

Deutlich bessere Prognose mit Rituximab

Die Verfügbarkeit von Rituximab (MabThera[®]) hat die Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) in vielfacher Hinsicht revolutioniert. Sowohl beim grosszelligen aggressiven als auch beim indolenten folliculären NHL haben sich Rituximab-haltige Schemata gegenüber der alleinigen Chemotherapie als hochwirksam erwiesen. Bei Patienten, die auf diese Therapie ansprechen, bessern sich die prognostischen Aussichten deutlich: Das ereignisfreie Überleben sowie die Gesamtüberlebenszeit verlängern sich signifikant. Erste Studiendaten lassen ähnliche Behandlungserfolge auch bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) erkennen.

Das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) gehört mit 40 Prozent zu den am häufigsten diagnostizierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Aufgrund seiner hohen Malignität breitet sich diese Lymphomart rasch im Organismus aus und führt – wenn sie unbehandelt bleibt – innerhalb weniger Monate zum Tode. Andererseits sprechen aggressive NHL aufgrund ihrer hohen Zellteilungsrate gut auf eine intensive Therapie mit Zytostatika an. Bis 2002 galt hier die Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) als Standard in der Behandlung des DLBCL. Bei fortgeschrittenem aggressivem NHL lässt sich damit allerdings nur eine Heilungsrate von 30 bis 40 Prozent aller Fälle erreichen. Der eigentliche Durchbruch in der Behandlung der aggressiven NHL mit signifikant besseren Remissionsraten, längerem ereignisfreiem Überleben beziehungsweise verlängerten Gesamtüberlebenszeiten gelang jedoch erst durch die Zugabe von Rituximab (R-CHOP). Dies betonte Professor Bertrand Coiffier, Lyon, Frankreich, auf einem Satellitensymposium* zu Rituximab anlässlich der 9. International Conference on Malignant Lymphoma. Seit der Veröffentlichung der GELA (= Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte)-Daten gilt die Kombination mit Rituximab daher als Goldstandard in der Behandlung aggressiver NHL.

Studien zeigen signifikanten Überlebensvorteil

In der erst kürzlich publizierten GELA-LNH-98.5-Studie (1) erhielten 399 vorab unbehandelte, 60- bis 80-jährige DLBCL-Patienten randomisiert entweder Standard-CHOP oder eine Kombinationsbehandlung mit Rituximab (R-CHOP) über jeweils acht Zyklen. Als primärer Endpunkt wurde das ereignisfreie Überleben (Event-Free Survival [EFS] = kein Fortschreiten oder Wiederaufflammen der Erkrankung) definiert. Wie die neue Datenanalyse nach einer medianen Beobachtungsdauer von fünf Jahren ergab,

zeigte sich im R-CHOP-Arm mit 75 Prozent eine deutlich verbesserte und zugleich signifikante ($p = 0,005$) Ansprechrate als mit CHOP allein (63%). Den primären Endpunkt (EFS) erreichten 47 Prozent der mit R-CHOP behandelten Patienten versus 29 Prozent in der CHOP-Gruppe ($p = 0,00002$). Auch bei den sekundären Endpunkten, wie dem progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival, PFS), liessen sich mit 54 Prozent unter R-CHOP (CHOP allein 30%; $p < 0,00001$) hochsignifikante Unterschiede beobachten. Dementsprechend verbesserte sich die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate (Overall Survival, OS) unter R-CHOP auf 58 Prozent gegenüber 45 Prozent mit CHOP allein ($p = 0,0073$). Gemäss Coiffier bestätigt sich damit erneut die im Verlaufe dieser Langzeitstudie bereits mehrfach erwiesene überlegene Wirksamkeit der R-CHOP-Kombinationstherapie (vgl. *Abbildung 1*). Mit der US-Intergroup-Studie (2), die sich ebenfalls mit dem Stellenwert von Rituximab bei aggressivem NHL befasste, erfuhren die Daten der GELA-Studie eine weitere Bestätigung. Behandlungs-

