

Zevalin[®]-Radioimmunotherapie (RIT) als neue Therapieoption beim follikulären B-Zell-Lymphom

Andreas Lohri, Richard Herrmann

Sechs Jahre nach Einführung des ersten monoklonalen Anti-B-Zell-Antikörpers Rituximab (Mabthera[®]) zur Lymphomtherapie ist im April 2004 in der Schweiz mit dem Zevalin[®] erstmals ein Radio-Immuntherapeutikum zur Behandlung rezidivierter follikulärer Lymphome zugelassen worden. Follikuläre Lymphome machen zwar weniger als 20% aller neu diagnostizierten malignen Lymphome aus, aufgrund ihres langen Verlaufes haben sie jedoch eine relativ hohe Prävalenz. Sie sprechen typischerweise nicht nur auf sämtliche zytostatischen Interventionen wie die traditionellen Breitspektrum-Chemotherapeutika oder Antikörpertherapien gut an, sondern sind auch sehr strahlensensibel.

Zevalin[®] bringt nun eine neue Facette in die verwirrende Vielfalt von Therapieoptionen beim follikulären Lymphom.

Hinter dem exotischen Namen ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin[®]) verbergen sich drei Substanzkomponenten. Eine erste Komponente, der monoklonale Antikörper (MAB) Ibritumomab, ist über die zweite Komponente, den Linker-Chelator Tiuxetan – selber pharmakologisch inaktiv – mit dem Radioisotop ⁹⁰Yttrium verbunden (Abb. 1 .

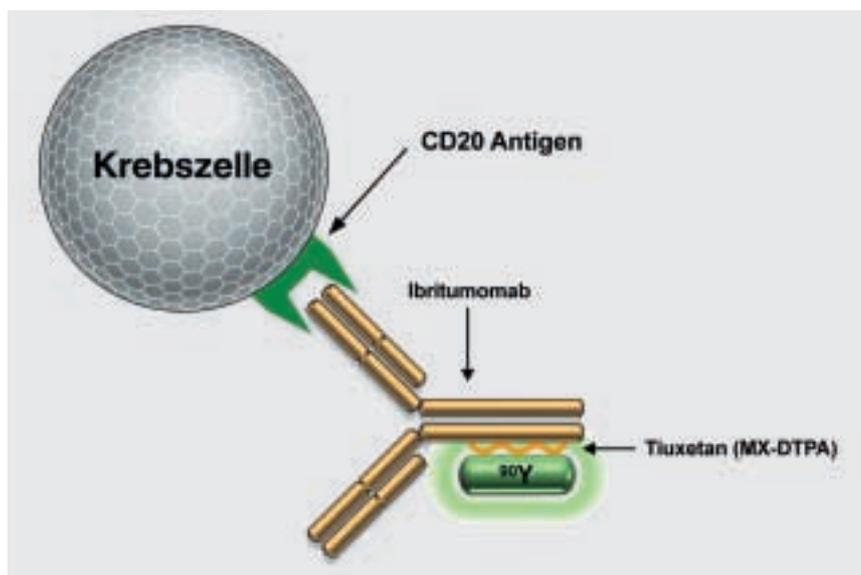


Abbildung 1.

⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin[®]) besteht aus drei Substanzkomponenten. Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ibritumomab ist über den Linker-Chelator Tiuxetan mit dem Radioisotop ⁹⁰Yttrium verbunden. (Die Graphik wurde verdankenswerterweise von der Firma Schering (Schweiz) AG zur Verfügung gestellt.)

