

Antikörpertherapie bei Lymphomen

Prof. Dr. Norbert Schmitz, Abteilung Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Durch den Einsatz monoklonaler Antikörper wurden in der Behandlung bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen große Fortschritte erreicht. Obwohl mehrere Antikörper untersucht und teilweise zugelassen wurden, wird vorwiegend der Anti-CD20-Antikörper Rituximab klinisch eingesetzt. In Kombination mit einer Chemotherapie hat Rituximab die Ergebnisse der Primär- und Salvagetherapie bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen deutlich verbessert. Diese Entwicklung hat jedoch auch zu zahlreichen Fragen geführt.

Vor der Verfügbarkeit von Rituximab war eine konventionelle Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation (HDT/ASCT) ein etabliertes Verfahren, um jüngeren Patienten mit B-Zell-Lymphomen die bestmögliche Überlebenschance zu bieten. In einigen prospektiv randomisierten Studien konnte zumindest teilweise eine Überlegenheit der HDT/ASCT im Vergleich zur alleinigen konventionellen Chemotherapie gezeigt werden. Mit der deutlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch den Einsatz von Rituximab wurde es jedoch notwendig, den Stellenwert der HDT/ASCT in der Therapie bei Lymphompatienten zu überprüfen.

Im vergangenen Jahr wurden erste Ergebnisse randomisierter Studien bei jüngeren Hochrisikopatienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen vorgestellt, die eine konventionelle Immunchemotherapie mit HDT/ASCT unter Einschluss von Rituximab verglichen. Eine deutsche Studie kommt zu dem eindeutigen Ergebnis, dass eine intensive konventionelle Immunchemotherapie (Rituximab plus Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Etoposid/Prednison [R-CHOEP]-14) einer sequenziellen HDT mit repetitiver HDT zumindest gleichwertig ist [1]. Ergebnisse einer französischen Studie bestätigen dies [2]. Anhand der Ergebnisse einer kanadischen/US-amerikanischen Studie kann die Frage nach den Vorteilen einer HDT/ASCT im Zeitalter von Rituximab nicht beantwortet werden, da mit der geringen Zahl von

Patienten, die Rituximab erhalten haben, kein statistisch eindeutiges Ergebnis möglich war [3]. Allein die Ergebnisse einer italienischen Studie belegen, dass HDT/ASCT das ereignisfreie Überleben bei jungen Hochrisikopatienten auch verbessert, wenn diese im Studienarm mit konventioneller Therapie und im Hochdosisstudienarm Rituximab erhalten haben [4]. Entscheidend ist jedoch, dass dies nur auf Patienten zutrifft, die zum Zeitpunkt des Restagings eine partielle oder komplette Remission hatten. Insgesamt waren die Therapieergebnisse keiner der genannten Studien besser als nach einer Behandlung mit R-CHOEP-14, sodass R-CHOEP-14 als neue Standardtherapie bei jungen Hochrisikopatienten (Internationaler Prognostischer Index [IPI] 2, 3) mit aggressiven B-Zell-Lymphomen angesehen werden kann.

Da randomisierte Studien bei Patienten mit folliculären Lymphomen und Mantelzell-Lymphomen fehlen, durch Ergänzung der konventionellen Chemotherapie mit Rituximab jedoch auch bei diesen Entitäten bessere Behandlungsergebnisse erreicht werden konnten, ist unklar, ob eine HDT/ASCT bei diesen Patienten noch empfohlen werden kann. Vieles spricht dafür, außerhalb von Studien eine HDT/ASCT nicht mehr als Bestandteil der Primärtherapie einzuplanen.

Salvagetherapie bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen

Wie Ergebnisse der Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) zeigen, haben jüngere Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL), die nach Rituximab-haltiger Primärtherapie rezidivieren, besonders dann eine unerwartet schlechte Prognose, wenn das Rezidiv frühzeitig auftritt oder die Erkrankung primär refraktär war [5]. Bei diesen Patienten beträgt das ereignisfreie Überleben trotz Rituximab-haltiger Salvagetherapie und anschließender HDT/ASCT nach einer Beobachtungszeit von drei Jahren nur 23%. HDT/ASCT scheint diesen Ergebnissen zufolge nur bei DLBCL-Patienten mit Spät-

rezidiv und niedrigem second-line IPI zu zufriedenstellenden Therapieergebnissen zu führen. Bei allen anderen Patienten sind mit einer autologen Blutstammzelltransplantation keine befriedigenden Ergebnisse zu erwarten, sodass eine allogene Blutstammzelltransplantation zu empfehlen ist. Wie neue Ergebnisse der DSHNHL (Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome) zeigen, kann mit einer allogenen Blutstammzelltransplantation bei 40% bis 60% der Patienten mit DLBCL langfristig eine Remission erreicht werden [6]. Eine randomisierte Studie zum Vergleich der allogenen und autologen Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit DLBCL befindet sich derzeit in Planung (**Abbildung 1**).

