

Rituximab, ein neues Therapieprinzip beim Non-Hodgkin-Lymphom

Rituximab (MabThera®) wurde Mitte 1998 als erster monoklonaler Antikörper in Deutschland zur Monotherapie des refraktären oder rezidierten indolenten (niedrigmalignen) follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) im Stadium III–IV zugelassen. Seit März 2002 besteht eine Zulassung für die Behandlung des diffusen großzelligen NHL in Kombination mit der CHOP-Chemotherapie.

Wirkmechanismus

Rituximab, ein chimärer IgG-Antikörper, bindet spezifisch an das Membran-Antigen CD20, das von gesunden wie malignen B-Zellen sowie in 95 % aller B-Zell-NHL exprimiert wird. Die antitumorale Wirkung entfaltet Rituximab durch komplementvermittelte Lyse, zellvermittelte Zytotoxizität, Apoptose, Proliferationshemmung sowie möglicherweise durch Sensibilisierung gegenüber Chemotherapie. Da CD20 weder auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen B-Zell-Vorstufen, normalen Plasmazellen noch normalem Gewebe exprimiert wird, werden diese Zellen durch Rituximab nicht zerstört. Vermutlich beruht darauf dessen geringe Toxizität. Außerdem überschneidet sich der Wirkmechanismus nicht mit dem herkömmlicher Chemotherapien.

Pharmakokinetik

Die Rituximab-Konzentration im Serum korreliert neben der applizierten Dosis mit der Ansprechrate des Tumors. Die Bindung an die B-Zellen stellt die vorwiegende Elimination aus dem primären Kompartiment dar. Die mittlere Serum-HWZ liegt nach der ersten Infusion bei 60–68 Stunden und steigt nach der vierten auf 175–190 Stunden. Die B-Zellen regenerieren sich ab dem 6. Monat nach Therapieende und erreichen nach 9–12 Monaten Normwerte.

Therapeutischer Stellenwert

Die Erstzulassung beruhte lediglich auf einer unkontrollierten Studie an 166 Patienten mit oben genannter Indikation, bei denen mit Rituximab ähnlich gute bis bessere Therapieergebnisse erzielt wurden als mit Standardchemotherapie im historischen Vergleich zu erwarten gewesen wären.

Eine im Januar 2002 publizierte randomisierte Studie an Patienten mit diffusem, großzellig-aggressivem B-Zell-NHL zeigte ein signifikant besseres „event*-free survival“ (57 % versus 39 %), wenn die Standardchemotherapie nach CHOP-Schema um Rituximab erweitert wurde. Auf dieser Studie beruht die eingangs erwähnte erweiterte Zulassung. Aufgrund fehlender randomisierter doppelblindkontrollierter Protokolle, vager Endpunktdefinitionen und zu kurzer Beobachtungszeiten ist der Nutzen von Rituximab noch unter Vorbehalt zu sehen. Zum Zweifel am dauerhaften therapeutischen Wert tragen vereinzelte Berichte bei, dass sich Therapieresistenzen gegenüber Rituximab entwickeln könnten.

Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Rituximab treten bei oder nach der ersten Infusion auf und sind meist mild und voll reversibel. Allerdings sind inzwischen auch schwerwiegende, z.T. auch lebensbedrohliche UAW mitgeteilt worden. Diese waren in erster Linie auf eine Freisetzung inflammatorischer Zytokine zurückzuführen (Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria, Angioödem, Hypotension u. a.). Auch über Tumor-Lyse-Syndrome wurde berichtet.

Dosierung und Kosten

MabThera® ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 100 oder 500 mg im Handel. Es wird als

Monotherapie in einer Dosierung von 375 mg/m² KO einmal wöchentlich über 4 Wochen parenteral appliziert. Der Behandlungstag eines Erwachsenen kostet durchschnittlich 3.000 €, ein Zyklus entsprechend das Vierfache. Eine sechs-wöchige CHOP-Schema-Behandlung (Studie 2002) liegt im Vergleich dazu bei ca. 500 €. Wird das CHOP-Schema mit Rituximab ergänzt, entstehen Mehrkosten, die durch gute Langzeit-Ansprechraten oder bessere Verträglichkeit gerechtfertigt werden müssen.

Literatur

Auf Anfrage bei den Autoren

* Ereignisse wurden definiert als Progression der Erkrankung, Rückfall, Einleitung einer weiteren antitumoralen Therapie, Tod.

Isabel Püntmann, Ärztin
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Institut für Klinische Pharmakologie
Zentralkrankenhaus
Sankt-Jürgen-Straße,
28205 Bremen

FAZIT

Rituximab (MabThera®) wurde seit Mitte 1998 als erster monoklonaler Antikörper in Deutschland zur Monotherapie des refraktären oder rezidierten indolenten (niedrigmalignen) follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms im Stadium III–IV zugelassen. Seit März 2002 besteht eine Zulassung für die Behandlung des diffusen großzelligen NHL in Kombination mit der CHOP-Chemotherapie.

Der Wirkmechanismus stellt ein innovatives und vielversprechendes therapeutisches Konzept dar. Ob die Therapie dauerhaft und auch bei anderen Typen von NHL zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Prognose der Patienten im Vergleich zur Standardchemotherapie führt, muss noch bewiesen werden. Die Anwendung sollte zunächst nur in spezialisierten Zentren erfolgen.