - Hepatosplenisches gamma-delta-T-Zell-Lymphom  - Nasales bzw. nasaler Typ des NK-Zell-Lymphoms  - Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (intestinales T-Zell-Lymphom)</p> <p><b>andere (seltene Varianten)</b>  - T-Zell Lymphoproliferationen variablen malignen Potenzials  - Kutane CD30+ Lymphoproliferationen  – lymphomatoide Papulose  – primär kutanes großzellig anaplastisches TNHL</p>

– B-Zell post-Transplant Lymphoproliferationen	
<b>Hodgkin-Lymphom</b>	
– Noduläres Lymphozyten prädominantes Hodgkin-Lymphom (noduläres Paragranulom) – Klassisches Hodgkin-Lymphom, Subtypen: – Hodgkin-Lymphom, noduläre Sklerose (Grad I und II) – Hodgkin-Lymphom, Mischtyp – Hodgkin-Lymphom, lymphozytenarm – Klassisches Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreich (nodulärer und diffuser Subtyp)	

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Lymphome modifiziert nach [66], [67] und [68]

Da die Diagnostik durch dieses ausgefeilte System zu kompliziert für Allgemeinpathologen wurde, schlug das Clinical Advisory Board der WHO 1997 vor, spezialisierte Zentren, sogenannte „Lymphknotenreferenzzentren“, mit der Lymphomdiagnostik zu betrauen. In Deutschland ist das neben Berlin, Frankfurt, Kiel und Lübeck auch Würzburg [63].

## 1.6 Klinik

NHL können sich unspezifisch manifestieren, z.B. in einem Leistungsabfall, Fatigue oder auch Infektanfälligkeit. Auch Pruritus kann auftreten.

Hinzu kommt bei einem Viertel der Patienten die sogenannte B-Symptomatik:

- Fieber über 38°C
- Nachtschweiß
- Gewichtsabnahme mit Verlust von mehr als 10% Körpergewicht in den letzten 6 Monaten

Bei der körperlichen Untersuchung kann eine persistierende oder progrediente, schmerzlose Vergrößerung der oberflächlichen Lymphknotengruppen, u.a. der okzipitalen, retroaurikulären, präaurikulären, submentalen, submandibulären, zervicalen, supraclaviculären, infraclaviculären, axillären und inguinalen Gruppen, auffallen. Auch der Waldeyersche-Rachenring bedarf näherer Betrachtung. Leber und Milz können als vergrößert getastet werden.

Weitere Symptome des NHL ergeben sich aus der Veränderung des Blutbildes in Folge einer Knochenmarkinfiltration mit hämatopoetischer Insuffizienz. Die Patienten können unter Müdigkeit und Abgeschlagenheit als Folge einer Anämie leiden. Auch kann es auf Grund der Thrombopenie zu einer vermehrten Blutungsneigung und Petechien kommen. Granulozytopenie und Hypogammaglobulinämie führen zu einer erhöhten Infektanfälligkeit. Die Serum-LDH-Werte können erhöht sein.

30% der Lymphom-Patienten sind bei Erstdiagnose komplett symptomfrei, so dass es sich bei dieser Gruppe um Zufallsbefunde handelt [69]. Zu beachten gilt, dass Patienten sich häufig erst verzögert beim Arzt vorstellen, gerade bei unspezifischen, systemischen Symptomen. 16% suchen erst nach über 3 Monaten einen Arzt auf [70]. Des Weiteren kommt es häufig zu einer diagnostischen Verzögerung: bei indolenten Lymphomen beträgt die durchschnittliche Zeit von der Erstvorstellung bis zur Diagnose 172 Tage, beim DLBCL 98 Tage [69].

## **1.7 Diagnostik und Staging**

Die Diagnose des NHL (ausgenommen die Diagnose der chronisch lymphatischen Leukämie (B-CLL)) wird ausschließlich durch die histologische und zytologische Untersuchung von Gewebe nach Lymphknotenexstirpation gestellt [71].

Durch Immunhistochemie (IHC) oder Flow-Zytometrie (FACS-Analyse) können Lymphozyten immunphänotypisiert werden. Zytogenetische Untersuchungen zur Feststellung von Chromosomentranslokationen werden mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt.

Ein großes Blutbild, inklusive Leber- und Nierenwerte, Blutgerinnung, Entzündungsparameter, Hämolyseparameter, Immunelektrophorese,  $\beta$ 2-Mikroglobulin und Immunglobulinen ist unerlässlich [71].

Für das Staging werden ein Hals-, Thorax- und Abdomen-CT und eine Abdomen-Sonografie benötigt. Bei Patienten mit einer kranialen Lymphommanifestation wird ein Kopf-MRT angefertigt. Das PET-CT hat eine höhere Sensitivität als das CT und kann somit Läsionen detektieren, die im CT

unauffällig bleiben. Das FDG-PET hält derzeit Einzug als ergänzende Diagnostik, klinische Studien evaluieren noch die Wertigkeit des FDG-PETs in der klinischen Diagnostik des NHL. Bei fraglichen Befunden oder im Rahmen von Studien zum Therapieansprechen wird es bereits verwendet [72] [73].

Es sollte wenn möglich eine Knochenmarkspunktion aus der Spina iliaca posterior mit einer anschließenden Knochenmarkshistologie und –zytologie stattfinden [71]. Bei serologischen Untersuchungen sollte nach dem HI-Virus gesucht werden, um ein durch einen Immundefekt verursachtes, sekundäres Lymphom auszuschließen. Die EBV-Serologie ist wegen der hohen Durchseuchungsrate in der Bevölkerung inkonklusiv [71]. Je nach klinischem Bild und Manifestation mögen endoskopische oder HNO-ärztliche Untersuchungen angebracht sein. Bei Verdacht auf ZNS-Befall kann eine Liquorpunktion hilfreich sein. Bei Bedarf wird zusätzlich eine Skelett-Szintigraphie durchgeführt.

Die wichtigste Differentialdiagnose ist die reaktive Lymphadenopathie z.B. auf Grund von Infekten, wobei die Lymphknoten meist schmerzhaft vergrößert sind. Auch Lymphknotenmetastasen oder Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis können in Betracht gezogen werden.

Die Stadieneinteilung des Non-Hodgkin-Lymphoms erfolgt mittels Ann-Arbor-Stadien. Der Buchstabe B bezeichnet das Vorliegen einer B-Symptomatik, der Buchstabe A das Freisein von Allgemeinsymptomen.

<b>Ann Arbor Stadium</b>	<b>Ausbreitung</b>
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder Befall eines einzigen extralymphatischen Organs
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe

Tabelle 2: Ann Arbor Stadieneinteilung

## 1.8 Momentane Standardtherapie

Klinisch werden die NHL in indolente und aggressive Lymphome eingeteilt. Aggressive Lymphome wie z.B. das DLBCL wachsen schnell und metastasieren früh. Da die Proliferationsrate in aggressiven Lymphomen hoch ist, bieten diese chemotherapeutisch einen guten Ansatzpunkt und können z.T. gut therapiert werden. Im Gegensatz dazu sind die indolenten Lymphome wie u.a. das FL langsamer progredient, lassen sich zwar über einen längeren Zeitraum kontrollieren, sind aber als chronische Erkrankung und somit als nicht heilbar eingestuft.

Die Standardtherapie der Lymphome hängt von der Lymphomentität, dem Stadium und dem Alter des Patienten ab. Auch, ob es sich um eine Erstdiagnose oder um ein Rezidiv handelt, ist wichtig. In diesem Kapitel werden nur die Standardtherapieoptionen in Deutschland besprochen. Experimentelle Therapieansätze werden später im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit unter besonderer Berücksichtigung des Langzeitüberlebens diskutiert.

Die wichtigsten im folgenden Text erwähnten Chemotherapieregimes sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Chemotherapie wird nahezu immer mit einem anti-CD20-Antikörper kombiniert als Immunochemotherapie verabreicht.

<b>Abkürzung</b>	<b>Chemotherapieregime</b>
AraC	Cytarabin
Benda	Bendamustin
CHOP	Cyclophosphamid Adriamycin/ Doxorubicin Vincristin Predniso(lo)n
DHAP	Dexamethason Hochdosis-Cytarabin Cisplatin
ESHAP	Etoposid Methylprednisolon Cytarabin Cisplatin
FCM	Fludarabin Cyclophosphamid

	Mitoxantron
ICE	(I)Fosfamid Carboplatin Etoposid
MTX	Methotrexat

Tabelle 3: Die wichtigsten Chemotherapieregimes zur Behandlung von NHL [74]

Bei der Primärtherapie des FL unterscheidet man zwischen Ann Arbor Stadien I/II und III/IV. Bei ersterem erfolgt eine extended oder involved field Bestrahlung bei mind. 30 Gy. Zusätzlich dazu kann eine Rituximab-Monotherapie durchgeführt werden [74]. Bei Ann-Arbor Stadien III/IV ohne Symptomatik geht man nicht mehr von einem kurativen Ansatz aus und verfolgt bis zum Auftreten der Symptome eine Watch-and-Wait-Strategie. Bei symptomatischem Befall beginnt man eine Kombinationschemotherapie zusammen mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab [75], z.B. R-CHOP oder R-Benda. Für Patienten mit Ansprechen auf die initiale Immunchemotherapie sollte zur Erhaltung des Therapieerfolges eine Rituximab-Erhaltungstherapie erfolgen. Auch eine Konsolidierung durch eine autologe Stammzelltransplantation ist möglich [74]. Bei einem Rezidiv nach langer Remissionsdauer kann eine Wiederholung der Primärtherapie erfolgsversprechend sein. In anderen Fällen sollte eine nicht kreuzresistente Kombinationschemotherapie plus Rituximab, wie z.B. R-FCM ausprobiert werden. Auch low-dose Bestrahlung, Radioimmuntherapie, allogene oder autologe Stammzelltransplantationen können je nach Patient erwogen werden [76]. Auch nach der Rezidivtherapie ist eine Erhaltung mit Rituximab sinnvoll [77].

Beim DLBCL unterteilt man das Patientenkollektiv in drei Gruppen: Patienten älter als 60 Jahre erhalten als Erstlinientherapie R-CHOP. Patienten jünger als 60 Jahre und mit mittels IPI (siehe Unterkapitel Prognose) bestimmtem, niedrigerem Risiko werden auch mit R-CHOP behandelt, allerdings mit evtl. reduzierter Anzahl von Chemotherapiezyklen. Für Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und laut IPI ein erhöhtes Risiko haben, existiert kein standardisiertes Vorgehen, sie sollen soweit möglich im Zuge von Studien behandelt werden [78]. Für alle Patientengruppen können im Rezidiv eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation, eine Radioimmuntherapie oder aggressivere

Kombinationstherapien wie R-DHAP, R-ICE oder ESHAP erwogen werden [74, 76]. Bei ZNS-Befall bedient man sich einer Hochdosischemotherapie mit MTX oder AraC [76].

Beim MCL beginnt man zunächst mit einer Induktionschemotherapie, z.B. R-CHOP und anschließender autologer Stammzelltransplantation [78]. Bei älteren Patienten kann man stattdessen ein Chemotherapieregime mit R-CHOP oder R-Benda ohne anschließende Stammzelltransplantation durchführen. Bei asymptomatischen Patienten wird ein abwartendes Verhalten diskutiert [79]. Rituximab-Monotherapie wird zur Konsolidierung eingesetzt. Im Rezidiv können Immunchemotherapien wie z.B. R-DHAP oder R-Benda, autologe oder allogene Stammzelltransplantationen, Proteasominhibitoren wie Bortezomib, mTor-Inhibitoren wie Temsirolimus [80], immunmodulierende Substanzen wie Lenalidomid [81, 82] oder der Brutonkinaseinhibitor Ibrutinib [83, 84] angeboten werden.

Verlaufskontrollen nach Therapie sollten beim NHL dreimonatig in den ersten beiden Jahren nach Therapieende durchgeführt werden, bis 5 Jahre nach Therapieende in sechsmonatigen Abständen, danach jährlich [71]. Die Therapie der NHL bleibt v.a. bei refraktären und rezidierten Lymphomen schwierig.

### **1.9 Remissionskriterien nach Cheson**

1999 kamen internationale Lymphom-Experten aus verschiedenen Fachgebieten als International Workshop Consensus (IWC) zusammen, um die Ansprechkriterien für NHL, die bis dahin in den verschiedenen Studien- und Behandlungszentren stark variierten, zu vereinheitlichen.

Das Ergebnis dieses Treffens waren standardisierte Richtlinien – die Remissionskriterien nach Cheson – nach denen von nun an das Ansprechen von NHL im Therapieverlauf beurteilt werden sollte [85]. Die Kriterien fanden weithin Zustimmung und wurden vermehrt zur Beurteilung der NHL eingesetzt.

2007 wurden diese Remissionskriterien auf Grund von Neuerungen in der Diagnostik, u.a. PET und IHC, überarbeitet. In diesem Kontext wurde auch auf das HL eingegangen und das International Harmonization Project (IHP) vom deutschen Kompetenznetz Maligne Lymphome initiiert [86]. Die CRu

(unbestätigtes komplettes Ansprechen) wurde mit dem Aufkommen des PET obsolet.

Die Remissionskriterien nach Cheson sind in folgender Tabelle vereinfacht zusammengefasst:

<b>Remission</b>	<b>Definition</b>
CR	keine Krankheitsevidenz
PR	messbare Krankheitsregression > 50%, keine neuen Herde
SD	weder CR/PR, noch PD
PD	neue Herde oder Zuwachs > 50% bei alten Herden

Tabelle 4: Remissionskriterien modifiziert und vereinfacht nach Cheson

## 1.10 Prognose

Bis 1993 diente die Ann Arbor Klassifikation zur Prognosebestimmung, doch diese konnte nur unzuverlässig zwischen Patienten mit unterschiedlicher Langzeitprognose unterscheiden. Daher etablierten Shipp et al. mit dem International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project ein Modell, um das Outcome aggressiver NHL auf Basis von Patientencharakteristika vor Behandlung (Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin) zu evaluieren [87]. Aus diesen Daten konnten der International Prognostic Index (IPI) und für Patienten unter 60 Jahren der altersadaptierte IPI (aIPI) gewonnen werden. Beim aIPI kann auf die Komponente „mehr als eine extranodale Manifestation“ verzichtet werden. Beide IPIs zeigten gegenüber den früher verwendeten Ann Arbor Stadien signifikant höhere Voraussagekraft in Bezug auf das Überleben des Patienten.

Für jeden der folgenden Risikofaktoren wird jeweils ein Punkt vergeben:

- Alter  $\geq$  60 Jahre
- Mehr als eine extranodale Manifestation
- Ann Arbor Stadium III oder IV
- Erhöhte Serum-LDH-Werte
- ECOG-Status > 2 bzw. Karnofsky-Index < 60%

Die ersten beiden Kriterien zählen nur für den generalisierten, nicht aber für den altersadjustierten IPI. Diese Punkte werden zusammengezählt und an Hand der Anzahl das Risiko der Patienten beurteilt:

<b>Punkte IPI</b>	<b>Punkte aIPI</b>	<b>Risiko</b>	<b>5-Jahres-Überleben IPI</b>	<b>5-Jahresüberleben aIPI</b>
0-1	0	gering	73%	83%
2	1	niedrig intermediär	51%	69%
3	2	hoch intermediär	43%	46%
4-5	3	hoch	26%	32%

**Tabelle 5: Generalisierter und alteradjustierter IPI**

2007 wurde der IPI für die Verwendung in der Rituximab-Ära bei DLBCL-Patienten aktualisiert [88]. Obwohl die Kriterien für die Erstellung des Index gleich blieben und der IPI nach wie vor prognostisch war, teilte man die vormals 4 Risikogruppen nun in drei Risikogruppen ein und konnte damit noch bessere Aussagen über das Langzeitüberleben der DLBCL-Patienten treffen. Beide Einteilungen sind nach wie vor gültig und gebräuchlich.

<b>Punkte IPI</b>	<b>Prognose</b>	<b>4-Jahres-Überleben IPI</b>
0	sehr gut	94%
1-2	gut	79%
3-5	gering	55%

**Tabelle 6: modifizierter IPI**

Der Erfolg des IPI bei den aggressiven Lymphomen inspirierte zu einer Umsetzung bei den indolenten Lymphomen. Zunächst wurde für das FL ein prognostischer Index – der FLIPI – generiert [89].

Hier wurde jeweils ein Punkt vergeben für:

- Alter  $\geq$  60 Jahre
- Mehr als vier befallene Lymphknotengruppen
- Ann Arbor Stadium III oder IV
- Erhöhte Serum-LDH-Werte

- Hb < 12 g/dL

Und diese wurden wiederum in den folgenden Risikogruppen zusammengefasst:

Punkte FLIPI	Risiko	5-Jahres-Überleben FLIPI
0-1	gering	91%
2	intermediär	78%
3-5	hoch	52%

Tabelle 7: FLIPI

Der FLIPI wurde 2009 überarbeitet [90]. Für den FLIPI2 wurde die Errungenschaft der anti-CD20-Antikörper beachtet, die Analyse wurde prospektiv durchgeführt und als Outcome das progressionsfreie Überleben im Gegensatz zum Gesamtüberleben gewählt, was für das FL angemessener ist.

Neue Risikofaktoren wurden definiert:

- Alter  $\geq$  60 Jahre
- $\beta$ 2-Mikroglobulin > ULN
- Knochenmarkbeteiligung
- Hb < 120 g/L
- Längster Durchmesser des größten Lymphknoten > 6 cm

Daraus ergaben sich die folgenden Risikogruppen:

Punkte FLIPI2	Risiko	5-Jahres-Überleben FLIPI2
0	gering	59%
1-2	intermediär	71%
3-5	hoch	19%

Tabelle 8: FLIPI2

Da weder IPI noch FLIPI die Überlebenskurven beim MCL befriedigend aufspalten konnten wurde auch für diese Krankheitsentität ein prognostischer Index generiert: der MIPI [91].

Beim MIPI werden Punkte vergeben für:

- Alter
- ECOG-Status

- Leukozytenzahl
- Serum-LDH-Werte

Diese Kriterien werden unterschiedlich gewichtet zusammengezählt und führen zu folgendem Risikoprofil:

<b>Punkte MIPI</b>	<b>Risiko</b>	<b>medianes Überleben MIPI</b>
0-3	gering	noch nicht erreicht
4-5	intermediär	51 Monate
6-11	hoch	29 Monate

**Tabelle 9: MIPI**

### **1.11 Blinatumomab**

Blinatumomab ist der in der klinischen Entwicklung am meisten vorangeschrittene bispezifische Antikörper [92]. Blinatumomab ist ein monoklonaler single-chain-Maus-Antikörper, der durch seine beiden Domänen als Adapter für die Tumorzelle und die T-Zelle (meist CD8+) fungiert [93]. So bindet Blinatumomab sowohl an das CD3-Epitop der T-Zelle, als auch an das B-Zell-spezifische CD19-Antigen [94]. Der spezielle Aufbau ermöglicht dabei eine optimale Rotation und Anordnung der beiden Arme und somit eine effektive Verbindung.

Da Blinatumomab nur spezifisch an den T-Zell-Rezeptor-Komplex bindet, werden T-Zellen nur in Anwesenheit der CD19-positiven Zellen aktiviert [95]. Umgekehrt konnte keine zytotoxische Lyse der B-Zellen in Abwesenheit von T-Zellen beobachtet werden, d.h. die Wirkung von Blinatumomab ist abhängig vom Vorhandensein der T-Zellen [96]. Nur picomolare Konzentrationen von Blinatumomab sind nötig, um den gewünschten zytotoxischen Zellschaden zu induzieren [97, 98]. CD19 wird zwar von den meisten malignen B-Zellen (auch bei CLL und ALL) exprimiert, jedoch nicht von Stammzellen und differenzierten Plasmazellen und ist daher vorteilhaft als Zielstruktur [99, 100]. Da CD19 für das Überleben der B-Zelle von entscheidender Wichtigkeit ist, schien das Auftreten eines Tumor-Escape-Mechanismus sehr unwahrscheinlich [101, 102]. Die

folgende Abbildung illustriert, wie Blinatumomab maligne B-Zelle und T-Zelle verbindet:

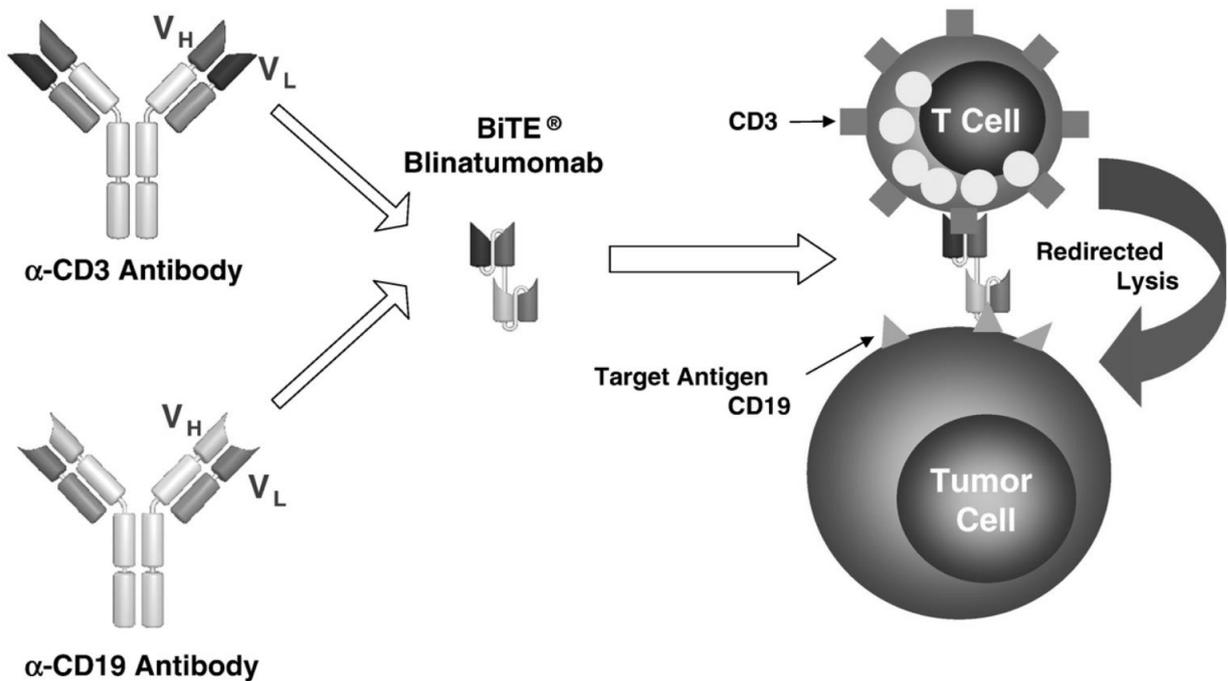


Abbildung 1: Der bispezifische Antikörper Blinatumomab bindet an das CD3-Antigen der T-Zelle und das CD19-Antigen der B-Zelle, Abbildung aus: [94]

Blinatumomab induziert des Weiteren die vorübergehende Produktion proinflammatorischer Zytokine durch aktivierte T-Zellen z.B: IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6 und IL-10 und regt das Wachstum von weiteren T-Zellen an [97, 103, 104].

Nachdem die Verbindung zwischen T- und B-Zelle hergestellt wurde, entsteht eine zytolytische Synapse [105, 106]. Granzyme fusionieren mit der Zellmembran und setzen ihren zytotoxischen Inhalt frei, Perforine bilden Poren in der B-Zellmembran, die Apoptose wird mittels Caspase 3 und 7 in Gang gesetzt, die B-Zelle lysiert [94, 107]. Die Zelllyse kann durch Blinatumomab wiederholt herbeigeführt werden [103]. Die nächste Abbildung zeigt die Wirkungsweise des Antikörpers:

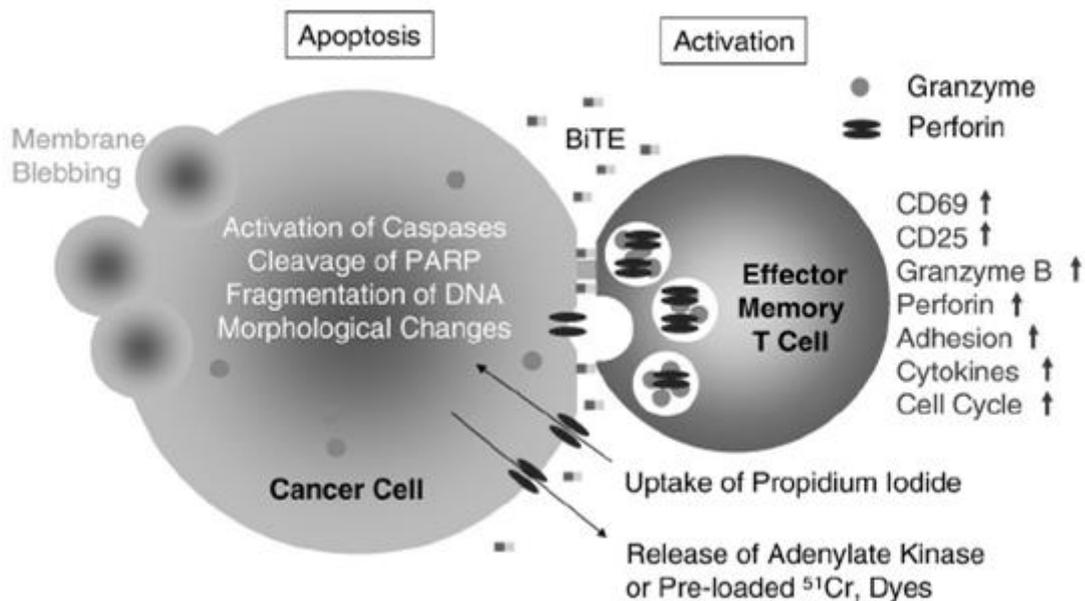


Abbildung 2: Wirkungsweise von Blinatumomab, Abbildung aus: [94]

Blinatumomab induziert außerdem eine polyklonale T-Zell-Vermehrung, CD4 und CD8 positive T-Zellen werden in den Prozess der Zelllyse involviert [94]. Die effiziente Zytolyse wurde durch eine weitere in vitro Studie eindrucksvoll unterstrichen: Blinatumomab hatte im Vergleich mit dem schon etablierten monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab unter gleichen in vitro Bedingungen eine 100.000-fache höhere Effektivität [108].

2003 konnte in einer Maus-Studie gezeigt werden, dass Blinatumomab dem Wachstum von Lymphom Xenograften vorbeugen und die Tiere in einem frühen Tumorstadium sogar heilen kann [98]. In einem weiteren Tierexperiment, diesmal an Schimpansen, wurde beschrieben, dass Blinatumomab trotz sehr kurzer Administration eine reversible T-Zell-Aktivierung hervorruft und die periphere B-Zell-Zahl reduziert [109].

Bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) fand Blinatumomab schon Anwendung in mehreren klinischen Studien: Blinatumomab wurde bei drei pädiatrischen Patienten mit Precursor-B-Zell-ALL im Rezidiv nach Transplantation auf Basis des „compassionate use“ angewandt [110]. Neun weitere Patienten wurden nach einer Stammzelltransplantation mit Blinatumomab behandelt, vier Patienten sprachen nach dem ersten, weitere zwei

nach dem zweiten Therapiezyklus an, vier Patienten konnten erfolgreich retransplantiert werden, insgesamt erreichten sechs Patienten eine CR [111].

Auch bei erwachsenen Patienten mit ALL konnte Blinatumomab Erfolge verzeichnen. 21 Patienten mit minimal residual disease (MRD) oder Rückfall nach Konsolidierungstherapie wurden im Zuge einer Phase-II-Studie behandelt. Die Dosis betrug  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , diese Dosis hatte in der MT103/104-Studie (siehe unten) dazu geführt, das Knochenmark von Tumorzellen zu befreien. Bei 16 Patienten war nach Blinatumomabtherapie keine MRD mehr nachweisbar [112]. In der Langzeitnachverfolgung (Median 33 Monate) dieser Patienten konnte ein medianes Ansprechen der MRD von 80% und ein rezidivfreies Überleben für 20 Patienten von 61% gezeigt werden. Neun Patienten wurden für eine allogene Stammzelltransplantation ausgewählt [113]. Nebenwirkungen waren v.a. Lymphopenie, zwei Patienten mussten die Studie wegen reversibler ZNS-Ereignisse vorzeitig beenden. In einer weiteren Phase-II-Studie wurde Blinatumomab auch bei 36 Patienten mit refraktärer oder rezidivierter ALL angewandt. 69% der Patienten erfuhren eine CR, das mediane Gesamtüberleben lag bei 9,8 Monaten, das mediane rezidivfreie Überleben bei 7,6 Monaten, auch hier zeigten sich die neurologischen Ereignisse als relevanteste Nebenwirkungen [114]. Eine noch größer angelegte Phase-II-Studie mit Philadelphia-Chromosom-negativen, refraktären oder rezidivierten ALL-Patienten, zeigte bei 81 von den 189 behandelten Patienten nach zwei Behandlungszyklen eine CR (41%). 32 Patienten konnten einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden [115]. In einer weiteren Studie wurde Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber Stammzelltherapie herausgestellt [116].

Anfang Dezember 2014 wurde Blinatumomab auf Grund der Ergebnisse der letztgenannten Studie von der FDA in den USA zur Behandlung von Philadelphia-Chromosom-negativer rezidivierten/ refraktären B-Zell Vorläufer ALL zugelassen [117]. Die EMA bewilligte Blinatumomab für dieselbe Indikation im November 2015 [118]. Weitere Studien zum optimalen Patientenkollektiv, zur besten Behandlungsabfolge und zur optimalen Kombinationstherapie werden noch offene Fragen in Zukunft hoffentlich beantworten können [119].