Die MAB-Komponente des Zevalin[®], das Ibritumomab, ist ein muriner Anti-CD20-Antikörper, ein Vorgänger des Mabthera[®], des chimären Anti-CD20-Antikörpers, der mittlerweile zu einem sogenannten «Blockbuster»-Medikament (Verkäufe pro Jahr >500 Mio. US-Dollar) wurde. Radionuklide werden seit Jahrzehnten für die Bildgebung und zur Therapie verwendet. Beispiele sind ⁹⁹Techneium, ¹³¹Jod oder neuerdings ¹⁵³Samarium (QuDRAMet[®]), das zur Strahlentherapie schmerzhafter Skelettmetastasen angeboten wird. Jodisotope gehörten lange zu den wenigen zuverlässig erhältlichen Radionukliden. Sie wurden auch für die ersten Radio-Immuntherapie-(RIT-)Experimente bei Lymphomen verwendet. ¹³¹Jod gekoppelt an Anti-CD37- oder später Anti-CD20-Antikörper (Tositumomab) wurden schon Ende der 80er Jahre getestet [1]. Bexxar[®] (¹³¹Jod-Tositumomab-Tiuxetan) wurde kürzlich parallel zu Zevalin[®] in den USA registriert. Es wurde vor allem im Rahmen von Hochdosis-RIT mit Blutstammzellersatz getestet [2] und hat sonst ein ähnliches Therapiespektrum wie das Zevalin[®] [3].

Das Radionuklid ⁹⁰Yttrium ist ein hoch energetischer, reiner Betastrahler mit einer Gewebe Eindringtiefe von bis zu 5 mm. Damit kann eine relativ grosse Tumormasse erreicht werden. Energie und Reichweite der Betakomponente des ¹³¹Jod (0,8 mm) oder ¹⁷⁷Lutetium (0,6 mm) sind deutlich geringer. Die Halbwertszeit ist dagegen mit 2,7 Tagen im Vergleich zu ¹³¹Jod (8 Tage) oder ¹⁷⁷Lutetium (6,7 Tage) kurz. Die Dichte der gebundenen Zielepitope, die Energie und die Halbwertszeit eines Radionuklids bestimmen die Wirkung des sogenannten Kreuzfeuertreffes («cross fire») der RIT beziehungsweise den zytostatischen Effekt auf Zellen in der Umgebung des Radionuklids, auch auf solche, die keine oder eine niedrige Anzahl von Zielmolekülen enthalten (Abb. 2 ). Der Therapieeffekt des Zevalin[®] dürfte vorwiegend auf die Bestrahlung zurückzuführen sein. Es ist anzunehmen, dass der Antikörper Ibritumomab vorwiegend zur Suche der Zielepitope dient, dass aber die kleine Antikörpermenge wohl nur einen geringen zytostatischen Effekt hat. Unter diesem Aspekt scheint auch der Ausdruck «Radio-Immuntherapeutikum» für das Zevalin[®] etwas irreführend. Möglicherweise wäre der Ausdruck «Anti-CD20-Radiotherapeutikum» korrekter.

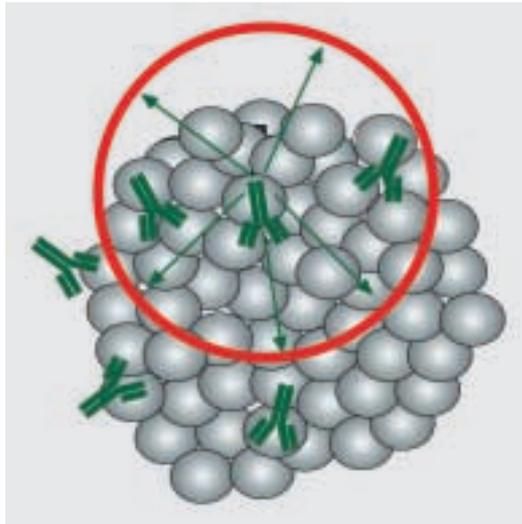


Abbildung 2.

Der Kreuzfeueffekt («cross fire») einer RIT wird durch die Dichte der gebundenen Antigenepitope, die Energie und die Halbwertszeit eines Radionuklids bestimmt. (Die Graphik wurde verdankenswerterweise von der Firma Schering (Schweiz) AG zur Verfügung gestellt.)

