

Wichtiger Durchbruch mit Immunchemotherapie

In der Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erreicht worden; ein wesentlicher Anteil ist der Einführung des monoklonalen Antikörpers Rituximab (MabThera®), dem ersten zugelassenen Vertreter dieser Substanzgruppe bei NHL, zu verdanken. Neue Studienergebnisse mit einer Standardchemotherapie plus Rituximab bei folliculären indolenten NHL (First-Line-Behandlung), einer Mono-Erhaltungstherapie mit Rituximab sowie bei aggressiven NHL (Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens) diskutierten Lymphomexperten kürzlich auf dem 9. Kongress der European Hematology Association (EHA) in Genf.

Zu den malignen Lymphomen gehören neben dem Morbus Hodgkin eine Gruppe von 30 verschiedenen Subtypen so genannter Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Diese Lymphome – meist sind maligne B-Zellen betroffen – werden in verschiedene Kategorien eingeteilt entsprechend ihren prognostischen Faktoren, zu denen Ausdehnung, Wachstumsrate und betroffene Regionen gehören. Die aktuell gültige WHO-REAL (= Revised European-American Lymphoma)-Klassifikation entstand vor allem aus dem Bedürfnis der Differenzierung, um den spezifischen therapeutischen Kriterien gerecht zu werden. Aktuelle Behandlungsprinzipien umfassen die Strategien «Beobachten und Warten» («Watch and Wait»), die Chemotherapie, Behandlung mit monoklonalen Antikörpern, Strahlen- und biologische Therapien sowie die Knochenmarktransplantation.

Allgemeine Therapiekriterien heute

Zu den Faktoren, welche das ärztliche Prozedere wesentlich mitbestimmen, gehören: Subtyp des NHL, Stadium, Tumorausdehnung und -ausbreitung, vorangegangene Behandlung sowie Alter und allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten.

Die vier NHL-Stadien (Ann-Arbor-Klassifikation) beziehen sich auf die Ausbreitung im Körper und sind wie folgt charakterisiert (11):

▲ **Stadium I:** Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E). Häufig gibt es keine Symptome.

▲ **Stadium II:** Befall von mehr als einer Lymphknotenregion (II/N) auf einer Seite des Zwerchfells oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)

▲ **Stadium III:** Befall von mehr als zwei Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall (III/E)

▲ **Stadium IV:** Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit und ohne Befall von Lymphknoten.

Die Tumogrösse («Bulky Tumors» oder «Bulky Disease» mit Tumordurchmesser von > 7 cm oder > 10 cm) bestimmt ferner wesentlich die Therapieansprechrate mit. Je kleiner der Tumor, desto wahrscheinlicher ist ein Ansprechen.

Aktuelle Chemotherapiestrategien

Die Behandlung richtet sich entsprechend der WHO-REAL-Klassifikation vor allem nach der Charakterisierung in indolente und aggressive Tumore. Da beide Tumorguppen deutlich unter-

schiedliche Prognosen haben, unterscheiden sich die Therapiestrategien.

Indolente (Low-Grade) Lymphome teilen und verteilen sich langsam im Körper, was die Erstdiagnose schwierig macht. Die Patienten können mit der Krankheit viele Jahre leben, Standardchemotherapien können die Krankheit allerdings nicht heilen. Im Allgemeinen haben die Patienten während der ersten Therapie eine hohe Ansprechrate, anschliessend sind aber mehrere Rezidive zu erwarten. Charakteristischerweise kann ein Betroffener fünf- oder sechsmal im Verlauf seines Lebens behandelt werden, wobei die Ansprechraten bei jedem der folgenden Zyklen immer niedriger werden. Die durchschnittliche Lebenserwartung unter der Behandlung beträgt sechs bis zehn Jahre. Die heute angewandten unterschiedlichen Chemotherapiekombinationen erreichen ähnliche Resultate, sodass sich eine weltweit etablierte Kombination noch nicht durchsetzen konnte. Ein wesentlicher Fortschritt seit über 20 Jahren ist mit der Zugabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab (MabThera®) zur Chemotherapie gelungen, wie neueste klinische Studien mit signifikant besseren Ergebnissen im Vergleich mit der alleinigen Chemotherapie gezeigt haben. Unter der Kombination wurden in jüngster Zeit signifikant verlängerte Überlebenszeiten bei tolerierbaren Nebenwirkungen erreicht, was diese Behandlung bei rezidivierenden indolenten NHL zum neuen Therapiestandard macht, wie unten erläutert wird. Erstmals wird heute auch bei bestimmten indolenten Lymphomen eine Radioimmuntherapie mit Zevalin® oder kombinierte Regime mit Fludara® angewandt, welche in ersten Studien positive Ergebnisse zeigten.

Aggressive (Intermediate/High-Grade) Lymphome teilen und verteilen sich schnell im Körper. Unbehandelt führen diese Krankheitsformen innerhalb von sechs Monaten bis zwei Jahren zum Tode. Unter adäquater Zytostatika-Behand-

handlung leben die Patienten durchschnittlich fünf Jahre. 30 bis 40 Prozent erreichen, besonders wenn die Erkrankung in einem Frühstadium diagnostiziert und behandelt wurde, eine Remission. Da auch eine komplette Remission möglich ist, sind die Chemotherapiestrategien aggressiv und bestehen aus Standard-CHOP (= Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) und/oder hoch dosierter Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Unter der seit mehr als 25 Jahren angewandten Chemotherapie konnten dennoch weniger als die Hälfte der Patienten geheilt werden, so Laurie Sehn (Vancouver/BC, Kanada) auf dem Europäischen Hämatologie-Kongress (EHA) in Genf. Einen signifikanten Ergebnisvorteil (komplette Remission, ereignisfreies und gesamthaftes Überleben) brachte erst die zusätzliche Gabe von Rituximab zu CHOP in der GELA-Studie (1). Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse dieser Studie wurde Rituximab 1997 von der amerikanischen FDA und 1998 von den europäischen und Schweizer Behörden für die First-Line-Behandlung aggressiver NHL zugelassen (s.u.).

Der monoklonale Antikörper Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), der spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20 bindet. Dieses ist auf prä-B- und auf reifen B-Lymphozyten lokalisiert. Das Antigen wird auf über 95 Prozent aller Zellen von NHL des B-Zell-Typs exprimiert. Rituximab bewirkt somit Reaktionen, die eine B-Zell-Lyse vermitteln (komplementabhängige Zytotoxizität, Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität und Induktion von Apoptose). In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der monoklonale Antikörper arzneimittelresistente humane B-Zell-Lymphomlinien für die zytotoxische Wirkung einiger Chemotherapeutika sensibilisiert.

Klinische Studien bei NHL

In mehreren klinischen Studien konnte die Wirksamkeit von Rituximab vor allem in der Kombination mit Chemotherapie bei diffusem grosszelligem B-Zell-NHL (DLBCL), einer häufigen Form der aggressiven NHL, sowie bei indolenten folli-

kulärem B-Zell-NHL und neuerdings auch beim Mantelzelllymphom, einer Form der indolenten NHL, nachgewiesen werden:

Indikation: Diffuses grosszelliges B-Zell-NHL

In der randomisierten, offenen GELA-Studie (1) erhielten 399 nicht vorbehandelte ältere Patienten (Alter: 60 bis 80 Jahre) mit DLBCL entweder eine Standard-CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder CHOP plus Rituximab (R-CHOP). Im Ergebnis zeigte sich, dass R-CHOP verglichen mit alleiniger CHOP-Therapie die ereignisfreie Überlebenszeit (Event-free Survival, EFS) wie auch die Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival, OS) signifikant verlängerte (nach 3 Jahren OS: 62% unter R-CHOP vs. 51% unter CHOP, $p = 0,008$; EFS: 53% vs. 35%, $p = 0,00008$). Die aktualisierte Wirksamkeitsanalyse nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten ergab, dass das Risiko eines Ereignisses um 42 Prozent und das Sterberisiko um 37 Prozent unter Rituximab-Kombination verringert ist. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde R-CHOP zum Goldstandard in der First-Line-Therapie beim DLBCL erklärt.