Bei der CLL wird Blinatumomab zurzeit in vitro [120], im Tierexperiment [121] und an Blutproben von CLL-Patienten [122] getestet.

Als erste klinische Studie an NHL-Patienten wurde die MT103/104-Studie veranlasst, gefolgt von einer Phase II Studie, die ausschließlich Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL rekrutierte [123].

### **1.12 MT103/104-Studie**

Nachdem in ersten Studien (n=21) bei rezidivierten und refraktären NHL auf Grund des Applikationsmodus in Kurzinfusionen kein Ansprechen beobachtet werden konnte [124], wurde zwischen 2004 und 2011 in Würzburg und acht weiteren Studienzentren in Deutschland 76 Patienten mit NHL-Rezidiv behandelt. Dies fand im Zuge einer unverblindeten Phase I/II-Studie – der MT103/104-Studie – statt. Blinatumomab wurde in Form einer kontinuierlichen Pumpinfusion als Monotherapie mit 4-8 Wochen Behandlungsdauer und Dosisstufen von 0.5 bis 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  verabreicht. Die Nachverfolgung der Patienten in der vorliegenden Arbeit baut auf dieser Studie auf.

Erste Zwischenergebnisse konnten 2008 berichtet werden [125]: Von 38 Patienten, die mit 0.5 bis 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  behandelt worden waren, erfuhren elf ein bemerkenswertes Therapieansprechen: Vier Patienten erfuhren eine CR, sieben eine PR. Die häufigsten Nebenwirkungen bis dato stellten Fieber, Lympho- und Leukopenie und ein CRP-Anstieg dar und waren im Therapieverlauf rückläufig. Auch die beobachteten zentralnervösen Symptome waren nach Absetzen der Medikation zur Gänze reversibel. Eine Ansprechrate von 82% auf der Zieldosis von 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  konnte 2011 berichtet werden [94].

In dem 2015 erschienen Paper von Goebeler et al. [126] werden die Endergebnisse der MT103/104-Studie, auf die die vorliegende Arbeit aufbaut, ausführlich beschrieben: Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patienten mit therapiebedürftigen, rezidivierten FL, Marginalzonenlymphom (MZL), MCL, lymphoplasmazytischen Lymphom und lymphozytischem Lymphom. Außerdem wurde durch eine spätere Änderung des Studienprotokolls der Einschluss von DLBCL in der Phase II erlaubt. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit Verdacht auf ZNS-Befall oder zentralnervösen Erkrankungen.

Ziel der ersten Phase der Studie (42 Patienten eingeschlossen) war, die Toxizität und Tolerabilität von Blinatumomab festzustellen, um in der zweiten Phase (34 Patienten eingeschlossen) das optimale Dosislevel und den bestmöglichen Behandlungsplan nebst Komedikation (Steroide, PPS) festzulegen. Somit waren als erster Endpunkt die auftretenden Nebenwirkungen und ihr Schweregrad definiert, die zweiten Endpunkte stellten Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und die Gesamtansprechrage dar.

Die ersten 42 Patienten in der Dosisescalationsphase wurden auf Dosisstufen zu je 0.5, 1.5, 5, 15, 30, 60, oder 90 µg/m<sup>2</sup>/d mit einer kontinuierlichen Infusion über eine Dauerpumpe (Grund: kurze Serums-Halbwertszeit von Blinatumomab) 4-8 Wochen behandelt. Abgebrochen wurde bei Progression oder bei Auftreten dosislimitierender Toxizität. Bei Ansprechen bestand die Möglichkeit zusätzlich eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab zu erhalten. Durch diese Studienphase wurde 60 µg/m<sup>2</sup>/d als maximal tolerierte Dosis (MTD) und auch klinisch effektive Wirkdosis (ORR 69%) definiert, obwohl auch schon auf Stufe 5 µg/m<sup>2</sup>/24h erste Anzeichen eines B-Zell-Abbaus beobachtet wurden.

Die 34 Patienten - jetzt auch DLBCL mit eingeschlossen – der Studierweiterungsphase wurden alle auf dem Zieldosislevel mit 60 µg/m<sup>2</sup>/d behandelt, allerdings in drei unterschiedlichen Dosierungsvarianten:

<b>Schema</b>	<b>1. Woche</b>	<b>2. Woche</b>	<b>ab 3. Woche</b>
flat	60 µg/m <sup>2</sup> /24h	60 µg/m <sup>2</sup> /24h	60 µg/m <sup>2</sup> /24h
single step	5 µg/m <sup>2</sup> /24h	60 µg/m <sup>2</sup> /24h	60 µg/m <sup>2</sup> /24h
double step	5 µg/m <sup>2</sup> /24h	15 µg/m <sup>2</sup> /24h	60 µg/m <sup>2</sup> /24h

**Tabelle 10: Dosierungsschemata Studienphase II**

Drei Patienten aus der Single step Gruppe bekamen zusätzlich zu Behandlungsstart Pentosan Polysulfat SP54® (PPS) verabreicht, um mögliche neurologische Nebenwirkungen zu mitigieren.

Zwei Subgruppen erfuhren keine Unterbrechung der Behandlung: Bei den Patientengruppen mit Single step + PPS und Double step bei DLBCL konnte Blinatumomab bis zum Studienende fortgeführt werden.

Die im Verlauf der Studie auftretenden, wichtigsten Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle modifiziert zusammengefasst:

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Patientenanteil in %</b>
Lymphopenie	61	80
Fieber	58	76
CRP-Anstieg	37	49
Fatigue	35	46
Leukopenie	35	46
Kopfschmerz	32	42
Gewichtsanstieg	32	42
Hyperglykämie	31	41
Thrombocytopenie	29	38
ALAT-Anstieg	25	33
Gewichtsverlust	25	33

**Tabelle 11: Die wichtigsten (= bei mindestens 30% der Patienten aufgetreten) Nebenwirkungen im Zuge der MT103/104 Studie modifiziert nach (Goebeler et al.) nach totaler Patientenanzahl und prozentualem Patientenanteil**

Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den ZNS-Nebenwirkungen, die sich nach Absetzen der Studienmedikation und unter Steroidtherapie komplett zurückbildeten. Die ZNS-Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Patientenanteil in %</b>
Kopfschmerzen	27	36
Tremor	14	18
Schwindel	11	15
Aphasie	9	12
Enzephalopathie	6	8
Verwirrung	5	7
Apraxie	4	5
Ataxie	4	5
Intentionstremor	4	5
Sprachstörungen	4	5

**Tabelle 12: Die wichtigsten (= bei mindestens 5% der Patienten aufgetreten) ZNS-Nebenwirkungen im Zuge der MT103/104 Studie modifiziert nach (Goebeler et al.) nach totaler Patientenanzahl und prozentualem Patientenanteil**

Auf dem Zieldosislevel betrug das Gesamtansprechen der Patienten in der MT103/104-Studie 69%, aufgeschlüsselt nach Krankheitsentitäten sprach das FL

mit 80% am besten an, gefolgt vom MCL mit 71% und dem DLBCL mit 55%. Das Gesamtansprechen bei Patienten im Frührezidiv war 53%.

Eine weitere Studie sollte sich insbesondere der Wirkung von Blinatumomab bei rezidivierten und refraktären DLBCL widmen: In der MT103/208-Studie wurde ein schrittweises Dosisregime (9, 28, 112 µg/d) mit Dexamethason-Begleitmedikation in einer Phase II Studie bei 23 DLBCL Patienten erprobt [127]. Die ORR bei 21 auswertbaren Patienten betrug 43%, wie auch bei der MT103/104-Studie waren die neurologischen Nebenwirkungen behandlungslimitierend (17% Grad 3 neurologische Nebenwirkungen).

### **1.13 Fragestellung**

Aus der vorangehenden MT103/104 Studie leitet sich die Fragestellung für die vorliegende Arbeit ab. Das primäre Interesse liegt dabei auf der Überlebens-Analyse der Patienten:

- Wie lange überleben die Patienten nach Blinatumomab-Therapie im Rahmen der MT103/104 Studie gesamt?
- Wie lange überleben sie rezidiv- oder therapiefrei?
- Welches Patientensubkollektiv zeigt ein besonders vorteilhaftes Langzeitüberleben?

Als zweiter Endpunkt soll das Langzeitnebenwirkungsspektrum der Patienten betrachtet werden:

- Was sind die häufigsten Gründe für Krankenhausaufenthalte nach Blinatumomabtherapie?
- Gibt es eine signifikante Häufung einer spezifischen Nebenwirkungsentität?
- Sind die während der MT103/104-Studie beobachteten neurologischen und immunologischen Nebenwirkungen vollständig reversibel?

## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Studie baut auf der ursprünglichen MT103/104- Studie auf, die von Micromet, später AMGEN an neun verschiedenen Zentren in Deutschland von 2004 bis 2011 durchgeführt wurde. Die Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie. Die Daten wurden neu zur Analyse des Langzeitüberlebens der Patienten und der Evaluation von möglichen Langzeitnebenwirkungen nach Blinatumomabbehandlung erhoben.

Es wurden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Behandlungen am Patienten vorgenommen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg beraten und zustimmend bewertet (Votum vom 23.06.2015, EK.-Nr.:129/15).

### **2.2 Studienpopulation**

Von den ursprünglichen neun Zentren der MT103/104-Studie nahm ausschließlich das Zentrum Würzburg teil. Würzburg stellt genau die Hälfte der Gesamt-MT103/104-Studienpopulation und damit einen repräsentativen Anteil für die Untersuchung des Langzeitüberlebens.

Die Studienpopulation umfasst alle Patienten, die im Rahmen der MT103/104 Studie behandelt wurden, das Medikament auch tatsächlich erhalten haben und der Erfassung der Langzeitbeobachtungsdaten zustimmten. Für alle an der Langzeitbeobachtungsstudie teilnehmenden Patienten wurde eine vom Patienten schriftliche Einverständniserklärung (siehe Anlage) nach ausführlicher Aufklärung (siehe Anlage) über das Studienvorhaben eingeholt.

### **2.3 Studienkonzeption und Datenerhebung**

Zunächst wurde die Studienfragestellung eindeutig definiert und ein ausführliches Studienprotokoll (siehe Anlage) verfasst, um den Studienablauf zu koordinieren. In einem nächsten Schritt wurde beruhend auf den Ergebnissen der MT103/104-Studie [125, 126] und auf Erfahrungen mit dem Patientenkollektiv der

Phase-I/II-Studie der Fragebogen zu Überleben und Nebenwirkungen erstellt. Zusätzlich wurde der MOCA-Test unter [info@mocatetest.org](mailto:info@mocatetest.org) angefragt und nach positivem Votum über die Verwendung des Testes in der vorliegenden Arbeit mit in die Doktorarbeit integriert.

Ein Ethikantrag wurde verfasst (siehe Anlage), nach zustimmender Bewertung wurde mit der Datenerhebung begonnen.

Die ehemaligen Studienteilnehmer wurden bezüglich der Teilnahme an der Langzeitbeobachtungsstudie kontaktiert und um ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gebeten. Nach mündlicher und schriftlicher (siehe Anlage) Aufklärung über Inhalt, Umfang und Ziel des Projektes, sowie Einholen eines schriftlichen Einverständnisses (siehe Anlage) zur Studienteilnahme, wurden der Fragebogen zu Überleben und Nebenwirkungen ausgefüllt.

### **2.3.1 Fragebogen**

Die wichtigste primäre Datenquelle zum Ausfüllen der Fragebögen waren Arztbriefe aus dem klinikinternen SAP-System. Diese wurden ergänzt durch Angaben der betreuenden Hausärzte und Onkologen, an die der Fragebogen verschickt wurde. Zudem wurden die Patienten selbst persönlich und telefonisch befragt. In den Fragebögen erhoben wurden:

- Pseudonymisierte Patientenummer
- Datum des End-of-Study-Visits
- Staging zum End-of-Study-Visit
- Versterben des Patienten
- Todesursache
- Todesdatum
- Vorliegen einer Progression
- Datum des letzten Stagings
- Datum der Progression
- Beginn einer neuen Therapie
- Welche Therapie mit Start- und Stopppdatum, Anzahl der Zyklen und Progression nach dieser Therapie

- Definition des für die Nebenwirkungen interessanten Zeitraumes zwischen dem letzten Datum der Blinatumomab-Applikation und dem ersten Datum der neuen Therapie
- Vorhandensein einer Schriftprobe
- Zeitraum der Schriftprobe
- Neurologische Auffälligkeiten während der Therapie mit Blinatumomab
- Im zu betrachtendem Zeitraum dokumentierte neurologisch bedingte Hospitalisierung und Datum dieser
- Immunologische Auffälligkeiten während der Therapie mit Blinatumomab
- Im zu betrachtendem Zeitraum dokumentierte immunologische bedingte Hospitalisierung und Datum dieser
- Notwendigkeit einer Applikation von Immunglobulinen im zu betrachtendem Zeitraum
- Auftreten eines Tumors nach Blinatumomab-Therapie
- Entität dieses Tumors
- Datum der Erstdiagnose
- Transformation in ein malignes NHL nach Blinatumomab-Applikation

Gegebenenfalls mussten diese Dossiers noch durch Daten aus dem Studienarchiv der MT103/104-Studie und dem originalen Lock-File der MT 103/104-Studie, das AMGEN freundlicherweise zu Verfügung stellte, ergänzt werden. Das Lock-File diente hier v.a. zur Überprüfung der Richtigkeit der bereits erhobenen Daten, aber auch zur Gewinnung von Daten zur Dosierung (siehe unten).

Sterbedaten wurden durch das Tumorregister Würzburg verifiziert. Die Patientenakten wurden zusätzlich im Hinblick auf Schriftproben der Patienten während der Blinatumomab-Applikation durchsucht und gefundene Proben gesichert. Bei lebenden Patienten wurde im Verlauf eine weitere Schriftprobe zum Vergleich gewonnen.

Bei Patienten, die sich noch in Behandlung befanden, wurden in regelmäßigen Abständen die aktuellen SAP-Arztbriefe aufgerufen und die behandelnden Onkologen kontaktiert, um dieses wichtige Patientenkollektiv lückenlos

nachverfolgen zu können. Der Fragebogen zu Überleben und Nebenwirkungen wurde gemäß diesen Informationen aktualisiert.

### **2.3.2 MoCA-Test**

Bei lebenden Patienten wurde zum Ausschluss einer gravierenden Langzeit-Neurotoxizität durch das Medikament Blinatumomab der MoCA-Test (siehe Anlage) zum neurokognitiven Assessment durchgeführt. Die erhaltenen Daten wurden statistisch ausgewertet und zu den normativen Referenzdaten in Bezug gesetzt.

Der MoCA-Test wurde 1992 von Dr. Ziad Nasreddine als umfassende Screeningmethode für kognitive Auffälligkeiten entwickelt. Nach einigen Änderungen wurde er 2000 validiert [128]. Der MoCA-Test kann eine geringe kognitive Beeinträchtigung in vielen neurologischen und systemischen Erkrankungen feststellen. Verwendet wurde er bisher u.a. bei der Alzheimer Demenz [129-131], vaskulären Demenz [132], Morbus Parkinson [133, 134], Lewy Body [135] und fronto-temporalen Demenz [136], Multiple Sklerose [137], Morbus Huntington [138], ALS [139], Schlafapnoe [140], Herzinsuffizienz [141], Schlaganfall [142, 143], Schizophrenie [144], HIV [145] und Kopfverletzungen [146]. Seit 2007 wird der MoCA-Test von der Canadian Consensus Conference for Diagnosis and Treatment of Dementia Guidelines für die Alzheimer-Demenz empfohlen [147][145]. Die Validierungsstudie des MoCA-Tests [128] gehört zu den meist zitierten Artikeln zu geringen kognitiven Beeinträchtigungen. Bei Vergleichen mit dem MMSE Test zeigt der MoCA-Test eine höhere Sensitivität und ist dem MMSE-Test damit überlegen [148-150]. Der MoCA-Test ist in 46 Sprachen verfügbar und wird derzeit in 100 Ländern verwendet. Es existieren drei verschiedene Versionen, zudem Kurzversionen, Versionen für Blinde, elektronische und telefongestützte Testverfahren. Der MoCA-Test ist somit ein etabliertes Testinstrument für die Erfassung geringer kognitiver Einschränkungen und findet daher auch Verwendung in der vorliegenden Arbeit.

## 2.4 Datenauswertung

Bei der statistischen Auswertung wurden zunächst deskriptive Analysen zu Baseline-Charakteristiken durchgeführt. Diese sind:

- Alter der Patienten bei Studieneinschluss
- Geschlecht der Patienten
- Entität der Lymphomerkrankung bei Erstdiagnose und bei Studieneinschluss
- B- zu T-Zell-Verhältnis bei Start der MT103/104-Applikation
- Anzahl, Art und Dauer der System-, Radio- und operativen Tumortherapien vor Studieneinschluss (auch autologe Stammzelltherapien)

Hinzu kamen deskriptive Analysen zu spezifischen Unterpunkten, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, nämlich:

- Zusammenfassung der jeweils im Rahmen der MT103/104 Studie applizierten maximalen (1,5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ , 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ , 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ , 30  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ , 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  oder 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ ), effektiven (60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  und 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ ) und kumulativen (körpergewichtsadaptierte absolute Gesamtdosis pro Patient über den Gesamtbehandlungsverlauf in  $\mu\text{g}$ ) Dosis
- Durchschnittliche Dauer der Behandlung mit MT103/104 (Datum des Behandlungsbeginns und –stops)
- Anzahl der Behandlungszyklen
- Modi der Dosisescalation (single step, double step, flat Dosierungsschema, siehe Tab. 10) und Komedikation mit PPS oder Dexamethason
- Ansprechen der Patienten auf die Therapie untergliedert nach CR, PR, SD und Progress

Bei der Auswertung der Langzeitdaten zu Überleben wurden die Dauer des Gesamt-, progressionsfreien- und therapiefreien Überlebens und die Anzahl, Art und Dauer der System-, Radio- und operativen Tumortherapien nach Studieneinschluss unter Berücksichtigung von autologen und allogenen

Stammzelltherapien erfasst. Zudem wurden Überlebenszeitanalysen (jeweils das Gesamtüberleben, progressionsfreie Überleben und das therapiefreie Überleben) mittels Kaplan-Meier nach:

- Ansprechen
- Entität
- maximaler und effektiver Dosis
- Modus der Dosissteigerung
- B:T-Zell-Verhältniss

in den jeweiligen Kollektiven durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde mit dem Log-Rank-Test berechnet. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  des p-Wertes wurde auf 0,05 festgelegt. Zudem wurde wenn nötig zusätzlich eine Cox-Regression durchgeführt. Die Sterberaten wurden mit Hazard ratios verglichen. Zensiert wurden die Daten am 20.04.2016.

Zum zweiten Endpunkt wurden die Daten zu neurologisch oder Infektionsbedingter Hospitalisierung der Patienten deskriptiv ausgewertet, und zu dem Auftreten von Nebenwirkungen während der Applikation der Studienmedikation korreliert. Falls Patienten seit MT 103/104 Therapie auf Grund von vermehrter Infektanfälligkeit auf die Gabe von Immunglobulinen angewiesen waren, wurde dies dokumentiert. Ebenso das Auftreten von Tumorerkrankungen nach Blinatumomabtherapie, deren Entität und das Datum der Erstdiagnose. Dabei wurde sich nur auf den Zeitraum von Ende der Beobachtungszeit im Rahmen der MT103/104-Studie bis zu einer neuen systemischen Antitumortherapie bezogen.

Vergleichende Schriftproben wurden gesammelt und ausgewählte Beispiele abgebildet. Der MoCA-Fragebogen wurde untergliedert in seine verschiedenen Items rein deskriptiv ausgewertet. Die Ergebnisse des MoCA-Testes wurden zu Baseline-Parametern wie Alter und Geschlecht der Patienten, Anzahl der Vortherapien, Erhalt der effektiven Dosis und neurologischen Nebenwirkungen während der Therapie korreliert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 24 (SPSS Worldwide, Chicago, IL, USA).

## **2.5 Datenmanagement**

Die Datenerhebung erfolgte primär über das SAP des Uniklinikums Würzburg, und aus archivierten Patientenakten. Diese Daten wurden punktuell und gezielt durch Informationen der behandelnden Hausärzte und Onkologen, teilweise auch durch Patienten und das Tumorregister Würzburg ergänzt. Nachdem das Lockfile der MT103/104-Studie zugänglich gemacht wurde, konnte dies zur Überprüfung und Ergänzung der bereits gewonnenen Daten eingesetzt werden.

Die erhobenen Daten wurden auf dem Fragebogen zu Überleben und Nebenwirkungen (siehe Anlage) erfasst. Die Fragebögen sind in der Studienambulanz/ ECTU gesichert aufbewahrt. Die Ergebnisse der MoCA-Test-Erhebung (siehe Anlage) wurden ebenfalls patientenbezogen pseudonymisiert dokumentiert.

Die erhobenen Daten werden in der Studienambulanz/ ECTU bis mindestens März 2030 archiviert. Die relevanten Daten wurden in IBM SPSS Statistics 24 eingegeben und dort analysiert.

## **2.6 Ethische und rechtliche Aspekte**

Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki und den GCP-Richtlinien. Die Studie wurde nach positiver Bewertung durch die Ethikkommission der Universität Würzburg durchgeführt (Nummer: 129/15). Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten unterzeichneten eine Einverständniserklärung (siehe Anlage) nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung (siehe Anlage) über das Studienvorhaben. Die Daten wurden pseudonymisiert erfasst und ausgewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Daten

##### 3.1.1 Baseline-Charakteristika der Patienten

Die Patienten stellen eine repräsentative Subgruppe (n=38) der ursprünglichen multizentrischen Studienpopulation (n=76) dar. Die Patientencharakteristiken zu Studienbeginn werden in folgender Tabelle zusammengefasst:

Variablen	Patienten
<b>Median Alter [y]</b>	60 (40-80)
<b>Geschlecht m/f [n]/[%]</b>	30/8/ 79/21
<b>Entität [n]/[%]</b>	
FL	18/ 47
MCL	13/ 34
DLBCL	5/ 13
andere	2/ 5
<b>B-:T-Zell-Verhältnis [n]/[%]</b>	
<1:10	13/ 34
≥1:10	25/ 66

Tabelle 13: Patientencharakteristiken

Hierbei fällt ein überwiegender Männeranteil mit 79% auf. Die FL überwiegen vor den MCL mit 47% vor 34%. Zwei Drittel der Patienten hatten bei Therapiebeginn ein B-:T-Zell-Verhältnis 1:10.

In Bezug auf die Therapien vor Blinatumomab-Applikation kann das Patientenkollektiv wie folgt charakterisiert werden:

<b>Vortherapien</b>	<b>Median [n] (Minimum-Maximum)</b>
<b>Systemisch</b>	3 (1-6)
<b>Radiatio</b>	0 (0-3)
<b>Operativ</b>	0 (0-1)
<b>Autologe SZT</b>	0 (0-1)

Tabelle 14: Therapien vor MT103/104

Die häufigste Vortherapie war die systemische Therapie, die alle Patienten erhalten hatten. 15 Patienten waren zuvor bestrahlt worden, sieben operativ behandelt und zwölf hatten eine autologe SZT erhalten.

### 3.1.2 Daten zur Blinatumomab-Applikation

In diesem Unterkapitel sollen zunächst die wichtigsten Daten zur Blinatumomab-Applikation, sowie diese für das weitere Verständnis wichtig sind, rekapituliert werden. Für ausführlichere Analysen wird auf das Unterkapitel MT103/104-Studie und Goebeler et al. [126] verwiesen.

<b>Variablen</b>	<b>MT103</b>
<b>Maximale Dosis [<math>\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}</math>]</b>	<b>[n]/ [%]</b>
5	2/ 5
15	9/ 24
30	2/ 5
60	22/ 58
90	3/ 8
<b>Effektive Dosis</b>	<b>[n]/ [%]</b>
< 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$	13/ 34

≥60 µg/m <sup>2</sup> /d	25/ 66
<b>Dosierungsschritte</b>	<b>[n]/ [%]</b>
flat	24/ 63
Single step	6/ 16
Double step	8/ 21
<b>Mediane Dauer der Behandlung [d]</b>	<b>51 (1-87)</b>
<b>Mediane Anzahl der Zyklen [n]</b>	<b>1 (1-3)</b>
<b>Ansprechen Gesamt</b>	<b>[n]/ [%]</b>
CR	10/ 26
PR	7/ 18
SD	7/ 18
Progression	12/ 31
n/a	2/ 5
<b>Ansprechen auf Zieldosis</b>	<b>[n]/ [%]</b>
CR	9/ 36
PR	7/ 28
SD	2/ 8
Progression	6/ 24
n/a	1/ 4

Tabelle 15: Deskriptive Daten zur Blinatumomab-Applikation

66% der Patienten erreichten die von Goebeler et. al [126] definierte Zieldosis von 60 µg/m<sup>2</sup>/d. 63% der Patienten wurden mit dem flachen Dosierungsschema eindosiert. Insgesamt sprachen 45% der Patienten (FL: 56%, n=10, MCL: 46%, n=6, DLBCL: 20%, n=1, andere: 0%, n=0) an. Auf Zieldosis sprachen 64% (FL:

75%, n =9, MCL: 75%, n=6, DLBCL: 33%, n=1, andere: 0%, n=0) der Patienten an. Von den Patienten (n=13), die nicht die effektive Dosis erhielten, sprach nur ein Patient mit FL (7,6%) auf die Therapie mit Blinatumomab an.

Abschließend sollen noch die nach Blinatumomab-Therapie applizierten Therapien aufgeführt werden:

<b>Nachtherapien</b>	<b>Median [n] (Minimum-Maximum)</b>
<b>Systemisch</b>	2 (0-8)
<b>Radiatio</b>	0 (0-3)
<b>Operativ</b>	0 (0-1)
<b>Autologe SZT</b>	0 (0-1)
<b>Allogene SZT</b>	0 (0-1)

**Tabelle 16: Therapien nach MT103/104**

Die häufigste Therapie nach Blinatumomab-Applikation war die systemische Therapie, die 28 Patienten benötigten. 13 Patienten wurden im Anschluss an die MT103/104-Studie bestrahlt, ein Patient operativ behandelt. 14 Patienten erhielten im Verlauf eine autologe, neun eine allogene SZT.

### **3.2 Erster Endpunkt: Überlebenszeitanalyse**

Das mediane Gesamtüberleben nach Blinatumomab für alle Patienten beträgt 4,2 Jahre (95% KI: 2,5-6,0 Jahre). Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 6,3 Monate (95% KI: 0,0-1,0 Jahre) und das therapiefreie Überleben 8,0 Monate (95% KI: 1,2 Monate-1,2 Jahre). Am 20.04.2016 wurde die Erhebung der Langzeitüberlebensdaten zensiert. Bis dahin befanden sich noch sechs Patienten in Remission nach Blinatumomab (18,4%). Diese benötigten keine erneute systemische Tumortherapie. Zwölf Patienten des Studienkollektivs (31,6%) waren zu diesem Zeitpunkt noch am Leben.

### 3.2.1 Überleben nach Ansprechen

17 Patienten sprachen auf die Therapie mit Blinatumomab an, 21 nicht. Hat das Ansprechen auf die Therapie Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der Patienten? Die Patienten, die auf Blinatumomab ansprachen zeigten ein medianes Langzeitüberleben von 7,8 Jahren (95% KI: 7,8-7,8 Jahre), die Patienten, die nicht ansprachen, von 1,1 Jahren (95% KI: 8,8 Monate-1,5 Jahre).

