

PRIMA-Studie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab als Erhaltungstherapie Neues beim follikulären Lymphom

Erhaltungsstrategien mit Rituximab haben in der Vergangenheit klar positive Resultate beim vorbehandelten follikulären Lymphom gezeigt. Die nun bei ASCO und EHA vorgestellten Daten aus der PRIMA-Studie suggerieren nun, dass ein ähnlich klarer Vorteil auch für die Patienten ohne Vorbehandlung gelten dürfte. Damit bekommt eine wohl bereits breit geübte Praxis endlich eine Datenbasis.

Das follikuläre Lymphom stellt mit einem Anteil von ca. 20 % aller Non-Hodgkin-Lymphomen und als das häufigste indolente Lymphom insgesamt eine sehr häufige Lymphomentität dar. Die Inzidenz beträgt 4/100.000/Jahr, was bedeutet, dass allein in Österreich die Zahl der Neuerkrankungen bei ca. 320 pro Jahr liegen dürfte. Bislang ist ein kurativer Ansatz nur für einen kleinen Teil der Patienten in lokalisierten Stadien I/II möglich, hier durch die Radiotherapie. Obwohl das follikuläre Lymphom für den allergrößten Teil der Patienten im Stadium III und IV unheilbar bleibt, profitieren die Patienten von verlängerten Remissionsintervallen. Seit Etablierung einer kombinierten Chemoimmuntherapie als Therapie der Wahl werden auch höhere Ansprechraten erzielt, die sich in verlängerten therapiefreien Intervallen und auch in einem verbesserten Gesamtüberleben niedergeschlagen. Im historischen Vergleich sind diese mit Beginn der Rituximab-Ära erzielten Fortschritte sehr beeindruckend. Vorteile in Hinsicht auf das Gesamtüberleben nach einer Rituximab-hältigen Induktionschemotherapie bzw. durch Hinzunahme einer Ri-

rituximab-Erhaltungstherapie haben sich im rezidierten Setting bereits in einigen Studien zeigen lassen. Seit dem ASCO 2010 liegen nun erstmals Daten vor, die auch einen Vorteil der Rituximab-Erhaltungstherapie beim noch unbehandelten follikulären Lymphom nach Ansprechen auf eine First-Line-Chemoimmuntherapie zeigen.

PRIMA-Studie

Auf dem ASCO 2010 präsentierte Gilles Salles die ersten Daten der internationalen und multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie PRIMA (Primary Rituximab and Maintenance) für die französische Studiengruppe GELA.¹

Einschlusskriterien: Patientinnen mit therapiebedürftigen follikulären Lymphomen der Stadien III und IV in erster Therapielinie wurden nach erfolgter Chemoimmuntherapie (8 x Rituximab + ein Chemotherapie-schemata nach Wahl des Behandlers, also alternativ 8 x CVP/6 x CHOP/6 x FCM) und bei dokumentiertem Ansprechen auf die Therapie (gefordert war zumindest eine partielle Re-

mission) in zwei Arme randomisiert: den Beobachtungsarm und in den Arm mit Rituximab als Erhaltungstherapie. Das angewandte Schema der Rituximab-Erhaltung war 375 mg/m² alle 8 Wochen für 2 Jahre.

Therapiebedürftigkeit wurde durch das Vorliegen mindestens eines der folgenden Punkte definiert: „Bulky disease“ (Lymphknoten oder extranodaler Herd von > 7 cm), B-Symptomatik, erhöhte LDH-Werte, erhöhtes β_2 -Mikroglobulin (> 3 mg/l), Befall von ≥ 3 Lymphknoten (jeweils > 3 cm) oder Vorliegen einer klinischen Symptomatik durch z. B. Splenomegalie, lokale Kompression, Pleuraergüsse oder Perikardergüsse. Eingeschlossen werden konnten follikuläre Lymphome der Grade I–IIIa. Grad IIIb und transformierte follikuläre Lymphome waren ausgeschlossen.

Studienendpunkte: Insgesamt konnten 1.018 Patienten in der Zeit von Dezember 2004 bis April 2007 randomisiert werden. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Weitere untersuchte Endpunkte waren das ereignisfreie Überleben (EFS), Gesamtüberleben, Zeit bis zur nächsten Behandlung bzw. Chemotherapie, Ansprechraten nach Ende der Erhaltungstherapie, die Sicherheit und Toxizität sowie die Lebensqualität unter der durchgeführten Therapie (nicht alle Endpunkte wurden aber am ASCO präsentiert). In den beiden Armen konnte eine relativ ausgeglichene Verteilung der demographischen Merkmale, Induktionstherapien sowie der Lymphomcharakteristika erreicht werden.

