

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele**

**Nachsorge bei gastralen MALT-Lymphomen nach alleiniger Helicobacter
pylori-Eradikation unter besonderer Berücksichtigung der
Patientencompliance**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Johannes Helmut Herold

aus Aschaffenburg

Würzburg, November 2019

Referent: Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach

Korreferent: Prof. Dr. Michael Scheurlen

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 03.08.2021

Der Promovend ist Arzt.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die Entdeckung des Lymphsystems und seiner Erkrankungen	1
1.2	Lymphatisches Gewebe	1
1.2.1	Ablauf einer Immunreaktion.....	2
1.2.2	Gastrointestinales mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT) 4	
1.3	Maligne Lymphome	5
1.3.1	Hodgkin-Lymphome.....	7
1.3.2	Non-Hodgkin-Lymphome.....	7
1.4	Das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Magens	9
1.4.1	Definition.....	9
1.4.2	Epidemiologie	9
1.4.3	Risikofaktoren.....	9
1.4.4	Helicobacter pylori	9
1.4.5	Ätiologie und Pathogenese des Magenlymphoms	13
1.4.6	Diagnostik.....	15
1.4.7	Staging	23
1.4.8	Therapie	25
1.4.9	Follow-up	30
1.5	Ziel der Arbeit.....	34
2	Methodik	35
2.1	Studiendesign	35
2.2	Patienten	35
2.3	Datenlage und Datenerhebung	36
2.4	Histopathologie	41
2.5	Endoskopie	41
2.6	Klassifikation	42
2.7	Primärstaging	42
2.8	Therapie	43
2.9	Therapieerfolg und Nachsorge.....	43

2.10	Datenbearbeitung und -auswertung	46
3	Ergebnisse	53
3.1	Patientencharakteristika	53
3.2	Therapieerfolg	55
3.3	Remissionswahrscheinlichkeit nach einmaliger CR oder pMRD	57
3.4	Einhalten der Nachsorge	60
3.4.1	Akzeptanz der Nachsorge bei unterschiedlichen Patientengruppen 70	
3.4.2	Fernbleiben von Nachsorgeuntersuchungen	79
4	Diskussion	87
4.1	Patientencharakteristika	87
4.2	Therapieerfolg	87
4.3	Nachsorge	88
4.3.1	Beurteilung der Berechnungsmethode	88
4.3.2	Beurteilung der Compliance	96
4.3.3	Verbesserungsmöglichkeiten der Compliance	99
4.3.4	Intervalllänge und Gesamtdauer der Nachsorge	101
5	Zusammenfassung	105
6	Abkürzungsverzeichnis	109
7	Literaturverzeichnis	111
8	Abbildungsverzeichnis	123
9	Tabellenverzeichnis	125
10	Danksagung	127

1 Einleitung

1.1 Die Entdeckung des Lymphsystems und seiner Erkrankungen

Schon die Vertreter der Schule von Alexandria, Herophilos, der als größter Anatom der Antike gilt, und Erasistratos, berichteten über milchige Gefäße, die vom Körperinneren ausgehen. Diese Entdeckung geriet jedoch in Vergessenheit, da Galen ein autonomes Lymphsystem ausschloss. Erst im Jahre 1622 wurde das Konzept eines Lymphkreislaufs von Gaspare Aselli aus Pavia wiederentdeckt und endgültig bewiesen.^{1(pp878-880),2(p875),3} Im Jahre 1902 beobachtete Albert Koelliker unter dem Mikroskop Lymphzellen. Die Entdeckung des Lymphsystems war in der damaligen Zeit eine Sensation. In dieser Zeit wurden erstmalig von Becker und Le Count Lymphome mit hyperplastischen Lymphfollikeln beschrieben.⁴ In der Folgezeit forschten viele Wissenschaftler an diesem System und seinen Erkrankungen. Dieses Engagement zeigen bis heute viele Wissenschaftler.^{1(pp878-880) 2(p875)}

1.2 Lymphatisches Gewebe

Knochenmark, Lymphknoten, Thymus und Milz sind die wichtigsten Organe des lymphatischen Systems.⁵ Die Stammzellen der lymphatischen Zellen liegen im Knochenmark. Durch Teilung entwickeln sich lymphatische Vorläuferzellen, die ab einer gewissen Reife, je nach Lymphozyt, entweder den Thymus oder periphere lymphatische Organe wie Lymphknoten, Milz oder mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (=MALT) besiedeln. Die Reifung der T-Zellen findet im Thymus statt; die B-Zellen differenzieren sich in Lymphknoten, Tonsillen und Peyer-Plaques. Da das Blutssystem mit dem Lymphsystem verbunden ist, können lymphatische Zellen im ganzen Körper zirkulieren.⁶

Die primäre Aufgabe des lymphatischen Systems liegt im Erkennen und in der Abwehr von Erregern und fremden Zellen. Da Tumorzellen auf Grund ihrer genetischen Mutation als körperfremde Zellen eingeordnet werden, kann das lymphatische System auch diese bekämpfen.^{5,6}

1.2.1 Ablauf einer Immunreaktion

Die Organisation einer Immunreaktion findet hauptsächlich in den Lymphknoten statt. Für diese Aufgabe besitzen die Lymphknoten eine allgemeine Filterfunktion.⁷

In einen Lymphknoten eingeschwemmte Antigene werden zunächst von Makrophagen und interdigitierenden dendritischen Zellen aufgenommen und von diesen den CD4-positiven T-Lymphozyten (T-Helferzellen) präsentiert. Die Beschaffenheit des Antigens bestimmt, ob im Anschluss eine B- oder T-Reaktion ausgelöst wird. Durch diese Aktivierung nimmt die Durchblutung des Lymphknotens zu, und es entwickeln sich Sekundärfollikel mit aktiven Keimzentren; dies ist an der Schwellung eines Lymphknotens zu sehen. Je öfter ein Lymphknoten durch Antigene stimuliert wird, desto mehr und desto größere sekundäre Keimzentren besitzt er. Ein typisches Beispiel hierfür sind die mesenterialen Lymphknoten.⁷

Ist eine Entzündung vorhanden, ohne dass ein Antigen in den Lymphknoten eingeschwemmt wird, können aktivierte dendritische Zellen vom Ort der Entzündung in den nächstliegenden Lymphknoten einwandern. Auf diesem Weg reifen sie zu interdigitierenden dendritischen Zellen aus und präsentieren dann im Parakortex des Lymphknotens ihr Antigen den CD4-positiven T-Lymphozyten (T-Helferzellen), die dadurch aktiviert werden. Aktivierte B-Lymphozyten suchen bei einer Immunreaktion die in den Follikeln liegenden follikulären dendritischen Zellen auf. Dabei passieren sie die durch interdigitierende dendritische Zellen aktivierten CD4-positiven T-Lymphozyten (T-Helferzellen) und reifen zu kurzlebigen Plasmazellen aus. Diese Plasmazellen sezernieren niedrig affine Immunglobuline, die wiederum

Antigene binden.⁶ Ein derartiger Immunkomplex lagert sich auf den folliculären dendritischen Zellen ab. Dieser Schritt ist Grundvoraussetzung für die Umwandlung eines primären in ein sekundäres Keimzentrum. Wandernde B-Lymphozyten mit passendem Oberflächenimmunglobulin binden an den Immunkomplex der folliculären dendritischen Zellen, unterbrechen ihre Wanderung und beginnen sich zu teilen.⁶ So entsteht das typische histologische Bild eines hellen Keimzentrums mit dunkler Mantelzone. Das Keimzentrum stellt die sich teilenden B-Lymphozyten dar, die ein passendes Antigen gefunden haben. In der Mantelzone liegen die B-Lymphozyten des Primärfollikels, die kein passendes Antigen gefunden haben und an den Rand verdrängt wurden.⁶ Die im Keimzentrum liegenden B-Zellen werden in Zentroblasten und Zentrozyten unterteilt. Die Zentroblasten sind Vorläuferzellen, die durch Hypermutation der variablen Abschnitte ihres Immunglobulins versuchen, möglichst selektive Immunglobuline herzustellen.^{6,8} Die Zentrozyten entwickeln sich aus den Zentroblasten und stellen den hellen Teil des Keimzentrums dar. Für ein weiteres Überleben der Zentrozyten ist eine positive Rückkopplung der CD4-positiven T-Lymphozyten nötig. Diese T-Helferzellen gelangen vom Parakortex in das Keimzentrum. Entweder zu Plasmazellen oder Gedächtniszellen entwickeln sich dann nur die Zentrozyten weiter, deren mutiertes Immunglobulin möglichst gut zum Antigen passt. Obwohl schon zu diesem Zeitpunkt festgelegt ist, ob sich der Zentrozyt zu einer Plasmazelle oder einer Gedächtniszelle entwickelt, wandern die noch unreifen Zentrozyten aus dem Keimzentrum aus und gelangen über Lymphe und Blut an andere Bereiche des Körpers, wo sie sich dann endgültig differenzieren.^{6,8,9}

Zentrozyten, die sich zu Gedächtniszellen ausgebildet haben, können über Jahre im Körper persistieren und bei erneuter Auseinandersetzung mit dem gleichen Antigen wesentlich schneller eine Immunantwort etablieren. Zentrozyten, die sich zu kurzlebigen Plasmazellen entwickelt haben, produzieren Antikörper und sind an der aktuellen Immunreaktion beteiligt.^{6,8}

1.2.2 Gastrointestinales mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT)

Das MALT ist eine speziell an die Bedürfnisse des Gastrointestinaltraktes angepasste Sonderform des lymphatischen Systems. Da der Gastrointestinaltrakt zur Nahrungsaufnahme permeabel sein muss, jedoch gleichzeitig zahllosen Erregern ausgesetzt ist, ergibt sich zwingend die Notwendigkeit eines speziellen Aufbaus.¹⁰

Das MALT besteht aus 4 Komponenten: Direkt unter der Mukosa liegen die Peyer-Plaques, ein organisiertes lymphatisches Gewebe, das sich aus Lymphfollikeln mit umgebender Marginalzone und T-Zone zusammensetzt. In der Lamina propria schließt sich an die Peyer-Plaques ein plasmazellreiches, diffuses lymphatisches Gewebe an. Die T-Zellen liegen basolateral um Epithelzellen herum. Die letzte Station des lymphatischen Gewebes des Gastrointestinaltrakts bilden die mesenterialen Lymphknoten.^{10,11}

Bemerkenswert ist, dass die lymphatischen Zellen des Gastrointestinaltrakts über ein sog. „Homing“ verfügen. Dies bedeutet, dass lymphatische Zellen, die den Gastrointestinaltrakt über Lymphgefäße verlassen haben, über das Blut in das gastrointestinale MALT zurückkehren. Grund für dieses Phänomen sind Interaktionen von Oberflächenstrukturen an lymphatischen Zellen und dem Endothel der Venolen des MALT. Unterstützend ist dabei die Expression von Chemokinen und Chemokinrezeptoren. Lymphatische Zellen verirren sich folglich kaum in extragastrale Lymphknoten oder gar ins Knochenmark, sondern kehren in ihre gastrointestinale Domäne zurück. Dieser Effekt führt dazu, dass bei malignen Erkrankungen des gastrointestinalen lymphatischen Systems die Lymphomzellen dieses „Homing“ zunächst noch beibehalten.¹⁰

1.3 Maligne Lymphome

Thomas Hodgkin beschrieb als erster 1832, noch vor Entdeckung der Lymphzellen durch Albert Koelliker im Jahr 1902, sieben Fälle einer neoplastischen Lymphknotenerkrankung, die später nach ihm benannt wurde. Alle Lymphome, die sich von diesem morphologisch unterscheiden, werden seitdem als Non-Hodgkin-Lymphome bezeichnet. Beide Gruppen können sowohl von B- als auch T-Lymphozyten ausgehen.¹²

Die Prävalenz maligner Lymphome unterliegt weltweit geographischen Schwankungen. In Europa liegt diese bei 6-9. 20-30% aller Lymphome sind Hodgkin-Lymphome und 70-80% Non-Hodgkin-Lymphome.⁵

Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen gehen von Lymphozyten keine gutartigen Neoplasien aus. Ausgangspunkt maligner Lymphome sind hämatopoetische Stammzellen oder reife Lymphozyten.¹²

Klassifikation maligner Lymphome:

Die Stadieneinteilung maligner Lymphome erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation (Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach der Ann-Arbor-Klassifikation. mod. nach 13

Stadium	Ausbreitung des Lymphoms
I	Befall einer Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (E) mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
III	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen beiderseits des Zwerchfells oder Befall lokalisierter extranodaler Herde und Lymphknoten beiderseits des Zwerchfells
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall

Zusatz:

A: Ohne Allgemeinerscheinungen:

B: Mit Fieber (>38°C) u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust (> 10% in den letzten 6 Monaten) ohne sonstige Erklärung

1.3.1 Hodgkin-Lymphome

Das Hodgkin-Lymphom tritt vor allem bei jungen Patienten (zumeist 30. – 50. Lebensjahr) auf. Histomorphologisch kennzeichnend sind einzelne oder in Gruppen liegende große Blasten (Hodgkin-Zellen) und mehrkernige Riesenzellen (Sternberg-Reed-Riesenzellen), die von einem entzündlichen, nicht neoplastischen Infiltrat begleitet werden.^{5,12}

Zumeist von einem Lymphknoten ausgehend breitet sich das Hodgkin-Lymphom über verschiedene Lymphknotenstationen aus. Klinisch zeigen sich häufig prominente Lymphknotenschwellungen. Eine B-Symptomatik ist meist Zeichen für ein fortgeschrittenes Stadium und geht mit einer schlechteren Prognose einher.¹⁴

1.3.2 Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome leiten sich von B- (80-85%) und T-Lymphozyten (15-20%) bzw. NK-Zellen ab. Die Non-Hodgkin-Lymphome entsprechen eingefrorenen Differenzierungsstadien der entsprechenden physiologischen Lymphozyten, wobei der vorherrschende Zelltyp namensgebend ist. Das Differenzierungsstadium ermöglicht eine grundlegende Einteilung in Vorläufer-Zell-Neoplasien (frühe Entwicklungsstufen) und reifzellige, periphere Lymphome (spätere Entwicklungsstufen). Non-Hodgkin-Lymphome manifestieren sich primär zu zwei Drittel in einem Lymphknoten, d.h. nodal, und zu einem Drittel primär extranodal. Bei Knochenmarkbefall und Ausschwemmung der Tumorzellen ins Blut kann sich ein Non-Hodgkin-Lymphom als Leukämie manifestieren. Der größte Teil der extranodalen Lymphome geht aus Gastrointestinaltrakt und Haut hervor.^{5,12}

Das mittlere Erkrankungsalter, bezogen auf alle Non-Hodgkin-Lymphome, liegt bei 60-70 Jahren. Tritt ein Non-Hodgkin-Lymphom bei Kindern auf, so handelt es sich meistens um lymphoblastische Lymphome (akute lymphatische Leukämien), Burkitt-Lymphome oder großzellige anaplastische Lymphome.^{5,15}

Ätiologie

Die Ätiologie maligner Lymphome ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass eine ständige Stimulation des Immunsystems zu einer erhöhten Proliferationsrate führt und somit das Entstehen von Lymphomen begünstigt. Da Lymphozyten bei jeder physiologischen Immunreaktion die für die jeweiligen Antikörperabschnitte und T-Zell-Antigen-Rezeptoren kodierende DNA verändern, besteht zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Mutationen. Als Ursache für die Entstehung maligner Lymphome gelten¹⁵:

- genetische Prädisposition (z.B. kongenitale Immundefizienzerkrankungen)
- chemische Noxen (z.B. Pestizide, Insektizide, Haarfärbemittel)
- Infektionen viraler Art (z.B. Epstein-Barr-Virus, HIV, HTLV-1) und bakterieller Art (*Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci*)
- Immunsuppression (z.B. medikamentös), Immundysfunktionen und Autoimmunerkrankungen (z.B. Kollagenosen)

Bei den beiden letzten Faktoren ist in den meisten Fällen der kausale Zusammenhang nicht abschließend geklärt, ob die Bakterien und Viren die DNA oder Signalwege direkt verändern, oder ob lediglich die erhöhte Proliferation der Lymphozyten die Gefahr einer Mutation erhöht.¹⁵

Im besonderen Fall des Marginalzonenlymphoms des Magens ist der kausale Zusammenhang zwischen dem Bakterium *Helicobacter pylori* und der Entstehung eines Lymphoms gesichert.¹⁶ Deshalb kann diese Erkrankung im Sinne einer Modellerkrankung für das Verständnis von infektionsbedingten Tumoren dienen.¹⁷

Eine Immunsuppression, ungeachtet ihrer Ätiologie, erhöht das Risiko für extranodale Lymphome, die häufig im ZNS entstehen.^{15,18}

1.4 Das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Magens

1.4.1 Definition

Das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Magens gehört zu den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und macht mit 70% die Mehrheit aller extranodalen Lymphomerkkrankungen aus.¹⁹⁻²²

1.4.2 Epidemiologie

Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung (Inzidenz in Deutschland: 0,7-0,8/100000/Jahr).²³ Der Erkrankungsgipfel liegt bei annähernd ausgeglichenem Geschlechterverhältnis in der 7. Lebensdekade.^{19,23} Die Inzidenz unterliegt geographischen Schwankungen, da sie mit der *Helicobacter pylori*-Durchseuchung in der Bevölkerung korreliert.²⁴

1.4.3 Risikofaktoren

Das gramnegative, mikroaerophile Stäbchenbakterium *Helicobacter pylori* ist mit Abstand die Hauptursache für die Entstehung eines primären Magenlymphoms.²⁵ Eine Infektion mit einem Bakterium aus der *Helicobacter Heilmannii* Gruppe als Ursache für ein MALT-Lymphom ist wesentlich seltener und wird ähnlich behandelt.^{26,27} Auch chronische Entzündungen bei Autoimmunerkrankungen führen zu einem erhöhten Auftreten von MALT-Lymphomen.¹⁶

1.4.4 *Helicobacter pylori*

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* als Hauptursache für die Entstehung eines Magenlymphoms wird durch epidemiologische, morphologische,

molekularbiologische und tierexperimentelle Daten bestätigt.^{28,29} Den stärksten Beweis liefert jedoch der Erfolg der *Helicobacter pylori*-Eradikation bei lokal begrenzten MALT-Lymphomen.^{30,31}

Epidemiologie der *Helicobacter pylori*-Infektion

Die *Helicobacter pylori*-Infektion ist die zweithäufigste bakterielle Infektionskrankheit des Menschen (Durchseuchungsrate weltweit > 50%).³² Es gibt Hinweise darauf, dass dieser Organismus den Menschen schon seit der Entstehung des *Homo sapiens* begleitet. Durch Analyse der verschiedenen Untergruppen von *Helicobacter pylori* können sogar Rückschlüsse auf die Migration des Menschen geschlossen werden.^{33,34} Die Prävalenz beträgt in Entwicklungsländern über 80%, in Industrieländern hingegen nur zwischen 20-50%. Folglich korreliert die Durchseuchungsrate mit dem sozioökonomischen Standard einer Bevölkerung. Dieser Unterschied kann durch den Infektionsweg erklärt werden: Unabhängig vom sozialen Standard wird *Helicobacter pylori* zumeist in der frühen Kindheit über den oralen Weg übertragen (Speichel, Erbrechen und Fäkalien). In Entwicklungsländern spielt der zusätzliche Übertragungsweg über verseuchtes Wasser eine entscheidende Rolle.³⁵

Folgekrankheiten einer chronischen *Helicobacter pylori*-Gastritis sind neben dem MALT-Lymphom Ulkuskrankheit, Magenschleimhautatrophie und das Magenkarzinom, weshalb *Helicobacter* von der WHO als ein Kanzerogen ersten Grades eingestuft wurde.^{36,37}

Morphologie

Das gramnegative Bakterium *Helicobacter pylori* ist ein 2-6,5 µm langes und 0,5-0,6 µm breites Stäbchenbakterium. Es ist gebogen und S-förmig mit 1-3 Windungen gekrümmt. Zur Fortbewegung innerhalb des Magenschleims besitzt es 2-6 unipolare Flagellen.^{32,38}

Pathogenese der *Helicobacter-pylori*-Infektion

Auf Grund der vielfältigen Schutzmechanismen des Magens gegen das Eindringen von Bakterien galt dieser lange Zeit als keimfreies Areal. Diese

Hypothese wurde erst mit der (Wieder-)Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter pylori* widerlegt²⁷: Dieses Bakterium ist nämlich an das Milieu des Magens hochgradig adaptiert. Hierfür ist *Helicobacter pylori*, trotz seines kleinen Genoms (1,65 Millionen Basenpaare kodieren für ca. 1500 Proteine), mit speziellen Eigenschaften und Fähigkeiten ausgestattet.³²

Über den oralen Weg gelangt das Bakterium in den Magensaft und kann dort – bis zum Erreichen des fast neutralen Magenschleims - für zumindest kurze Zeit überleben. *Helicobacter pylori* schützt sich vor dem sauren Magenmilieu durch Urease, ein Enzym, das Harnstoff in Ammoniak und CO₂ spalten kann. Mittels eines unipolaren Bündels von Geißeln, langen spiralförmigen Proteinfäden, die sich durch Rotation wie ein Propeller voranschleichen, gelangt *Helicobacter pylori* zunächst an die Magenschleimhaut.³² Im Magenschleim dringt das Bakterium wieder mittels Propellerwirkung der Geißeln und Proteinfäden bis knapp oberhalb der Epithelzellen vor. Es orientiert sich durch spezialisierte Sensorproteine am transmukosalen pH-Gradienten der Magenschleimhaut. Der größte Teil der Bakterien schwimmt im Mukus. Da der Mukus von den Magendrüsen und Epithelzellen ununterbrochen produziert wird, gleicht *Helicobacter pylori* durch seine Motilität und Orientierung diese Strömung wieder aus und verhindert so wieder ins Lumen geschwemmt zu werden.^{27,32} Einige der Bakterien erreichen die Epithelzellen und heften sich an diese durch spezielle Adhärenzproteine, sog. Adhäsine (BabA und SabA), an und lösen dadurch eine Immunantwort aus. Ihr spezielles Mikromilieu wird auch hier wieder durch die Urease aufrecht erhalten.^{27,32}

Etwa die Hälfte aller *Helicobacter pylori*-Stämme exprimiert und sezerniert das vakuolisierende Zytotoxin VacA, das seinen Namen der Bildung großer Vakuolen im Zytoplasma von Epithelzellen verdankt. Dieser Virulenzfaktor lockert die Kontaktstellen zwischen Epithelzellen auf und induziert Apoptose. Inwieweit dies Auswirkungen auf Folgeerkrankungen hat, ist nicht hinreichend bekannt.³²

Das Onkoprotein CagA, dessen Gen mit 37.000 Basenpaaren auf der Cag-Pathogenitätsinsel liegt, ist der am besten untersuchte Virulenzfaktor von

Helicobacter pylori. Dieses Protein wird durch einen speziellen Injektionsapparat (Typ-IV-Sekretionssystem), dessen Gene auch auf der cag-Pathogenitätsinsel liegen, vom Bakterium in die Epithelzellen injiziert. Durch Phosphorylierung und Bindung an verschiedene Tyrosinphosphatasen (z.B. SHP-2) werden intrazelluläre Signalvorgänge gestört, die dann zu einem veränderten Wachstums- und Migrationsverhalten der Epithelzelle führen.³² Es gibt Hinweise, dass das CagA-Protein an der Tumorentstehung beteiligt sein kann. Im Umkehrschluss sind Helicobacter pylori-Stämme mit fehlender oder inaktiver Pathogenitätsinsel seltener mit Folgeerkrankungen assoziiert. Neue in-vitro-Arbeiten schreiben dem CagA Protein eine direkte Rolle bei der Lymphomentstehung zu. Man vermutet, dass CagA im Sinne eines bakteriellen Onkoproteins die Apoptose in Lymphozyten verhindert.^{27,32}

Die Ursache, dass eine Infektion mit Helicobacter pylori chronisch wird, liegt unter anderem in seiner speziellen Interaktion mit dem angeborenen Immunsystem. Man vermutet, dass einige Oberflächenproteine des Bakteriums (Flagellin, LPS) nicht von den Rezeptoren des angeborenen Immunsystems erkannt werden. Bemerkenswert ist auch die nachfolgende spezifische Immunantwort durch eine Prädominanz von T-Zellen des TH1-Phänotyps, wie sie sonst nur für intrazelluläre Erreger typisch ist.^{32,37-39}

1.4.5 Ätiologie und Pathogenese des Magenlymphoms

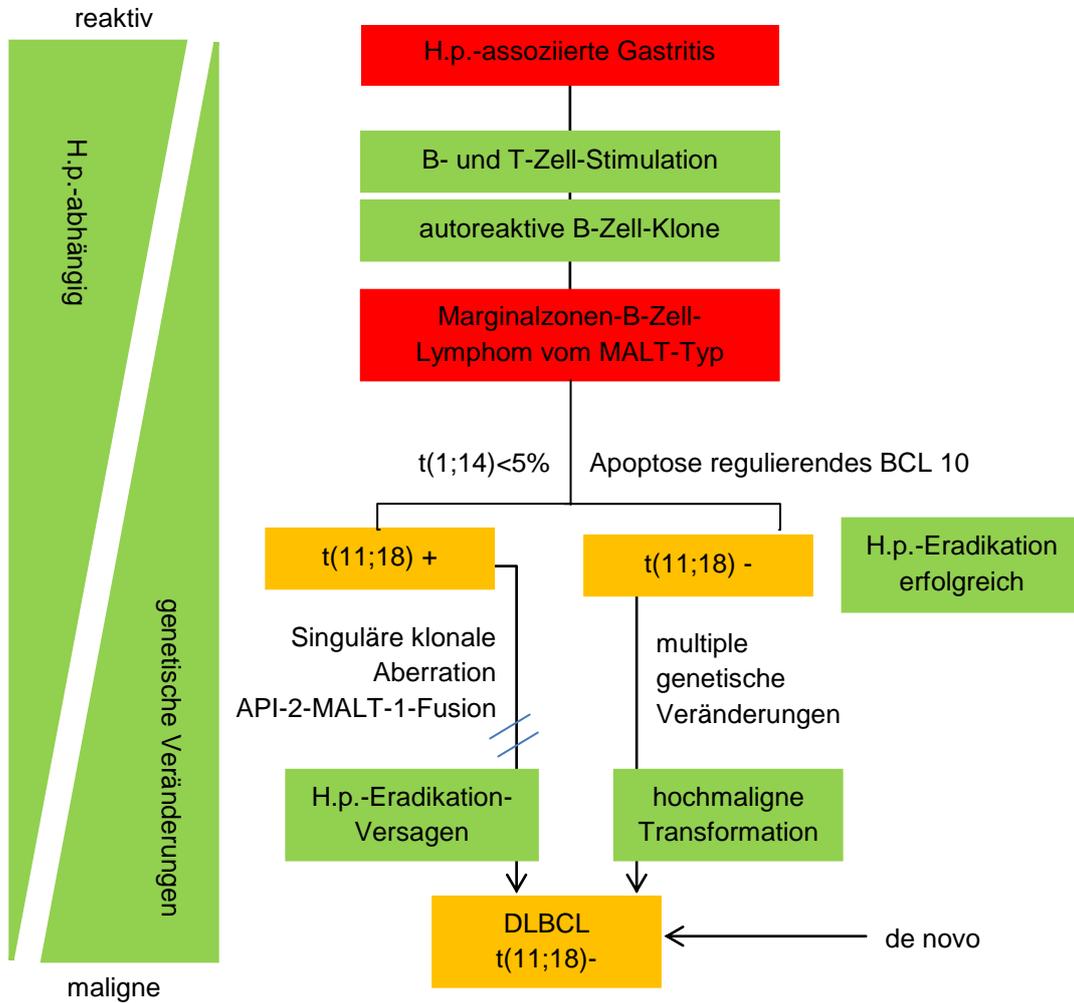
Eine chronische Gastritis durch das Bakterium *Helicobacter pylori* ist in 88,8% aller Fälle die Ursache für die Entstehung eines Magenlymphoms.²⁵ Die Infektion bewirkt eine *Helicobacter pylori*-Gastritis, die ihrerseits zur Entstehung eines MALT in dem sonst MALT freien Magen führt. Das Immunsystem reagiert auf die Infektion mit der Stimulation von B- und T-Zellen. Die Proliferation der B-Zellen wird unter anderem über CD40-CD40-Liganden Wechselwirkung mit spezifischen T-Zellen und vermutlich weiterhin durch Antigene/Autoantigene angeregt.³⁹ Durch die hohe Proliferation häufen sich genetische Mutationen an, bis die B-Zellen von der Anwesenheit des Bakteriums *Helicobacter pylori* abgekoppelt sind. Zusätzlich scheint die Expression des zytotoxinassoziierten Antigens (CagA) in einigen *Helicobacter-pylori*-Stämmen im Sinne eines bakteriellen Onkoproteins die Apoptose der Lymphozyten zu verhindern.³⁹

Besondere Bedeutung für das Ansprechen auf die Therapie hat die Translokation t(11;18). Diese Chromosomenmutation bewirkt eine Fusion des N-Terminus des API2-Gens mit dem C-Terminus des MALT1-Gens. Durch diese Fusion entsteht ein neues, funktionales API2-MALT1 Produkt, das den NF-κB Signalweg aktivieren kann.⁴⁰⁻⁴³

Mit wachsender Zahl der Mutationen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom übergeht. Ein solches Lymphom kann aber auch de novo entstehen.³⁰

Das Magenlymphom wächst - im Gegensatz zum Magenkarzinom - jedoch recht langsam, bleibt lange Zeit auf den Ort seiner Entstehung beschränkt und metastasiert erst spät.^{11,44}

Abbildung 1: Pathogenese der Magenlymphome mod. nach 16,30,45



Klinik

Es gibt kein spezifisches Leitsymptom, das auf ein Magenlymphom hinweist. Der Verdacht auf ein Magenlymphom erhärtet sich, wenn abdominale Beschwerden, Schmerzen, Erbrechen, Diarrhöen, Gewichtsabnahme oder manifeste bzw. okkulte Blutungen auftreten. Oft wird ein Magenlymphom erst als Zufallsbefund bei einer Endoskopie entdeckt.^{16,21,30}

1.4.6 Diagnostik

Endoskopie

Erhärtet sich der Verdacht auf eine Erkrankung des Magens, so muss dieser endoskopisch abgeklärt werden.⁴⁰ Für ein Magenlymphom gibt es keine eindeutigen Hinweise im endoskopischen Bild. Abhängig vom histologischen Typ können verdickte Schleimhautfalten, fissurale Ulzerationen, umschriebene oder ausgedehnte polypöse oder ulzeröse oder lediglich gastritische Veränderungen Hinweise für ein Magenlymphom liefern.²¹ Auf Grund dieser uncharakteristischen Erscheinungsformen kann die Diagnose „Magenlymphom“ nur histopathologisch gestellt werden. Um eine eindeutige Diagnose stellen zu können, muss in einer Zweitgastroskopie die Biopsieentnahme nach dem Protokoll des „Gastric Mapping“ durchgeführt werden.⁴⁰

Durch diese Technik kann die Treffsicherheit, ein makroskopisch unauffälliges Lymphom, parallel entstehende Zweitlymphome sowie minimale histologische Residuen zu finden, wesentlich erhöht werden.^{30,40}

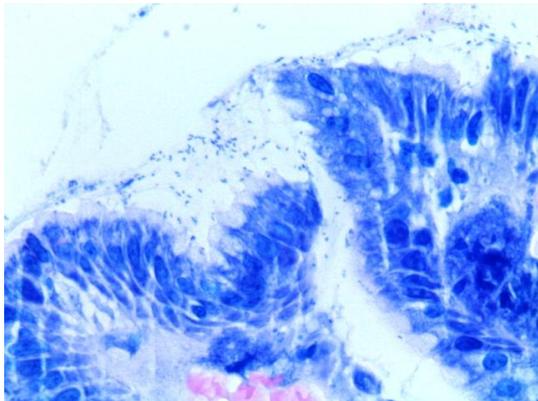
Die Biopsientnahme aus verschiedenen Arealen des Magens ermöglicht außerdem die differenzierte Beurteilung des therapieentscheidenden Blastenanteils des Lymphoms. Diese Typisierung ist notwendig, da bis zu 20% der Lymphome zugleich aus niedrigmalignen (indolente MALT-Komponente) und hochmalignen/aggressiven (blastären) Anteilen bestehen.³⁹

Histopathologie

Zunächst muss zur Planung des weiteren klinischen Vorgehens abgeklärt werden, ob es sich bei dem Infiltrat tatsächlich um ein primäres Magenlymphom handelt. Alternativ könnte es eine Metastase eines primär an einem anderen Ort lokalisierten Lymphoms sein. Da bis zu 20% aller nodalen Lymphome, die ihrerseits einen Großteil (ca. 60%) aller Non-Hodgkin-Lymphome darstellen, sekundär den Gastrointestinaltrakt befallen, muss diese Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Diese Abgrenzung erfolgt durch histomorphologische und immunhistochemische Charakteristika gemäß der WHO-Klassifikation.^{16,46}

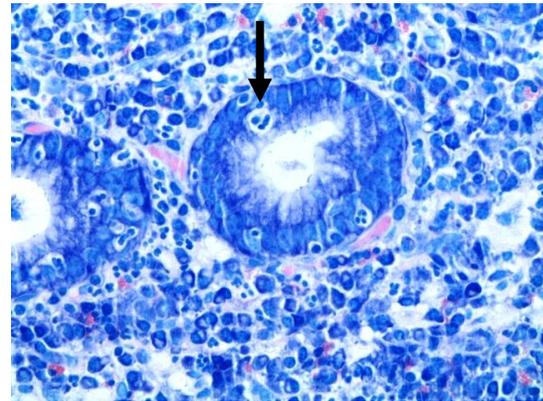
Morphologisch ähneln MALT-Lymphome des Magens den MALT-Lymphomen anderer extranodaler Lokalisationen.³⁹ Ursache für ein MALT-Lymphom ist stets eine chronische Entzündung, sei sie infektiös oder autoimmun, in einem Organ, das physiologisch kein lymphatisches Gewebe enthält. Aus diesem Grund ähnelt die Histopathologie des Lymphoms anfangs dem Infiltrationsmuster eines physiologischen MALT.¹¹ Die chronische Entzündung durch das Bakterium *Helicobacter pylori* ist die häufigste Ursache für die Entwicklung eines MALT im Magen (Abbildung 2).⁴⁰

Abbildung 2: Chronisch aktive Helicobacter pylori-Gastritis⁴⁷



a) Auf der Mukosaoberfläche finden sich zahlreiche kommaförmige Stäbchenbakterien.

Giemsa, Vergr. 63fach.

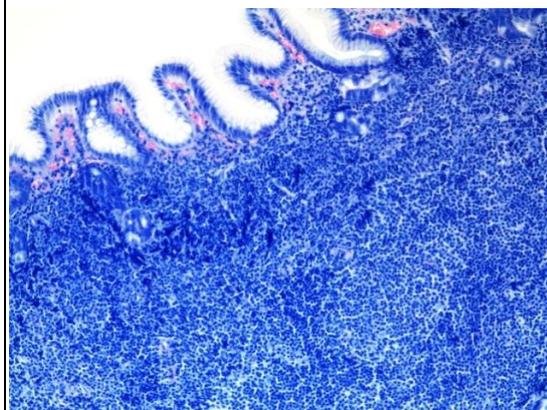
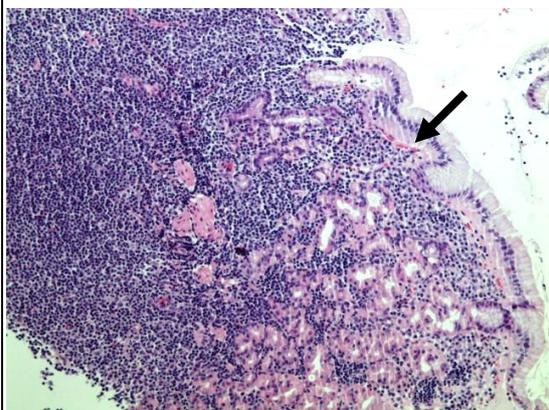


b) Infiltration der Lamina propria durch Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophile Granulozyten. Einige Granulozyten infiltrieren das Drüsenepithel (Pfeil). Im Drüsenlumen lassen sich einzelne Stäbchenbakterien erahnen.