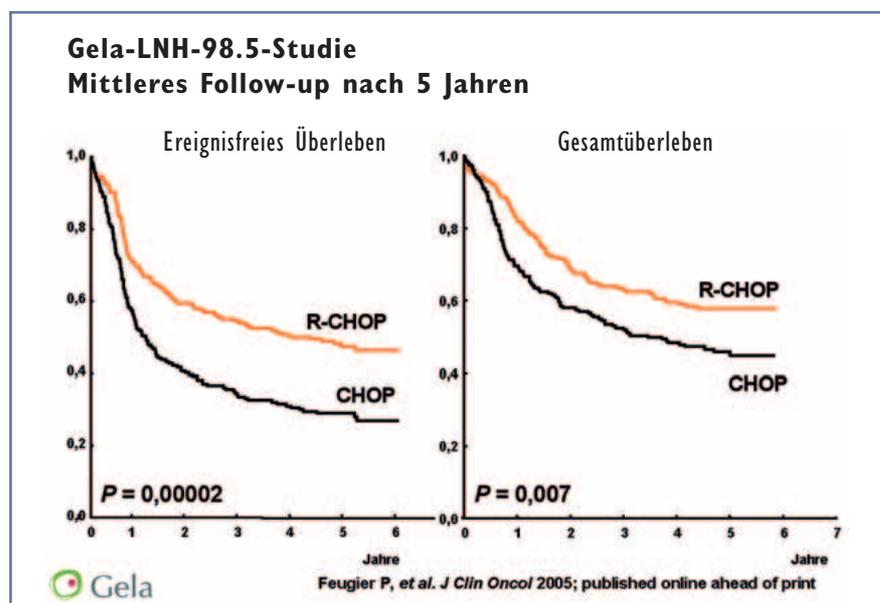


Abbildung 1

schema und Studiendesign waren allerdings unterschiedlich: Die Patienten erhielten randomisiert entweder eine Induktionstherapie mit je sechs bis acht Zyklen CHOP beziehungsweise CHOP plus vier bis fünf Zyklen Rituximab. Nach Abschluss der Induktionstherapie wurde ein Teil der Patienten in einem zweiten Randomisierungsschritt einer Rituximab-Erhaltungstherapie zugeführt, was die Interpretation der Daten zunächst erschwerte. Erst durch eine gewichtete Re-Analyse, die den Effekt der Erhaltungstherapie nicht berücksichtigte, liess sich der Vorteil der Rituximab-Kombination erkennen: Die Zeit bis zum Therapieversagen (52% vs. 39%; $p = 0,003$) sowie das Gesamtüberleben (67% vs. 58%; $p = 0,05$) waren signifikant verlängert.

MInT: R-CHOP auch bei jüngeren DLBCL-Patienten

Ziel der MInT (= MabThera International Trial)-Studie (3) war es, den Vorteil einer Rituximab-Gabe in Kombination mit verschiedenen CHOP-ähnlichen Schemata auch bei jüngeren unbehandelten DLBCL-Patienten (< 60 Jahre) mit niedrigerem Risiko (IPI 0,1) zu untersuchen. In die Studie wurden über 800 Patienten eingeschlossen, die für je sechs Zyklen randomisiert entweder eine CHOP-ähnliche Chemotherapie ohne Rituximab beziehungsweise das gleiche Schema plus Rituximab erhielten. Nach der ersten Interimsanalyse zeichneten sich bei den Patienten im Rituximab-Arm bereits signifikante Behandlungsvorteile ab: Bei 86 Prozent der Patienten mit Rituximab liess sich eine komplette Remission beobachten (vs. 68% mit Chemotherapie allein; $p < 0,00000005$). Gleichzeitig verlängerte sich unter Rituximab sowohl die Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure, TTF 80% vs. 61%; $p = 0,000000007$) als auch das Gesamtüberleben (R-CHOP-like 95% vs. 86%; $p = 0,002$). Die übereinstimmenden Ergebnisse der GELA- und MInT-Studien zeigen, dass mit der zusätzlichen Gabe von Rituximab in der Behandlung des grosszelligen aggressiven B-Zell-Lymphoms tatsächlich ein entscheidender Durchbruch gelungen ist: «Bei aggressiven NHL ist R-CHOP heute zweifellos die bestmögliche Therapie», betonte Coiffier.

Aufgrund der vorliegenden Studienda-

ten gilt die Gabe von Rituximab und CHOP beziehungsweise CHOP-ähnlichen Schemata als Goldstandard in der First-Line-Therapie bei grosszelligen aggressiven NHL.

