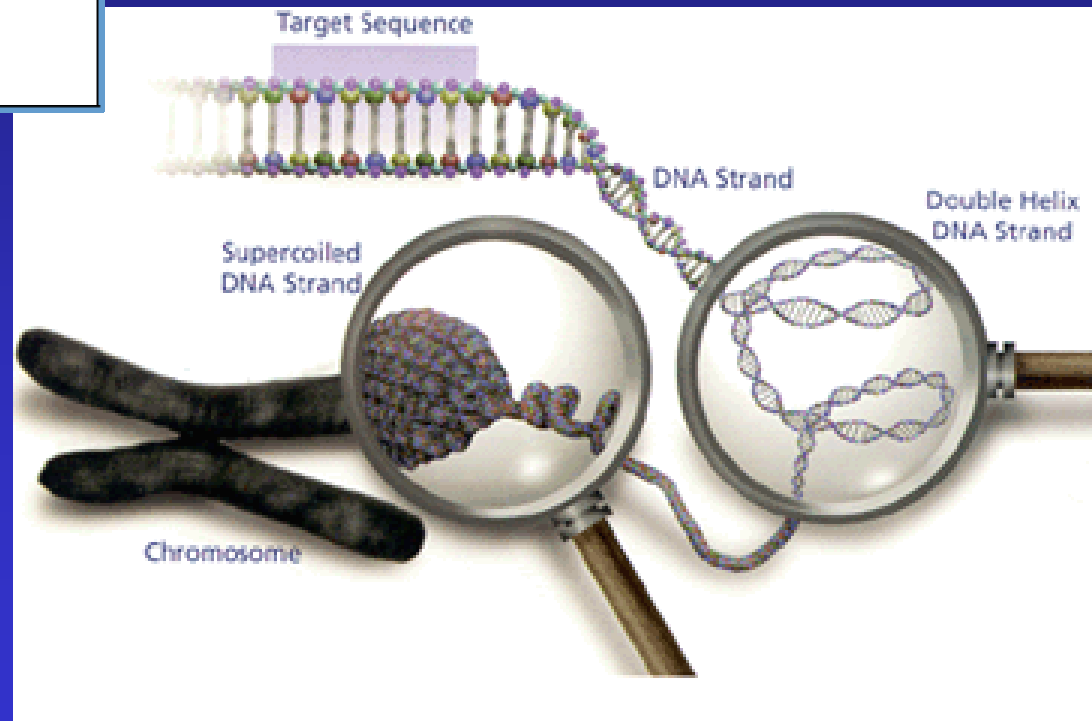
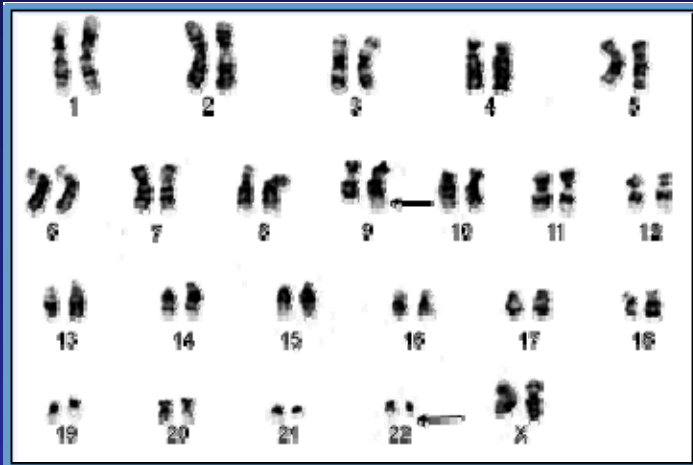


