

Lebensverlängerung durch Rituximab

Sowohl in der First-Line- als auch in der Rezidivbehandlung indolenter und aggressiver Lymphome hat Rituximab die therapeutischen Möglichkeiten wesentlich bereichert. An einem Satellitensymposium anlässlich des 2nd European Congress on Hematologic Malignancies wurden drei zentrale klinische Studien präsentiert, die auf ein besonders wichtiges Ziel in der Behandlung von Lymphompatienten fokussierten: die Lebensverlängerung.

Ältere Patienten mit DLBCL profitieren von 8 x R-CHOP-14

Bei der Behandlung älterer Patienten mit diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) gab es in den letzten Jahren eine wesentliche Errungenschaft: Die Zugabe von Rituximab zur bisherigen Standardtherapie CHOP-21 (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon – alle 21 Tage verabreicht) führte zu einem Paradigmenwechsel in der Lymphomtherapie. Die GELA-Studie zeigte, dass die Zugabe von Rituximab das Fünfjahresgesamtüberleben hochsignifikant erhöhte (58% R-CHOP vs. 45% CHOP) ohne die Toxizität wesentlich zu erhöhen (1). Seitdem gilt R-CHOP als Goldstandard in der Therapie der DLBCL. Die im Jahr 2000 gestartete RICOVER-60-Studie evaluierte bei älteren Patienten mit CD20-positivem DLBCL im Stadium I bis IV die Zugabe von Rituximab zum dosisintensivierten CHOP-14-Schema (d.h. CHOP alle 14 Tage verabreicht). In der vierarmigen Studie erhielten die Patienten entweder sechs oder acht Zyklen CHOP-14 mit oder ohne 8 x Rituximab. Die FFTF-Rate (= freedom from treatment failure), der primäre Endpunkt, war definiert als: zusätzlich notwendige Behandlung, Nichterreichen einer kompletten Remission, Progression, Rezidiv oder Tod.

Krankheitsfreie Zeit wurde verlängert

Vergleicht man die Patienten, die nur 6 x oder 8 x CHOP-14 erhalten haben mit denen, die mit 8 x Rituximab plus 6 x oder 8 x CHOP-14 behandelt wurden,

so profitieren Patienten mit Rituximab signifikant von einer höheren FFTF-Rate (70% vs. 57%).

Vergleicht man die FFTF-Rate bei Patienten, die nur CHOP-14 erhalten haben bezüglich der Anzahl verabreichten Zyklen, so ist der Unterschied zwischen sechs oder acht Zyklen Chemotherapie nicht signifikant (58% vs. 53%, $p = 0,125$) (Abbildung 1; linke Grafik). Wird aber 8 x Rituximab kombiniert mit 6 x CHOP-14 oder 8 x CHOP-14 beträgt die FFTF-Rate unabhängig von der Anzahl CHOP-14-Zyklen 70 Prozent (Abbildung 1; rechte Grafik).

Ob sechs oder acht Zyklen CHOP-14 verabreicht werden, machte – wenn der Patient 8 x Rituximab erhielt – keinen Unterschied.

Rituximab-Erhaltungstherapie verlängert Remission und Gesamtüberleben

Das follikuläre Lymphom (FL) stellt eine heterogene Erkrankung dar und ist durch einen rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet. Trotz zahlreicher Therapieoptionen ist eine Heilung noch nicht möglich. Behandlungsziele sind Steigerung der Ansprechrates und Verlängerung der krankheitsfreien Zeit sowie des Gesamtüberlebens.

Mit Rituximab, sowohl in der Induktionstherapie kombiniert mit CHOP als auch als Erhaltungstherapie, konnte ein grosser Schritt in diese Richtung getan werden, wie die von Prof. Kimby präsentierte Endanalyse der Phase-III-Inter-group-Studie (EORTC 20981) zeigte: Patienten mit einem vorbehandelten follikulären Lymphom (Stadium III oder IV) erhielten entweder eine Induktionstherapie mit 6 x R-CHOP oder 6 x CHOP. In einer zweiten Randomisierung wurden jene Patienten, die nach Induktionsbehandlung eine komplette oder partielle Remission erreichten, entweder einer Rituximab-Erhaltungstherapie (375 mg/m² alle 3 Monate