Giemsa, Vergr. 40fach

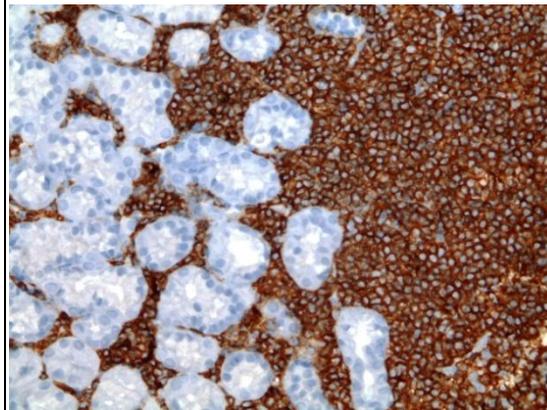
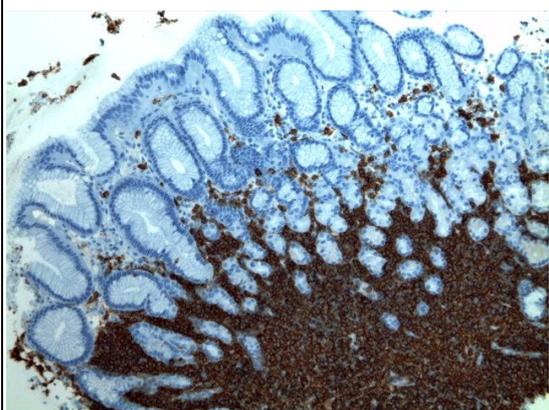
Der Ursprung der Lymphomzellen liegt in der Marginalzone reaktiver Sekundärfollikel. Danach breiten sich die Lymphomzellen in Form eines basal akzentuierten bandförmigen Lymphominfiltrats in der Magenschleimhaut aus (Abbildung 3), welches beim voll ausgebildeten Lymphom schon makroskopisch sichtbar ist.³⁹ Neben Muscularis mucosae und Lamina propria werden auch die Follikel durch die Lymphomzellen besiedelt (follikuläre Kolonisation nach Isaacson) und letztendlich zerstört. Die Verdrängung der Zentrozyten und Zentroblasten in den Follikeln kann so weit gehen, dass das Keimzentrum nur noch an Hand der follikulären dendritischen Zellen erahnt und das Marginalzonenlymphom mit einem follikulären Lymphom verwechselt werden kann.³⁹

Abbildung 3: MALT-Lymphom des Magens⁴⁷



a) Bandförmiges lymphoides Infiltrat in der Magenschleimhaut.
Erhaltene Magenschleimhaut (Pfeil)
H.E., Vergr. 10fach.

b) Giemsa, Vergr. 10fach.



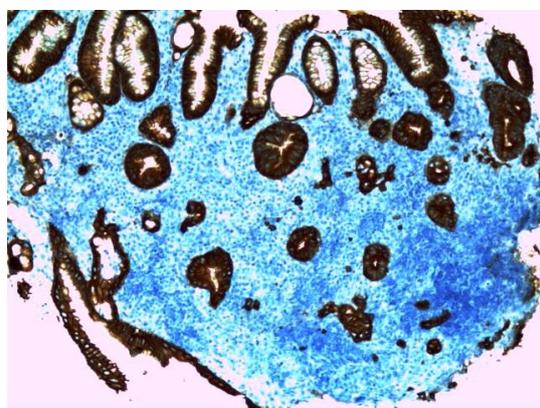
c) Monotones, kompaktes und unscharf begrenztes Infiltrat der Magenschleimhaut durch das MALT-Lymphom.
CD-20-Immunhistochemie, Vergr. 10fach

d) CD-20-Immunhistochemie, Vergr. 20fach

Das wichtigste histopathologische diagnostische Kriterium eines Magenlymphoms sind die sog. „lymphoepithelialen Läsionen“ (Abbildung 4).³⁹ Morphologisch handelt es sich hierbei um eine Gruppe von 3-5 Lymphomzellen, die durch ihr verdrängendes Wachstum eine Magendrüse oder Magenkrypte infiltrieren und partiell oder komplett zerstören. Das Zytoplasma des befallenen

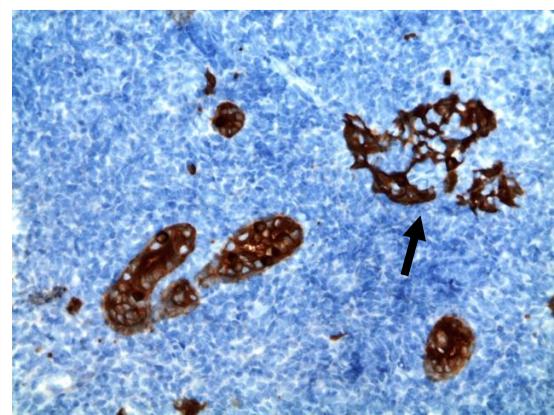
Mageneithels färbt sich als Zeichen der Degeneration eosinophil.^{39,40,48-50} Sind die befallenen Drüsen und Krypten von einem dichten Lymphominfiltrat überrannt und vollständig zerstört worden, kann ihr ehemaliges Bestehen nur noch durch eine immunhistochemische Spezialfärbung (Panzytokeratin-Immunhistochemie) nachgewiesen werden. Findet lediglich eine Infiltration mit Lymphozyten ohne Zerstörung der Drüsen statt, sollte man zunächst an eine chronische Gastritis denken (Tabelle 2). In seltenen Fällen kann es sich jedoch auch um ein follikuläres Lymphom oder Mantelzelllymphom handeln.³⁹

Abbildung 4: Lymphoepitheliale Läsionen⁴⁷



a) Die Lymphomzellen infiltrieren und destruieren die Magendrüsen. Die Panzytokeratin-Immunhistochemie weist auf die durch die Lymphomzellen zerstörten Magendrüsen hin.

Panzytokeratin-Immunhistochemie, Vergr. 10fach



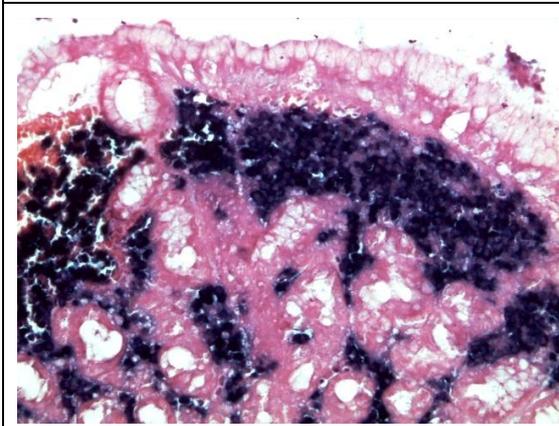
b) Die Lymphomzellen infiltrieren und destruieren die Magendrüsen. Die Panzytokeratin-Immunhistochemie weist auf die durch die Lymphomzellen zerstörten Magendrüsen hin (Pfeil).

Panzytokeratin-Immunhistochemie, Vergr. 20fach

Die Tumorzellen des Lymphoms ähneln Monozyten, Lymphozyten oder Plasmazellen. Meist dominiert einer dieser Zelltypen die Morphologie des Lymphoms, in einigen Fällen sticht kein spezieller Zelltyp hervor; alle drei morphologischen Arten kommen in ähnlicher Anzahl vor. Wegen diesem morphologisch bunten Bild ist eine Abgrenzung gegenüber rein reaktiven Plasmazellen in der Lamina propria schwierig. Hier kann eine

immunhistochemische Färbung zur weiteren Differenzierung beitragen (Abbildung 5).³⁹

Abbildung 5: MALT-Lymphom mit Kappa-Leichtkettenrestriktion⁴⁷



Kappa-Immunhistochemie, Vergr. 20fach

Wenn der vorherrschende Zelltyp des Lymphoms optisch an Plasmazellen erinnert und zusätzlich noch eine folliculäre Kolonisierung stattfindet, kann es zu Verwechslungen mit einem Plasmozytom kommen.^{10,39,40,51,52}

Zytologie

Die Tumorzellen des Lymphoms sind kleine bis mittelgroße Zellen, etwas größer als Lymphozyten. Ihr Kern ähnelt meist dem von Zentrozyten, manchmal aber auch dem Zellkern von Monozyten. Ihr Aussehen entspricht den physiologischen B-Zellen der Marginalzone, wie es die Bezeichnung des Lymphoms suggeriert. Obligat befinden sich zwischen diesen Tumorzellen basophile Zellen vom immunoblastischen Typ.^{10,11,39,51} Da die Lymphomzellen morphologisch leicht mit physiologischen Lymphozyten und Monozyten verwechselt werden können, ist eine genaue Abgrenzung der verschiedenen Zellreihen nötig^{53(pp482-485),54(pp267-273)}.

- Ein kleiner Lymphozyt hat einen Durchmesser von 6-8 µm. Das Zytoplasma ist transparent und maximal 1 µm breit. Der Kern hat eine

charakteristische feine, radspeichenähnliche Chromatinstruktur. Nukleolen sind lichtmikroskopisch selten zu erkennen.

- Zentrozyten sind bei variabler Größe ca. doppelt so groß wie kleine Lymphozyten. Der Kern hat eine schmale Einbuchtung und hat eine dichte Struktur, die teilweise ausgezogen erscheint. Der Zelleib wird vom Kern nahezu vollständig ausgefüllt.
- Monozyten (16-20 μm) gehören zu den großen Zellen der Leukozyten und sind mindestens doppelt so groß wie kleine Lymphozyten. Der Kern hat eine lockere Chromatinstruktur und ist nierenförmig eingebuchtet. Das Zytoplasma ist breit und enthält feine Granula.

Das zytologische Bild der Lymphomzellen ist vielgestaltig, wobei ihre Strukturen den oben genannten Zellen ähneln.

- Die Lymphomzellen sind ca. 1,5x größer als kleine Lymphozyten.
- Der Kern ist entweder rund oder besitzt, wie bei Zentrozyten, eine kleine Einbuchtung.
- Im Vergleich zum kleinen Lymphozyt ist das Kernchromatin feiner und weniger dicht.
- Das Zytoplasma ist im Vergleich zum kleinen Lymphozyt und zum Zentrozyt breiter, ähnelt damit dem von Monozyten und stellt sich in der Giemsa-Färbung klar und hell dar.

Zwischen diesen typischen Lymphomzellen können noch Blasten auftreten, die optisch an Zentroblasten oder Immunoblasten erinnern^{10,11,39,40,55(pp229-232)}.

- Ein Zentroblast ist ca. 4-6 x größer als ein kleiner Lymphozyt. Der Kern ist rund, vesikulär und feingranulär und hat 1-3 randständige Nukleolen. Das Zytoplasma ist breit.
- Die größten Zellen des lymphatischen Systems sind Immunoblasten. Der Kern ist teilweise gekerbt, rund, vesikulär und größer als bei Zentroblasten mit einem zentralen Nukleolus. Auf Grund ihrer Größe und ihres breiten Zytoplasmas können sie mit Monozyten verwechselt werden.

- Zwischen den beiden oben genannten Blasten gibt es Zwischenformen.^{53(pp482-485),54(pp267-273)}

Die Blasten stellen bis zu 10% aller Tumorzellen in einem MALT-Lymphom dar. Inwieweit die Anzahl der Blasten prognostisch relevant ist, ist noch nicht abschließend geklärt, wobei einige Studien von einem schlechteren Ansprechen einer Eradikationstherapie bei erhöhtem Blastengehalt berichten.³⁹

Daneben reifen in 30% der malignen Lymphome einige Klone der Tumorzellen zu Plasmazellen aus.^{10,11,39,40,44,56}

- Plasmazellen besitzen einen kleinen, exzentrisch liegenden Zellkern mit typischer Radspeichenstruktur des Kernchromatins. Auf Grund ihrer hohen Stoffwechselaktivität (Produktion von Immunglobulinen) besitzen sie im Gegensatz zu den kleinen Lymphozyten ein breites Zytoplasma mit einer paranukleären Aufhellung (Golgi-Apparat).^{53(pp482-485),54(pp267-273)}

Histologische Differentialdiagnose

Sind die oben genannten diagnostischen Kriterien für ein Marginalzonenlymphom vom MALT-Typ nicht eindeutig, ermöglicht die Immunhistochemie eine weitere Differenzierung⁴⁰:

Beim Vorliegen eines ungewöhnlich zeldichten Lymphozyteninfiltrats muss ein Lymphom von einer chronischen Gastritis abgegrenzt werden. Die für die Diagnose MALT-Lymphom so wichtigen lymphoepithelialen Läsionen können mit einer CD20-immunhistochemischen Färbung wesentlich besser dargestellt werden.³⁹

Zur klaren Trennung zwischen einem Marginalzonenlymphom und anderen indolenten B-Zelllymphomen helfen immunhistochemische Färbungen, die sich auf CD5, CD23 und Cyclin D1 belaufen. Sie sollten vor allem dann zum Einsatz kommen, wenn zwar keine lymphoepithelialen Läsionen, aber ein diffuses und zeldichtes Infiltrat mit B-Lymphozyten vorliegt. Die differentialdiagnostisch abzugrenzende B-CLL stellt sich als CD5+, CD23+ und Cyclin D1-, ein

Mantelzelllymphom als Cyclin D1+ dar. Ein folliculäres Lymphom ist hingegen für CD10 und für bcl-2 jeweils positiv.^{10,39,57}

Tabelle 2: Histologische Graduierung des lymphoiden Infiltrats in der Magenschleimhaut mod. nach 39,58

Score	Diagnose	Histologie
0	Normal	Einzelne Plasmazellen in der Lamina propria, keine Lymphfollikel
1	Chronisch aktive Gastritis	Keine Lymphozytenknötchen, keine Lymphfollikel, keine lymphoepithelialen Läsionen
2	Chronisch aktive Gastritis mit florider lymphofolikulärer Hyperplasie	Prominente Lymphfollikel mit umgebender Mantelzone, keine lymphoepithelialen Läsionen
3	Suspektes lymphoides Infiltrat, wahrscheinlich reaktiv	Lymphfollikel mit umgebenden kleinen Lymphozyten, die diffus in die Lamina propria und gelegentlich in das Epithel infiltrieren
4	Suspektes lymphoides Infiltrat, wahrscheinlich Lymphom	Lymphfollikel mit umgebenden Marginalzonenlymphozyten, die diffus in die Lamina propria und in kleinen Gruppen in das Epithel infiltrieren
5	MALT-Lymphom	Dichte diffuse Infiltration durch Marginalzonenlymphozyten, prominente lymphoepitheliale Läsionen

1.4.7 Staging

Nach endoskopischer und histologischer Diagnosestellung erfolgt die Stadieneinteilung primärer gastrointestinaler Lymphome entsprechend dem Ann-Arbor-Staging-System (1971) unter Berücksichtigung der Modifikation durch Musshoff (1977)⁵⁹ und der Differenzierung des Stadiums I nach Radaszkiewicz (1992)⁶⁰. Eine weitere Stadieneinteilung, welche die

Infiltrationstiefe des Lymphoms besonders berücksichtigt, ist das „Paris-Staging-System“ (TNM) für primäre gastrointestinale Lymphome (Tabelle 3).^{61,62}

Tabelle 3: Stadieneinteilung primärer gastrointestinaler Lymphome nach dem Ann-Arbor-Staging-System (1971) unter Berücksichtigung der Modifikation durch Musshoff (1977)⁵⁹ und der Differenzierung des Stadiums I nach Radaszkiewicz (1992)⁶⁰ sowie der TNM-Klassifikation (2010)⁶¹

Ann-Arbor-System	TNM-Klassifikation	Ausbreitung des Lymphoms
E*I 1	T1 N0 M0	Mukosa, Submukosa
EI 2	T2 N0 M0	Muscularis propria, Subserosa
EI 2	T3 N0 M0	Serosapenetration
EI 2	T4 N0 M0	Per continuitatem Infiltration benachbarter Organe
EII 1	T1 – 4 N1 M0	Befall regionaler Lymphknoten (Kompartiment I + II)
EII 2	T1 - 4 N2 M0	Befall entfernter Lymphknoten (Kompartiment III einschließlich retroperitonealer, mesenterialer und paraaortaler Lymphknoten)
EIII	T1 - 4 N3 M0	Befall von Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells
EIV	T1 - 4 N0 – 3 M1	Diffuser oder disseminierter Befall extragastrointestinaler Organe

* E = primär extranodale Lokalisation.

Um die Ausbreitung des Lymphoms bei Primärdiagnose zu erfassen, sollte eine körperliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der peripheren Lymphknoten und des Waldeyer'schen Rachenringes durchgeführt werden. Weiterhin wird ein Routinelabor, bestehend aus komplettem Blutbild, LDH und beta2-Mikroglobulin, Serumprotein-Immundefixation, HIV, Hepatitis C Virus und Hepatitis B Virus Serologie, und eine Computertomographie des Abdomens, Beckens und Thorax empfohlen.⁴⁰

Zur Beurteilung der Infiltrationstiefe des Lymphoms und zur Einschätzung der perigastralen Lymphknoten ist die Endosonographie unerlässlich. Die Unterteilung des Stadiums I in I1 (T1m/sm) und I2 (T2), welche sich lediglich durch die Infiltrationstiefe unterscheidet, kann nur mit Hilfe der Endosonographie erfolgen. Das Stadium II1, das sich durch den Befall regionaler Lymphknoten auszeichnet, lässt sich ebenfalls nur mit dieser Methode von den anderen Stadien sicher abtrennen.⁶³

Die Grenzen der Endosonographie liegen in der Beurteilung grenzwertiger perigastraler Lymphknoten (Größe < 1 cm).³⁰

Auf eine Knochenmarkbiopsie kann bei histologisch gesichertem MALT-Lymphom beim Primärstaging verzichtet werden. Falls nach einer Helicobacter pylori-Eradikation das Lymphom nach einem ausreichenden Zeitraum nicht zurückgeht, sollte vor Einleitung einer onkologischen Therapie (RTx vs. CTx) eine Knochenmarkbiopsie zur Beurteilung der Ausbreitung (lokal vs. systemisch) durchgeführt werden.⁶⁴

Da in sehr seltenen Fällen gastrale Lymphome im gesamten Magen-Darm-Trakt multifokal auftreten können, kann im Einzelfall eine Ileokoloskopie hilfreich sein.⁴⁰

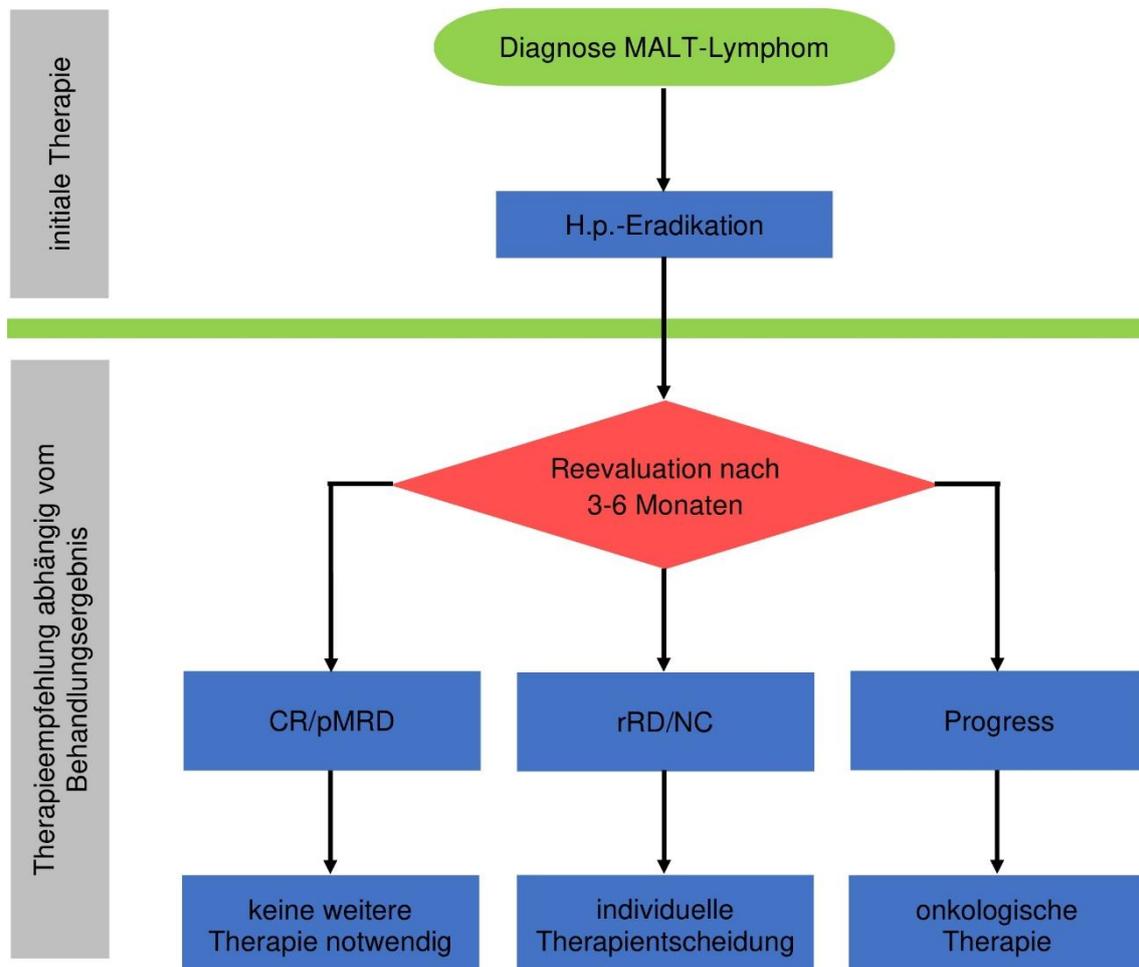
1.4.8 Therapie

Die Therapie sollte erst nach Abschluss der Staginguntersuchungen erfolgen, da nur dann der Therapieerfolg und der Helicobacter pylori-Status sicher beurteilt werden können. Die Therapie hat unabhängig vom Ergebnis des Stagings eine kurative Intention.^{30,40,63}

Nach den EGILS-Kriterien vom Mai 2011 sollen alle Patienten, unabhängig von ihrem Stadium, zunächst einer Helicobacter-pylori-Eradikation unterzogen werden. Dies gilt auch für den äußerst seltenen Fall von Helicobacter pylori-negativen Patienten.⁴⁰

Patienten, die auf diese Therapie mit einer klinischen Vollremission (CR, pMRD) ansprechen, benötigen keine weitere Therapie. Im Falle einer partiellen Remission (rRD) oder stabilen Erkrankungssituation (NC) erfolgt die weitere Therapie individualisiert. Zeigt sich nach Eradikationsbehandlung ein Progress (P) des Lymphoms erfolgt die Therapie in Abhängigkeit vom histologischen Typ und Stadium: nämlich Strahlentherapie, Chemotherapie und Operation.⁴⁰

Abbildung 6: Therapie des gastralen MALT-Lymphoms inhaltlich erstellt nach 40



Helicobacter-pylori-Eradikation

Bei Helicobacter pylori-positiven Patienten ist die Eradikation eine kausale Therapie.

Die Erstlinientherapie erfolgt nach dem italienischen oder französischen Triple-Schema. Kann dadurch keine Keimeradikation erreicht werden, wird eine Wismut-basierte Quadruple-Therapie empfohlen. Die Dauer der Eradikationsbehandlung sollte mindestens 7 Tage betragen. Die besten Ergebnisse werden mit einer 14-tägigen Therapie erzielt. Für den geringen Teil der Patienten (<15%), bei denen obige Schemata das Bakterium nicht erfolgreich eradizieren, stehen weitere Protokolle, mit jedoch schlechterem Nebenwirkungsprofil, zur Verfügung.⁴⁰

Durch eine erfolgreiche Keimeradikation wird bei lokal begrenzten MALT-Lymphomen in 60-90% eine klinische Vollremission erreicht.^{40,58,63,65-69} Neue Studien gehen von einem Therapieerfolg von 77,5% aus, wobei ein niedriges Stadium mit einer höheren Ansprechrate (Stadium EI: 78,4 vs. Stadium EII1: 55,6%) einhergeht.²⁵

Die Zweifel an einem langfristigen Therapieerfolg bei einer alleinigen Helicobacter-pylori-Eradikation sind mittlerweile durch zahlreiche Studien hinreichend widerlegt.^{40,65,70-72}

Tritt der gewünschte Therapieerfolg nach antibiotischer Therapie nicht ein, so kann das an folgenden Gründen liegen:

- Versager bei der Keimeradikation⁴⁰
- Helicobacter pylori-negative Lymphome^{66,67}
- t (11;18)-positive Lymphome^{73,74}
- Lymphknotenbefall⁶⁷

Je nach Ausbreitung müssen diese Patienten einer weiteren lokalen oder systemischen Therapie zugeführt werden.⁴⁰

Strahlentherapie

Wird durch eine alleinige Helicobacter pylori-Eradikation kein Rückgang des Lymphoms erreicht, so sollten Patienten mit einem lokal begrenzten MALT-Lymphom [EI-EII1 (T1-4, N0/1, M0, B0)] eine Strahlentherapie erhalten.⁴⁰

Die Strahlentherapie wird im Sinne einer „Extended Field-Bestrahlung“ mit 30-40 Gy über 15-20 Sitzungen durchgeführt.⁴⁰

Im Allgemeinen sprechen MALT-Lymphome sehr gut auf eine Strahlentherapie an. Im Stadium EI und EII1 kann durch eine Strahlentherapie (36-45 Gy) ein rückfallfreies Überleben über 5 Jahre in 80-90% der Fälle erreicht werden.^{40,75-78}

In neuen kleinen Studien konnte mit geringeren Dosen (≤ 30 Gy) eine Ansprechrate zwischen 93 – 100% bei einem Follow-up zwischen 3,3 und 7,2 Jahren erzielt werden.^{40,79-82}

Da bei einer Strahlentherapie organerhaltend behandelt wird, sollte sie, nicht zuletzt wegen der besseren Lebensqualität, generell einer Operation vorgezogen werden.^{16,75,83}

Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen; diese können jedoch mit Antiemetika und Protonenpumpenblocker gut beherrscht werden.⁴⁰

Langzeitfolgen einer Strahlentherapie sind selten.⁴⁰

Chemotherapie

Wenn durch eine alleinige Helicobacter-pylori-Eradikation keine zufriedenstellende Remission erreicht wird, kann bei allen Stadien dem Patienten eine Chemotherapie angeboten werden. Meist kommt sie aber erst in den höheren Stadien (EIII und EIV) zum Einsatz. Auf Grund mangelnder Datenlage (wenige Patienten und gleichzeitig kurzer Follow-up) ist bis jetzt kein Standardtherapieprotokoll etabliert. Im klinischen Einsatz sind Chemotherapeutika wie Chlorambucil oder Kombinationsprotokolle wie zum Beispiel Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison (CHOP).⁴⁰

Der Erfolg der Therapie ist teilweise abhängig vom Translokationsstatus t(11;18)(q21;q21). Patienten mit t(11;18) positiven MALT-Lymphomen sprechen wesentlich schlechter auf die alkylierenden Substanzen Chlorambucil und Cyclophosphamid an.⁸⁴ Die Wirkung von 2CdA (Cladribin) scheint hingegen unabhängig vom t(11;18) Status zu sein⁸⁵; jedoch muss bei dieser haematotoxischen Therapie das Risiko einer Myelodysplasie in Kauf genommen werden.⁸⁶

Da die Zellen der MALT-Lymphome positive CD20-Antigene auf ihrer Oberfläche präsentieren, ist der Einsatz des CD20-Antikörpers Rituximab, dessen Wirkung bei nodalen Lymphomen etabliert ist, denkbar, aber noch nicht hinreichend belegt. Von einer Kombination des Antikörpers Rituximab mit dem CHOP-Protokoll wird wegen der toxischen Wirkung abgeraten.⁴⁰

Operation

Vor Einführung der Helicobacter-pylori-Eradikation war die chirurgische Resektion von Magenlymphomen die etablierte Therapie. Heutzutage wird eine Operation nur bei Komplikationen wie Blutung oder Perforation durchgeführt; außer sie wird vom Patienten ausdrücklich als Alternative zur Strahlentherapie gewünscht.⁴⁰

Der Erfolg der Operation, mit einem Langzeitüberleben von 75 – 97% der Fälle, ist sehr gut. Wegen der für den Patienten gravierenden Folgen einer (partiellen) Gastrektomie (ernährungstechnisch und metabolisch) wird diese Therapie, im Gegensatz zu früher, nicht mehr favorisiert.^{19,40,87}

1.4.9 Follow-up

Das Ansprechen des Lymphoms auf die Therapie sollte 3 bis 6 Monate nach Abschluss der Behandlung überprüft werden. Die weiteren Nachsorgeuntersuchungen sollten alle 4-6 Monate stattfinden, bis eine klinische und histologische Vollremission (GELA: CR oder pMRD) in zwei aufeinander folgenden Nachsorgeuntersuchungen nachgewiesen werden kann.⁴⁰

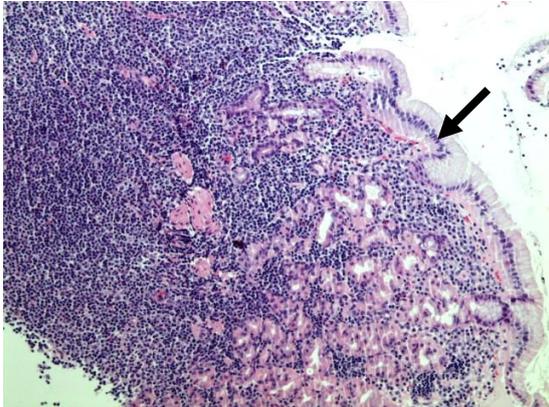
Das Ansprechen sowie der Langzeiterfolg der Therapie sollte grundsätzlich mit einer Gastroskopie gemäß dem „Gastric-mapping“ und einer histopathologischen Begutachtung überprüft werden. Die Technik entspricht jeweils dem Vorgehen bei Erstdiagnose. Besonderes Augenmerk sollte den Stellen gelten, an denen das Lymphom bei Diagnosestellung lokalisiert war. Um den Verlauf zu überprüfen, sollten die histologischen Präparate stets mit allen bisherigen Nachsorgeuntersuchungen einschließlich der Primärdiagnose verglichen werden.⁴⁰

Das Ansprechen der Therapie wird nach dem GELA-System (Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adult) in 4 morphologische Kategorien eingeteilt^{40,88}:

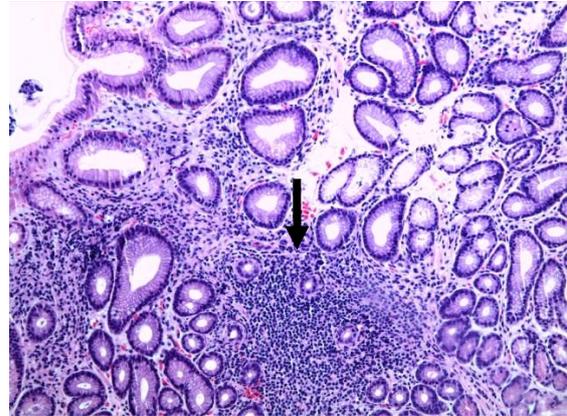
Tabelle 4: posttherapeutische histologische Graduierung der Regression nach GELA für gastrale MALT-Lymphome mod. nach 39,40,88

GELA-Score	Histologie			Klinische Einteilung	Kommentar	Therapieempfehlung
	Lymphoides Infiltrat	LEL	Stromaveränderungen			
CR	Abwesend oder einzelne Lymphozyten oder Plasmazellen	-	Normal oder leer und/oder Fibrose	Komplette Remission	Da die Gefahr eines falsch negativen Befundes besteht, muss zur Diagnosesicherung das Ergebnis der nächsten Untersuchung ebenfalls negativ sein.	Keine weitere Therapie notwendig.
pMRD	Lymphozytenaggregate oder Knötchen	-	Leer und/oder Fibrose	Komplette Remission	Die verbliebenen Lymphozytenaggregate können rein morphologisch und immunhistochemisch nicht eindeutig zugeordnet werden. Es hat sich gezeigt, dass diese Knötchen zum Teil Klone des ursprünglichen Lymphoms beherbergen. Es hat sich herausgestellt, dass dieses Phänomen prognostisch keine Relevanz hat.	Keine weitere Therapie notwendig.
rRD	Dichte, diffuse oder knotige Ausbreitung um Drüsen	-/+	Fokal leer und/oder Fibrose	Partielle Remission	Ein Vergleich mit den Biopтатаen bei Diagnosestellung ist hilfreich. Sofern sich keine ungünstigen endoskopischen Resultate oder Anzeichen eines Progresses zeigen, kann eine zusätzliche Behandlung bis zur nächsten Nachsorge zurückgestellt werden.	Das weitere Vorgehen sollte individuell für den Patienten erfolgen.
NC	Dicht, diffus oder knotig	+	Keine	Stabile Erkrankung	Im Falle persistierender makroskopischer Läsionen oder Hinweise auf eine Ausbreitung der Erkrankung sollte eine onkologische Therapie empfohlen werden. Sofern nur mikroskopische Infiltrate nachgewiesen werden, kann eine onkologische Behandlung bis zu 24 Monate nach H.p.-Eradikation zurückgestellt werden.	Das weitere Vorgehen sollte individuell für den Patienten erfolgen.

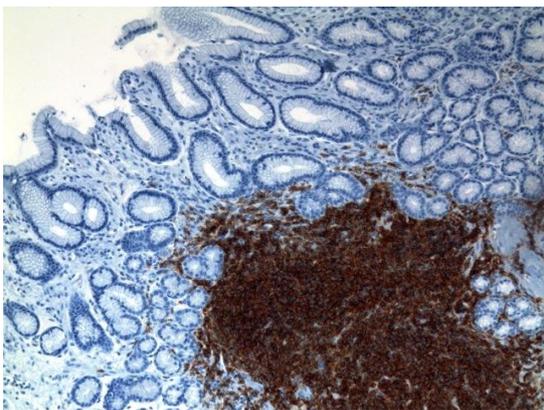
Abbildung 7: Vergleich des histologischen Erscheinungsbildes vor und nach Helicobacter pylori-Eradikation (verschiedene Patienten; b-d derselbe Patient)⁴⁷



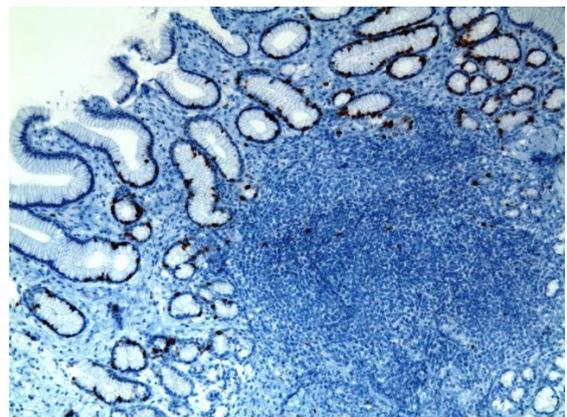
a) MALT-Lymphom vor Einleitung einer Therapie. Bandförmiges lymphoides Infiltrat in der Magenschleimhaut.
Erhaltene Magenschleimhaut (Pfeil)
H.E., Vergr. 10fach.



b) Minimale histologische Residuen des MALT-Lymphoms nach erfolgreicher Helicobacter pylori-Eradikation (pMRD nach GELA). Ein diffuses lymphoides Infiltrat und lymphoepitheliale Läsionen sind hier nicht sichtbar. Noduläres Lymphozytenaggregat (Pfeil) in der Lamina propria im Sinne minimaler histologischer Residuen.
H.E., Vergr. 10fach



c) CD-20-Immunhistochemie, Vergr. 10fach



d) Immunhistochemische Färbung zur Beurteilung der Proliferation (hier ca. 1%) der minimalen histologischen Residuen.
Ki-67-Immunhistochemie, Vergr. 10fach

Auch nach dem Erreichen einer Vollremission sollten weiterhin Nachsorgeuntersuchungen stattfinden, da die Gefahr eines Rezidivs besteht (7,2% mit einer jährlichen Rückfallrate von 2,2%)^{25,89} und das Risiko für ein Magenkarzinom^{90,91}, insbesondere beim Vorliegen von Dysplasie oder Metaplasie, erhöht ist.⁹² Empfehlungen für die Gesamtdauer der Überwachung und Intervalle der Follow-up-Untersuchungen sind bis jetzt nicht bekannt.⁴⁰

Ergibt sich bei der Evaluation der Therapie eine „partielle Remission“ oder „No change“, so wird für diese Patienten eine „Watch-and-Wait“ Strategie bis zu 24 Monaten vorgeschlagen. Diese Herangehensweise ist aufgrund des langsamen Wachstums des Lymphoms sowie seiner Neigung erst spät zu metastasieren, aber auch wegen des teilweise sehr langsamen Ansprechens auf eine Helicobacter pylori-Eradikation naheliegend.^{40,44} Im Falle einer Progression oder von wiederkehrenden endoskopischen Läsionen muss die „watch-and-wait“ Strategie aufgegeben werden und der Patient einer onkologischen Therapie zugeführt werden. Wird das Lymphom, im Sinne einer rRD, im Verlauf kleiner, so kann auch nach 24 Monaten die „Watch-and-Wait“-Strategie fortgesetzt werden. In den Fällen, bei denen von vorne herein mit einem schlechteren Ansprechen auf eine alleinige Helicobacter pylori-Eradikation gerechnet werden muss (fortgeschrittenes Stadium, Befall der perigastrischen Lymphknoten, hochgradig transformierte Lymphome, Helicobacter pylori-negative Lymphome und positive t(11;18)(q21;q21) Translokation), sollte dem Patienten eine onkologische Therapie früher angeboten werden.⁴⁰

Wird im Laufe der Nachsorge eine Progression festgestellt, sollte der Patient frühzeitig eine onkologische Therapie erhalten.⁴⁰

Selbst im Falle eines Rezidivs ist zunächst eine „Watch-and-Wait“-Strategie möglich. Voraussetzung dafür ist allerdings das Fehlen von endoskopischen Auffälligkeiten oder einer Progression. In diesem Fall sollte eine onkologische Therapie angeboten werden.⁴⁰

1.5 Ziel der Arbeit

Die alleinige *Helicobacter pylori*-Eradikation bei gastralen MALT-Lymphomen mit dem Verzicht auf eine konventionelle onkologische Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie, Operation) war von Anfang an mit der Forderung nach regelmäßigen endoskopischen Kontrollen verbunden. Dieses Vorgehen hat sich als „Watch-and-Wait“ – Strategie international etabliert.⁴⁰ Es setzt eine notwendige Patientencompliance voraus. Genau hier setzt die vorliegende Arbeit an. Sie untersucht, ob bzw. wie regelmäßig die Patienten nach *Helicobacter pylori*-Eradikation die ihnen vorgegebenen Nachsorgeintervalle eingehalten haben. Auf dieser Grundlage sollte zudem unter Berücksichtigung des Therapieerfolges eine Empfehlung für optimale Nachsorgeintervalle insbesondere nach klinischer Vollremission ausgesprochen werden.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine nicht randomisierte retrospektive unizentrische Studie.

