

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089- 0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

5. August 2021

Bendamustin in der Onkologie

Der Einsatz von Bendamustin in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms ist Gegenstand eines Artikels im Wirtschaftsteil des SPIEGEL vom 30. Juli 2021. Solche Darstellungen können zu Verunsicherung führen. Deshalb haben wir den Stand des Wissens und die Therapieempfehlungen aktuell zusammengefasst. Unsere Stellungnahme ist folgendermaßen gegliedert:

- Zusammenfassung
- Wirksamkeit
- Sicherheit
- Bewertung – Leitlinien
- Zulassungsstatus der Kombination Rituximab / Bendamustin
- Stellungnahme
- Referenzen

Zusammenfassung

Die Kombination von Bendamustin mit einem Anti-CD20-Antikörper ist ein Standard in der Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem, symptomatischem, follikulärem Lymphom. Sie wird seit über 10 Jahren national und international von Fachgesellschaften und Studiengruppen empfohlen. Die Wirksamkeit wurde in mehreren randomisierten Studien wissenschaftlich belegt, das Nebenwirkungsprofil differenziert beschrieben. Insbesondere im Vergleich gegenüber dem anderen Standard, einer Therapie nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), ist die Wirksamkeit mindestens gleich, die Verträglichkeit bei der Mehrzahl der Patient*innen besser.

Wirksamkeit

Ziel in der Behandlung des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms (FL) ist, den Patient*innen eine möglichst lange symptomfreie und krankheitsfreie Zeit ohne Einschränkung der Lebensqualität zu ermöglichen. Bei fehlender Symptomatik ist im fortgeschrittenen Stadium eine abwartende Haltung

(watch & wait) indiziert. Die Behandlung wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, rasche Lymphomprogression, Organkompression) eingeleitet.

Bei Therapiebedürftigkeit besteht der Standard entsprechend nationalen und internationalen Therapieempfehlungen in der Kombination eines Anti-CD20-Antikörpers mit Chemotherapie. Daten randomisierter Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Systemische Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, folliculären Lymphoms

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Rummel, 2013 [1]	Erstlinie	CHOP + Rituximab	Bendamustin + Rituximab	279	91 vs 93 ⁷ n. s. ⁹	40,9 vs n.e. ¹⁰ 0,618 ⁸ p = 0,0072	n.e. vs n.e. n. s.
Flinn, 2014, 2019 [2]	Erstlinie	CHOP/CVP + Rituximab	Bendamustin + Rituximab	314	94 vs 99 n. s.	n.e. vs n.e. 0,70 p = 0,0582	n.e. vs n.e. n. s.
Marcus, 2017 [3], Dossier	Erstlinie	Chemotherapie ⁶ + Rituximab	Chemotherapie + Obinutuzumab	1202	77 vs 79 n. s.	73,3 vs 80,0 ¹¹ 0,66 p = 0,001	92,1 vs 94,0 ¹¹ n. s.

¹ N – Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ/PFS - Progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜL/OS – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Chemotherapie: Bendamustin, CHOP oder CVP; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ⁹ Median nicht erreicht; ¹⁰ bezogen auf die ganze Studiengruppe; ¹¹ bezogen auf die gesamte Gruppe der Patient*innen mit indolentem Non Hodgkin Lymphom (n=371);

Bendamustin und CHOP wurden in zwei Studien prospektiv randomisiert miteinander verglichen [1, 2]. Es zeigte sich in beiden Studien eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Bendamustin (HR 0,61, 95% CI 0,42 – 0,87; p = 0,0072 und HR 0,70, 95% CI 0,49 – 1,01; p = 0,0582). In der Gesamtkohorte der zweiten Studie war der Unterschied statistisch signifikant (HR 0,61, 95% CI 0,45 – 0,85; p = 0,0025) bei deutlich niedrigeren Raten von Nebenwirkungen (19% vs. 29%; Anteil von Patient*innen mit folliculärem Lymphom an der Gesamtkohorte: 54%).

In einer anderen prospektiven, nicht-randomisierten Studie, in der CHOP und Bendamustin in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab eingesetzt wurden, war das Bendamustin dem CHOP in der Remissionsrate und progressionsfreiem Überleben etwas, aber nicht statistisch signifikant überlegen (90% vs 84%). Die Rate von Patient*innen mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis im CTCAE Grad 3/4 war im CHOP-Arm mit 55% höher als im Bendamustin-Arm mit 37% [3].