Studienergebnisse: Die erste geplante und nun auch veröffentlichte Interimsanalyse nach 24 Monaten zeigt, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie das Risiko einer Tumorprogression um 50 % statistisch signifikant reduzieren kann (> **Abb. 1**). So liegt die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens nach 2 Jahren unter einer Erhal-

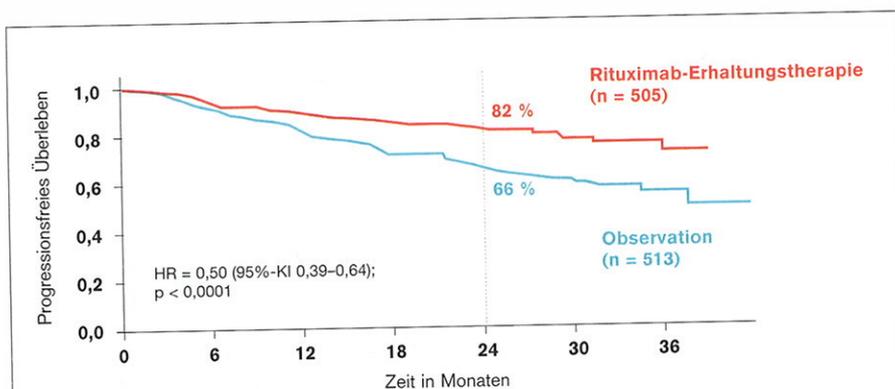


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben in der PRIMA-Studie mit Rituximab als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf ein First-Line-Induktionstherapie (Immunochemotherapie)



DR. SUSANNE STEINKIRCHNER PRIV.-DOZ. DR. ALEXANDER EGLE

Universitätsklinik für Innere Medizin III für Hämatologie, internistische Onkologie, Infektiologie, Hämostaseologie und Rheumatologie, Universitätskliniken Salzburg

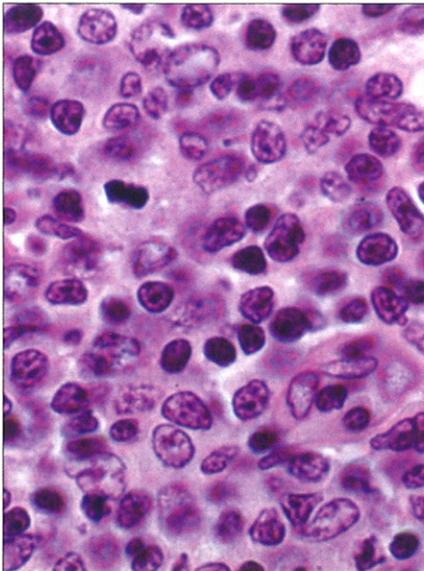


Abb. 2: Follikuläres Lymphom Grad 2 mit 6–15 Zentroblasten (pro 40 x HPF)

tungstherapie bei 82 % gegenüber 66 % im Beobachtungsarm. Dabei trat der Vorteil unabhängig vom FLIPI-Score (Follicular Lymphoma International Prognostic Index zur Vorhersage einer Transformation in höhergradige Lymphome mit schlechter Prognose) und unabhängig vom Alter oder von der Qualität des Ansprechens (Komplettremission vs. partielle Remission) auf die Induktionstherapie auf. Auch bei allen weiteren untersuchten Endpunkten wie Zeit bis zur nächsten Behandlung (z. B. Chemotherapie) konnte ein signifikant besseres Ergebnis mit Rituximab als Erhaltungstherapie nachgewiesen werden. Zum Teil lässt sich mit dieser Strategie auch der Remissionsstatus noch weiter verbessern. Unter den Patienten, die nicht mit Komplettremissionen (CR) in die Erhaltung starteten, verbesserten sich 45 % zu einer CR. Erstaunlicherweise war das aber auch bei 30 % der Patienten im Beobachtungsarm der Fall – sicherlich eine interessante Beobachtung.

Um eine Aussage über den Einfluss auf das Gesamtüberleben treffen zu können, ist der Beobachtungszeitraum noch zu knapp, hier muss der weitere Verlauf und das Follow-up der Studie abgewartet werden. Allerdings ist auf Grund des zu erwartenden Cross-over-Bias in den Salvage-Therapien eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben nicht unbedingt und unmittelbar zu erwarten. Es könnte eine durchaus lange Zeit in Anspruch nehmen, bis sich ein Unterschied wirklich darstellen lässt.