2.2 Patienten

In die Studie fanden 106 Patienten (56 Männer und 50 Frauen) mit extranodalem Marginalzonen-B-Zell Lymphom des Magens vom MALT-Typ Eingang. Die Therapie bestand lediglich aus einer *Helicobacter pylori*-Eradikation mit nachfolgender „Watch-and-Wait“ Strategie. Der früheste Zeitpunkt der Primärdiagnose war 1993; die letzte Primärdiagnose wurde 2012 gestellt. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Primärdiagnose betrug 59 Jahre, wobei das Alter zwischen 33 Jahren und 85 Jahren variierte.

Unter diesen Patienten befanden sich überwiegend *Helicobacter pylori*-positive (n = 95) als auch einige *Helicobacter pylori*-negative Patienten (n = 9) sowie 2 Patienten mit unbekanntem Status.

Das Einhalten der Nachsorgetermine, unabhängig von einer etwaigen häufigeren Einbestellung durch den Arzt, wurde ausschließlich nach den von den EGILS geforderten maximalen Nachsorgeintervallen beurteilt. EGILS empfiehlt nach einer *Helicobacter pylori*-Eradikation die erste Nachsorge nach frühestens drei und spätestens sechs Monaten. Danach sollten die Follow-up Untersuchungen bis zum Erreichen einer Vollremission in Zeiträumen von vier bis sechs Monaten erfolgen.⁴⁰

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die bei Diagnosestellung bereits an einem anderen primär extranodalen B-Zell-Lymphom oder an einem primär nodalen Lymphom oder an einer anderen malignen Erkrankung litten.

Patienten mit einer positiven HIV-Serologie wurden ebenfalls nicht mit einbezogen.

2.3 Datenlage und Datenerhebung

Die Daten bezüglich Alter, Geschlecht, Primärdiagnose, Nebenerkrankungen und Nachsorgeuntersuchungen wurden dem klinikeigenen Archiv des Klinikums Aschaffenburg entnommen. Das Patientenkollektiv setzte sich aus vier Gruppen zusammen:

1. Patienten, bei denen die Primärdiagnose im Klinikum Aschaffenburg gestellt wurde und die Nachsorge ebenfalls im Klinikum Aschaffenburg stattfand
2. Patienten, bei denen die Primärdiagnose im Klinikum Aschaffenburg gestellt wurde und die Nachsorge extern stattfand
3. Patienten, bei denen die Primärdiagnose extern gestellt wurde und die Nachsorge im Klinikum Aschaffenburg stattfand
4. Patienten, die komplett extern betreut wurden und bei denen der behandelnde Arzt lediglich eine Referenzbeurteilung im Klinikum Aschaffenburg einholte.

Folglich war eine externe Diagnosestellung oder externe Nachsorgeuntersuchungen kein Ausschlusskriterium. Als intern geführte Patienten wurden diejenigen bezeichnet, deren Nachsorge im Klinikum Aschaffenburg stattfand (Gruppe 1 und 3). Alle anderen wurden als externe Patienten bezeichnet (Gruppe 2 und 4).

Eine vollständige Datenlage lag zunächst nur für die Patienten vor, deren Nachsorge im Klinikum Aschaffenburg stattfand (Gruppe 1 und 3). Bei einem Teil der externen Patienten (Gruppe 2 und 4) lagen die Ergebnisse der Follow-up Untersuchungen im Klinikum Aschaffenburg schon vor, da die untersuchenden Kliniken und Ärzte nach der jeweiligen Follow-up Untersuchung die Daten selbstständig und regelmäßig dem Klinikum Aschaffenburg zukommen ließen.

Von den Patienten, die sich lediglich eine Expertenmeinung bei Prof. Dr. Fischbach eingeholt hatten, waren oft nur Name, Geburtsdatum und Erstdiagnose bekannt. Zur Verbesserung der Datenlage wurde ein Schreiben verfasst, in dem die extern betreuenden Ärzte oder Kliniken gebeten wurden, eine Stuserhebung der betroffenen Patienten zurückzusenden.

Wurde auf dieses Anschreiben nicht reagiert oder waren die erhaltenen Antworten unvollständig, so wurden in einem zweiten Anschreiben die betreuenden Hausärzte oder weitere Fachärzte der Patienten oder Kliniken um weitere Daten gebeten. Dadurch konnte in vielen Fällen eine vollständige und nachvollziehbare Datenlage auch für die externen Patienten erreicht werden (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Algorithmus der Datenerhebung⁴⁷

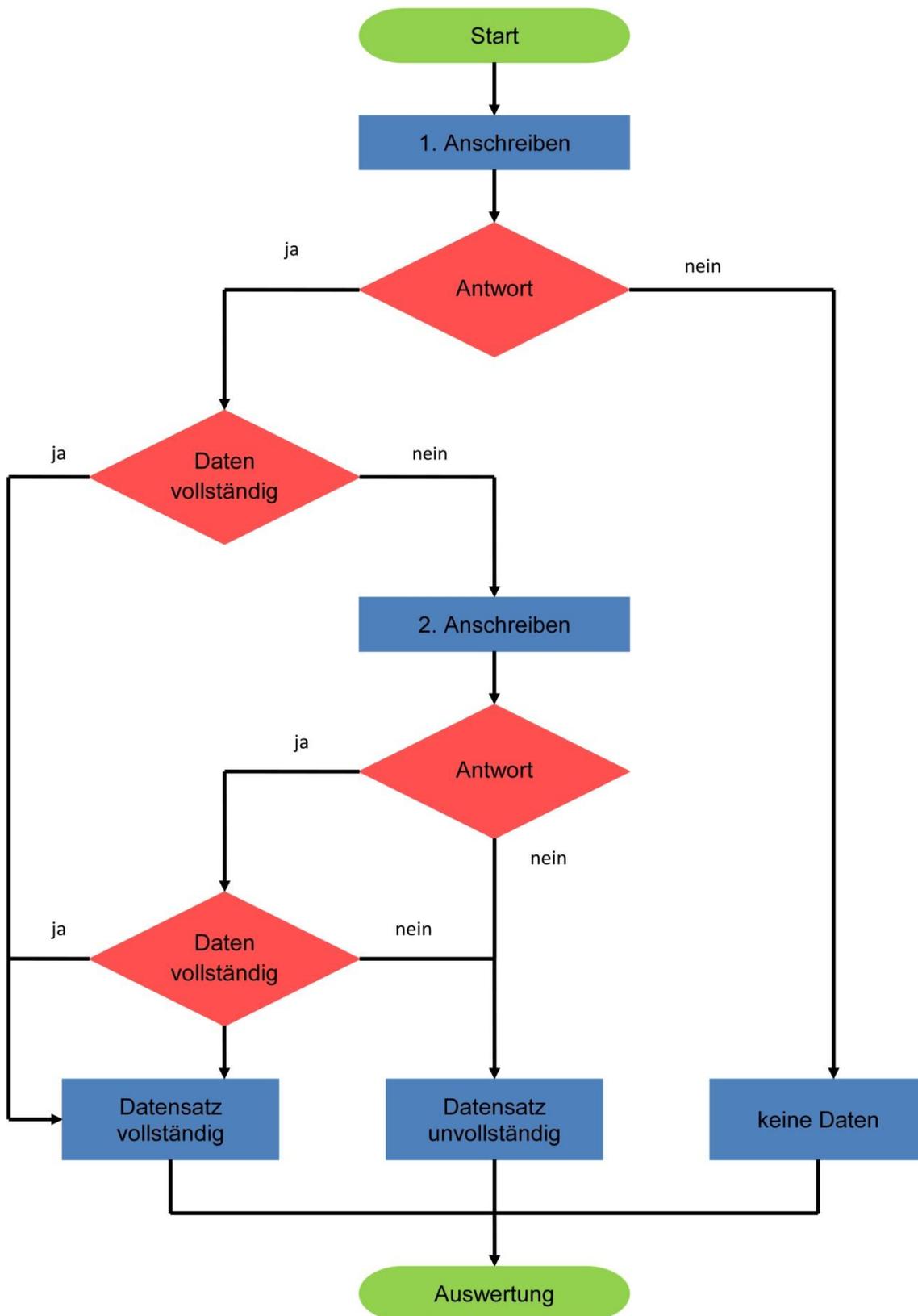


Abbildung 9: Fragebogen zur Stuserhebung⁴⁷

PROF. DR. MED. W. FISCHBACH
 Chefarzt der Medizinischen Klinik II
 Klinikum Aschaffenburg - Am Hasenkopf - 63739 Aschaffenburg
 Fax: 06021 32-3009



“Adherence to follow-up of patients with Gastric-MALT-Lymphoma treated by Helicobacter pylori eradication only.”

Patient:

geboren:

Patient lebt:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
Lymphom frei:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt

Wann war die Primärdiagnose (Monat / Jahr)?

In welchem Stadium (Ann-Arbor-Klassifikation modifiziert durch Musshoff und Radaszkiewicz) befand sich Ihr Patient bei Primärdiagnose?						
<input type="checkbox"/> EI1	<input type="checkbox"/> EI2	<input type="checkbox"/> EI11	<input type="checkbox"/> EI12	<input type="checkbox"/> EI111	<input type="checkbox"/> EI1V	<input type="checkbox"/> nicht bekannt

Welchen Helicobacter-pylori (Hp)-Status hatte Ihr Patient bei Primärdiagnose?		
<input type="checkbox"/> Hp-positiv	<input type="checkbox"/> Hp-negativ	<input type="checkbox"/> nicht bekannt

Wurde eine Hp-Eradikation durchgeführt?		
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt

Wenn eine Hp-Eradikation durchgeführt wurde, zu welchem Zeitpunkt (Monat / Jahr)?

Wurde eine andere Therapie durchgeführt?		
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt

Wenn eine andere Therapie durchgeführt wurde, welche und wann bitte in nachfolgende Tabelle einfügen:

Zeitpunkt der Therapie (Monat / Jahr):	CTx (Chemotherapie)	RTx (Strahlentherapie)
/	<input type="checkbox"/> CTx	<input type="checkbox"/> RTx
/	<input type="checkbox"/> CTx	<input type="checkbox"/> RTx

"Adherence to follow-up of patients with Gastric-MALT-Lymphoma treated by Helicobacter pylori eradication only."

Patient:

geboren:

Fanden/finden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen statt?		
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt

Wenn regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen stattfanden/-finden, zu welchen Zeitpunkten und mit welchem Ergebnis? (bitte in nachfolgende Tabelle einfügen)

Nachsorgeuntersuchungen (Follow-up)						
Follow-up (Monat / Jahr):	Ergebnis: (CR = komplette Remission, MRD = minimale histologische Residuen, PR = partielle Remission, NC = keine Progression, PD = Progression, R = Rezidiv)					
/	<input type="checkbox"/> CR	<input type="checkbox"/> MRD	<input type="checkbox"/> PR	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> R
/	<input type="checkbox"/> CR	<input type="checkbox"/> MRD	<input type="checkbox"/> PR	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> R
/	<input type="checkbox"/> CR	<input type="checkbox"/> MRD	<input type="checkbox"/> PR	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> R
/	<input type="checkbox"/> CR	<input type="checkbox"/> MRD	<input type="checkbox"/> PR	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> R
/	<input type="checkbox"/> CR	<input type="checkbox"/> MRD	<input type="checkbox"/> PR	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> R
/	<input type="checkbox"/> CR	<input type="checkbox"/> MRD	<input type="checkbox"/> PR	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> R

Wenn Ihr Patient verstorben ist, bitte nachfolgende zwei Fragen zusätzlich ausfüllen.

Todesdatum (Monat / Jahr)	/
---------------------------	---

Wenn Patient verstorben,	<input type="checkbox"/> Lymphom-bedingt	<input type="checkbox"/> nicht Lymphom-bedingt
--------------------------	--	--

Datum

Unterschrift

Stempel

2.4 Histopathologie

Die Primärdiagnose eines Magenlymphoms wurde gemäß der Leitlinie der EGILS histologisch gestellt.⁴⁰ Die histologische Aufarbeitung wurde gemäß der WHO Klassifikation durchgeführt.⁵⁶ Hierfür wurden die endoskopisch gewonnenen Schleimhautbiopsien zunächst in Formalin fixiert, danach mittels Alkoholreihe und Xylol entwässert und anschließend in Paraffin eingebettet. Nach Härtung des Paraffins wurde der fertige Paraffinblock mit dem Mikrotom in 2-4µm dünne Scheiben geschnitten, in ein warmes Wasserbad eingelegt und auf einen Objektträger aufgebracht. Für die morphologische Begutachtung wurden die Präparate nach Hämatoxylin-Eosin (H.E.), Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) und Giemsa gefärbt. Standardmäßig bestanden die immunhistochemischen Sonderfärbungen aus CD 5, CD 20, CD 3, Kappa, Lambda, Ki 67, Pankeratin und einem H.p.-Antikörper.⁹³ Zum Teil wurden die Biopsien auch im Schnellschnitt begutachtet. Alle Biopsien wurden nach Möglichkeit durch ein Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie begutachtet. Dies war in der Regel das Pathologische Institut im Klinikum Aschaffenburg (Prof. Dr. M. Eck) oder das Pathologische Institut der Universität Würzburg (Prof. Dr. H. K. Müller-Hermelink/Prof. Dr. A. Rosenwald).

2.5 Endoskopie

Nach Diagnosesicherung wurden im Rahmen der endoskopischen Untersuchung die Biopsien aus der Magenschleimhaut gemäß der endoskopisch-biopsischen „Gastric Mapping“ Technik nach EGILS gewonnen.⁴⁰ Dazu wurden aus makroskopisch auffälligen Arealen mindestens 10 Proben entnommen. Aus den unauffälligen Arealen wurden je ein Bioptat aus Korpus/Antrum für den Ureasetest, 4 Bioptate aus Antrum und Korpus (jeder Quadrant) und 2 Bioptate aus dem Fundus entnommen.^{13,21,30,45}

Bei einem Teil der Patienten wurde zusätzlich eine Endosonographie durchgeführt.

2.6 Klassifikation

Sowohl bei Primärdiagnose als auch bei den Nachsorgeuntersuchungen wurden die Patienten entsprechend dem Ann-Arbor-Staging-System (1971) nach der Musshoff Klassifikation (1977)⁵⁹ unter besonderer Berücksichtigung der differenzierteren Einteilung des Stadiums EI nach Radaskiewicz (1992)⁶⁰ sowie der TNM-Klassifikation⁶¹ dem jeweiligen Stadium zugeordnet (Tabelle 3).

In diese Studie wurden Patienten unabhängig vom Stadium aufgenommen.

2.7 Primärstaging

Das Primärstaging erfolgte gemäß der Konsensusempfehlung der EGILS von 2011.⁴⁰ Nachdem die Diagnose eines gastralen MALT-Lymphoms gestellt war, wurde das Staging durchgeführt. Um die Ausbreitung des Lymphoms zu erfassen, erfolgte eine körperliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der peripheren Lymphknoten und des Waldeyer'schen Rachenringes.

Weiterhin wurden ein Routinelabor, bestehend aus komplettem Blutbild, LDH und beta2-Mikroglobulin, Serumprotein-Immundefixation, HIV, Hepatitis C Virus und Hepatitis B Virus Serologie, und eine Computertomographie des Abdomens, Beckens und des Thorax durchgeführt. Ebenfalls erfolgte im Rahmen des Primärstagings die Endosonographie. Brachte die Helicobacter pylori-Eradikation nicht den gewünschten Erfolg, wurde vor Einleitung einer onkologischen Therapie zusätzlich eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt. Eine Ileokoloskopie war nicht regelmäßiger Bestandteil des Primärstagings.

2.8 Therapie

Helicobacter pylori-Eradikation

Alle Patienten erhielten nach Abschluss des Ausgangsstagings - wie von EGILS als Erstlinientherapie empfohlen – unabhängig von Stadium und Helicobacter pylori-Status – zunächst eine Eradikationsbehandlung mit kurativer Intention.⁴⁰ Sprach ein Patient gut an, wurde gemäß der Konsensusempfehlung der EGILS keine weitere Therapie durchgeführt.⁴⁰

Die Helicobacter pylori-Eradikation erfolgte nach verschiedenen Schemata. Standardmäßig wurde die Eradikation zunächst nach dem italienischen oder französischen Triple-Schema über mindestens eine Woche durchgeführt. Die Therapieversager wurden nach der Sequenztherapie oder Vierfachtherapie behandelt.⁴⁰

Strahlentherapie, Chemotherapie oder Operation

Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes eine Strahlentherapie, Chemotherapie oder Operation erhielten, fanden keinen Eingang in diese Studie.

2.9 Therapieerfolg und Nachsorge

Follow-up bis zum Erreichen einer klinischen Vollremission (CR oder pMRD)

Gemäß EGILS fand die erste Nachsorgeuntersuchung zur Beurteilung des Therapieerfolgs frühestens 3, spätestens 6 Monate nach Therapieende statt. Die weiteren Nachsorgeuntersuchungen erfolgten in Abständen von 4-6 Monaten, bis eine Vollremission in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen sicher dokumentiert werden konnte.⁴⁰

Wurde auch nach 24 Monaten keine klinische Vollremission erreicht, wurde in dem untersuchten Kollektiv weiterhin die „Watch-and-Wait“ Strategie

gewählt^{31,40}; Patienten mit Chemotherapie oder Strahlentherapie waren zuvor ausgeschlossen worden.

Das Ansprechen des Lymphoms auf die Helicobacter pylori-Eradikation wurde durch endoskopisch-biopsische Untersuchungen im Sinne des „Gastric Mapping“ mit anschließender histomorphologischer Begutachtung gemäß GELA graduiert.^{40,88}

Der Helicobacter pylori-Status wurde durch Urease-Test und Histologie geprüft.

Follow-up nach Vollremission

Wurde - unabhängig vom Helicobacter pylori-Status - durch alleinige Helicobacter pylori- Eradikation eine Vollremission erreicht, war keine weitere Therapie nötig.

In Bezug auf die Nachsorge gibt es laut EGILS keine konkreten Empfehlungen für das weitere Vorgehen. Da bis jetzt keine optimalen zeitlichen Intervalle für Follow-up Untersuchungen definiert sind, beschränkt sich die Empfehlung des EGILS lediglich darauf, dass Follow-up Untersuchungen nach Vollremission ratsam seien. Diese Nachsorge dient dazu, eine Reinfektion mit Helicobacter pylori, ein Rezidiv des Lymphoms oder ein Magenkarzinom frühzeitig zu erkennen.⁴⁰

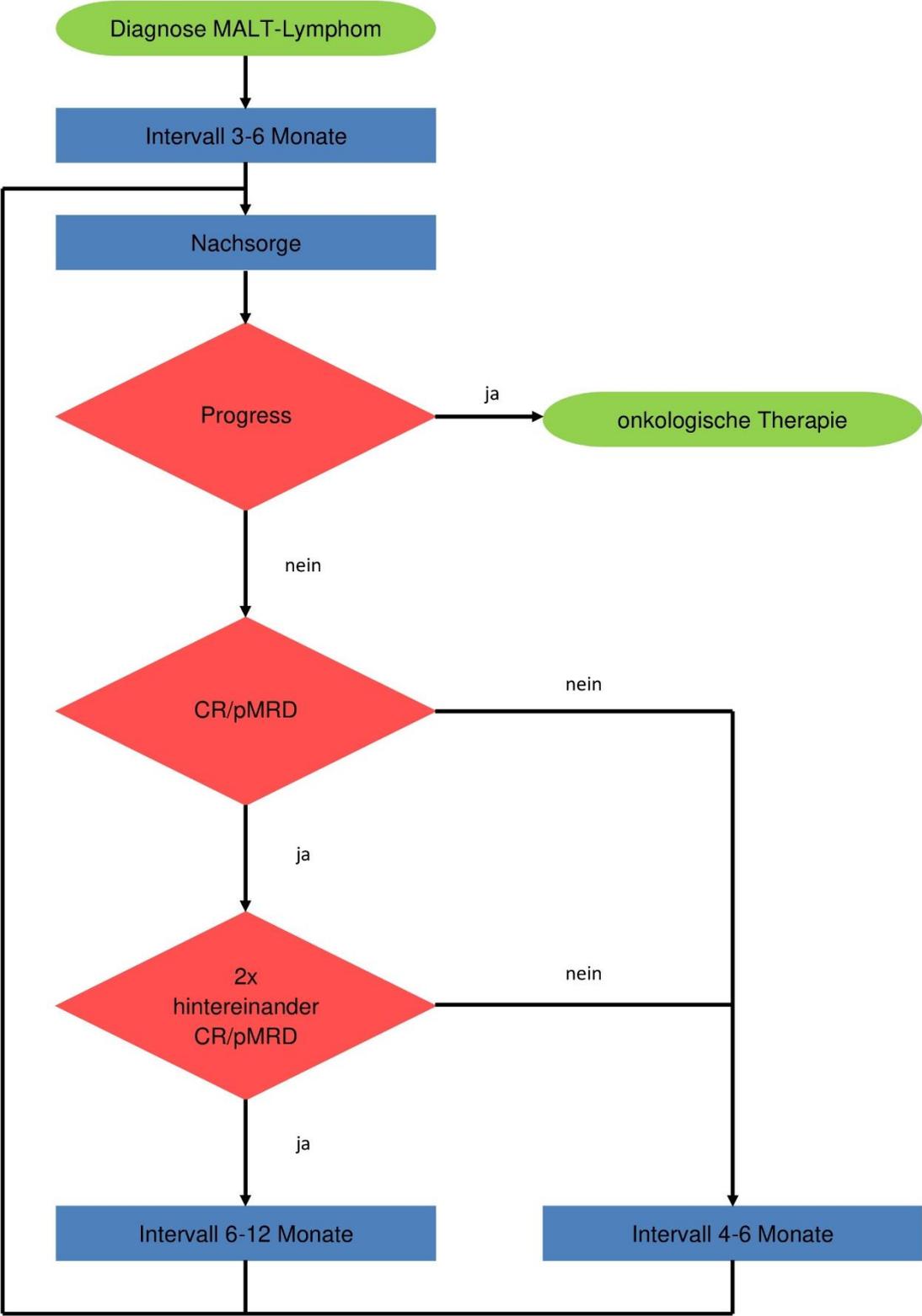
In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Follow-up Untersuchungen bei unseren Patienten nach Erreichen der Vollremission in halbjährlichen bis jährlichen Intervallen durchgeführt.

Follow-up bei Progression oder Rezidiv:

Im Falle eines nur histologischen Rezidivs des Lymphoms erfolgte zunächst weiterhin eine „Watch-and-Wait“ Strategie.⁴⁰

Patienten, die eine Progression oder ein klinisches Rezidiv entwickelten, wurden einer onkologischen Therapie zugeführt. Sie wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Abbildung 10: Nachsorge abhängig vom Therapieerfolg



2.10 Datenbearbeitung und -auswertung

Bei der Datenerfassung wurde der Datenbestand bis August 2013 berücksichtigt. Der maximal mögliche Beobachtungszeitraum eines Patienten ist damit die Zeit zwischen Primärdiagnose und dem oben genannten Termin. Bei verstorbenen Patienten verkürzt sich der maximale Beobachtungszeitraum entsprechend bis zum Tod.

Die verschiedenen Merkmalsausprägungen wurden zur Vereinfachung der elektronischen Auswertung durch Zahlen in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel) repräsentiert. Mit diesem Datenbestand wurden statistische Untersuchungen durchgeführt und visualisiert.

Zeiträume sind des einfacheren Verständnisses wegen in Jahren und Monaten (in der herkömmlichen Bezeichnung) angegeben. Zeitpunkt der Primärdiagnose des so definierten fiktiven Jahres eines Patienten ist folglich stets der 1. Januar. Diese Nullpunktfestlegung erleichtert die Lesbarkeit der Diagramme.

Der Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen der Patienten ab Primärdiagnose wurde für den Zeitraum der ersten 10 Jahre für jeweils ein Jahr, danach für jeweils 5 Jahre Nachsorgezeitraum in Balkendiagrammen dargestellt. Weiterhin wurde für sämtliche Patienten der Verlauf in zwei Grafiken dargestellt. Die Patienten wurden dabei nach folgenden Kriterien sortiert:

- Dauer des maximal möglichen Beobachtungszeitraums
- Dauer von Primärdiagnose bis zur letzten wahrgenommenen Nachsorge

Das Einhalten der Nachsorge kann theoretisch durch folgende Werte beschrieben werden:

- Anzahl der nicht wahrgenommenen Nachsorgen
- Erstmaliges Nichtwahrnehmen einer Nachsorgeuntersuchung
- (Anzahl der wesentlich überschrittenen Nachsorgeintervalle)
- (Erstmalige wesentliche Überschreitung eines Nachsorgeintervalls)
- (Dauer der Überschreitung eines Nachsorgeintervalls insgesamt)
- (Dauer der erstmaligen Überschreitung eines Nachsorgeintervalls)

Auf Grund der Enge der Nachsorgeintervalle ließen sich größere Überschreitungen der angesetzten Termine nur schwer vom Nichtwahrnehmen der Termine unterscheiden; deshalb fanden sie keinen Eingang in die Untersuchung.

„Non Compliance“ bedeutet das Nichtwahrnehmen bzw. Überschreiten von gemäß EGILS empfohlenen Nachsorgeterminen. Zugrundegelegt wurde der von EGILS vorgeschlagene maximale zeitliche Abstand zwischen den Untersuchungen.⁴⁰

Gründe für das Ausscheiden aus dem Nachsorgeschema waren:

- Verstorben
- Keine Begründung
- Die nächste Nachsorge lag nicht mehr im Beobachtungszeitraum

Um zu untersuchen, ob der Therapieerfolg einen Einfluss auf das Einhalten der Nachsorge hatte, wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

- Komplette histologische Remission (CR) oder minimale histologische Residuen (pMRD)
- Keine klinische Vollremission, d.h. partielle Remission (rRD), No change (NC) oder Progress (P)

Der Einfluss des Ortes der Nachsorge wurde ebenfalls betrachtet:

- Nachsorge fand im Klinikum Aschaffenburg statt
- Nachsorge fand auswärtig statt

Berücksichtigung fanden das erstmalige Überschreiten (vgl. Abbildung 47) und das Überschreiten insgesamt der von EGILS vorgegebenen Nachsorgeintervalle im Zusammenhang mit dem Therapieerfolg.⁴⁰ Ebenso wurden die Zeitpunkte der ersten fünf wahrgenommenen Nachsorgen betrachtet.

Das Einhalten der Nachsorgeuntersuchungen wurde unter Berücksichtigung des Therapieerfolges mit verschiedenen Herangehensweisen berechnet:

- **Methode A:** Das Verhältnis stattgefundener zu von EGILS geforderten Nachsorgen über das gesamte Patientengut.
- **Methode B:** Dasselbe Verhältnis wie in Methode A, jedoch bezogen auf den einzelnen Patienten mit nachfolgender Mittelung über alle Patienten.
- **Methode C:** Der Anteil der Zeit, in der der einzelne Patient - bezogen auf das individuelle Nachsorgeschema – seine Nachsorgepflicht gemäß EGILS erfüllt hat mit nachfolgender Mittelung über alle Patienten

Zur möglichst realistischen Darstellung der Compliance schien es angesichts der variablen Länge der geforderten Nachsorgeintervalle und der unterschiedliche Überwachungsdauer bei den einzelnen Patienten gerechtfertigt eine Methode zur Darstellung der Compliance zu suchen, welche die Schwächen der üblichen Herangehensweisen (Methode A und B) nicht teilt (vgl. 4.3.1 Beurteilung der Berechnungsmethode).

Um den Begriff der Pflichterfüllung der rechnerischen Auswertung zugänglich zu machen, wurde folgender Ansatz gewählt:

Ein bestimmter Patient P habe seine Nachsorgepflicht erfüllt, falls er in dem gemäß EGILS vorgegebenen Intervall seinen nächsten Nachsorgetermin wahrnimmt. Erscheint ein Patient innerhalb dieses Intervalls nicht, wird er für den Zeitraum *nach* Ablauf des Intervalls als nicht-compliant angesehen.

Rechnerisch wird die Pflichterfüllung für einen bestimmten Zeitpunkt t mit 1 (Patient wird als compliant angesehen), andernfalls mit 0 (Patient wird als nicht-compliant angesehen) bewertet. Bei der auf diese Weise festgelegten Zahl handelt es sich mathematisch um eine Indikatorfunktion $C_P(t)$ in Abhängigkeit von Zeitpunkt und Patient. Diese ist die Grundlage aller weiteren Mittelwertbildungen.

Als Maß $\mu_P(I)$ für die Compliance eines bestimmten Patienten P für einen Zeitraum I dient das Verhältnis:

$$\mu_P(I) := \frac{\text{Zeit mit Pflichterfüllung}}{\text{gesamter Zeitraum}}$$

Mithilfe der Indikatorfunktion $C_P(t)$ kann dieses Verhältnis mathematisch als

$$\mu_P(I) := \frac{\int_I C_P(t) dt}{\int_I dt}$$

geschrieben werden. Damit das Maß $\mu_P(I)$ für ein Intervall I Sinn macht, d.h. im Sinne der Mathematik wohldefiniert ist, ist es notwendig, dass die Funktion $C_P(t)$ für alle Zeitpunkte t aus I überhaupt definiert ist. Dies spielt insbesondere bei der Mittelung über mehrere Patienten eine wesentliche Rolle.

Zur Bestimmung des durchschnittlichen Maßes der Compliance einer Gruppe von Patienten für ein bestimmtes Zeitintervall I muss die Indikatorfunktion für *jeden* Patienten auf ganz I definiert sein. Dies ist dann problematisch, wenn beispielsweise die durchschnittliche Compliance für die einzelnen Jahre nach Primärdiagnose angegeben werden soll. Im strengen Sinne dürften nur die Patienten P berücksichtigt werden, von denen in *jedem* Zeitpunkt t in I gesagt werden kann, ob sie compliant waren oder nicht. Dies ist beispielsweise bei einem Patienten, der vor Ablauf des Intervalls verstorben ist, nicht unbedingt möglich.

Diese Bedingung reduziert die Zahl der Patienten, deren Datensätze zur Berechnung herangezogen werden können. Aufgrund der kleinen Gesamtzahl der Patienten ist man jedoch daran interessiert, möglichst viele Datensätze zu

nutzen und muss hier Kompromisse zwischen mathematischer Strenge und statistischer Aussagekraft eingehen.

Man kann beispielsweise für einen Patienten, bei dem der Beobachtungszeitraum nur zum Teil in das betrachtete Intervall hineinragt, die Compliance für diesen Zeitraum bestimmen und den Patienten bei der Durchschnittsbildung entsprechend geringer gewichten.

Der Unterschied zwischen dieser gewichteten Summe und dem einfachen Mittelwert des Compliancewertes über die Patienten ist jedoch minimal, und die Abweichung ist sicher geringer als andere Schwankungen wie z.B. dadurch, dass die Daten auf volle Monate gerundet werden.

Der Einfachheit halber wurden im Folgenden die Compliancewerte der Patienten bestimmt und über die Patientenzahl gemittelt.

Für die Frage, ob ein Datensatz für einen Zeitraum zwischen t_1 und t_2 zu berücksichtigen ist, spielen folgende Zeitpunkte als Endmarke eine Rolle:

- Zeit bis zum Ende des Beobachtungszeitraums
- Zeit bis zur letzten stattgefundenen Untersuchung

Beim *einzelnen* Patienten sind folgende Fälle möglich:

- Die Endmarke liegt *vor* dem Anfang des betrachteten Intervalls → dieser Patient ist nicht zu berücksichtigen
- Die Endmarke liegt *nach* dem Ende des betrachteten Intervalls → dieser Patient ist auf jeden Fall zu berücksichtigen
- Die Endmarke liegt *im* betrachteten Intervall → dieser Patient wird ebenfalls berücksichtigt

Im Folgenden hat es sich als sinnvoll erwiesen, Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt als *aktiv* zu bezeichnen, wenn die letzte Nachsorge nach diesem Zeitpunkt stattfand, d.h. Patienten sind im Zeitraum zwischen Primärdiagnose und letzter stattgefundenener Untersuchung aktiv.

Aufgrund des geringen Datenbestandes wurde auf die Berechnung und Diskussion der Konfidenzintervalle der Mittelwerte verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Alter

Die Patienten waren bei Primärdiagnose zwischen 33 Jahren und 84 Jahren alt. Der Mittelwert lag bei 59 Jahre mit einer Standardabweichung von 11 Jahren, der Median ebenfalls bei 59 Jahren.

Geschlechterzusammensetzung

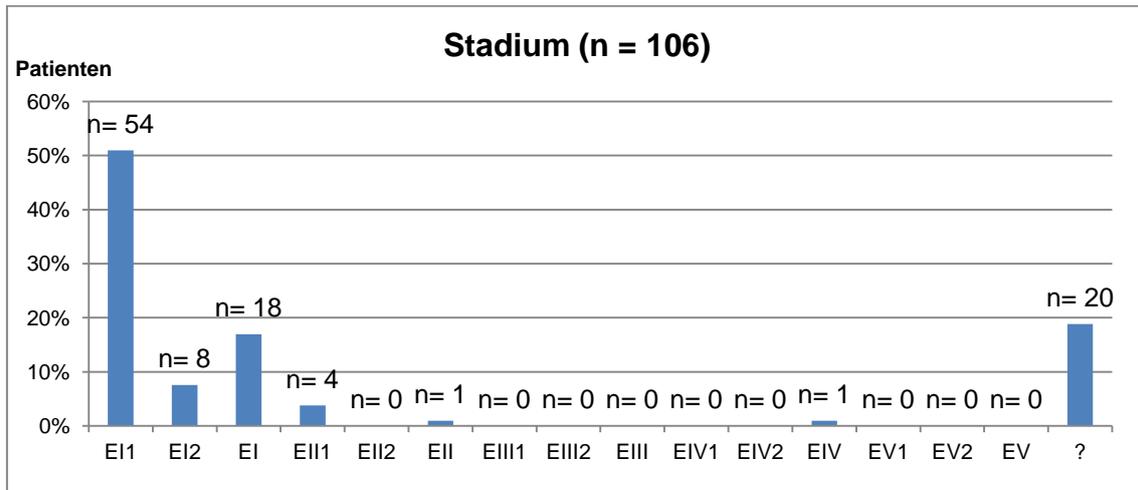
Das Geschlechterverhältnis war bei 106 Patienten mit 50 Frauen und 56 Männern ausgeglichen.

Stadien

Die verschiedenen Stadien aller Patienten unabhängig vom *Helicobacter pylori*-Status bei Primärdiagnose sind in einem Säulendiagramm dargestellt (Abbildung 11).

Der größte Teil der Patienten, bei denen das Stadium bekannt war, befand sich im Stadium EI ($n = 80$). Hiervon lag bei 54 Patienten das Stadium EI1 und bei 8 Patienten das Stadium EI2 vor. Bei 18 Patienten wurde bei Primärdiagnose eine weitere Differenzierung des Stadiums EI in EI1 oder EI2 nicht durchgeführt. Diese Differenzierung wurde bei einem Patienten im Stadium EII ebenfalls nicht durchgeführt. Bei ca. 20% der Patienten ($n = 20$) war das Stadium aufgrund einer unvollständigen Datenlage nicht bekannt (Abbildung 11).

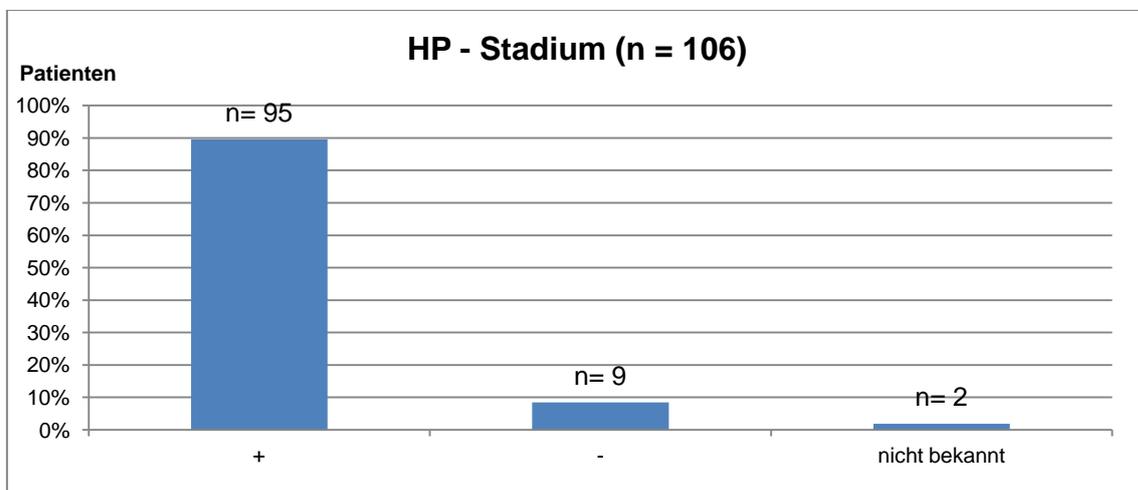
Abbildung 11: Stadieneinteilung bei Primärdiagnose



Helicobacter pylori-Status

Erwartungsgemäß lag bei den meisten Patienten (n = 95) bei Primärdiagnose eine Helicobacter pylori Infektion vor. Bei 9 Patienten ließ sich keine Helicobacter pylori Infektion nachweisen. Bei 2 Patienten war der Helicobacter pylori-Status nicht bekannt (Abbildung 12).

Abbildung 12: Helicobacter pylori-Status bei Primärdiagnose



3.2 Therapieerfolg

Die nachfolgenden drei Säulendiagramme geben Auskunft über den Therapieerfolg der *Helicobacter pylori*-Eradikation. Es wurde die Datenlage über alle Patienten (Abbildung 13) sowie gesondert nach *Helicobacter pylori*-Status (Abbildung 14 und Abbildung 15) dargestellt.

Die meisten Patienten erreichten nach alleiniger *Helicobacter pylori*-Eradikation eine Vollremission. Am Ende des gesamten Zeitraumes der Follow-up Untersuchungen hatten 75 der insgesamt 106 Patienten eine Vollremission laut EGILS⁴⁰ erreicht (ca. 71%). Wie oben schon definiert, wurden bei diesen 75 Patienten in mindestens zwei aufeinander folgenden Nachsorgeuntersuchungen makroskopisch im Rahmen der Endoskopie kein Hinweis für ein Lymphom gefunden, bei der histologischen Untersuchung allenfalls minimale histologische Residuen beschrieben. Die klinische Konsequenz bei minimalen histologischen Residuen entspricht laut dem Konsensusreport von EGILS der einer kompletten histologischen Remission.⁴⁰ Bei 19 Patienten (ca. 18%) ergab die letzte wahrgenommene Untersuchung erstmals einen unauffälligen Befund (einmalig CR bei 9 Patienten, einmalig pMRD bei 10 Patienten). Da EGILS als Kriterium für eine klinische Vollremission bei zwei direkt aufeinander folgenden Untersuchungen einen unauffälligen Befund (CR oder pMRD) fordert, ist bei diesen 19 Patienten das Kriterium einer klinischen Vollremission nicht erfüllt, obwohl sehr wahrscheinlich. Das Stadium rRD wurde bei der letzten Follow-up Untersuchung nur bei 3 Patienten (ca. 3%) festgestellt. 7 Patienten (ca. 7%) sprachen auf eine *Helicobacter pylori*-Eradikation nicht mit einer Regression des Lymphoms an, im Verlauf bis zur letzten Follow-up Untersuchung wurde aber auch keine Progression des Ausgangsbefundes festgestellt. Bei keinem Patienten wurde eine Progression des Lymphoms festgestellt. Ein Rezidiv erlitten lediglich 2 Patienten (ca. 2%) (Abbildung 13).

Eine Sonderstellung in dieser Studie nehmen die *Helicobacter pylori*-negativen Patienten ein (Abbildung 15). Diese Patienten wurden in einer gesonderten Gruppe geführt. Die Ergebnisse unserer unizentrischen Fallserie über die Prognose von Patienten mit *Helicobacter pylori*-negativen MALT-Lymphomen des Magens sind exzellent.⁹⁴ Bei 8 dieser 9 Patienten konnte trotz negativem *Helicobacter pylori*-Status nach der zunächst widersprüchlich erscheinenden Therapie mit einer *Helicobacter pylori*-Eradikation eine Remission des Lymphoms erreicht werden. Bei einem dieser 9 Patienten erfolgte ca. 3 Jahre vor Primärdiagnose aufgrund eines Ulkus duodeni eine *Helicobacter pylori*-Eradikation. Eine erneute Eradikation wurde nicht durchgeführt. 5 Patienten erreichten Vollremission nach den Kriterien von EGILS. Bei 3 Patienten konnte erstmals in der letzten Nachsorge ein unauffälliger Befund dokumentiert werden. Nur ein Patient verblieb im Stadium NC.

Abbildung 13: Ergebnis der letzten Nachsorge insgesamt

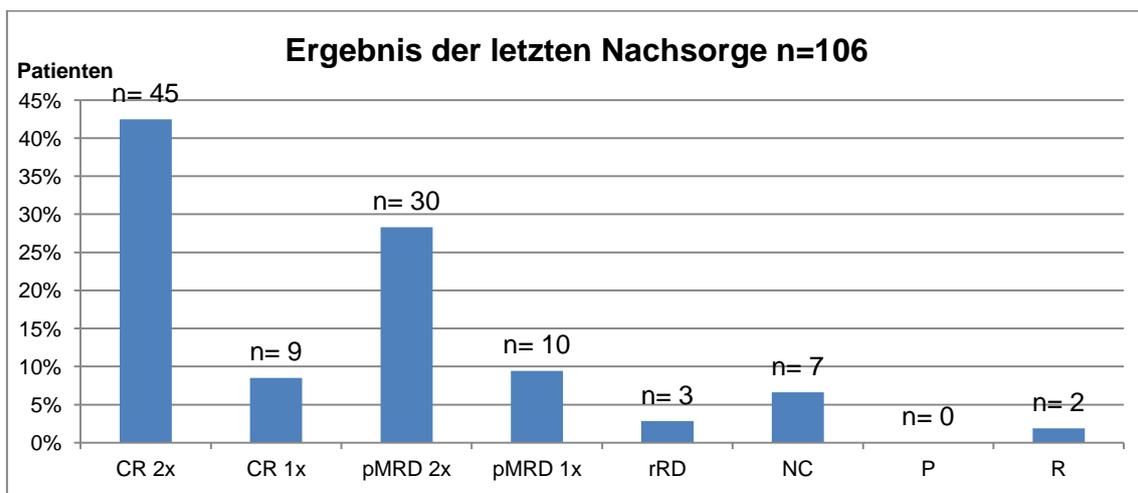


Abbildung 14: Ergebnis der letzten Nachsorge bei den Helicobacter pylori positiven Patienten

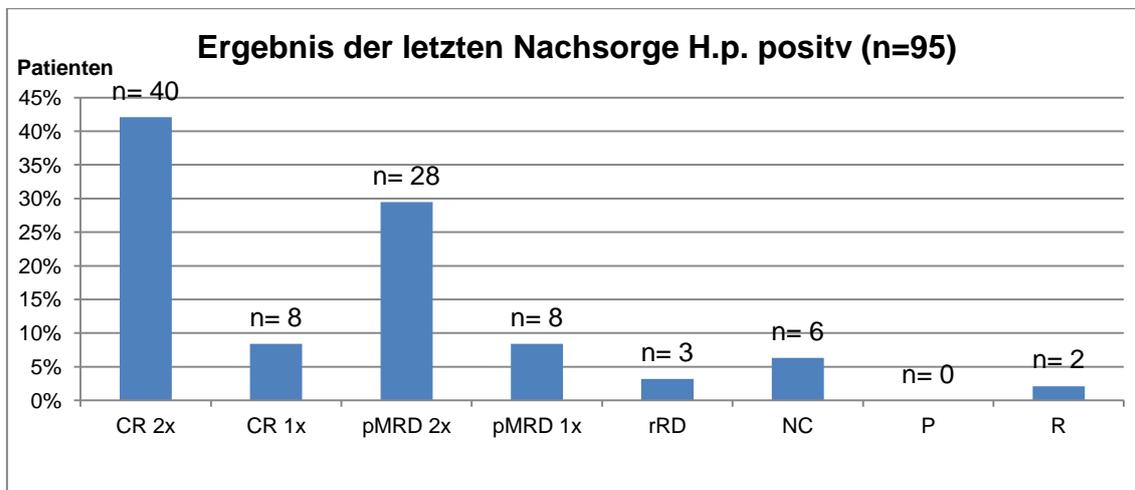
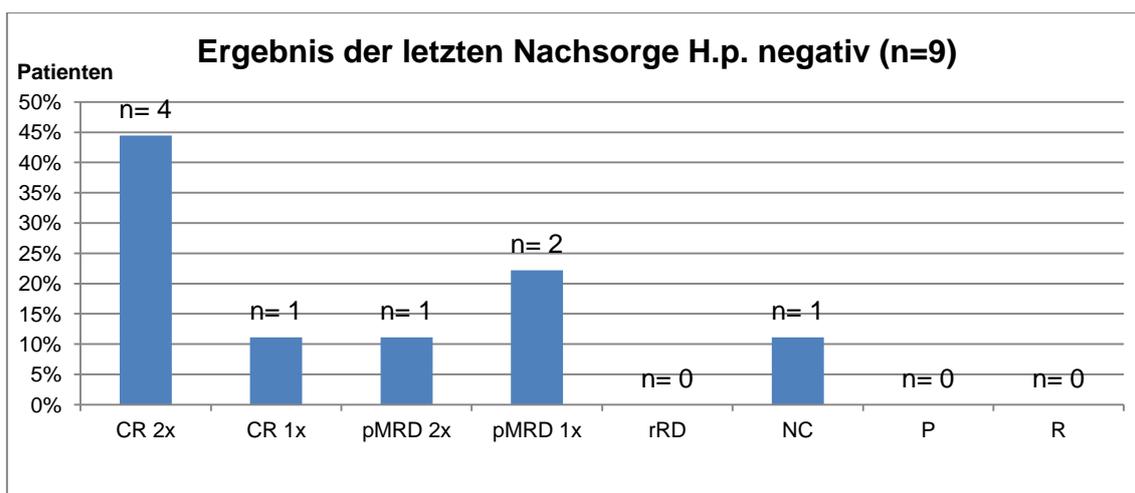


Abbildung 15: Ergebnis der letzten Nachsorge bei den Helicobacter pylori negativen Patienten



3.3 Remissionswahrscheinlichkeit nach einmaliger CR oder pMRD

Um nach einer erfolgten Nachsorgeuntersuchung eine Prognose für das Ergebnis der unmittelbar nächsten Nachsorge geben zu können, wurden im vorliegenden Datenmaterial die Ergebnisse jeweils zweier direkt aufeinander folgender Nachsorgen bei allen Patienten unabhängig vom Helicobacter pylori-Status betrachtet.

Bei den Ergebnissen der beiden Untersuchungen wurden zwei Fälle unterschieden:

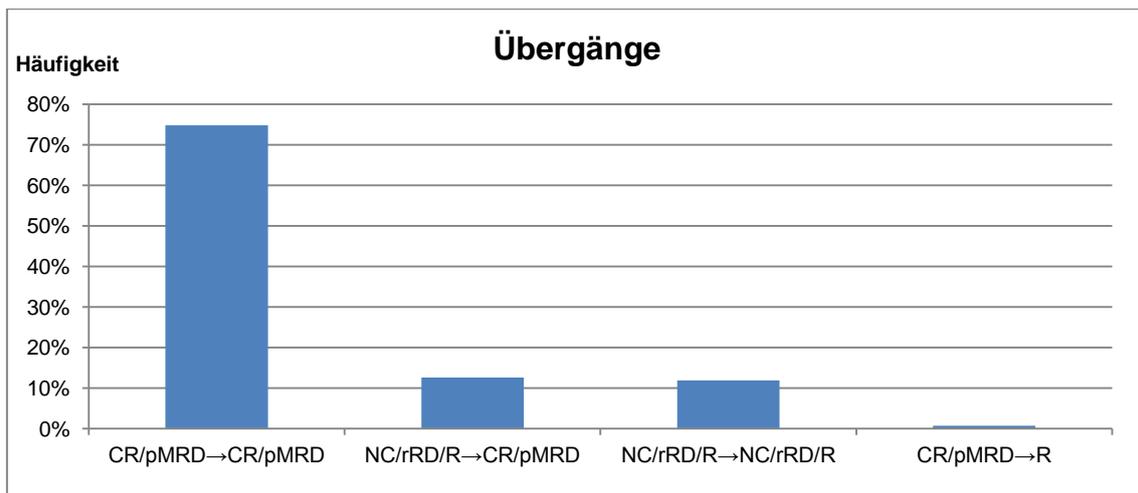
- unauffälliger Befund (CR/pMRD)
- Persistenz (NC/rRD/P) bzw. Rezidiv (R) des Lymphoms

Bei zwei aufeinander folgenden Untersuchungen sind folgende Kombinationen möglich:

- weiterhin unauffälliger Befund (CR/pMRD → CR/pMRD) und somit Kriterien für eine Vollremission nach EGILS erfüllt⁴⁰
- Verbesserung des Befundes (NC/rRD/P → CR/pMRD)
- Persistenz des Lymphoms (NC/rRD/P → NC/rRD/P)
- Verschlechterung des Befundes im Sinne eines Rezidivs (CR/pMRD → R)

Von allen Paaren aufeinander folgender Untersuchungen wurde die Häufigkeit dieser vier Fälle bestimmt und graphisch als Balkendiagramm in Abbildung 16 dargestellt.

Abbildung 16: Häufigkeit der Übergänge zwischen den Nachsorgeuntersuchungen bezogen auf alle Nachsorgen

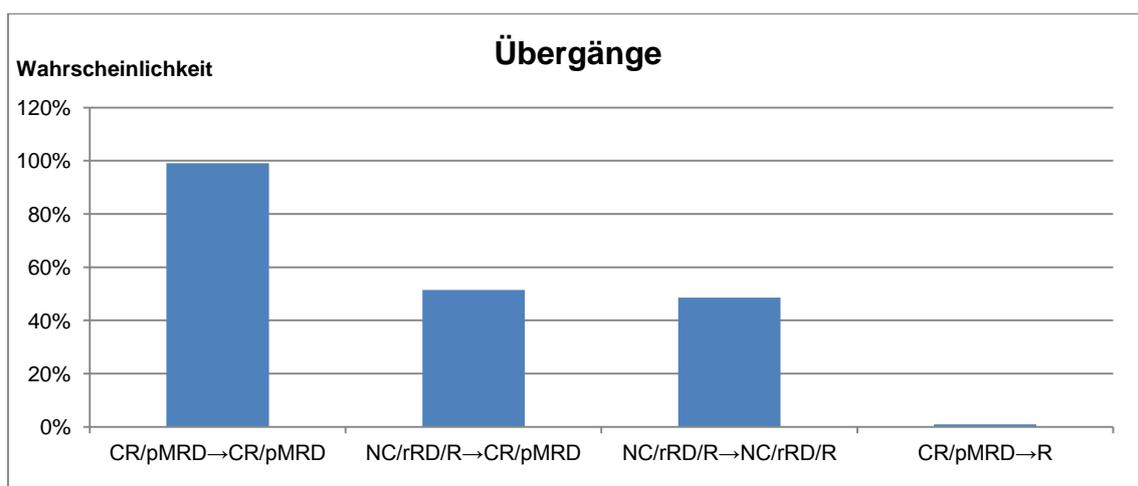


Im vorliegenden Datenmaterial hat sich gezeigt, dass in ca. 75% der Fälle nach einmalig dokumentierter histologischer CR oder pMRD auch die nächste Untersuchung unauffällig ist (CR/pMRD → CR/pMRD). Bei noch

persistierendem Lymphom zeigte sich in ca. 13% der Fälle in der nächsten Nachsorgeuntersuchung ein unauffälliger Befund (NC/rRD/P → CR/pMRD). In ca. 12% der Fälle war das Lymphom auch in der nachfolgenden Untersuchung noch vorhanden (NC/rRD/P → NC/rRD/P). Nur in ca. 1% der Fälle kam es nach einer Vollremission zu einem Rezidiv (CR/pMRD → R).

Nach einer unauffälligen Untersuchung ist für den Patienten und Arzt von Interesse, mit welcher Wahrscheinlichkeit auch die nächste Untersuchung wieder unauffällig ist. Diese Wahrscheinlichkeit sowie die entsprechenden anderen drei Fälle stellt die nachfolgende Graphik (Abbildung 17) dar. Dabei ist zu sehen, dass bei einmalig dokumentierter Vollremission es fast sicher ist, dass auch die folgende Untersuchung unauffällig ist. Ist das Lymphom noch nachweisbar, wird es in ca. der Hälfte der Fälle persistieren. Bezieht man sich hierbei auf die 19 Patienten (siehe Kapitel 3.2 Therapieerfolg), bei denen nach den Kriterien von EGILS noch keine klinische Vollremission erreicht ist, ist zu erwarten, dass bei allen Patienten (ca. 99%) mit der nächsten Untersuchung das Kriterium der klinischen Vollremission erreicht wird. Demnach kann von einer Vollremission in 94 (75 + 19) der 106 Fälle (Abbildung 13) entsprechend 89% ausgegangen werden.

Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit für einen Befundwandel bzw. Befundpersistenz zwischen zwei Nachsorgeuntersuchungen



3.4 Einhalten der Nachsorge

In dieser Studie befanden sich 106 Patienten, die im Median über 43 Monate beobachtet wurden. Die Zahl der möglichen Nachsorgeuntersuchungen hängt davon ab, wie engmaschig die Nachsorgetermine angesetzt werden. EGILS schlägt bis zum Erreichen einer klinischen Vollremission Nachsorgeintervalle zwischen vier bis sechs Monaten vor. Nach Vollremission gibt es bisher keine eindeutige Empfehlung für die Intervalllänge.⁴⁰

Legt man bis zur Vollremission den kürzesten empfohlenen Zeitraum (Nachsorge alle vier Monate) und nach Vollremission beispielsweise sechsmonatige Intervalle zugrunde, so ergibt sich eine Zahl von 2489 möglichen Nachsorgen.

Setzt man bis zur Vollremission den längsten empfohlenen Zeitraum (Nachsorge alle sechs Monate) und danach beispielsweise zwölfmonatige Intervalle an, so ergeben sich 1479 mögliche Nachsorgen über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Da für die Zeit nach Vollremission keine Empfehlungen existieren, wurde in der vorliegenden Arbeit eine jährliche Nachsorge für ausreichend betrachtet.

Stattgefunden haben im vorliegenden Datenmaterial über den gesamten Beobachtungszeitraum 805 Nachsorgeuntersuchungen. Nach der traditionellen Methode (Methode A) ergibt sich für die Compliance ein Wert von circa 1/2. Mit der in dieser Arbeit angewandten Berechnungsmethode (Methode C) beträgt die Compliance über den gesamten Beobachtungszeitraum ca. 55%.

Die folgenden beiden Abbildungen stellen eine Gesamtübersicht über den Behandlungsverlauf jedes einzelnen Patienten ($n = 106$) der Studie dar und geben somit das vollständige Datenmaterial der Studie wieder. Der individuelle Verlauf jedes Patienten wurde als horizontale Linie dargestellt. Alle Verläufe beginnen ab dem Zeitpunkt der Primärdiagnose. Die horizontale Richtung gibt die Zeit in Jahren ab Primärdiagnose wieder.

Stattgefundene Untersuchungen sind als grüner Punkt dargestellt. Der Zeitraum, in dem ein Patient seine Nachsorgepflicht erfüllt hat, wird als grüne Linie, Zeiten in denen der Patient seine Nachsorgepflicht nicht erfüllt hat (überzogene Nachsorgeintervalle und nicht stattgefundene Nachsorgen), als rote Linie dargestellt. Ein schwarzer Punkt gibt das Ende des Beobachtungszeitraums an. Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen sind in den beiden Abbildungen nicht dargestellt.

Auf diese Weise kann für alle Patienten der Studie leicht der Zeitpunkt der Untersuchungen sowie überzogene Intervalle abgelesen werden.

Die horizontale Anordnung der Patienten ist in dieser Darstellungsform willkürlich. Hier wurden folgenden Anordnungen gewählt:

- Abbildung 18 sortiert die Patienten aufsteigend nach dem gesamten Beobachtungszeitraum, d.h. der Zeit zwischen Primärdiagnose und Beobachtungsende (schwarzer Punkt). Aus dieser Darstellung ist einfach zu erkennen, wie die Nachsorgetermine (grüner Punkt) eingehalten wurden.
- Bei Abbildung 19 wurden die Patienten aufsteigend nach der Dauer ab Primärdiagnose bis zur letzten wahrgenommenen Nachsorge (letzter grüner Punkt) sortiert. Hier können die Versäumnisse nach der letzten stattgefundenen Untersuchung (lange rote Linie bis zum schwarzen Punkt) leichter erkannt werden als in Abbildung 18.

Abbildung 18: Gesamtübersicht – sortiert nach Dauer von Primärdiagnose bis zum Beobachtungsende

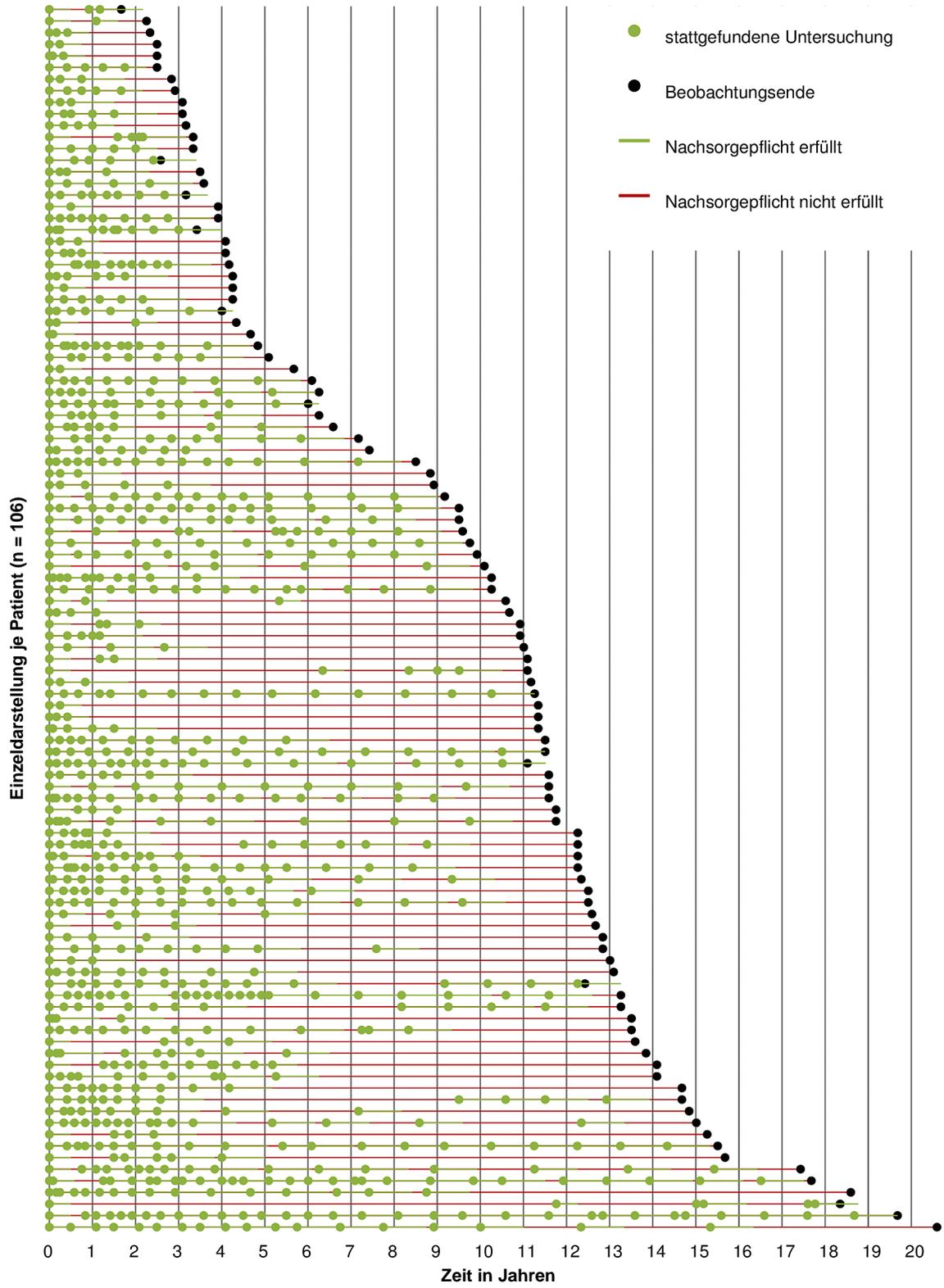
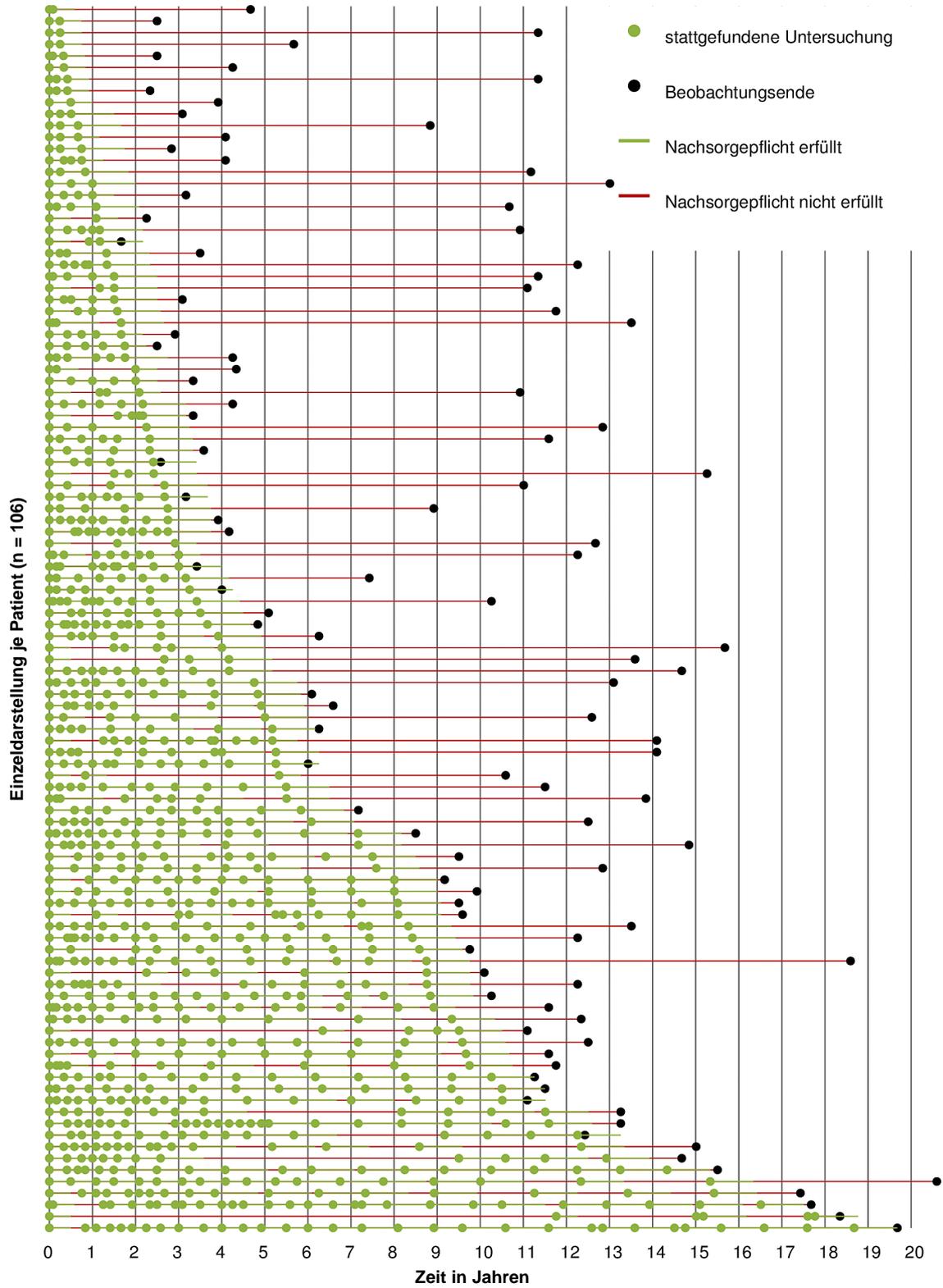


Abbildung 19: Gesamtübersicht – sortiert nach Dauer von Primärdiagnose bis letzter wahrgenommener Nachsorge



Aus beiden Abbildungen ist zu entnehmen, dass Nachsorgen teilweise weitaus enger (ca. alle 3 Monate), als von EGILS gefordert, angesetzt wurden.⁴⁰

Interessant ist, dass viele Patienten ihre Nachsorgen ab Primärdiagnose über einen gewissen Zeitraum recht zuverlässig wahrnahmen. Nur in wenigen Fällen ließen die Patienten in diesem Zeitraum einzelne Nachsorgeuntersuchungen aus oder erschienen zu spät zu Nachsorgeuntersuchungen. Mit zunehmendem Abstand von der Primärdiagnose brachen jedoch zahlreiche Patienten plötzlich und endgültig ihre Nachsorge ab und erschienen bis zum Beobachtungsende nicht mehr zu einer Nachsorge. Die Gründe hierfür bleiben unklar. Die Tatsache, dass eine Nachsorge nicht ausschleichend, sondern abrupt beendet wurde, legt eine gesonderte Berechnung der Compliance über den gesamten Beobachtungszeitraum sowie den Zeitraum, in dem der Patient Interesse an einer Nachsorge zeigte, nahe. Aus diesem Grund wurde ein Patient in dem Zeitraum, in welchem er Interesse an einer Nachsorge hatte, als aktiver Patient bezeichnet.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden die Nachsorgen zu 55% im Mittelwert bzw. Median eingehalten. Betrachtet man nur den Zeitraum, in dem Patienten an Nachsorgeuntersuchungen interessiert waren, d.h. den Zeitraum zwischen Primärdiagnose und Abbruch der Nachsorge (aktiver Patient), so wurden die Nachsorgeuntersuchungen zu 85% im Mittelwert bzw. 95% im Median eingehalten.

Genaueren Aufschluss über die Verteilung der Compliance der Patienten geben die nachfolgenden Lorenzgraphen (Abbildung 20 bis Abbildung 30). Sie geben Auskunft darüber, wie viele Patienten (y-Achse) mindestens eine bestimmte Compliance (x-Achse) oder darüber hinaus aufwiesen.

Hierbei wurden wieder zwei Auswertungen durchgeführt: Zum einen über den gesamten Behandlungszeitraum (alle Patienten, im Graph blau dargestellt), zum anderen nur über die Zeit bis zum Abbruch der Nachsorge durch den Patienten (aktive Patienten, im Graph grün dargestellt). Legt man den gesamten Beobachtungszeitraum zugrunde, so liegt in jedem Fall die letzte

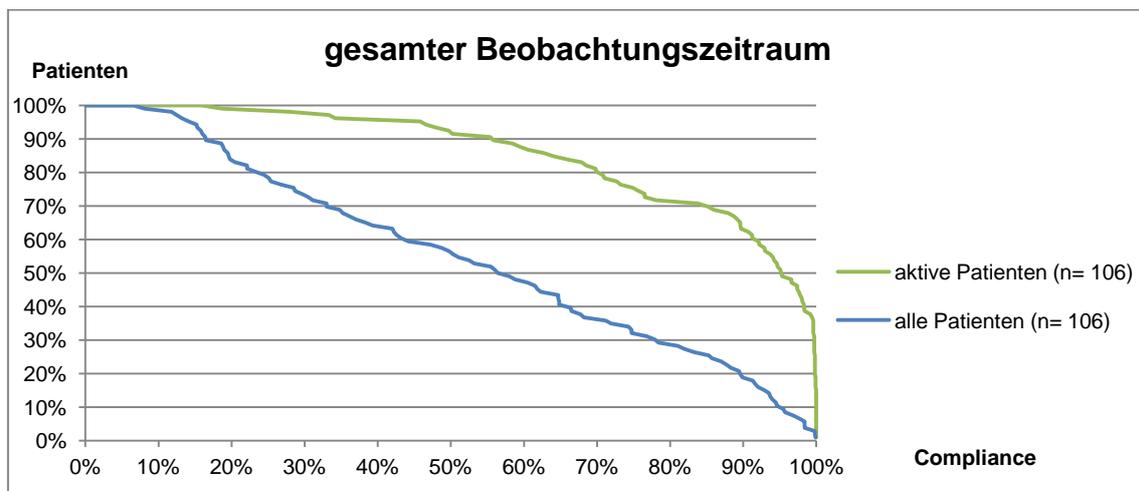
stattgefundene Untersuchung in diesem Zeitraum. Folglich sind in diesem Falle alle Patienten (n = 106) zu berücksichtigen.

An jedem Punkt der Kurven kann für einen bestimmten Wert der Compliance (horizontal) der Anteil der Patienten (vertikal) abgelesen werden, der mindestens diese Compliance aufweist.

Zur Erläuterung möge folgendes Beispiel dienen:

Legt man die gesamte Beobachtungszeit zugrunde (Abbildung 20) und fragt nach dem Anteil der Patienten, die über den gesamten Behandlungszeitraum eine Compliance von mindestens 80% aufweisen, so ist ersichtlich, dass ca. 30% aller Patienten zumindest diesen Wert erreichen.

Abbildung 20: Einhalten der Nachsorgen - gesamter Beobachtungszeitraum



Oberer Abbildung ist zu entnehmen, dass über den gesamten Beobachtungszeitraum nur ca. 30% der Patienten eine Compliance von mindestens 75% aufwiesen. Wesentlich anders verhält es sich, wenn nur der Zeitraum der aktiven Behandlung (aktive Patienten) zugrunde gelegt wird. In diesem Falle zeigt sich, dass 75% der Patienten eine Compliance von mindestens 75% aufwiesen.

In den folgenden Diagrammen (Abbildung 21 bis Abbildung 30) wird der betrachtete Zeitraum in Jahresintervalle ab Primärdiagnose unterteilt. Im Spezialfall des ersten Jahres ist dabei offensichtlich, dass alle Patienten im ersten Halbjahr ihre Pflicht erfüllt haben. Dies ist Folge davon, dass die erste Nachsorge erst ein halbes Jahr nach Primärdiagnose notwendig ist, und damit alle Patienten in diesem ersten halben Jahr ihre Nachsorgepflicht erfüllt haben.

Auch hier wurden wieder zwei Auswertungen gemacht: Einmal über den gesamten Behandlungszeitraum (alle Patienten) und einmal nur bis zur letzten wahrgenommenen Untersuchung (im Folgenden aktive Patienten genannt).

In Abbildung 22 ist bereits zu sehen, dass ein Teil der Patienten nicht mehr berücksichtigt wird. Diese einzelnen Patienten und ihre jeweiligen Verläufe können aus der Gesamtübersicht (Abbildung 18 und Abbildung 19) abgelesen werden.

- nach Beobachtungszeitraum (alle Patienten) → Abbildung 18
- nach Behandlungszeitraum (aktive Patienten) → Abbildung 19

Abbildung 21: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 1

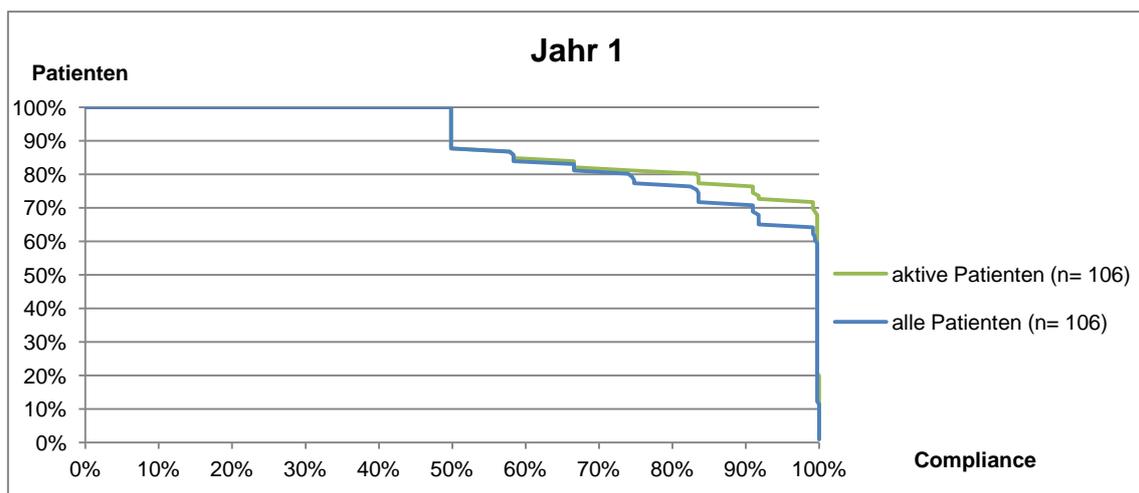


Abbildung 22: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 2

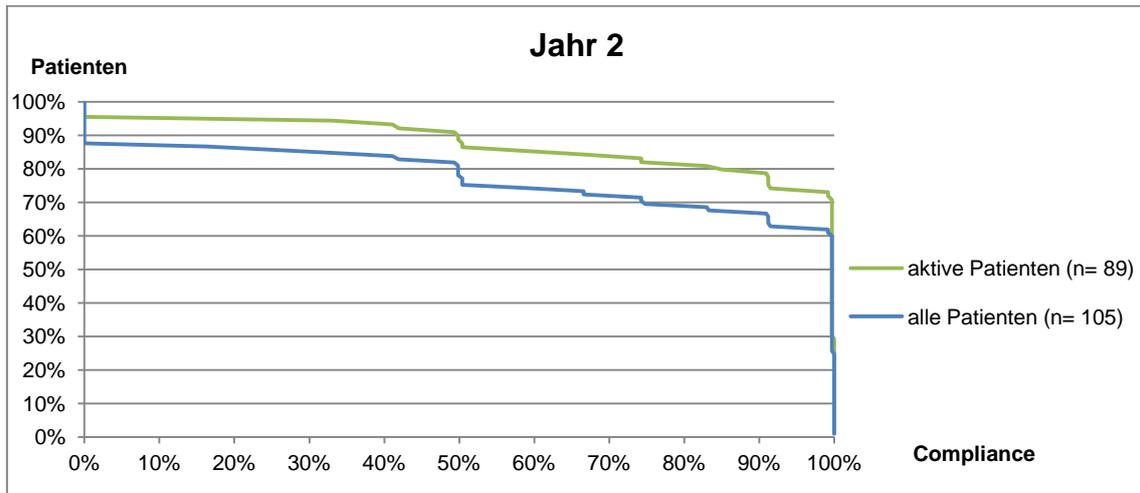


Abbildung 23: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 3

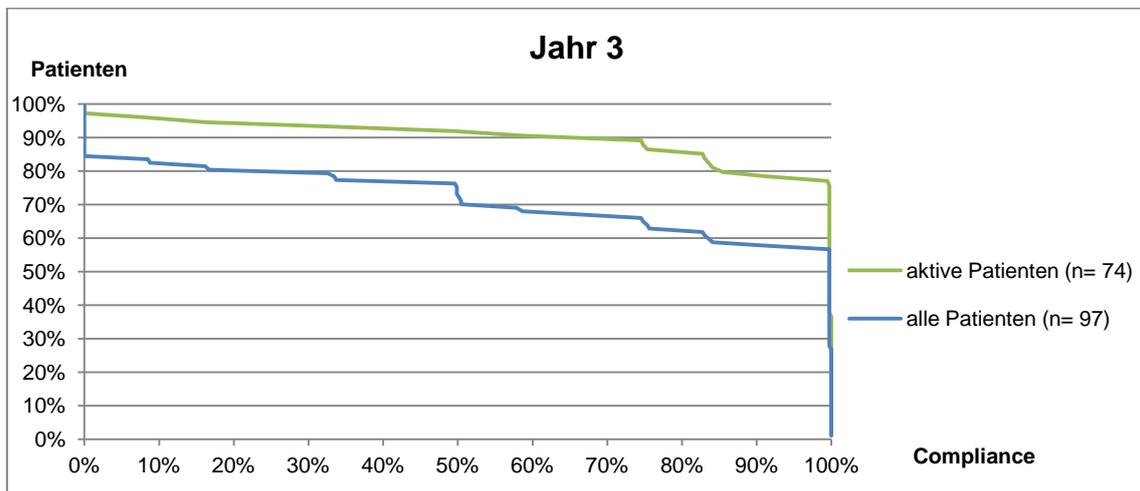


Abbildung 24: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 4

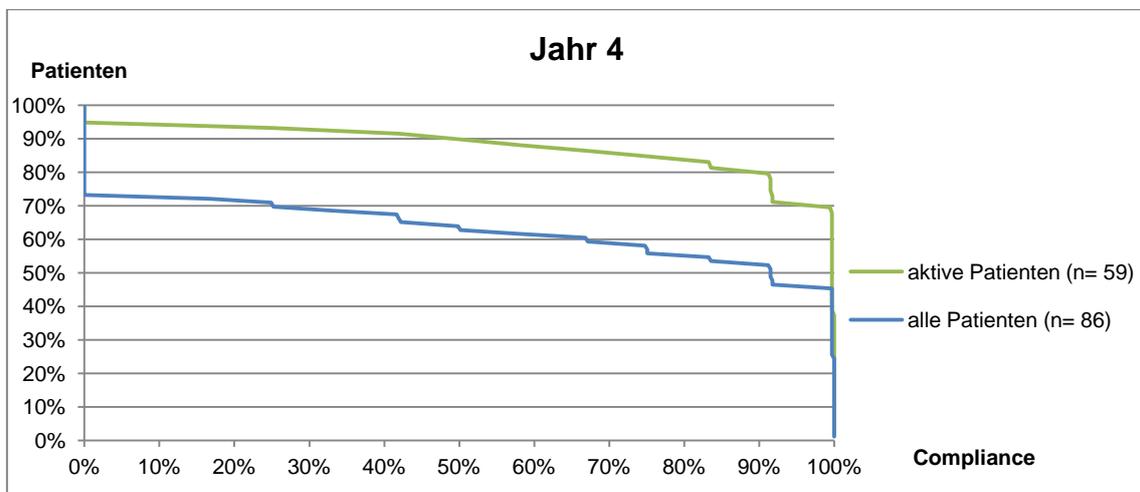


Abbildung 25: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 5

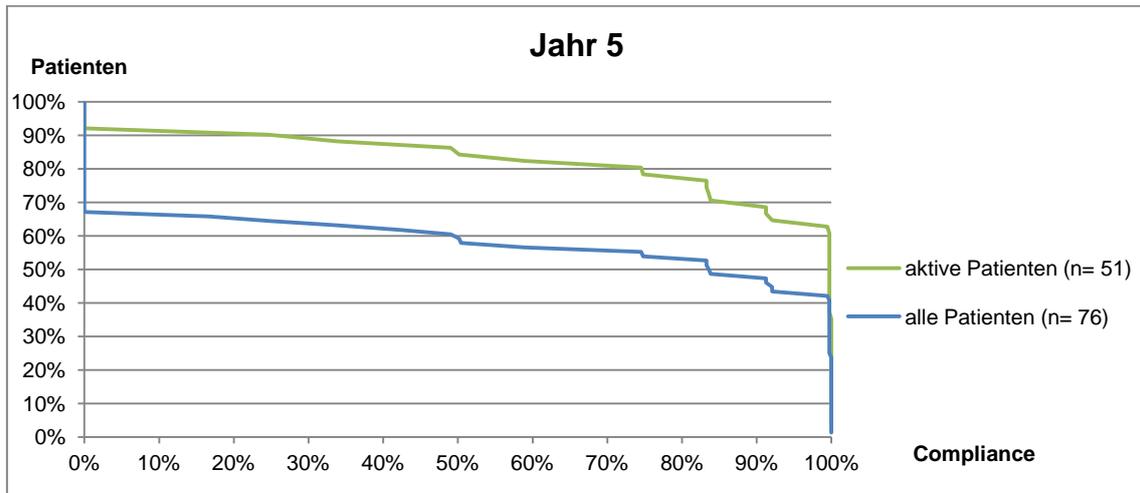


Abbildung 26: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 6

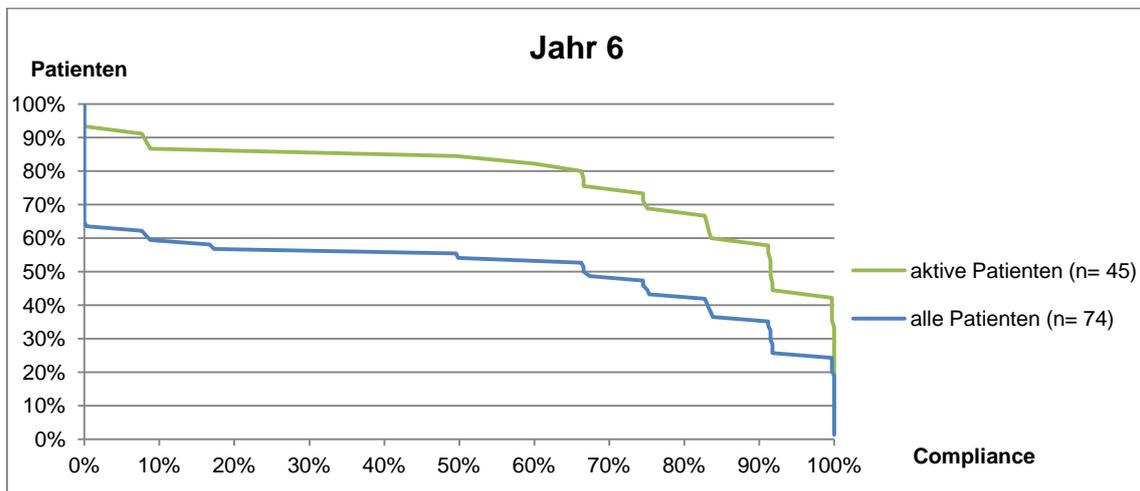


Abbildung 27: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 7

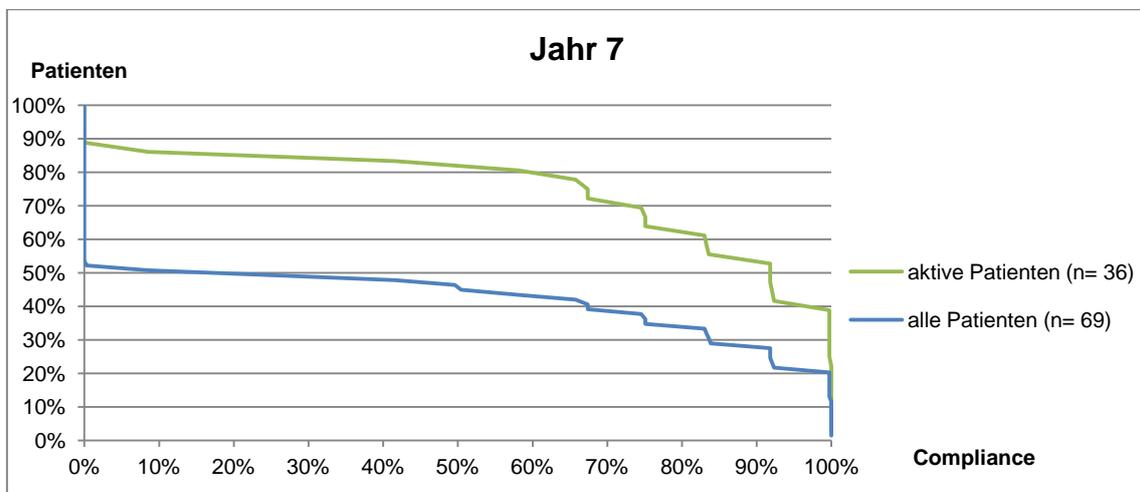


Abbildung 28: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 8

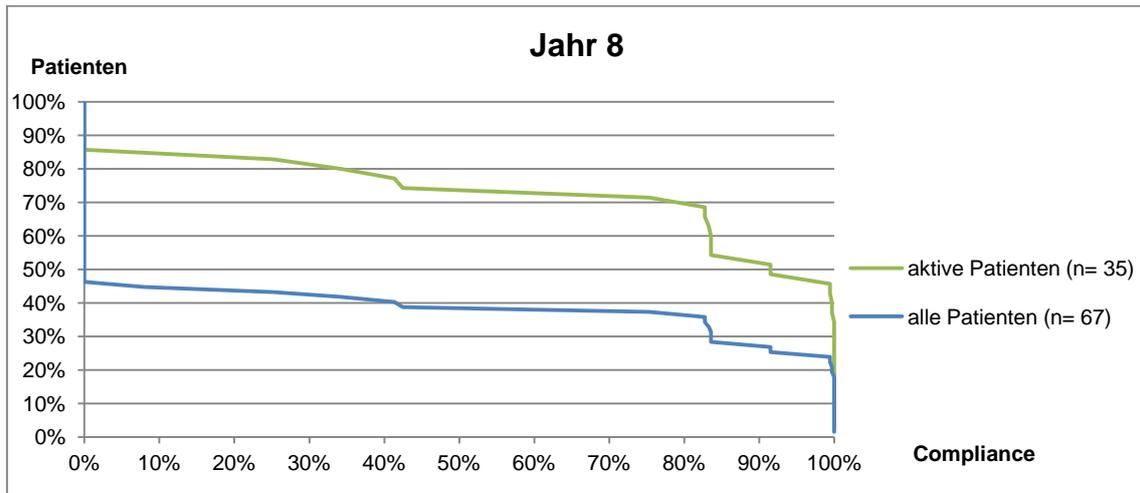


Abbildung 29: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 9

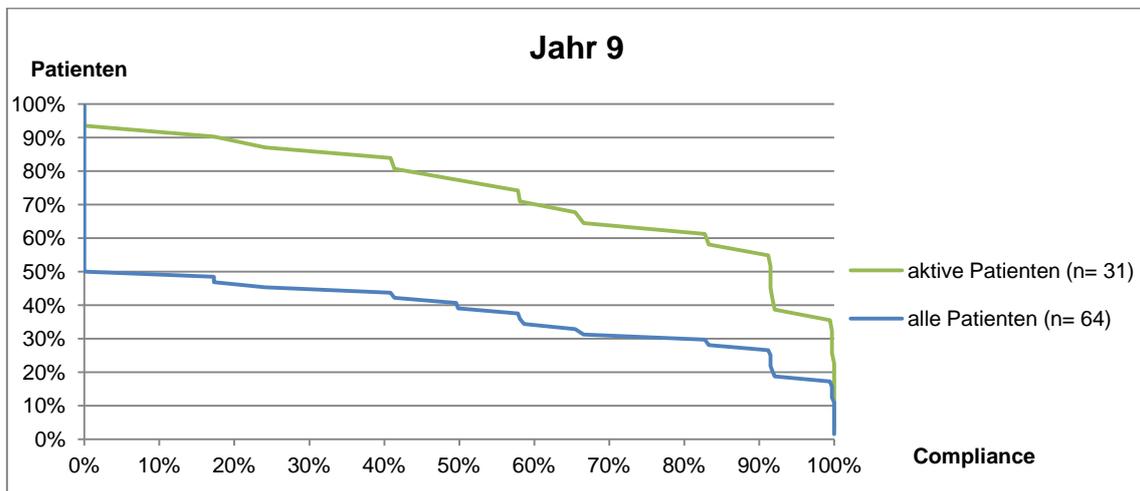
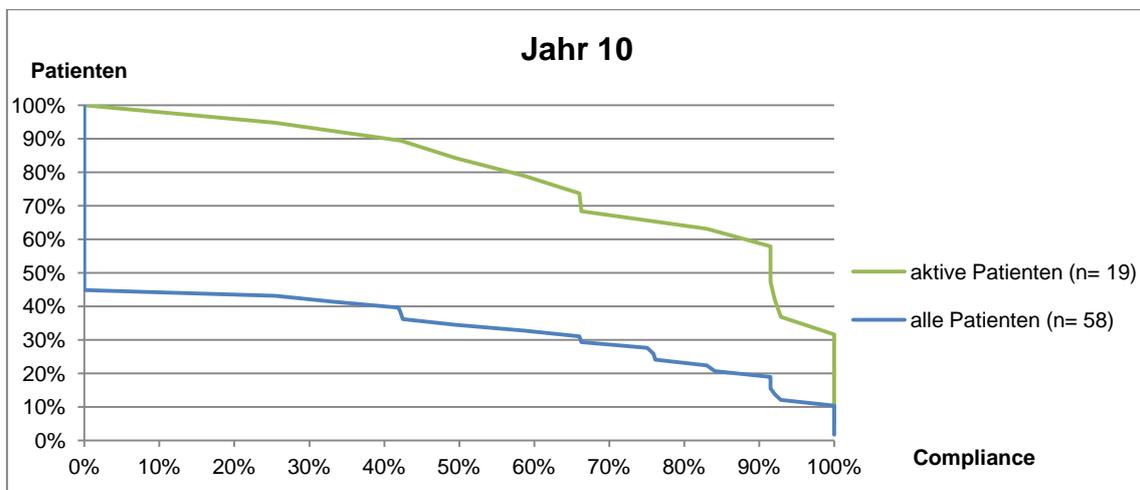


Abbildung 30: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 10



Im ersten halben Jahr nach Primärdiagnose hat ein Patient seine Nachsorgepflicht per se erfüllt; die Compliance beträgt in diesem Intervall immer 100%. Bezogen auf das erste Jahr hat der Patient damit zu mindestens 50% seine Nachsorgepflicht erfüllt. Dies ist im Graphen für das erste Jahr zu sehen. Es ist ein leichtes Auseinanderdriften der Graphen für beide Patientengruppen zu beobachten. Dabei sind die Graphen jedoch einigermaßen parallel zueinander. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der prozentuale Unterschied aufgrund der geringer werdenden Gesamtzahl immer höher wird. Wird die Zahl der Patienten zugrunde gelegt, so ist zu sehen, dass der Unterschied zwischen allen und den aktiven Patienten bei ca. 7 Patienten liegt.

Durch die geringer werdende Anzahl der betrachteten Patienten weisen die Graphen für spätere Zeiträume immer größere Sprünge auf. Aufgrund der zu geringen Zahl der Patienten wurde auf eine Auswertung nach Jahr 10 verzichtet.

Bis zum 8. Jahr werden von ca. 75% der aktiven Patienten die Nachsorge mit einer Compliance von mindestens 75% eingehalten.

3.4.1 Akzeptanz der Nachsorge bei unterschiedlichen Patientengruppen

Unterschied zwischen intern und extern geführten Patienten

Die folgenden Säulendiagramme zeigen, wie viele Nachsorgen jeweils in einem Intervall von 12 Monaten, gerechnet ab Primärdiagnose, stattfanden. Es werden in dem jeweiligen Intervall nur die Patienten berücksichtigt, deren letzte Nachsorge in oder nach dem betrachteten Intervall liegt (aktive Patienten). Die Anzahl dieser Patienten ist in den Graphiken jeweils links dargestellt.

Zusätzlich wird der Ort der Nachsorge berücksichtigt. Patienten, bei denen die Nachsorge im Klinikum Aschaffenburg stattfand, werden als interne Patienten bezeichnet; alle anderen Patienten werden als externe Patienten bezeichnet. Die Abstände zwischen den einzelnen Nachsorgen und die Ergebnisse der Untersuchungen werden hierbei nicht betrachtet.

Obwohl der Konsensusreport von EGILS bis zum Erreichen einer Vollremission 6-monatige Intervalle zwischen den Untersuchungen fordert⁴⁰, haben vor allem in den ersten Jahren viele Patienten mehr als die geforderten zwei Nachsorgeuntersuchungen wahrgenommen. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass in den ersten fünf Jahren bei den internen Patienten Nachsorgen häufiger stattfanden. In den Jahren sechs bis neun nach Primärdiagnose ist die Anzahl der durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen weitgehend ausgeglichen. Danach werden von den internen Patienten wieder mehr Nachsorgen durchgeführt. Allerdings ist eine weitere Beurteilung aufgrund der geringen Patientenzahl ab dem zehnten Jahr (15 interne Patienten, 4 externe Patienten) nur noch sehr eingeschränkt möglich. Erwartungsgemäß ist außerdem zu sehen, dass die Anzahl der Nachsorgen mit wachsendem Abstand von der Primärdiagnose geringer werden, da z.B. viele Patienten eine Vollremission erreichen und die Einbestellungen seltener erfolgen.

Abbildung 31: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 1

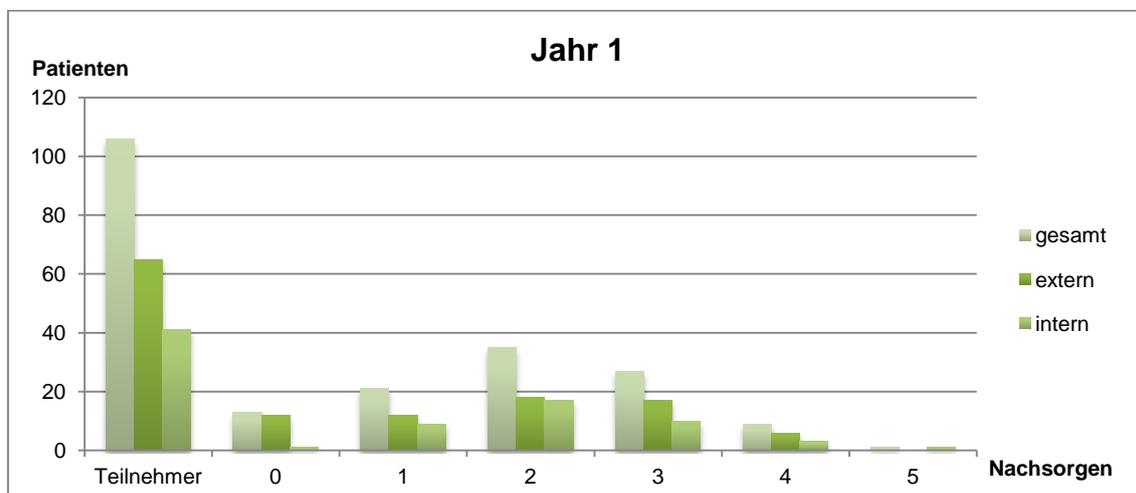


Abbildung 32: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 2

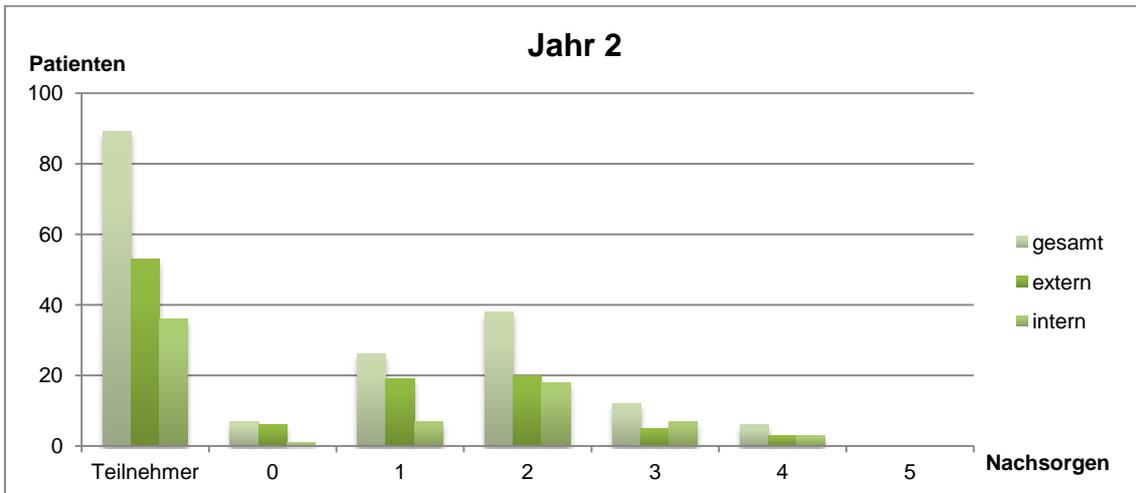


Abbildung 33: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 3

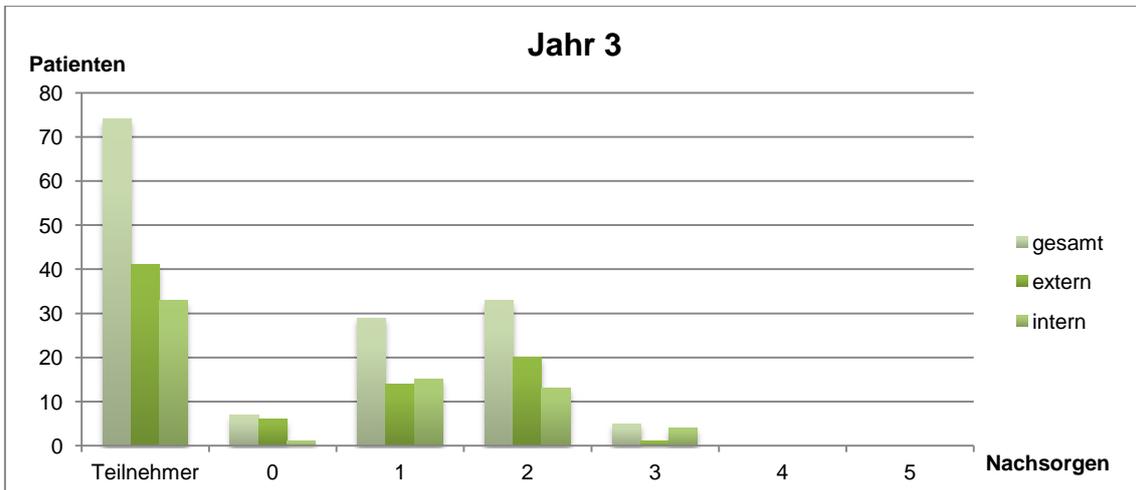


Abbildung 34: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 4

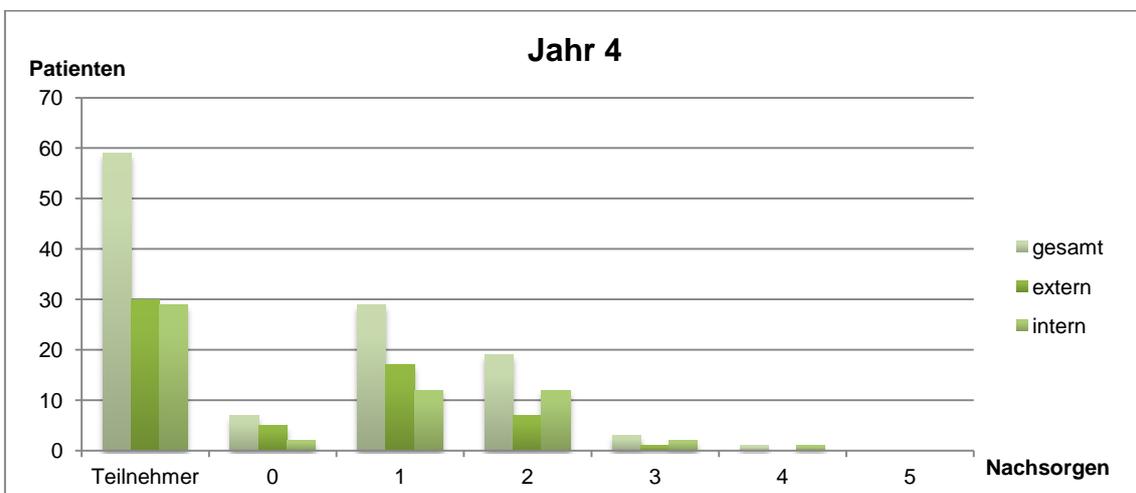


Abbildung 35: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 5

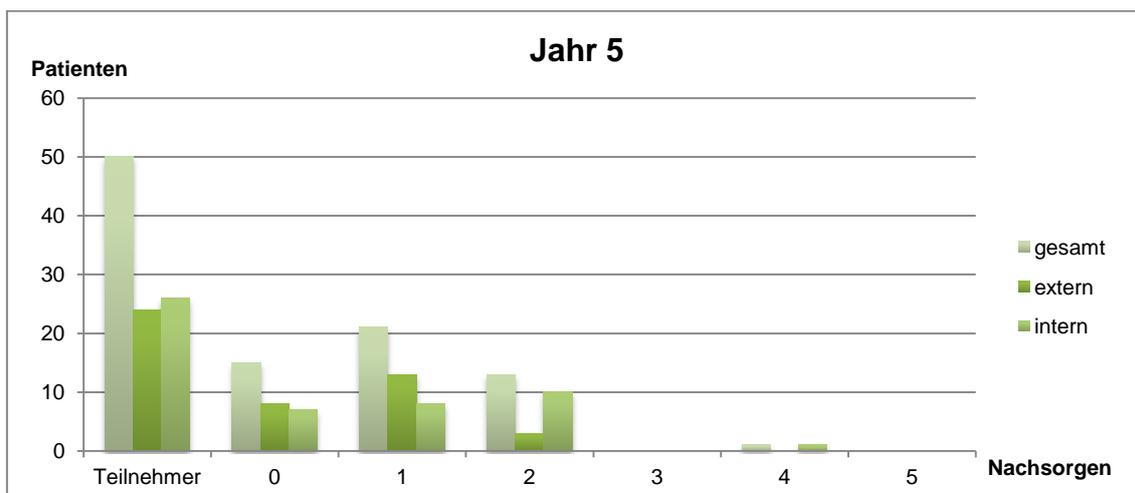


Abbildung 36: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 6

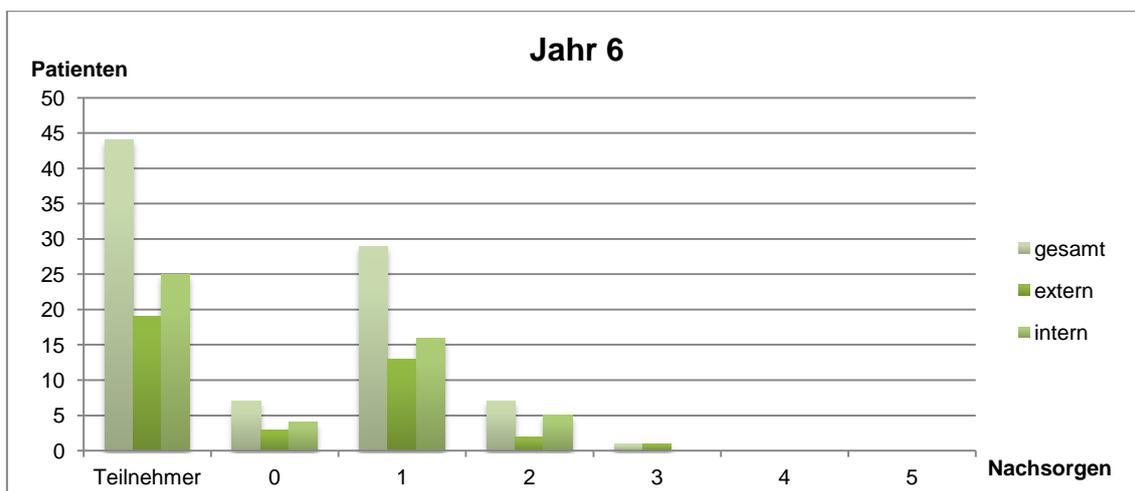


Abbildung 37: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 7

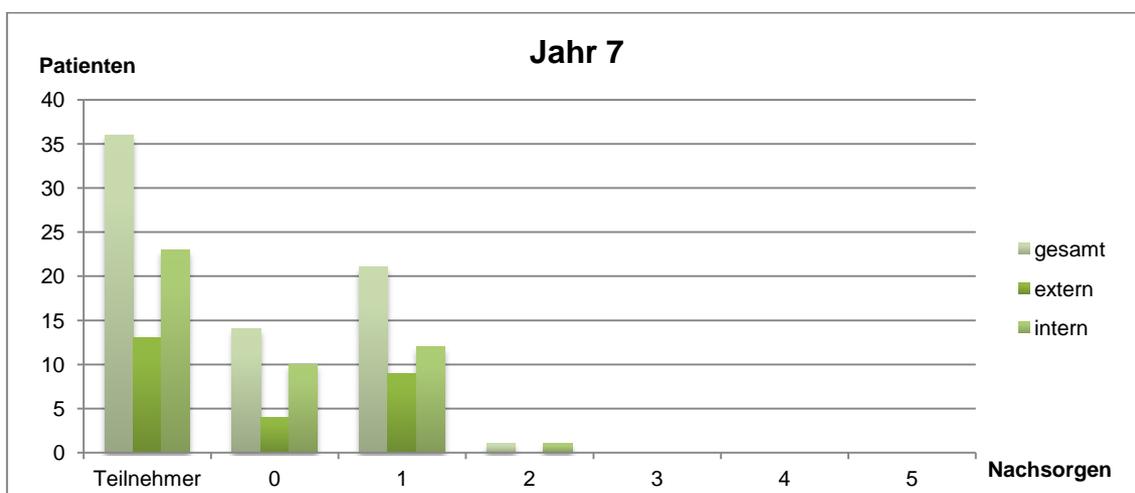


Abbildung 38: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 8

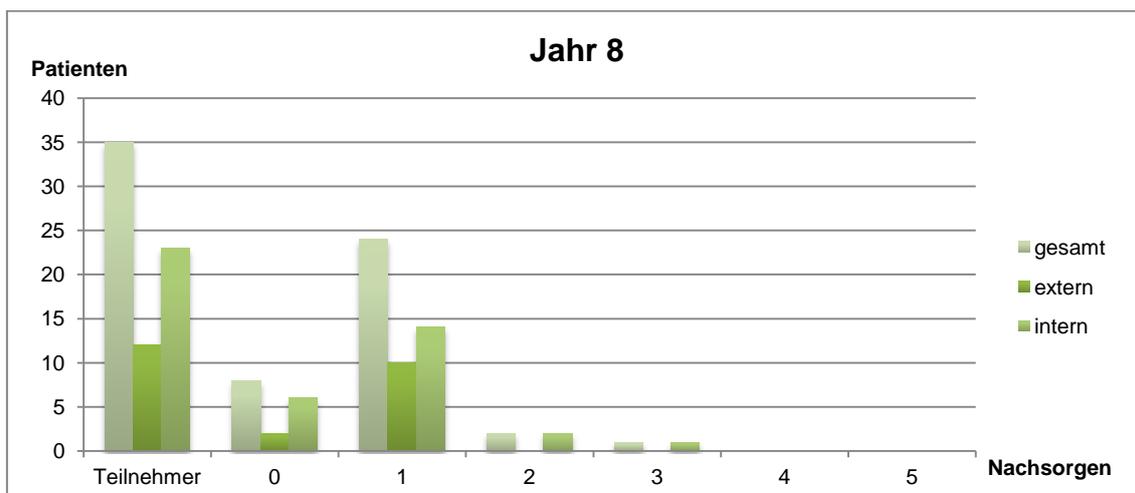


Abbildung 39: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 9

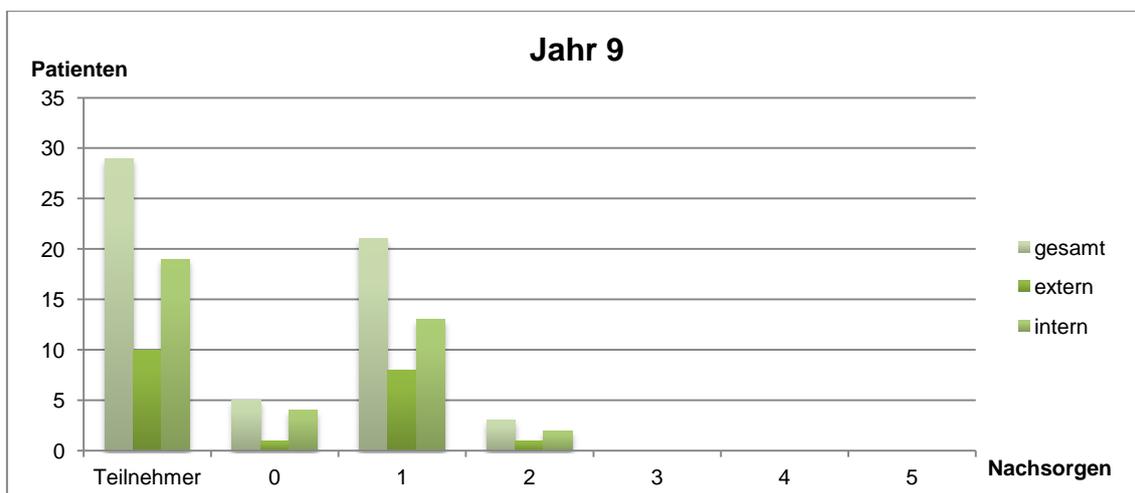
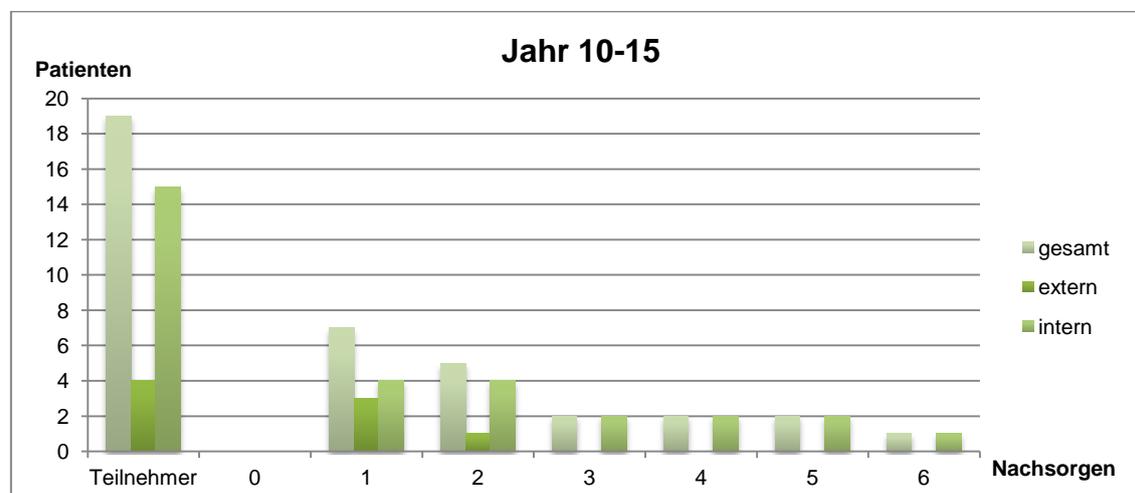


Abbildung 40: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahre 10-15



Unterschied je nach Therapieerfolg

In den nachfolgenden Säulendiagrammen (Abbildung 41 bis Abbildung 50) wird unterschieden, ob die Patienten bereits eine klinische Vollremission (CR/pMRD) erreicht haben, oder das Lymphom noch nachweisbar ist. Im Anschluss wird pro Jahr nach Primärdiagnose die Anzahl der jeweiligen stattgefundenen Nachsorgen gegenübergestellt.

