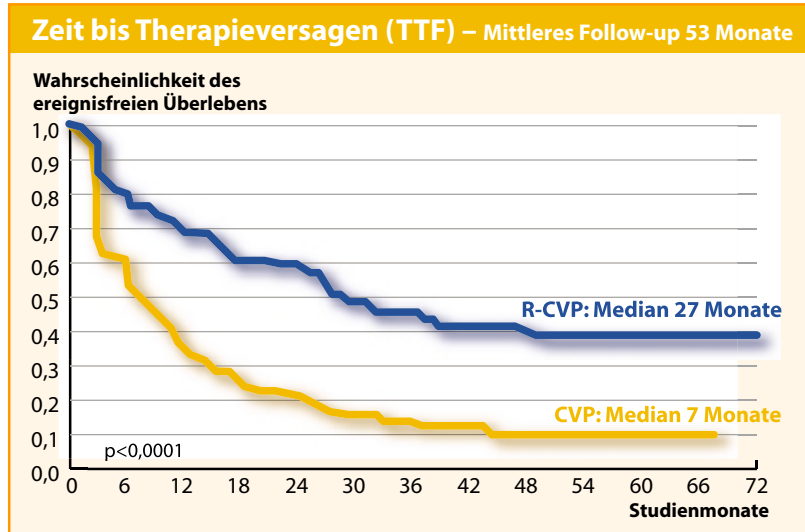


Patienten mit follikulärem Lymphom

Chemotherapie plus Rituximab verbessert das Überleben

ORLANDO – 8 Zyklen Rituximab kombiniert mit Chemotherapie verbessert bei Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) die progressionsfreie Zeit und das krankheitsfreie Intervall. Die Kombination verlängert zudem auch das Gesamt-Überleben der Betroffenen. Das ist das Resultat einer an der letzten Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember in Orlando präsentierten klinischen Studie.

Wie Studienleiter Professor Dr. Robert E. Marcus aus Cambridge berichtete, waren insgesamt 321 Patienten mit zumeist fortgeschrittenem follikulärem Lymphom im mittleren Alter von 53 Jahren in die randomisierte prospektive Multi-zenter-Studie eingeschlossen. Die Mehrzahl von ihnen (83 %) hatte ein intermediäres oder hohes Krankheitsrisiko gemessen am FLIPI*-Score zwischen 2 und 5. Die vorgängig unbehandelten Patienten



Zeit bis zum Therapieversagen unter R-CVP versus CVP in der Behandlung des follikulären Lymphoms². nach Marcus et al.

erhielten jeweils acht Zyklen des Chemotherapieeregimes von CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; n=159) oder von CVP kombiniert mit 8 Infusionen Rituximab (MabThera®) (R-CVP; n=162). Der vorteilhafte Effekt von R-CVP im Hinblick auf die Verlängerung des progressions- und krankheitsfreien Intervalls wurde

von Marcus et al. bereits ein Jahr zuvor unter Zugrundelegung der Nachbeobachtung von 36 Monaten berichtet¹. Die jetzt in Florida von Prof. Marcus vorgestellten Resultate basieren auf einem vom Studienprotokoll vorgesehenen Follow-up nach im Mittel 53 Monaten².

Die durchschnittliche Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)

betrug nach R-CVP 27 Monate, verglichen mit 7 Monaten nach CVP (p<0,0001; Grafik). Die mittlere Zeit zur Progression (TTP) betrug in der R-CVP-Gruppe 34 Monate, verglichen mit 15 Monaten nach CVP. Die Verlängerung der TTP wurde in allen Patienten-Subgruppen und unabhängig vom Lymphomstadium zu Studienbeginn beobachtet: Patienten mit gutem intermediärem Risiko hatten ein risk ratio von 0,40, solche mit schlechter Prognose ein risk ratio von 0,51. Sie beinhaltet eine gesamt-hafte Risikoreduktion um 56 % durch R-CVP, berichtete Prof. Marcus.

Bei Patienten, die eine komplette Remission erzielt hatten, war das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert. 54 % nach R-CVP waren nach vier Jahren krankheitsfrei, verglichen mit 17 % nach CVP. Der günstige Effekt wurde nicht durch eine substanziiell erhöhte Toxizität erkaufte, wie die Studiendaten zeigen.

Die Mortalität der Patienten im R-CVP Behandlungsraum gab der Referent mit 19 % an, verglichen

Erhaltungstherapie bei Lymphom-Patienten

Gute Kosteneffizienz

ORLANDO – In an der letzten Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) vorgestellten pharmakoökonomischen Analysen erweist sich Rituximab als kosteneffizient in der Behandlung des indolenten (follikulären) Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL).

Eine kanadische Arbeitsgruppe befasste sich mit der Kosten-Nutzen-Rechnung in Bezug auf die Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidivierendem oder therapie-

refraktärem follikulärem Lymphom. Ihrer Berechnung lag die grossangelegte EORTC-20981-Studie zugrunde³. Hier hatte sich die zweijährige Erhaltungstherapie mit

Rituximab, nach erfolgreicher Induktionsbehandlung mit CHOP** oder R-CHOP, als lebensverlängernd erwiesen. Das Sterberisiko wurde durch die Rituximab-Erhaltungstherapie, verglichen mit alleiniger Beobachtung, nahezu halbiert³ (siehe Tabelle). Von der Erhaltungstherapie profitierten dabei alle Patienten – auch diejeni-

gen, die bereits primär mit R-CHOP behandelt wurden.

Maturi und Mitarbeiter konnten nun anhand ihres Rechenmodells die hohe Kosteneffizienz der Rituximab-Erhaltungstherapie nachweisen⁴. Das Gesamtüberleben wurde durch diese auf 5,6 versus 4,7 Jahre unter CHOP verlängert, der Gewinn an QALYs errechnete sich auf nahezu ein Jahr (4,0 versus 3,2 Jahre).

„Die Erhaltungstherapie mit Rituximab“ so meinte Professor Dr. Joseph Mikhael, Toronto, „verlängert nicht nur das Leben der Patienten, sondern erweist sich nach kanadischem Standard als sehr kosteneffizient“. „Ein neuer Behandlungs-Standard dürfte für diese Patienten etabliert worden sein“, ergänzte der Koautor der pharmakoökonomischen Studie.

Nicht zu vernachlässigen: Die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab ist keine Chemotherapie. Die unangenehmen Begleiterscheinungen und oftmals schwer erträglichen Nebenwirkungen, wie sie bei konventioneller Chemotherapie zu erwarten sind, bleiben den Patienten unter der Erhaltungstherapie erspart.

Die Zeit zum Abschied vom „Watchful Waiting“ für Lymphom-Patienten scheint gekommen

Mit dem aktuell dokumentierten Erfolg von Rituximab scheint sich ein Paradigmen-Wechsel abzuzeichnen. Wie eine Experten-Debatte an der Jahrestagung der American Society of Hematology gezeigt hat, nehmen die Experten langsam Abschied von der Maxime des „Watchful Waitings“ bei Patienten mit follikulärem Lymphom.

Richtigen Zeitpunkt finden

Es besteht laut Professor Dr. David C. Linch aus London kein Zweifel mehr daran, dass alle – auch asymptomatische – Patienten Rituximab erhalten sollten, die Frage ist nur, wann. Diese Frage sei durch die vorliegenden Studien (noch) nicht beantwortet. Professor Dr. Wolfgang Hiddemann sprach sich deutlich für den frühzeitigen Einsatz des CD20-Antikörpers aus. „Rituximab“, so der Münchener Hämatologe, „hat mit Sicherheit die Perspektive verändert“. Für ihn besteht die Herausforderung in der Praxis vor allem darin, die für das durch Rituximab erweiterte Chemotherapie-Regime geeigneten Patienten zu identifizieren.

mit 29 % nach alleiniger CVP-Chemotherapie. Das Gesamtüberleben war in der Gruppe der Patienten, die CVP plus Rituximab erhalten hatten, signifikant verlängert (p=0,029, Odds Ratio 0,60).

