

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Die neue Radioimmuntherapie: Standpunkte in der Schweiz

Die Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) ist in der EU wie der Schweiz seit etwa zweieinhalb Jahren in der Secondline-Therapie des indolenten, follikulären B-Zell-NHL zugelassen, welches sich als rezidivierend oder auf die Ersttherapie refraktär erweist. Seither wird die Behandlung an elf Schweizer Spitalzentren mit nuklearmedizinischer Abteilung untersucht. Problem bereitet die noch fehlende Kassenzulässigkeit in der Schweiz aufgrund eines geforderten, sehr aufwändigen Behandlungsschemas.

Das weltweit erste Radioimmuntherapeutikum zur Behandlung indolenter Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) besteht aus dem monoklonalen Antikörper Ibritumomab, welcher an das Oberflächenantigen CD-20 andockt, das nahezu alle B-Zell-Lymphome exprimieren. Ibritumomab ist an die Strahlenquelle (das Radioisotop) Yttrium-90 gebunden. Diese beiden Komponenten werden durch Tiuxetan zusammengehalten. Der monoklonale Antikörper trägt also eine Strahlenquelle und bringt diese gezielt zu den Tumorzellen. 90% der Strahlungsenergie werden in einer Umgebung von 5 mm absorbiert, womit gesundes Gewebe weitgehend verschont bleibt und eine gute Verträglichkeit erreicht wird. Die Radioimmuntherapie verbindet also die zielgenaue Bindungsfähigkeit eines monoklonalen Antikörpers mit der Möglichkeit, Tumorzellen durch Strahlung zu zerstören. Durch diesen «Kreuzfeuer-Effekt» werden nicht nur die Zellen an der Tumoroberfläche zerstört (wie mit einer «kalten Antikörpertherapie» ohne Strahlung), sondern auch die Zellen im Inneren der Tumormasse (vgl. *Abbildung 1 und 2*).

Hohe Ansprech- und Remissionsraten

Erste klinische Studien bei follikulären B-Zell-Lymphomen haben eindrucksvolle Ergebnisse gebracht. Untersucht wurde die Anwendung in Fällen, wo heute die Gabe des monoklonalen CD-20-Antikör-

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Das NHL steht bei den häufigsten Krebsarten an fünfter Stelle. In der Schweiz sind rund 10 700 Menschen betroffen. Jährlich kommen 1700 neue Patienten hinzu, Tendenz steigend.

Klinisch werden zwei Verlaufstypen unterschieden:

- ▲ die indolenten Lymphome (häufiger Gewebetyp: follikulär angeordnete B-Zellen), relativ langsam wachsend, Heilung nicht möglich
- ▲ die aggressiven Lymphome (häufiger Gewebetyp: diffus angeordnete, grosszellige B-Zellen)

pers Rituximab (MabThera®) plus Standardchemotherapie keine Response zeigte, oder wo es nach dieser Behandlung zu einem Rezidiv kam.

Schon 2002 publizierten Thomas E. Witzig et al. (1) eine Studie mit 143 Patienten, in der die Wirksamkeit der Immuntherapie mit Rituximab mit jener einer Radioimmuntherapie (RIT) mit Yttrium-90-Ibritumomab verglichen wurde. Rituximab wurde in einer Dosis von 375 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich während vier Wochen intravenös verabreicht. Die Therapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan bestand aus einer einmaligen intravenösen Gabe (Kurzinfusion, entsprechend 0,4 mCi/kg Körpergewicht). Die Yttrium-90-Ibritumomab-Gruppe wurde zudem mit zwei Dosen zu 250 mg Rituximab vorbehandelt und erhielt eine Woche vorher eine Dosis Indium-111-Yttrium-90-Ibritu-

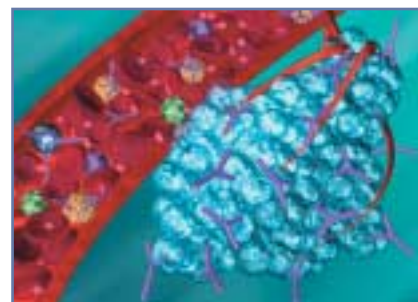


Abbildung 1: Wirkprinzip – Schritt 1
Bei der Radioimmuntherapie mit Zevalin wird vor der eigentlichen Therapie ein «kalter» Antikörper (Rituximab) verabreicht, damit die gesunden Zellen, die das CD-20-Oberflächenantigen aufweisen, aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Danach wird mittels einer speziellen Kamera überprüft, ob der Zevalin-Antikörper (Indium-111-Zevalin) an den eigentlichen Tumorherden andockt.



Abbildung 2: Wirkprinzip – Schritt 2
Sieben Tage nach der ersten Injektion wird erneut zuerst der «kalte» Antikörper verabreicht, damit das unmittelbar danach verabreichte, «heisse» Yttrium-90 Zevalin gezielt an die Krebszellen bindet. Die Strahlung von Yttrium-90 zerstört so wirkungsvoll die Krebszellen auch im Inneren des Tumors («Kreuzfeuer-Effekt»).