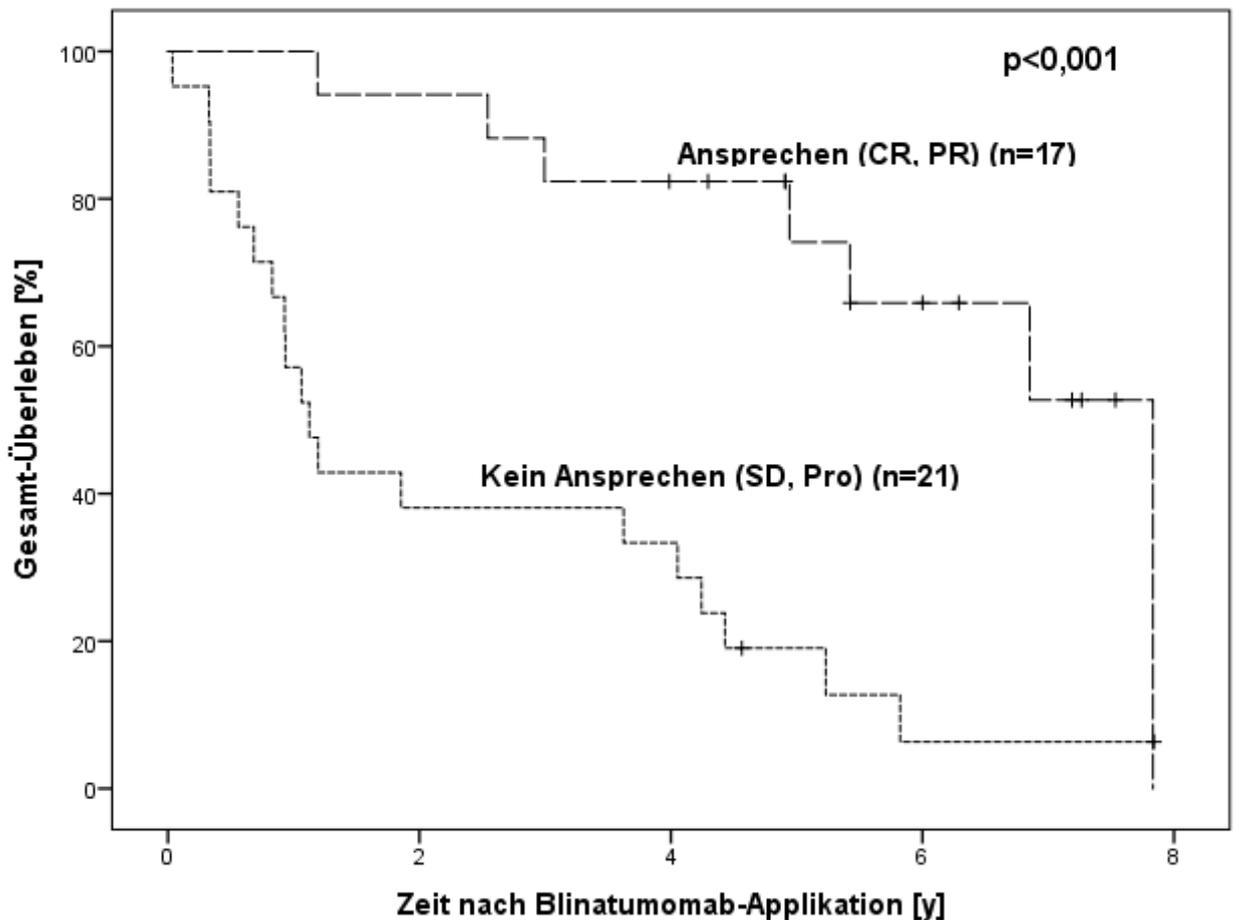


Abbildung 3: Gesamt-Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie

Die HR für das Gesamtüberleben bei Ansprechen gegenüber Nicht-Ansprechen beträgt 0,2 (95% KI: 0,1-0,5  $p=0,001$ ). Im Folgenden sollen auch der Effekt des Ansprechens auf progressionsfreies und therapiefreies Überleben näher betrachtet werden:

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei den Ansprechern 3,2 Jahre (95% KI: 0,0-6,7 Jahre), bei den Patienten, die nicht angesprochen hatten, allerdings nur 32,1 Tage (95% KI: 23,0 - 41,0 Tage).

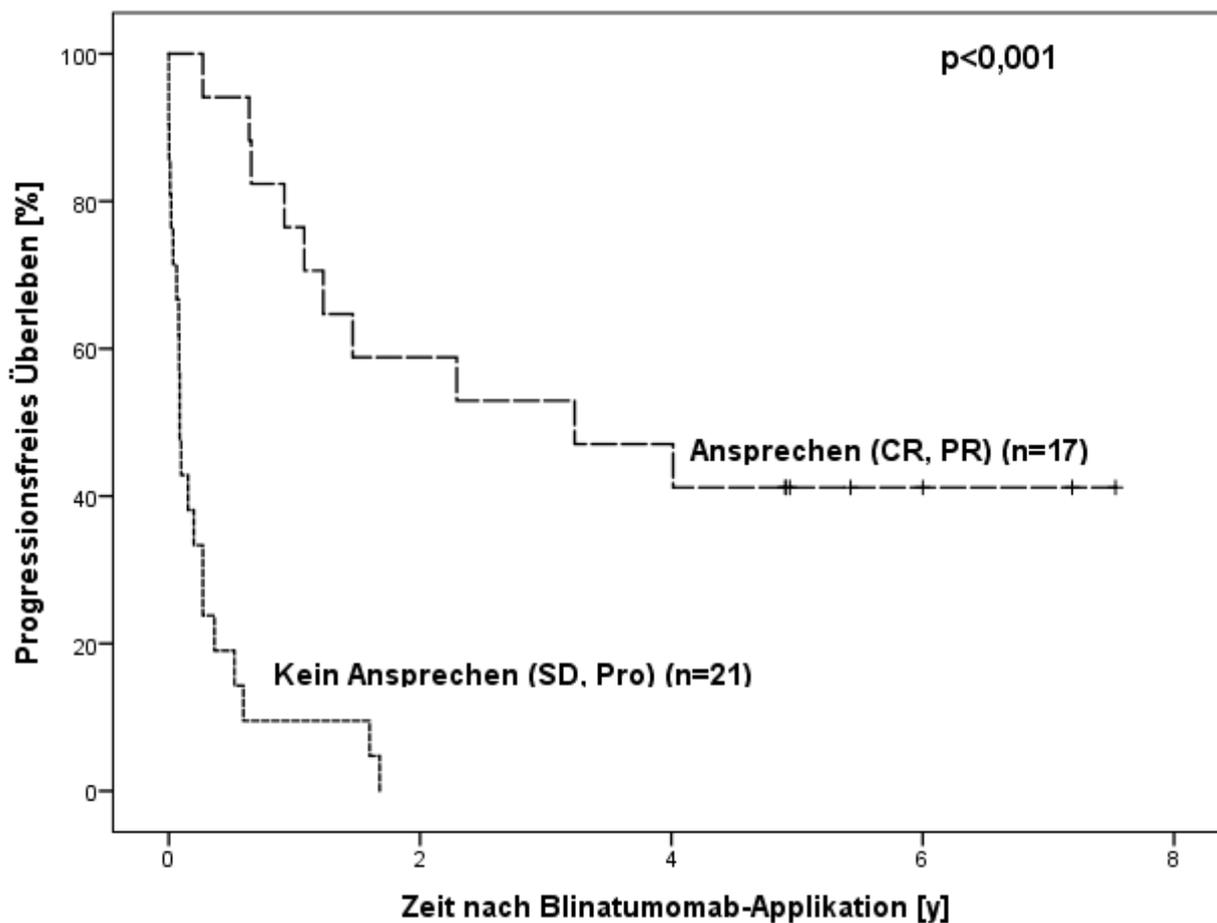


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie

Beim progressionsfreien Überleben betrug die HR von Ansprechern gegenüber Nicht-Ansprechern 0,1 (95% KI: 0,0-0,3,  $p < 0,001$ ). Das mediane therapiefreie Überleben betrug bei den Patienten, die auf Blinatumomab angesprochen hatten, 3,7 Jahre (95% KI: 8,1 Monate-6,8 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die eine SD hatten oder progredient wurden: 32,1 Tage (95% KI: 0,0- 5,3 Monate).

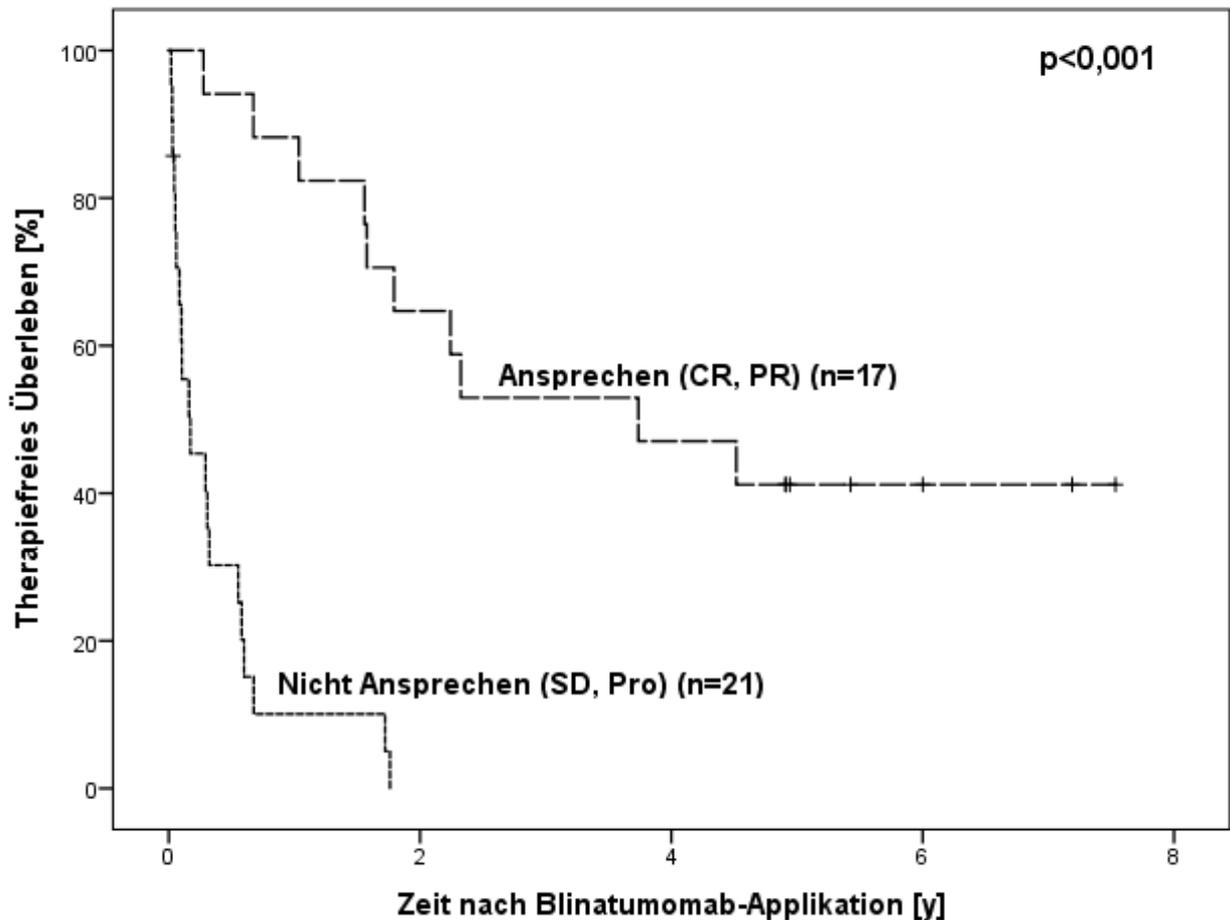


Abbildung 5: Therapiefreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie

Die HR von Ansprechern gegenüber Nicht-Ansprechern betrug 0,1 (95% KI: 0,0-0,3,  $p < 0,001$ ).

### 3.2.2 Überleben nach Entität

In einem nächsten Schritt sollen Erkenntnisse darüber gewonnen werden, welche Entität nach Blinatumomab-Therapie längere Überlebenszeiten zeigt, Auch hierzu werden wieder Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamt-, progressionsfreie und therapiefreie Überleben angefertigt.

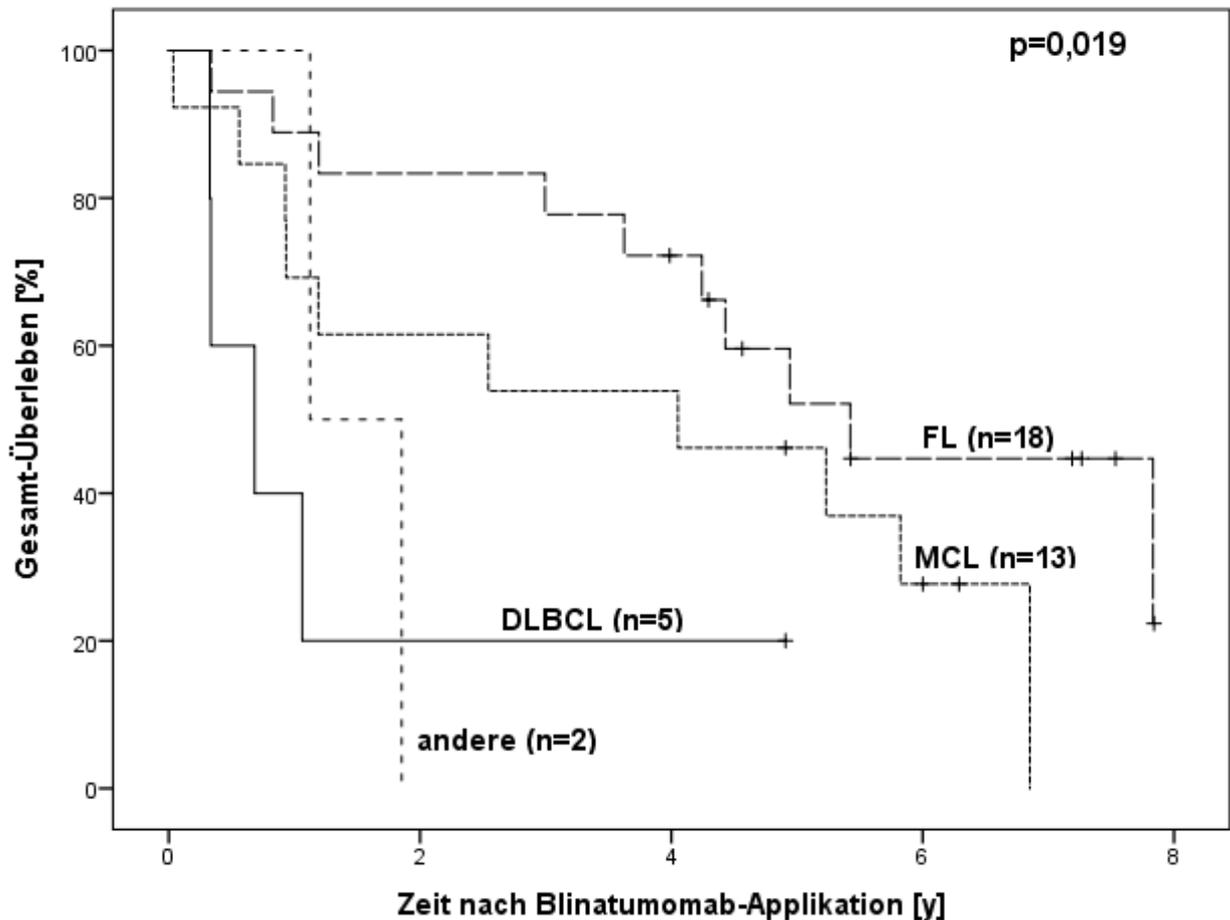


Abbildung 6: Gesamt-Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von der Tumorentität

Das mediane Gesamtüberleben nach Blinatumomab-Therapie des FLs beträgt 5,2 Jahre (95% KI: 3,8-7,0 Jahre), die des MCLs 4,0 Jahre (95% KI: 0,0-8,5 Jahre), die des DLBCLs 8,1 Monate (95% KI: 0,0-1,4 Jahre) und für die nicht in diese Gruppen eingeordneten Lymphomerkrankungen 1,1 Jahre (95% KI: 1,1-1,1 Jahre). Interessant ist, dass es einen Patienten mit DLBCL gibt, der mit 4,9 Jahren ein längeres Gesamtüberleben zeigt, als die anderen Patienten seiner Entität. Die HRs waren allerdings für keinen Lymphomtyp signifikant erhöht.

Das mediane progressionsfreie Überleben beim FL betrug 8,0 Monate (95% KI: 29,0 Tage-14,0 Monate), beim MCL 4,3 Monate (95% KI: 0,0-20,0 Monate), beim DLBCL einen Monat (95% KI: 0,0-3,0 Monate) und bei anderen Lymphomtypen einen Monat (95% KI: 0,0-13,0 Monate). Der Unterschied erwies sich allerdings

sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse ( $p=0,374$ ) als auch in der Cox-Regression (FL:  $p= 0,15$ , MCL:  $p= 0,30$ , DLBCL:  $p= 0,56$ ) als nicht signifikant:

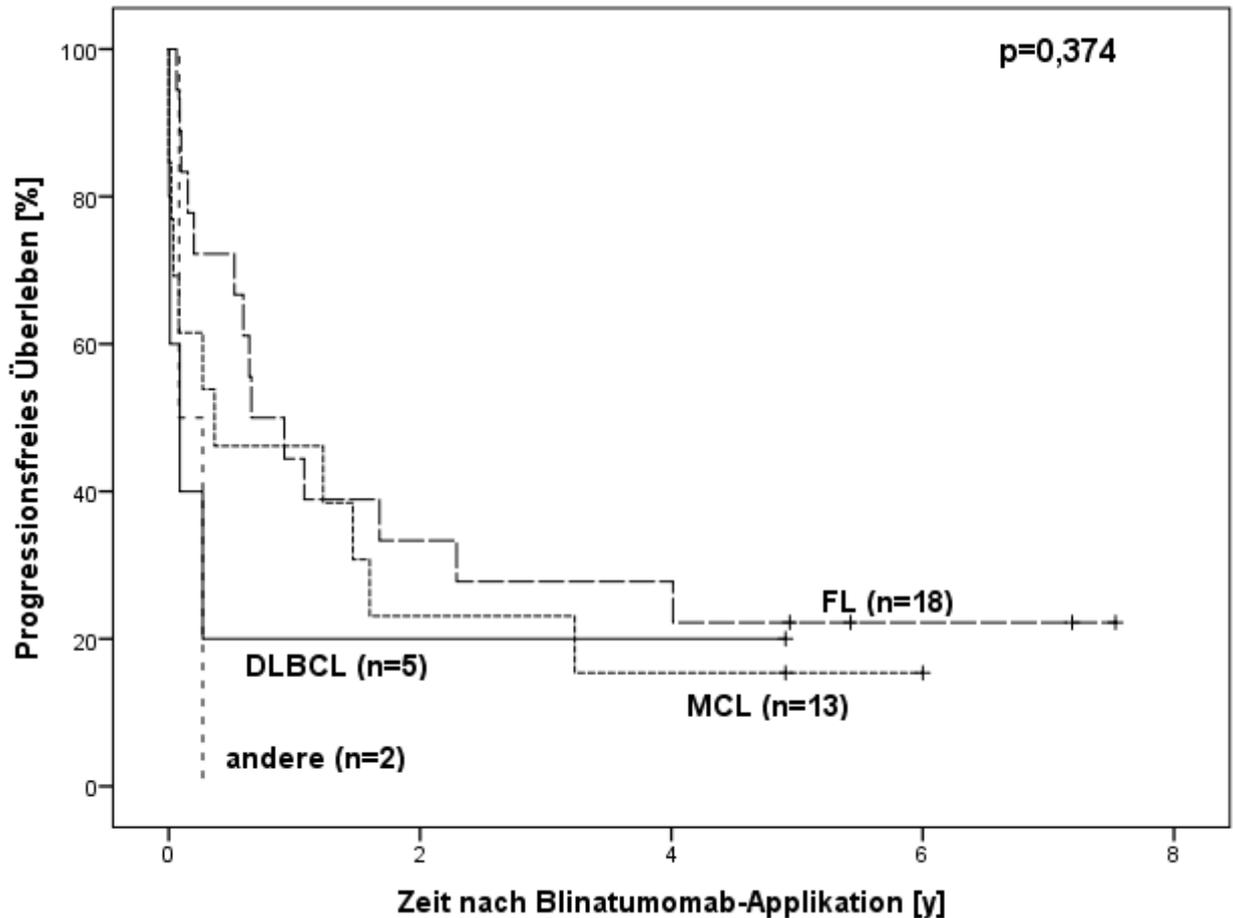


Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation[y] in Abhängigkeit von der Tumorentität

Das mediane therapiefreie Überleben beim FL betrug 1,0 Jahre (95% KI: 0,0-3,0 Jahre), beim MCL 1,5 Jahre (95% KI: 0,0-3,7Jahre), beim DLBCL 1,2 Monate (95% KI: 0,0-2,4 Monate) und bei anderen Lymphomtypen 3,6 Monate (95% KI: 3,6-3,6 Monate). Der Unterschied erwies sich allerdings sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse ( $p=0,573$ ) als auch in der Cox-Regression (FL:  $p= 0,35$ , MCL:  $p= 0,60$ , DLBCL:  $p= 1,0$ ) als nicht signifikant.

### 3.2.3 Überleben nach maximaler und effektiver Dosis

Von besonderem Interesse bei der Langzeitbeobachtung ist natürlich die Frage, wie sich die Dosierung auf das Überleben nach Therapie mit Blinatumomab auswirkt. Zu diesem Zwecke wurde zunächst eine Kaplan-Meier Analyse zum progressionsfreien Überleben auf den einzelnen Dosisstufen (1,5 µg/m<sup>2</sup>/24h, 5 µg/m<sup>2</sup>/24h, 15 µg/m<sup>2</sup>/24h, 30 µg/m<sup>2</sup>/24h, 60 µg/m<sup>2</sup>/24h oder 90 µg/m<sup>2</sup>/24h) durchgeführt, um die von Goebeler et al. [126] beobachtete effektive Dosis von 60 µg/m<sup>2</sup>/24h auch für das Langzeitüberleben zu bestätigen: Hier ließen sich in der Kaplan-Meier-Analyse signifikante (p<0,001) Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen. Auf der Dosisstufe 5 µg/m<sup>2</sup>/24h betrug das mediane progressionsfreie Überleben 3,6 Tage (95% KI: 3,6-3,6 Tage), auf der nächsthöheren Stufe bei 15 µg/m<sup>2</sup>/24h 2,6 Monate (95% KI: 18 Tage-1,3 Monate) und bei 30 µg/m<sup>2</sup>/24h 1,8 Monate (95% KI: 1,8-1,8 Monate). Bei 60 µg/m<sup>2</sup>/24h jedoch stieg das mediane progressionsfreie Überleben auf 2,9 Jahre (95% KI: 7,2 Monate-2,3 Jahre) an, um bei 90 µg/m<sup>2</sup>/24h wieder leicht auf 2,0 Jahre (95% KI 0,0-2,7 Jahre) abzufallen:

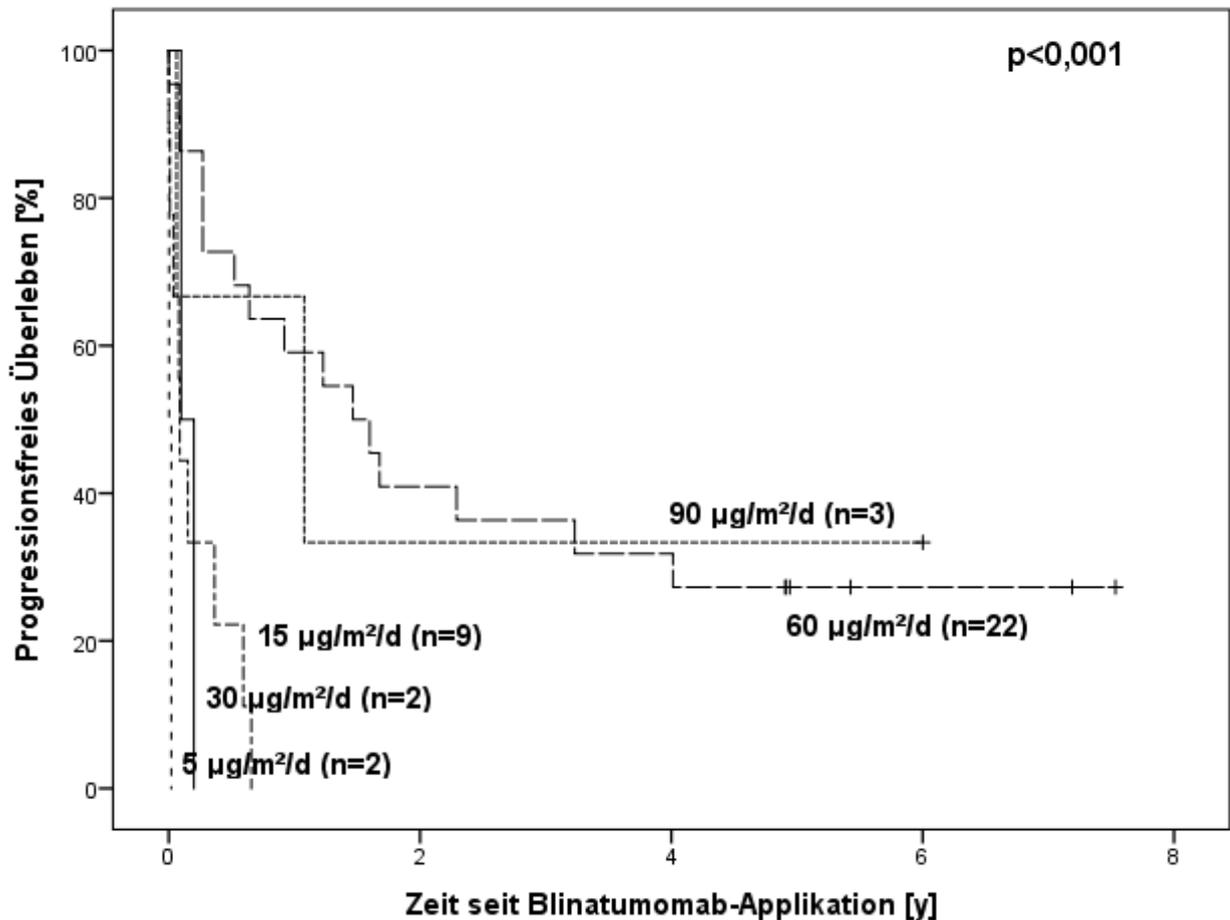


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von der applizierten Dosis

Bei der weiteren Analyse wurden die Dosierungen zusammengefasst und die Stufen  $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ ,  $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ ,  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  und  $30 \mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  als nicht effektive Therapie gegenüber  $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  und  $90 \mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  als effektive Therapie definiert. Das mediane Gesamtüberleben dieser beiden Patientengruppen unterschied sich signifikant ( $p=0,032$ ). Das mediane Gesamtüberleben für die Patienten, die die effektive Dosis erhalten hatten ( $n=25$ ), betrug 5,4 Jahre (95% KI: 3,9-7,0 Jahre), wohingegen die Patienten, die die effektive Dosis nicht erhalten hatten ( $n=13$ ) nur ein medianes Gesamtüberleben von einem Jahr (95% KI: 9,6 Monate bis 1,4 Jahre) aufweisen konnten.