# Lymphomtherapie mit Antikörpern (Rituximab)



Markus Müller, AVK Berlin, 02. 09.2006

# Chemotherapie und Antikörper



# Therapieoptionen bei HIV-NHL

Figure 1A

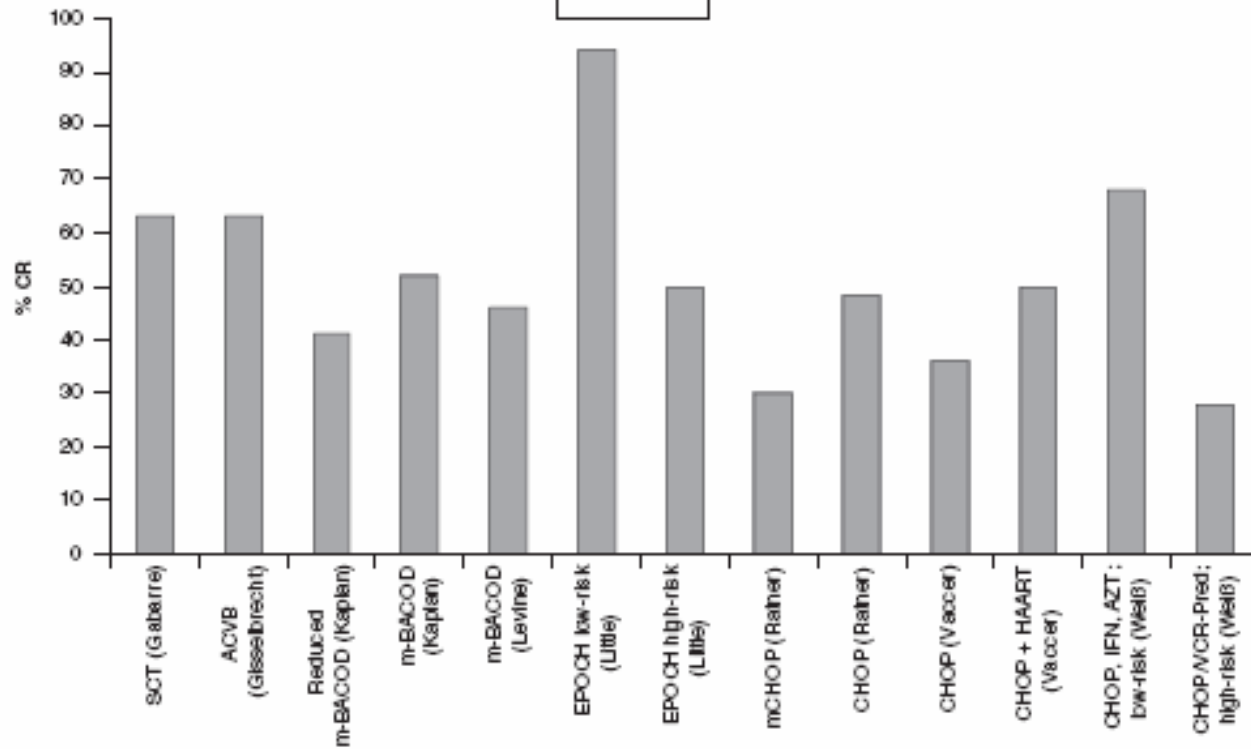
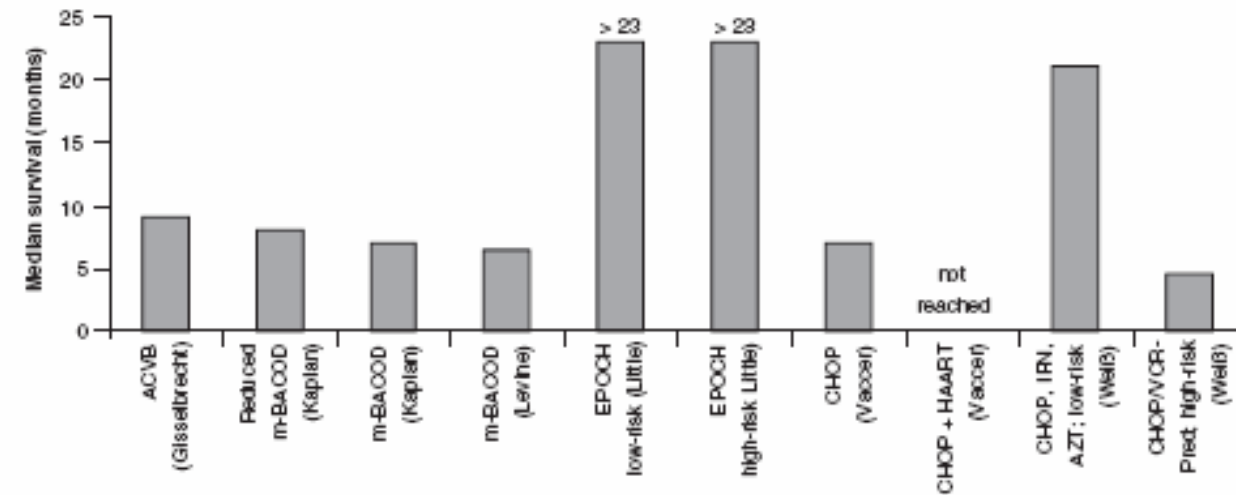