Abbildung 3: Wirkprinzip – Schritt 3
Nach der Therapie sind die Krebszellen zerstört und werden vom Immunsystem abgebaut.

momab-Tiuxetan zur Bildgebung und Dosimetrie.

Die Gesamtansprechrate (ORR = overall response rate) lag unter der Prüfltherapie

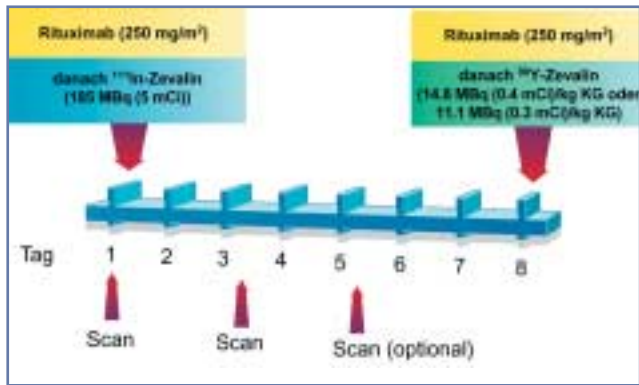


Abbildung 4: Schema der Radioimmuntherapie

bei 80 Prozent gegenüber lediglich 56 Prozent unter Rituximab. Komplette Remissionen waren bei 30 Prozent im Vergleich zu lediglich 16 Prozent der Fälle zu beobachten. Dauerhafte komplette Remissionen (über sechs Monate anhaltend) gab es bei 64 versus 47%. Kein Unterschied bestand hingegen bei der Zeit bis zum Wiederauftreten der Krankheit. Die Verträglichkeit von Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan wurde mit sehr gut beurteilt.

In den vier Registrierungsstudien mit insgesamt 211 Patienten wurden 37% als Langzeitresponder eingestuft mit mittlerer Zeitdauer bis zur Krankheitsprogression (TTP) von über 29 Monaten; einige Remissionen dauern schon mehr als 6,5 Jahre (2).

Zurzeit laufen Studien zu weiteren Indikationen der RIT, vor allem zur Wirksamkeit bei diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) in der rezidierten re-

engenenstände – mit ersten vielversprechenden Ergebnissen – sind der Stellenwert der RIT in der Knochenmarkstransplantation und in der Konsolidierungstherapie nach Rituximab/Chemotherapie bei minimaler residualer Krankheit. Befürchtungen, dass es zu schweren Folgewirkungen wie erhöhtem Risiko für ein myelodysplastisches Syndrom oder akuter myeloischer Leukämie kommen könnte, wurden inzwischen ausgeräumt (2).

Aufwändiges Therapie-schema

Laut ersten Erfahrungen liegen Umsetzungsschwierigkeiten der in der EU zugelassenen Therapie in der erforderlichen komplexen Koordination zwischen Hämatologen und Nuklearmedizinern begründet (2). Von den Befürwortern wird argumentiert, dass es sich um eine Einzelgabe handelt und dass die mögli-

spektive refraktären Situation und meist gegenüber Rituximab plus Chemotherapie. Im Zentrum stehen auch Fragen nach dem Zeitpunkt des Einsatzes, da einige Hämatologen den frühen Einsatz (erstes Rezidiv nach Rituximab/Chemotherapie) befürworten. Weitere Studi-

che ambulante Therapie gerade einmal eine Woche dauert. Verglichen mit einer Chemoerhaltungstherapie mit oder ohne Rituximab sei die Behandlung sogar noch kostengünstiger.

Ein Problem für die noch ausstehende Kassenzulassung in der Schweiz entsteht durch das von der Swissmedic geforderte Therapieschema, welches die Kosten in die Höhe treibt. Wie *Abbildung 1* zeigt, muss vor der eigentlichen RIT zuerst ein «kalter Antikörper» (Rituximab) verabreicht werden, damit die gesunden Zellen, die das CD-20-Oberflächenantigen aufweisen, aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Dann wird mittels einer speziellen Kamera überprüft, ob der Zevalin-Antikörper (Indium-111-Zevalin) an den eigentlichen Tumorherden andockt. Erst sieben Tage später wird der hochwirksame «heisse Antikörper» mit Yttrium-90 verabreicht. ▲

Bärbel Hirrlé

Quellen:

MediApéro Schering: Erste Schweizer Erfahrungen mit der Radioimmuntherapie. 31. August 2005 sowie

1. Witzig, Thomas E. et al.: J Clin Oncology 2002, 20 (10): 2453–2463.

2. Chatal, Jean-François: Radioimmuntherapy, a new breakthrough in the treatment of follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: the European perspective. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals 2006; 21 (1): 1–4.

vgl. Interview, S. 36

Prisma

«Kein Diesel ohne Filter»

Studien schätzen, dass durch die übermässige Feinstaubkonzentration in der Schweiz, bedingt durch den Sommersmog, jährlich 3700 Menschen vorzeitig sterben, davon 300 an Lungenkrebs. Autoverkehr und dabei insbesondere Dieselmotoren ohne Schadstofffilter erzeugen eine hohe gesundheitliche Belastung, und zwar gleichzeitig mit Feinstaub, Ozon und Stickstoffoxiden. Kurzfristig kann es zu Augenbrennen, Kratzen im Hals

und Atembeschwerden kommen; bei längerer Belastung besteht ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Krebsliga Schweiz engagiert sich mit ihrer Kampagne «Kein Diesel ohne Filter», die gemeinsam mit dem Verkehrsclub der Schweiz (VCS), den Ärztinnen und Ärzten für Umweltschutz (AefU) und der Gewerkschaft Unia durchgeführt wird. Ziel ist es, dass alle Dieselmotoren

mit Partikelfiltern ausgerüstet werden. Damit werden 99 Prozent der krebserregenden Russpartikel zurückgehalten. ▲

Quelle:

Medienmitteilung der Krebsliga Schweiz
Kontakt: Claudia Oetterli
E-Mail: oetterli@swisscancer.ch
Internet: www.pm10.ch



Dr. med. Geoffrey Delmore
Leitender Arzt Onkologie,
Kantonsspital Frauenfeld

Dr. Geoffrey Delmore, Frauenfeld, behandelt seit einigen Jahren NHL-Patienten mit sehr gutem Erfolg mittels Radioimmuntherapie.

Er gab Auskunft zu seiner Einschätzung des breiteren Einsatzes in der Schweiz.

Onkologie: Wo in der Therapie von NHL sehen Sie heute einen Platz für die Radioimmuntherapie (RIT) mit Zevalin?

Dr. med. Geoffrey Delmore: Theoretisch könnten alle Patienten mit CD-20-positiven Lymphomen von einer RIT mit Zevalin profitieren. Momentan ist die Indikation leider auf relativ wenige Lymphomarten beschränkt. Zudem wird derzeit meist erst nach einer «konventionellen Therapie» die RIT eingesetzt. Sie müsste eigentlich recht häufig zur Anwendung kommen, da es sich bei den indolenten Lymphomen (als Hauptindikation für Zevalin) um chronisch rezidivierende Erkrankungen handelt.

Die Studienergebnisse beim follikulären rezidierten oder refraktären NHL mit Zevalin sind sehr eindrücklich, aber das Therapieschema erscheint ziemlich aufwändig. Wie ist dies zu erklären?

Radioimmuntherapie:

«Theoretisch könnten alle CD-20-positiven NHL-Patienten profitieren»

Delmore: Das Besondere an der RIT ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit; gelegentlich dürften logistische Probleme zu erwarten sein, da ein abgestimmtes Arbeiten des Onkologen mit dem Nuklearmediziner von grösster Bedeutung ist. Persönlich halte ich das Therapieschema für nicht besonders kompliziert oder aufwändig. Die Herstellerfirma bietet im Übrigen guten logistischen und fachlichen Support. Der Umgang mit «kalten» Antikörpern ist derzeit Routine. An die «heissen» Antikörper werden wir uns wohl zuerst etwas gewöhnen müssen.

Aufgrund des aufwändigen Therapieschemas ist die RIT vermutlich sehr teuer. Rührt daher die noch ausstehende Kassenzulässigkeit in der Schweiz trotz Zulassung durch die Swissmedic? Wie sieht die Situation in den Nachbarländern aus?

Delmore: Meines Wissens bestehen in den Nachbarländern kaum kassentechnische Probleme, sofern im Rahmen des Zulassungsspektrums behandelt wird. Allerdings ist die Therapie bei uns etwas teurer, da von der Behörde zusätzliche aufwändige und meines Erachtens nicht zwingend notwendige Zusatzuntersuchungen verlangt werden. Die RIT ist übrigens kaum teurer als eine konventionelle Chemotherapie nach dem R-CHOP-Schema (8 Zyklen).

Welche Gefahren gehen denn potenziell von der RIT aus (bei weniger aufwändigem Schema)?

Delmore: Die Gefahren dürften sehr gering sein, sofern man die Indikation zur

Therapie korrekt stellt. Insbesondere ist die Kenntnis des Knochenmarkbefalls von Bedeutung. Es ist kaum vorstellbar, dass es zum Versagen eines «Andockens» des heissen Antikörpers kommt.

Ist es für Sie vorstellbar, dass die RIT die heute allgemein empfohlene Ersttherapie aus Rituximab plus Chemotherapie bei NHL-Patienten verdrängt, nicht zuletzt wegen der besseren Verträglichkeit?

Delmore: Dies wäre möglich. Allerdings fehlen meines Erachtens noch weitere Vergleiche der RIT mit der etablierten Chemotherapie. Meist dürfte ohnehin die Mehrzahl der Patienten aufgrund des notorisch chronisch rezidivierenden Verlaufs beide Therapien in der einen oder anderen Reihenfolge benötigen.

Herr Dr. Delmore, herzlichen Dank für das Interview! ▲

Das Interview führte Bärbel Hirrle.