Wie Dr. med. Laurie Sehn (Vancouver/Kanada) erläuterte, wurde aufgrund der bahnbrechenden Ergebnisse der GELA-Studie in der kanadischen Provinz British Columbia am 1. März 2001 die Gabe von sechs bis acht Zyklen R-CHOP als neue Therapierichtlinie für alle Patienten mit neu diagnostiziertem aggressivem NHL herausgegeben. Eine retrospektive, populationsbasierte Analyse (5) erfolgte über drei Jahre: Verglichen wurden die Therapieergebnisse 18 Monate vor und 18 Monate nach Einführung der Richtlinie («pre-MabThera» und «post-MabThera»). Die 294 Patienten im Durchschnittsalter von 63 Jahren (19 bis 86), von denen jeweils etwa die Hälfte zu einer der beiden Gruppen gehörte, waren bezüglich der Krankheitskriterien miteinander vergleichbar. Es bestätigte sich, dass das progressionsfreie Zweijahres-Überleben ($p = 0,0009$) sowie das Gesamtüberleben ($p = 0,0001$) in der «post-MabThera»-Gruppe signifikant höher lag. Das Mortalitätsrisiko der Patienten war unter der First-Line-Therapie um die Hälfte niedri-

Kasten 1:

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

- ▲ Heute leben weltweit fast 1,5 Millionen Menschen mit NHL; geschätzt wird, dass aktuell 300 000 Menschen jedes Jahr an der Krankheit sterben.
- ▲ 55% von diesen leiden an aggressiven (schnell wachsenden) NHL.
- ▲ Die Inzidenz ist seit den frühen Siebzigerjahren um 80% gestiegen und steigt jedes Jahr um weitere 3 bis 7%.
- ▲ Der Altersgipfel liegt bei 45 bis 60 Jahren; die Häufigkeit der NHL steigt mit dem Lebensalter.

Ursachen

- ▲ Bislang unbekannt. Diskutiert werden genetische Faktoren, Autoimmunerkrankungen, Umweltgifte und Viren.

Symptome

- ▲ Unspezifisch: anhaltende Müdigkeit, geschwollene Lymphknoten, unerklärlicher Gewichtsverlust, Fieber, nächtliches Schwitzen, häufiger Juckreiz
- ▲ bei persistierender Symptomatik: medizinische Abklärung
- ▲ Tests zur NHL-Diagnostik in der Frühphase existieren nicht.

ger, wobei die älteren Patienten insgesamt am meisten profitierten.

Prof. Michael Pfreundschuh (Homburg, Saarland/Deutschland) berichtete in Genf über die ersten Ergebnisse der von ihm geleiteten randomisierten MInt-Studie, an der 824 jüngere Patienten (18 bis 60 Jahre) mit aggressivem NHL (Low-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma) aus 18 Ländern teilnahmen (4). Die Patienten wurden randomisiert für je sechs Zyklen einer CHOP-ähnlichen Chemotherapie oder der gleichen Kombination mit Zusatz von Rituximab (R-CHOP-like) am ersten Tag jedes Zyklus. Die erste geplante Interimsanalyse bei 326 Patienten ergab, dass unter R-CHOP-like gegenüber der Vergleichsgruppe die Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure, TTF; $p = 0,000005$) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS; $p = 0,0026$) signifikant verlängert waren. Es zeigte sich eine deutlich höhere Rate kompletter Remissionen (85% vs. 65%). Wegen der starken Überlegenheit der R-CHOP wurde die Studie von der unabhängigen Sicherheitskommission vorzeitig beeen-

Kasten 2:

Rituximab (MabThera®) – aktuelle Indikationen gemäss Fachinformation in der Schweiz

(AMZV 9.11.2001) (10)

- ▲ Patienten mit Keimzentrymlymphom (Follicle Center Lymphoma), Typ B, C, D des NHL vom B-Zell-Typ; bei Rezidiv nach oder Nichtansprechen auf Chemotherapie.
- ▲ Patienten mit einem CD20-positiven, diffusen grosszelligen B-Zell-NHL (DLBCL) in Kombination mit 8 Zyklen CHOP.

det, sodass alle Patienten von der Rituximab-Gabe profitieren konnten.

