

Lars Scheuer

Dr. med.

Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid bei rezidiertem follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom

Geboren am 28.03.70 in Mannheim

3. Staatsexamen am 26.11.97 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. E. Leo

Der Antikörper Rituximab stellt einen großen Fortschritt in der Behandlung follikulärer Lymphome dar und ist in Deutschland für die Rezidivtherapie follikulärer Lymphome zugelassen. Fludarabin und Cyclophosphamid sind Chemotherapeutika, die in mehreren Studien erfolgreich in der Therapie primärer, refraktärer und rezidivierter follikulärer Lymphome eingesetzt worden sind. Immunchemotherapien bestehend aus Rituximab und einer Standardchemotherapie wie dem CHOP Schema zeigten in Studien ein deutlich besseres Therapieansprechen verglichen mit den Ansprechraten der Einzelkomponenten. Es wurde deshalb durch die Universitätsklinik Heidelberg eine monozentrische, prospektive und randomisierte Studie initiiert, die eine Immunchemotherapie aus Rituximab und einer Kombination der Wirkstoffe Fludarabin und Cyclophosphamid bezüglich Remissionsraten, Remissionsdauer und Verträglichkeit prüfen sollte. Dabei sollte ebenfalls untersucht werden, zu welchem Zeitpunkt idealerweise der Antikörper zur Standardchemotherapie hinzugegeben werden sollte, um eine Maximierung des Therapieergebnisses bezüglich Qualität und Dauer zu erzielen. Geprüft wurde im Studienarm A die Kombination während der ersten beiden Therapiezyklen (zur schnellen Reduktion der Tumorlast, sog. „bulk reduction“) und in Arm B die Kombination erst während der letzten beiden Therapiezyklen zur Entfernung der verbliebenen Tumormasse (zur Behandlung des sog. „minimal residual disease“). Insgesamt wurden bis zu 6 Therapiezyklen verabreicht, bestehend aus Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ an Tag 0, Fludarabin $25\text{ mg}/\text{m}^2$ an Tag 1-4 und Cyclophosphamid $750\text{mg}/\text{m}^2$ an Tag 1. Die Dosierung der Substanzen richtete sich nach Angaben in zahlreichen veröffentlichten Therapiestudien über Rituximab und FC-Chemotherapie. Eingeschlossen wurden Patienten mit follikulärem Lymphom in der Rezidivsituation ohne Fludarabinvorbehandlung.

Insgesamt wurden 17 Patienten in die Studie eingeschlossen. Wegen einer unerwartet hohen Zahl an vorwiegend hämatologischen Toxizitäten, die bisher bei ähnlichen Therapiestrategien noch nicht beobachtet wurden, musste die Studie nach Behandlung des 17. Patienten abgebrochen werden. Insgesamt trat bei 11 der 17 Patienten eine Leukozytopenie WHO Grad III und IV und bei 6 von 17 Patienten eine Thrombozytopenie WHO Grad III und IV auf. Die durchschnittliche Dauer der Thrombozytopenien lag bei 5,3 Monaten (1-17 Monate). Patienten über 60 Jahre scheinen für diese Komplikation besonders gefährdet zu sein.

Das Therapieansprechen war mit 6 Patienten in CR und 8 Patienten in PR (ORR 82%) sehr gut. Die Ursache der Toxizität des gewählten Schemas blieb trotz umfangreicher Begleituntersuchungen unklar. Als mögliche, auslösende Faktoren waren folgende Faktoren zu analysieren: Entweder Induktion eines Autoimmunprozesses mit immunologisch vermittelter Zerstörung der betroffenen Zellreihen, eine direkte, toxische Wirkung auf das Knochenmark selbst, oder eine andere, bislang unbekannte Ursache. Entsprechende Untersuchungen von betroffenen Patienten konnten mittels PIFT- und MAIPA-Tests keine immunologisch vermittelte Thrombozytopenie nachweisen. Zytologische Untersuchungen des Knochenmarks bei Patienten mit prothrombotischer Thrombozytopenie zeigten eine reduzierte Megakaryopoese, weshalb ein vermehrter peripherer Verbrauch unwahrscheinlich erscheint, eine direkte toxische Wirkung jedoch wahrscheinlich wird. Es muss daher vermutet werden, dass die Kombination des Antikörpers Rituximab mit einem in der gewählten Dosierung per se gut tolerablen Schema für diese unerwartete Steigerung der Toxizität verantwortlich war, und zu einer direkten Knochenmarkstoxizität geführt hat. Alternativ kann die Verwendung von Cotrimoxazol in der Infektions-Prophylaxe ebenfalls zu dieser bislang nicht beobachteten Komplikation beigetragen haben. Aufgrund der begrenzten Daten kann dies jedoch nicht abschliessend beurteilt werden.

Als Konsequenz sollte daher bis auf weiteres bei der Kombination von Rituximab mit fludarabinhaltigen Therapieschemata Vorsicht walten. Diese Kombination sollte nur in kontrollierten Studien eingesetzt werden und weitere Untersuchungen werden klären müssen, ob ggf. dosisreduzierte Fludarabin-Schemata in dieser Kombination als sicher (und effektiv) anzusehen sind. Ebenso sollte möglichst in präklinischen Untersuchungen die genaue Ursache dieser unerwarteten und schweren Toxizität geprüft werden.