Praktisches Vorgehen einer RIT mit Zevalin®

Die RIT mit Zevalin® wird ambulant an zwei Tagen mit einer Woche Abstand verabreicht. Sowohl am ersten wie am achten Tag wird eine Dosis eines sogenannten «kalten» (nicht radioaktiv markierten) MAB verabreicht. Beim Zevalin®-Protokoll wird dafür Mabthera® verwendet. In der offiziellen Leseart dienen diese zwei Dosen dazu, die physiologisch vorhandenen CD20-Epitope der normalen B-Lymphozyten in der Zirkulation sowie der CD20-positiven Zellen im lymphatischen System, insbesondere in der Milz, abzusättigen. Durch diese vorangehende B-Zell-Depletion kann die therapeutische Dosis des dann am Tag 8 verabreichten Radio-Immuntherapeutikums gezielter die Tumorzellen finden. Aktuell wird von der *Swissmedic* am Tag 1 zusätzlich eine Biodistributionsstudie mit ¹¹¹Indium-Ibritumomab verlangt. Offensichtlich wird dies ebenfalls von der FDA (*Federal Drug Administration*, USA), nicht aber von der EMEA (*European Medicines Agency*, EU) gefordert. Es

kann kontrovers diskutiert werden, ob eine vorangehende PET-Untersuchung eine genügende Voraussage erlauben könnte.

Bisherige klinische Resultate

(Tab. 1 ↩)

Für die FDA-Zulassung von Zevalin® wurden fünf Studien mit insgesamt 349 multipel vorbehandelten Patienten mit rezidierten B-Zell-Lymphomen vorgestellt. In einer Phase-I/II-Studie mit 58 Patienten [4] resultierte mit 0,4 mCurie ⁹⁰Yttrium/kg Körpergewicht eine Ansprechrate von 67% mit 26% kompletten Remissionen. Bei «low-grade»-Lymphomen, das heisst vorwiegend follikulären B-Zell-Lymphomen, war die Ansprechrate mit 82% spektakulär hoch. Die mittlere Zeit bis zur Progression lag etwas über einem Jahr. Die Ansprechrate lag bei Patienten mit grosser Tumormasse («bulk») zwar niedriger, betrug aber immer noch um 40%. Patienten mit höher malignen Lymphomen sprachen weniger gut an. Die Langzeitdaten [5] zeigten für die 8 Patienten mit einer kompletten Remission eine mittlere Zeit bis zur Progression von 45 Monaten. Sieben Jahre nach Studienbeginn waren fünf Patienten nach dieser einmaligen Therapie weiterhin in Remission.

Die Ansprechrate für die Monotherapie mit Mabthera® liegt bei vorbehandelten Patienten um 50% und komplette Remissionen werden in weniger als 10% der Patienten erwartet. So konnte man auf die vergleichende Phase-III-Studie gespannt sein [6]. Es wurden 73 Patienten mit Zevalin® und 70 Patienten mit Mabthera® in den üblichen Dosierungen behandelt. Die Remissionsraten sprachen mit 80% versus 56% klar für das Zevalin®. Wiederum zeigte sich mit dem Zevalin® praktisch eine Verdoppelung der Rate der kompletten Remissionen. Überrascht und zugleich enttäuscht musste jedoch beobachtet werden, dass die mittlere Dauer der Remissionen und die Zeit bis zur Progression ähnlich waren. Zwar zeigte sich ein Trend zu einem besseren Verlauf für die Patienten mit kompletten Remissionen und mit follikulärer Histologie, die Patientenzahl war jedoch zu klein und die Beobachtungszeit zu kurz, um diese Unterschiede klarer hervorzuheben.

Weitere Studien zeigen, dass nach RIT weitere Chemotherapien und sogar Hochdosistherapien mit Stammzell-Reinfusionen problemlos möglich sind [7]. Zudem war Zevalin® auch bei Mabthera®-Resistenz aktiv [8]. Bei 57 Patienten lag die Ansprechrate bei 74%. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug ein halbes Jahr.