Obwohl keine Ergebnisse randomisierter Studien vorliegen, ist anzunehmen, dass auch bei anderen Lymphomentitäten die Ergebnisse der HDT/ASCT nicht mehr so positiv ausfallen wie vor der Einführung von Rituximab. Deshalb ist generell eine Zunahme allogener und ein Rückgang autologer Blutstammzelltransplantationen bei Patienten mit rezidivierten Lymphomen zu erwarten.

Erhaltungstherapie

Mit der Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper konnte auch das alte, aber nicht immer erfolgreiche Konzept der Erhaltungstherapie verbessert werden. Ergebnisse randomisierter Studien belegen sowohl bei Patienten mit follikulären Lymphomen als auch bei Patienten mit Mantelzell-Lymphomen den Nutzen einer zweijährigen Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion [7]. Bei Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen scheint eine Erhaltungstherapie hingegen nicht erfolgreich zu sein.

Ein weiterer interessanter Therapieansatz ist die präemptive Gabe von Rituximab, mit der Patienten mit Mantelzell-Lymphomen und minimaler Resterkrankung (MRD) wieder MRD-negativ werden können. Inwieweit dieses Konzept auch bei Patienten mit anderen B-Zell-Lymphom-Subtypen erfolgreich sein kann, bleibt abzuwarten.

Lymphomtherapie ohne klassische Zytostatika

Eine Monotherapie mit Rituximab oder anderen Antikörpern scheint derzeit nur bei älteren und gebrechlichen Lymphompatienten eine geeignete Behandlung zu sein. Bei allen anderen Patienten ist eine Rituximab-Monotherapie nicht ausreichend wirksam.

Inwieweit der alleinige Einsatz von Rituximab bei Patienten mit bisher nicht behandlungspflichtigen follikulären Lymphomen und anderen langsam wachsenden B-Zell-Lymphomen sinnvoll ist, wird derzeit intensiv diskutiert.

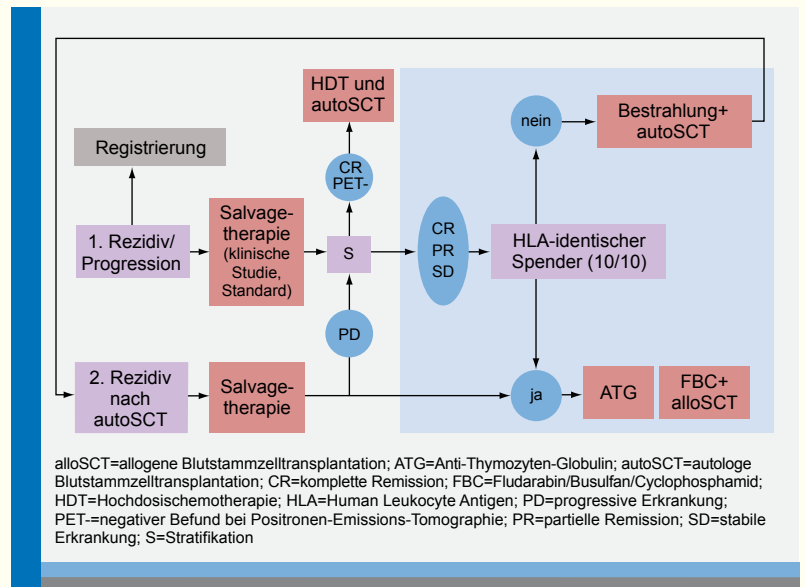


Abbildung 1 ▶ Design der geplanten Studie ASTRAL

Fazit

Insgesamt hat die Gabe monoklonaler Antikörper und speziell von Rituximab zumeist in Kombination mit einer klassischen Chemotherapie die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen in allen Krankheitsstadien und klinischen Situationen entscheidend verbessert. Neue und möglicherweise wirksamere Antikörper gegen das CD20-Antigen oder andere Zielstrukturen auf malignen B-Zellen werden die Therapiemöglichkeiten in Zukunft weiter verbessern. Die intensive Erforschung der Mechanismen der Lymphomentstehung lässt erwarten, dass zusätzlich zu den bereits vorhandenen monoklonalen Antikörpern bald weitere Substanzen verfügbar sein werden, die allein oder in Kombination mit Rituximab und ähnlichen Antikörpern eine individuellere und somit erfolgreichere Behandlung ohne Notwendigkeit einer klassischen Chemotherapie ermöglichen. Damit rückt das Ziel der Heilung aller Lymphompatienten mithilfe einer verträglichen Behandlung immer näher. ■

Literatur

- [1] Schmitz N et al. (2011) J Clin Oncol 29 (Suppl): #8002
- [2] Le Gouill S et al. (2011) J Clin Oncol 29 (Suppl): #8003
- [3] Stiff PJ et al. (2011) J Clin Oncol 29 (Suppl): #8001
- [4] Vitolo U et al. (2011) Ann Oncol 22 (Suppl 4): #072
- [5] Gisselbrecht C et al. (2010) J Clin Oncol 28: 4184–4190
- [6] Glass B et al. (2011) Ann Oncol 22 (Suppl 4): #040
- [7] Salles G et al. (2011) Lancet 377: 42–51