Indikation: Follikuläres B-Zell-NHL bei Rezidiv oder bei Chemotherapie-resistenz

Schon 1998 wurde die Gabe von Rituximab als Monotherapie bei rezidivierendem indolentem NHL angewandt, was aber gegenüber der Standardchemotherapie keinen erheblichen Überlebensvorteil brachte, jedoch signifikant weniger Nebenwirkungen zeigte (2). In der ersten klinischen Studie mit Rituximab und CHOP-Therapie bei Patienten mit rezidivierendem indolentem NHL zeigte das Follow-up, dass 55 Prozent der mit R-CHOP behandelten Patienten nach fast vier Jahren noch in Remission waren ($p = 0,017$). Alle Patienten sprachen auf die Therapie an (63% komplette Remission, 37% partielle Remission [3]).

Einen entscheidenden Durchbruch in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem indolentem follikulärem NHL (Stadium III und IV) brachte die Studie von Robert Marcus (6). Diese randomisierte, offene, prospektive Multizenter-Phase-III-Studie, welche in elf Ländern durchgeführt wurde und erstmals im Dezember 2003 in San Diego vorgestellt wurde, verglich Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Chemotherapie aus CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) mit denen von Rituximab plus CVP (R-CVP) bei 322 *vormals chemo- und biotherapeutisch unbehandelten Patienten* im Durchschnittsalter von 53 Jahren. Die Männer und Frauen erhielten entweder acht Zyklen CVP im Intervall von 21 Tagen oder acht Zyklen von Rituximab (375 mg/m² am Tag 1 jedes Zyklus) plus CVP. Es zeigte sich, dass R-CVP gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant effektiver war: Die R-CVP-Therapie verlängerte signifikant insbesondere die Zeit bis zum Therapieversagen, dem primären

Endpunkt der Studie (TTF: 27 vs. 7 Monate), und verbesserte alle weiteren klinischen Studienendpunkte, darunter die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Time To Progression, TTP: 30 vs. 15 Monate), die Gesamtansprechrate (81% vs. 57%) sowie die Rate der kompletten Remissionen (CR: vervierfacht, d.h. 41% vs. 10%). Vergleiche hierzu weitere Details in der *Tabelle*. Die zusätzlichen Rituximab-bedingten Nebenwirkungen waren mässig und traten vor allem nach der ersten Infusion auf (primär Fieber und Rigor). Wie der Studienleiter *Dr. med. Robert Marcus* (Cambridge/Grossbritannien) in Genf betonte, könnte diese First-Line-Chemotherapie bei bislang unbehandelten Patienten zu einem neuen Standard bei follikulärem NHL werden. In aktuell laufenden und geplanten Studien wird die Zugabe von Rituximab zu intensiveren Chemotherapieregimen untersucht.

Professor Wolfgang Hiddemann (München, Deutschland) behandelte seit Mai 2000 443 Patienten mit follikulärem Lymphom (7) und 122 Patienten mit Mantelzelllymphom (8) randomisiert mit CHOP-Chemotherapie oder R-CHOP (je bis zu acht Zyklen). Die ansprechenden Patienten wurden einer Erhaltungstherapie entsprechend ihrem Alter zugeteilt: Die unter 60-Jährigen erhielten Standardinterferon plus zwei Zyklen CHOP (plus R)

oder autologe Stammzelltransplantation, die über 60-Jährigen erhielten intensivierte Interferon-Therapie plus zwei Zyklen CHOP (plus R) oder Standardinterferon plus zwei Zyklen CHOP (plus R). Bei Patienten mit follikulärem Lymphom war die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF, $p = 0,0007$), das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS; $p = 0,004$) sowie das Gesamtüberleben (OS, $p = 0,016$) im Follow-up von bis zu drei Jahren dank R-CHOP signifikant erhöht gegenüber der Vergleichsgruppe. Entsprechendes ergab sich bei Patienten mit Mantelzelllymphom mit kompletten Remissionsraten von 34 versus 7 Prozent (CR, $p = 0,00024$) und signifikante Verbesserung der TTF (22 vs. 14 Monate, $p = 0,0131$). Die Ergebnisse unterstützen laut Hiddemann die Empfehlung von Rituximab plus CHOP für die First-Line-Behandlung.