Im ersten Jahr war eine Unterscheidung zwischen klinischer Vollremission und noch nachweisbarem Lymphom nicht zielführend, da nach EGILS das Kriterium einer klinischen Vollremission erst nach zwei aufeinander folgenden unauffälligen Untersuchungen (CR/pMRD) erfüllt ist.⁴⁰

Da fast alle Patienten innerhalb der ersten drei Jahre nach Primärdiagnose die Kriterien einer klinischen Vollremission erfüllten, war auf Grund der geringen Zahl der Patienten (z.B. 14 Patienten im 4. Jahr) ohne Vollremission ein Vergleich nach den ersten drei Jahren nicht aussagekräftig. Prinzipiell fällt auf, dass ab dem sechsten Jahr nach Primärdiagnose nur noch in Einzelfällen mehr als eine Untersuchung stattfand.

Abbildung 41: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 1

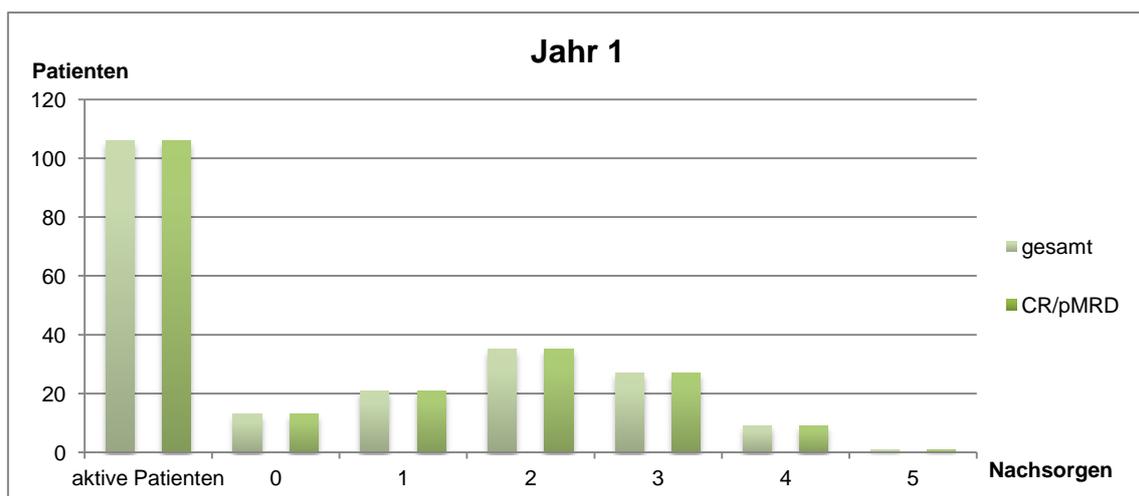


Abbildung 42: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 2

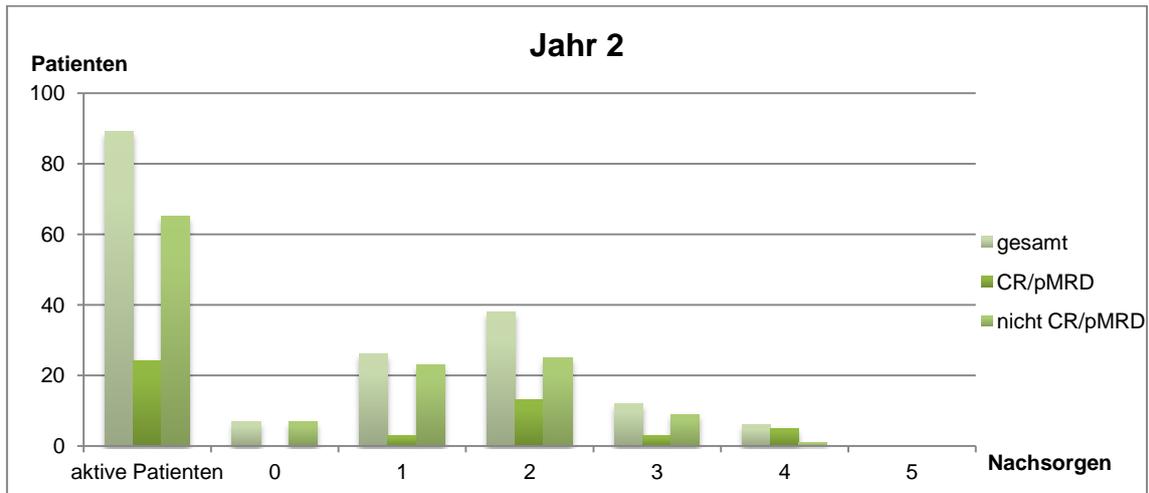


Abbildung 43: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 3

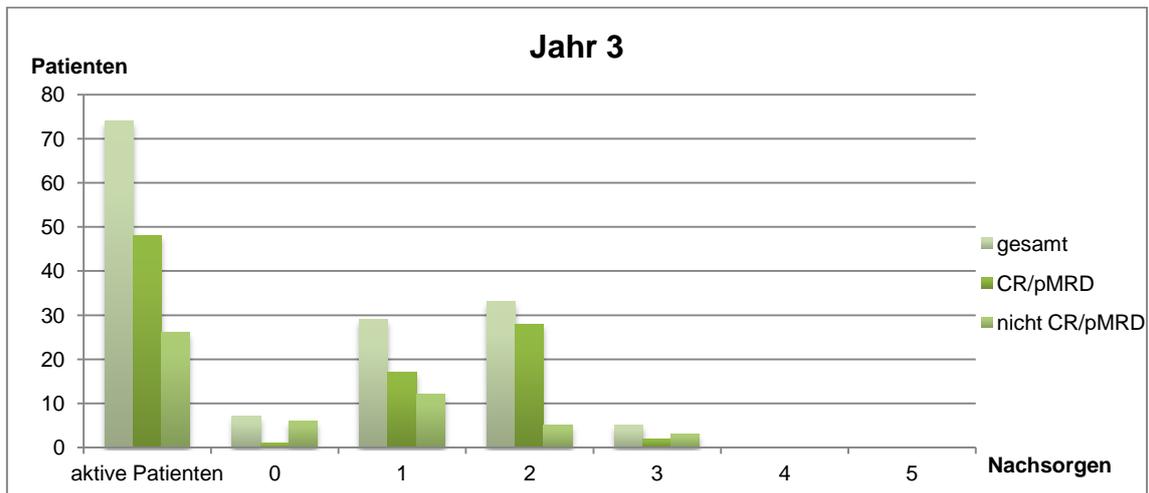


Abbildung 44: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 4

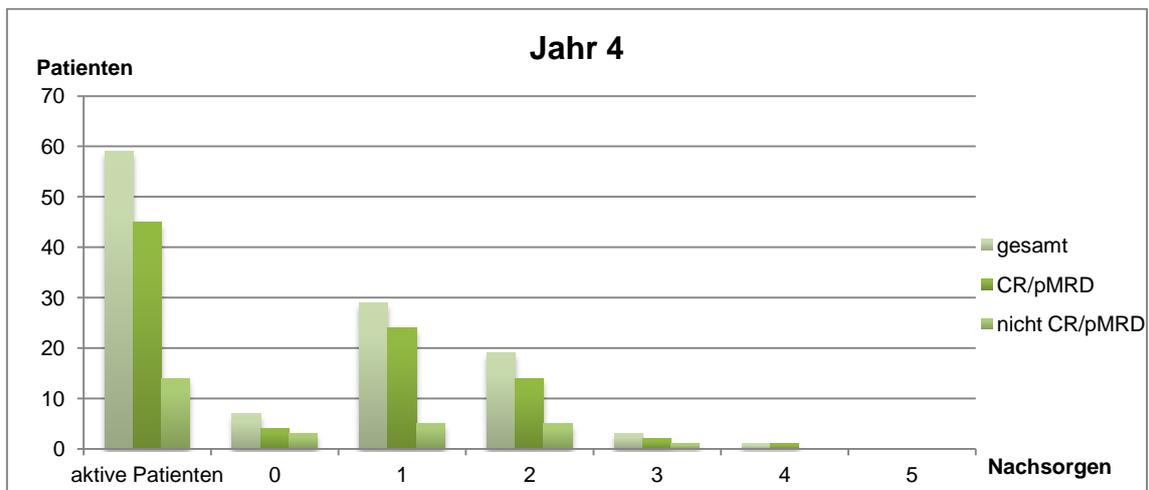


Abbildung 45: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 5

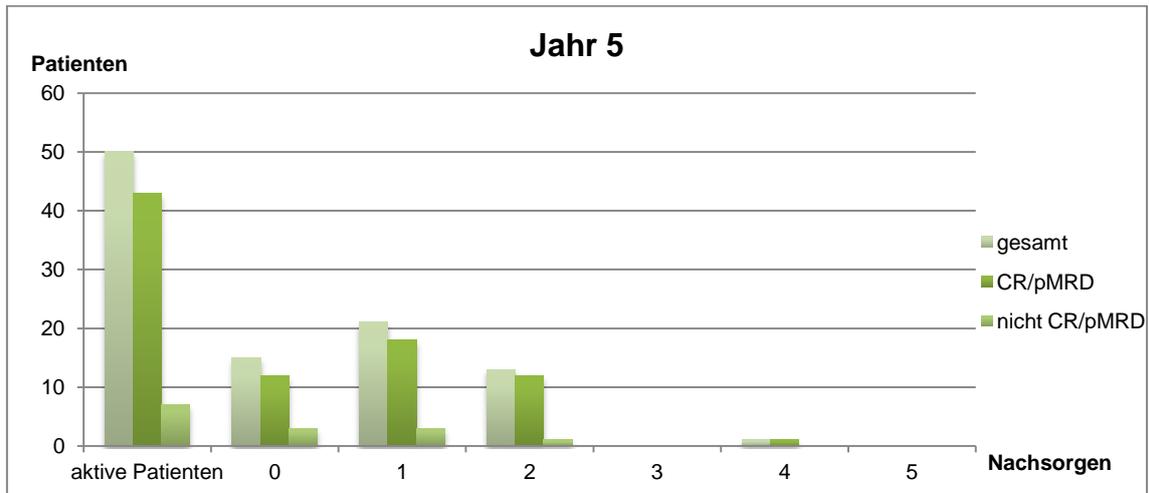


Abbildung 46: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 6

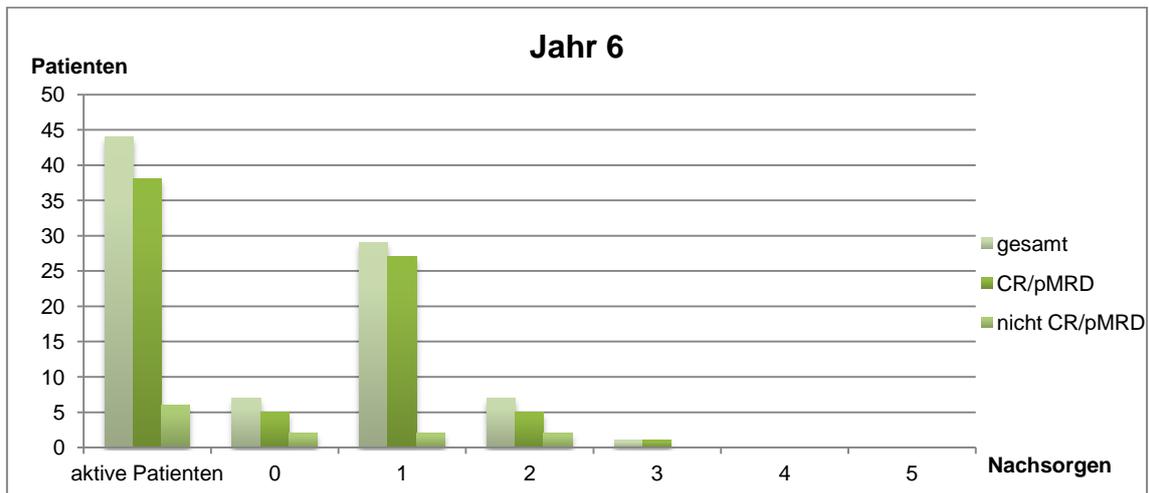


Abbildung 47: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 7

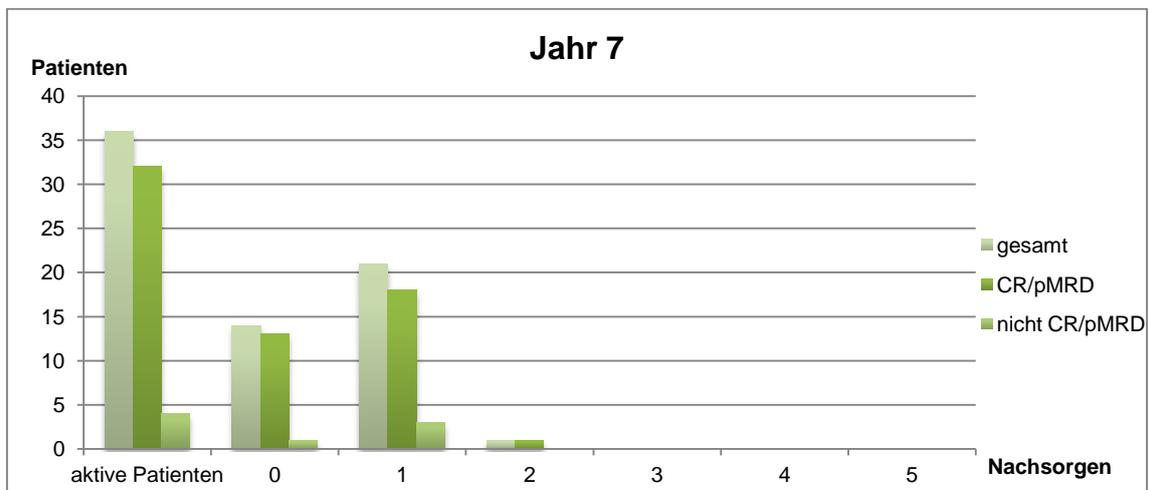


Abbildung 48: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 8

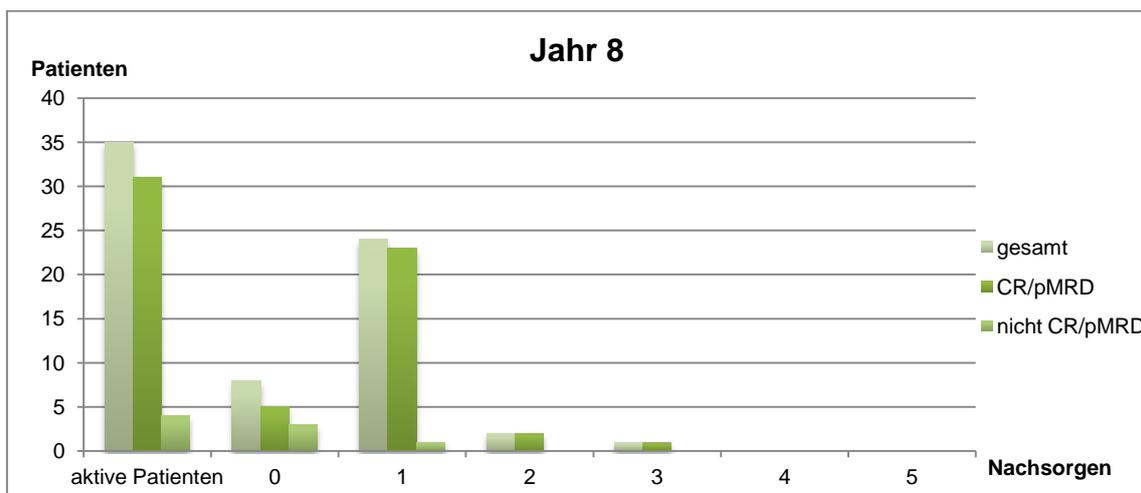


Abbildung 49: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 9

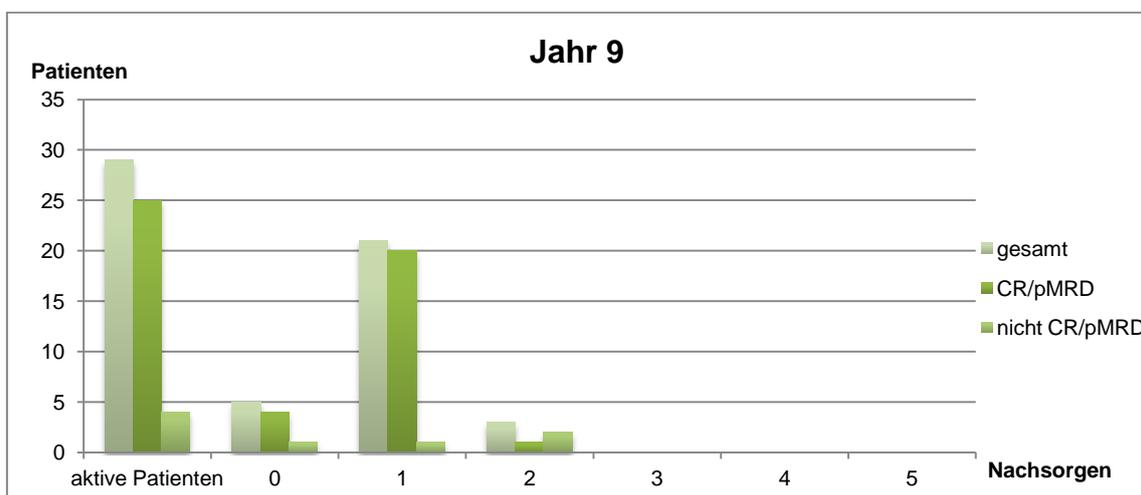
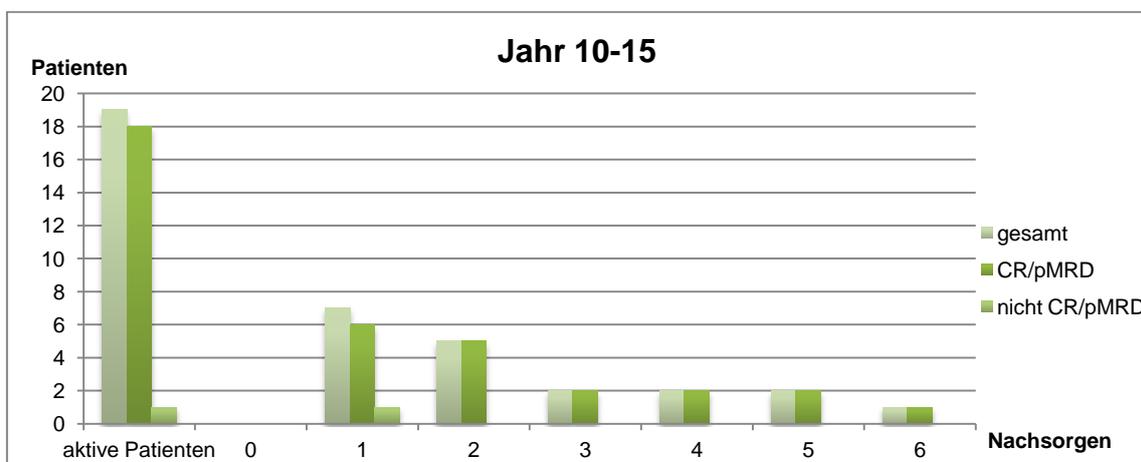


Abbildung 50: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahre 10 - 15



3.4.2 Fernbleiben von Nachsorgeuntersuchungen

Patienten, die nicht mehr zur Nachsorgeuntersuchung erschienen, wurden in drei Gruppen eingeteilt:

1. Verstorben
2. Keine Begründung
3. Die nächste Nachsorge lag nicht mehr im Beobachtungszeitraum

Über den gesamten Beobachtungszeitraum ließ sich bei dem überwiegenden Teil der Patienten kein Grund für das Fernbleiben von Nachsorgeuntersuchungen finden. Der Rest bestand im Wesentlichen aus Patienten, bei denen die nächste Nachsorgeuntersuchung nicht mehr im Beobachtungszeitraum lag. In einem Fall war der Patient verstorben.

Abbildung 51: Ursache für das Nichteinhalten/Nichtwahrnehmen der Nachsorgeintervalle



Erstmaliges Überschreiten der Nachsorgeintervalle

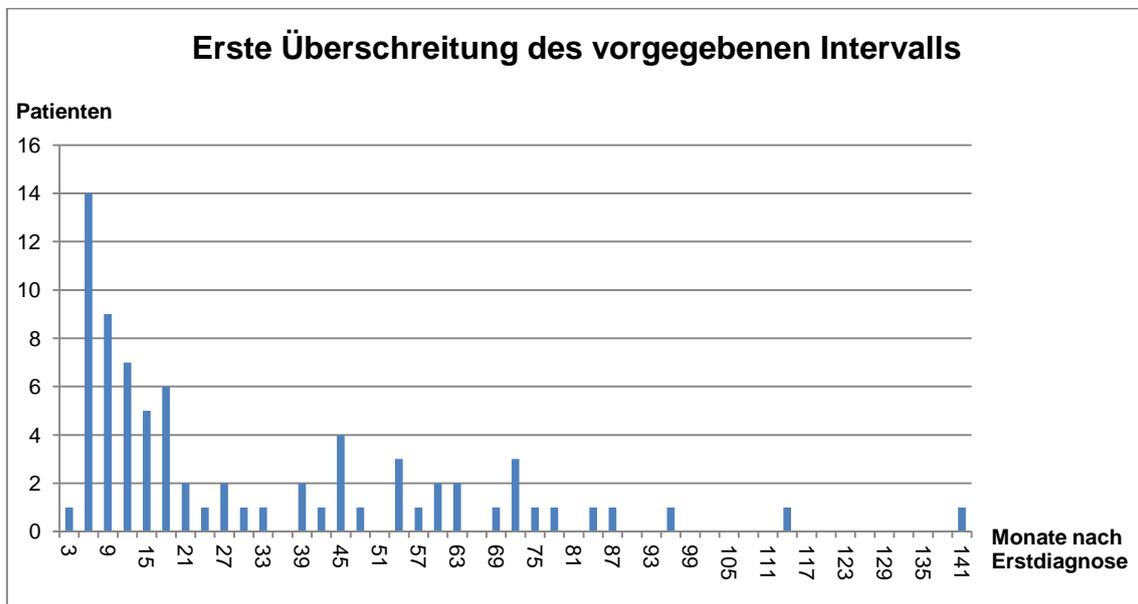
Für den behandelnden Arzt ist es von besonderem Interesse, ab wann Patienten anfangen ihre Nachsorgepflicht zu vernachlässigen.

Um hierfür einen Anhaltspunkt zu haben, wurde bei allen Patienten der Zeitpunkt des erstmaligen Überschreitens des vorgegebenen Nachsorgeintervalls bestimmt und in Form eines Säulendiagramms dargestellt

(Abbildung 52). Die Graphik zeigt den Zeitpunkt beginnend ab Primärdiagnose in Monaten horizontaler, die Anzahl der Patienten in vertikaler Richtung.

Das erstmalige Überschreiten der vorgegebenen Nachsorgeintervalle lag bei der Mehrheit der Patienten in den ersten zwei Jahren nach Primärdiagnose. Ein beträchtlicher Anteil der Patienten hat die vorgeschriebenen Nachsorgeintervalle über einen recht großen Zeitraum zuverlässig eingehalten. 3 Patienten vernachlässigten in den ersten 8 Jahren keine einzige Nachsorge (siehe auch Gesamtübersicht Abbildung 18 und Abbildung 19).

Abbildung 52: Erstmalige Überschreitung nach Erstdiagnose



Zeitpunkte und Abstände zwischen den Nachsorgeuntersuchungen

Über die von den behandelnden Ärzten präferierten Nachsorgeintervalle geben die folgenden vier Liniendiagramme (Abbildung 53 - Abbildung 56) einen Überblick. Prinzipiell können diese bereits aus Abbildung 18 und Abbildung 19 abgelesen werden. Zur leichteren Lesbarkeit und Vereinfachung der Interpretation wurden die Zeitpunkte bzw. Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen als Liniendiagramm dargestellt.

Die betrachteten Zeiten sind in x-Richtung, die Anzahl der Patienten in y-Richtung aufgetragen. Die jeweiligen betrachteten Gruppen von Nachsorgeuntersuchungen wurden verschieden farbig markiert.

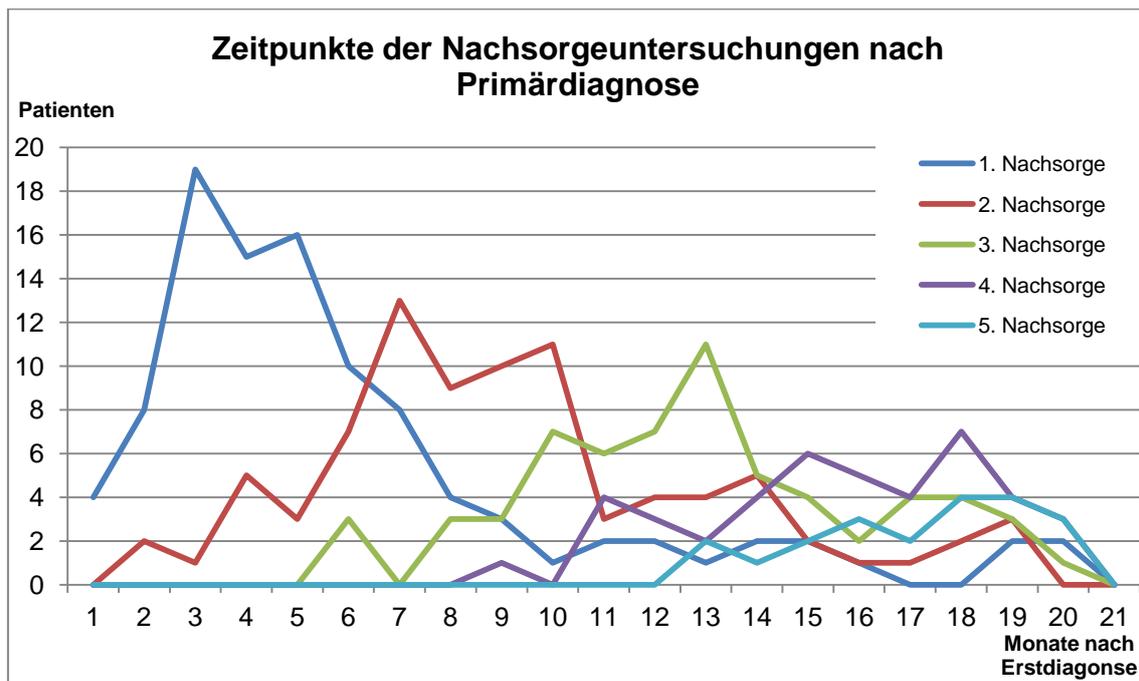
Diese Darstellungen sind insbesondere von Interesse, da teilweise für die Nachsorgeintervalle keine eindeutige Empfehlung vorhanden war.⁴⁰

Zeitpunkte der Nachsorgeuntersuchungen nach Primärdiagnose

In der nachfolgenden Abbildung sind die Zeitpunkte der ersten fünf Nachsorgeuntersuchungen aller Patienten unabhängig vom Therapieerfolg und Helicobacter-pylori Status ab Primärdiagnose dargestellt.

Die Graphen der ersten beiden Nachsorgeuntersuchungen zeigen einen zweigipfligen Verlauf; ab der dritten Nachsorge ist der Verlauf eingipflig mit wachsender Breite. Im Umkehrschluss ist in dem Fall deutlich zu erkennen, dass drei- bis viermonatige Intervalle das bevorzugte Nachsorgeschema der Ärzte waren (Spitzen bei 4, 8, 12 und 17 Monaten nach Primärdiagnose).

Abbildung 53: Wahrgenommene Nachsorgetermine nach Erstdiagnose

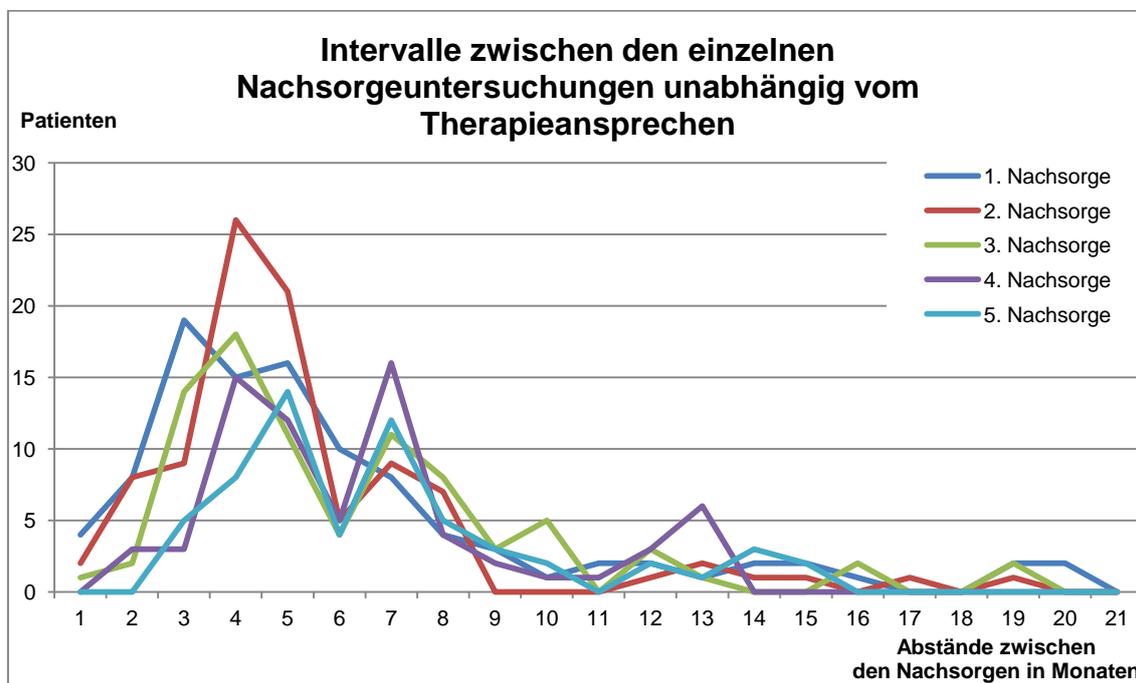


Intervalle zwischen den einzelnen Nachsorgeuntersuchungen unabhängig vom Therapieansprechen:

In Abbildung 54 wurde nicht mehr der Zeitpunkt, sondern die Abstände zwischen den ersten fünf Nachsorgeuntersuchungen dargestellt.

Die Graphen der ersten beiden Nachsorgeuntersuchungen zeigen eher einen eingipfligen Verlauf, wobei die Intervalle zwischen den Untersuchungen bei ca. 4 Monaten liegen. Ab der dritten Nachsorge zeigen die Graphen im Wesentlichen einen zweigipfligen Verlauf, im Bereich von 4 bzw. 7 Monaten. Ein weiteres wesentlich kleineres Maximum zeigt sich bei ca. 13 Monaten. Wie bereits oben erwähnt, wird durch den Therapieerfolg die Dauer der Nachsorgeintervalle bestimmt. Da jedoch dieser in der nachfolgenden Darstellung nicht berücksichtigt wurde, ist allein mit dieser Darstellung eine Aussage nicht eindeutig möglich und bedarf einer weiteren Differenzierung (siehe Abbildung 55 und Abbildung 56).

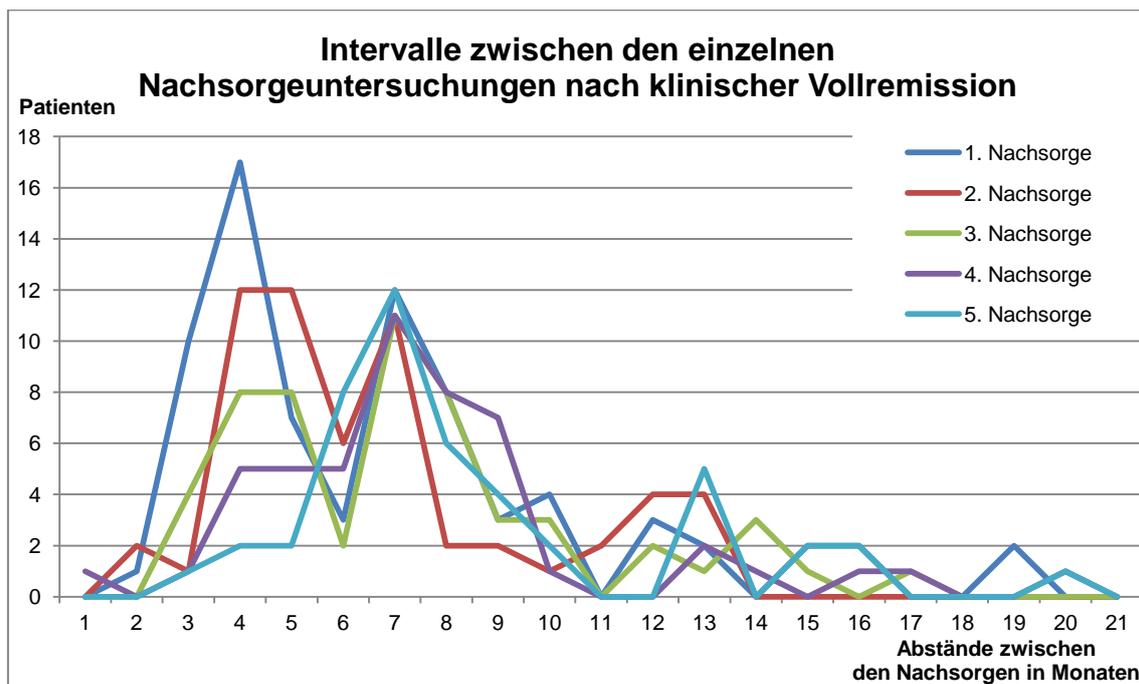
Abbildung 54: Nachsorgeintervalle unabhängig vom Therapieerfolg



Intervalle zwischen den einzelnen Nachsorgeuntersuchungen nach klinischer Vollremission (CR/pMRD):

In den folgenden Graphen sind die Intervalle zwischen den ersten fünf Nachsorgeuntersuchungen nach dokumentierter Vollremission (CR/pMRD) aufgezeichnet. Für diesen Fall gibt es keine Empfehlung in der Leitlinie von EGILS.⁴⁰ Die Nachsorgen fanden hauptsächlich in Abständen von 3 - 5 Monaten, 6 – 8 Monaten oder 12 – 14 Monaten statt (Abbildung 55). Erwartungsgemäß würde man die Spitzen der Graphen bei ca. 12 Monaten erwarten. Offensichtlich wurden jedoch kürzere Intervalle bevorzugt. Die Ursache hierfür könnte darin liegen, dass bisher keine Empfehlung für ein Nachsorgeschema nach klinischer Vollremission existiert.