In einer weiteren, internationalen Studie wurden die Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab versus Rituximab verglichen. Die Chemotherapie erfolgte nach Wahl des Zentrums. Dabei entschieden sich 57% für Bendamustin, 33% für CHOP und 10% für CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison). In dieser GALLIUM Studie wurden keine Unterschiede in der Remissionsrate oder dem progressionsfreien Überleben zwischen Obinutuzumab-Bendamustin und Obinutuzumab-CHOP berichtet [4].

Auch bei Patient*innen mit rezidiviertem, follikulärem Lymphom zeigt Bendamustin in prospektiven Studien eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit: eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führte bei Patient*innen mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Responderate von 96% mit 71% kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [5]. In einer aktuelleren Studie, in denen alle Patient*innen bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch (95% mit 80% kompletten Remissionen) [6].

Retrospektive Daten von 88 Patient*innen mit indolentem NHL und Chronische Lymphatischer Leukämie (CLL) legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann [7]. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76% (mit einer niedrigeren CR Rate von 7%) ohne unerwartete Toxizität. Bei Patient*innen mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m²) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie gegen Bendamustin 120mg/m² als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95% CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80% FL-Patient*innen) HR 0,67, 95% CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5% (B+G) vs 65,5% (B)) [8].

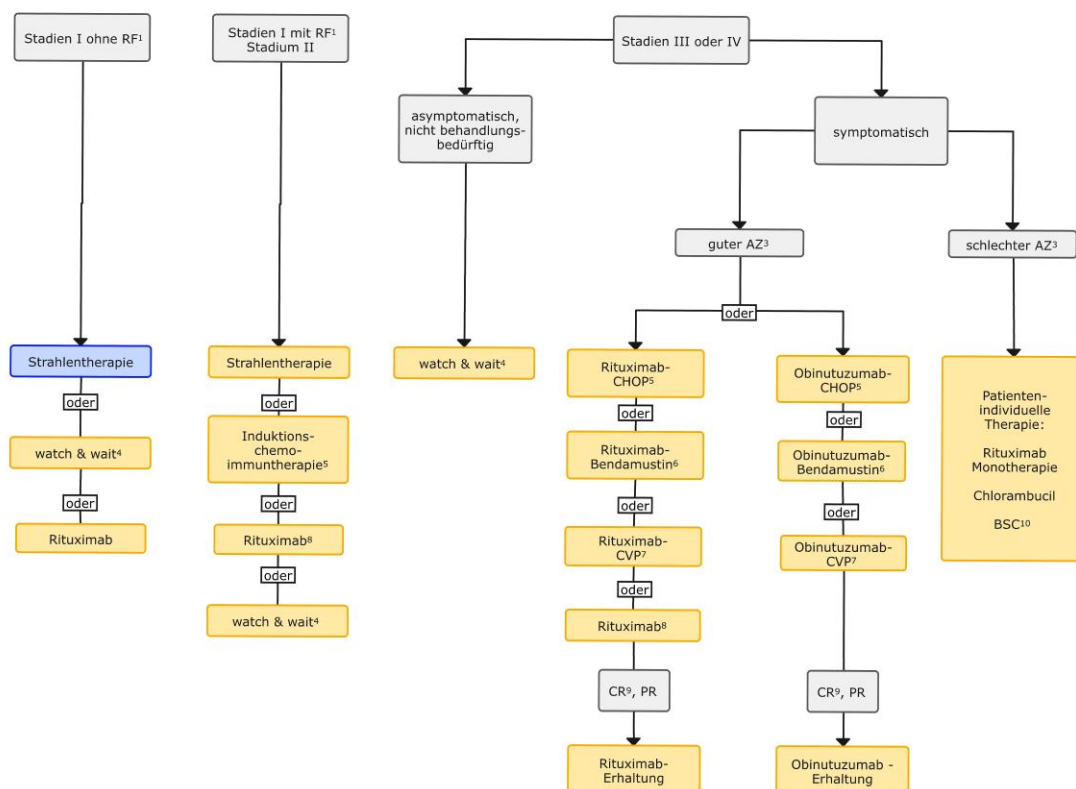
Sicherheit

Die Sicherheit der Therapie ist zentraler Bestandteil der Aufklärung von Patient*innen, insbesondere bei der individuellen Abwägung von verschiedenen Therapieoptionen. Zu den spezifischen Nebenwirkungen von CHOP gehören Kardiotoxizität (Doxorubicin), Neuropathie (Vincristin), Paravasatgefahr mit Nekrose (Doxorubicin, Vincristin), Steroid-assoziierte Nebenwirkungen (Prednison) und die häufig stigmatisierende Alopezie. Bei Bendamustin ist das erhöhte Risiko zum Teil fataler opportunistischer Infektionen zu berücksichtigen, während Kardiotoxizität, Neuropathie und Paravasatnekrosen nicht auftreten. Hier wird sowohl in Kombination mit Rituximab als auch mit Obinutuzumab eine antibakterielle (Pneumocystis – jirovecii – Pneumonie) und eine antivirale Prophylaxe (CMV) unter Beachtung der CD4-Lymphozyten empfohlen. Das BfArM hat 2017 einen Rote-Hand-Brief zu Bendamustin herausgegeben, indem über eine erhöhte Mortalität in klinischen Studien berichtet wurde, bei denen Bendamustin in nicht zugelassenen Kombinationsbehandlungen oder außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt wurde. Die aktuellen Leitlinien empfehlen, unter Bendamustin eine Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii und virale Infektionen längerfristig bis mindestens zum Ende der Erhaltungstherapie durchzuführen.

Leitlinien

Auf der Grundlage hat sich national wie auch international die Kombination Rituximab-Bendamustin als eine Standardtherapie beim fortgeschrittenen follikulären Lymphom etabliert [9, 10, 11]. Dies spiegelt sich in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wider, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, follikulären Lymphoms [9]



Ein „oder“ zwischen Behandlungsempfehlungen bedeutet, dass alle aufgeführten Optionen als Standard angesehen werden. Konkret sind beim fortgeschrittenen, symptomatischen, follikulären Lymphom neben der Wirksamkeit vor allem die Nebenwirkungen in der patienten-individuellen Situationen abzuwägen sind.

Die Empfehlung in der S3-Leitlinie (Empfehlung 7.5) lautet [11]:

In der Primärtherapie behandlungspflichtiger Patient*innen mit follikulären Lymphomen ohne Kontraindikationen sollten Bendamustin oder CHOP in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B).

Zulassungsstatus der Kombination Rituximab / Bendamustin

In der Antwort auf eine Anfrage des Medizinischen Dienstes hat das Paul-Ehrlich-Institut mit Datum vom 4. Dezember 2019 ausgeführt:

„... Somit ist auch Bendamustin – obwohl nicht namentlich in Abschnitt 5.1 der Fachinformation erwähnt – in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von Patient*innen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom von der Zulassung umfasst.“

Stellungnahme

Auf der Basis der oben dargestellten Evidenz ist die im SPIEGEL geäußerte Meinung aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, weder was Zulassung und Indikation von Bendamustin betrifft noch die Kritik zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Sowohl im Jahr 2014 als auch heute handelt es sich beim Einsatz von Bendamustin um eine adäquate Standardbehandlungsoption beim follikulären Lymphom. Bei mindestens gleicher Wirksamkeit ist Bendamustin gegenüber CHOP bei vielen Patient*innen die besser verträgliche Therapie.

Referenzen

1. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS et al.: Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 123:2944-2952, 2014. DOI: [10.1182/blood-2013-11-531327](https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-531327)
2. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al.: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial *Lancet* 381, 1203-1210, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2)
3. Grigg A, Dyer MJ, Diaz MG et al.: Safety and efficacy of obinutuzumab with CHOP or bendamustine in previously untreated follicular lymphoma. *Haematologica* 102:765-772, 2016. DOI: [10.3324/haematol.2016.152272](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152272)
4. Marcus R, Davies A, Ando K et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 377:1331-1344, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1614598](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614598)
5. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1172-1179, 2018. DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.03.02](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.02)
6. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al.: Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23:3383-3389, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.08.100](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.100)
7. Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y et al.: A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 101:554-562, 2015. DOI: [10.1007/s12185-015-1767-3](https://doi.org/10.1007/s12185-015-1767-3)
8. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
9. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>
10. <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Follicular-Lymphoma>, 2017.
11. AWMF S3 Leitlinie S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
12. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf Version 4.2021

Die Stellungnahme wurde von Vorstand und Geschäftsstelle der DGHO zusammen mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Christian Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. Michael Hallek (Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern, München), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Universitätsmedizin, Campus

Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie) und Prof. Dr. Florian Weißinger (Evangelisches Klinikum Bethel, Johannesstift, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie und Palliativmedizin, Bielefeld) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter