

Kombination von Immuntherapie und Radiotherapie

Hohe Wirksamkeit und Patientenfreundlichkeit

Mit Zevalin® steht das erste nun auch in der Schweiz zugelassene Radioimmuntherapeutikum zur Behandlung des indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) zur Verfügung. Es enthält den monoklonalen Antikörper Ibritumomab, an den die Strahlenquelle Yttrium-90 gebunden ist. Über die neue Behandlungsoption gibt Frau Prof. Dr. Angelika Bischof Delaloye, Chefärztin der Abteilung für Nuklearmedizin am Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Auskunft.

Welche Wirkmechanismen kommen bei Zevalin® zum Tragen, und was ist das Besondere einer Therapie mit diesem Medikament?

Prof. Dr. A. Bischof Delaloye: Es handelt sich um die Kombination von Immuntherapie und Radiotherapie: Der Antikörper bindet sich an das für B-Lymphozyten spezifische Antigen CD20. Das fest an den Antikörper gebundene Yttrium-90 kann so an den Lymphomzellen mit seinen Betastrahlen die Wirkung entfalten. Die zu behandelnden Zellen ziehen das Therapeutikum sozusagen an, wo immer sie sich auch befinden. Im Gegensatz zur herkömmlichen Strahlentherapie ist es daher nicht notwendig, Sitz und Volumina sämtlicher Tumorherde genau zu kennen, um sie gezielt zu bestrahlen. Im Ver-

gleich zur Immuntherapie werden nicht nur die Zellen, die den Antikörper binden, behandelt, sondern auch die umliegenden Lymphomzellen und zwar durch den sogenannten Kreuzfeuer-Effekt, da die Strahlung in alle Richtungen geht. Beim Yttrium-90 handelt es sich um einen sehr energetischen Betastrahler, der eine Reichweite bis zu 11 mm hat (der Grossteil der Energie wird in einem Radius von etwa 5 mm abgegeben), was die Behandlung auch grösserer Tumorumfänge möglich macht. Zu dieser immungesteuerten Strahlenwirkung kommt noch die Induktion immunologischer Zellzerstörungsmechanismen (Apoptosis, ADCC, CDC) durch die Verabreichung von Rituximab, die der Injektion des radioaktiv markierten Antikörpers voraus geht, hinzu.

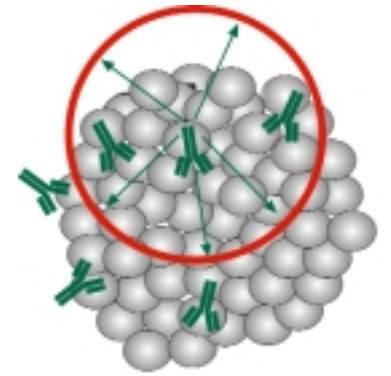
Sie haben im Rahmen von Studien Erfahrungen mit Zevalin® sammeln können. Welches sind aus Ihrer Sicht die besonderen Vorteile einer solchen Therapie?

Prof. Dr. A. Bischof Delaloye: Neben der hohen Wirksamkeit ist die Patientenfreundlichkeit der Therapie zu betonen. Die Patienten bekommen zwei Infusionen von Rituximab, nach der zweiten wird der radioaktive Antikörper gespritzt und das ist alles. Akute Nebenwirkungen sind sehr selten (ausser der bekannten Reaktion auf die Verabreichung von Rituximab), es gibt in der Regel weder Übelkeit noch Erbrechen und sicher keinen Haarausfall. Die einzige häufige und schwerere Nebenwirkung ist eine Knochenmarksdepression, die später als bei einer Chemotherapie auftritt. Der Nadir tritt 6–8 Wochen nach der Therapie auf; die Erholung des Knochenmarks kann etwas langsam vorangehen, doch braucht es nur in Einzelfällen unterstützende Massnahmen.

Das indolente Non-Hodgkin-Lymphom hat den bisherigen Standardtherapien widerstan-

den. Neue Therapieoptionen sind also dringend notwendig. Sehen Sie die Möglichkeit, mit einer Zevalin®-Therapie eine länger dauernde Remission zu erzielen, und gibt es dazu schon entsprechende Daten?