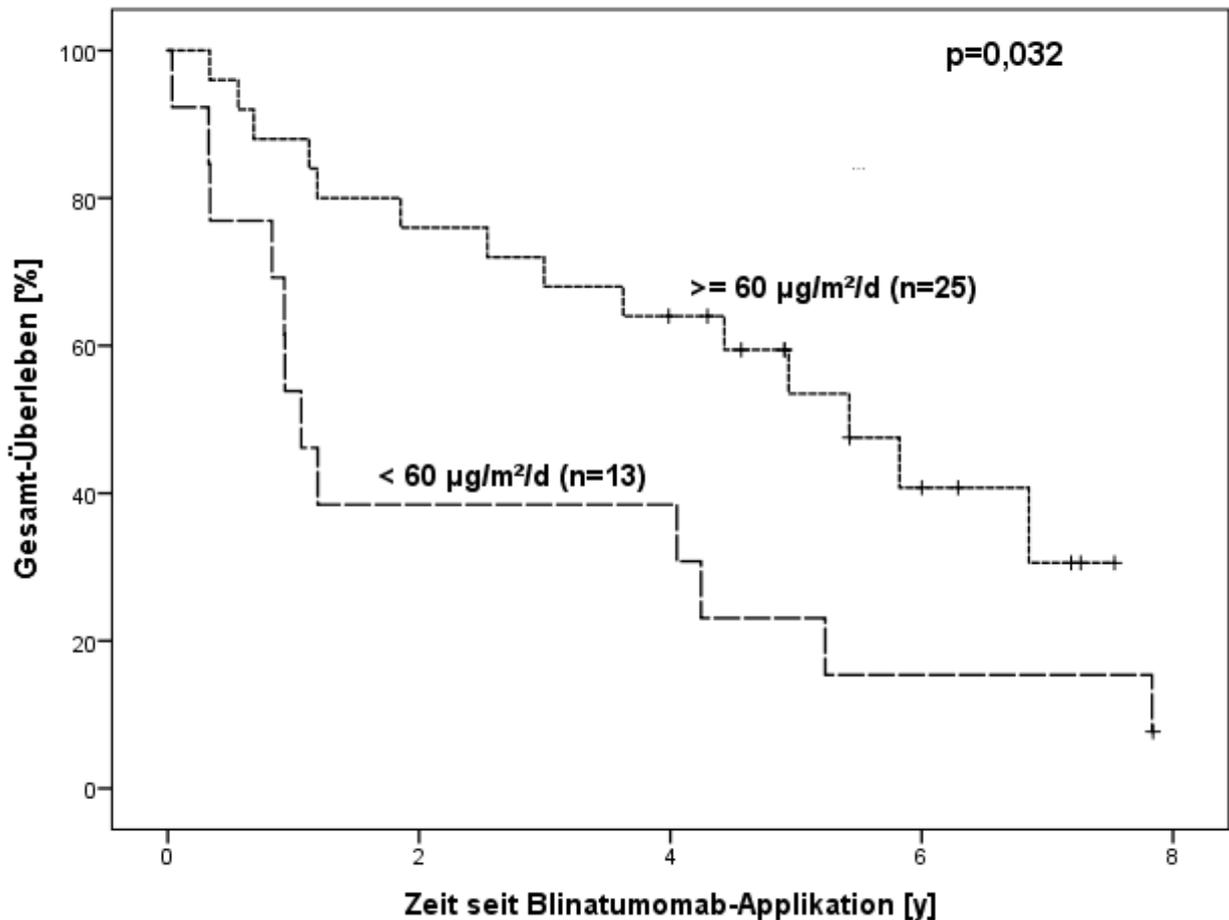


Abbildung 9: Gesamt-Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von applizierter Dosis (effektive vs. nicht-effektive Dosis)

Es ergibt sich für die effektive Dosis beim Gesamtüberleben ein HR von 0,4 (95% KI: 0,2-1,0,  $p=0,038$ ). Betrachtet man nun das progressionsfreie Überleben nach effektiver Dosis beträgt die HR 0,2 (95% KI: 0,1-0,4,  $p<0,001$ ). Beim therapiefreien Überleben erlangt man eine vergleichbare HR von 0,2 (95% KI 0,1-0,4,  $p<0,001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben nach effektiver Dosis beträgt 1,5 Jahre (95% KI: 7,2 Monate-2,3 Jahre), ohne Erhalt der effektiven Dosis beträgt es 1,1 Monate (95% KI: 5,0 Tage-1,9 Monate) ( $p<0,001$ ):

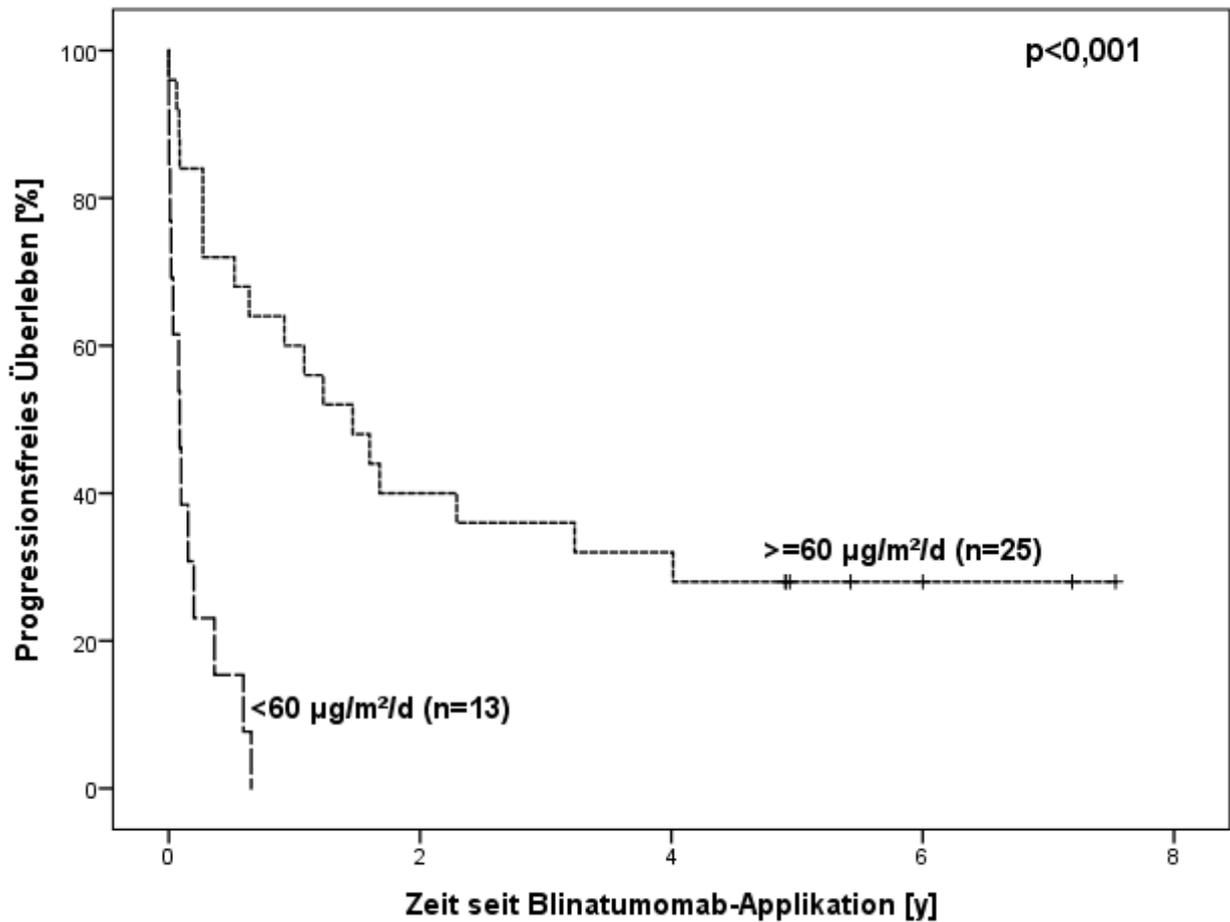


Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von applizierter Dosis (effektive vs. nicht-effektive Dosis)

Das mediane therapiefreie Überleben bei  $\geq 60 \mu\text{g}/\mu^2/24\text{h}$  beträgt 1,8 Jahre (95% KI: 1,4-2,1 Jahre) und ist damit etwas länger als das progressionsfreie Überleben. Patienten, die die effektive Dosis nicht erhalten konnten, überlebten im Median 1,9 Monate (95% KI: 13 Tage-3,4 Monate) therapiefrei:

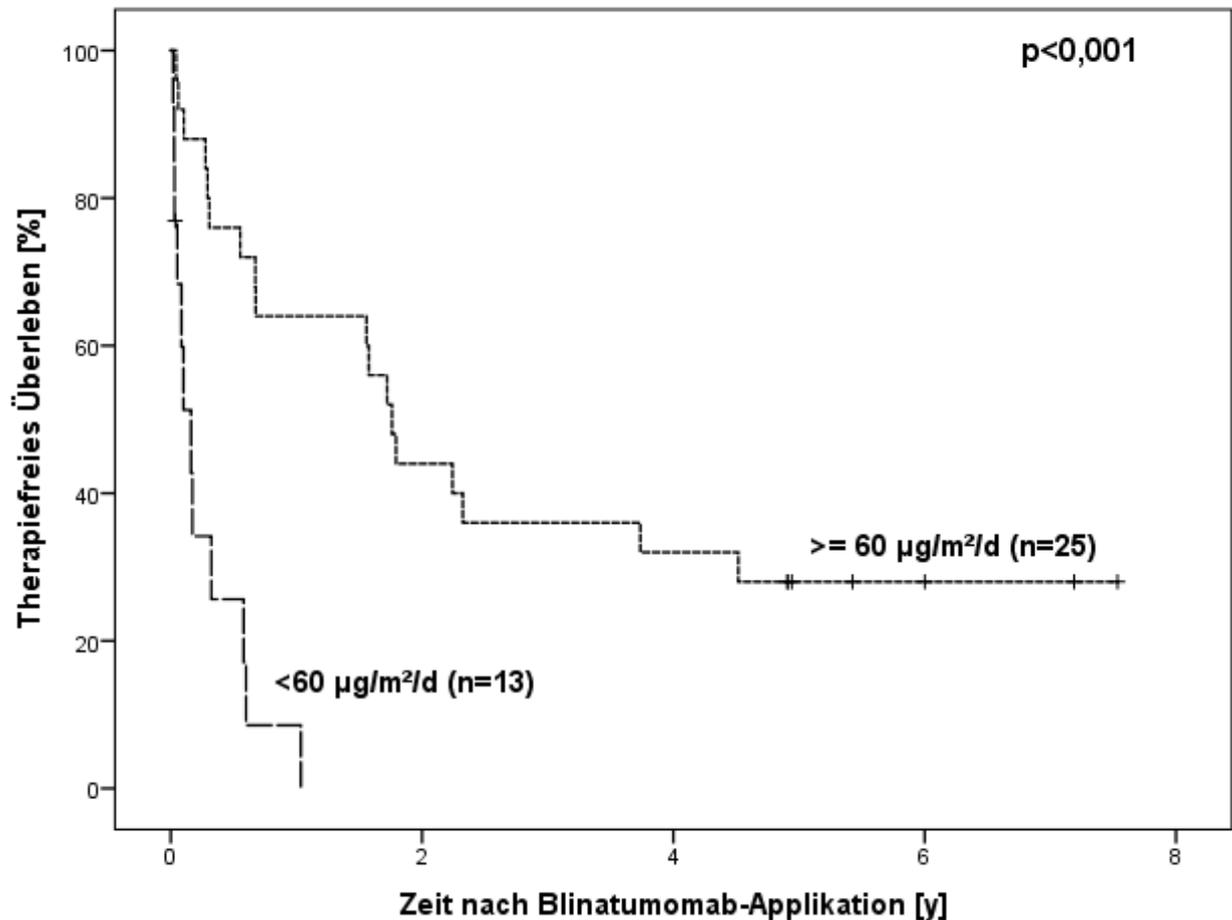


Abbildung 11: Therapiefreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von applizierter Dosis (effektive vs. nicht-effektive Dosis)

### 3.2.4 Überleben nach Modus der Dosissteigerung

Weiterhin soll nun die Frage geklärt werden, ob der Modus der Dosissteigerung (flat, single step, double step) Auswirkungen auf das Langzeitüberleben der Patienten hat. Bei der Analyse des Gesamtüberlebens ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,699$ ) zwischen den einzelnen Dosisstufen. Das mediane Gesamtüberleben bei Eindosierung flat betrug 3,6 Jahre (95% KI: 1,6-5,7 Jahre), bei single step 4,4 Jahre (95% KI: 0,0-11,0 Jahre) und bei double step 3,7 Jahre (95% KI: 2,0-5,2 Jahre). Keine der HRs erbrachte ein signifikantes Ergebnis.

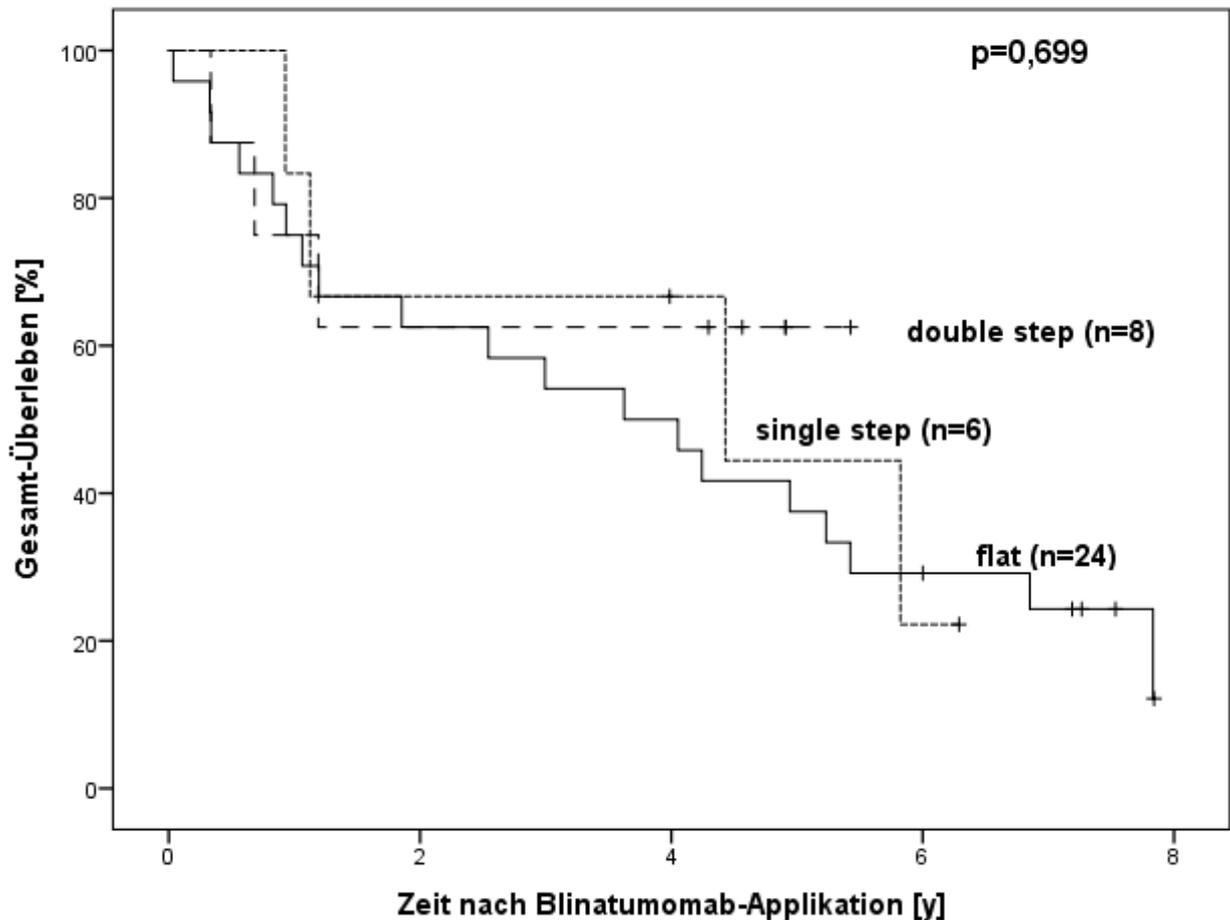


Abbildung 12: Gesamt-Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] nach Dosierungsschema

Angewandt auf das progressionsfreie Überleben zeigten die Kaplan-Meier-Analyse und die Cox-Regression folgende Ergebnisse: Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit für das flat-Schema betrug 3,2 Monate (95% KI: 0,0-9,6 Monate), für das single-step-Schema 11,1 Monate (95% KI: 0,0-2,3 Jahre) und für das double-step-Schema ein Jahr (95% KI: 0,0-1,0 Jahre). Allerdings erbrachte weder die Kaplan-Meier-Analyse ( $p=0,348$ ) noch die Cox-Regression signifikante Ergebnisse:

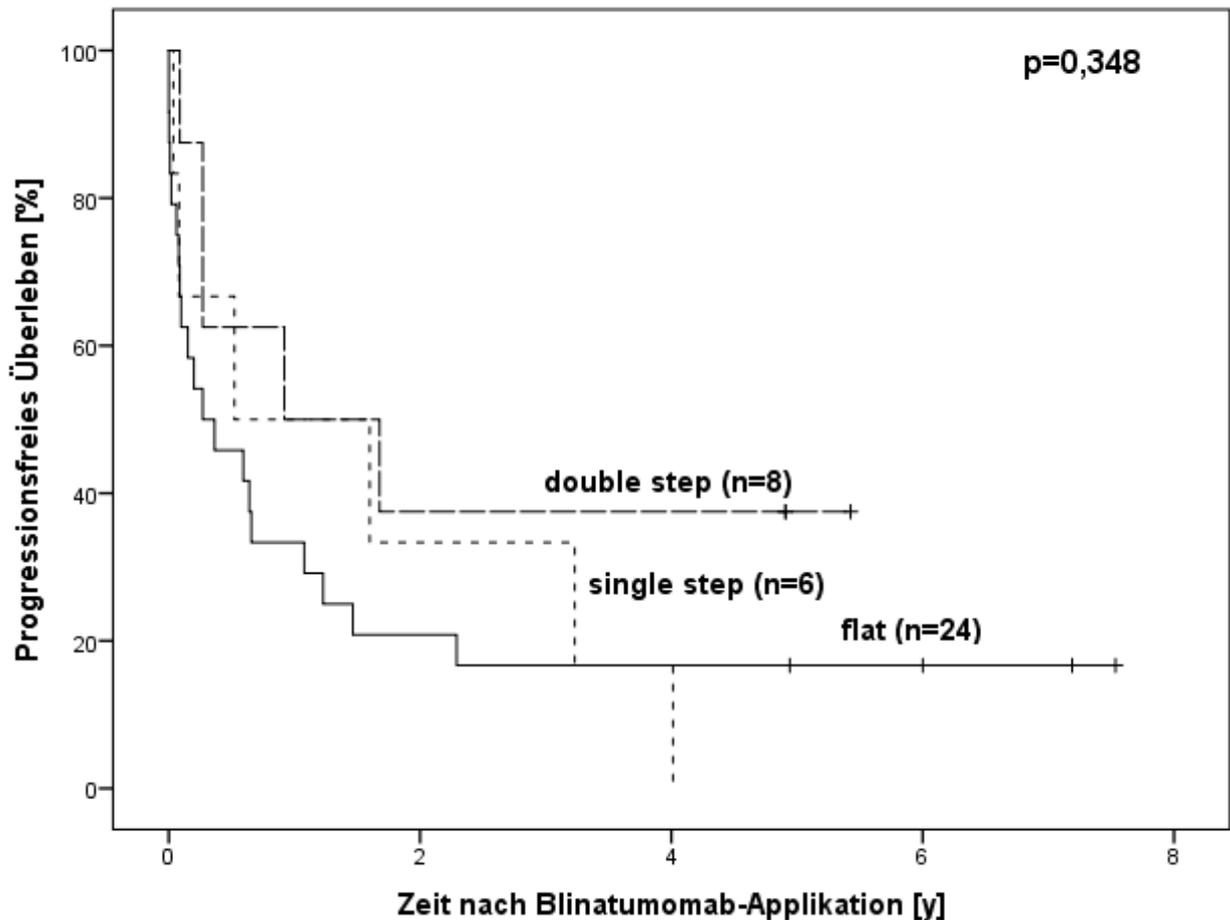


Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] nach Dosierungsschema

Das mediane therapiefreie Überleben für das flat-Schema betrug 7,0 Monate (95% KI: 1,5 Monate-1,0 Jahre), für das single-step-Schema 8,1 Monate (95% KI: 0,0-2,0 Jahre) und für das double-step-Schema 1,6 Jahre (95% KI: 0,0-3,6 Jahre). Der p-Wert war mit 0,472 nicht signifikant, ebenso erbrachte die Cox-Regression kein signifikantes Ergebnis. Die Kaplan-Meier-Kurve unterscheidet sich nicht maßgeblich von der des progressionsfreien Überlebens nach Dosierungsschemata (siehe Abb. 13).

### 3.2.5 Überleben nach B-:T-Zell-Verhältnis vor Therapiestart

Im Folgenden wird der Einfluss des B-:T-Zell-Verhältnisses auf das PFS betrachtet. Zunächst wird dazu eine Kaplan-Meier-Analyse mit log-Rank-Test der

beiden unterschiedlichen Gruppen von B-:T-Zell-Verhältnissen (<1:10/ 1:10) durchgeführt:

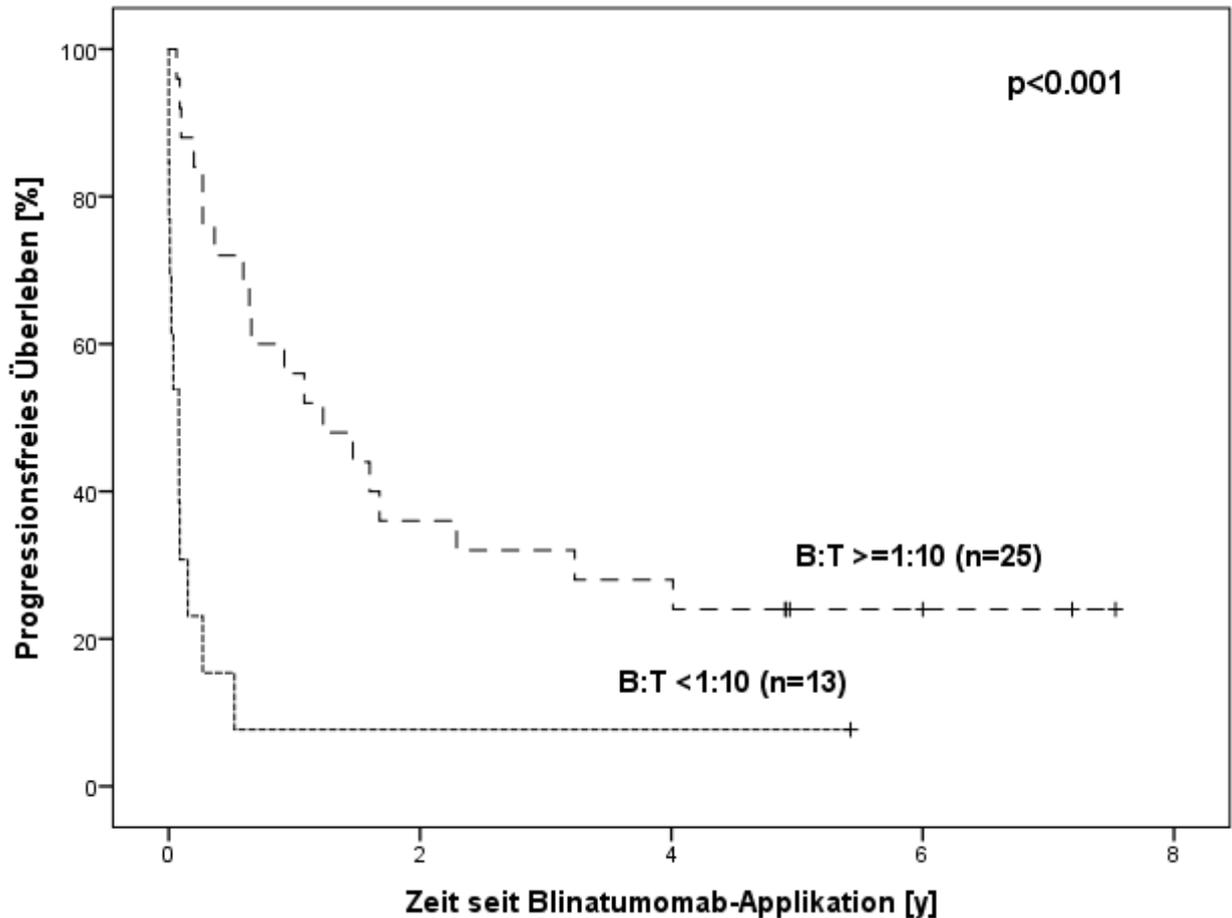


Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] nach B-:T-Zell-Verhältnis

Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen im progressionsfreien Überleben mit einem HR: 3,9 (95% KI: 1,8-8,3;  $p=0,001$ ). Patienten, die bei Therapiestart ein B-:T-Zell-Verhältnis <1:10 aufwiesen hatten ein medianes PFS von 28,4 Tagen (95% KI: 1,8-55,1 Tage) verglichen mit Patienten mit einem anfänglichen B-:T-Zell-Verhältnis von 1:10, die ein medianes PFS von 1,2 Jahren (95% KI 3,6 Monate- 2,1 Jahre) hatten.

Besonders interessant ist nun natürlich, ob dieses Ergebnis tatsächlich vom B-:T-Zell-Verhältnis abhängt, oder ob andere Parameter, wie Therapieabbrüche wegen Neurotoxizität, die effektive Gesamtdosis, die kumulative Gesamtdosis oder die Dauer der Therapie dieses Ergebnis beeinflusst haben. Dazu ist die

Durchführung einer multiplen Cox-Regression nötig. Im rückwärts schrittweisen Modell erwiesen sich neben dem B-:T-Zell-Verhältnis als kategoriale Kovariable (adjustierte HR: 4,6; 95% KI: 1,9-11,6;  $p=0,001$ ) noch die effektive Dosis (HR: 0,1; 95% KI: 0,04-0,3;  $p<0,001$ ) und die Behandlungsdauer (HR: 1,0; 95% KI: 0,9-1,0;  $p<0,001$ ) als signifikant, allerdings mit sehr kleinen HRs. Die kumulative Dosis und die Neurotoxizität während der Behandlung hatten keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

### **3.2.6 Welche Patienten profitieren besonders von einer Blinatumomab-Therapie?**

Eine besonders wichtige Frage ist, welches Patientenkollektiv am besten von der Therapie mit Blinatumomab profitieren kann. Mit der Auswahl geeigneter Patienten kann die Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen erhöht und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen gesenkt werden.

Zunächst ist von Interesse, welche Patientengruppe besonders gut auf Blinatumomab anspricht. Dazu wurde eine logistische Regression rückwärts bedingt mit der abhängigen Variablen Ansprechen und den Kovariaten Geschlecht, Alter, Lymphomtyp, Systemtherapie und autologe SZT vor Blinatumomab-Applikation, Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen, Komedikation mit PPS und Dexamethason, B-:T-Zell-Verhältnis und effektive und kumulative Dosis durchgeführt. Dabei waren interessanterweise nur das B-:T-Zell-Verhältnis (OR: 20,6; 95% KI: 1,9-219,2;  $p=0,012$ ) und der Erhalt der effektiven Dosis (OR: 20,6; 95% KI: 1,9-219,2;  $p=0,012$ ) für das Ansprechen von signifikanter Bedeutung.

Des Weiteren soll untersucht werden, ob es ein Patientenkollektiv gibt, bei dem sich das Langzeitüberleben nach Blinatumomab besonders günstig entwickelt. Dazu wurde eine multiple Cox-Regression rückwärts bedingt mit der abhängigen Variablen progressionsfreies Überleben und den Kovariaten Geschlecht, Alter, Lymphomtyp, Systemtherapie und autologe SZT vor Blinatumomab-Applikation, Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen, Komedikation mit PPS und Dexamethason, B-:T-Zell-Verhältnis und effektive und kumulative Dosis durchgeführt. Hier zeigten sich das Alter (HR: 0,9; 95% KI: 0,9-1,0;  $p=0,013$ ) und

der Lymphomtyp (HR: 1,9; 95% KI: 1,0-3,2; p=0,031) signifikant für das progressionsfreie Überleben. Daneben allerdings auch die Anzahl der Zyklen der Blinatumomab-Therapie (HR: 5,0; 95% KI: 1,7-14,3; p=0,003), die Behandlungsdauer (HR: 0,9; 95% KI: 0,9-1,0; p<0,001), der Erhalt der effektiven Dosis (HR: 0,0; 95% KI: 0,0-0,1; p<0,001), eine Komedikation mit PPS (HR:4,2; 95% KI: 0,9-18,9, p=0,06) und besonders das B-:T-Zell-Verhältnis zu Beginn der Therapie (HR: 6,5; 95% KI: 2,1-20,0; p=0,001).

Zuletzt soll versucht werden, Risikofaktoren für das Entstehen von neurologischen und immunologischen Nebenwirkungen zu finden. Für die neurologischen Nebenwirkungen zeigte nur das weibliche Geschlecht (OR: 2123,3; 95% KI: 1,7-2578391,7; p=0,034) und die Behandlungsdauer (OR:0,9; 95% KI: 0,8-1,0, p=0,028) einen Effekt in der logistischen Regression. Für die immunologischen Nebenwirkungen spielte das B-:T-Zell-Verhältnis (OR: 5,0; 95% KI: 1,2-21,5; p=0,028) als einzige Variable in der logistischen Regression eine Rolle.

### **3.2.7 Langzeitüberleber**

Ein Patientenkollektiv, das besondere Aufmerksamkeit verdient, sind diejenigen Patienten, die nach einer Therapie mit Blinatumomab besonders lange überlebten oder gar keine Progression der Erkrankung aufzeigten. Tabelle 17 fasst diese Patienten zusammen. Insgesamt gab es zum letzten Erfassungszeitpunkt noch 12 Patienten, die am Leben waren, davon befanden sich sechs Patienten in andauernder Remission nach Blinatumomab-Therapie. Von diesen sechs Patienten, waren drei an einem FL, zwei an einem MCL und einer an einem DLBCL erkrankt. Die durchschnittliche Anzahl der systemischen Vortherapien betrug zwei. Alle diese Patienten hatten die wirksame Dosis von 60 µg/m<sup>2</sup>/d erhalten. Jeweils drei hatten initial mit CR, drei mit PR angesprochen (Tabelle 17).

ID	Entität	Vorthherapie	Dosis	Ansprechen	OS [d]	PFS [d]	TFS [d]
47	FL	2	30	SD	3215	73	212
48	FL	1	60	CR	3005	234	246
66	FL	3	60	CR	1920	336	576
67	MCL	2	60	CR	2648	1180	1365
68	FL	3	60	SD	2690	613	643
70	FL	3	60	CR	1456	1466	1650
71*	FL	3	60	PR	3103	3103	3103
72*	FL	1	60	PR	2977	2977	2977
73*	MCL	3	90	CR	2543	2543	2543
74*	FL	1	60	PR	2333	2333	2333
75*	DLBCL	3	60	CR	2144	2144	2144
76*	MCL	1	60	CR	2144	2144	2144

Tabelle 17: Langzeitüberleber und –ansprecher nach der Therapie mit Blinatumomab, Patienten, die sich bis zum letzten Erhebungszeitpunkt in dauerhafter Remission befanden sind mit (\*) gekennzeichnet.

### 3.3 Zweiter Endpunkt: Langzeitnebenwirkungen

Ein besonderes Augenmerk bei der Langzeituntersuchung der Patienten der MT103/104-Studie liegt auf der Evaluation von Nebenwirkungen, die die Patienten nach der Blinatumomab-Therapie belasten könnten. Wie eingangs erwähnt (siehe Kapitel MT103/104-Studie) handelte es sich bei den Nebenwirkungen, die unter Blinatumomab-Applikation auftraten v.a. um immunologisch Vermittelte und Neurologische (Bild einer toxischen Enzephalopathie), daher sollen im Folgenden vor allem, aber nicht nur diese Nebenwirkungen betrachtet werden:

#### 3.3.1 Krankenhausaufenthalte nach Blinatumomab

Wenn man alle Hospitalisierungen der Patienten vom Zeitpunkt der letzten Applikation der Blinatumomab-Therapie bis zum Zeitpunkt einer erneuten Antitumorthherapie und ihren zeitlichen Abstand zum letzten Tag der Blinatumomab-Applikation in Tagen betrachtet, erhält man folgendes Ergebnis:

Identifikations-Nr.	Art der Nebenwirkung	Intervall [d]
42	Portinfekt	30
42	Vorhofflimmern	30
42	Kardiale Dekompensation	34
41	Infektiöse Diarrhö	42
44	Pankreatitis	14
69	NSTEMI	5
69	Aortenklappenstenose	1367
69	Belastungsdyspnoe	1398
69	NYHA II	1581
69	Mittellappenpneumonie	1704

62	FUO	10
74	Pneumonie	66
74	Belastungsdyspnoe	687
70	Infektiöse Diarrhö	1224
76	Portinfekt	345
66	Sepsis	122

**Tabelle 18: Hospitalisierungen und Intervalle zur Therapie mit Blinatumomab**

Es finden sich keine neurologischen Hospitalisierungen in der Langzeitnachverfolgung. Die einzige neurologisch bedingte Hospitalisierung im definierten Zeitraum war durch eine Komprimierung des Rückenmarks des Patienten durch Tumormasse bedingt. Dies verursachte ein sensomotorisches Defizit und musste operativ entlastet werden. Somit ist dieser Krankenhausaufenthalt nicht in einem Zusammenhang mit Blinatumomab zu verstehen und wird daher in dieser Tabelle nicht aufgeführt, da sicher ausgeschlossen werden kann, dass Blinatumomab dieses sensomotorische Defizit verursacht hat.