Figure 1B



**CHOP bleibt die Standard-Chemotherapie (seit 1975)**

# HIV-Lymphome und Chemo

## Chemotherapie Intensität beeinflusst nicht das Überleben

485 Pat (Frankreich/Italien) mit ACVBP und CHOP

Risikofaktoren: :

- Frühere AIDS Manifestationen
- CD4
- Internationaler Prognose Index  
(Alter, LDH, WHO Status, NHL-Stadium, LK Befall)
- HAART

5 Jahres Überleben bei „medium risk“: standard-dose CHOP (28%) und low-dose CHOP (24%)

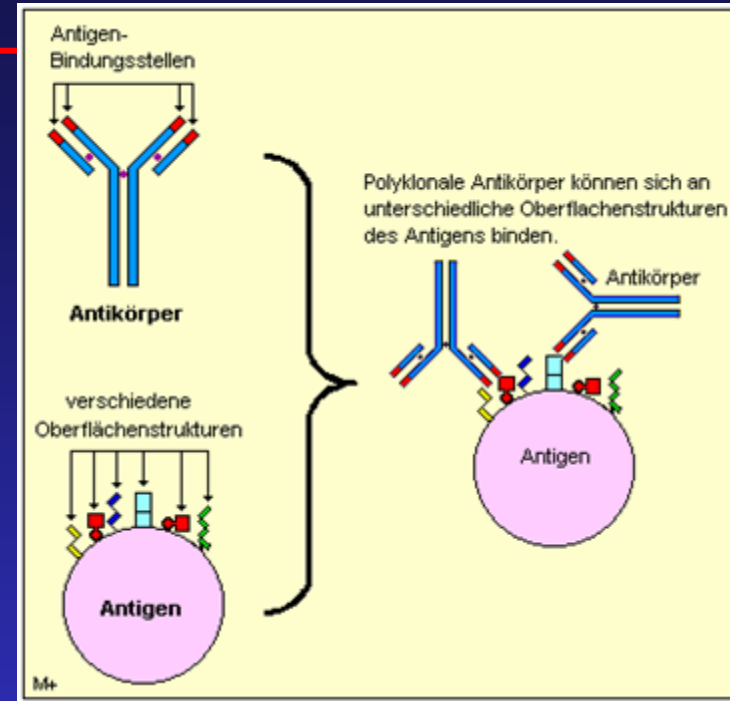
# Chemotherapie und Antikörper

## Antikörper:

Eiweiße (Proteine),  
„Immunglobulin G, M, A“

Antikörper sind Teil unseres Immunsystems:

- werden von Plasma-Zellen (B-Lymphozyten) produziert
- Abwehr von bakteriellen Infektionen
- Wirkweise:
  - binden an Antigen („Schlüssel-Schloss“)
  - fördern Phagozytose / Lyse von Bakterien / Tumorzellen