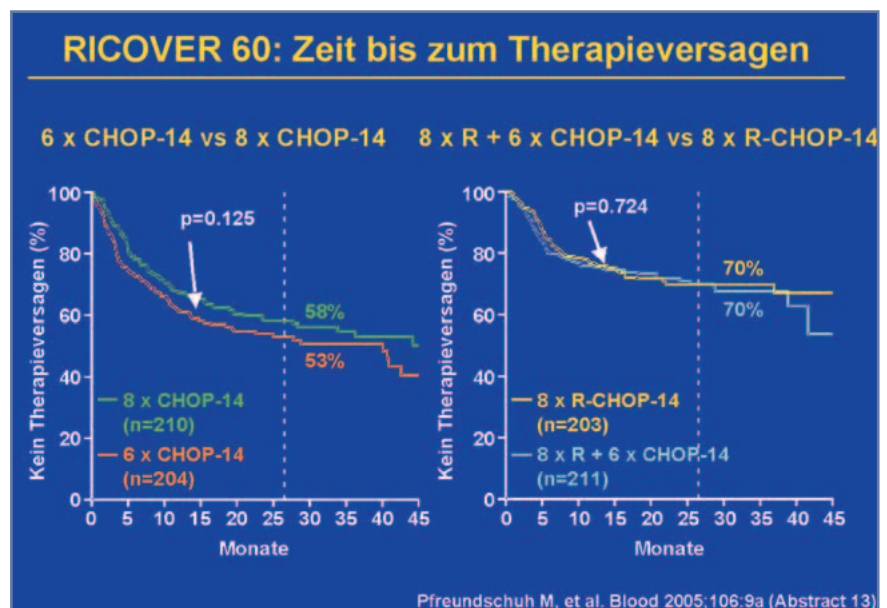


Abbildung 1: RICOVER-60-Studie: Zeit bis zum Therapieversagen: 6 x CHOP-14 vs. 8 x CHOP-14 (links) und 8 x R + 6 x CHOP-14 vs. 8 x R-CHOP-14 (rechts).

für 2 Jahre) zugeführt oder nur nachbeobachtet.

Bereits in der Induktionsphase – der mittlere Follow-up betrug 39 Monate – war in der R-CHOP-Gruppe die Gesamtansprech- und die komplette Ansprechraten signifikant höher als in der CHOP-Gruppe (ORR 85% vs. 73%; CR 29% vs. 16%; p jeweils < 0,0001).

Im zweiten Teil der Studie (Erhaltungstherapie vs. Beobachtung), mit einem medianen Follow-up von 33 Monaten, führte die Rituximab-Erhaltungstherapie bei allen Patienten zu einem hochsignifikant verlängerten progressionsfreien Überleben im Vergleich zur reinen Beobachtung (51,6 Monate vs. 15 Monate, p < 0,0001). Diese Überlegenheit zeigte sich in allen Subgruppen (CHOP, R-CHOP, CR und PR). Auch beim Gesamtüberleben sprachen die Dreijahresdaten zu Gunsten der Erhaltungstherapie (85,1% vs. 77,1%,

p = 0,011; *Abbildung 2*). Unerwünschte Nebenwirkungen waren in der Induktionsphase zwischen beiden Gruppen vergleichbar; die Erhaltungstherapie war mit minimal häufigeren, aber klinisch unbedeutenden Neutropenien assoziiert.

R-CVP als First-Line-Therapie indolenter follikulärer Lymphome

Die kombinierte Gabe von Rituximab und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) führte auch bei vorher unbehandelten, fortgeschrittenen follikulären Lymphomen zu einem deutlich besseren Resultat gegenüber CVP allein (2).

Prof. Solal-Céligny präsentierte den verlängerten Follow-up (median 42 Monate) dieser von Marcus und Kollegen durchgeführten randomisierten Multizenterstudie. Mehr als 300 Patienten, etwa die Hälfte mit ungünstiger Prognose (FLIPI 3

bis 5), wurden entweder mit acht Zyklen CVP oder R-CVP behandelt. Die Zeit bis zum Therapieversagen (primärer Endpunkt) wurde im R-CVP-Arm gegenüber dem CVP-Arm um das Vierfache verlängert (27 vs. 7 Monate, p < 0,0001). Auch alle anderen Endpunkte fielen zu Gunsten von R-CVP aus.

Im Gesamtüberleben wurde nach 42 Monaten in beiden Armen kein wesentlicher Unterschied gesehen, obschon ein Trend zu Gunsten des R-CVP-Armes bestand. Die Anzahl an Lymphom verstorbenen Patienten war mit 25 im CVP-Arm doppelt so hoch wie die 12 Patienten im R-CVP Arm. Die Mehrzahl unerwünschter Nebenwirkungen wurde als mild oder moderat eingestuft. Neutropenien (Grad 3 und 4) waren im Kombinationsarm häufiger.

Die Behandlung mit acht Zyklen R-CVP hat sich somit als Standardtherapie für vorher unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem, follikulärem Lymphom bestätigt. ▲