Nebenwirkungen/Verträglichkeit: Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse waren in beiden Armen Infekte (22 % in der Observation, 37 % unter Rituximab-Erhaltung). Andere unerwünschte Ereignisse der Grade 3–4 nach den Common Toxicity Criteria der WHO traten mit 16 % im Beobachtungsarm sowie zu 22 % unter Rituximab-Erhaltung auf – davon Neutropenien 1 % gegenüber 4 %, was sich mit gleicher Inzidenz auch in Infektionen Grad 3–4 niederschlug. Insgesamt entsprachen die auftretenden Ereignisse dem bislang bereits bekannten Risikoprofil von Rituximab – Infektneigung aufgrund auftretender Hypogammaglobulinämien sowie verzögert auftretende Zytopenien/Neutropenien –, ohne dass sich neue, bis dato unbekannte Nebenwirkungen feststellen ließen. Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie unter dem Anti-CD20-Antikörper sind in dieser Studie nicht berichtet worden (was aufgrund der Inzidenz dieser seltenen, wenn auch schweren Nebenwirkung nicht zu erwarten war). Insgesamt ist die Zahl der (überwiegend lymphomassoziierten) Todesfälle im Erhaltungsarm aktuell bereits etwas niedriger als im Beobachtungsarm – was als Hinweis darauf gewertet werden kann, dass eventuelle Toxizitäten die therapeutische Effektivität nicht beeinträchtigen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine 2-jährige Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer Rituximab-haltigen Induktionstherapie (Immunchemotherapie) bei zuvor noch unbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert und dabei nur wenig zusätzliche Toxizitäten verursacht. Der am ASCO präsentierte Vergleich der Hazard-Ratios aus der PRIMA-Studie (im First-Line-Setting) und der EORTC-Erhaltungstherapie-studie (im rezidierten Setting) zeigte eine größere Risikoreduktion in der PRIMA-Studie. Es scheint durchaus plausibel, dass die zu einem früheren Zeitpunkt – bei noch nicht rezidierten Patienten – eingesetzte Erhaltungstherapie auch eine höhere Effektivität

nach sich zieht. Ausblickend werden am heurigen ASH-Meeting Ende dieses Jahres aller Voraussicht nach auch die Responsedaten aus der Induktionstherapie präsentiert werden. Allerdings ist dieser Vergleich nicht randomisiert und wohl maximal für einen Vergleich von CHOP mit CVP (n = 885 vs. 272) geeignet, da nur 45 Patienten FCM als Induktionsschema erhielten. Abgesehen davon dürfte dieser Auswertung seit den Ergebnissen der STIL-Studie – mit signifikanten Vorteilen für R-Bendamustin gegenüber R-CHOP als First-Line-Therapie indolenter Lymphome – nur mehr ein begrenzter Stellenwert zukommen.

FAZIT: Die PRIMA-Studie liefert die Evidenz für einen neuen Therapiestandard für therapiebedürftige Patienten mit bislang noch unbehandeltem follikulärem Lymphom. Das Ergebnis bezüglich des Gesamtüberlebens muss jedoch noch abgewartet werden. ■

¹ Salles G.A. et al., J Clin Oncol 2010; 28:7s (Suppl.; Abstr. 8004)

FACT-BOX

Die ersten am ASCO 2010 veröffentlichten Ergebnisse der noch laufenden PRIMA-Studie liefern die Evidenz für einen neuen Therapiestandard für therapiebedürftige Patienten mit bislang noch unbehandeltem follikulärem Lymphom: Eine 2-jährige Rituximab-Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine First-Line-Induktionstherapie (Immunchemotherapie) führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei nur wenig zusätzlicher Toxizität. Für Aussagen darüber, ob mit dieser Strategie auch das Gesamtüberleben der Patienten verbessert wird, ist die Nachbeobachtung noch zu kurz und wird abgewartet werden müssen (potenzielle Bias durch ein Cross-over aus den Salvage-Therapien können diese Auswertung jedoch erschweren).

Die Fachzeitschrift der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin

universum Innere Medizin

06 | 10

SERIE **DIABETES** und GEFÄSSE

ANGIOLOGIE

Diabetes: unterschätzte Gefahr für Gefäße

ENDOKRINOLOGIE

Optimale Lipidtherapie 2010

SCHMERZ

Kopfschmerz durch Schmerzmittel

ASCO 2010,
Weltkongress für Onkologie

Konzepte individualisierter Tumorthherapie



Österreichische
Gesellschaft
für Innere Medizin
www.oegim.at



MedMedia
Verlags Ges.m.b.H.

SCHAUPLÄTZE DER MEDIZIN

56. Jahrestagung der SCC/ISTH, Angiologie in Kairo
20. ESH Meeting, Europäische Hypertonie-Tagung in Oslo
70. ADA Jahrestagung, Amerikanische Diabetes-Gesellschaft in Orlando
EULAR 2010, Europäische Rheuma-Liga in Rom

Nebilan®

kommt bald



ab September in
der Grünen Box

Fachkurzinformation siehe Seite 102