Langzeitprognose durch Gen-Expressionsprofil

Wie Gen-Expressionsanalysen zeigten, finden sich innerhalb der DLBCL zwei molekularbiologisch unterschiedliche Subtypen: GCB DLBCL (germinal center B-cell like-DLBCL) und ABC DLBCL (activated B-cell like-DLBCL), die sich auch in ihrer Malignität unterscheiden. Mit einer durchschnittlichen Jahresüberlebensrate von 30 Prozent zeigen NHL des ABC-DLBCL-Typs einen klinisch aggressiveren Verlauf. Mit einer Subtypen-Charakterisierung ergäbe sich die Chance einer zuverlässigeren Prognose (unabhängig vom üblichen IP-Index), aber auch die Möglichkeit zur Entwicklung neuer massgeschneiderter Rituximab-haltiger Chemotherapie-Schemata, die das Überleben der Patienten noch besser sichern, erklärte Coiffier abschliessend.

Indolente NHL – bisher kaum nachhaltig therapierbar

Indolente NHL, die meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, lassen sich zunächst zwar erfolgreich behandeln, Heilungen sind jedoch selten: Immer wieder treten Rezidive auf;

die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa acht bis zehn Jahren. Erfahrungen hätten gezeigt, dass die Langzeitprognose von Patient zu Patient stark variiere, so Dr. Robert Marcus, Cambridge, UK. Der kürzlich eingeführte Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) erlaube jetzt eine verlässlichere individuelle Prognose.

Die folliculären Lymphome gehören zu den zweithäufigsten NHL und machen etwa 30 Prozent aller NHL-Fälle aus. Durch konventionelle Chemotherapie war eine kurative Behandlung oder eine Verlängerung der Überlebenszeit bisher nicht erreichbar. Daher werden Patienten mit folliculärem Lymphom oft erst behandelt, wenn die Erkrankung fortschreitet und klinisch auffällig wird. Durch den Einsatz Rituximab-haltiger Schemata bietet sich jetzt eine neue, viel versprechende Therapieoption, betonte Marcus.

Follikuläre Lymphome: verlängertes Überleben

Dass die kombinierte Gabe von Rituximab und Chemotherapie bei vorher unbehandelten folliculären Lymphomen zu substanziellen Besserungen führt, liess sich inzwischen in verschiedenen grossen Studien belegen. Als Studienleiter berichtete Marcus von einer randomisierten, offenen, prospektiven Multizenterstudie (4), in der mehr als 300 nicht