Abbildung 55: Nachsorgeintervalle nach klinischer Vollremission

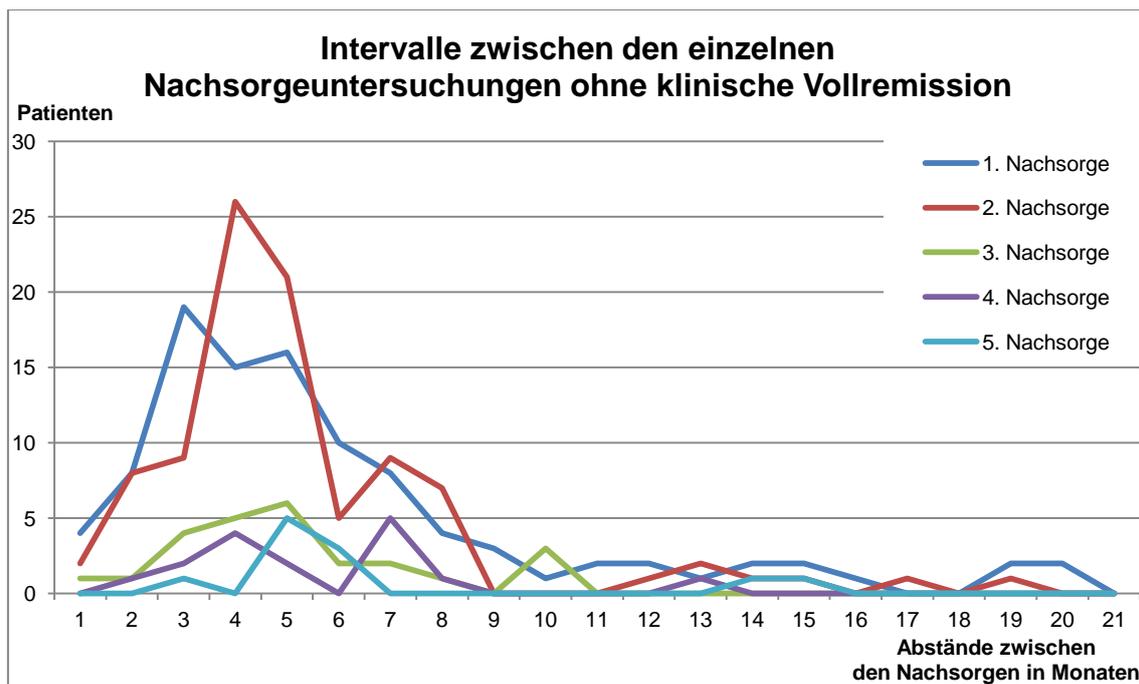


Intervalle zwischen den einzelnen Nachsorgeuntersuchungen ohne klinische Vollremission

In Abbildung 56 sind die Intervalle zwischen den ersten fünf Nachsorgeuntersuchungen nach Primärdiagnose bei Patienten ohne klinische Vollremission dargestellt.

Die Konsensusempfehlung von EGILS empfiehlt Nachsorgen in Abständen von 4 bis 6 Monaten.⁴⁰ Zumindest die ersten beiden Nachsorgen wurden hier entsprechend den Empfehlungen von EGILS angesetzt. Dies ist an dem deutlichen Maximum der Verlaufskurven zu den ersten beiden Nachsorgen zu erkennen. Ab der dritten Nachsorge zeigt sich eine breitere Streuung bei der Intervalllänge.

Abbildung 56: Nachsorgeintervalle ohne klinische Vollremission



4 Diskussion

Marginalzonen-B-Zell-Lymphome des Magens können mit alleiniger *Helicobacter pylori*-Eradikation in 60-90% der Fälle geheilt werden.^{58,63,65-69,72,95-97} Auch im Falle eines Rezidivs kann dieses kurativ angegangen werden. Zur Verfügung stehen „Watch-and-Wait“ Strategie und onkologische Therapie. Weiterhin ist das Risiko für Zweitmalignome, vor allem für Non-Hodgkin-Lymphome und Magenkarzinome, erhöht. Aus diesem Grund ist eine strukturierte Nachsorge notwendig.^{40,90,91} Bis zum Erreichen einer Vollremission sind die Nachsorgeintervalle von EGILS vorgegeben. Ab diesem Zeitpunkt empfiehlt EGILS eine weitere Nachsorge. Eine Aussage über Dauer und Abstände der Nachsorge wird wegen fehlender Datenlage jedoch nicht getroffen.⁴⁰

Ziel dieser Arbeit war, das Einhalten der Nachsorge durch die Patienten zu überprüfen. Zusätzlich wurde darauf geachtet, ob auf Grundlage der hier gewählten Nachsorgeintervalle eine Empfehlung für eine strukturierte Nachsorge gegeben werden kann.

4.1 Patientencharakteristika

In diese Studie fanden 106 Patienten (56 Männer, 50 Frauen) Eingang. Die Geschlechter- und Altersverteilung sowie der *Helicobacter-pylori*-Status bei Primärdiagnose entsprechen in diesem Kollektiv den Angaben in der Literatur.^{19,23,28}

4.2 Therapieerfolg

Im betrachteten Patientenkollektiv konnte nach alleiniger *Helicobacter pylori*-Eradikation bei 88% der Patienten eine Regression des Lymphoms festgestellt werden. Diese Ergebnisse entsprechen den Werten in der Literatur.^{25,31} Die Rezidivrate (2%) weicht von den Werten in der Literatur nach unten hin ab,²⁵ da Patienten, die während des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv erlitten und einer onkologischen Therapie zugeführt wurden, keinen Eingang in die Studie fanden. Auch bei *Helicobacter pylori* negativen Patienten konnten mit einer

alleinigen Eradikationsbehandlung gute Therapieerfolge erreicht werden. Das Ansprechen dieser zunächst widersprüchlich erscheinenden Therapie wurde bereits in weiteren Studien beobachtet.^{94,98,99}

Folglich kann die vorliegende Studie die exzellente Langzeitprognose der *Helicobacter pylori*-Eradikation mit nachfolgendem „watch-and-wait“ bekräftigen, wie es z.B. auch schon in der Studie von Fischbach et al „Long term outcome of patients with gastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series.“³¹ gezeigt wurde.

4.3 Nachsorge

Die europäische Leitlinie von EGILS empfiehlt eine Nachsorge in vier- bis sechsmonatigen Intervallen, bis das Stadium Vollremission erreicht ist.⁴⁰

4.3.1 Beurteilung der Berechnungsmethode

In vielen Studien dient das Verhältnis von stattgefundenen zu geforderten Untersuchungen als Maßzahl für die Compliance. Diese relativ einfache und übliche Methode wird allerdings der Situation in der vorliegenden Arbeit nicht gerecht und kann allenfalls als grobe Orientierung herangezogen werden.

In der Regel werden bei Tumorerkrankungen, wie z.B. bei einem Kolonkarzinom, Nachsorgen erst nach Erreichen einer Vollremission durchgeführt¹⁰⁰; bei einem MALT-Lymphom hingegen beginnen die Kontrolluntersuchungen bereits vorher.⁴⁰ Für die Berechnung der Compliance ist dabei wesentlich, dass die Nachsorgetermine immer in gleichen Abständen stattfinden. Beim MALT-Lymphom hingegen gibt es abhängig vom Therapieerfolg (klinische Remission vs. keine klinische Remission) zwei unterschiedliche Nachsorgeschemata, die sich im Abstand der

Nachsorgeuntersuchungen unterscheiden. Bei der Bewertung der Compliance ist es daher notwendig, das jeweilige Schema bei den Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt zu Grunde zu legen.

Von einer Maßzahl für die Compliance wird man verlangen:

- Die Zahl liegt zwischen 0 und 1 (bzw. zwischen 0% und 100%)
- Die Zahl wird den zur Verfügung stehenden Nachsorgeschemata gerecht
- Die Zahl ist auch bei der Durchschnittsbildung über mehrere Patienten sinnvoll

Aufgrund der ersten Forderung kann die Maßzahl als Wahrscheinlichkeit interpretiert werden.

Folgende Beispiele sollen die Problematik bei der Festlegung der Maßzahl durch das Verhältnis

$$\frac{\text{stattgefunde Untersuchungen}}{\text{geforderte Untersuchungen}}$$

erläutern:

Seien A und B zwei Patienten, bei denen nach EGILS⁴⁰ zwei Nachsorgeuntersuchungen in einem bestimmten Zeitraum notwendig sind. Aufgrund vorsichtigen Vorgehens des behandelnden Arztes von Patient A wird sein Patient 4 mal zur Nachsorge einbestellt und die Termine werden auch wahrgenommen. Der Patient B nehme in seinem Zeitraum keine Nachsorge wahr. Wird einfach das Verhältnis von stattgefundenen zu (von EGILS, nicht vom Arzt) geforderten Nachsorgen zu Grunde gelegt, ergibt sich in diesem Fall für den Patient A rechnerisch als Maßzahl der Compliance der Wert $4/2=2$. Für Patient B gleichzeitig der Wert 0. Der Durchschnitt beider Ergebnisse beträgt 1. Dieses Ergebnis verleitet zur Annahme, dass beide Patienten voll compliant waren. Dies ist bei einer sinnvollen Definition nicht wünschenswert. Der Wert für einen bestimmten Patienten ist daher auf 1 bzw. 100% zu beschränken.

Daher ist es notwendig, eine etwaige höhere Zahl wahrgenommener Nachsorgen auf die von EGILS geforderte Anzahl zu reduzieren. Damit liegt die Maßzahl mit Sicherheit zwischen 0% und 100%.

Ein weiteres Problem tritt in folgender Situation auf. Seien dazu A, B und C Patienten, von denen in einem gewissen Zeitraum von EGILS bei A und B genau eine Nachsorge (klinische Remission), bei Patient C genau zwei Nachsorgen (keine klinische Remission) gefordert werden. Insgesamt sind also 4 Nachsorgen notwendig. Dabei möge Patient C beide Nachsorgen (eventuell auch mehr) wahrgenommen haben, während Patient A und B nicht zur Nachsorge erschienen.

In dieser Situation ist Patient C voll compliant (100%), während A und B keine Compliance zeigen (0%). Die mittlere Compliance sollte sinnvollerweise $1/3$ (einer von dreien ist compliant) betragen. Bei der Berechnung des Verhältnisses stattgefundener zu geforderten Nachsorgen beim Patientengut A, B und C zusammen ergibt sich jedoch der Wert $2/4=1/2$. Dieser Wert entspricht ebenfalls nicht der Intention einer mittleren Compliance.

Um diese Problematik zu umgehen, ist es notwendig die Verhältnisse der Nachsorgen pro Patient einzeln zu berechnen, als Maßzahl der Compliance darzustellen und in einem zweiten Schritt über die Patienten zu mitteln.

Ändert sich der Zeitraum zwischen den Untersuchungen innerhalb des betrachteten Intervalls, so ist die Festlegung der Zahl notwendiger Untersuchungen schwierig. Ein Patient möge ein Jahr nach der letzten Untersuchung pünktlich z.B. im März zur Nachsorge erscheinen. Hier ergibt sich ein V.a. ein Rezidiv, weshalb der Patient wieder engmaschiger, also in 6 Monaten (September) wieder erscheinen soll. Für das betrachtete Jahr stellt sich die Frage, wie viele Untersuchungen als notwendig anzusetzen sind (1, 1,5 oder 2).

Das Problem, dass zu häufige Nachsorgen das Endergebnis im Mittelwert verfälschen, wird in einer Studie zu einem Hämocult-Test relativ einfach gelöst¹⁰¹: Ein Patient gilt dort als compliant (Funktionswert 1), wenn er in einem

5-Jahres-Intervall mindestens 4 Untersuchungen wahrgenommen hat, ansonsten als nicht compliant (Funktionswert 0). Hier begnügt man sich mit einer recht groben Abstufung. Eine feinere Abstufung, beispielsweise für einen Patienten, der im betrachteten 5-Jahres-Intervall zwar nur 3 Untersuchungen wahrnahm und bei dem die 4. Untersuchung sehr knapp vor oder nach dem diskreten Intervall stattfand, wird nicht gemacht. Die Schwierigkeit unterschiedlicher Nachsorgeintervalle stellt sich bei dieser Studie nicht.

Ein relativ einfacher Ausweg aus der gesamten Problematik ergibt sich durch folgende Überlegung:

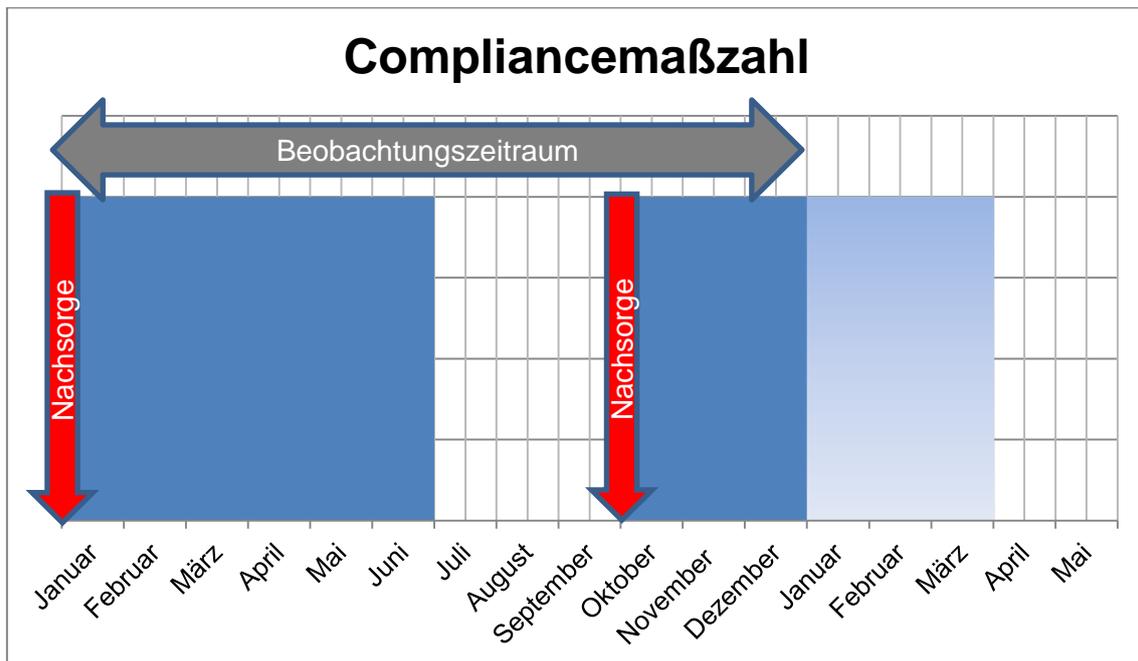
Nimmt ein Patient seine Nachsorge wahr und soll die nächste Nachsorge ein halbes Jahr später stattfinden, so hat er für dieses halbe Jahr seine Mitwirkungspflicht erfüllt und kann für diesen *Zeitraum* als voll compliant gelten. Mit dieser Idee können die obigen Schwierigkeiten gelöst werden, indem die *Zeit*, in welcher der Patient seine Mitwirkungspflicht erfüllt hat, als Grundlage zur Beurteilung der Compliance herangezogen wird.

Wesentlicher Punkt ist hier eine geeignete Definition der Pflichterfüllung. Nach einer erfolgten Untersuchung steht gemäß EGILS⁴⁰ nach einem entsprechenden Zeitraum die nächste Untersuchung an. Bis zu diesem Zeitpunkt hat der Patient seine Mitwirkungspflicht erfüllt und soll als voll compliant angesehen werden. Im Zeitraum zwischen der versäumten Nachsorge und der nächsten durchgeführten Untersuchung hat der Patient seine Mitwirkungspflicht nicht erfüllt und soll für diesen Zeitraum als nicht compliant angesehen werden.

Für einen beliebigen Zeitraum gibt es folglich Zeiten, in denen der Patient voll compliant bzw. nicht compliant war. Das Verhältnis der Zeit seiner Pflichterfüllung zum gesamten Zeitraum ist folglich ein naheliegendes Maß für die durchschnittliche „Compliance“. Dieser Wert beträgt offensichtlich höchstens 100%.

Ein Beispiel sowie folgende Abbildung möge zur Verdeutlichung dienen:

Abbildung 57: Compliancemaßzahl



In obiger Abbildung nimmt ein Patient seine Nachsorge im Januar wahr. Die nächste Nachsorge wird nach 6 Monaten (keine Vollremission), also im Juli, angesetzt. Allerdings erscheint der Patient erst mit 3 Monaten Verspätung im Oktober. Auch hier wird die nächste Nachsorge wieder in 6 Monaten vereinbart.

Für das betrachtete Jahr (Januar bis Dezember, 12 Monate) hat der Patient von Januar bis einschließlich Juni (6 Monate) sowie von Oktober bis einschließlich Dezember (3 Monate) seine Nachsorgepflicht erfüllt. Von Juli bis einschließlich September ist der Patient jedoch nicht compliant. Nach der in dieser Arbeit angewandten Berechnungsmethode hat der Patient also seine Nachsorgepflicht zu

$$\frac{6 \text{ Monate} + 3 \text{ Monate}}{12 \text{ Monate}} = 0,75$$

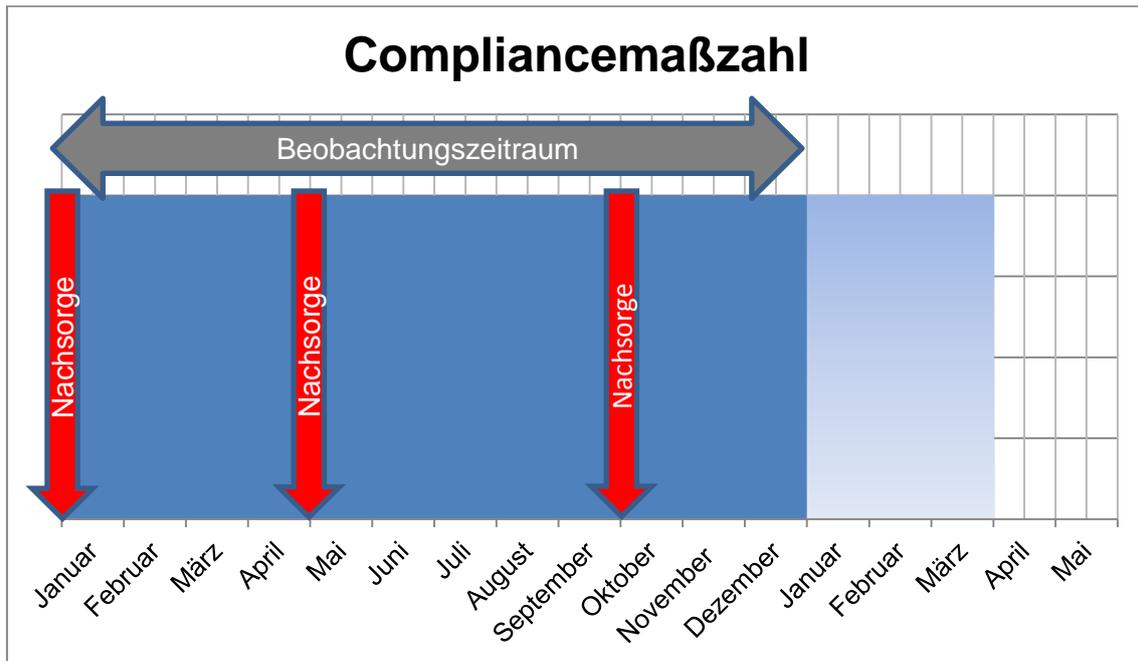
d.h. 75% erfüllt.

Offensichtlich ist es bei dieser Berechnungsmethode unerheblich, welche Länge die geforderten Nachsorgeintervalle haben. Diese können also unterschiedlich lang sein, was der Situation bei Nachsorgeschema von EGILS⁴⁰

entspricht. Damit wird diese Art der Berechnung der besonderen Situation unterschiedlicher Nachsorgeschemata voll gerecht.

Ein zweites Beispiel möge die Problematik zu häufiger Einbestellungen verdeutlichen.

Abbildung 58: Compliancemaßzahl



Wie auch oben fand im Januar eine Nachsorge statt, der Patient kam aber beispielsweise aufgrund der zu frühen Einbestellung seitens des Arztes zwei Monate vor Ablauf der sechs Monate (keine Vollremission). Auch die nächste Nachsorge im Oktober wurde wahrgenommen. In diesem Falle hat der Patient während des gesamten Jahres seine Nachsorgepflicht erfüllt. Seine Compliance beträgt damit 100%. Wird hier die Zahl der stattgefundenen Nachsorgen ins Verhältnis zu den (von EGILS⁴⁰) geforderten Untersuchungen gesetzt, so ergäbe sich ein Wert von 150%. Dieses Problem wird also ebenfalls gelöst.

Die Problematik zu engmaschiger Nachsorgen stellte sich im Datenbestand mehrfach dar. Der Grund besteht darin, dass die Leitlinie von EGILS erst 2011 erschien.⁴⁰ Dies machte es notwendig, dass auch die Problematik zu häufiger Untersuchungen berücksichtigt werden musste.

Zur Messung der durchschnittlichen Compliance mehrerer Patienten werden im einfachsten Falle die einzelnen Werte arithmetisch gemittelt.

Sofern nur ein Schema zur Nachsorge zur Verfügung steht, stimmt obiges Verhältnis mit der Quotientenbildung

$$\frac{\text{stattgefundene Nachsorgen}}{\text{geforderte Nachsorgen}}$$

überein.

Sind beispielsweise 10 Untersuchungen in gleichen Abständen von 12 Monaten gefordert, von denen 7 wahrgenommen wurden, wobei die Intervalle zwischen den Untersuchungen stets mindestens ein Jahr betragen sollen, so wird der Patient in diesem Zeitraum von 10 Jahren, in 7 Jahren seiner Nachsorgepflicht nachgekommen sein, d.h. in 70%. Denselben Wert erhält man als Verhältnis der 7 stattgefundenen zu den 10 geforderten Nachsorgeuntersuchungen.

Mathematische Grundlage dieser Tatsache ist folgende (Methode A und B):

$$\begin{aligned} \frac{\text{belegte Zeit}}{\text{gesamte Zeit}} &\leq \frac{\text{stattgefundene Nachsorgen} \times \text{Nachsorgeintervall}}{\text{geforderte Nachsorgen} \times \text{Nachsorgeintervall}} \\ &= \frac{\text{stattgefundene Nachsorgen}}{\text{geforderte Nachsorgen}} \end{aligned}$$

Sollten einige Nachsorgen zu früh wahrgenommen worden sein, so ist die Zeit seiner Pflichterfüllung (belegte Zeit) entsprechend kleiner und es gilt das Ungleichheitszeichen. Dies erlaubt es, die in dieser Arbeit berechnete Compliance mit Werten anderer Studien zu vergleichen.

Zur *Interpretation* eines Wertes ist es notwendig, die typischen Eigenschaften der Erkrankung zu betrachten. Hat ein Patient über den Zeitraum eines Jahres seine Nachsorgepflicht zu 75% erfüllt, so ist im schlimmsten Falle eine zusammenhängende Lücke von 3 Monaten zu verzeichnen. Wenn aus medizinischer Sicht ein Versäumnis von 3 Monaten nicht problematisch ist, kann ein Wert von 75% über ein Jahr als gut angesehen werden. Eine völlig andere Situation liegt bei einem betrachteten Zeitraum von 2 Jahren vor. Ist

dann die Nachsorgepflicht zu 75 % erfüllt, so bedeutet dies im schlimmsten Falle ein Versäumnis von 6 Monaten (zusammenhängend), was medizinisch gesehen durchaus als problematisch sein könnte. Daher ist ein Wert immer im Zusammenhang mit dem Zeitraum, über den er erhoben ist, zu interpretieren.

Da in dieser Arbeit die betrachteten Zeiträume stets bei einem Jahr liegen, können Werte ab ca. 75 % als ausreichende Compliance angesehen werden.

Bei anderen Erkrankungen mit aggressiverem Verlauf, bei denen ein Versäumnis von 3 Monaten die Prognose wesentlich verschlechtern könnte, wäre ein Wert von 75 % über ein Jahr ungenügend. Sollte ein Versäumnis von einem Monat noch akzeptabel sein, könnte eine Compliance erst ab einem Wert von ca. $11/12 = 91,7\%$ als ausreichend gesehen werden.

Sei allgemein Δt der maximale medizinisch vertretbare zusammenhängende Zeitraum für ein Versäumnis und t der betrachtete Zeitraum, so ist erst ab einem Wert C mit

$$C \geq 1 - \frac{\Delta t}{t}$$

von einer aus medizinischer Sicht mit Sicherheit ausreichenden Compliance zu sprechen. Dabei wird vom schlechtesten Fall eines zusammenhängenden Zeitraums ausgegangen. Da bei engmaschigen Nachsorgeterminen die versäumten Zeiten sich wohl eher verteilen, kann dieser Wert eventuell noch unterschritten werden.

Grenzen der Aussagekraft über die Compliance

Der so berechnete Wert orientiert sich an den von EGILS geforderten Nachsorgen.⁴⁰ Im normalen Sprachgebrauch ist die Compliance jedoch die Bereitschaft des Patienten den Anordnungen des Arztes Folge zu leisten. Dies wird von obiger Maßzahl nicht erfasst. Beispiel: Der Arzt ordnet den nächsten Nachsorgetermin nach 3 Monaten an, während EGILS ein sechsmonatiges Intervall vorsieht. Erscheint der Patient nach 3 Monaten nicht und nimmt erst einen Termin nach 6 Monaten wahr, so hat er gemäß - der dem Patienten

unbekannten (!) Konsensusempfehlung – voll compliant gehandelt, während seine Compliance im Bezug auf die Anordnungen des Arztes sicher nicht 100% sondern in diesem Beispiel nur 50 % beträgt. Obige Definition der Compliance weicht also durchaus vom Begriff der Compliance als Disziplin des Patienten ab. Da die Terminvergaben durch den Arzt nicht immer vorlagen, konnte die Compliance - im Sinne der Disziplin des Patienten gegenüber dem Arzt - anhand der vorliegenden Datenlage nicht erfasst werden.

4.3.2 Beurteilung der Compliance

Die Nachsorgeuntersuchungen sind sowohl eine Nachsorge bezüglich des Lymphoms als auch eine Vorsorge zum möglichst frühzeitigen Erkennen von Adenokarzinomen des Magens.⁴⁰ Folglich ist das Einhalten der Nachsorge von enormer Relevanz. In vorliegender Arbeit liegt die Compliance über den gesamten Beobachtungszeitraum nach der gewählten Berechnungsmethode sowohl im Mittelwert als auch im Median bei 55%.

Im Vergleich dazu liegt die Compliance in der Nachsorge nach Abtragung von Kolonadenomen bei 65,8% (Beobachtungszeitraum: 7 Jahre).¹⁰²

In zwei weiteren Studien wurde nach einem positiven fäkalen okkulten Bluttest den Patienten eine Koloskopie empfohlen. Diese ließen in der einen Studie jedoch weniger als 90%, in der anderen sogar nur ca. 47% der Patienten durchführen.^{103,104} Allerdings lassen sich diese Ergebnisse bei den verschiedenen Krankheitsbildern nur bedingt vergleichen.

Höchstens als Beschreibung für die Bereitschaft des Patienten sich Folgeuntersuchungen zu unterziehen können die verschiedenen Ergebnisse ins Verhältnis gesetzt werden.

Innerhalb des ersten Jahres liegt die Compliance in der vorliegenden Arbeit bei ca. 75%. Ein weiterer Vergleich über das erste Jahr hinaus ist sicher nicht zielführend, da die vorliegende Arbeit die Bereitschaft für eine strukturierte

Nachsorge, die beiden oben genannten Studien nur die Bereitschaft für eine einmalige Folgeuntersuchung überprüfen.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf wie viele Patienten pro Jahr die Nachsorgen noch wahrnehmen, so ergibt sich eine recht konstante Rate von um 80 % pro Jahr. Es werden also über einen sehr langen Zeitraum (im Einzelfall bis zu 20 Jahren) ca. 80% der Patienten im Folgejahr wieder zur Nachsorge erscheinen. Dieser Wert stellt für den behandelnden Arzt eine gute Grundlage für die Planung der Nachsorgen dar. Eventuell kann die Verlustrate durch engmaschigeres Einbestellen oder Erinnerung an die Nachsorgetermine durch die Nutzung neuer Medien noch reduziert werden. Eine Angabe, welche Verlustrate auf diese Weise erzielt werden kann, ist jedoch ausgehend vom Datenmaterial nicht möglich (siehe unten).

In den oben aufgeführten Diagrammen (Abbildung 55 und Abbildung 56) ist in dem Fall, wo die Leitlinie Empfehlungen zu den Nachsorgeterminen ausspricht, meist ein eingipfliger Verlauf, der die Empfehlung der Leitlinie widerspiegelt, zu erkennen. Dort, wo es keine eindeutige Empfehlung der Leitlinie gibt, zeigen sich in den Diagrammen mehrere Gipfel. Dabei fällt auf, dass vor allem bei den frühen Nachsorgen im Wesentlichen die engen Intervalle beibehalten wurden und sich im weiteren Verlauf auflockerten. Eine mögliche Erklärung für den mehrgipfligen Verlauf könnten die Gewohnheiten der behandelnden Ärzte sein. Möglicherweise liefert die im Laufe der Zeit als geringer angenommene Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv eine Erklärung für dieses Verhalten.

Da die Patienten über ganz Deutschland verteilt waren, war die Datenerhebung teilweise sehr aufwendig. Wegen des teils sehr langen Beobachtungszeitraums mussten bei den externen Patienten zum Teil mehrere Praxen oder Kliniken nacheinander kontaktiert werden.

Bei den extern kontrollierten Patienten stammte die Information über das Einhalten der Nachsorge vom behandelnden Arzt. Lag bei Patienten keine Information über stattgefundene Nachsorgeuntersuchungen vor, wurden diese in der Studie als „non-compliant“ eingestuft.

Als „non-compliant“ gemäß der oben definierten Maßzahl wurden auch diejenigen Patienten eingestuft, die ohne Begründung die Nachsorgen nicht mehr wahrnahmen. Weitere, im Datenmaterial dokumentierte Ursachen für nicht wahrgenommene Nachsorgetermine sind:

1. Verstorben
2. Die nächste Nachsorge lag nicht mehr im Beobachtungszeitraum

Diese wurden nicht als „Nicht-wahrgenommene“-Termine gewertet.

Da die behandelnden Ärzte die einzige Informationsquelle waren, sind für das unbegründete Fernbleiben von Nachsorgeuntersuchungen vor allem bei extern geführten Patienten weitere Ursachen denkbar:

1. Teilweise wurde auf dieses Schreiben nicht geantwortet
2. Fragebogen wurde nicht vollständig ausgefüllt
3. Patienten hatten den Arzt gewechselt, Arzt praktiziert nicht mehr oder Anschrift der Praxis hat sich geändert
4. Patienten sind unbekannt verzogen (wohl eher von untergeordneter Bedeutung)

Aus den genannten Gründen konnten mit diesem Verfahren also nicht alle stattgefundenen Nachsorgeuntersuchungen erfasst werden; es ist durchaus möglich, dass tatsächlich mehr Nachsorgeuntersuchungen stattfanden als bekannt ist.

Die in dieser Arbeit berechnete Compliance stellt also – unabhängig von der Art der Berechnung - eine untere Schranke der wahren Compliance dar. Über die eventuelle Differenz ist jedoch auf Grund fehlender Daten keine Aussage möglich und ist allenfalls spekulativ.

4.3.3 Verbesserungsmöglichkeiten der Compliance

Prinzipiell lassen sich folgende Gruppen von Patienten unterscheiden:

- Patienten, die relativ verlässlich die angebotenen Nachsorgeuntersuchungen wahrnehmen.
- Patienten, die die angebotenen Nachsorgeuntersuchungen zwar nicht regelmäßig wahrnehmen, hierzu jedoch durch intensivierete Erinnerung zu bewegen wären.
- Patienten, die an einer Nachsorge nicht interessiert sind.

Um zu erreichen, dass die von EGILS empfohlenen Abstände zwischen den Nachsorgen eingehalten werden, bieten sich folgende Möglichkeiten an:

- engmaschigere Nachsorge
- Erinnerung an die Nachsorge

Geht man davon aus, dass ein Teil der Patienten die angesetzten Termine nur verspätet wahrnimmt oder ausfallen lässt, so ist klar, dass bei einer engmaschigeren Nachsorge die Chance auf eine nach EGILS fristgerechte Nachsorge erhöht wird.

Dieser Ansatz wird aus folgenden Gründen aber der Problematik nur bedingt gerecht:

Möglicherweise wird die Bereitschaft zum Besuch von Nachsorgen bei zu eng gefassten Intervallen kleiner werden. Eine Verkürzung der Intervalle wird also nur bis zu einem gewissen Grad die Zahl der insgesamt wahrgenommenen Nachsorgen anheben können. Da aus dem Datenmaterial die Art der Einbestellungen nicht hervorgeht, ist eine umfassende Aussage über die Wirksamkeit intensiverer Einbestellungen, basierend auf den Daten, nicht vollständig möglich. Allerdings wurden engmaschigere Nachsorgeuntersuchungen grundsätzlich akzeptiert.

Möglicherweise spielt die unspezifische Symptomatik eines MALT-Lymphoms auch eine Rolle, dass Patienten Nachsorgeuntersuchungen nicht wahrnehmen.

Patienten mit prinzipiellem Interesse für eine strukturierte Nachsorge könnten beispielsweise durch ein telefonisches Recall oder eine mobile App zur Wahrnehmung ihrer Nachsorgeuntersuchungen motiviert werden. Sollte diese Erinnerung auf einen bestimmten Zeitraum beschränkt sein, scheint der Zeitraum der ersten 2-3 Jahre nach Primärdiagnose sinnvoll zu sein. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass in diesem Zeitraum die meisten Patienten erstmalig die vorgeschlagenen Nachsorgeintervalle überschreiten (Abbildung 52). Mittlerweile belegen einige Studien, dass z.B. automatisierte Telefonanrufe oder Mails die Bereitschaft zur Durchführung von Screeninguntersuchungen bezüglich eines Kolorektalen Karzinoms bei guter Kosteneffektivität erhöhen.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Eine ähnliche Strategie wird von Kassenärztlichen Vereinigungen empfohlen und bereits von Krankenkassen angewandt.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Eine Studie zur Verbesserung der Nachsorge speziell bei einem MALT-Lymphom ist meines Wissens nicht bekannt. Im Rahmen einer prospektiven Studie könnten die oben aufgeführten Herangehensweisen überprüft werden. Hierbei könnten einer Kontrollgruppe (Gruppe 1), bei der die Patienten wie bisher einbestellt werden, zwei weitere Gruppen (Gruppe 2 und 3) gegenübergestellt werden. Die Patienten der Gruppe 2 sollten durch eine telefonische Erinnerung an die Nachsorgetermine erinnert werden. Bei den Patienten der Gruppe 3 sollten die Nachsorgeuntersuchungen enger gesetzt werden (z.B. Nachsorge alle 4 Monate bis zur Vollremission, danach alle 9 Monate).

Die Termine der Nachsorgen waren zum Teil engmaschiger organisiert als von der EGILS gefordert.⁴⁰ Dennoch wurden sie von den Patienten wahrgenommen. Nach Vollremission wurden jährliche Nachsorgeuntersuchungen von den Patienten akzeptiert.

Auf dieser Basis erscheint eine engmaschigere Terminvergabe für Nachsorgen nach folgendem Schema ratsam:

Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass die Nachsorgeuntersuchungen noch rechtzeitig in den von EGILS geforderten Nachsorgeintervallen⁴⁰ stattfinden, sollten Einbestellungen bis zum Erreichen einer Vollremission schon nach 4 Monaten erfolgen.

Nach Vollremission gibt EGILS keine klare Empfehlung für die Dauer und Intervalllänge einer Nachsorge.⁴⁰ Jährliche Nachsorgeuntersuchungen werden von den Patienten akzeptiert und können damit als Basis für die Festlegung der Nachsorgeintervalle nach Vollremission dienen. Um auch in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass die Patienten spätestens nach 12 Monaten erscheinen, sollten Einbestellungen ca. alle 9 Monate erfolgen.

4.3.4 Intervalllänge und Gesamtdauer der Nachsorge

Studien über die Dauer der Nachsorge nach Vollremission fehlen nach meinem Kenntnisstand in Deutschland. Folglich sind auch keine Empfehlungen für die Gesamtdauer der Überwachung und Intervalle der Follow-up's bis jetzt bekannt. EGILS rät zu weiteren Nachsorgeuntersuchungen.⁴⁰ Diese finden in den meisten Fällen statt. Wündisch et al. empfehlen eine Fortsetzung der Nachsorge auch noch 5 Jahre nach Primärdiagnose.⁷⁰

Bei der Angabe nach geeigneten Intervallen für die Nachsorge insbesondere nach klinischer Vollremission sind folgende Aspekte zu bedenken:

- Zeitfenster für die kurative Behandlung bei Rezidiv oder Zweitkarzinomen
- Akzeptanz insbesondere gegenüber kleinen Intervallen

Die Gefahr für ein Rezidiv des gastralen MALT-Lymphoms beträgt, bei einer jährlichen Rückfallrate von 2,2%, insgesamt 7,2%.²⁵ Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass Patienten jährliche endoskopische Nachsorgen nach Vollremission gut akzeptieren. Durch eine jährliche Nachsorge könnte somit im Durchschnitt bei ca. 1-2 von 100 Patienten ein Rezidiv erkannt und der Patient einer weiteren Behandlung zugeführt werden.

