

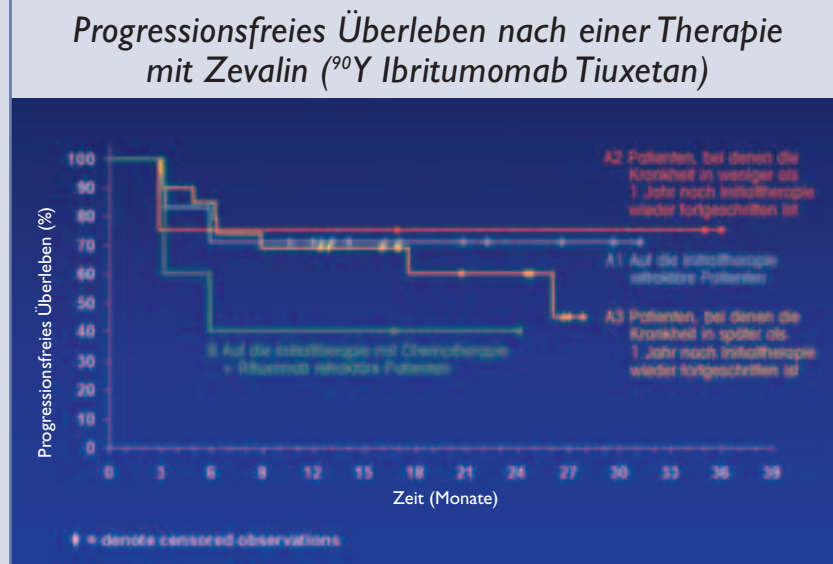
Radioimmuntherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom

Seit knapp einem Jahr ist in der Schweiz eine Radioimmuntherapie für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom zugelassen. Die Behandlung erfolgt dabei mit Yttrium-90 (^{90}Y) Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin[®]) und kann, soweit die neuesten Ergebnisse, Langzeitremissionen bis zu 80 Monaten erzielen.

Neue Daten zum Langzeit-Ansprechen wurden an der Jahresversammlung der American Society of Hematology (ASH) Anfang Dezember 2004 vorgestellt. Sie beruhen auf vier zwischen 1996 und 1999 durchgeführten Studien mit ^{90}Y -Ibritumomab Tiuxetan (I). In diesen Studien wurden 211 Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) behandelt, von denen 73 Prozent ein follikuläres Lymphom hatten. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit von fast sieben Jahren wurden hohe Langzeitanpsprechraten beobachtet, die jetzt analysiert wurden.

37 Prozent Langzeit-Responder Patienten, die ≥ 12 Monate auf die Behandlung ansprachen, wurden als Langzeit-Responder bezeichnet. 78 der 211 Patienten erfüllten dieses Kriterium – das sind beachtliche 37 Prozent. Das mittlere Alter in der untersuchten Gruppe lag bei 58 Jahren (24 bis 80 Jahre), 44 Prozent waren älter als 60 Jahre, 55 Prozent waren Männer. 76 Prozent litten an einem follikulären Lymphom, 41 Prozent hatten eine tumoröse Infiltration des Knochenmarks.

Zu den Ausgangsbefunden: Vor dem Einsatz von Zevalin hatten 59 Prozent ≥ 2 Vorbehandlungen, 33 Prozent sogar ≥ 3 Vorbehandlungen, 37 Prozent hatten auf die letzte Vorbehandlung nicht angesprochen. Bei 30 Prozent der Langzeit-Responder lag eine «Bulky Disease» (Tumorgrosse > 5 cm)



Grafik: nach Morschhauser et al., präsentiert an der Jahresversammlung der American Society of Hematology, San Diego, 3.–5.12.2004

vor, und 83 Prozent befanden sich im Stadium III/IV der Krankheit.

65 Prozent der Langzeit-Responder erreichten eine Komplettremission

Zum Zeitpunkt der Analyse betrug die mittlere Dauer des Ansprechens für die Langzeit-Responder 28 Monate (11 bis 80 Monate) und die progressionsfreie Zeit 29 Monate (12 bis 82 Monate), mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten (13 bis 82 Monate). Die mittlere Dauer des Ansprechens auf die letzte Vorbehandlung bei den analysierten

Patienten ergab 12 Monate. 65 Prozent der Langzeit-Responder erreichten nach Therapie eine Komplettremission (CR oder CRu).

Die langfristige Nachbeobachtung zeigt, dass ^{90}Y -Ibritumomab Tiuxetan bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem B-Zell-NHL häufig zu lang anhaltenden Remissionen von 12 bis zu über 80 Monaten führt.