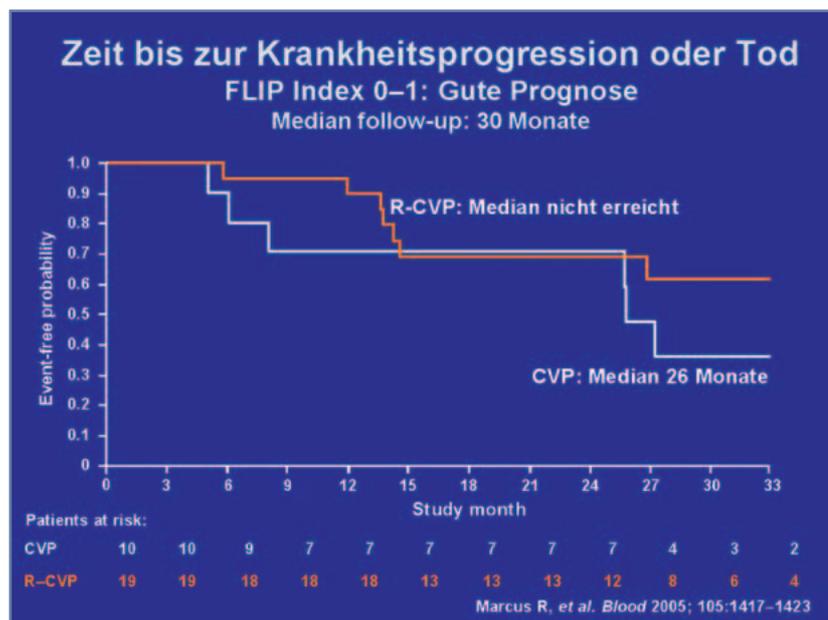


Abbildung 2

vorbehandelte Patienten mit indolentem follikulärem Lymphom im Durchschnittsalter von 53 Jahren randomisiert mit jeweils acht Zyklen CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) oder R-CVP behandelt wurden. Durch die Kombinationsbehandlung konnte die Ansprechrates (Complete Response Rate, CR) von 57 Prozent (CVP) auf 81 Prozent (R-CVP; $p < 0,0001$) gesteigert werden. Der Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission stieg um das Vierfache gegenüber CVP allein (41% vs. 10%; $p < 0,0001$). Auch die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF 27 vs. 7 Monate; $p < 0,0001$) und die mediane progressionsfreie Zeit (TTP 32 vs. 15 Monate; $p < 0,0001$) konnten durch die zusätzliche Rituximab-Gabe signifikant verlängert werden. Das mediane krankheitsfreie Überleben sowie die Zeit bis zur nächsten NHL-Therapie waren bei Patienten mit einem Ansprechen im R-CVP-Arm nach 30 Monaten noch nicht erreicht (vgl. *Abbildung 2*). Im CVP-Arm lagen die entsprechenden Werte dagegen bei 21 beziehungsweise 12 Monaten ($p < 0,0009$; $p < 0,0001$). Die Studie zeige, dass mit Rituximab ein für indolente Lymphome besonders wichtiges Behandlungsziel, nämlich ein möglichst langfristiges krankheitsfreies Überleben, erreicht werden kann, so Marcus. Aufgrund ihrer überlegenen Wirksamkeit gelten Rituximab-haltige Schemata als neuer Standard bei der First-Line-Therapie von Patienten mit indolentem follikulärem NHL.

Zwei weitere Studien untermauerten die Überlegenheit der Rituximab-Kombinationstherapie. In Rahmen einer deutschen Phase-III-Studie (5) der German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) wurden nicht vorbehandelte Patienten mit follikulärem Lymphom oder Mantelzelllymphom randomisiert einer CHOP- oder R-CHOP-Behandlung (6 bis 8 Zyklen) zugeordnet. In einem zweiten Randomisierungsschritt erhielten Patienten, die auf die Therapie ansprachen, eine Erhaltungstherapie: Jüngere Patienten (< 60 Jahre) erhielten entweder eine Stammzelltransplantation oder eine Konsolidierungsbehandlung mit zwei Zyklen CHOP +/- Rituximab und Standardinterferon. Ältere Patienten wurden entweder mit dieser Konsolidierungstherapie behandelt oder erhielten eine intensiviertere

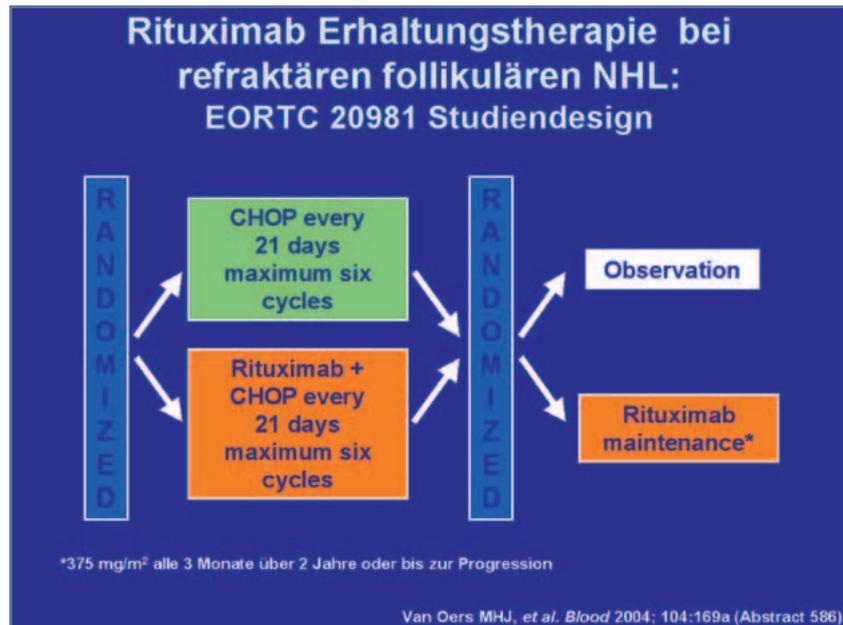


Abbildung 3

Interferon-Therapie (plus 2 Zyklen CHOP +/- Rituximab). Gegenüber der Vergleichsgruppe zeigte die zusätzliche Gabe von Rituximab nach mehr als drei Jahren in allen relevanten klinischen Wirksamkeitsparametern (Ansprechrates, Zeit bis zum Therapieversagen, progressionsfreies Überleben) eine hochsignifikante Verbesserung.