Das Risiko für Zweitkarzinome im Magen bei Zustand nach Magenlymphom ist laut einer deutschen und niederländischen Studie gegenüber der Normalbevölkerung 6-fach erhöht.^{92,111} Möglicherweise ist dieses Risiko geringer; denn in unserer Studie trat kein einziges Magenkarzinom auf. Folglich

könnte man durchaus über ein Verlängern der Nachsorgeintervalle nachdenken. Doch sollte man beachten, dass die Patientenzahl der niederländischen Studien mit 1419 Patienten wesentlich größer als die vorliegende war. Dass in unserem Kollektiv kein Magenkarzinom auftrat, könnte damit zusammenhängen, dass sich die Therapie des gastralen Magenlymphoms geändert hat. Die niederländische Studie umfasste auch Patienten, deren Magenlymphom mittels Chirurgie therapiert wurde. Das Risiko für ein Magenkarzinom ist bei Zustand nach Magenoperation wegen einer nichtmalignen Erkrankung ohnehin schon um den Faktor 1,5-3 erhöht.¹¹² Diese Tatsache wird auch von den Autoren der niederländischen Studie diskutiert.⁹² Die Latenzzeit für ein Magenstumpfkarcinom nach Magenoperation wegen einer nichtmalignen Erkrankung beträgt 15-20 Jahre.¹¹³ In der niederländischen Studie traten die Magenkarzinome im Median nach 6 Jahren auf.⁹² Unser Beobachtungszeitraum beträgt im Median jedoch nur knapp 4 Jahre. Der Median des Beobachtungszeitraums der deutschen Studie lag bei ca. 10 Jahren.¹¹¹ Es bleibt folglich festzuhalten, dass Magenkarzinome bei Zustand nach Magenlymphom wesentlich früher auftreten als Magenstumpfkarcinome. Eine Empfehlung für ein Screening nach Magenoperation wegen einer nichtmalignen Erkrankung wird in der aktuellen S3-Leitlinie für das Magenkarzinom nicht ausgesprochen. Sollte man sich dennoch dazu entschließen, so ist ein Screening erst 15 Jahre nach der Operation sinnvoll.¹¹³

In unserem Kollektiv erhielten die Patienten als einzige Therapie eine *Helicobacter pylori*-Eradikation. Es könnte sein, wie es auch in der niederländischen Studie diskutiert wurde, dass vor allem die Patienten, die zusätzlich eine Radio- oder Chemotherapie erhielten, ein erhöhtes Risiko für Adenokarcinome des Magens haben. Die deutsche Studie beobachtete nur Patienten mit alleiniger *Helicobacter pylori*-Eradikation. Bei 5 der 96 Patienten traten Magenkarzinome auf. Folglich geht diese Studie von einem allgemein erhöhten Risiko für Adenokarcinome des Magens bei Zustand nach MALT-Lymphom aus und empfiehlt eine lebenslange jährliche Nachsorge. Weiterhin ist auch das Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome erhöht.¹¹¹ Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Diskussion scheinen nach Erreichen

einer histologischen Vollremission bzw. minimalen histologischen Residuen jährliche Nachsorgen auszureichen. In Japan, Korea und Taiwan kommt das Magenkarzinom wesentlich häufiger vor als in der westlichen Welt. In diesen Ländern sind Screening-Untersuchungen für das Magenkarzinom etabliert.^{113,114} Eine retrospektive japanische Studie aus dem Jahr 2012 versuchte, die optimalen Screening-Intervalle für das Magenkarzinom zu ermitteln. Die Vorsorge wurde mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt. Sie kam zu folgendem Resultat¹¹⁵:

- Jährliche Gastroskopie bei über 70-jährigen
- Gastroskopie alle 2-3 Jahre zwischen 60-69 Jahren
- Gastroskopie alle 4 Jahre zwischen 50-59 Jahren
- Gastroskopie alle 5 Jahre zwischen 40-49 Jahren

In Japan in der Region Hiroshima beträgt die Inzidenz für ein Magenkarzinom bei Männern 83/100.000 und für Frauen 36/100.000.¹¹⁶ Das Risiko an einem Magenkarzinom bei Zustand nach Magenlymphom zu erkranken ist gegenüber der Normalbevölkerung um das 6-fache erhöht.⁹² Die Inzidenz des Magenkarzinoms in der westeuropäischen Normalbevölkerung beträgt bei Männern 13/100.000/Jahr und bei Frauen 7/100.000/Jahr.^{117(p441)}

Unter der Annahme, dass die japanischen Patienten ein vergleichbar hohes Risiko für ein Magenkarzinom tragen wie Patienten mit Zustand nach Magenlymphom in Europa, dürfte ein jährliches Nachsorgeintervall ausreichen. Genauer und dichter sollten jedoch Patienten einbestellt werden, die ein erhöhtes Rezidivrisiko tragen. Hierzu gehören auch Patienten mit einer Immunschwäche.⁴⁰ Die aktuelle S3-Leitlinie Magenkarzinom rät zu einer endoskopischen Überwachung von Risikopatienten. Alternativ oder zusätzlich könnte man die serologischen Marker wie Pepsinogen (PG) I und II, Gastrin 17 (G17) und H. pylori-IgG-Antikörper einsetzen, wie es für Risikogruppen in der aktuellen Leitlinie für Magenkarzinom empfohlen wird.¹¹³

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit im Vergleich mit den obigen Zahlen scheint folgendes Nachsorgeschema sinnvoll:

Bis zum Erreichen einer klinischen Vollremission empfiehlt sich das von EGILS vorgeschlagene Nachsorgeschema.⁴⁰ Danach erscheinen jährliche Nachsorgeuntersuchungen ratsam.

Nachsorge/Therapie bei Patienten ohne klinische Vollremission

Aufgrund der exzellenten Langzeitprognose sollte eine „Watch-and-Wait“-Strategie allen Patienten, die ihre Nachsorgen verlässlich wahrnehmen, bis zum Stadium NC angeboten werden. Falls im Verlauf keine klinische Vollremission eintritt, sollte die Entscheidung hin zur onkologischen Therapie oder Fortführung einer „Watch-and-Wait“-Strategie, neben klinischen, histologischen und molekularen Gesichtspunkten, auch die Compliance des Patienten berücksichtigen. Ist diese gegeben, so kann eine „Watch-and-Wait“-Strategie auch über 24 Monate hinaus fortgeführt werden, andernfalls sollte eine onkologische Therapie erwogen werden.

Durch die einfachen Möglichkeiten Patienten zur Nachsorge zu motivieren und aufgrund der hervorragenden Prognose von MALT-Lymphomen ist zu hoffen, dass eine onkologische Therapie nur bei einem kleinen Anteil notwendig sein wird.

5 Zusammenfassung

Nach den EGILS-Kriterien vom Mai 2011 sollen alle Patienten mit gastralen MALT-Lymphomen, stadienunabhängig, zunächst einer *Helicobacter pylori*-Eradikation zugeführt werden. Dies gilt auch für die wenigen *Helicobacter pylori*-negativen Patienten.⁴⁰ Der exzellente Therapieerfolg und die sehr gute Langzeitprognose nach einer *Helicobacter pylori*-Eradikation in den Stadien I und II1 sind in einer Metaanalyse gut belegt.³¹ Die europäische Leitlinie empfiehlt, das Ansprechen des Lymphoms auf die *Helicobacter pylori*-Eradikation nach 3 bis 6 Monaten endoskopisch-bioptisch zu überprüfen. Danach sollten weitere Kontrollen bis zum Erreichen einer klinischen Vollremission in 4 bis 6 monatigen Intervallen stattfinden. Eine Nachsorge nach dem Erreichen einer Vollremission hält die EGILS ebenfalls für ratsam und begründet dies mit der Gefahr eines Rezidivs (7,2% mit einer jährlichen Rückfallrate von 2,2%) und einem erhöhten Magenkarzinomrisiko. Allerdings gibt sie keine klare Empfehlung für die Gesamtdauer der Überwachung und die Nachsorgeintervalle.⁴⁰

Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob die von der EGILS empfohlenen Nachsorgeintervalle von den Patienten nach einer alleinigen *Helicobacter pylori*-Eradikation eingehalten werden. Ferner sollte auf dieser Grundlage und unter Berücksichtigung des Therapieerfolgs eine Empfehlung für optimale Nachsorgeintervalle nach klinischer Vollremission erarbeitet werden.

Um dieser Fragestellung gerecht zu werden, war es angesichts der variablen Länge der Nachsorgeintervalle und der unterschiedlichen Überwachungsdauer notwendig bei den einzelnen Patienten einen Weg zu finden, die Compliance zu quantifizieren. Hierzu wurde die Zeit, in welcher ein Patient seiner Nachsorgepflicht nachgegangen war, zu Grunde gelegt und ins Verhältnis zur Gesamtdauer des Nachsorgeprogramms gesetzt.

In dieser nicht randomisierten retrospektiven unizentrischen Studie befanden sich 106 Patienten (56 Männer und 50 Frauen) mit gastralem Marginalzonen-B-Zell Lymphom des MALT. Die Therapie bestand, unabhängig vom *Helicobacter*

pylori-Status, lediglich aus einer Eradikationsbehandlung. Der früheste Zeitpunkt der Primärdiagnose war 1993; die letzte Primärdiagnose wurde 2012 gestellt. Das Alter der Patienten bei Primärdiagnose variierte zwischen 33 und 84 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 59 Jahren.

Am Ende des gesamten Zeitraumes der Follow-up Untersuchungen erreichten 75 der insgesamt 106 Patienten (71%) eine klinische Vollremission laut EGILS. Bei weiteren 9 Patienten konnten zumindest in der letzten dokumentierten Untersuchung keine Lymphomresiduen mehr gefunden werden. 10 Patienten erreichten in der letzten Untersuchung das Stadium pMRD. Im vorliegenden Datenmaterial war in 75 % der Fälle nach einmalig dokumentierter histologischer CR oder pMRD auch die nächste Untersuchung unauffällig. Legt man eine Wahrscheinlichkeit von 99% zugrunde, dass nach einmalig dokumentierter CR/pMRD auch die nachfolgenden Kontrollen dies bestätigen, wurde bei 94 der 106 Patienten (89%) eine Vollremission erreicht. Das Stadium rRD wurde bei der letzten Follow-up Untersuchung nur bei drei Patienten festgestellt. Sieben Patienten sprachen auf eine Helicobacter pylori-Eradikation nicht mit einer Regression des Lymphoms an, eine Progression konnte im Verlauf aber auch nicht festgestellt werden. Ein Progress des Lymphoms wurde in keinem Fall festgestellt. Ein Rezidiv erlitten lediglich zwei Patienten.

Eine Sonderstellung in dieser Studie nehmen die Helicobacter pylori-negativen Patienten ein. Ein Progress oder Rezidiv konnte bei keinem dieser Patienten festgestellt werden.

Diese Arbeit bestätigt die hervorragende Prognose von Patienten mit gastralen Magenlymphomen nach alleiniger Helicobacter pylori-Eradikation.

In dem untersuchten Kollektiv nahmen über den gesamten Beobachtungszeitraum im Mittel 55 % der Patienten ihre Nachsorgen wahr. Allerdings reflektiert dieser Wert die Compliance der Patienten nur unzureichend. Auch wird er der Tatsache, dass sich die Nachsorge in Bezug auf die Compliance in zwei Zeitabschnitte unterteilen lässt, nicht gerecht. In dem Zeitraum von Primärdiagnose bis zur letzten wahrgenommenen

Nachsorgeuntersuchung war die Compliance sehr gut (85% im Mittelwert). Erlosch das Interesse für Nachsorgeuntersuchungen, fiel die Compliance abrupt ab (Abbildung 18 und Abbildung 19). Eine Wiederaufnahme der Nachsorge fand nur in Einzelfällen statt. Da die Datenerhebung nur über die behandelnden Ärzte, nicht jedoch durch die Patienten erfolgte, kann eine Aussage über die Gründe einer Non-Compliance nicht gemacht werden.

Die Termine der Nachsorgeuntersuchungen waren zum Teil engmaschiger organisiert als von der EGILS gefordert.⁴⁰ Gleichwohl wurden sie von den Patienten wahrgenommen. Ein erstmaliges Überschreiten der geforderten Nachsorgeintervalle trat in den meisten Fällen in den ersten beiden Jahren nach Primärdiagnose auf.

Zusammenfassend belegt die vorliegende Arbeit die gute Akzeptanz einer regelmäßigen Nachsorge, welche eine wichtige Voraussetzung für eine „Watch-and-Wait“-Strategie ist.

Jährliche Nachsorgeuntersuchungen nach Vollremission werden von den Patienten akzeptiert und können damit als Basis für die Festlegung der Nachsorgeintervalle dienen.

Bei fehlender klinischer Vollremission sollte die Entscheidung hin zur onkologischen Therapie oder Fortführung einer „Watch-and-Wait“-Strategie, neben klinischen, histologischen und molekularen Gesichtspunkten, auch die Compliance des Patienten, sein Alter und seine Komorbiditäten berücksichtigen.

Die exzellente Prognose bei gastralem MALT-Lymphom in Verbindung mit der hohen Bereitschaft Nachsorgeuntersuchungen verlässlich wahrzunehmen erhöht die Attraktivität einer „Watch-and-Wait“-Strategie.

6 Abkürzungsverzeichnis

BabA	blood group antigen binding adhesin A
CagA	cytotoxin-assoziiertes Antigen
CD	cluster of differentiation
CHOP	Chemotherapie-Schema bestehend aus Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubin, Vincristin, Prednisolon
CR	complete histological response
CTx	Chemotherapie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EGILS	European Gastro-Intestinal Lymphoma Study
GELA	Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adult
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
H.p.	Helicobacter pylori
HTLV-1	Humanes T-lymphotropes Virus 1
LDH	Lactatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharide
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
n	Anzahl
NC	no change
P	progressive disease
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
pMRD	probable minimal residual disease
R	Relaps
rRD	responding residual disease
RTx	Strahlentherapie
SabA	sialic acid binding adhesin
SHP-2	Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2
TH	T-Helfer-Zelle
TNM	Tumor (T), Nodus (N), Metastasen (M)
VacA	vakuolisierendes Cytotoxin
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

7 Literaturverzeichnis

1. Toellner R. *Illustrierte Geschichte der Medizin*. Vaduz: Andreas-Verlag; 1992.
2. Gerabek WE, Haage BD, Keil G, Wegner W, eds. *Enzyklopädie Medizingeschichte*. Berlin: de Gruyter; 2005.
3. Müller K-HG. Technik der Darstellung des Lymphsystems. In: Müller K-HG, Kaiserling E, eds. *Lymphgefäßsystem Lymphatisches Gewebe: Diagnostik mit bildgebenden Verfahren*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1995:17-18. *Klinische Radiologie, Diagnostik mit bildgebenden Verfahren*.
4. Begemann H, Rastetter J. Zentroblastisch-zentroytisches malignes Lymphom (CB-CC). In: Begemann H, Rastetter J, eds. *Klinische Hämatologie*. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1986:726-733.
5. Feller AC, Marx A, Möller P. Lymphatisches System. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, et al., eds. *Pathologie: 150 Tabellen ; [+ im Web, mediscript*. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012:439-465.
6. Steiniger B. Lymphatisches System - Zellen und Mechanismen. In: Drenckhahn D, ed. *Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*. 16., völlig neu bearb. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg; 2004:142-153. *Anatomie; 2*.
7. Pabst R. Lymphatisches System - Lymphknoten. In: Drenckhahn D, ed. *Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*. 16., völlig neu bearb. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg; 2004:156-159. *Anatomie; 2*.
8. Müller-Hermelink HK. Immunpathologie. In: Grundmann E, Roessner A, Bohle RM, et al., eds. *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie: Mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch ; mit virtuellem Mikroskop online*. 11., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2008:61-90.
9. Müller C, Höfler G, Imhof BA, Holländer GA. Pathologische Immunreaktionen. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, et al., eds. *Pathologie: 150 Tabellen ; [+ im Web, mediscript*. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012:75-91.
10. Chott A. Lymphoproliferative Erkrankungen. In: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Stolte M, Rüschoff J, eds. *Pathologie: Verdauungstrakt und Peritoneum*. 3., neubearb. Aufl. Berlin: Springer; 2013:836-842. *Pathologie*.
11. Isaacson PG, Norton. AJ. Extranodal Lymphomas. *Histopathology*. 1995;27(1):97.

12. Müller-Hermelink HK, Rüdiger T. Lymphknoten. In: Grundmann E, Roessner A, Bohle RM, et al., eds. *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie: Mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch ; mit virtuellem Mikroskop online*. 11., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2008:338-346.
13. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860-1861.
14. Klimm B, Engert A. Hodgkin-Lymphome. In: Hallek M, Böhm M, Schmiegel W, eds. *Innere Medizin*. 6., komplett überarbeitete Aufl. Munich: Urban & Fischer; 2009:524-527.
15. Reiser M., Engert A. Non-Hodgkin-Lymphome. In: Hallek M, Böhm M, Schmiegel W, eds. *Innere Medizin*. 6., komplett überarbeitete Aufl. Munich: Urban & Fischer; 2009:527-531.
16. Fischbach W, Wirths K, Engemann R, Neuhaus H: Magentumoren. In: Riemann JF, Adam B, eds. *Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis [Intestinum]*. kart. Sonderausg. Stuttgart: Thieme; 2010:581-585; 1.
17. Marcelis L, Tousseyn T, Sagaert X. MALT Lymphoma as a Model of Chronic Inflammation-Induced Gastric Tumor Development. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;421:77-106.
18. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Campo E, Pileri SA, Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In: Swerdlow SH, ed. *WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4. ed. Lyon: IARC Press; 2008:165-166. *World Health Organization classification of tumours*; [2].
19. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*. 2000;119(5):1191-1202.
20. Franco M, Rugge M, D'Andrea E, Mescoli C, Menin C, Farinati F. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori* : Scratch and win. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005;40(1):115-119.
21. Kolve M, Fischbach W, Greiner A, Wilms K. Differences in endoscopic and clinicopathological features of primary and secondary gastric non-Hodgkin's lymphoma. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1999;49(3):307-315.
22. Stolte, M., Fischbach, W., Dragosics, B., Bayerdörffer, E., Müller-Hermelink, H-K. *Helicobacter-pylori*-Eradikation bei niedrigmalignen Magenlymphomen des MALT: Weitere Studien erforderlich. *Deutsches Ärzteblatt*. 1997;94(14):926-927.

23. Ullrich A, Fischbach W, Blettner M. Incidence of gastric B-cell lymphomas: a population-based study in Germany. *Ann Oncol.* 2002;13(7):1120-1127.
24. Farinha P, Gascoyne RD. Helicobacter pylori and MALT lymphoma. *Gastroenterology.* 2005;128(6):1579-1605.
25. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):105-110.
26. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. Helicobacter heilmannii-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology.* 2000;118(5):821-828.
27. Stolte M. Gastritis. In: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Stolte M, Rüschoff J, eds. *Pathologie: Verdauungstrakt und Peritoneum.* 3., neubearb. Aufl. Berlin: Springer; 2013:140-147. *Pathologie.*
28. Fischbach W. Gastrointestinale Lymphome. Ätiologie, Pathogenese und Therapie. *Internist (Berl).* 2000;41(9):831-840.
29. Fischbach W. Gastrointestinale Lymphome. *Z Gastroenterol.* 2004;42(9):1067-1072.
30. Fischbach W. MALT-Lymphom. *Gastroenterologie up2date.* 2009;5(02):103-112.
31. Fischbach W, Goebeler-Kolve M-E, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut.* 2004;53(1):34-37.
32. Kist M, Glocker E, Suerbaum S. Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2005;48(6):669-678.
33. Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migrations in Helicobacter pylori populations. *Science.* 2003;299(5612):1582-1585.
34. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. *Nature.* 2007;445(7130):915-918.
35. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1175-1186.
36. Infection with Helicobacter pylori. In: *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori: ... views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans, which met in Lyon, 7 - 14*

- June 1994. Lyon; 1994:177-240. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*; 61.
37. Malfertheiner P, Vieth M. Gastritis und Gastropathie. In: Riemann JF, Adam B, eds. *Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis* [Intestinum]. kart. Sonderausg. Stuttgart: Thieme; 2010:515-524; 1.
 38. Suerbaum S. Helicobacter. In: Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S, eds. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 6., komplett überarbeitete Auflage. Heidelberg: Springer; 2009:290-295. *Springer-Lehrbuch*.
 39. Eck M, Fischbach W. Magenlymphome vom MALT-Typ. Pathologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Pathologe*. 2010;31(3):188-194.
 40. Ruskoné-Fourmesttraux A, Fischbach W, Aleman BMP, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011;60(6):747-758.
 41. Akagi T, Motegi M, Tamura A, et al. A novel gene, MALT1 at 18q21, is involved in t(11;18) (q21;q21) found in low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncogene*. 1999;18(42):5785-5794.
 42. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood*. 1999;93(11):3601-3609.
 43. Morgan JA, Yin Y, Borowsky AD, et al. Breakpoints of the t(11;18)(q21;q21) in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma lie within or near the previously undescribed gene MALT1 in chromosome 18. *Cancer Res*. 1999;59(24):6205-6213.
 44. Kurtin P.J. Small B-Cell Lymphomas. In: Hsi ED, ed. *Hematopathology*. Philadelphia PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2007:234-240. *Foundations in diagnostic pathology*.
 45. Fischbach W. Magen- und MALT-Lymphom. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*. 2010;4(03):169-178.
 46. Vieth M. Pathologische Anatomie und Histologie. In: Riemann JF, Adam B, eds. *Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis* [Intestinum]. kart. Sonderausg. Stuttgart: Thieme; 2010:498-500; 1.
 47. *eigene Aufnahme/Darstellung*.
 48. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Mod Pathol*. 1999;12(2):151-158.

49. Wotherspoon AC, Doglioni C, Isaacson PG. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease. *Histopathology*. 1992;20(1):29-34.
50. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2002;50 Suppl 3:III19-24.
51. Isaacson PG, Müller-Hermelink HK, Piris MA, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-lymphoma). In: Jaffe ES, ed. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001:157-160. *World Health Organization classification of tumours*; 3.
52. Feller AC, Diebold J. *Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas*. Third, Completely rev. and Updated edition. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004.
53. Bubendorf L, Feichter GE, Obermann EC, et al., eds. *Pathologie: Zytopathologie*. 3., Neubearb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. Pathologie.
54. Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen*. 2., komplett überarb. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2006.
55. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. *World Health Organization classification of tumours*.
56. Swerdlow SH, ed. *WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4. ed. Lyon: IARC Press; 2008. *World Health Organization classification of tumours*; [2].
57. Barth TFE, Floßbach L., Möller P. Das Lymphom im Magen. Eine persistierende interdisziplinäre Herausforderung. *Pathologe*. 2013;34(3):210-214.
58. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan L, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1993;342(8871):575-577.
59. Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie*. 1977;153(4):218-221.
60. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology*. 1992;102(5):1628-1638.

61. Ruskoné-Fourmestiaux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, Jong D de. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*. 2003;52(6):912-913.
62. Toyoda H, Nomoto Y, Ii N, et al. Endosonographic images of low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after radiotherapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(3):237-240.
63. Fischbach W, Goebeler-Kolve M-E, Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56(5):696-700.
64. Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, et al. Importance of extensive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. *Br J Cancer*. 2000;83(4):454-457.
65. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood*. 1996;87(4):1255-1260.
66. Steinbach G, Ford R, Guber G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131(2):88-95.
67. Ruskoné-Fourmestiaux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut*. 2001;48(3):297-303.
68. Morgner A, Bayerdörffer E, Neubauer A, Stolte M. Gastric MALT lymphoma and its relationship to *Helicobacter pylori* infection: Management and pathogenesis of the disease. *Microsc. Res. Tech*. 2000;48(6):349-356.
69. Bayerdörffer E, Rudolph B, Neubauer A, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *The Lancet*. 1995;345(8965):1591-1594.
70. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8018-8024.
71. Isaacson PG, Diss TC, Wotherspoon AC, Barbazza R, Boni M de, Doglioni C. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of *H. pylori* with antibodies. *Gastroenterology*. 1999;117(3):750-751.

72. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(18):1350-1355.
73. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1286-1294.
74. Liu H, Ruskon-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. *Lancet.* 2001;357(9249):39-40.
75. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3874-3883.
76. Willich NA, Reinartz G, Horst EJ, et al. Operative and conservative management of primary gastric lymphoma: interim results of a German multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(4):895-901.
77. Burgers JM, Taal BG, van Heerde P, Somers R, den Hartog Jager FC, Hart AA. Treatment results of primary stage I and II non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Radiother Oncol.* 1988;11(4):319-326.
78. Kocher M, Müller RP, Ross D, Hoederath A, Sack H. Radiotherapy for treatment of localized gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol.* 1997;42(1):37-41.
79. Vrieling C, Jong D de, Boot H, Boer JP de, Wegman F, Aleman BMP. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol.* 2008;87(3):405-411.
80. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1916-1921.
81. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4157-4164.
82. Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Mizoguchi N, Takada A. Favorable outcomes of radiotherapy for early-stage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Radiother Oncol.* 2009;90(2):231-235.

83. Fischbach W, Schramm S, Goebeler E. Outcome and quality of life favour a conservative treatment of patients with primary gastric lymphoma. *Z Gastroenterol.* 2011;49(4):430-435.
84. Lévy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5061-5066.
85. Streubel B, Ye H, Du M-Q, Isaacson PG, Chott A, Raderer M. Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology.* 2004;66(6):476-480.
86. Jäger G, Neumeister P, Quehenberger F, Wöhrer S, Linkesch W, Raderer M. Prolonged clinical remission in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type treated with cladribine: 6 year follow-up of a phase II trial. *Ann Oncol.* 2006;17(11):1722-1723.
87. Fischbach W. MALT lymphoma: forget surgery? *Dig Dis.* 2013;31(1):38-42.
88. Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut.* 2003;52(11):1656.
89. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut.* 2007;56(12):1685-1687.
90. Morgner A, Bayerdörffer E, Neubauer A, Stolte M. *Helicobacter pylori* associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. *Gut.* 2001;48(3):290-292.
91. Copie-Bergman C, Locher C, Levy M, et al. Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? *Ann Oncol.* 2005;16(8):1232-1236.
92. Capelle LG, Vries AC de, Looman CWN, et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2470-2476.
93. Eck M, Platz-Baudin C. *Immunohistochemische Sonderfärbungen: Richtlinie Ärzte.* Aschaffenburg; 2011. Accessed April 14, 2011.

94. Fischbach W, Herold J. Patienten mit H. pylori negativen MALT-Lymphomen des Magens haben eine exzellente Prognose. Ergebnisse einer unizentrischen Fallserie. *Z Gastroenterol.* 2012;50(08).
95. Montalban C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with Helicobacter pylori eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica.* 2001;86(6):609-617.
96. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med.* 1995;122(10):767-769.
97. Castrillo JM, Montalban C, Obeso G, Piris MA, Rivas MC. Gastric B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: a clinicopathological study in 56 patients. *Gut.* 1992;33(10):1307-1311.
98. Al-Taie O, Al-Taie E, Fischbach W. Patients with Helicobacter pylori negative gastric marginal zone b-cell lymphoma (MZBCL) of MALT have a good prognosis. *Z Gastroenterol.* 2014;52(12):1389-1393.
99. Raderer M, Wöhrer S, Kiesewetter B, et al. Antibiotic treatment as sole management of Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma: a single center experience with prolonged follow-up. *Ann Hematol.* 2015;94(6):969-973.
100. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL,. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>. Accessed November 6, 2019.
101. Levin TR, Jensen CD, Zhao W, et al. 828 Adherence to Annual Fecal Immunochemical Testing in a Large, Community-Based Population. *Gastroenterology.* 2013;144(5):S-145-S-146.
102. Brueckl W-M, Fritsche B, Seifert B, et al. Non-compliance in surveillance for patients with previous resection of large (or = 1 cm) colorectal adenomas. *World J Gastroenterol.* 2006;12(45):7313-7318.
103. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008;135(1):82-90.
104. Webendörfer S, Messerer P, Eberle F, Zober A. Darmkrebs-Vorsorge im Betrieb. Eine Initiative sekundärer Prävention in der BASF Aktiengesellschaft. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(6):239-243.

105. Smith DH, Feldstein AC, Perrin N, et al. Automated telephone calls to enhance colorectal cancer screening: economic analysis. *Am J Manag Care*. 2012;18(11):691-699.
106. Sequist TD, Franz C, Ayanian JZ. Cost-effectiveness of patient mailings to promote colorectal cancer screening. *Med Care*. 2010;48(6):553-557.
107. Sequist TD, Zaslavsky AM, Marshall R, Fletcher RH, Ayanian JZ. Patient and physician reminders to promote colorectal cancer screening: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):364-371.
108. TK-Erinnerungsservice - wir denken an Sie! | Die Techniker.
<https://www.tk.de/techniker/gesundheit-und-medizin/praevention-und-frueherkennung/allgemeine-hinweise-zur-frueherkennung/tk-erinnerungsservice-2010264>. Updated October 13, 2017. Accessed November 6, 2019.
109. Vorsorge-App der AOK | AOK – Die Gesundheitskasse.
<https://www.aok.de/pk/bayern/inhalt/aok-app-vorsorge-auf-deutsch-und-tuerkisch-8/>. Accessed November 6, 2019.
110. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Servicekompass für Kinder- und Jugendärzte.
<https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Infomaterial/Praxisbetrieb/KVB-Broschuere-Servicekompass-KiJu-Aerzte.pdf>. Accessed November 6, 2019.
111. Wündisch T, Dieckhoff P, Greene B, et al. Second cancers and residual disease in patients treated for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication and followed for 10 years. *Gastroenterology*. 2012;143(4):936-42; quiz e13-4.
112. Fisher SG, Davis F, Nelson R, Weber L, Goldberg J, Haenszel W. A cohort study of stomach cancer risk in men after gastric surgery for benign disease. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(16):1303-1310.
113. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.01 (Konsultationsfassung), 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL.
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>. Accessed November 8, 2019.
114. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(3):351-365.
115. Kobayashi D, Takahashi O, Arioka H, Fukui T. The optimal screening interval for gastric cancer using esophago-gastro-duodenoscopy in Japan. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:144.

116. Tannapfel A. Karzinom des Magens. In: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Stolte M, Rüschoff J, eds. *Pathologie: Verdauungstrakt und Peritoneum*. 3., neubearb. Aufl. Berlin: Springer; 2013:252-254. *Pathologie*.
117. Herold G. *Innere Medizin 2012: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl; 2012.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der Magenlymphome ^{mod. nach 16,30,45}	14
Abbildung 2: Chronisch aktive Helicobacter pylori-Gastritis ⁴⁷	17
Abbildung 3: MALT-Lymphom des Magens ⁴⁷	18
Abbildung 4: Lymphoepitheliale Läsionen ⁴⁷	19
Abbildung 5: MALT-Lymphom mit Kappa-Leichtkettenrestriktion ⁴⁷	20
Abbildung 6: Therapie des gastralen MALT-Lymphoms ^{inhaltlich erstellt nach 40}	26
Abbildung 7: Vergleich des histologischen Erscheinungsbildes vor und nach Helicobacter pylori-Eradikation (verschiedene Patienten; b-d derselbe Patient) ⁴⁷	32
Abbildung 8: Algorithmus der Datenerhebung ⁴⁷	38
Abbildung 9: Fragebogen zur Statuserhebung ⁴⁷	39
Abbildung 10: Nachsorge abhängig vom Therapieerfolg	45
Abbildung 11: Stadieneinteilung bei Primärdiagnose	54
Abbildung 12: Helicobacter pylori-Status bei Primärdiagnose	54
Abbildung 13: Ergebnis der letzten Nachsorge insgesamt	56
Abbildung 14: Ergebnis der letzten Nachsorge bei den Helicobacter pylori positiven Patienten	57
Abbildung 15: Ergebnis der letzten Nachsorge bei den Helicobacter pylori negativen Patienten	57
Abbildung 16: Häufigkeit der Übergänge zwischen den Nachsorgeuntersuchungen bezogen auf alle Nachsorgen	58
Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit für einen Befundwandel bzw. Befundpersistenz zwischen zwei Nachsorgeuntersuchungen.....	59
Abbildung 18: Gesamtübersicht – sortiert nach Dauer von Primärdiagnose bis zum Beobachtungsende.....	62
Abbildung 19: Gesamtübersicht – sortiert nach Dauer von Primärdiagnose bis letzter wahrgenommener Nachsorge	63
Abbildung 20: Einhalten der Nachsorgen - gesamter Beobachtungszeitraum.....	65
Abbildung 21: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 1	66
Abbildung 22: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 2	67
Abbildung 23: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 3	67
Abbildung 24: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 4	67
Abbildung 25: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 5	68
Abbildung 26: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 6	68
Abbildung 27: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 7	68
Abbildung 28: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 8	69
Abbildung 29: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 9	69
Abbildung 30: Einhalten der Nachsorgen - Jahr 10	69
Abbildung 31: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 1.....	71
Abbildung 32: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 2.....	72
Abbildung 33: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 3.....	72
Abbildung 34: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 4.....	72
Abbildung 35: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 5.....	73

Abbildung 36: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 6.....	73
Abbildung 37: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 7.....	73
Abbildung 38: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 8.....	74
Abbildung 39: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahr 9.....	74
Abbildung 40: Nachsorgen bei internen und externen Patienten - Jahre 10-15.....	74
Abbildung 41: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 1.....	75
Abbildung 42: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 2.....	76
Abbildung 43: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 3.....	76
Abbildung 44: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 4.....	76
Abbildung 45: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 5.....	77
Abbildung 46: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 6.....	77
Abbildung 47: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 7.....	77
Abbildung 48: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 8.....	78
Abbildung 49: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahr 9.....	78
Abbildung 50: Nachsorgen je nach Therapieerfolg - Jahre 10 - 15.....	78
Abbildung 51: Ursache für das Nichteinhalten/Nichtwahrnehmen der Nachsorgeintervalle	79
Abbildung 52: Erstmalige Überschreitung nach Erstdiagnose	80
Abbildung 53: Wahrgenommene Nachsorgetermine nach Erstdiagnose	82
Abbildung 54: Nachsorgeintervalle unabhängig vom Therapieerfolg.....	83
Abbildung 55: Nachsorgeintervalle nach klinischer Vollremission	84
Abbildung 56: Nachsorgeintervalle ohne klinische Vollremission	85
Abbildung 57: Complaincemaßzahl	92
Abbildung 58: Complaincemaßzahl	93

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach der Ann-Arbor-Klassifikation. mod. nach 13	6
Tabelle 2: Histologische Graduierung des lymphoiden Infiltrats in der Magenschleimhaut ^{mod. nach 39,58}	23
Tabelle 3: Stadieneinteilung primärer gastrointestinaler Lymphome nach dem Ann- Arbor-Staging-System (1971) unter Berücksichtigung der Modifikation durch Musshoff (1977) ⁵⁹ und der Differenzierung des Stadiums I nach Radaszkiewicz (1992) ⁶⁰ sowie der TNM-Klassifikation (2010) ⁶¹	24
Tabelle 4: posttherapeutische histologische Graduierung der Regression nach GELA für gastrale MALT-Lymphome ^{mod. nach 39,40,88}	31

10 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Fischbach für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung bedanken. Außerdem bedanke ich mich für das in mich gesetzte Vertrauen und die überlassenen Freiheiten, welche mir ermöglichten meine eigenen Ideen in dieser Arbeit zu verwirklichen. Immer wieder unterstützte mich Prof. Dr. Wolfgang Fischbach mit anregenden fachlichen Diskussionen, welche wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Außerdem möchte ich mich bei den freundlichen Damen des Sekretariats Frau Birgit Clement und Frau Anna-Maria Zerl für die Unterstützung bei der Aktensuche und der Versendung der Serienbriefe bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Matthias Eck, Herrn PD Dr. Tiemo Katzenberger, Frau Dr. Alexandra Betz und allen anderen ärztlichen Mitarbeitern des Pathologischen Instituts, die mir die Histopathologie der Magenlymphome in zahlreichen Mikroskopierstunden näher brachten, sowie den Mitarbeitern des Labors des Pathologischen Instituts, die mir die Anfertigung von histologischen Schnitten mit dem Mikrotom beibrachten. Hier möchte ich mich auch nochmals ganz besonders bei Frau Dr. Alexandra Betz für die Hilfe bei der Anfertigung von digitalen mikroskopischen Aufnahmen bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Michael Scheurlen möchte ich mich für die Bereitschaft, die Koreferenz für die Dissertation zu übernehmen, bedanken.

Ein ganz besonderer Dank auch an Herrn Dr. Oliver Wegel und meinen Bruder Martin für die Beratung, konstruktive Kritik und Hilfe bei den statistischen Berechnungen.