Die Schlussfolgerung des Referenten: 8x Rituximab kombiniert mit Chemotherapie verbessert bei Patienten mit follikulärem NHL nicht nur die Zeit bis zur Progression und das krankheitsfreie Intervall, sondern hat gleichzeitig günstige Effekte auf das Gesamt-Überleben. Rituximab sollte folglich als Ergänzung der bisherigen CVP-Standardtherapie bei vorgängig unbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom berücksichtigt werden.

* FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

**CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison

Quelle:

48. Jahreskongress der American Society of Hematology, 9. bis 12. Dezember 2006, Orlando/Florida. Experten Debatte „Current Treatment of B-Cell Malignancies“. 8. Dezember, 2006. Unterstützt von Genentech.

Literatur:

- Marcus, R.E. et al.: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005; 105: 1417–1423
- Marcus, R.E. et al.: Mabthera (rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) chemotherapy improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Blood, 2006; 108 (11): 146a
- Van Oers, M.H. et al.: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006; 108 (10): 3295–3301
- Maturi, B. et al.: Maintenance therapy with rituximab for follicular lymphoma is cost-effective – a Canadian perspective. Blood, 2006; 108 (11): 106a

Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Roche Pharma (Schweiz) AG
Redaktion: Brigitte Richter, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

Überleben und progressionsfreies Überleben unter Erhaltungstherapie mit Rituximab

	Beobachtung	Erhaltungstherapie	Risikoreduktion*
Überleben (OS; % aller Patienten lebend nach 3 Jahren)			
Alle Patienten	77%	85%	48%
CHOP-Patienten	71%	82%	48%
R-CHOP-Patienten	81%	88%	50%
Mittleres progressionsfreies Überleben (mPFS)			
			Risikoreduktion**
Alle Patienten	15 Monate	52 Monate	60%
CHOP-Patienten	12 Monate	42 Monate	70%
R-CHOP-Patienten	23 Monate	52 Monate	46%

* Effekt der Erhaltungstherapie – Reduktion des Mortalitätsrisikos
** Effekt der Erhaltungstherapie – Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod
OS: Overall survival

Tabelle: Einfluss der Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m² alle drei Monate über 2 Jahre)³.

nach Van Oers et al.

Rituximab (MabThera®): Monoklonaler chimärer Antikörper gegen das Antigen CD20. Ind.: Behandlung von vorgängig unbehandelten Patienten mit CD20+ foll. NHL (Stadien III-IV) in Kombination mit einer Standard-CVP-Chemotherapie (8 Zyklen Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison). Behandlung von Patienten mit CD20+ foll. NHL (Stadien III-IV), bei Rezidiv nach oder Nichtansprechen auf Chemotherapie. Behandlung von Patienten mit einem CD20+ diffus grosszelligen B-Zell-NHL (DLBCL) in Kombination mit Standard-CHOP (8 Zyklen von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison). Erhaltungstherapie von Patienten mit CD20+ rezidiviertem oder refraktärem foll. NHL (Stadien III-IV), die auf eine Induktionstherapie mit CHOP (6 Zyklen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP angesprochen haben. D: MabThera® 375 mg/m² Körperoberfläche, als i.v. Infusion, Infusionslösung darf nicht als i.v. Injektion oder Bolusinjektion appliziert werden. Ein schmerz lindernendes Mittel und ein Antihistaminikum 60 Minuten vor Infusionsbeginn wird empfohlen. KI: bekannte Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Arzneimittels oder gegen Maus-Proteine. VM: Bei vorbestehender respiratorischer Insuffizienz, Herzerkrankungen, Allergien, Neutrophilenzahlen < 1,5x10⁹/l und/oder Thrombozytenzahlen < 75x10⁹/l, bei > 25000 malignen Zellen pro mm³, Schwangerschaftskategorie C. IA: Keine Daten. UAW: Infusionsbedingte Symptome (Fieber und Frösteln/Schüttelfrost, Übelkeit, Urticaria, Müdigkeit, Kopfschmerzen), Bronchospasmus/Dyspnoe, Zungen- und Halsschwellung (Angioödem), reversible Hypotonie oder Arrhythmie, einzelne Fälle von bullösen Hautreaktionen, Neuropathien. P: 2 Amp. MabThera® zu 100 mg/10 ml und 1 Amp. zu 500 mg/50 ml Infus.konzentrat. Verkaufskategorie A. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.