104 Patienten für offene Phase-II-Studie bei DLBCL

Dass die Radioimmuntherapie mit Zevalin auch eine Option für Patienten mit rezidi-

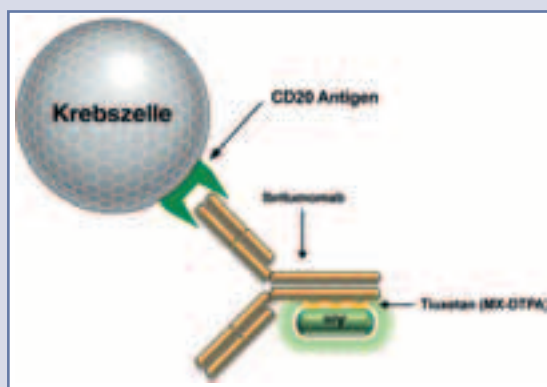


Abbildung 1: Wirkungsweise von Zevalin

Zevalin besteht aus dem monoklonalen Antikörper Ibritumomab, einem intelligenten Eiweiss und der Strahlenquelle Yttrium-90. Strahlenquelle und Antikörper werden durch das Verbindungsmolekül Tiuxetan zusammengehalten. Nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip erkennt der Antikörper gezielt das Oberflächenmolekül CD-20 der Krebszellen und bindet so an deren Oberfläche.

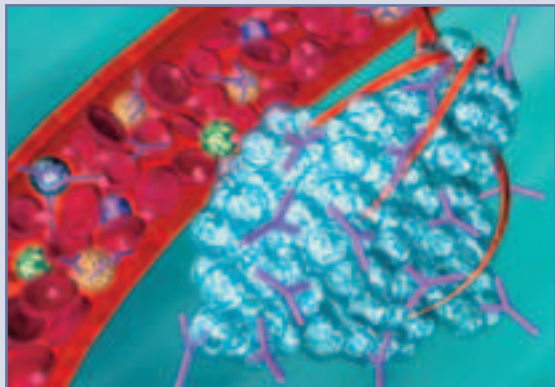


Abbildung 2a: Wirkprinzip – Schritt 1
Bei der Radioimmuntherapie mit Zevalin wird vor der eigentlichen Zevalin-Therapie ein «kalter» Antikörper (Rituximab) verabreicht, damit die gesunden Zellen, die das CD-20-Oberflächenantigen aufweisen, aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Danach wird mittels einer speziellen Kamera überprüft, ob der Zevalin-Antikörper (Indium-111-Zevalin) an den eigentlichen Tumorherden andockt. Sieben Tage später wird das hochwirksame «heisse» Zevalin mit Yttrium-90 verabreicht (siehe Schritt 2).

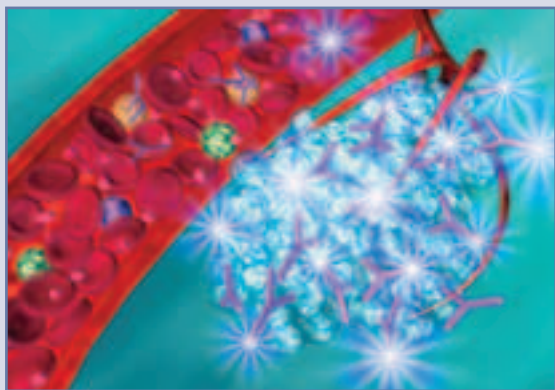


Abbildung 2b: Wirkprinzip – Schritt 2
Sieben Tage nach der ersten Injektion wird erneut zuerst der «kalte» Antikörper verabreicht, damit das unmittelbar danach verabreichte, «heisse» Yttrium-90 Zevalin gezielt an die Krebszellen bindet. Die Strahlung von Yttrium-90 zerstört so wirkungsvoll die Krebszellen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



Abbildung 2c: Wirkprinzip – Schritt 3
Nach der Zevalin-Therapie sind die Krebszellen zerstört und werden vom Immunsystem abgebaut.

viertend oder refraktärem diffusen grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) sein kann, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Betracht kommt, belegen die Daten einer weiteren Untersuchung (2), die ebenfalls am ASH-Kongress vorgestellt wurde. In eine offene Phase-II-Studie konnten 104 Patienten eingeschlossen werden. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Chemotherapie-vorbehandelt (n=76) oder Chemotherapie- und Rituximab-vorbehandelt (n=28). Alle Patienten erhielten eine Einzeldosis ^{90}Y -Ibritumomab Tiuxetan 14,8 MBq/kg (0,4 mCi/kg) bis zu einer Maximaldosis von 1184 MBq (32 mCi).