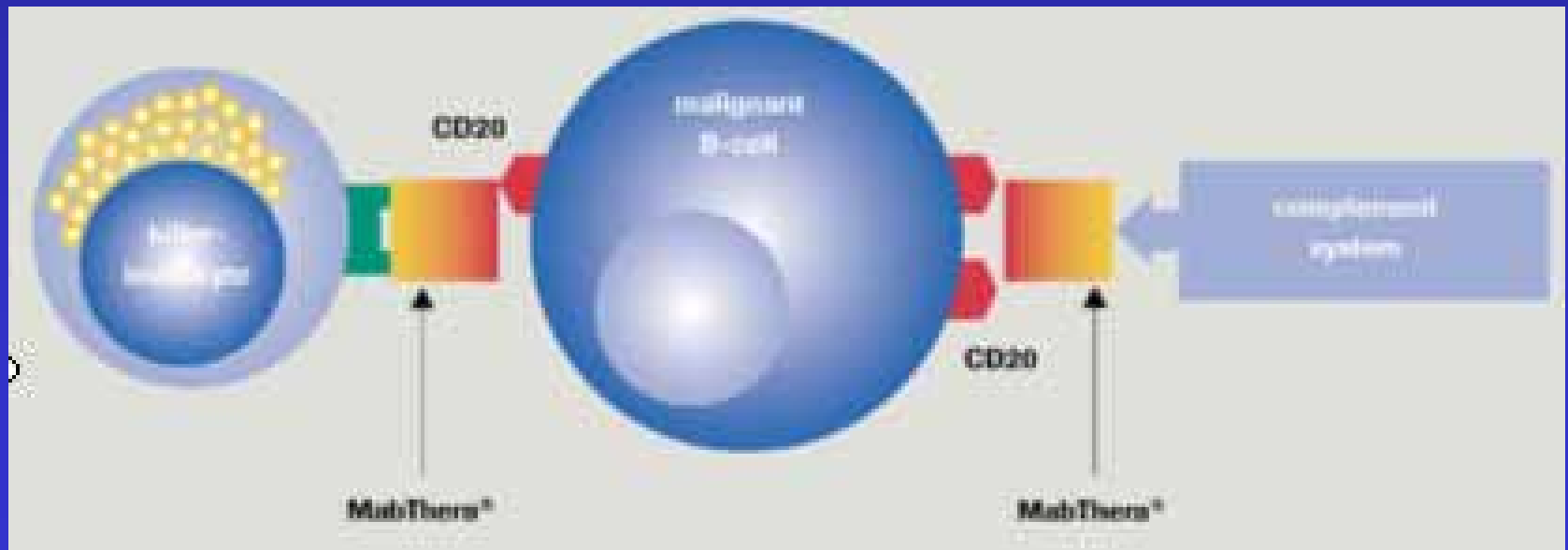
# Rituximab, Mabthera®

Künstlicher Antikörper, Immunglobulin G

bindet an CD20 Rezeptor von Lymphomzellen (und gesunden B-Zellen,  
nicht an Stammzellen im Knochenmark)

## Wirkung:

- fördert den programmierten Zelltod („Apoptose“)
- Tumorlyse durch T-Zellen
- Komplement-abhängige Zelltoxizität
- macht resistente Tumorzellen wieder empfindlich für Chemo



# Rituximab, Mabthera®

Dosis: 375mg/m<sup>2</sup> zu jeder Chemotherapie (Rituximab-CHOP), Infusion über 2h intravenös

Nebenwirkungen:

- Allergische Reaktionen (Fieber, Blutdruckabfall)
- Asthmatische Beschwerden, 1,4%
- Abfall der B-Zellen für 6-12 Monate
- schweren Neutropenie 4,2%
- vermehrt Infektionen

Zulassung 2004 für NHL Rezidiv,

Firma: Roche

Kosten: ca. 2000,-€/ Infusion



# Rituximab Wirkung

2002: 399 Pat. mit Lymphom, >60 Jahre, HIV-

Studie: Rituximab-CHOP versus CHOP

## Ergebnis:

komplette Remission: 76% vs 63% ( $p=0,005$ ),

keine erhöhte Toxizität bei RTX

→ erste onkologische Studie, die **Überlebensvorteil** durch Zugabe von AK zu CHOP nachweist

Coiffier B, GELA Gruppe, NEJM 2002, 346, 235-42

# Standard bei HIV-

---

Bei Pat. mit niedrigem Risiko (Prognose-Index: 0/1) sollte Rituximab-CHOP gegeben werden.

Kh-freies 2J ÜL bei IPI 0, keine bulky disease: >90%!

Pfreundschuh Oncology 2005, 16-25

Bei Hochrisiko-Pat. mit Großzeller (IPI>1): Studie mit Rituximab-Mega-CHOEP und sequenzieller Stammzell-Transplantation

Internist 12.2004

# Lymphome im AVK

▪	1987	1
▪	1989	2
▪	1990	6
▪	1991	3
▪	1992	11
▪	1993	11
▪	1994	14
▪	1995	21
▪	1996	12
▪	1997	21
▪	1998	15
▪	1999	15
▪	2000	9
▪	2001	13
▪	2002	19
▪	2003	13
▪	2004	10
▪	2005	10