Auch die Studie von Herold et al. (6) bestätigte die eindrucklichen Therapieerfolge bei indolenten NHL. Hier wurde erstmals ein Therapieschema mit acht Zyklen Rituximab mit MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednisolon) gegenüber MCP überprüft. Unter R-MCP betrug die Gesamtansprechrates 92 Prozent gegenüber 75 Prozent ohne Rituximab ($p < 0,0001$). Dank Rituximab verdoppelte sich auch die komplette Remissionsrate auf 49,5 Prozent (vs. 25%). Ausserdem konnte mit R-MCP eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens nach zwei Jahren Nachbeobachtung (83% vs. 43%; $p < 0,0001$) erreicht werden. Das eindrucklichste Ergebnis war jedoch der erreichte Überlebensvorteil (OS): Unter R-MCP lebten nach 30 Monaten noch 89 Prozent der Patienten im Vergleich zu 75 Prozent unter MCP allein. Für die Patienten bedeuten diese Behandlungserfolge einen immensen Fortschritt hinsichtlich ihrer Lebensqualität.

Erhaltungstherapie verlängert Remissionsdauer

Unterschiedlichste Chemotherapieschemata werden derzeit in Kombination mit Rituximab zur Behandlung indolenter NHL eingesetzt; dennoch kommt es bei den meisten Patienten früher oder später wieder zu einem Rezidiv. Ziel weiterführender Studien war es daher, den Einfluss einer Rituximab-Erhaltungstherapie auf den Krankheitsverlauf zu untersuchen. Ziel einer Erhaltungstherapie ist es, den erreichten Therapieerfolg möglichst lange zu stabilisieren. Man erhofft sich allerdings auch, dass die nach der ersten Chemotherapie eventuell vereinzelt im Körper verbliebenen Tumorzellen am weiteren Wachstum gehindert und die Remissionsdauer so weiter verlängert werden kann, erklärte Professor Anton Hagenbeek, Utrecht, Niederlande. Während die meisten Chemotherapeutika aufgrund ihrer hohen Toxizität nicht für diese Indikation in Frage kommen, ist Rituximab als Immuntherapie aufgrund seiner erwiesenen Sicherheit und guten Verträglichkeit besonders dafür geeignet.

Gemäss Hagenbeek konnte inzwischen in verschiedenen Phase-II- und -III-Studien gezeigt werden, dass sowohl unbehandelte als auch chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit indolentem

NHL von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab profitieren. So zeigten Daten der randomisierten ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-1496-Studie (7), dass eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Rituximab im Anschluss an eine erste Chemotherapie (CVP) das mediane progressionsfreie Überleben um nahezu drei Jahre verlängert ($p < 0,0001$) gegenüber einer therapiefreien Nachbeobachtungszeit.

Klinisch hochsignifikante Therapieerfolge mit Rituximab zeigten sich auch beim rezidivierenden follikulären NHL. Besonders bedeutsam sind hier die Ergebnisse einer grossen randomisierten Phase-III-Intergroup-Studie (EORTC 20981) (8). Hier wurden vorbehandelte Patienten mit rezidivierendem follikulärem Lymphom zunächst randomisiert einer Induktionstherapie mit R-CHOP oder CHOP zugeordnet (medianes Follow-up 26 Monate). Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprachen, wurden nachträglich in einem zweiten Randomisierungsschritt entweder einer Rituximab-Erhaltungstherapie zugeführt oder lediglich therapiefrei nachbeobachtet. Es zeigte sich, dass bereits die Induktionstherapie mit R-CHOP zu einer klinisch bedeutsamen, signifikant besseren Gesamtansprech- und kompletten Remissionsrate (ORR 83% vs. 72%; $p = 0,0004$; CR 30% vs. 18%; $p = 0,0004$) führte, die mit einem signifikant auf 30 Monate, sprich um 50 Prozent verlängerten (CHOP 20

Monate; $p = 0,0007$) progressionsfreien Überleben einherging.