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate nach den Kriterien des IWNLH (International Workshop on Non-Hodgkin's Lymphoma) in den Wochen 6, 12 und 24 nach Therapie. Sekundäre Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Für die gesamte Studienpopulation ergab sich eine Ansprechrate von 44 Prozent. Das progressionsfreie Überleben betrug 5,9 Monate in der Gruppe der Chemotherapie-vorbehandelten Patienten und 1,6 Monate in der Gruppe, die mit einer kombinierten Chemo-Immuntherapie vorbehandelt waren. Interessant sind auch die Daten für Overall Survival, die bei 22,4 Monaten oder

länger in der Chemotherapiegruppe liegen und bei 4,5 Monaten in der Chemo-Immuntherapiegruppe (siehe Grafik). Mit Ausnahme der hämatologischen Toxizität waren die Nebenwirkungen mild oder moderat. Die Ergebnisse waren so ermutigend, dass die Autoren der Studie eine weiterführende Bewertung von ^{90}Y -Ibritumomab Tiuxetan in Verbindung mit Chemotherapie oder Immunchemotherapie in frühen Stadien des rezidivierenden/refraktären diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms planen.

Literatur:

1. Russel, J.S., et al.: Yttrium 90 (^{90}Y) Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) Induces Long-Term Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL). Abstract 2629, Blood 2004, Volume 104, Issue 11.
2. Morschhauser, F., et al.: Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) for Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Not Appropriate for Autologous Stem Cell Transplantation: Results of an Open-Label Phase II Trial. Abstract 130, Blood 2004, Volume 104, Issue 11.

Weitere Informationen: Schering (Schweiz) AG, 6341 Baar

Gekürzte Fachinformation Zevalin (Ibritumomab Tiuxetan):

Zusammensetzung: Ibritumomab Tiuxetan. Eine Packung enthält 1 Kit mit 4 Durchstechflaschen. Abgabekategorie A.
Indikation: Rezidivierendes oder refraktäres indolentes, follikuläres, oder transformiertes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ, inklusive auf Rituximab refraktäre follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome.
Dosierung/Anwendung: Tag 1: 250 mg/m² Rituximab, gefolgt von 185 MBq (5 mCi) ^{111}In -Indium-Zevalin. Tag 7, 8 oder 9: 250 mg/m² Rituximab, gefolgt von 14,8 MBq/kg (0,4 mCi/kg) ^{90}Y -Yttrium-Zevalin bei Thrombozyten > 150 000/mm³, bzw. 11,1 MBq/kg (0,3 mCi/kg) ^{90}Y -Yttrium-Zevalin bei Patienten mit Thrombozyten zwischen 100 000–150 000/mm³. Die maximale Dosis von ^{90}Y -Yttrium-Zevalin beträgt 1184 MBq (32 mCi) und darf nicht überschritten werden. An den Tagen 1 und 3 (sowie optional an Tag 5) muss mittels eines Gamma-Scans die korrekte Verteilung von Zevalin im Körper nachgewiesen werden.
Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber dem Präparat oder einem Bestandteil, einschließlich muriner Proteine; Schwangerschaft und Stillzeit.
Vorsichtsmassnahmen: Zevalin kann schwere Infusionsreaktionen verursachen. Die Verabreichung hat unter Einhaltung der «Verordnung über den Strahlenschutz» stattzufinden. Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheitswesen erforderlich. Zevalin sollte nicht verabreicht werden bei Infiltration von >25% Lymphozyten im Knochenmark, bei Thrombozytenzahlen <100 000/mm³, bei Neutrophilenzahlen <1500/mm³, sowie bei Patienten, welche zuvor eine Knochenmarkstransplantation oder Stammzellbehandlung erhalten haben oder >25% des aktiven Knochenmarks extern bestrahlt wurde.
Unerwünschte Wirkungen: Hämatologische Toxizität (Neutropenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie), Infektionen, Schwäche, Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Anorexie, Arthralgie, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Pruritus.
Interaktionen: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.
Schwangerschaft/Stillzeit: Schwangerschaftskategorie X.
Zulassungsinhaber: Schering (Schweiz) AG, 6341 Baar. Weitere Informationen zu Zevalin sowie Informationen zu Rituximab entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation des «Arzneimittelkompendiums der Schweiz».

U-050202-I-d-CH