

Rituximab: Zulassungserweiterung für chronische lymphatische Leukämien

Rituximab (MabThera[®]) ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler Antikörper, der gegen das auf B-Lymphozyten exprimierte, membranständige CD20-Antigen gerichtet ist. Als Wirkmechanismen von Rituximab werden die komplementvermittelte Zytolyse, die durch Antikörper vermittelte Zytotoxizität und die Induktion einer Apoptose postuliert (1, 2).

Rituximab (MabThera[®]) ist bisher zur Behandlung des folliculären und des diffusen großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) sowie zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver Rheumatoider Arthritis in Kombination mit Methotrexat zugelassen, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika angesprochen haben. Nun wurde die Zulassung auf die Erstlinienbehandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie der B-Zellen (B-CLL) in Kombination mit einer Chemotherapie erweitert (1). Wir haben wiederholt kritisch über den Einsatz von Rituximab bei B-CLL berichtet (3, 4).

Grundlage für die Zulassungserweiterung für Rituximab (MabThera[®]) war eine vom Hersteller finanzierte, offen durchgeführte, randomisierte Phase-III-Studie, die auf dem Kongress der „American Society of Hematology (ASH)“ 2008 vorgestellt wurde (5). Die Studie (CLL8) wurde im Rahmen der deutschen CLL-Studiengruppe durchgeführt. Insgesamt 817 nicht vorbehandelte Patienten mit einer B-CLL erhielten entweder eine Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) alle vier Wochen über sechs Zyklen oder Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR). Rituximab wurde im Zyklus 1 in einer Dosierung von 375 mg/m² gegeben, in den Zyklen 2-6 in einer ungewöhnlich hohen Dosierung von 500 mg/m². Eine verbesserte Wirksamkeit von Rituximab durch Dosisescalation ist bisher nicht im randomisierten Vergleich gezeigt worden. Als primärer Endpunkt diente das progressionsfreie Überleben. In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse wurden die Daten von insgesamt 817 Patienten (FC: n = 409, FCR: n = 408) ausgewertet. Das progressionsfreie Überleben betrug im Median 32,3 Monate bei den mit FC und 42,8 Monate bei den mit FCR behandelten Patienten. Der Unterschied war nur bei Patienten mit den Stadien Binet A und B, nicht aber bei Patienten mit dem prognostisch ungünstigeren Stadium Binet C statistisch signifikant. Auch der Anteil der kompletten Remissionen sank mit der Höhe des Stadiums. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 25,5 Monaten war das Gesamtüberleben unter FCR nicht signifikant verlängert. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) traten unter FCR im Vergleich zu FC vermehrt Leukopenien und Infektionen auf. Weitere schwere UAW von Rituximab, die in der Fachinformation beschrieben werden, sind das Zytokin-Freisetzungssyndrom, das u.a. durch starke Dyspnoe, Fieber, Schüttelfrost und Angioödem gekennzeichnet ist, und das Tumorlysesyndrom, für das z.B. Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und akutes Nierenversagen typisch sind (1). Außerdem

können durch eine verzögert auftretende Neutropenie schwerwiegende Infektionen auftreten. Darüber hinaus wurde eine Reaktivierung einer Hepatitis B oder C bzw. eine durch Parvoviren ausgelöste „pure red cell aplasia“ (6) beobachtet. Zur progressiven multifokalen Leukenzephalopathie unter Rituximab vgl. (7).

Eine offene, unkontrollierte Phase-II-Studie, in der 300 Patienten mit bisher unbehandelter B-CLL als initiale Therapie FCR erhielten, ergab nach einer medianen Beobachtungszeit von sechs Jahren ein Gesamtüberleben von 77% und ein Rezidiv-freies Überleben von 51% (8). Nach Ende der Therapie wurde bei 19% der Patienten eine persistierende Zytopenie festgestellt, die mehr als drei Monate lang anhielt. Das Risiko für schwere oder opportunistische Infektionen war im ersten und zweiten Jahr der Remission erhöht (10% bzw. 4%).

In einer weiteren Studie wurden 36 bisher unbehandelte Patienten, bei denen eine B-CLL diagnostiziert worden war, mit FCR therapiert (9). Bei 22 Patienten (61%) kam es zu einer kompletten Remission. Die Erkrankung war bei 20 Patienten an Hand der Immunphänotypisierung (56%) und bei 12 Patienten (33%) auch durch eine PCR nicht mehr nachweisbar. Diese Patienten hatten eine besonders gute Prognose. Insgesamt lag das Gesamtüberleben nach fünf Jahren bei 71%. Auch in dieser Studie waren hämatotoxische UAW unter FCR häufig. Bei 32 Patienten wurde eine Neutropenie (89%) und bei 28 eine Thrombozytopenie (78%) festgestellt.

Die Kosten für sechs Behandlungszyklen mit Rituximab betragen 18.933 € ohne die Kosten für die Chemotherapie mit FC (10).

Fazit: Die zusätzliche Therapie mit Rituximab zu Fludarabin und Cyclophosphamid verlängert das progressionsfreie Überleben von Patienten mit unbehandelter B-CLL und erhöht die Rate kompletter und partieller Remissionen (44,5% bzw. 39,6%). Patienten mit prognostisch günstigeren Stadien scheinen besonders zu profitieren. Ein Überlebensvorteil unter Rituximab wurde bisher nicht gezeigt. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit in der CLL8-Studie sind Aussagen zur mittel- und langfristigen Sicherheit des monoklonalen Antikörpers bei Behandlung einer B-CLL nicht möglich. Aus unserer Sicht kann Rituximab in der Erstlinientherapie der B-CLL derzeit sicher nicht als Standard empfohlen werden, wie dies von den Autoren der CLL8-Studie und in Pressekampagnen von Roche propagiert wird.

Literatur

1. Roche: Fachinformation „MabThera[®]“. Stand: April 2009.
2. Ratei, R., und Ludwig, W.-D.: Ann. Hematol. 2006, **85** (Suppl. 1), 42.
3. AMB 2003, **37**, 22a. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2005, **39**, 43. [Link zur Quelle](#)
5. Hallek, M., et al.: Blood 2008, **112**, 125 (Abstract # 325).
6. AMB 2000, **34**, 78a. [Link zur Quelle](#)
7. AMB 2009, **43**, 53. [Link zur Quelle](#)
8. Tam, C.S., et al.: Blood 2008, **112**, 975. [Link zur Quelle](#)
9. Lamanna, N., et al.: J. Clin. Oncol. 2009, **27**, 491. [Link zur Quelle](#)

10. AkdÄ: Neue Arzneimittel, Ausgabe 2009-003 vom 20.5.2009. [Link zur Quelle](#)