## Ann-Arbor-Stadien

▪	I	20
▪	II	32
▪	III	33
▪	IV	74
▪	Fehlende Angaben	47

## Rituximab

▪	Ja	40
▪	Nein	166

ÜZ-Median (in Monaten)	19
▪ Spannweite	1-191

# AVK-Patienten mit Rituximab

First- / Second- line Chemotherapy	State of Remission	Therapy Concomitant with Rituximab	State of Remission	Survival (days) (+=alive)
CHOP x 4	PD	Steroids	PD	6
CHOP x 4 IMVP16 x 1	PD	none	PD	18
CHOP x 3	PD	Steroids, MTX, Eto	MR	28
CHOP 75 x 3 IMVP16 x 2	PD	none	PR	48
CHOP x 6	PD	Mitoxantrone, Eto, Steroids	PD	78
CHOP x 3 IMVP16 x 1	PD	DEXABEAM, Radiotherapy, Epirubicin	PD	112
CHOP x 4	PD	CHOP	CR	185
CHOP x 6	PR	Steroids	CR->ER	301
CHOP x 5	ER	CHOP, IMVP16	PD->CR	329+
CHOP x 2, Dox+Bleo+Eto	PD	IMVP16, DaunoXome	CR	370 +
CHOP x 4	ER	IMVP16, CHOP	PD	381
CHOP x 4 IMVP16 x 2	PR	Radiotherapy, IFN- $\alpha$	CR	713+

## Progression unter CHOP:

CD20-AK (375mg/m<sup>2</sup> /Wo/4x) und Second-line Chemo

7 Großzell-, 4 Burkitt- und 1 Low-grade-Lymphom,

Median CD4: 70 / $\mu$ l

→ 5 CR (42% bei 12 Pat.)

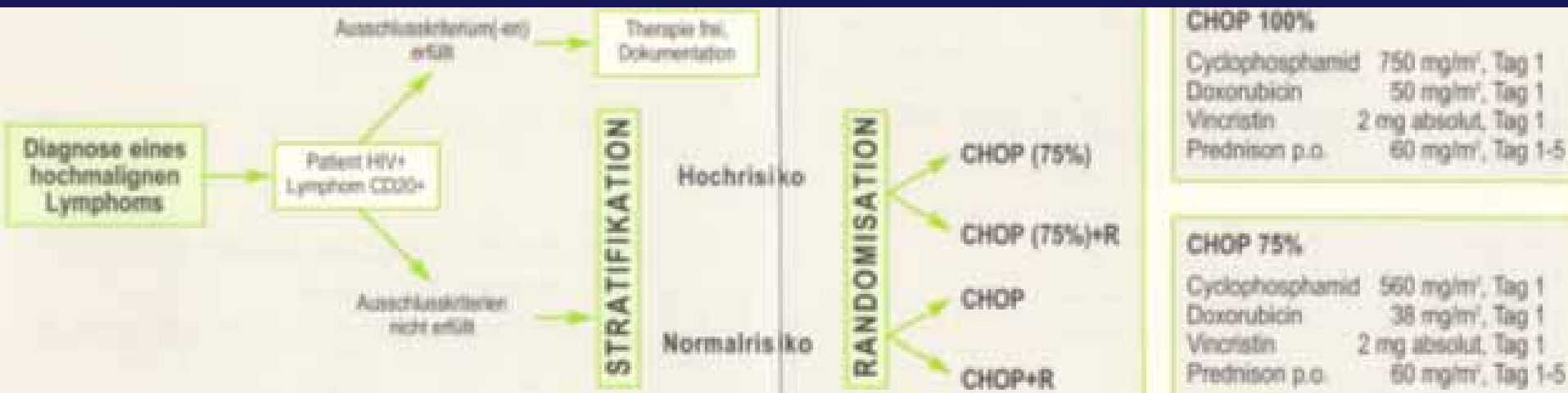
NW Follow up:

5 bakt. Infektionen und 8 oport. Infektionen

ER: early relapse

MR: Minimal Response

# Dt. Studie 4/2002



- 130 Pat., Follow up über 2 Jahre
- Randomisierung 1:1 (Rituximab-CHOP vs )
- HAART mit Beginn der Chemotherapie
- Abbruch wegen „Kaplan Studie“, ASCO 2004  
(hohe Infektions-Todesrate bei RTX)

# USA: „Kaplan Studie“

12.1998-05.2002, 22 Zentren, prospektiv, randomisiert 2:1

Rituximab-CHOP (95Pat) versus CHOP (47Pat)

Einschluss:

HIV-Infektion, CD20+ Lymphomen, keine Opportunistische Infektionen

Endpunkt: komplette Remission (CR)