Auffällig ist die Häufung von kardialen Komplikationen bei zwei Patienten (42, 69). Patient Nr. 69 sprach zunächst sehr gut auf Blinatumomab nach planmäßiger Applikation an. Noch vor dem End-of-Study-Visit erlitt er bei erhöhtem kardiologischem Risikoprofil (arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Aortenklappensklerose) einen NSTEMI und verschlechterte sich im Verlauf respiratorisch und kardiologisch zusehends, bis er am plötzlichen Herztod leider verstarb. Bis zu seinem Tod war sein NHL seit Blinatumomab-Therapie nicht progredient geworden. Patient Nr. 42 erlitt 30 Tage nach Beendigung der Blinatumomab-Therapie einen Portinfekt. Bei Entfernung des Ports trat Vorhofflimmern auf, er musste kardiovertiert werden. Die folgende kardiale Dekompensation hat ihren Ursprung entweder in der Beta-Blocker-Gabe oder der stattgehabten Tachyarrhythmie oder ist als Folge der Infektion zu sehen. Ein Zusammenhang mit Blinatumomab scheint bei beiden Patienten

unwahrscheinlich, ein additiver Effekt der experimentellen Therapie zu den bestehenden Vorerkrankungen kann aber nicht mit letzter Gewissheit ausgeschlossen werden.

Nachdem die Patienten mit kardialen Symptomen nach Therapie mit Blinatumomab besprochen wurden, verdichten sich die Nebenwirkungen im Zeitraum nach Blinatumomabtherapie auf infektiöse und immunologisch-vermittelte Ereignisse. Da diese gemeinsam mit den neurologischen Toxizitäten auch während der Applikation den Großteil der Nebenwirkungen ausmachten, werden im Folgenden der Prozentsatz von immunologischen/ neurologischen Nebenwirkungen während der Therapie und von Hospitalisierungen nach der Therapie gegenübergestellt:

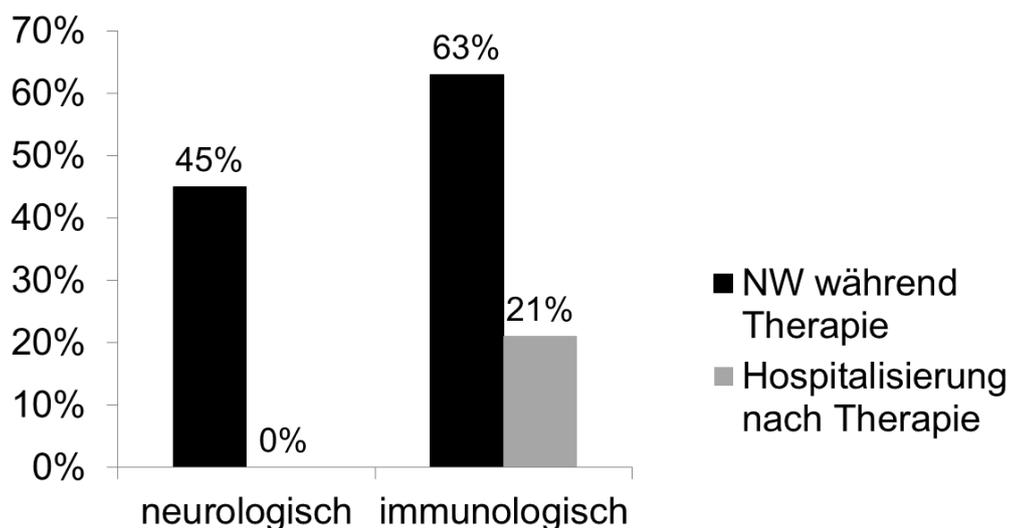


Abbildung 15: neurologische und immunologische Nebenwirkungen während und Hospitalisierungen nach Blinatumomabtherapie [%]

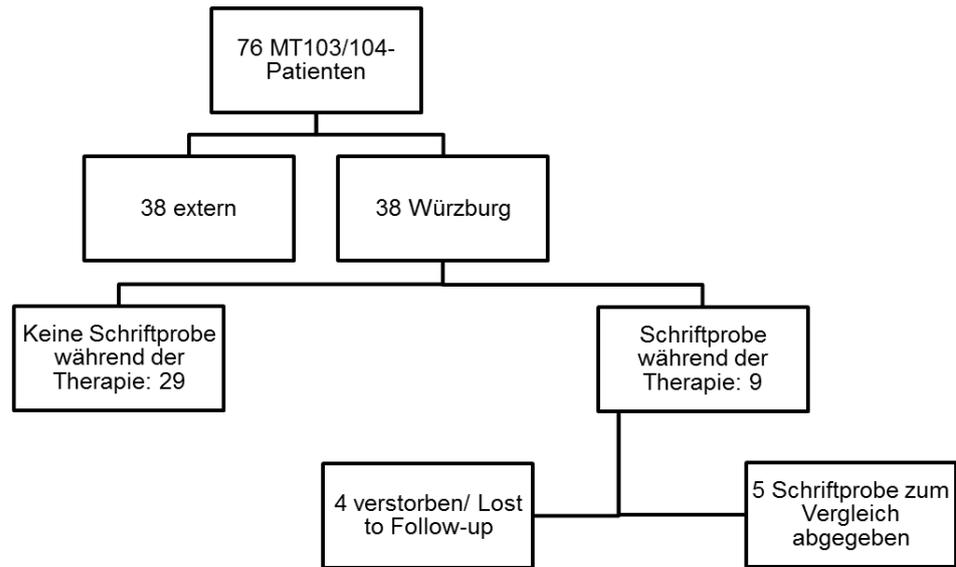
Unter den acht Hospitalisierungen waren zwei Portinfekte, zwei infektiöse Diarrhöen, zwei Pneumonien, eine Sepsis und ein Fieber unklarer Genese (FUO). Insgesamt lässt sich so keine Häufung der Infektanfälligkeit eines bestimmten Organes feststellen.

### **3.3.2 Weitere Langzeitbeobachtungen**

Fünf Patienten transformierten im Krankheitsverlauf von einem indolenten Lymphom in ein DLBCL (13,2%). Zwei Patienten entwickelten einen zweiten Tumor. Patient Nr. 45 erkrankte drei Jahre nach Beendigung der Blinatumomab-Therapie an einem Magen-Ca (pT1b pN3a (13/21) L0 V0 Pn0 R0 G2 UICC Stadium IIB) und verstarb neun Monate nach Erstdiagnose. Bei Patient Nr. 75 wurde zweieinhalb Jahre nach Blinatumomab-Applikation ein Mamma-Ca diagnostiziert. Die Patientin befindet sich sowohl in CR nach Blinatumomab-Therapie, also auch in Remission nach Mamma-Ca. Zwei Patienten benötigen seit der Therapie mit Blinatumomab eine Immunglobulinsubstitution. Patient Nr. 67 erhielt diese acht Monate, Patient Nr. 73 zehn Monate nach dem Ende der MT103/104-Studie. Beide Patienten geben anamnestisch keine gehäufte Infektanfälligkeit und Wohlbefinden an.

### **3.3.3 Schriftproben**

Besonders im Schriftbild der Patienten zeigen sich die neurologische Beeinträchtigung und deren Verlauf während und nach der Therapie mit Blinatumomab eindrucksvoll. Daher sollen hier einige Beispiele abgebildet werden. Nicht jeder Patient gab während des Verlaufs der Blinatumomab-Applikation eine Schriftprobe ab. Daher konnten nur fünf mögliche Schriftproben zum Vergleich ermittelt werden:



**Abbildung 16: Flussdiagramm Patienteneinschluss Schriftprobe**

Ein weiteres Problem bei der Auswertung der Schriftproben ist die Tatsache, dass die Patienten zu einem Großteil ihren Namen oder ihre Adresse schrieben. Bei sechs von den neun Patienten, die während der Therapie eine Schriftprobe abgaben, können die Proben zur Wahrung der Anonymität der Patienten nicht verwendet werden. Drei Proben sind verwertbar: Der Patient mit der Identifikationsnummer 60 erhielt vom 26.04.2010 bis zum 27.04.2010 Blinatumomab in Höhe von  $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ , die Behandlung wurde auf Grund von neurologischen Nebenwirkungen, u.a. einer Apraxie, abgebrochen, das Schriftbild zeigt sich auffällig, normalisiert sich aber nach Absetzen der Therapie wieder:

Datum	Schriftprobe
26.04.2010	<p>Land löse Leute  Die esse gerne Bärland suppe  5% aller Deutschen sind  8% der Afghanen Einsatz</p>
27.04.2010	<p>Das Essen war lecker.  27. 22. 20000</p>
27.04.2010	<p><del>Wahlkampf</del>  Wahlkampf  Wahlkampf</p>
28.04.2010	<p>Zart wie Zuckerwatte  Konzentration  Kalte Hände, kalte Füße</p>

Tabelle 19: Schriftprobe Patient Nr. 60 26.04.2010-28.04.2010

Da der Patient am 19.05.2011 verstarb, konnte keine Vergleichsschriftprobe für die Langzeitnachbeobachtung gewonnen werden. Der Patient Nr. 65 wurde vom 29.11.2010 bis zum 08.06.2011 mit zwei Zyklen Blinatumomab auf Zieldosis 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  behandelt, wobei eine leichte Neurotoxizität in Form von Kopfschmerzen auftrat. Der Patient verstarb am 29.02.2016 und konnte bis dahin keine Vergleichsschriftprobe abgeben:

Datum	Schriftprobe
15.12.2010	Alles geht es gut.
17.12.2010	Ich möchte Lyrica nicht einnehmen.
20.12.2010	Ich wünsche allen ein frohes Weihnachtsfest.
22.12.2010	Alles geht's gut - ich bin so froh.
24.12.2010	Ein frohes Fest und ein gutes Neues Jahr.
27.12.2010	Heute war Kontroll-CT.
29.12.2010	Es ist Halbzeit und - ich darf weiter machen.
31.12.2010	Einem frohen Jahreswechsel.
25.05.2011	Heute ist schönes Wetter.
27.05.2011	Es ist fünf Minuten nach elf.
30.05.2011	Eine Zigarette ist manchmal nur eine Zigarette.
01.06.2011	Am Freitag kommt Dr. Dr. Göbker.
03.06.2011	Gestern war Christi Himmelfahrt.
06.06.2011	Ich bin total frustriert.

Tabelle 20: Schriftprobe Patient Nr. 65: 15.12.2010-31.12.2010 & 25.05.2011-06.06.2011

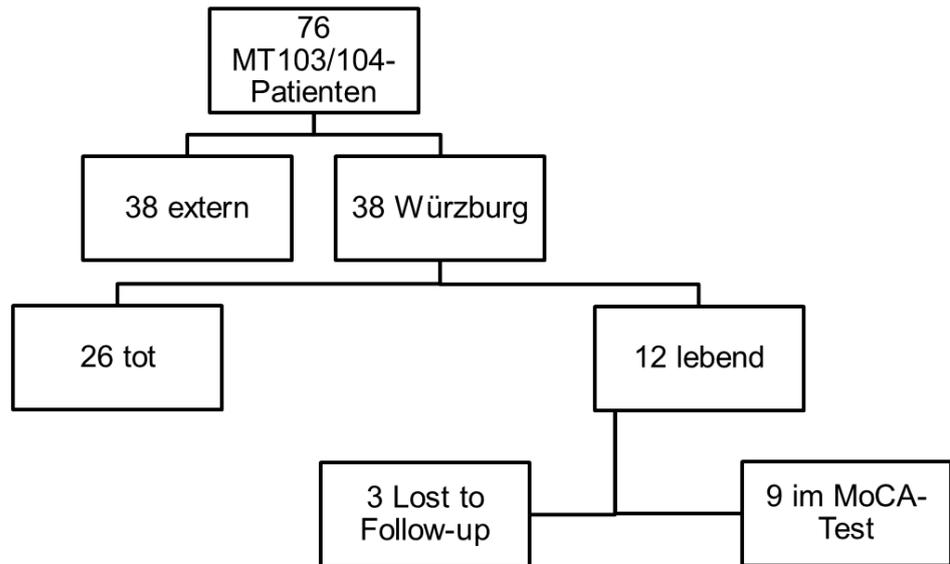
Der letzte Patient (Nr.: 66) wurde vom 17.01.2011 bis zum 15.03.2011 mit 60 µg/m<sup>2</sup>/24h Blinatumomab behandelt, es traten dabei keine neurologischen Nebenwirkungen auf. Eine Vergleichsschriftprobe wurde am 22.05.2015 abgeben:

Datum	Schriftprobe
09.02.2011	HEUTE WARE IST
16.02.2011	HEUTE IST EIN SCHÖNER TAG
18.02.2011	HEUTE IST FREITAG
23.02.2011	HEUTE IST MITWOCHE
02.03.2011	HEUTE KOMMT DER WÄRTUNGSTAG
04.03.2011	HEUTE WIRD EIN SONNENTAG
09.03.2011	HEUTE BEGIBT SICH DAS WEITER
22.05.2015	HEUTE IST FR. UND EIN SCHÖNER TAG

Tabelle 21: Schriftprobe Patient Nr. 66: 09.02.2011-09.03.2011 & 22.05.2015

### 3.3.4 MoCA-Test

Nicht alle Patienten konnten in den MoCA-Test eingeschlossen werden. Die folgende Abbildung veranschaulicht, wie die Gesamtzahl von neun Patienten, die mit dem MoCA-Test auf ihre neurokognitiven Leistungsfähigkeit getestet wurden, zustande kommt:



**Abbildung 17: Flussdiagramm Patienteneinschluss MoCA-Test**

Diese neun Patienten werden im Folgenden noch einmal im Hinblick auf ihre für die kognitive Leistung relevanten Charakteristika und neurologischen Ereignisse während Therapie aufgelistet:

<b>Identifikations-Nr.</b>	<b>66</b>	<b>67</b>	<b>68</b>	<b>70</b>	<b>72</b>	<b>73</b>	<b>74</b>	<b>75</b>	<b>76</b>
<b>Geschlecht [m/f]</b>	m	m	f	m	m	m	m	f	m
<b>Alter zu Beginn [y]</b>	43	42	52	62	70	68	58	64	66
<b>Systemtherapien vor MT103 [n]</b>	3	2	3	3	1	3	1	3	1
<b>Dauer der Therapie [d]</b>	57	58	15	57	35	57	57	56	57
<b>Max. Dosis [<math>\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}</math>]</b>	60	60	60	60	60	90	60	60	60
<b>Neurologie während MT103</b>	x					x	x		x
<b>Ansprechen</b>	x	x		x	x	x	x	x	x
<b>MoCA-Score</b>	28	28	30	26	21	26	30	30	26
<b>Kognitive Einschränkung</b>					x				

**Tabelle 22:** MoCA-Test Patientencharakteristik

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass unter den neun Teilnehmern nur zwei Frauen waren und das durchschnittliche Alter bei Beginn der Blinatumomab-Therapie 58 Jahre (42-70Jahre) betrug. Im Durchschnitt erhielten die Patienten zwei systemische Vortherapien (1-3). Die durchschnittliche Therapiedauer mit Blinatumomab betrug 50 Tage (15-58Tage) und bis auf einen Patienten, der 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  erhielt, wurden alle Patienten mit 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  therapiert, somit erreichten alle neun getesteten Patienten das effektive Dosislevel. Neurologische Nebenwirkungen während der Blinatumomab-Applikation traten bei vier von neun Patienten auf. Bis auf einen Patienten zeigten alle getesteten Patienten eine gute

Leistung im MoCA-Test (durchschnittliche Punktzahl: 27). Interessanterweise hatte der Patient mit 21 Punkten im Long-term Follow-up während der Therapie keinen Anhalt für neurotoxische Nebenwirkungen gezeigt. Er hat nur eine systemische Vortherapie erhalten und zeigt mit 35 Tagen eine eher geringe Behandlungsdauer mit 60 µg/m<sup>2</sup>/d, allerdings hebt er sich durch sein Alter (70 Jahre) etwas von den anderen acht Patienten ab.

Im Folgenden werden die Unteritems des MoCA-Tests pro Patient einzeln aufgeführt, um zu sehen, ob sich eventuelle Teilleistungsschwächen im neurokognitiven Status herauskristallisieren:

Identifikations-Nr.	Max.	66	67	68	70	72	73	74	75	76
<b>Visospatial</b>	5	5	5	5	3	0	5	5	4	5
<b>Benennen</b>	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>Aufmerksamkeit</b>	6	6	6	6	5	5	6	6	6	5
<b>Sprache</b>	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2
<b>Abstraktion</b>	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2
<b>Erinnerung</b>	5	3	3	4	3	3	1	4	5	2
<b>Orientierung</b>	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
<b>Ausbildung</b>	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1
<b>Gesamtpunktzahl</b>	31	28	28	30	26	21	26	30	30	26

Tabelle 23: MoCA-Test Einzelitems

Auffällig ist hierbei, dass der Patient mit der Identifikationsnummer 72, der nur eine Gesamtpunktzahl von 21 erreicht hat, v.a. Schwächen im visospatalen Bereich zeigt, ansonsten aber mit den anderen Patienten vergleichbare Leistungen erbringt. Insgesamt scheint v.a. der Teilbereich Erinnerung den meisten Patienten Probleme bereitet zu haben (durchschnittliche Punktzahl: 3, 1-5), hier finden sich die größten Abweichungen vom maximal zu erreichenden Wert.

## 4 Diskussion

### 4.1 Langzeitüberleben

Dass Patienten durch das Ansprechen auf Blinatumomab deutlich profitieren, zeigt der Vergleich des Gesamtüberlebens aller Patienten mit dem Gesamtüberleben der Patienten, die auf Blinatumomab ansprachen: Das mediane Gesamtüberleben für alle Patienten beträgt 4,2 Jahre (95% KI: 2,5 – 6,0 Jahre), das der Ansprecher 7,8 Jahren (95% KI: 7,8 – 7,8 Jahre). Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten beträgt 6,3 Monate (95% KI: 0,0 – 1,0 Jahre) und das therapiefreie Überleben aller Patienten 8,0 Monate (95% KI: 1,2 Monate – 1,2 Jahre), wohingegen das mediane progressionsfreie Überleben bei den Ansprechern 3,2 Jahre (95% KI: 0,0 Jahre – 6,7 Jahre) und das mediane therapiefreie Überleben 3,7 Jahre (95% KI: 8,1 Monate – 6,8 Jahre) betrug. Hier zeigt sich der deutliche Vorteil des Ansprechens und der wirksamen Therapie mit Blinatumomab eindrücklich.

Die hier vorliegende Untersuchung des Langzeitüberlebens kann die von Goebeler et al. [126] vorgeschlagene effektive Dosis von 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  zur Behandlung von rezidivierten und refraktären NHLs bestätigen. 64% der auf Zieldosis behandelten Patienten sprachen an, wohingegen nur ein Patient, der nicht auf Zieldosis behandelt wurde, Ansprechen zeigte. Alle der sich noch im progressionsfreien Überleben befindenden sechs Patienten wurden mit 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  behandelt. Betrachtet man die ursprünglichen Dosisstufen einzeln, so fällt der Anstieg des progressionsfreien Überlebens mit ansteigender Dosierung ins Auge: Auf der Dosisstufe 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  betrug das mediane progressionsfreie Überleben 3,6 Tage (95% KI: 3,6-3,6), auf der nächsthöheren Stufe bei 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  2,6 Monate (95% KI: 18 Tage-1,3 Monate) und bei 30  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  1,8 Monate (95% KI: 1,8-1,8 Monate). Bei 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  jedoch stieg das mediane progressionsfreie Überleben auf 2,9 Jahre (95% KI: 7,2 Monate-2,3 Jahre). Allerdings fiel das progressionsfreie Überleben bei 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  wieder auf 2,0 Jahre (95% KI 0,0-2,7 Jahre) ab, vermutlich durch das vermehrte Abbrechen der Therapie, bedingt durch die von der erhöhten Dosierung hervorgerufenen Nebenwirkungen. Die in der weiteren Analyse zusammengefassten

Therapiestufen (nicht effektive Therapie: 1,5 µg/m<sup>2</sup>/24h, 5 µg/m<sup>2</sup>/24h, 15 µg/m<sup>2</sup>/24h und 30 µg/m<sup>2</sup>/24h gegenüber effektiver Therapie: 60 µg/m<sup>2</sup>/24h und 90 µg/m<sup>2</sup>/24h) zeigten ein signifikant (p=0,032) unterschiedliches Gesamtüberleben der beiden Patientengruppen.

Die Patienten wurden dabei der Dosisstufe zugeordnet, die sie tatsächlich maximal erhalten hatten, die Auswertung erfolgte also nach dem *as-treated* Prinzip. Natürlich hat diese Art der Auswertung gegenüber der *Intention to treat* (ITT) Analyse den Nachteil, dass Patienten, die auf Grund von Nebenwirkungen, fortgeschrittener Krankheit, schlechterem Allgemeinzustand oder anderen Gründen (die vielleicht nicht einmal offensichtlich und bekannt sein müssen) nicht auf eine höhere Dosisstufe eskalieren können, der niedrigeren Dosisstufe zugerechnet werden. Somit wird in die Berechnung des medianen Überlebens bei Erhalt der effektiven Dosis ein durch die Dosis selbst optimiertes Patientenkollektiv herangezogen. Daher könnte das Überleben bei effektiver Dosis tendenziell mit dem *as-treated* Protokoll überschätzt werden. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass sich die Dosisstufe durch den Wechsel vom ITT Protokoll zum *as-treated* Protokoll nur bei wenigen Patienten geändert hat, und auch im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit nach der tatsächlichen effektiven Dosis, ist die gewählte Auswertung allerdings vertretbar.

Besonders interessant ist zudem die Anzahl der Langzeitansprecher- und überlebenden nach einer Therapie mit Blinatumomab. So konnten 12 Patienten verzeichnet werden, die nach der Therapie mit Blinatumomab bis zum letzten Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren. Sechs davon befanden sich in Remission, davon drei FL, zwei MCL und sogar ein DLBCL Patient. Alle diese sechs Patienten wurden mit einer Dosis von 60 µg/m<sup>2</sup>/24h behandelt, was die Applikation der wirksamen Dosismenge nicht nur für das erfolgreiche Ansprechen, sondern auch für eine langanhaltende Remission unterstreicht. Diese Zahlen verdeutlichen, dass Blinatumomab in der Behandlung von NHL das Potential zu einem kurativen Therapiekonzept aufweist, auch bei refraktären und aggressiven Lymphomen.

Konnte eine Krankheitsentität besonders von der Therapie mit Blinatumomab profitieren? Am besten sprachen Patienten an, die an einem FL oder MCL litten

(75% auf Zioldosis). Die ist nicht verwunderlich, da es sich bei beiden Typen um indolente Lymphome handelt. Hervorzuheben ist das hohe Ansprechen des aggressiven DLBCLs auch in früh rezidierten Fällen auf Zioldosis mit 33% mit einem medianen Gesamtüberleben von ganzen 8,1 Monaten (95% KI: 0,0-1,4 Jahre). Ein Patient mit DLBCL konnte von der MT103/104 Studie besonders profitieren und zeigte mit 4,9 Jahren Gesamtüberleben ein deutlich längeres Gesamtüberleben als andere Patienten seiner Entität. Weshalb gerade dieser Patient auf die Therapie so gut ansprach, und ob es Faktoren gibt, die a priori eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens treffen können, bleibt offen.

Zur Vermeidung von eventuellen Nebenwirkungen, die häufig eine Therapielimitation darstellen, wurde versucht, Blinatumomab schrittweise (flat, single step, double step) einzudosieren. Dabei hatte die Wahl der Dosissteigerung in der Langzeitbeobachtung keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben, wohl aber während der Therapie auf das Auftreten von Nebenwirkungen. Goebeler et al. befanden hier auf Grund der weniger auftretenden neurologischen Nebenwirkungen in der MT103/104-Studie v.a. den single step mit  $60\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  zusammen mit PPS, als auch den double step-Ansatz mit zusätzlicher Dexamethason-Prophylaxe am erfolgversprechendsten [126]. In einer weiteren Studie, bei der Blinatumomab ausschließlich bei rezidierten und refraktären DLBCL angewendet wurde, kamen sowohl ein dreischrittiges Schema ( $9\mu\text{g}/24\text{h}$ ,  $28\mu\text{g}/24\text{h}$ ,  $112\mu\text{g}/24\text{h}$ ) mit Dexamethason-Prophylaxe, als auch eine flat-Kohorte, die auf einer Dosis von  $112\mu\text{g}/24\text{h}$  behandelt wurde, zum Einsatz. Nachdem in letzterer zwei Patienten wegen Blinatumomab-assoziiertes neurologischer Nebenwirkungen zum Abbrechen gezwungen waren, wurde diese Kohorte gestoppt [123]. Da die Langzeitauswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dosierungsschemata im Gesamt-, progressions- oder therapiefreien Überleben zeigen konnte, die Art der Eindosierung aber für das Auftreten von Nebenwirkungen und damit verbundenen Therapieabbrüchen sehr wohl relevant ist, scheint das stufenweise Eindosieren hier überlegen, auch wenn noch weitere Untersuchungen dazu durchgeführt werden sollten.

Wichtig für das weitere Verstehen aber auch die Anwendung von Blinatumomab, ist das Erarbeiten von prognostischen Faktoren für die Wirksamkeit dieser Therapie. Bei der ALL konnten schon einige Prädiktoren für die Wirksamkeit der Therapie gefunden werden, u.a. verringert ein hoher prozentualer Anteil regulativer T-Zellen, ein hoher LDH-Serumspiegel oder eine hohe Anzahl von Blasten im Knochenmark das Ansprechen [115, 151]. Dies war allerdings nicht die Hauptfragestellung dieser Arbeit, auf Grund des Studienaufbaus und der geringen Fallzahl können hier daher allenfalls Anregungen für weitere Untersuchungen gegeben werden. Vergleicht man Patienten, deren B-:T-Zell-Verhältnis bei Therapiestart  $<1:10$  betrug, mit Patienten, deren B-:T-Zell-Verhältnis  $1:10$  war, so zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben (B-:T-Zell-Verhältnis  $<1:10$ : PFS 28,4 Tage, 95% KI: 1,8-55,1 Tage; B-:T-Zell-Verhältnis von  $1:10$ : PFS 1,2 Jahre, 95% KI 3,6 Monate- 2,1 Jahre) mit einer HR von 3,9 (95% KI: 1,8-8,3;  $p=0,001$ ). Patienten mit einer größeren Anzahl von B-Zellen im Verhältnis zu T-Zellen profitieren so besser von Blinatumomab, was durch den Wirkmechanismus der durch Blinatumomab aktivierten T-Zellen erklärt werden kann: Eine aktivierte T-Zelle kann nach der Lyse einer malignen B-Zelle wieder freigesetzt werden und weitere B-Zellen lysieren. Für das Ansprechen auf Blinatumomab waren in dieser Untersuchung neben dem B-:T-Zell-Verhältnis nur der Erhalt der effektiven Dosis relevant. Geschlecht, Alter, Lymphomtyp, Systemtherapie und autologe SZT vor Blinatumomab-Applikation, Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen, Komedikation mit PPS und Dexamethason, B-:T-Zell-Verhältnis und die kumulative Dosis waren nicht von signifikanter Bedeutung. Weitere Parameter, die das progressionsfreie Langzeitüberleben nach Blinatumomab positiv beeinflussten, waren das Alter, der Lymphomtyp, die Anzahl der MT103-Zyklen, die Behandlungsdauer, der Erhalt der effektiven Dosis, eine eingesetzte PPS-Komedikation und Dexamethason und das schon erwähnte B-:T-Zell-Verhältnis. Das Geschlecht, Systemtherapie und autologe SZT vor Blinatumomab-Applikation und die kumulative Dosis waren nicht signifikant wichtig für das progressionsfreie Überleben. Je jünger die Patienten und je indolenter das Lymphom, desto länger ist natürlich auch das PFS. Wichtig ist hier, dass im

Vergleich zum Ansprechen auch die Dauer der Behandlung mit Blinatumomab zusätzlich zur effektiven Dosis eine Rolle spielt. Interessant ist auch der mögliche Effekt, den PPS oder Dexamethason auf das progressionsfreie Überleben haben könnten, allerdings müssten hier auf Grund der niedrigen Patientenzahlen auf jeden Fall weitere Studien durchgeführt werden, um diesen ersten Verdacht weiter zu stärken.

## **4.2 Langzeitnebenwirkungen**

Besonders wichtig ist die Diskussion der verschiedenen Langzeitnebenwirkungen nach Blinatumomab-Therapie. Die einzige neurologisch bedingte Hospitalisierung im definierten Zeitraum war durch die Komprimierung des Rückenmarks des Patienten durch seine Tumormasse bedingt. Dies verursachte ein sensomotorisches Defizit und musste operativ entlastet werden. Somit ist dieser Krankenhausaufenthalt nicht in einem Zusammenhang mit Blinatumomab zu verstehen, es zeigt sich kein Anhalt für anhaltende neurologische Einschränkungen nach Blinatumomab-Therapie.