Als ebenso eindrücklich erwies sich der im zweiten Teil der Studie überprüfte Behandlungsvorteil einer Rituximab-Erhaltungstherapie: Das mediane progressionsfreie Überleben liess sich durch die Gabe von Rituximab annähernd verdoppeln (38 Monate vs. reine Nachbeobachtung 15 Monate; $p < 0,0001$) und lag noch nach drei Jahren bei 68 Prozent (vs. 31 Prozent; $p < 0,0001$). Wie Hagenbeek betonte, habe sich damit die Strategie einer Rituximab-Erhaltungstherapie hochsignifikant bewährt, gleichzeitig sei sie für Patienten mit indolentem follikulärem NHL ein wichtiger Fortschritt, da sich der Therapieerfolg einer Erstbehandlung deutlich länger stabilisieren lasse (vgl. *Abbildung 3*).

Rituximab bei CLL

Dank neuer Therapieansätze zeichnen sich auch in der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) erstmals viel versprechende neue Therapieansätze ab. Insbesondere der Einsatz monoklonaler Antikörper hat dazu geführt, dass die Ansprechraten in der Primär- und Rezidivtherapie weiter verbessert werden konnten, so Professor Bruce Cheson, Washington DC, USA. Erste Studienergebnisse zeigen, dass sich durch eine Kombination des Purinanalogs Fludarabin mit Rituximab bei vorher unbehandelter CLL eine signi-

fikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ($p < 0,001$) sowie der Gesamtüberlebenszeit ($p = 0,0006$) erreichen lässt im Vergleich zu Fludarabin allein (9). Derzeit sind weitere Studien mit Rituximab-Kombinationen im Gange, um die optimale Therapie für dieses überaus häufige Krankheitsbild zu evaluieren. ▲

Claudia Reinke

Quelle:

*«Mabthera in NHL/CLL: Bringing Science to Life». Satellitensymposium F. Hoffmann-La Roche AG anlässlich der 9. International Conference on Malignant Lymphoma (ICML), 7. Juni 2005, Lugano.

Literatur:

1. P. Feugier, A. Van Hoof, C. Sebban et al., *J Clin Oncol* 2005; 23(18).
2. T. Habermann et al., *Blood* 2004; 104: 40a (Abstract 127).
3. M. Pfreundschuh et al., *Blood* 2004; 104: 40a (Abstract 157).
4. R. Marcus et al. *Blood* 2005; 105: 1417-1423.
5. W. Hiddemann et al., *Blood* 2004; 104: (Abstract 161).
6. M. Herold et al., *Blood* 2004; 104: (Abstract 584).
7. H. Hochster et al., *Proc. Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: (Abstract 6502).
8. M.H.J. van Oers et al., *Blood* 2004; 104: 169a (Abstract 586).
9. J.C. Byrd et al., *Blood* 2005; 105: 49-53.

Prisma

www.krebsforum.ch – neues Angebot der Krebsliga

Seit Juli bietet die Krebsliga Schweiz ein Internetforum an, in dem sich Betroffene und Angehörige untereinander und auch mit Fachleuten elektronisch austauschen können.

Aufgegliedert in verschiedene Teilforen – solche zu den häufigsten Krebsarten, zu Therapien, zu speziellen Problemen wie Ernährung, Schmerzen, Müdigkeit, Krankheitsbewältigung, rechtliche und finanzielle Fragen – finden die Besucherinnen und Besucher schnell zum Thema, das sie interes-

siert. Für Angehörige steht eine eigene Plattform zur Verfügung. Sich Mut machen, Tipps geben, Fragen stellen, Antworten finden: Der Erfahrungsaustausch untereinander, der jetzt auch mit diesem Kommunikationsforum unkompliziert möglich ist und von Fachkräften unterstützt werden kann, hat sich als sehr wichtig erwiesen in der Bewältigung der veränderten sozialen Situation, welche durch die schwere Krankheit entstanden ist.

Das Internetforum ist entstanden mit Unterstützung von Schering Schweiz AG und der

Stavros S. Niarchos Foundation als Jubiläumsgeschenk zum zehnjährigen Jahrestag des «Krebstelefon».

Dieses steht weiterhin allen Betroffenen und Interessierten zur Verfügung per

▲ E-Mail: helpline@swisscancer.ch

▲ oder Telefon:

deutsch: 0800 55 88 38

französisch: 0800 55 42 48

italienisch: 0800 55 62 68

hir