Dr. med. Sandra Horning (Kalifornien, USA) unterstützte die Argumente für die Überlegenheit der Erhaltungstherapie mit Rituximab-Monotherapie bei indolentem NHL mit einer amerikanischen Phase-III-Studie (9): Ein entsprechendes Kollektiv mit 516 *vormals unbehandelten Patienten* mit fortgeschrittenem indolentem NHL wurde in einer ersten Randomisierung einem CVP- und einem CF (Cyclophosphamid, Fludarabin)-Chemotherapiearm zugeteilt. CF wurde aufgrund von Nebenwirkungen nach Einschluss von 115 Patienten nicht weitergeführt. In einer zweiten Randomisierung wurden 322 Patienten in eine Beobachtungsgruppe und eine Erhaltungstherapiegruppe mit Rituximab-Monotherapie (vierwöchentlich alle 6 Monate für 2 Jahre) eingeteilt. Die Interimsanalyse zeigte nach CVP-Behandlung für die Erhaltungstherapie mit Rituximab einen signifikanten Überle-

Tabelle:

CVP ± Rituximab bei vormals unbehandeltem follikulärem NHL: Ergebnisse in der Zusammenfassung (6)

Endpunkte	CVP (n = 159)	R-CVP (n = 162)	p-Wert
Gesamtansprechrate (ORR) (%)	57	81	0,0001
Gesamtansprechrate (CR) (%)	10	41	0,0001
Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) (Monate)	7	27	< 0,0001
Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit (TTP) (Monate)	15	30	< 0,0001
Zeit bis zur erneuten NHL-Behandlung (Monate)	12	Nicht erreicht	< 0,0001

bensvorteil ($p < 0,02$). Das progressionsfreie Überleben betrug nach zwei Jahren 74 versus 42 Prozent, nach 4 Jahren 58 versus 34 Prozent gegenüber der Beobachtungsgruppe ($p < 0,005$), was zur vorzeitigen Beendigung der Studie im Dezember 2003 führte, damit alle Patienten von der Erhaltungstherapie profitieren konnten.

Aussichten

Weitere Studien prüfen derzeit unter anderem, ob eine in früheren Krankheitsstadien einsetzende Behandlung mit Rituximab plus Chemotherapie bei aggressiven wie bei indolenten NHL die Remissionsdauer verlängern kann (2). Vieles spricht nach den aktuell vorliegenden Ergebnissen dafür, dass sich bei indolenten NHL eine First-Line-Behandlung mit Rituximab plus Chemotherapie ebenso

wie eine Mono-Erhaltungstherapie mit Rituximab etablieren wird.

Vorläufige Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Rituximab auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen, insbesondere bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), einsetzbar ist. ▲

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Coiffier, B. et al.: *N.Engl. J. Med.* 2002; 346: 235–341. 3-year-Update, Abstract 2395 at ASCO 2003.
2. Avivi, I. et al.: *Brit. J. Cancer* 2003; 89: 1389–1394.
3. Czuczman, M. et al.: *J. Clin. Oncol.* 1999; 17 (1): 268–76. Update: Abstract 2519 at ASH 2001.
4. Pfreundschuh, M. et al.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: 556. Abstract 6500. Oral communication, EHA 2004.
5. Sehn, L. et al.: *Blood* 2003; 102: 29a. Abstract 88. Oral communication, EHA 2004.

6. Marcus, R. et al.: *Blood* 2003; 102: 28a. Abstract 87. Oral communication, EHA 2004.

7. Hiddemann, W. et al.: *Combined Immuno-Chemotherapy. Blood* 2003; 102: 104a. Abstract 352. Oral communication, EHA 2004.

8. Hiddemann, W. et al.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: 556. Abstract 6501. Oral communication, EHA 2004.

9. Hochster, H. et al.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: 556. Abstract 6502. Oral communication, EHA 2004.

10. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, *Document 2004: Fachinformation MabThera®*: 1212–1313.

11. Hiddemann, W., Huber, H., Bartram, C.: *Die Onkologie. Teil 2: Spezieller Teil.* S. 1725. Berlin, Heidelberg 2004.

Der Beitrag entstand im Anschluss an das Satellitensymposium «MabThera®: shaping a new landscape in NHL treatment», 10. Juni 2004, anlässlich des 9. Kongress der European Hematology Association (EHA), Genf, 11.–13. Juni 2004.