Allerdings wurden acht Patienten auf Grund von Infektionen nach Blinatumomab-Therapie hospitalisiert. Die Begründung dafür kann sicherlich in der passageren Lympho-, Leuko- und Neutropenie gefunden werden, die von Blinatumomab, aber auch längerfristig durch die Grunderkrankung induziert wird. Wichtig für den behandelnden Arzt in Zukunft ist, die erhöhte Infektanfälligkeit der Patienten gerade in der ersten Zeit nach Therapie im Auge zu behalten, da die infektionsbedingten Hospitalisierungen v.a. in der ersten Zeit nach Blinatumomab auftraten (mittleres Intervall zwischen Therapiestopp und Krankenhauseinweisung: 443 Tage, Minimum: 10 Tage, Maximum: 1704 Tage). Die Patienten sollten wie auch nach einer konventionellen Chemotherapie engmaschig überwacht werden, falls Probleme mit der Immunabwehr auftreten sollten.

Das Risiko für einen Zweittumor ist bei NHL-Patienten um das 1.43-fache erhöht [152]: Besonders Leukämien, Myelome, Knochen- und Weichteiltumoren kommen vermehrt vor. In der multivariaten Analyse stellten sich v.a. ein Alter über 60, männliches Geschlecht, Lungen- und Leberkomorbiditäten und

vorangegangene Radiotherapie als Prädiktoren heraus. Einer der Patienten der MT103/104-Studie erkrankte mit 68 Jahren an einem Mamma-Ca nach Blinatumomab-Therapie: Bei Brustkrebs liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 62 Jahren, das Risiko einer Frau an einem Mamma-Ca zu erkranken liegt bei 12% [153]. Ein weiterer Patient erkrankte an einem Magen-Ca. Das Magen-Ca ist mit rund 952.000 Neuerkrankungen pro Jahr (im Jahr 2014) die fünfthäufigste Tumorerkrankung [154]. Vor dem Hintergrund dieser Tatsachen erscheint die Entwicklung von diesen Tumorentitäten bei zwei Patienten nach Blinatumomab-Therapie wahrscheinlicher Folge der Häufung der Zunahme von Tumorerkrankungen mit steigendem Lebensalter zu sein als der experimentellen Tumorthherapie, obwohl dies natürlich nicht mit letzter Sicherheit zu bestätigen ist.

Transformationen von einem indolenten FL in ein aggressives DLBCL kommen mit einer Häufigkeit von 2-3% pro Jahr vor [155-157]. Damit ist die Transformationsrate der mit Blinatumomab behandelten Subpopulation mit 1,0 % pro Jahr (n=5, 13,2% von 2004-2016) sogar niedriger als die zu erwartende Rate an Transformationen (n=5, bei 2-3%: 26-39% von 2004-2016).

Problematisch stellt sich die Erhebung der neurologischen Nebenwirkungen dar. Von den meisten Patienten existiert keine fachneurologische Voruntersuchung. Wenn diese vorhanden ist, zielt sie auf Sensomotorik, Hirnnervenfunktion und Koordination ab und eher weniger auf neurokognitive und neuropsychologische Testung. Somit kann der Status der Patienten vor der Therapie mit Blinatumomab allenfalls retrospektiv bei den Patienten erfragt werden und unterliegt somit dem *recall bias* [158]. Eine objektivierbare neurologische Testung, die einen longitudinalen Vergleich des Verlaufs der Patienten ermöglicht, liegt nicht vor. Daher kann der MoCA-Test in diesem Rahmen nur die Aussage treffen, ob eine kognitive Einschränkung vorliegt, nicht aber, ob sich die Patienten während, kurz nach der Blinatumomab-Therapie oder im weiteren Verlauf verschlechtert haben. In Zukunft wäre es wünschenswert den MoCA-Test oder einen vergleichbaren Test (MiniMental Status Examination) vor, während und nach der Therapie durchzuführen, um so einen objektivierbaren Status des Patienten vor der Therapie zu gewinnen, aber auch um eventuelle, auch geringfügige Verschlechterungen des Patienten unter Therapie frühzeitig

erkennen zu können. Des Weiteren existiert keine Vergleichsgruppe für das untersuchte Patientenkollektiv. Die Patienten, die im Zuge der MT103/104-Studie Blinatumomab erhalten haben, hatten ein durchschnittliches Alter von 60 Jahren (Min.:40, Max.: 80 Jahre) und erhielten drei systemische Vortherapien (Min.:1, Max.:6) im Durchschnitt. Zusätzlich könnten die Patienten auch durch ihr Tumorleiden an sich kognitiv eingeschränkt sein: NHL-Patienten zeigen eine erhöhte Rate an Fatigue, Depression und Angsterkrankungen, aber auch Rückgang der kognitiven Fähigkeiten [159-166]. Daher ist anzunehmen, dass es sich bei dem MT103/104-Studienkollektiv um eine durch Alter, Vortherapien und das Lymphomleiden an sich vorbelastete Patientengruppe handelt, diese Tatsache darf bei der Beurteilung der Ergebnisse des MoCA-Testes nicht außer Acht gelassen werden. Die Patienten mit der Normalbevölkerung zu vergleichen, für die der MoCA-Test genormt ist, ist allenfalls eine Annäherung. Eine nach Alter, Vortherapien und neurokognitiven Vorstatus gematchte Vergleichsgruppe im Nachhinein einzuführen war organisatorisch nicht möglich. Dennoch konnte der MoCA-Test im gegebenen Setting gravierende neuropsychologische Langzeitnebenwirkungen ausschließen. Alle der neun getesteten Patienten hatten das effektive Dosislevel von  $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  erreicht, bei vier von neun Patienten waren neurologische Nebenwirkungen während der Behandlung aufgetreten, das Kollektiv stellt somit unter den gegebenen Bedingungen eine Patientengruppe dar, die das mit Blinatumomab behandelte Patientengut ausreichend repräsentiert. Zwar gab es einen Patienten, der im MoCA-Test nur 21 von möglichen 30 und durchschnittlichen 27 Punkten erreichte, dieser Patient, hob sich allerdings von der restlichen Gruppe durch ein höheres Alter (70 Jahre) bei Beginn der Blinatumomab-Therapie ab (durchschnittliches Alter: 58 Jahre). Dieser Patient hatte während der im Vergleich zur Gruppe kürzeren Behandlung mit Blinatumomab keinerlei Anhalt für Neurotoxizität während der Therapie gezeigt. Im MoCA-Test wirkte er zunächst unkonzentriert, die ausschlaggebende Anzahl an Punkten verlor er im visospazialen Bereich, der auch am Anfang des Testes steht. Die ihn begleitende Ehefrau berichtete unaufgefordert über Alltagsprobleme und Merkfähigkeitsstörungen, allerdings eher im Sinne einer beginnenden Demenz. Das Ehepaar musste nach der Verabschiedung noch

einmal wiederkommen, da der Patient seine Tasche vergessen hatte. All diese Gründe sprechen eher für eine dementielle Symptomatik, die nicht im Zusammenhang mit der Blinatumomab-Medikation steht.

Ähnliche Probleme bei der Auswertung werfen die Schriftproben der Patienten auf. Nur neun Patienten hatten während der Therapie eine Schriftprobe abgegeben. Bei einigen dokumentieren diese Proben auch sehr eindrucksvoll die während der Therapie mit Blinatumomab auftretende neurologische Problematik (als Beispiel sei hier die abgebildete Schriftprobe des Patienten Nr. 60 genannt). Bei den meisten Patienten bleibt das Schriftbild ebenmäßig (vergleiche Schriftprobe des Patienten Nr. 65), auch wenn eine leichte Neurotoxizität während der Therapie aufgetreten ist. Im Verlauf konnten von fünf Patienten Schriftproben gewonnen werden, die auch einen Langzeit-Vergleich erlaubten (siehe Schriftprobe des Patienten Nr. 66). Das größte Problem stellt hier dar, dass die Patienten meist ihren Namen und ihre Adresse schrieben, so dass zur Wahrung ihrer Anonymität die Proben hier nicht abgebildet werden können. Des Weiteren variierten die Patienten häufig im Inhalt der Schriftproben, so dass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Soll in Zukunft auf die Schriftprobe als Möglichkeit der Dokumentation einer gravierenden Neurotoxizität zurückgegriffen werden, sollte man sich auf einen einheitlichen Satz einigen, um eine bessere Vergleichbarkeit des Schriftbildes zu gewährleisten. Trotz der Schwierigkeit in der Auswertung kann aber mit Sicherheit eine längerfristige Änderung des Schriftbildes bei den fünf Patienten, die eine Probe nach Beendigung der Therapie abgegeben haben, ausgeschlossen werden.

Die Neurotoxizität war bisher immer transient und vollständig reversibel, wie auch diese Arbeit zeigt. Aber wie genau kommt es zu den neurologischen Nebenwirkungen, die am ehesten dem klinischen Bild einer toxischen Enzephalopathie entsprechen? Die Blinatumomab-assoziierten neurologischen Nebenwirkungen sind nicht vollständig verstanden, vermutet wird aber, dass es unter der Voraussetzung einer Anhaftung der aktivierten T-Zellen an das Endothel zu einem Überwinden der Blut-Hirn-Schranke durch die T-Zellen kommt. Dort induzieren die T-Zellen dann eine Entzündungsreaktion im ZNS [163]. Um besser mit den neurologischen Ereignissen und dem Zytokin-Release-

Syndrom umgehen zu können, empfiehlt sich eine Prämedikation mit Dexamethason 20 mg i.v. eine Stunde vor Beginn der Therapie oder der Dosissteigerung [164]. Kortikosteroide wirken antiinflammatorisch und blockieren die Synthese und Freisetzung von Zytokinen, zusätzlich können sie einen protektiven Effekt auf die Blut-Hirn-Schranke haben und deren Permeabilität reduzieren. In vitro wurde durch Kortisol die Blinatumomab induzierte Zytokin-Sekretion durch periphere T-Zellen gesenkt, ohne allerdings die Tumorlyse zu beeinflussen [95]. Bei Patienten, bei denen die neurologischen Nebenwirkungen nach Absetzen sofort abklingen, kann ein erneuter Therapieversuch mit Blinatumomab auf einer niedrigeren Dosisstufe gestartet werden. Patienten allerdings, die eine neurologische Nebenwirkung des Grades 4 erfahren haben, sollten kein Blinatumomab mehr erhalten. Eine weitere Möglichkeit, neurologischen und immunologischen Nebenwirkungen vorzubeugen, ist der Einsatz von PPS, das die Blinatumomab assoziierte Adhäsion der T-Zellen am Endothel bei Dosissteigerung senkt und somit zu einer erniedrigten Zytokin-Release-Reaktion im ZNS führt [106]. Dabei handelt es sich aber um einen reinen experimentellen Therapieansatz, durch den im Zuge der MT103/104 Studie drei Patienten behandelt wurden, der allerdings weiterer klinischer Erprobung bedarf. Von Vorteil für die Therapie mit Blinatumomab in Zukunft wird es auch sein, prädiktive Faktoren für das Auftreten von neurologischen Ereignissen in Erfahrung zu bringen. Ebenso sollten die Gründe, die zu einem Anhaften der T-Zellen am Endothel und einer lokalen Freisetzung von Zytokinen führen, näher untersucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht Risikofaktoren für das Entstehen von neurologischen und immunologischen Nebenwirkungen zu finden. Einzig das weibliche Geschlecht und die Behandlungsdauer zeigten einen Effekt auf die neurologischen Nebenwirkungen unter Therapie mit Blinatumomab, wohingegen das B-:T-Zell-Verhältnis als einzige Variable für die immunologischen Nebenwirkungen eine Rolle spielte. Allerdings sind die Patientenzahlen für eine prognostische Aussage dieser Art viel zu klein und es bedarf weiterer Studien, um diese Thesen zu stützen.

### 4.3 Blinatumomab im Vergleich zu anderen neuen Therapieansätzen

Blinatumomab ist nicht die einzige Therapie auf dem Vormarsch gegen das NHL. Im Folgenden sollen nun weitere Therapieansätze aufgezeigt und mit Blinatumomab verglichen werden. Zunächst wollen wir die Stammzelltherapie näher betrachten. Betrachtet man das DLBCL, zeigt sich, dass die autologe SZT mit vorangehender Hochdosis-Chemotherapie beim rezidierten NHL gegenüber Chemotherapie das OFS und PFS verlängert [167]. Deshalb ist die auto-SZT auch die Therapie der Wahl für Patienten mit chemosensitivem DLBCL, allerdings werden trotz dieser Behandlung einige Patienten wieder progredient. Besonders für dieses Kollektiv werden neue Alternativen gesucht. Die allogene SZT biete die Chance auf Heilung für refraktäre und rezidierte DLBCL, wird allerdings in der Praxis wenig und erst spät im Krankheitsverlauf verwendet, da sie viele Risiken birgt [168]. Das indolente NHL wiederum spricht nicht nur sehr gut auf eine allogene SZT an, sondern hat zusätzlich von allen Lymphomtypen das geringste Risiko nach einer allogenen SZT zu rezidivieren [169]. Somit ist nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung die SZT eine gute Behandlungsmöglichkeit für das NHL, auch wenn der Wert der Stammzelltherapie für den Einzelnen in der Zeit der Immuntherapie schwer zu erfassen ist.

Eine weitere neue Alternative stellen B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren wie beispielsweise der Phosphatydil-Inositol-3-Kinase-(PI3K)-Hemmer Idelalisib dar. Dieser spielt eine Schlüsselrolle im B-Zell-Rezeptor-Signalweg, ist in vielen B-Zell-Tumoren überexprimiert und steuert Proliferation und Überleben des Lymphgewebes [170]. In einer Phase-I-Studie wurde Idelalisib bei 64 Patienten mit bereits vorbehandeltem NHL getestet, die ORR betrug 47%, davon betrug die CR-Rate 1,6%. Das mediane PFS machte 7,6 Monate aus [171]. Gemeinsam mit Rituximab oder Bendamustin wurde Idelalisib kombiniert bei 79 Patienten mit indolentem NHL in einer Phase-I-Studie angewendet. Dabei konnte eine ORR von 81% mit einer CR-Rate von 33% erreicht werden [172]. Idelalisib wurde 2014 in einer Phase-I-Studie bei 40 Patienten mit rezidierten oder refraktären MCL angewandt, dabei wurde eine ORR von 40% mit einem CR-Anteil von 5% erzielt

[173]. Als häufigste Nebenwirkungen wurden schwere Hepatotoxizität, Diarrhö, Colitis, Pneumonitis und intestinale Perforation gelistet [174]. Die ORR steht bei der Monotherapie etwas hinter der von Blinatumomab (ORR 69%, CR-Rate 37% [126]) zurück. Das Nebenwirkungsspektrum unterscheidet sich durch die Abwesenheit von neurologischen Zwischenfällen. Idelalisib wurde 2014 in den USA und Europa in rezidivierten und refraktären FL als Monotherapie oder bei CLL Patienten als Kombinationstherapie mit Rituximab zugelassen [175].

Eine andere Möglichkeit in den B-Zell-Rezeptor-Signalweg einzugreifen, ist der Bruton-Kinase-Hemmer Ibrutinib. In einer ersten Phase-I-Studie an Patienten mit FL sprachen 38% der Behandelten an [176]. In einer multizentrischen Phase-II-Studie bei rezidiviertem DLBCL konnte gezeigt werden, dass das ABC DLBCL (RR: 40%) besser auf Ibrutinib ansprach als das GCB DLBCL (RR: 5,3%) [177]. Beim MCL konnten ORR von 32% bzw. CR-Raten von 19% mit Ibrutinib in einem retrospektiven Review erreicht werden [178]. Verglichen mit den B-Zell-Rezeptor-Modulatoren schneidet Blinatumomab (RR: FL: 80%, MCL: 71%, DLBCL: 55%) das Ansprechen der Patienten betreffend besser ab.

Alternativ können auch sog. Checkpoint-Inhibitoren zum Einsatz kommen: Der Programmed Death (PD)-Rezeptor und sein Ligand PDL1 sind als negative Kostimulatoren wichtig für die Suppression der T-Zell-Aktivierung [179]. Der PDL1 ist Teil der Immunglobulin-Superfamilie, u.a. exprimiert in B-/T-Lymphozyten, Monozyten und dendritischen Zellen [180] und zudem signifikant erhöht in CD4- und CD8-positiven T-Zellen bei chronischer Antigen-Exposition, wie sie z.B. bei Tumoren oder Infektionen vorkommt [181]. Nach der Bindung des PDL1 kommt es zu einer Hemmung der Phosphorylierung von mehreren nachgeschalteten Signalmolekülen [182]. In einer ersten Phase-I-Studie [183] konnte ein klinischer Benefit von 33% erreicht werden. Eine Phase-II-Studie mit dem anti-PD1-Antikörper Pidilizumab bei 66 Patienten mit DLBCL nach autologer SZT wurde durchgeführt [184]. Dabei gab es nur milde Toxizität. Bei den 35 Patienten, die nach der autologen SZT immer noch eine messbare Lymphomaktivität aufwiesen, betrug die ORR nach Pidilizumab 51% und ist damit der von Blinatumomab annähernd vergleichbar (ORR: DLBCL 55%). Eine weitere Phase-II-Studie beschäftigte sich mit der Wirkung von Pidilizumab in

Kombination mit Rituximab bei 32 rezidierten FL-Patienten [185]. Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen traten dabei nicht auf, die häufigste Nebenwirkung stellten Anämie, Fatigue und respiratorische Infektionen dar. Die ORR konnte mit 66% (CR-Rate 52%) betitelt werden und liegt damit etwas unter der von Blinatumomab als Monotherapie (ORR: 80% beim FL).

Auch die CTLA4-Inhibitoren zählen zu den Checkpoint-Inhibitoren. CTLA4 ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivierung, der die gegen die Tumorzellen gerichtete Antwort des Immunsystems dämpft. Die Blockade von CTLA4 führt zu einer Steigerung der T-Zell-vermittelten Antwort auf den Tumor [179]. In einer Phase-I-Studie wurde 18 Patienten mit refraktären und rezidierten B-Zell-Lymphom der CTLA4-Inhibitor Ipilimumab verabreicht [186]. Häufige Nebenwirkungen stellten dabei Diarrhö, Kopfschmerz, Bauchschmerz, Fatigue, Neutro- und Thrombopenie dar. Allerdings zeigten nur zwei Patienten eine klinische Antwort (DLBCL, FL). Das Hauptaugenmerk der Anwendung von Ipilimumab richtet sich nach wie vor auf das metastasierte Melanom.

Als letztes sollen hier noch die CAR-T-Zellen vorgestellt werden. Diese agieren ebenso wie Blinatumomab MHC-unabhängig. Durch Vektoren (z.B. viral) können T-Zell-Antigen-Rezeptoren für spezifische maligne Erkrankungen (Lymphom: z.B.: CD19-Antigen) reprogrammiert werden [187]. Bei der ALL konnte bei zwei mit CAR-T-Zellen behandelten Kindern eine CR erzielt werden [188]. Ein Patient mit refraktärem CLL erhielt 2011 eine CAR-T-Zell-Therapie und erfuhr neben einer CR auch ein verstärktes Zytokin-Release-Syndrom [189]. 2015 wurden 14 Patienten mit rezidiertem und refraktärem CLL mit CD19-CAR-T-Zellen behandelt, wobei die ORR 57% betrug. Die modifizierten T-Zellen konnten bei zwei Patienten mit CR vier Jahre nach Infusion noch als funktional nachgewiesen werden. Bei allen Patienten trat ein Zytokin-Release-Syndrom auf [190]. Drei Patienten mit rezidiertem MCL wurden mit CD20-spezifischen-CAR-T-Zellen nach Cyclophosphamid-Lymphodepletion behandelt [191]. Zwei Patienten mit CR blieben 12 bzw. 24 Monate progressionsfrei, der dritte Patient (PR) wurde 12 Monate nach der Infusion wieder progredient. Ein weiterer Patient mit fortgeschrittenem FL erhielt zunächst Chemotherapie als Vorbereitung, gefolgt von CD19-CAR-T-Zellen [192]. Die B-Zell-Vorläufer wurden nach der Infusion

selektiv aus dem Knochenmark des Patienten eliminiert, und erholten sich für mindestens 39 Wochen nicht (wobei sich die anderen Blutzellzahlen sofort normalisierten). Nach einer autologer SZT wurden CD19-CAR-T-Zellen bei rezidierten, mittelschweren NHL im Zuge zweier Phase-I-Studien angewendet [193]. In der ersten erhielten acht Patienten CD19-CAR-T-Zellen der ersten Generation, vier davon waren nach zwei Jahren noch progressionsfrei (50%). In der zweiten erhielten acht Patienten CD19-CAR-T-Zellen der zweiten Generation, sechs Patienten (75%) waren nach einem Jahr noch progressionsfrei. In diesen Studien trat kein Zytokin-Release-Syndrom auf. 15 weitere Patienten (davon neun mit DLBCL) wurden in einer zusätzlichen Studie mit CD19-CAR-T-Zellen nach Konditionierungsschemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin behandelt [194]. Bei acht davon konnte durch eine einzige Infusion eine CR, bei vieren eine PR induziert werden. Als Nebenwirkungen traten u.a. Fieber, Hypotension, Delirium und andere neurologische Toxizitäten nach der Infusion auf, welche sich aber nach drei Wochen rückläufig zeigten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Applikationsmodus der CAR-Therapie durch die einmalige Infusion und die lange, fortdauernde Aktivität der modifizierten T-Zellen im Patienten therapeutisch sehr angenehm ist. Es ist ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum (Zytokin-Release-Syndrom, Neurotoxizität) wie bei Blinatumomab zu erwarten. Die Blinatumomab-Infusion könnte bei eventuell auftretenden starken Nebenwirkungen gestoppt werden und den Nebenwirkungen somit kausal begegnet werden, wohingegen die Nebenwirkungen bei der CAR-Therapie nur symptomatisch behandelt werden können. Um einen besseren Vergleich der Effektivität der beiden Therapie ziehen zu können, wären Phase-I/II-Studien mit einer größeren Fallzahl nötig.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit liefert einen wichtigen Beitrag für das Verständnis der Langzeitwirkungen und –nebenwirkungen des bispezifischen T-Zell-Antikörpers Blinatumomab. Blinatumomab kann eine dauerhafte Remission bei Patienten mit refraktärem und rezidiertem NHL erzielen, sogar Patienten mit DLBCL können

langfristig von dieser Therapie profitieren. Dabei ist es wichtig, dass Patienten auf dem von Goebeler et al. [126] definierten effektiven Dosisniveau von 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$  behandelt werden, um ein gutes Ansprechen und eine gute Langzeitremission zu erzielen. Der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt nach Blinatumomab stellen infektbedingte Hospitalisierungen (n=8) dar. Alle während der MT103/104-Studie aufgetretenen Nebenwirkungen – seien sie immunologischer oder neurologischer Art – zeigen sich als vollständig reversibel. Im MoCA-Test kann keine auffällige Häufung von neurokognitiven Defiziten festgestellt werden. Blinatumomab erweist sich in dieser Langzeitbeobachtung als ein für die Behandlung von rezidivierten und refraktären NHLs effektives und sicheres Medikament.

#### **4.5 Ausblick**

Was ist nun der Stellenwert von Blinatumomab als relativ neue Therapie im Gesamtbehandlungskonzept des NHLs? Bincyto wurde im Dezember 2014 von der FDA in den USA zur Behandlung von rezidivierten und refraktären, Ph-Chromosom-negativen B-Zell-Vorläufer-ALL zugelassen [117]. Im November 2015 folgte auch die Zulassung durch die EMA in Europa [118]. Derzeit wird eine weltweite Phase III Studie durchgeführt [116], die das OS von Blinatumomab gegen das einer beliebigen Chemotherapie der Wahl bei rezidivierter oder refraktärer ALL vergleicht. Somit kann ermittelt werden, welchen Platz Blinatumomab in Zukunft bei der Behandlung der ALL einnehmen kann. Ganz anders stellt sich die Situation bei dem NHL dar: Hier folgte auf die Phase I/II Studie, auf die diese Arbeit aufbaut, eine Phase II Studie bei Patienten mit rezidivierter und refraktärer DLBCL [123]. Da Blinatumomab bei dem derzeit mit den konventionellen Schemata nur schwer zu therapierenden refraktären NHL und insbesondere dem DLBCL gute Ergebnisse erzielt hat, wären weiterführende klinische Studien von großer Bedeutung. Hierbei könnten wichtige Fragen geklärt werden:

Wann ist der beste Zeitpunkt, um eine Therapie mit Blinatumomab zu starten? NHL-Patienten, die weniger Vortherapien erhielten oder weniger Tumormasse haben, könnten besser auf Blinatumomab ansprechen. Ob der frühzeitige

Einsatz von Blinatumomab tatsächlich einen Vorteil gegenüber konventionellen Chemotherapieschemata hat, gilt es herauszufinden. Ein weiteres Einsatzgebiet könnte auch eine Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab nach einem Tumor-Debulking darstellen. Bei weniger Tumormasse würden die Nebenwirkungen in Form eines Zytokin-Release-Syndromes geringer ausfallen, bei trotzdem maximalem Effekt der Antitumortherapie.

Soll Blinatumomab mit anderen systemischen Antitumortherapien kombiniert werden? Wie kann dies umgesetzt werden? Kann Blinatumomab in Kombination mit konventionellen Chemotherapien synergistisch wirken? Kann die Kombination verschiedener Immuntherapien seine klinische Effektivität noch steigern? Eine präklinische Studie zeigt, dass Rituximab und Blinatumomab, gemeinsam verabreicht, Tumorescapemechanismen ausschalten können [195].

Können Prognose-Faktoren bestimmt werden, die, vor der Therapie ermittelt, eine Aussage darüber treffen können, welche Patienten besonders gut auf Blinatumomab ansprechen werden und bei welchem Patientenkollektiv im Verlauf verstärkt auf Nebenwirkungen geachtet werden muss? Können Marker gefunden werden, die während der laufenden Therapie mit Blinatumomab schon vor Ermittlung der Cheson-Kriterien für eine Remission des Patienten sprechen? So könnten die Patienten herausgefiltert werden, die sicher und nebenwirkungsarm von Blinatumomab profitieren können.

Bei der Behandlung des NHL muss Blinatumomab in einer höheren Dosierung als bei der Behandlung der ALL verabreicht werden. Dosislimitierend waren v.a. die aufgetretenen Nebenwirkungen, allerdings ist auch die Wirkung auf den Tumor, sowie das Langzeitüberleben dosisabhängig. Eine bessere Strategie im Umgang mit Nebenwirkungen kann so eine Behandlung auf höherer Dosis ermöglichen und ein besseres Überleben in Aussicht stellen. Verschiedene Herangehensweisen sind hier möglich, bedürfen aber weiterer Untersuchungen. Zum einen werden Begleitmedikationen wie Dexamethason oder PPS eingesetzt, um die Nebenwirkungen, insbesondere immunologische und neurologische abzumildern. Zum anderen kann eine schrittweise Eindosierung Vorteile bringen. Ein genaues, nebenwirkungsarmes Therapieschema zu erarbeiten, das eine möglichst hochdosierte Behandlung ermöglicht und dabei

eventuell auftretende neurologische Folgen schnell zu erkennen und effizient zu behandeln, soll das Ziel für die Zukunft von Binatumomab bei NHL sein.

## 5 Zusammenfassung

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) steht an siebter Stelle der Inzidenzen aller Krebserkrankungen, mit jährlich steigender Tendenz. Wie kann einer so gefährlichen und heterogenen Krankheitsentität in der heutigen Medizin angemessen begegnet werden? Neben etablierten Therapien, die gerade bei rezidivierten oder refraktären NHL an ihre Grenzen stoßen, bieten experimentelle Therapieansätze neue Hoffnung: Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper, der durch seine beiden Domänen als Adapter für die T-Zelle und die Tumor-Zelle fungiert und eine Zytolyse der malignen B-Zelle induziert. Bei der ALL fand Blinatumomab schon Anwendung in mehreren klinischen Studien und wurde im Dezember 2014 von der FDA in den USA zur Behandlung von Philadelphia-Chromosom-negativer rezidivierten/ refraktären B-Zell Vorläufer-ALL zugelassen. Als erste klinische Studie an NHL-Patienten wurde von 2004-2011 die MT103/104-Studie veranlasst. Im Zuge dieser unverblindeten, multizentrischen Phase I/II Studie wurden 76 Patienten mit refraktärem und rezidiviertem NHL vier bis acht Wochen mit Blinatumomab als Dauerinfusion behandelt und hierbei Informationen zu Toxizität und Tolerabilität gesammelt. Mit der Langzeitbeobachtung der Würzburger Kohorte aus dieser Studie befasst sich die vorliegende Arbeit. Ziel ist es zunächst, festzustellen, wie lange die Patienten nach Blinatumomab-Therapie im Zuge der MT103/104 Studie gesamt, rezidiv- oder therapiefrei überlebten und ob bei einem bestimmten Patientensubkollektiv ein besonders vorteilhaftes Langzeitüberleben gezeigt werden kann. Die Frage nach der Sicherheit von Blinatumomab beantwortet die Erfassung des Langzeitnebenwirkungsspektrums: Somit werden als zweiter Endpunkt die häufigsten Gründe für Krankenhausaufenthalte nach Blinatumomabtherapie, eventuelle Häufungen einer spezifischen Nebenwirkungsentität und die Reversibilität der unter der Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen mit einem selbst entwickelten Fragebogen erfasst. Der MoCA-Test soll neurokognitive Langzeittoxizitäten ausschließen. Die Arbeit konnte nicht nur zeigen, dass Patienten, die auf Blinatumomab ansprachen gegenüber den Patienten ohne Ansprechen ein deutlich längeres Überleben zeigten, sie bestätigte die

Wichtigkeit des Erhalts der effektiven Dosis von 60 µg/m<sup>2</sup>/24h für das Erreichen und den Erhalt der Progressionsfreiheit. Sechs Patienten waren bei Beobachtungsende noch in Remission. Die unterschiedlichen Eindosierungsmodi hatten keinen Effekt auf das Langzeitüberleben, können aber nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche während der Therapie minimieren. Alle während der Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen waren in der Langzeitnachbeobachtung vollständig reversibel. Am häufigsten mussten Patienten auf Grund von Infektionen im Verlauf hospitalisiert werden, bei zwei Patienten traten zusätzliche Tumorerkrankungen auf, die allerdings nicht mit der Blinatumomab-Therapie assoziiert waren. Die Rate der Transformationen von indolenten in aggressive NHL war nicht erhöht. Im MoCA-Test lassen sich keine Häufungen von neurokognitiven Defiziten finden. Blinatumomab zeigt sich auch in der Langzeitbeobachtung als ein für die Behandlung von rezidierten und refraktären NHLs effektives und sicheres Medikament.

## Summary

The incidence of NHL ranks on seventh position of all cancer types with a tendency to increase year by year. How can we face such a dangerous and heterogenous entity in today's medicine? Besides established therapy options, which find their boundaries in relapsed or refractory NHL, new, experimental approaches raise new hope: Blinatumomab is a bispecific antibody, which is able to link T-cells to tumor cells, and thus induces cytotoxicity of the malignant B-cell. Blinatumomab was applied in ALL patients in multiple clinical trials and was approved by the FDA for treatment of Philadelphia-chromosome negative, relapsed or refractory B-cell precursor ALL in December 2014 in the U.S.. The first clinical trial in NHL patients (MT103/104) was initiated 2004-2011. During this open-labeled, multicenter, phase I/II study, 76 patients with relapsed or refractory NHL received Blinatumomab for four to eight weeks as a continuous intravenous infusion, whilst data about tolerability and toxicity were collected. The aim of this work is the long-term follow-up of the patients, who were treated in Würzburg. First and foremost, the goal is to determine overall, progression-free and therapy-free survival of the patients, who received Blinatumomab during the MT103/104 trial, and if a certain subgroup shows an outstanding long-term survival. The second goal is to acquire long-term safety data and collect the possible spectrum of side-effects after Blinatumomab treatment. Therefore, the most frequent reasons for hospitalization after Blinatumomab administration, potential accumulation of certain side-effects and the reversibility of the witnessed adverse events were recorded by a self-generated questionnaire. The MoCA-test is to exclude long-term neurotoxicity. This work shows, that patients who responded to blinatumomab had a significantly longer OS, PFS and TFS in comparison to patients who did not respond to blinatumomab. The work also confirmed the importance of treatment on a target dose ( $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ ) in order to achieve and preserve PFS. Six patients were still in remission at the end of observation. The different steps of dosing (single, double, flat) couldn't show any effect on the long-term survival, but were able to minimize side-effect-related treatment dropouts. Every single witnessed adverse-event during therapy is fully reversible. The most common reason for hospitalization after treatment cessation were infections, two

patients experienced other malignancies, however not associated with Blinatumomab treatment. The number of transformations from indolent to aggressive lymphomas was not elevated. The MoCA-test doesn't show any accumulation of neurocognitive impairment. Thus, Blinatumomab is safe and effective in the treatment of relapsed and refractory NHL.

## **6 Anlagen**

### **6.1 Patientenaufklärung**

# **Patienteninformation**

## **Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme**

### **FuB**

#### **Long-term Follow-up Blinatumomab**

#### **Beobachtungsstudie zur Nachbeobachtung der MT103/104-Studie**

Version 1.0 vom 11.07.2014

##### **Studienleiter:**

Prof. Dr. med. R. Bargou

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben im Rahmen der MT103/104-Phase-I-Studie das Medikament Blinatumomab in unserer Studienambulanz ECTU erhalten. Das Medikament befindet sich nach wie vor in der klinischen Erprobung. Umso wichtiger ist es für die Weiterentwicklung des Medikaments Daten zur Dauer eines Therapieerfolges, zum Langzeitüberleben und ggf. zu Langzeitnebenwirkungen zu gewinnen. Als ehemalige(r) Studienteilnehmer/in möchten wir Sie für diese Langzeitnachbeobachtungsstudie gewinnen. Dazu werden keine zusätzlichen therapeutischen oder diagnostischen Eingriffe nötig.

##### **Ablauf der Studie:**

Besonders wichtig ist für uns natürlich die Wirkung des Medikaments. Dazu sind vor allem Daten zu erneuten Rückfällen nach der Therapie und zu neuen Therapien nach Blinatumomab von Bedeutung. Hierzu würden wir – Ihr Einverständnis vorausgesetzt – Ihren behandelnden Arzt befragen und ggf. um Befundübermittlung bitten.

Das Medikament Blinatumomab zeigte in der MT103/104-Studie bei einigen Patienten eine vorübergehende neurologische Symptomatik, die sich nach unserem jetzigen Wissensstand vollständig zurückbildete. Auch vorübergehende Abschwächungen des Immunsystems wurden unter der Therapie mit Blinatumomab beobachtet, auch diese bildeten sich größtenteils vollständig zurück.

Trotzdem möchten wir natürlich eine noch größere Sicherheit über die Nebenwirkungen und die Langzeitfolgen des Medikaments gewinnen. Hierfür würden wir gerne Informationen zu Krankenhausaufenthalten oder Arztbesuchen seit der Therapie mit Blinatumomab erheben. Wir möchten dadurch sicherstellen, dass Blinatumomab keine anhaltenden neurologischen oder infektionsbedingten Nebenwirkungen verursacht. Um Ihren neurologischen Status noch etwas genauer zu untersuchen würden wir gerne noch den MOCA-Test, einen Fragebogen, der unter anderem Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache und Abstraktionsvermögen testet, durchführen. Der Test dauert höchstens 10

Minuten und kann mit einer Ihrer Kontrolluntersuchungen bei Ihrem behandelnden Arzt kombiniert werden.

### **Wo liegt der mögliche persönliche Nutzen?**

Für Sie als Patient liegt in der Teilnahme an der Nachbeobachtung der MT103/104-Studie kein spezieller persönlicher Nutzen.

Wenngleich die Studie aus rein wissenschaftlichem, nicht aus kommerziellem Interesse durchgeführt wird, so könnten doch die Ergebnisse einen kommerziellen Wert haben und eine wirtschaftliche Nutzung nicht ausgeschlossen sein. Ein Eigentumsrecht an den Ergebnissen haben Sie als Einzelperson nicht.

### **Wie wird die Vertraulichkeit gewährleistet? - Datenverarbeitung und Datenschutz**

Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen personenbezogenen Daten werden entsprechend der ärztlichen Schweigepflicht und den gesetzlichen Bestimmungen vertraulich behandelt. Die Weitergabe der Daten und ihre wissenschaftliche Auswertung erfolgen pseudonymisiert, d. h. ihr Name wird dazu durch eine Kenn-Nummer ersetzt, die ohne den entsprechenden Code, der nur den an dieser Studie beteiligten Ärzten vorliegt, nicht entschlüsselt werden kann. Gewonnene Daten werden zur Durchführung der wissenschaftlichen Analysen maximal 15 Jahre aufbewahrt und nicht an Dritte außerhalb der beteiligten Kliniken, insbesondere auch nicht zu kommerziellen Zwecken, weitergegeben. Die Ergebnisse der Studie werden in Form wissenschaftlicher Artikel in anonymisierter Form veröffentlicht.

### **Einwilligungserklärung, Freiwilligkeit und Abbruch der Teilnahme**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig. Falls Sie sich für die Teilnahme an dieser Studie entscheiden, werden Sie gebeten, eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile von der Studie zurücktreten. Dies beeinflusst in keiner Weise die weitere Betreuung in unserer Klinik. Falls Sie sich entscheiden, Ihre Teilnahme an der Studie zu beenden, verständigen Sie bitte Ihren Studienarzt/-ärztin. Im Zuge ihres Widerrufs haben Sie auch das Recht, die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten zu stoppen; dieses wird dann umgehend erfolgen. Bereits erhobene wissenschaftliche Analysedaten können aber weiter zu Forschungszwecken verwendet werden, allerdings nur in anonymisierter Form (d.h. ohne Bezugsmöglichkeit zu Ihrer Person).

### **Weitere Informationen**

Sollten Sie weitere Fragen zum Studienablauf und den mit der Studienteilnahme verbundenen Risiken oder zu Ihren Rechten als Studienteilnehmer haben, wenden Sie sich bitte an Ihren betreuenden Arzt:

Prof. Dr. med. R. Bargou  
Kontakt: Tel.: 0931 / 201-35350

Lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung zur Teilnahme an der Studie und stellen Sie alle Fragen, die für Ihr Verständnis wichtig sind.

Wir hoffen, durch unsere Aufklärung Ihr Verständnis für die Notwendigkeit zur Durchführung dieser Studie gefunden zu haben und bedanken uns für Ihre Kooperation.

## 6.2 Patienteneinwilligung

**Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme**  
**FuB**

**Long-term Follow-up Blinatumomab**

**Beobachtungsstudie zur Nachbeobachtung der MT103/104-  
Studie**

Version 1.0 vom 11.07.2014

**Studienleiter:**  
Prof. Dr. med. R. Bargou

**Prüfärzte:** Prof. Dr. med. R. Bargou  
**Kontakt:** Tel.: 0931 / 201-35350 bargou\_r@ukw.de

(Original für den/die Studienteilnehmer/in, Kopie für die Krankenakte)

Patient/in:

\_\_\_\_\_ (Name, Vorname)

Geb.-Datum:

Adresse:

Prüfarzt/Prüfärztin: \_\_\_\_\_

Ich bin durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt worden und hatte Gelegenheit, solange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden habe. Die von mir gestellten Fragen wurden beantwortet. Außerdem habe ich die vorangehende schriftliche Patienteninformation erhalten und gelesen. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser Studie frei zu treffen.

**Ich bin einverstanden, an dieser Studie teilzunehmen.**

Ich weiß, dass meine Teilnahme an der Studie vollkommen freiwillig ist und ich diese Einverständniserklärung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir hieraus Nachteile entstehen. Sollte ich die Studie abbrechen, werde ich dies dem behandelnden Arzt mitteilen.

- Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten im Zusammenhang mit dieser Untersuchung gespeichert, verarbeitet und in pseudonymisierter Form an die an der Durchführung und Auswertung dieser Studie beteiligten Personen weitergegeben werden darf. Dabei werden die Bestimmungen des geltenden Datenschutzes und die ärztliche Schweigepflicht eingehalten. Ich bin über die Möglichkeit, dass autorisierte Personen von Seiten zuständiger Behörden unter Wahrung der Vertraulichkeit falls erforderlich in Originalbefunde Einsicht nehmen können,

informiert worden und erkläre mich damit einverstanden. Entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen kann eine Weitergabe der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten zur Überprüfung an die zuständigen Behörden erfolgen. Das zugehörige Kapitel "Datenverarbeitung und Datenschutz" der Patienteninformation zu dieser Studie habe ich gelesen und stimme dem beschriebenen Vorgehen zu.

Eine Kopie dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

\_\_\_\_\_  
Datum - vom Studienteilnehmer einzutragen

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/der Studienteilnehmer/in

Der Patient/die Patientin wurde von mir über Ziel, Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie etwaige Risiken der Studie aufgeklärt.

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Prüfarztes / der Prüfürztin

### **6.3 Fragebogen Überleben/ Nebenwirkungen**

## Longterm Follow-up Blinatumomab

Pseudonymisierte  
Patientennummer:

### 1. Überleben

Tod (*tot/lebt*):

- Todesursache:
- Todesdatum (*dd/mm/yyyy*):
- Todesursache bestätigt durch:

**MT103-Therapie-Ende:**

- End-of-study-visit (*dd/mm/yyyy*):
- Staging zum EoS (*CR, PR, SD, Pro, AE*):

**Progression:**

- Progression: JA / NEIN
- Letztes Staging (*dd/mm/yyyy*):
- Progression seit (*dd/mm/yyyy*):
- Neue Therapie: JA / NEIN
- Wenn ja, folgende:

Start/ Stop ( <i>dd/mm/yyyy</i> )	Therapie + Zyklen	Progressionsdatum ( <i>dd/mm/yyyy</i> )

### 2. Potentielle Nebenwirkungen

Zu betrachtender Zeitraum:

Letztes Datum der MT103-Applikation (*dd/mm/yyyy*):

Erstes Datum der neuen Therapie (*dd/mm/yyyy*):

**Neurologie:**

- Schriftprobe vorhanden? JA / NEIN
- Wenn ja: Zeitraum (*dd/mm/yyyy-dd/mm/yyyy*):
- Irgendeine neurologische Auffälligkeit WÄHREND der Therapie? JA / NEIN

- Im zu betrachtenden Zeitraum dokumentierte neurologisch bedingte Hospitalisierung?  
JA\*/ NEIN

**Immunsystem:**

- Irgendeine immunologische Auffälligkeit WÄHREND der Therapie? JA / NEIN
- Im zu betrachtenden Zeitraum dokumentierte infektionsbedingte Hospitalisierung?  
JA\*/ NEIN
- Immunglobuline seit MT103? JA / NEIN

**Sekundärmalignome:**

- Im Gesamtverlauf nach MT103 Auftreten eines Tumors? JA / NEIN
- Erstdiagnose:
- Entität:
- Im Gesamtverlauf nach MT103 Transformation in ein DLBCL? JA/NEIN
- Erstdiagnose:
- \*Infektion AEs:

Zeitraum <i>dd/mm/yyyy-dd/mm/yyyy</i>	iAE

\*Neurologische AEs:

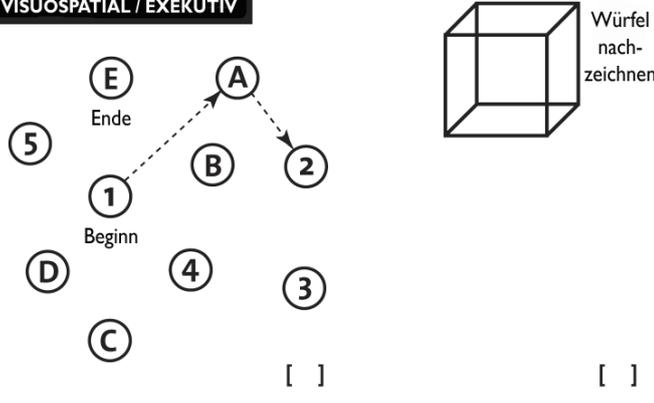
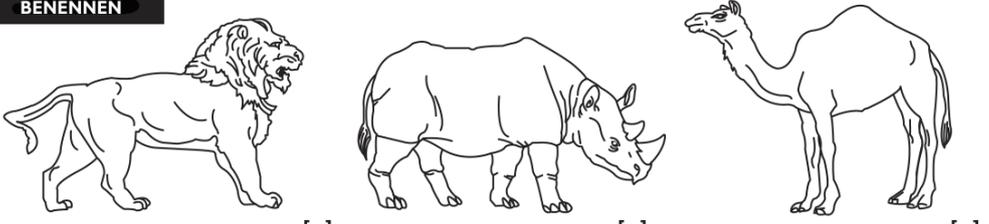
Zeitraum <i>dd/mm/yyyy-dd/mm/yyyy</i>	nAE

Andere AEs (wenn im zu betrachtenden Zeitraum aufgetreten):

Zeitraum <i>dd/mm/yyyy-dd/mm/yyyy</i>	oAE

## 6.4 MoCA-Test

NAME : \_\_\_\_\_  
 Ausbildung : \_\_\_\_\_  
 Geschlecht : \_\_\_\_\_ Geburtsdatum : \_\_\_\_\_  
 DATUM : \_\_\_\_\_

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE		
 <p style="text-align: right;">Würfel nachzeichnen [ ]</p>	Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)  [ ] [ ] [ ] Kontur Zahlen Zeiger					___/5			
BENENNEN									
 <p style="text-align: right;">[ ] [ ] [ ] ___/3</p>									
GEDÄCHTNIS									
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)				GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
				1. Versuch	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
				2. Versuch	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
AUFMERKSAMKEIT									
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)				In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [ ] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [ ] 7 4 2			___/2		
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern [ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAJAMOFAB							___/1		
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.							___/3		
SPRACHE									
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [ ] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ [ ]							___/2		
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [ ] _____ (N ≥ 11 Wörter)							___/1		
ABSTRAKTION									
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [ ] Eisenbahn - Fahrrad [ ] Uhr - Lineal							___/2		
ERINNERUNG									
Worte erinnern OHNE HINWEIS				GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis
				[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Optional Hinweis zu Kategorie Mehrfachauswahl									
ORIENTIERUNG									
[ ] Datum [ ] Monat [ ] Jahr [ ] Wochentag [ ] Ort [ ] Stadt							___/6		
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper							Normal ≥ 26 / 30		
www.mocatest.org Untersucher: _____							TOTAL ___/30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung		

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ABC	<i>activated B-cell-like</i>
ALL	<i>Akute lymphatische Leukämie</i>
ALS	<i>amyotrophe Lateralsklerose</i>
B-CLL	<i>Chronisch lymphatische B-Zell Leukämie</i>
CAR	<i>chimeric antigen receptors</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CR	<i>komplette Remission</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTLA4	<i>cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein</i>
CVI	<i>Common Variable Immunodeficiency</i>
DLBCL	<i>diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>
EB	<i>Ebstein-Barr</i>
ECTU	<i>Early Clinical Trial Unit</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
evtl.	<i>eventuell</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDG-PET	<i>Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie</i>
FISH	<i>Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung</i>
FiSH	<i>Fluorescence in situ hybridisation</i>
FL	<i>follikuläres Lymphom</i>
FLIPI	<i>follicular lymphoma international prognostic index</i>
FUO	<i>Fieber unklarer Genese</i>
GCB	<i>Germinal center B-cell-like</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GWAS	<i>genome wide association studies</i>
Gy	<i>Gray</i>
Hb	<i>Hämoglobin</i>
HI-Virus	<i>humanes Immundefizienzvirus</i>
HL	<i>Hodgkin Lymphom</i>
HNO	<i>Hals-Nasen-Ohren</i>
Hp	<i>Helicopacter pylori</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IHC	<i>Immunhistochemie</i>
IHP	<i>International Harmonization Project</i>
ILSG	<i>Internationale Lymphomstudiengruppe</i>
IPI	<i>International Prognostic Index</i>

ITT *Intention to treat*  
IWC *International Workshop Consensus*  
LDH *Laktatdehydrogenase*  
MALT *Mucosa-associated lymphoid tissue*  
mind. *mindestens*  
MIPI *mantle cell lymphoma international prognostic index*  
MMSE *Mini Mental Status Examination*  
MoCA-Test *Montreal Cognitive Assesment Test*  
MRD *minimal residual disease*  
MRT *Magnetresonanztomographie*  
MTD *maximal tolerierte Dosis*  
n/a *nicht evaluierbar*  
NSLCL *non small lung cell cancer*  
NSTEMI *Non-ST-Elevations-Myokardinfarkt*  
OR *Odds Ratio*  
PCR *Polymerase chain reaction*  
PD *Programmed Death*  
PDL1 *Programmed Death Ligand 1*  
PET *Positronenemissionstomographie*  
PFS *Progressionfree Survival*  
PI3K *Phospatydil-Inositol-3-Kinase*  
PPS *Pentosan Polysulfat*  
PR *partielle Remission*  
REAL *Revised Eurpoean Lymphoma*  
SD *Stable Disease*  
SEER *Surveillance, Epidemiology and End Results*  
SLE *systemischer Lupus erythematodes*  
sog. *sogenannt, sogenannt*  
SZT *Stammzelltherapie*  
u.a. *unter anderem*  
ULN *Upper limit of normal*  
z.T. *zum Teil*  
ZNS *zentrales Nervensystem*

## 8 Literaturverzeichnis

1. Hodgkin, *On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*. Med Chir Trans, 1832. **17**: p. 68-114.
2. Sternberg, C., *Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates*. Ztschr Heilk, 1898. **19**: p. 21-90.
3. D., R., *On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis*. Johns Hopkins Hosp Rep 1902. **10**: p. 133-96.
4. Brill NE, B.G., Rosenthal N., *Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen. A hitherto undescribed type*. JAMA, 1925. **84**: p. 668–671.
5. van Besien, K. and H. Schouten, *Follicular lymphoma: a historical overview*. Leuk Lymphoma, 2007. **48**(2): p. 232-43.
6. Krebsregister. [cited 2018 04.11.2018]; Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c82\\_c85\\_non\\_hodgkin.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c82_c85_non_hodgkin.pdf?__blob=publicationFile).
7. Baris, D. and S.H. Zahm, *Epidemiology of lymphomas*. Curr Opin Oncol, 2000. **12**(5): p. 383-94.
8. Ekstrom-Smedby, K., *Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review*. Acta Oncol, 2006. **45**(3): p. 258-71.
9. Patel, P., et al., *Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003*. Ann Intern Med, 2008. **148**(10): p. 728-36.
10. Parsonnet, J., et al., *Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma*. N Engl J Med, 1994. **330**(18): p. 1267-71.
11. Parkin, D.M., *The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002*. Int J Cancer, 2006. **118**(12): p. 3030-44.
12. Niedobitek, G., N. Meru, and H.J. Delecluse, *Epstein-Barr virus infection and human malignancies*. Int J Exp Pathol, 2001. **82**(3): p. 149-70.
13. Teras, L.R., et al., *Epstein-Barr virus and risk of non-Hodgkin lymphoma in the cancer prevention study-II and a meta-analysis of serologic studies*. Int J Cancer, 2014.
14. De Roos, A.J., et al., *Investigation of Epstein-Barr virus as a potential cause of B-cell non-Hodgkin lymphoma in a prospective cohort*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(10): p. 1747-55.
15. Wang, J., et al., *Common immune-related exposures/conditions and risk of non-Hodgkin lymphoma: a case-control study of disease-discordant twin pairs*. Am J Epidemiol, 2015. **182**(5): p. 417-25.
16. de Sanjose, S., et al., *Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(4): p. 451-8.

17. Grulich, A.E., et al., *Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis*. Lancet, 2007. **370**(9581): p. 59-67.
18. Cote, T.R., et al., *Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden*. AIDS/Cancer Study Group. Int J Cancer, 1997. **73**(5): p. 645-50.
19. Beral, V., et al., *AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma*. Lancet, 1991. **337**(8745): p. 805-9.
20. Rizwan, M.M. and P. Gaba, *Extranodal non-Hodgkin's lymphoma in HIV*. J Pak Med Assoc, 2012. **62**(7): p. 733-4.
21. Shiels, M.S., et al., *The epidemic of non-Hodgkin lymphoma in the United States: disentangling the effect of HIV, 1992-2009*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(6): p. 1069-78.
22. Cotelingam, J.D., et al., *Malignant lymphoma in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome*. Cancer Invest, 1985. **3**(6): p. 515-22.
23. Cunningham-Rundles, C., et al., *Non-Hodgkin lymphoma in common variable immunodeficiency*. Am J Hematol, 1991. **37**(2): p. 69-74.
24. Ekstrom Smedby, K., et al., *Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium*. Blood, 2008. **111**(8): p. 4029-38.
25. Kesminiene, A., et al., *Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators*. Radiat Res, 2008. **170**(6): p. 721-35.
26. Kim, C.J., et al., *Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers*. Leuk Lymphoma, 2013. **54**(8): p. 1691-7.
27. Boffetta, P., et al., *Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study*. Int J Epidemiol, 2008. **37**(5): p. 1080-94.
28. Cahoon, E.K., et al., *Relationship between ambient ultraviolet radiation and non-Hodgkin lymphoma subtypes: A U.S. population-based study of racial and ethnic groups*. Int J Cancer, 2014.
29. Kelly, J.L., et al., *Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and risk of non-Hodgkin lymphoma*. Cancer Causes Control, 2012. **23**(7): p. 1017-29.
30. Kelly, J.L., et al., *Vitamin D and non-Hodgkin lymphoma risk in adults: a review*. Cancer Invest, 2009. **27**(9): p. 942-51.
31. Negri, E., *Sun exposure, vitamin D, and risk of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma*. Nutr Cancer, 2010. **62**(7): p. 878-82.
32. Smedby, K.E., et al., *Vitamin D receptor genotypes, ultraviolet radiation exposure, and risk of non-Hodgkin lymphoma*. Am J Epidemiol, 2011. **173**(1): p. 48-54.
33. Hohenadel, K., et al., *Exposure to multiple pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma in men from six Canadian provinces*. Int J Environ Res Public Health, 2011. **8**(6): p. 2320-30.
34. Pahwa, M., et al., *Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces*. Int J Cancer, 2012. **131**(11): p. 2650-9.
35. Karunanayake, C.P., et al., *Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma: Canadian case-control study*. Environ Health, 2008. **7**: p. 44.

36. Karunanayake, C.P., J.A. Dosman, and P. Pahwa, *Non-hodgkin's lymphoma and work in agriculture: Results of a two case-control studies in Saskatchewan, Canada*. Indian J Occup Environ Med, 2013. **17**(3): p. 114-21.
37. Pahwa, M., et al., *0409 The North American Pooled Project (NAPP): Pooled analyses of case-control studies of pesticides and agricultural exposures, lymphohematopoietic cancers and sarcoma*. Occup Environ Med, 2014. **71 Suppl 1**: p. A116.
38. Alavanja, M., et al., *0286 Occupational use of insecticides, fungicides and fumigants and risk of non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma in the Agricultural Health Study*0286 Occupational use of insecticides, fungicides and fumigants and risk of non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma in the Agricultural Health Study. Occup Environ Med, 2014. **71 Suppl 1**: p. A36.
39. Eriksson, M., et al., *Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis*. Int J Cancer, 2008. **123**(7): p. 1657-63.
40. Hardell, L. and M. Eriksson, *A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides*. Cancer, 1999. **85**(6): p. 1353-60.
41. Viel, J.F., et al., *Increased risk of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine concentrations among neighbors of a municipal solid waste incinerator*. Environ Int, 2011. **37**(2): p. 449-53.
42. Brauner, E.V., et al., *A prospective study of organochlorines in adipose tissue and risk of nonHodgkin lymphoma*. Environ Health Perspect, 2012. **120**(1): p. 105-11.
43. Boccolini Pde, M., et al., *Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil*. Int J Hyg Environ Health, 2013. **216**(4): p. 461-6.
44. Schinasi, L. and M.E. Leon, *Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis*. Int J Environ Res Public Health, 2014. **11**(4): p. 4449-527.
45. Cerhan, J.R. and S.L. Slager, *Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma*. Blood, 2015. **126**(20): p. 2265-73.
46. Schneider, C., L. Pasqualucci, and R. Dalla-Favera, *Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma*. Semin Diagn Pathol, 2011. **28**(2): p. 167-77.
47. Ong, S.T. and M.M. Le Beau, *Chromosomal abnormalities and molecular genetics of non-Hodgkin's lymphoma*. Semin Oncol, 1998. **25**(4): p. 447-60.
48. Korsmeyer, S.J., *Bcl-2: an antidote to programmed cell death*. Cancer Surv, 1992. **15**: p. 105-18.
49. Korsmeyer, S.J., *Bcl-2: a repressor of lymphocyte death*. Immunol Today, 1992. **13**(8): p. 285-8.
50. Adams, J.M. and S. Cory, *Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential*. Curr Opin Immunol, 2007. **19**(5): p. 488-96.
51. Antonsson, B., et al., *Bax is present as a high molecular weight oligomer/complex in the mitochondrial membrane of apoptotic cells*. J Biol Chem, 2001. **276**(15): p. 11615-23.

52. Levine, E.G., et al., *Four new recurring translocations in non-Hodgkin lymphoma*. *Blood*, 1989. **74**(5): p. 1796-800.
53. Witkowska, M. and P. Smolewski, *Helicobacter pylori infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma*. *Mediators Inflamm*, 2013. **2013**: p. 523170.
54. Perez-Galan, P., M. Dreyling, and A. Wiestner, *Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era*. *Blood*, 2011. **117**(1): p. 26-38.
55. Carbone, A., et al., *B-cell lymphomas with features intermediate between distinct pathologic entities. From pathogenesis to pathology*. *Hum Pathol*, 2010. **41**(5): p. 621-31.
56. Rosenwald, A. and L.M. Staudt, *Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2003. **44 Suppl 3**: p. S41-7.
57. Matthews, J.M., et al., *Pathophysiological significance and therapeutic targeting of germinal center kinase in diffuse large B-cell lymphoma*. *Blood*, 2016.
58. Machiela, M.J., et al., *Genetically predicted longer telomere length is associated with increased risk of B-cell lymphoma subtypes*. *Hum Mol Genet*, 2016. **25**(8): p. 1663-76.
59. Rappaport, H., *Tumors of the hematopoietic system*. Atlas of tumor pathology, section III. 1966: Armed Forces Inst Pathol. 97–161.
60. Lennert, K., H. Stein, and E. Kaiserling, *Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata*. *Br J Cancer Suppl*, 1975. **2**: p. 29-43.
61. Stansfeld, A.G., et al., *Updated Kiel classification for lymphomas*. *Lancet*, 1988. **1**(8580): p. 292-3.
62. Richards, M.A. and A.G. Stansfeld, *Updated Kiel classification*. *Lancet*, 1988. **1**(8591): p. 937.
63. Stein, H. and W. Hiddemann, *Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome*. *Deutsches Ärzteblatt*, 1999. **49**: p. 40-48.
64. Harris, N.L., et al., *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*. *Blood*, 1994. **84**(5): p. 1361-92.
65. *A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project*. *Blood*, 1997. **89**(11): p. 3909-18.
66. Campo, E., et al., *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. *Blood*, 2011. **117**(19): p. 5019-32.
67. Jaffe, E.S., *The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: p. 523-31.
68. Fend, F., et al., *MANUAL Maligne Lymphome*. *MANUAL Maligne Lymphome*. 2004: Tumorzentrum München. 9-25.
69. Howell, D.A., et al., *Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network*. *BMC Hematol*, 2013. **13**(1): p. 9.

