DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 37, S. 52; Ausgabe 07 / 2003

Chemotherapeutische Behandlungsstrategien bei Patienten mit fortgeschrittenem M. Hodgkin

Die Einführung der Polychemotherapie mit dem MOPP-Schema (Mustargen, Vincristin, Procarbazin, Prednison) in die Behandlung des M. Hodgkin Anfang der 60er Jahre gilt heute als einer der entscheidenden Fortschritte in der Behandlung von Tumorerkrankungen. Das Konzept der Kombinationschemotherapie mit individueller Kombination aktiver Zytostatika in einem Therapiezyklus, der meistens alle 3-4 Wochen wiederholt wird, konnte inzwischen erfolgreich auch auf andere Tumorerkrankungen übertragen werden. Therapeutische Fortschritte bei Patienten mit fortgeschrittenem M. Hodgkin, etwa 60% aller Hodgkin-Patienten, erhoffte man sich im letzten Jahrzehnt in erster Linie von einer Dosisintensivierung der beim M. Hodgkin wirksamen Substanzen (z.B. Cyclophosphamid, Doxorubicin), einer Veränderung der Dauer und Sequenz der Chemotherapie (z.B. alternierende wöchentliche Gabe unterschiedlicher Zytostatika über 3 Monate) und der Integration neuer Zytostatika (z.B. Etoposid) in die bisherige Standardtherapie (1-3). Grundsätzlich müssen bei Patienten mit fortgeschrittenem M. Hodgkin das Risiko eines unzureichenden Ansprechens auf die initiale Therapie bzw. eines Rezidivs, das durch eine intensivierte Induktionstherapie vermindert werden kann, und die stärkere Früh- und Spättoxizität der intensivierten Behandlung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Die Möglichkeit, einen Teil der Hodgkin-Patienten auch im Rezidiv mit einer Zweitlinien-Therapie zu heilen, und das relativ späte Auftreten von Therapie-induzierten Zweitneoplasien bedeuten, daß Patienten über einen langen Zeitraum verfolgt werden müssen und Aussagen zur Verlängerung der Überlebensdauer durch neue Behandlungsstrategien erst nach etwa 10 Jahren möglich sind.

Zwei in diesem Jahr publizierte randomisierte multizentrische Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem M. Hodgkin haben Wirksamkeit und Toxizität unterschiedlicher Schemata der Kombinationschemotherapie, z.T. plus Bestrahlung, untersucht und versucht, einen neuen Standard in der Behandlung dieser Patienten zu definieren (4, 5).

In einer nordamerikanischen, durch die Cancer and Leukemia Group B koordinierten Intergroup-Studie (4) wurden erwachsene Patienten mit M. Hodgkin und Stadium III2A, IIIB oder IV bzw. Patienten, die nach Bestrahlung ein Rezidiv hatten, zunächst nach Alter (40 vs. ≥ 40 Jahre) und vorausgegangener Bestrahlung (ja vs. nein) stratifiziert und dann nach Randomisierung entweder mit ABVD (n = 433) oder MOPP/ABV (n = 419) behandelt (für die Abkürzungen der Chemotherapeutika s.Tab. 1; vgl. 6). Patienten mit Ansprechen auf die Zytostatika wurden nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) mit 2 weiteren Zyklen der jeweiligen Polychemotherapie (Minimum 8 und Maximum 10 Zyklen) behandelt. Wesentliche Endpunkte der Studie waren ”Failure-free survival” (FFS), Gesamtüberleben, lebensbedrohliche akute Toxizität, Langzeittoxizität und Auftreten von

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Zweitneoplasien. Das FFS wurde vom Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bis zum ersten Progreß, Rezidiv, Tod (unabhängig von der Ursache) oder Therapieabbruch wegen Nichtanprechens auf die Chemotherapie gemessen. Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ”Intention-to-treat”-Prinzip, und die mediane Beobachtungszeit der Studie beträgt 6 Jahre.

Weder in der Rate an CR noch im FFS bzw. Gesamtüberleben ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen (Tab. 2). Akute pulmonale und hämatologische Toxizität sowie Müdigkeit, Anorexie und Übelkeit traten nach MOPP/ABV signifikant häufiger als nach ABVD auf. Während der initialen Behandlung starben 15 Patienten im MOPP/ABV- und 9 Patienten im ABVD-Arm (p = 0,057), häufig infolge pulmonaler Probleme (Infektion oder Toxizität der Chemotherapie). Signifikante Unterschiede hinsichtlich verzögert auftretender pulmonaler oder kardialer Toxizität zeigten sich nicht. Demgegenüber traten hämatologische Zweitneoplasien – myelodysplastische Syndrome (MDS) oder akute Leukämien – signifikant (p = 0,011) häufiger nach MOPP/ABV- (n = 11) als nach ABVD-Therapie (n = 2) auf. Beide Patienten mit hämatologischer Zweitneoplasie nach ABVD hatten zusätzlich MOPP-enthaltende Schemata und Bestrahlung erhalten.