Prof. Dr. A. Bischof Delaloye: Die jetzt bestehenden Daten zeigen, besonders beim folliculären Lymphom, einen Trend zur Verlängerung der Remissionen. Es ist jedoch zu beachten, dass die meisten bisher durchgeführten Studien nicht darauf angelegt waren, diese Hypothese zu testen, sondern einfach nur die Wirksamkeit zu untersuchen. Dazu kommt, dass sich die meisten Patienten, die von dieser Therapie innerhalb von Studien bisher profitieren konnten, bereits in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Krankheit befanden. Und man weiss, dass die Remissionen mit fortschreitender Krankheit meist von kürzerer Dauer sind. Einige Patienten, bei denen eine komplette Remission erzielt werden konnte, sind jedoch seit mehreren Jahren weiterhin in Remission. Selbst wenn es derzeit nicht wahrscheinlich ist, mit der Radioimmuntherapie (RIT) alleine,



Kreuzfeuer-Effekt: Wie ein „Taxi“ transportiert der Zevalin®-Antikörper die Strahlenquelle Yttrium-90 gezielt an die Krebszellen. So wird die Strahlenenergie von Yttrium-90 vor allem an den Tumor abgegeben: Die Tumorzellen werden zerstört, das gesunde Gewebe bleibt weitgehend unbeschädigt. Durch den „Kreuzfeuer-Effekt“ werden nicht nur die Zellen an der Tumoroberfläche zerstört, sondern auch die Zellen im Inneren der Tumormasse. Gerade bei Tumoren, die eigentliche Tumorknoten bilden, ist der „Kreuzfeuer-Effekt“ für den Therapieerfolg entscheidend.

Patienten mit indolentem Lymphom heilen zu können, sind neue Studien im Gange, um langdauernde Remissionen zu erzielen: es sind dies Studien zu Kombinationstherapien, Wiederholung bzw. Fraktionierung der RIT oder die Anwendung der RIT als adjuvante Therapie.

Weltweit erstes Radioimmuntherapeutikum in der Schweiz zugelassen

Neue Hoffnung für Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen

Auch wenn das indolente Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) früher als Lymphom von „niedrigem Malignitätsgrad“ bezeichnet wurde, ist eine Heilung in der Regel nicht möglich. Die Erkrankung verläuft zwar schleichend, jedoch endet sie durchschnittlich rund sechs Jahre nach Diagnosestellung tödlich. Da also die Krankheit immer weiter fortschreitet und sich gar in einen aggressiven Typ umwandeln kann, ist eine wirksame Behandlung dringend notwendig. Zevalin®, eine Therapie des Unternehmens Schering, bietet neue Hoffnung, aus der bisherigen therapeutischen Sackgasse hinauszugelangen.

Bei Zevalin® handelt es sich weltweit um das erste Radioimmun-Therapeutikum im Bereich der Krebsbehandlung, das jetzt die Zulassung für die Schweiz erhalten hat. Dieses Medikament bekämpft gezielt die Krebszellen und zerstört sie mit Hilfe der Strahlendosis, die es mit sich trägt. So werden durch den Kreuzfeuer-Effekt auch Zellen im Innern der Tumormasse zerstört. Keine der bisherigen Therapie-Optionen wie Chemotherapie, herkömmliche Bestrahlung von aussen, Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation sowie biotechnologisch hergestellte „kalte“ Antikörper konnten die indolenten und damit langsam wachsenden NHL heilen. Die

„heissen“ Antikörper der Radioimmuntherapie bringen neue Hoffnung.

Erfolg durch Studien ausgewiesen

Studien mit Zevalin® bestätigen die hohe Ansprechrate mit bemerkenswert lange anhaltenden Remissionen bei Patienten mit indolenten, folliculären oder transformierten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach einer herkömmlichen Therapie, also Chemotherapie oder Behandlung mit „kaltem“ Antikörper, erneut einen Rückfall erlitten oder auf eine konventionelle Therapie nicht mehr angesprochen haben: • So zeigte Zevalin® seine überlegene Wirksamkeit bei Patienten,

die auf die Therapie mit dem „kalten“ Antikörper Rituximab nicht oder nicht ausreichend ansprechen. Dabei wurde unter Zevalin® eine Gesamtansprechrate von 74 % erreicht.¹

• In einer randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie erreichten Zevalin®-Patienten eine deutlich höhere Gesamtansprechrate im Vergleich zu Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden: 80 % unter Zevalin® gegenüber 56 % unter Rituximab (p=0,002).