Gerhard Emrich

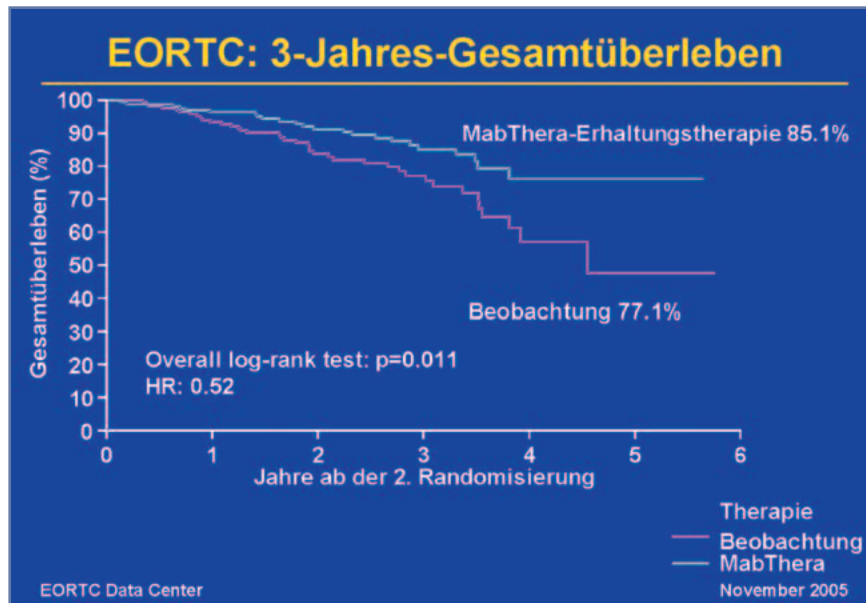


Abbildung 2: Phase-III-Intergroup-Studie (EORTC 20981): Gesamtüberleben, Dreijahresdaten

Quellen:

Satellitensymposium: Improving survival with rituximab: What questions should we be asking?, anlässlich des 2nd European Congress on Hematologic Malignancies, 25. Februar 2006, Barcelona, unterstützt von F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Pfreundschuh M et al. Blood 2000; 106: 9a (Abstract 13).

Van Oers M.H.J. et al. Blood 2005; 106 (Abstract 353)

Solal-Céligny P et al. Blood 2005; 106 (Abstract 350)

1) Feugier P et al. JCO 2005; 23: 4117-4126.

2) Marcus R et al. Blood 2005; 105: 1417-1423.

«Die Patienten gewinnen mehr Lebenszeit, in der sie keine Therapie brauchen.»



Prof. Dr. med. Eva Kimby,
Karolinska University Hospital,
Stockholm, Schweden

«Schweizer Zeitschrift für Onkologie»:

Welchen Vorteil hat die Zugabe von Rituximab zur Induktionstherapie?

Prof. Dr. Eva Kimby: Alle bisherigen Studien haben gezeigt, dass der Einbezug von Rituximab in die Induktionstherapie bei progressivem follikulärem Lymphom einen Vorteil bringt – unabhängig von der Art der Chemotherapie. Ich denke, die Art der Chemotherapie ist dennoch wichtig. Bisher gibt es jedoch keine randomisierte Studie, welche die verschiedenen Chemotherapien miteinander verglich. Ausserdem gibt es beispielsweise einige follikuläre Lymphome mit geringer Tumorlast und spezifischen biologischen Risikofaktoren, die möglicherweise auf Rituximab alleine ansprechen und keine Chemotherapie bräuchten.

Worin besteht der Nutzen der Erhaltungstherapie nach Induktionstherapie?

Kimby: Dazu laufen einige randomisierte Studien. Ich denke, mit der Erhaltungstherapie kann die Zeit bis zum nächsten Rezidiv verlängert werden. Ob damit auch das Überleben verbessert wird, ist bisher nicht klar. Das untersucht aktuell die PRIMA-Studie. Der heutige Stand basierend auf die EORTC-Studie ist, dass Patienten mit einem Rezidiv, die R-CHOP als erste Rezidivtherapie und danach eine Erhaltungstherapie bekommen, auch hinsichtlich Überleben profitieren.

Schreiben Sie die guten Ergebnisse der EORTC-Studie primär der Patientense-

lektion zu oder der Wirksamkeit von Rituximab per se?

Kimby: Die Patienten in der EORTC-Studie sind chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom. Keiner der Patienten hatte Rituximab als First-Line-Therapie. Die Daten zeigten, dass Rituximab sowohl in Kombination mit CHOP als Induktionstherapie als auch als Erhaltungstherapie effektiver war.

Die EORTC-Studie imponierte durch sehr gute Resultate. Welchen Nutzen erfährt der Patient?

Kimby: Wird das Gesamtüberleben verbessert und die Zeit bis zum Rezidiv verlängert, dann haben die Patienten mehr Lebenszeit, in der sie keine Therapie brauchen.

Wie ist der heutige Stand bezüglich Gesamtüberleben?

Kimby: Die EORTC-Studie zeigte nach drei Jahren ein verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit Erhaltungstherapie gegenüber Patienten ohne Erhaltungstherapie. Für die Subgruppen gab es eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens; das Gesamtüberleben war bislang noch nicht signifikant verlängert. Die Subgruppen sind aber wichtig, da man möglicherweise nicht allen Patienten eine Erhaltungstherapie anbieten möchte, sondern nur denjenigen, die den besten Nutzen daraus ziehen.

Frau Prof. Kimby, ich bedanke mich für das Gespräch.

Das Interview führte Gerhard Emrich