In eine Studie der Deutschen Hodgkin-Lymphom Gruppe (DHSG) wurden 1282 jugendliche oder erwachsene Patienten (Alter 15-65 Jahre, Median um 32 Jahre) mit M. Hodgkin und Stadium IIB oder IIIA mit Risikofaktoren (z.B. großer Mediastinaltumor, extranodale Läsionen, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit), Stadium IIIB oder Stadium IV eingeschlossen (5). Die Patienten erhielten nach Randomisierung entweder 8 Zyklen COPP alternierend mit ABVD (n = 288), 8 Zyklen BEACOPP in normaler Dosierung (”BEACOPP Basis”; n = 498) oder 8 Zyklen BEACOPP in gesteigerter Dosis von Etoposid und Cyclophosphamid (”BEACOPP eskaliert”; n = 496) sowie begleitend ab Tag 8 Filgrastim (Neupogen). Bei Patienten im Arm ”BEACOPP eskaliert” wurde bei schwerer Toxizität (z.B. Leuko-, Thrombopenie, Mukositis, Infektion) die Dosis von Cyclophosphamid und Etoposid reduziert. Patienten, bei denen initial ein ”Bulky disease” (Tumor > 5 cm im Durchmesser) vorlag oder die nach Abschluß der Chemotherapie einen residualen Tumor hatten, erhielten zusätzlich eine Bestrahlung mit 30 Gy bzw. 40 Gy. Insgesamt wurden 64% der Patienten in der COPP/ABVD- und 71% in den beiden anderen Behandlungsgruppen bestrahlt. Primärer Endpunkt der Studie war ”Freedom from treatment failure” (FFTF), wobei Progreß während der Behandlung, keine CR, Rezidiv und Tod (unabhängig von der Ursache) als Ereignisse gewertet wurden. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und Ansprechen auf die Behandlung (CR oder Progreß). Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ”Intention-to-treat”-Prinzip, und die mediane Beobachtungszeit beträgt 6 Jahre für die mit COPP/ABVD und etwa 4,5 Jahre für die mit BEACOPP behandelten Patienten. Die Therapieergebnisse sind in Tab. 2 dargestellt. Hinsichtlich CR-Rate, FFTF und Gesamtüberleben waren die Therapieergebnisse für ”BEACOPP eskaliert” signifikant besser als für COPP/ABVD. Im FFTF, nicht aber im Gesamüberleben, war ”BEACOPP eskaliert” auch dem BEACOPP-Basis-Schema überlegen. Alle Altersgruppen, mit Ausnahme der Patienten im Alter von 60-65 Jahren, profitierten von BEACOPP. Da bereits bei der ersten Zwischenanalyse die beiden BEACOPP-Arme im FFTF dem COPP/ABVD signifikant überlegen waren, wurde die Rekrutierung in diesen Arm vorzeitig geschlossen. Erwartungsgemäß traten Hämatotoxizität, Infektionen und Mukositis nach BEACOPP häufiger als nach COPP/ABVD auf, und 20 Patienten starben im Rahmen der initialen Chemotherapie.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Hämatologische Zweitneoplasien (MDS, akute Leukämien) traten bei einem mit COPP/ABVD, 4 mit BEACOPP-Basis-Schema und 9 mit ”BEACOPP eskaliert” behandelten Patienten auf.

Fazit: ABVD (Abkürzungen der Chemotherapie s. Tab. 1) führt bei Patienten mit fortgeschrittenem M. Hodgkin zu gleichen Ansprechraten und gleichen Gesamtüberlebensraten nach 5 Jahren, ist jedoch deutlich weniger toxisch (akute und Langzeittoxizität) als die Kombinationschemotherapie mit MOPP/ABV. BEACOPP als Basis-Schema oder ”BEACOPP eskaliert” in Kombination mit Strahlentherapie ist bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem M. Hodgkin in der Altersgruppe 60 Jahre der früher als Standard geltenden Therapie (COPP-ABVD plus Strahlentherapie) in einer Studie der DHSG hinsichtlich Ansprechraten und Gesamtüberleben signifikant überlegen, wobei die Tumorkontrolle unter "BEACOPP eskaliert" am besten ist. Angesichts der noch unklaren mittel- und langfristigen Risiken der Kombinationschemotherapie mit BEACOPP (insbesondere Auslösung von Zweitneoplasien) und fehlender direkter Vergleiche zwischen BEACOPP und dem weniger toxischen ABVD (z.B. Wirksamkeit, Kosten-/Nutzen-Analysen) kann die Frage nach der Standardtherapie der Patienten mit fortgeschrittenem M. Hodgkin derzeit nicht beantwortet werden. Auch der Nutzen einer konsolidierenden Bestrahlung nach Polychemotherapie ist unklar und wird derzeit im Rahmen einer aktuellen Studie der DHSG (HD15) untersucht.

Literatur

1. Canellos, G.P.: J. Clin. Oncol. 2002, **20**, 607.
2. Diehl, V.: J. Clin. Oncol. 2003, **21**, 583.
3. DeVita, V.T.: N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 2375.
4. Duggan, D.B., et al.: J. Clin. Oncol. 2003, **21**, 607.
5. Diehl, V., et al.: N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 2386.
6. AMB 1990, **24**, 4.

Tabelle 2
Behandlungsergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittenem M. Hodgkin (2, 3)

Variable	COPP-ABVD n = 260	BEACOPP Basis n = 469	BEACOPP Eskaliert n = 466	ABVD n = 433	MOPP/ABV n = 419
CR	85 (80-89)	88 (85-91)	96 (93-97)	n.a.	n.a.
FFTF bzw. FFS nach 5 Jahren	69 (63-75)	76 (72-80)	87 (83-91)	63 (59-68)	66 (61-70)
Überleben nach 5 Jahren	83 (78-87)	88 (85-91)	91 (88-94)	82 (79-86)	81 (78-85)

Zahlenangaben in Prozent (95%-Konfidenzintervall); Abkürzungen: CR = Rate an kompletten Remissionen; FFTF = Freedom from treatment failure; FFS = Failure-free survival (Definition von FFTF und FFS siehe Text); n.a. = nicht angegeben

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.