Unter Zevalin® erreichten 30 % der Patienten eine Komplettremission, unter Rituximab betrug dieser Anteil nur 16 % (p=0,040).² • Schliesslich konnte Zevalin® bei 19 bis 32 % der Patienten mit einem indolenten B-Zell-NHL ein langanhaltendes Verschwinden der Krankheitszeichen (bis zu mehr als 6 Jahren) bewirken.³

Patientenfreundliches Therapie-Schema

Die Zevalin®-Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht und der Anzahl der Blutplättchen vor Therapiebeginn. Einer besonderen Messung der Strahlenbelastung bedarf es nicht, auch brauchen die Patienten nicht isoliert zu werden,

was eine ambulante Therapie ermöglicht. Die ganze Zevalin®-Therapie wird innerhalb nur einer Woche abgeschlossen, während unter Rituximab vier bis acht Wochen und bei einer herkömmlichen Chemotherapie mehrere Monate benötigt werden.

Zevalin® wird allgemein gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind infusionsbedingt sowie eine vorübergehende Verminderung der Blutzellen, vor allem der Blutplättchen. Letztere müssen nach der Therapie eng überwacht und beim Unterschreiten einer kritischen Grenze durch eine Transfusion ersetzt werden, um Blutungen zu verhindern. Die Behandlung mit Zevalin® erfolgt in der strahlenmedizinischen Abteilung einer Klinik, die über die entsprechenden Schutzvorrichtungen für Patient, Personal und Umwelt verfügt. Dabei bedarf es einer engen Zusammenarbeit von Onkologen und Nuklearmedizinern.

Referenzen:

- Witzig et al, Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 15 (August 1), 2002; pp 3262–3269
- Witzig et al, Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 10 (May 15), 2002; pp 2453–2463
- Gordon LI et al, Blood, Vol 103, No 12 (June 15), 2004, pp 4429–4431

U-040716-1-d-CH

Zentrumsspitäler, die aktuell für die Behandlung mit Zevalin® akkreditiert sind (Stand 12.07.2004)

Deutsche Schweiz

- Inselspital Bern, Abteilung für Nuklearmedizin
- Kantonsspital Aarau, Abteilung für Nuklearmedizin
- Kantonsspital St. Gallen, Abteilung für Nuklearmedizin
- Universitätsspital Zürich, Abteilung für Nuklearmedizin
- Kantonsspital Basel, Abteilung für Nuklearmedizin
- Kantonsspital Winterthur, Abteilung für Nuklearmedizin
- Stadtspital Triemli, Zürich, Abteilung für Nuklearmedizin

Französische/Italienische Schweiz

- CHUV, Département de Médecine Nucléaire, Lausanne
- Hôpital Universitaire de Genève, Département de Médecine Nucléaire
- Bellinzona, Istituto oncologico della Svizzera Italiana (IOSI)

Gekürzte Fachinformation Zevalin® (Ibritumomab Tiuxetan): Zusammensetzung: Ibritumomab Tiuxetan. Eine Packung enthält 1 Kit mit 4 Durchstechflaschen. Abgabekategorie A. **Indikation:** Rezidivierendes oder refraktäres indolentes, folliculäres, oder transformiertes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ, inklusive auf Rituximab refraktäre folliculäre Non-Hodgkin-Lymphome. **Dosierung/Anwendung:** Tag 1: 250 mg/m² Rituximab, gefolgt von 185 MBq (5 mCi) 111-Indium-Zevalin. Tag 7, 8 oder 9: 250 mg/m² Rituximab, gefolgt von 14,8 MBq/kg (0,4 mCi/kg) 90-Yttrium-Zevalin bei Thrombozyten >150.000/mm³, bzw. 11,1 MBq/kg (0,3 mCi/kg) 90-Yttrium-Zevalin bei Patienten mit Thrombozyten zwischen 100'000–150'000/mm³. Die maximale Dosis von 90-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 eines Bestandteils, 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 <1'500/mm³, sowie bei Patienten, welche zuvor eine Knochenmarkstrahlentherapie 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.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Schering (Schweiz) AG
Redaktion: Dr. Alexander Schulz, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Hunziker

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