Statistik: ITT, Power 81% um Verbesserung der CR von 50% auf 75% festzustellen

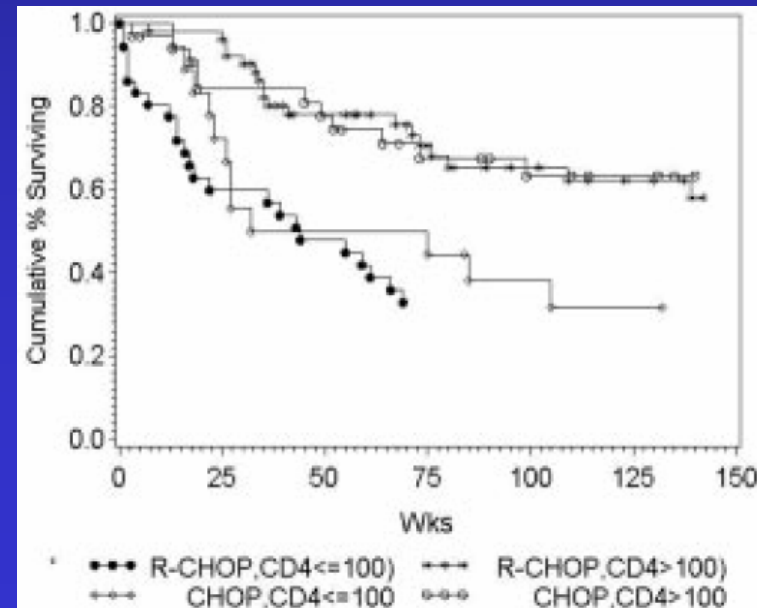
# Ergebnisse

- Stadium III / IV: 79% der Pat.
- Diffuses großzelliges B-NHL: 80%, Burkitt: 9%
- 34% hatten anamnestisch OI's, die meisten hatten HAART

→ Ansprechrate (CR): RTX-CHOP: 57,6% vs CHOP: 47,0%  
(p=0,147)

→ kein besseres Gesamtüberleben

→ Rituximab-unabhängig:  
besseres Überleben bei CD4>100



# Nebenwirkungen

Tod durch Therapie-assoziierte Infektionen:

RTX-CHOP 13 (14%) versus CHOP 1 (2%)

Todesrate durch Infektionen in RTX-CHOP Gruppe:

- bei CD4 <50: 8/22 (**36%!**)
- bei CD4 >50: 5/77 (6%), p=0,01

Opportunistische Infektionen nur in RTX-CHOP Gruppe:

1 Candidämie, 1 Soorösophagitis, 3 PCP, 2 CMV, 1 MAI

# Fazit

Bessere Tumorkontrolle durch Rituximab:

komplette Remission: 58% vs 47% (23% Verbesserung, aber erst 50% wäre signifikant, da wenig Pat.)

ähnliche Verbesserungsrate wie in großer GELA Studie (HIV-, >60J), CR: 76% vs. 63% (21% Verbesserung)

Coiffier NEJM 2002

Jedoch kein Überlebensvorteil wegen hoher Infektions-Todesrate bei RTX, unklar wieso

→ kein Routine Einsatz, vor allem bei CD4 <50,

→ ggf. Antibiotika-Prophylaxen, sequenzielle Chemotherapie?

