

Julia Weidle
Dr.med.

Eine Erhaltungstherapie mit dem monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab nach autologer Stammzelltransplantation verlängert das progressionsfreie Überleben von Patienten mit Mantelzelllymphom in signifikantem Maße

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Mathias Witzens-Harig

Trotz Einstufung als indolentes NHL hat das Mantelzelllymphom (MCL) mit einer mittleren Überlebenszeit von 3-5 Jahren nach Diagnosestellung eine sehr schlechte Prognose. Entscheidend hierfür ist unter anderem die hohe Anzahl an Rezidiven, bei deren Auftreten sich die Prognose der Patienten drastisch verschlechtert. Trotz vieler Therapie-Fortschritte in den vergangenen Jahren wie dem Einsatz von Cytarabin und Rituximab und der autologen Stammzelltransplantation konnte diese Rate nicht wesentlich verringert werden. Einen vielversprechenden Ansatz stellt jedoch die Erhaltungstherapie mit Rituximab dar. Hierbei handelt es sich um einen Antikörper, welcher an das auf Lymphomzellen überexprimierte Oberflächenprotein CD20 bindet, wodurch es zur spezifischen Lyse der entarteten Tumorzellen kommt. Für einige der NHL stellt die Rituximaberhaltung nach Induktionschemotherapie bereits den Standard dar, der sich durch viele internationale Studienergebnisse durchsetzen konnte. Dagegen ist noch relativ wenig über die Wirkung einer Erhaltung nach autoSCT bekannt - sowohl bei Lymphomen allgemein als auch beim Mantelzelllymphom. Daher war es Ziel dieser Arbeit herauszufinden, ob eine Rituximaberhaltung die Prognose von Mantelzelllymphompatienten nach autoSCT verbessern kann. Zu diesem Zweck werteten wir in unserer Studie Daten von 72 Patienten aus, die in den Jahren seit 2000 am Universitätsklinikum Heidelberg aufgrund ihrer Lymphomerkrankung therapiert wurden und im Rahmen dieser Therapie eine autoSCT erhielten. Verglichen wurden dabei 22 Patienten, die nach der SCT eine Erhaltung mit Rituximab über 2 Jahre erhielten, mit 50 Patienten, die im Anschluss an die SCT nicht weiter therapiert wurden. Gemeinsam war beiden Gruppen, dass sie nach der rituximabhaltigen Standardchemotherapie einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt wurden. Die hierzu benötigten Daten wurden retrospektiv mittels Akteneinsicht erhoben und in einer Excel-Tabelle zusammengestellt. Ausgewertet wurden sie in SPSS und R durch multivariate statistische Analysen, die wir um mögliche Störfaktoren korrigierten. Desweiteren wurden Landmarkanalysen angefertigt. Die Landmark war hierbei ein PFS < 6 Monate.

Nach der autoSCT lag die mediane Beobachtungszeit (follow-up) der Patienten bei 56 Monaten.

Wir fanden heraus, dass eine Erhaltungstherapie mit Rituximab, gegeben alle zwei Monate über drei Jahren nach autoSCT, das progressionsfreie Überleben in signifikantem Maße verlängert. Auf das Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Ebenso wenig signifikant waren der Einfluss des Transplantationsjahres, des Alters, des Remissionsstatus vor SCT, einer Vorbehandlung mit Hochdosis-Cytarabin und eine upfront autoSCT auf sowohl PFS als auch OS.

Auch in der durchgeführten Landmarkanalyse konnten wir den signifikanten Effekt einer Rituximaberhaltung auf das PFS zeigen. Außerdem ließ sich dadurch belegen, dass ein Rezidiv, welches vor Beginn der Erhaltung auftritt, keinen wesentlichen Einfluss auf die Überlebensdaten hat. Die zwei Jahres PFS und OS in der Kontrollgruppe lagen bei jeweils 65% und 80% verglichen mit jeweils 90% und 88% in der Erhaltungsgruppe. Weitere, multivariate Analysen bestätigten die signifikante Verbesserung des PFS (HR 0.21, $p=0.014$, Signifikanzniveau 0,05). Unter Erhaltungstherapie war die Wahrscheinlichkeit nach 70 Monaten ohne Progress überlebt zu haben 80%, verglichen mit 25% in der Kontrollgruppe. Etwas anders stellte sich der Effekt auf das OS dar. Hier lag die Überlebenschance nach 70 Monaten bei 70%. Auch eine Erhaltungstherapie konnte dieses mäßige Ergebnis nur auf knapp über 85% steigern. Dies mag unter anderem daran liegen, dass unsere Studie retrospektiv angelegt war und mit $n=72$ nur eine verhältnismäßig kleine Anzahl Patienten umfasste.

Trotzdem sind die Ergebnisse dieser Studie im Konsens mit den Ergebnissen großer aktueller Studien wie der Lym01 Studie von Pettengell et al. oder der PRIMA Studie. Diese konnten ebenfalls vorwiegend einen signifikanten Effekt auf das PFS berichten. Jedoch wurden diese Studien an Patienten mit follikulärem Lymphom durchgeführt, für welches eine Erhaltung mit Rituximab zumindest nach Chemotherapie bereits etabliert ist. Aber auch die an MCL-Patienten über 60 Jahren durchgeführte Elderly-Studie zeigte eine Überlegenheit einer Rituximaberhaltung in signifikantem Maße verglichen mit Interferon. Diese Ergebnisse sind unseren Ergebnissen für das Mantelzellymphom ähnlich. Alle zeigen eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, das wie oben beschrieben ein wesentlicher Faktor der schlechten Prognose des MCL ist.

Unsere Ergebnisse legen also nahe, dass Patienten mit Mantelzellymphom nach autoSCT von einer standardmäßig eingesetzten Erhaltung mit Rituximab profitieren würden. Dies muss aber in einer weiteren, prospektiv randomisierten Studie geprüft werden.