70. Howell, D.A., et al., *Risk factors and time to symptomatic presentation in leukaemia, lymphoma and myeloma*. Br J Cancer, 2015. **113**(7): p. 1114-20.
71. Hiddemann, W. and C. Bartram, *Die Onkologie*. Vol. 2. Auflage. 2010: Springer.
72. Kwee, T.C., R.M. Kwee, and R.A. Nievelstein, *Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review*. Blood, 2008. **111**(2): p. 504-16.
73. Terasawa, T., et al., *<sup>18</sup>F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review*. J Nucl Med, 2008. **49**(1): p. 13-21.
74. DGHO, *Leitlinien Maligne Lymphome*. 2007.
75. Gao, G., et al., *A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. Acta Oncol, 2010. **49**(1): p. 3-12.
76. ESMO, *Essentials for Clinicians*. 2012.
77. Vidal, L., et al., *Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(4): p. 248-55.
78. Herold, G., *Innere Medizin*. 2013. 74-78.
79. Martin, P., et al., *Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1209-13.
80. Dreyling, M. and W. Hiddemann, *Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: p. 542-51.
81. Arcaini, L., et al., *Prospective subgroup analyses of the randomized MCL-002 (SPRINT) study: lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. Br J Haematol, 2018. **180**(2): p. 224-235.
82. Arora, P.C. and C.A. Portell, *Novel therapies for relapsed/refractory mantle cell lymphoma*. Best Pract Res Clin Haematol, 2018. **31**(1): p. 105-113.
83. Maddocks, K., *Update on mantle cell lymphoma*. Blood, 2018. **132**(16): p. 1647-1656.
84. Tappenden, P., et al., *Ibrutinib for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal*. Pharmacoeconomics, 2018.
85. Cheson, B.D., et al., *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group*. J Clin Oncol, 1999. **17**(4): p. 1244.
86. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. J Clin Oncol, 2007. **25**(5): p. 579-86.
87. Shipp and E. al., *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 987-94.
88. Sehn, L.H., et al., *The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse*

- large B-cell lymphoma treated with R-CHOP.* Blood, 2007. **109**(5): p. 1857-61.
89. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index.* Blood, 2004. **104**(5): p. 1258-65.
  90. Federico, M., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project.* J Clin Oncol, 2009. **27**(27): p. 4555-62.
  91. Hoster, E., et al., *A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma.* Blood, 2008. **111**(2): p. 558-65.
  92. Zimmerman, Z., T. Maniar, and D. Nagorsen, *Unleashing the clinical power of T cells: CD19/CD3 Bi-specific T cell engager (BiTE(R)) antibody construct blinatumomab as a potential therapy.* Int Immunol, 2014.
  93. Loffler, A., et al., *A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes.* Blood, 2000. **95**(6): p. 2098-103.
  94. Nagorsen, D. and P.A. Baeuerle, *Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab.* Exp Cell Res, 2011. **317**(9): p. 1255-60.
  95. Kufer, P., et al., *Minimal costimulatory requirements for T cell priming and TH1 differentiation: activation of naive human T lymphocytes by tumor cells armed with bifunctional antibody constructs.* Cancer Immun, 2001. **1**: p. 10.
  96. Wolf, E., et al., *BiTEs: bispecific antibody constructs with unique anti-tumor activity.* Drug Discov Today, 2005. **10**(18): p. 1237-44.
  97. Brandl, C., et al., *The effect of dexamethasone on polyclonal T cell activation and redirected target cell lysis as induced by a CD19/CD3-bispecific single-chain antibody construct.* Cancer Immunol Immunother, 2007. **56**(10): p. 1551-63.
  98. Dreier, T., et al., *T cell costimulus-independent and very efficacious inhibition of tumor growth in mice bearing subcutaneous or leukemic human B cell lymphoma xenografts by a CD19-/CD3- bispecific single-chain antibody construct.* J Immunol, 2003. **170**(8): p. 4397-402.
  99. Raponi, S., et al., *Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases.* Leuk Lymphoma, 2011. **52**(6): p. 1098-107.
  100. Carter, R.H. and R. Myers, *Germinal center structure and function: lessons from CD19.* Semin Immunol, 2008. **20**(1): p. 43-8.
  101. Wang, K., G. Wei, and D. Liu, *CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy.* Exp Hematol Oncol, 2012. **1**(1): p. 36.
  102. Tedder, T.F., M. Inaoki, and S. Sato, *The CD19-CD21 complex regulates signal transduction thresholds governing humoral immunity and autoimmunity.* Immunity, 1997. **6**(2): p. 107-18.
  103. Hoffmann, P., et al., *Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct.* Int J Cancer, 2005. **115**(1): p. 98-104.

104. Brischwein, K., et al., *MT110: a novel bispecific single-chain antibody construct with high efficacy in eradicating established tumors*. Mol Immunol, 2006. **43**(8): p. 1129-43.
105. Offner, S., et al., *Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells*. Mol Immunol, 2006. **43**(6): p. 763-71.
106. Baeuerle, P.A. and C. Reinhardt, *Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy*. Cancer Res, 2009. **69**(12): p. 4941-4.
107. Gruen, M., K. Bommert, and R.C. Bargou, *T-cell-mediated lysis of B cells induced by a CD19xCD3 bispecific single-chain antibody is perforin dependent and death receptor independent*. Cancer Immunol Immunother, 2004. **53**(7): p. 625-32.
108. Dreier, T., et al., *Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody*. Int J Cancer, 2002. **100**(6): p. 690-7.
109. Schlereth, B., et al., *T-cell activation and B-cell depletion in chimpanzees treated with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct*. Cancer Immunol Immunother, 2006. **55**(5): p. 503-14.
110. Handgretinger, R., et al., *Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 2011. **25**(1): p. 181-4.
111. Schlegel, P., et al., *Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab*. Haematologica, 2014. **99**(7): p. 1212-9.
112. Topp, M.S., et al., *Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival*. J Clin Oncol, 2011. **29**(18): p. 2493-8.
113. Topp, M.S., et al., *Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL*. Blood, 2012. **120**(26): p. 5185-7.
114. Topp, M.S., et al., *Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol, 2014. **32**(36): p. 4134-40.
115. Topp, M.S., et al., *Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2015. **16**(1): p. 57-66.
116. Kantarjian, H., E. Jabbour, and M.S. Topp, *Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia*. N Engl J Med, 2017. **376**(23): p. e49.
117. *Blinatumomab*. 2014 [cited 2016 02.11.2016]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm425597.htm>.
118. *European Commission Approves Amgen's BLINCYTO® (blinatumomab) for the Treatment of Adults with Philadelphia Chromosome-Negative*

- Relapsed or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*. 2015 [cited 2016 02.11.2016]; Available from: <http://investors.amgen.com/phoenix.zhtml?c=61656&p=RssLanding&cat=news&id=2116999>.
119. Hoffman, L.M. and L. Gore, *Blinatumomab, a Bi-Specific Anti-CD19/CD3 BiTE((R)) Antibody for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Perspectives and Current Pediatric Applications*. *Front Oncol*, 2014. **4**: p. 63.
  120. Wong, R., et al., *Blinatumomab induces autologous T-cell killing of chronic lymphocytic leukemia cells*. *Haematologica*, 2013. **98**(12): p. 1930-8.
  121. Golay, J., et al., *A Novel Method Using Blinatumomab for Efficient, Clinical-Grade Expansion of Polyclonal T Cells for Adoptive Immunotherapy*. *J Immunol*, 2014.
  122. Loffler, A., et al., *Efficient elimination of chronic lymphocytic leukaemia B cells by autologous T cells with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct*. *Leukemia*, 2003. **17**(5): p. 900-9.
  123. Viardot, A., et al., *Phase 2 study of bispecific T-cell engager (BiTE(R)) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma*. *Blood*, 2016.
  124. Nagorsen, D., et al., *Blinatumomab: a historical perspective*. *Pharmacol Ther*, 2012. **136**(3): p. 334-42.
  125. Bargou, R., et al., *Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody*. *Science*, 2008. **321**(5891): p. 974-7.
  126. Goebeler, M.E., et al., *Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase I Study*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(10): p. 1104-11.
  127. Viardot, A., et al., *Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma*. *Blood*, 2016. **127**(11): p. 1410-6.
  128. Nasreddine, Z.S., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. **53**(4): p. 695-9.
  129. Boespflug, E.L., et al., *Associative learning and regional white matter deficits in mild cognitive impairment*. *J Alzheimers Dis*, 2014. **41**(2): p. 421-30.
  130. Julayanont, P., et al., *Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease*. *J Am Geriatr Soc*, 2014. **62**(4): p. 679-84.
  131. Tsoi, K.K., et al., *Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Intern Med*, 2015. **175**(9): p. 1450-8.
  132. Akanuma, K., et al., *Impaired attention function based on the Montreal Cognitive Assessment in vascular dementia patients with frontal hypoperfusion: The Osaki-Tajiri project*. *J Clin Neurosci*, 2016. **28**: p. 128-32.
  133. Lucza, T., et al., *Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease*. *Behav Neurol*, 2015. **2015**: p. 983606.

134. van Steenoven, I., et al., *Conversion between mini-mental state examination, montreal cognitive assessment, and dementia rating scale-2 scores in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2014. **29**(14): p. 1809-15.
135. Biundo, R., et al., *MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016. **123**(4): p. 431-8.
136. Freitas, S., et al., *Montreal Cognitive Assessment (MoCA): validation study for frontotemporal dementia*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2012. **25**(3): p. 146-54.
137. Dagenais, E., et al., *Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis*. *Can J Neurol Sci*, 2013. **40**(3): p. 410-5.
138. Bezdicek, O., et al., *Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of cognitive dysfunction in Huntington's disease*. *Appl Neuropsychol Adult*, 2013. **20**(1): p. 33-40.
139. Song, D.D., et al., *[Assessment of cognitive function, emotions and activities of daily living in patients with multiple system atrophy]*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013. **93**(25): p. 1948-51.
140. Chen, R., et al., *Neurocognitive impairment in Chinese patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome*. *Respirology*, 2011. **16**(5): p. 842-8.
141. Cameron, J., et al., *Screening for mild cognitive impairment in patients with heart failure: Montreal cognitive assessment versus mini mental state exam*. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2013. **12**(3): p. 252-60.
142. Mai, L.M., et al., *A comparison between the MoCA and the MMSE visuoexecutive sub-tests in detecting abnormalities in TIA/stroke patients*. *Int J Stroke*, 2016. **11**(4): p. 420-4.
143. Burton, L. and S.F. Tyson, *Screening for cognitive impairment after stroke: A systematic review of psychometric properties and clinical utility*. *J Rehabil Med*, 2015. **47**(3): p. 193-203.
144. Fisekovic, S., A. Memic, and A. Pasalic, *Correlation between moca and mmse for the assessment of cognition in schizophrenia*. *Acta Inform Med*, 2012. **20**(3): p. 186-9.
145. Kim, W.J., et al., *Utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its subset in HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) screening*. *J Psychosom Res*, 2016. **80**: p. 53-7.
146. de Guise, E., et al., *The Montreal Cognitive Assessment in persons with traumatic brain injury*. *Appl Neuropsychol Adult*, 2014. **21**(2): p. 128-35.
147. *3rd Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia* 12.06.2016]; Available from: [http://www.cccdt.ca/pdfs/final\\_recommendations\\_cccdtd\\_2007.pdf](http://www.cccdt.ca/pdfs/final_recommendations_cccdtd_2007.pdf).
148. Dong, Y., et al., *The Montreal Cognitive Assessment is superior to the Mini-Mental State Examination in detecting patients at higher risk of dementia*. *Int Psychogeriatr*, 2012. **24**(11): p. 1749-55.
149. Smith, T., N. Gildeh, and C. Holmes, *The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting*. *Can J Psychiatry*, 2007. **52**(5): p. 329-32.
150. Markwick, A., G. Zamboni, and C.A. de Jager, *Profiles of cognitive subtest impairment in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a research*

- cohort with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2012. **34**(7): p. 750-7.
151. Johannes Duell, M.D., Tanja Bedke, Tobias Mueller, Leo Rasche, Thomas Dandekar, Hermann Einsele and Max S. Topp, *Crucial Role of Regulatory T Cells in Predicting the Outcome of the T Cell Engaging Antibody Blinatumomab in Relapsed and Refractory B Precursor ALL Patients*. *Blood*, 2014. **124**:2291.
  152. Chien, S.H., et al., *Development of second primary malignancy in patients with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide population-based study*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015. **141**(11): p. 1995-2004.
  153. R. Kreienberg, I.K., U. Albert, H. H. Bartsch,, et al., *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) Deutsche Krebsgesellschaft e.V. , 2008.
  154. [cited 2016 02.11.2016]; Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-One>.
  155. Al-Tourah, A.J., et al., *Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(32): p. 5165-9.
  156. Link, B.K., et al., *Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(26): p. 3272-8.
  157. Montoto, S., et al., *Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(17): p. 2426-33.
  158. Althubaiti, A., *Information bias in health research: definition, pitfalls, and adjustment methods*. *J Multidiscip Healthc*, 2016. **9**: p. 211-7.
  159. Bellizzi, K.M., et al., *Physical activity and quality of life in adult survivors of non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(6): p. 960-6.
  160. Oerlemans, S., et al., *The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review*. *Ann Hematol*, 2011. **90**(9): p. 993-1004.
  161. Pettengell, R., et al., *The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life*. *Ann Oncol*, 2008. **19**(3): p. 570-6.
  162. Smith, S.K., et al., *The impact of cancer and quality of life for post-treatment non-Hodgkin lymphoma survivors*. *Psychooncology*, 2010. **19**(12): p. 1259-67.
  163. Smith, S.K., et al., *Health status and quality of life among non-Hodgkin lymphoma survivors*. *Cancer*, 2009. **115**(14): p. 3312-23.
  164. Jerkeman, M., et al., *Health-related quality of life and its potential prognostic implications in patients with aggressive lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Trial*. *Med Oncol*, 2001. **18**(1): p. 85-94.
  165. Jensen, R.E., et al., *Health-related quality of life among survivors of aggressive non-Hodgkin lymphoma*. *Cancer*, 2013. **119**(3): p. 672-80.

166. Mols, F., et al., *Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors: a population-based study*. *Cancer*, 2007. **109**(8): p. 1659-67.
167. Philip, T., et al., *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(23): p. 1540-5.
168. Klyuchnikov, E., et al., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?* *Bone Marrow Transplant*, 2014. **49**(1): p. 1-7.
169. Kahl, C., et al., *Relapse risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning*. *Blood*, 2007. **110**(7): p. 2744-8.
170. Hoellenriegel, J., et al., *The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2011. **118**(13): p. 3603-12.
171. Flinn, I.W., et al., *Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma*. *Blood*, 2014. **123**(22): p. 3406-13.
172. Barrientos, J.C., *Idelalisib for the treatment of indolent non-Hodgkin lymphoma: a review of its clinical potential*. *Onco Targets Ther*, 2016. **9**: p. 2945-53.
173. Kahl, B.S., et al., *A phase 1 study of the PI3Kdelta inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL)*. *Blood*, 2014. **123**(22): p. 3398-405.
174. *Idelalisib*. 2016 [cited 2016 15.11.2016]; Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29201>.
175. Davies, A., *Idelalisib for relapsed/refractory indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an overview of pharmacokinetics and clinical trial outcomes*. *Expert Rev Hematol*, 2015. **8**(5): p. 581-93.
176. Advani, R.H., et al., *Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(1): p. 88-94.
177. Blum, K.A., *B-cell receptor pathway modulators in NHL*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015. **2015**: p. 82-91.
178. Cheah, C.Y., et al., *Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(6): p. 1175-9.
179. Suresh, T., et al., *New antibody approaches to lymphoma therapy*. *J Hematol Oncol*, 2014. **7**: p. 58.
180. Keir, M.E., et al., *PD-1 and its ligands in tolerance and immunity*. *Annu Rev Immunol*, 2008. **26**: p. 677-704.
181. Agata, Y., et al., *Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes*. *Int Immunol*, 1996. **8**(5): p. 765-72.
182. Sheppard, K.A., et al., *PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta*. *FEBS Lett*, 2004. **574**(1-3): p. 37-41.

183. Berger, R., et al., *Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(10): p. 3044-51.
184. Armand, P., et al., *Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(33): p. 4199-206.
185. Westin, J.R., et al., *Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(1): p. 69-77.
186. Ansell, S.M., et al., *Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(20): p. 6446-53.
187. Pule, M., H. Finney, and A. Lawson, *Artificial T-cell receptors*. Cytotherapy, 2003. **5**(3): p. 211-26.
188. Grupp, S.A., et al., *Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia*. N Engl J Med, 2013. **368**(16): p. 1509-18.
189. Porter, D.L., et al., *Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia*. N Engl J Med, 2011. **365**(8): p. 725-33.
190. Porter, D.L., et al., *Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia*. Sci Transl Med, 2015. **7**(303): p. 303ra139.
191. Till, B.G., et al., *CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results*. Blood, 2012. **119**(17): p. 3940-50.
192. Kochenderfer, J.N., et al., *Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19*. Blood, 2010. **116**(20): p. 4099-102.
193. Wang, X., et al., *Phase 1 studies of central memory-derived CD19 CAR T-cell therapy following autologous HSCT in patients with B-cell NHL*. Blood, 2016. **127**(24): p. 2980-90.
194. Kochenderfer, J.N., et al., *Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor*. J Clin Oncol, 2015. **33**(6): p. 540-9.
195. d'Argouges, S., et al., *Combination of rituximab with blinatumomab (MT103/MEDI-538), a T cell-engaging CD19-/CD3-bispecific antibody, for highly efficient lysis of human B lymphoma cells*. Leuk Res, 2009. **33**(3): p. 465-73.

## 9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der bispezifische Antikörper Blinatumomab bindet an das CD3-Antigen der T-Zelle und das CD19-Antigen der B-Zelle, Abbildung aus: [94]...	18
Abbildung 2: Wirkungsweise von Blinatumomab, Abbildung aus: [94] .....	19
Abbildung 3: Gesamt-Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie .....	36
Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie .....	37
Abbildung 5: Therapiefreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie .....	38
Abbildung 6: Gesamt-Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von der Tumorentität.....	39
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation[y] in Abhängigkeit von der Tumorentität.....	40
Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von der applizierten Dosis .....	42
Abbildung 9: Gesamt-Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von applizierter Dosis (effektive vs. nicht-effektive Dosis) .....	43
Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von applizierter Dosis (effektive vs. nicht-effektive Dosis)..	44
Abbildung 11: Therapiefreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] in Abhängigkeit von applizierter Dosis (effektive vs. nicht-effektive Dosis) .....	45
Abbildung 12: Gesamt-Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] nach Dosierungsschema.....	46
Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] nach Dosierungsschema .....	47
Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben [%] nach Blinatumomab-Applikation [y] nach B-:T-Zell-Verhältnis .....	48
Abbildung 15: neurologische und immunologische Nebenwirkungen während und Hospitalisationen nach Blinatumomabtherapie [%] .....	54
Abbildung 16: Flussdiagramm Patienteneinschluss Schriftprobe .....	56

Abbildung 17: Flussdiagramm Patienteneinschluss MoCA-Test .....	60
Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Lymphome modifiziert nach [66], [67] und [68] .....	8
Tabelle 2: Ann Arbor Stadieneinteilung .....	10
Tabelle 3: Die wichtigsten Chemotherapieregimes zur Behandlung von NHL [74] .....	12
Tabelle 4: Remissionskriterien modifiziert und vereinfacht nach Cheson.....	14
Tabelle 5: Generalisierter und alteradjustierter IPI .....	15
Tabelle 6: modifizierter IPI.....	15
Tabelle 7: FLIPI .....	16
Tabelle 8: FLIPI2 .....	16
Tabelle 9: MIPI .....	17
Tabelle 10: Dosierungsschemata Studienphase II .....	22
Tabelle 11: Die wichtigsten (= bei mindestens 30% der Patienten aufgetreten) Nebenwirkungen im Zuge der MT103/104 Studie modifiziert nach (Goebeler et al.) nach totaler Patientenzahl und prozentualem Patientenanteil.....	23
Tabelle 12: Die wichtigsten (= bei mindestens 5% der Patienten aufgetreten) ZNS-Nebenwirkungen im Zuge der MT103/104 Studie modifiziert nach (Goebeler et al.) nach totaler Patientenzahl und prozentualem Patientenanteil.....	23
Tabelle 13: Patientencharakteristiken .....	32
Tabelle 14: Therapien vor MT103/104 .....	33
Tabelle 15: Deskriptive Daten zur Blinatumomab-Applikation .....	34
Tabelle 16: Therapien nach MT103/104.....	35
Tabelle 17: Langzeitüberleber und –ansprecher nach der Therapie mit Blinatumomab, Patienten, die sich bis zum letzten Erhebungszeitpunkt in dauerhafter Remission befanden sind mit (*) gekennzeichnet. ....	51
Tabelle 18: Hospitalisierungen und Intervalle zur Therapie mit Blinatumomab	53
Tabelle 19: Schriftprobe Patient Nr. 60 26.04.2010-28.04.2010.....	57
Tabelle 20: Schriftprobe Patient Nr. 65: 15.12.2010-31.12.2010 & 25.05.2011- 06.06.2011 .....	58

Tabelle 21: Schriftprobe Patient Nr. 66: 09.02.2011-09.03.2011 & 22.05.2015	59
Tabelle 22: MoCA-Test Patientencharakteristik .....	61
Tabelle 23: MoCA-Test Einzelitems .....	62

## 10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich hier den Patienten danken, die sich entschlossen haben an der MT103/04-Studie teilzunehmen und ohne deren Zustimmung und aktiven Beitrag zum Follow-up von Blinatumomab diese Ergebnisse nicht möglich gewesen wären. Sie haben den wichtigsten Anteil zu dieser Arbeit geleistet.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Doktorvater Prof. Dr. Ralf Bargou für die freundliche Überlassung des Themas. Stets konnte ich mich in allen wissenschaftlichen Belangen mit meinen Fragen an ihn wenden und fand jede erdenkliche Unterstützung für die Planung und Durchführung dieser Arbeit. Prof. Dr. Bargou war immer bereit alle Fragen, die sich während der Anfertigung der Arbeit ergaben eingehend zu diskutieren. Sein kompetenter Rat leitete mich durch die Durchführung dieser Arbeit.

Bei meiner Betreuerin Dr. Maria-Elisabeth Goebeler bedanke ich mich für ihre erfahrene und wertvolle Anleitung zu dieser Arbeit. Sie hatte immer ein offenes Ohr für alle Stolpersteine, die sich während der Planung, Durchführung und Auswertung der Arbeit ergaben, ihre Tür stand stets offen. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihr professionell begleitet, sie ließ mir die Freiheit viele Ideen selbst einzubringen und umzusetzen, leitete diese aber warmherzig und mit großem wissenschaftlichen Sachverstand in die richtigen Bahnen. Somit trug sie maßgeblich zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit bei.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich für die statistische Mitbetreuung und Beratung. Sein Engagement und seine Ratschläge zur Auswertung der Arbeit von Beginn an haben mir sehr geholfen. Danke für die unendliche Geduld und die Bereitschaft zu zahlreichen konstruktiven Gesprächen!

Bei Dr. Cyrus Sayheli bedanke ich mich für die fachliche Unterstützung der Arbeit. Darüber hinaus war er immer zu konstruktiven Diskussionen bereit und trug mit seinen kreativen und wegweisenden Ideen vielfach zur Erstellung der Arbeit bei. Bereitwillig teilte er sein umfassendes onkologisches Wissen mit mir und wusste geduldig auf jede fachliche Frage eine hilfreiche Antwort.

Ein herzlicher Dank gilt auch dem gesamten Team der ECTU, insbesondere Frau Stefanie Greiner und Frau Gerti Fragner. Ohne den Einsatz der Mitarbeiter wäre mir vieles schwerer gefallen. Danke für die praktische Hilfe und die aufmunternden Worte während der Arbeit!

Der Studienstiftung des Deutschen Volkes, die mich das ganze Studium über finanziell und ideell unterstützt hat, gilt mein Dank, ebenso wie der GSLS Würzburg, die diese Doktorarbeit mit in ihr Promotionsprogramm für Mediziner aufgenommen hat. So hatte ich die Möglichkeit die verschiedenen Aspekte wissenschaftlichen Arbeitens strukturiert kennenzulernen und durch regelmäßige Supervisorentreffen und Präsentationen zahlreiche Anregungen zu finden.

Besonders möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken. Sie haben mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mir damit meinen größten Traum erfüllt. Sie haben mich stets in allem was ich tue aus vollem Herzen unterstützt. Ich bedanke mich für die Ausdauer und Geduld mit der sie diese Doktorarbeit mitgetragen und unterstützt haben.

## 11 Lebenslauf

# Lebenslauf

## Vera Dufner

	XX.XX.XXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX
seit 01/2018	<b>Assistenzärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin</b> in der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik, Würzburg
Seit 10/2010	<b>Studium</b> Julius-Maximilians-Universität Würzburg Studium der Humanmedizin 1. Staatsexamen 08/2012, Note: 1,5 2. Staatsexamen 10/2016, Note: 2,0 3. Staatsexamen 11/2017, Note: 1,0
10/2012-08/2014	Begleitstudiengang Klinische Forschung und Epidemiologie Abschlussnote: 1,4
Seit 10/2015	Studierendenvertreterin in der Studienfachkommission
06/2017-10/2017	<b>Praktika</b> PJ Chirurgie, Uniklinik Würzburg
03/2017-06/2017	PJ Neurochirurgie, Uniklinik Würzburg
11/2016-03/2017	PJ Innere Medizin, Nagasaki University Hospital, Japan
03/2016-04/2016	Famulatur Gynäkologie, Ketu South District Hospital, Ghana
02/2016-03/2016	Famulatur Infektiologie, Ketu South District Hospital, Ghana
09/2015-10/2015	Famulatur Dermatologie, Uniklinik Würzburg
08/2015-09/2015	Famulatur Anästhesie, Uniklinik Würzburg
08/2015	Famulatur KJP, Uniklinik Würzburg
03/2015-04/2015	Famulatur Pädiatrie, Kinderarztpraxis Dr. Gilles, Gunzenhausen
07/2013-09/2013	Forschungspraktikum Neurochirurgie, Uniklinik Würzburg
03/2013-04/2013	Forschungspraktikum Med. II, ECTU, Uniklinik Würzburg
02/2013-03/2013	Famulatur Psychiatrie, Uniklinikum Würzburg

2010	<p><b>Schulbildung</b> Platen-Gymnasium, Ansbach Abitur, Note: 1,0</p>
Seit 03/2014	<p><b>Promotion</b> „Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab: Long-term Follow-up bei NHL-Patienten“ Early Clinical Trial Unit, Med. II, Uniklinik Würzburg Doktorvater: Prof. Dr. med. Bargou</p>
08/2014-03/2015	<p><b>Forschungsaufenthalt</b> Pathologie/ Radiologie, MGH/ Harvard Medical School, Boston Laborleiter: Prof. Leo L. Cheng</p>
02/2014-02/2015 Science Seit 03/2011	<p><b>Stipendien</b> Promotionsstipendium der Graduate School of Life  Stipendiatin der Studienstiftung des Deutschen Volkes</p>
10/ 2018	<p><b>Veröffentlichungen</b> Long-term outcome of patients with relapsed/refractory B-cell non- Hodgkin lymphoma treated with blinatumomab Dufner V., Sayehli C, Chatterjee M, Hummel H, Gelbrich G, Bargou R C, Goebeler M E, Blood, submitted</p>
09/2018	<p>Public funding for medical research in relation to the burden of disease caused by cardiovascular diseases and neoplasms in Germany.“ Krone M, Dufner V, Wagner M, Gelbrich G, Ertl G, Heuschmann PU, Clin Res Cardiol</p>
11/2017	<p>Applications of High-Resolution Magic Angle Spinning MRS in Biomedical Studies II – Human Diseases“, Dietz C, Ehret F, Palmas F, Vandergrift LA, Jiang Y, Schmitt V, Dufner V, Habel P, Nowak J, Cheng LL, NMR in Biomedicine</p>
12/2015	<p><b>Kongressteilnahmen</b> 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology „Bispecific T-cell Engager Antibody Construct Blinatumomab Shows Durable Response in a Long-Term Follow-Up Analysis of 38 NHL Patients Treated in a Phase I Trial“</p>
	<p><b>Besondere Kenntnisse</b> Deutsch, Englisch (verhandlungssicher), Französisch (fließend) SPSS statistics, JMP, MatLab, KGraph</p>

## 12 Affidavit

### Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled "Long-term follow-up of safety and efficacy of Blinatumomab in NHL patients" is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Würzburg 09/29/2017

Place, Date

Signature

### Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation "Effektivität und Sicherheit von Blinatumomab im Long-term Follow-up bei NHL-Patienten" eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Würzburg, 29.09.2017

Ort, Datum

Unterschrift