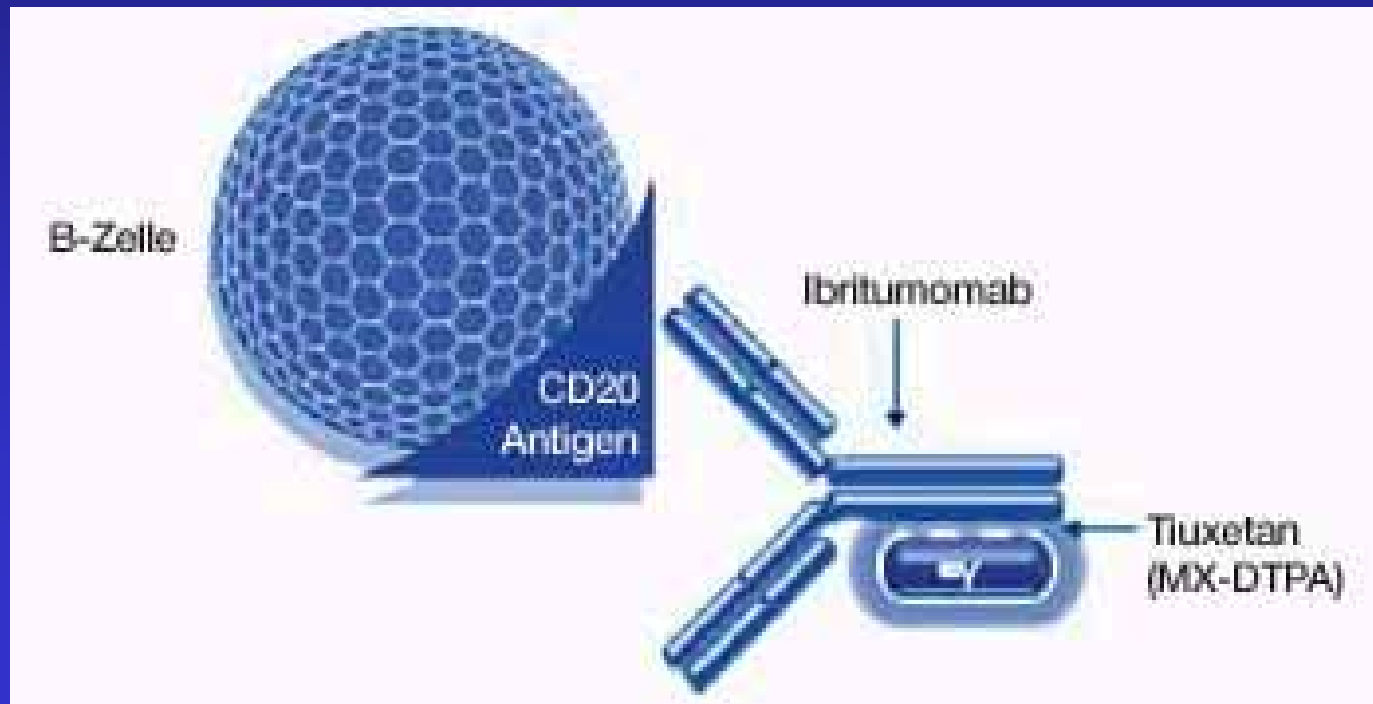
LD Kaplan, Blood, 2005

# Salvage-Therapie

## Neue Therapieansätze

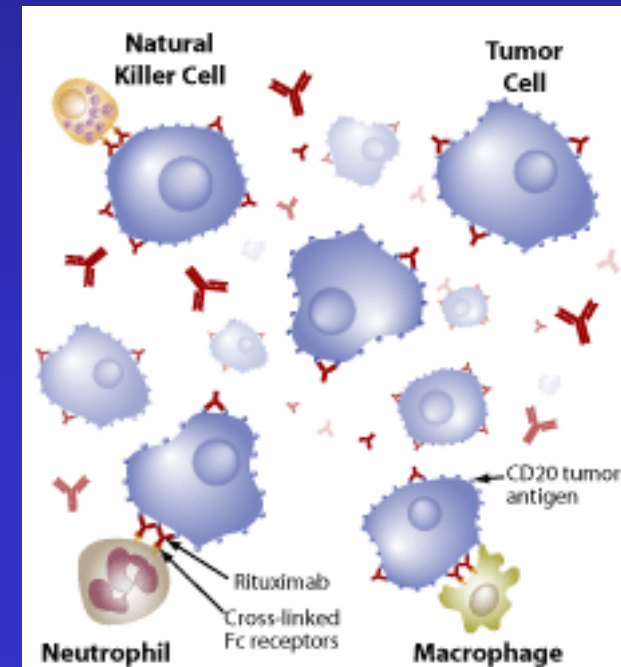
Zevalin®,  $^{90}\text{Y}$ trium Beta-Strahler (in Albumin-Puffer) an CD20-AK (Ibritumomab)

(12.645,-€ ohne radioaktive Markierung vs. 300,-€ CHOP)



# Fazit Antikörper

- Andere Wirkweise als Chemotherapie („Immuntherapie“)
- Ergänzung zur Chemotherapie
- Möglicherweise erhöhte Infektionsgefahr („Kaplan-Studie“)
- Langzeit-Ergebnisse fehlen  
(Einfluss auf Helferzellen?)



# Neue Tumorthérapien, „Biologicals“

## Mabthera® bei Lymphom

CD20-Antikörper

## Zevalin®

CD20-AK mit Beta-Strahler

## Tarceva® bei Lungenkarzinom

(40.000 Neuerkrankungen, Enzymhemmung unterbricht die Signalübertragung zum wuchernden Zellwachstum, Kosten: 2500,-€ 30 Tbl.)

## Avastin® bei Darmkrebs

(60.000 Neuerkrankungen, verhindert Neubildung von Tumor-Blutgefäßen)