Nebenwirkungen

Beim Nebenwirkungsspektrum können drei Gruppen unterschieden werden. Akute hämatologische, akute nicht hämatologische, sowie

Tabelle 1. Klinischer Verlauf der Therapie mit Zevalin® bei vorbehandelten B-Zell-Lymphomen.

Studie	Patienten (n)	Ansprechrate (%)	Komplette Remissionen (%)	Mediane Zeit bis zur Progression in Monaten
Phase I/II [4]	51	67	26	11,7
Phase III Studie				
Zevalin®-Arm	73	80	30	11,2
Mabthera®-Arm [6]	70	56	16	10,1
Zevalin® bei Mabthera®-Resistenz [8]	54	74	15	6,8

Spätnebenwirkungen. Es ist zu beachten, dass das RIT-Protokoll auch zwei Mabthera®-Infusionen enthält. Obwohl durchwegs nur Patienten mit Zevalin® behandelt wurden, die nur eine geringgradige Knochenmarkinfiltration aufwiesen und die nicht im Bereich von Lendenwirbelsäule, Becken oder Femora vorbestrahlt waren, beobachtete man bei 57% der Patienten eine Toxizität Grad 3 oder 4 für neutrophile Granulozyten und bei 60% der Patienten eine Toxizität Grad 3 oder 4 für Thrombozyten. Der Nadir wurde im Vergleich zu üblichen Chemotherapien relativ spät, erst nach sieben Wochen, beobachtet. Die Dauer dieser Zytopenien betrug je nach Messmethode 1 bis fast 4 Wochen – und entsprechend kam es auch zu Hospitalisationen wegen febriler Neutropenie (7% der Zevalin®-Gruppe versus 1% der Mabthera®-Gruppe). Bei fast 20% der Patienten mussten Plättchentransfusionen verabreicht werden versus bei keinem Patienten in der Mabthera®-Gruppe. Neun Patienten in der Zevalin®-Gruppe erhielten Erythrozytentransfusionen versus ein Patient in der Mabthera®-Gruppe.

Die akuten, nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren praktisch durchwegs Grad 1 und 2, wobei beim Zevalin® Übelkeit/Erbrechen deutlich und Dyspnoe, Husten und Schwindel mässig vermehrt beobachtet wurden. Diese Symptome waren wahrscheinlich auf die Bestrahlung und auf den murinen Ursprung des Ibritumomab zurückzuführen. Die Bildung von Antikörpern gegen das Ibritumomab (HAMA, humane Anti-Maus-Antikörper) beziehungsweise das Rituximab (HACA, humane Anti-Chimären-Antikörper) wurde nur bei je einem Patienten beobachtet.

Bei den Spätnebenwirkungen muss besonders der Entwicklung von Leukämien oder Myelodysplasien (MDS) Beachtung geschenkt werden. Czuczman berichtet über 10 Fälle in 770 mit Zevalin® behandelten Patienten [9]. Alle waren stark mit Alkylantien vorbehandelt. Die Inzidenz von Leukämien/MDS wird als 0,2% pro Jahr ab der Zeit der Diagnose und 0,6% pro Jahr ab der Zeit der RIT angegeben. Zytogenetisch sind Deletionen von 5q beschrieben, meist waren aber die zytogenetischen Veränderungen komplex und uneinheitlich. Bisher wird die Inzidenz von sekundären Leukämien oder MDS nicht als signifikant erhöht angesehen.

Kosten

Die Kosten der nur einmalig vorgesehenen Therapie mit Zevalin® dürften sich zwischen CHF 20 000.– und 35 000.– bewegen. Die Kostenübernahme durch die Krankenkassen wird noch nicht garantiert. In den USA hat die FDA USD 23 000.– als Richtpreis angegeben.

Kommentar

Die Radio-Immunotherapie (RIT) mit Zevalin® erscheint als Idealvorstellung einer molekular gezielten Therapie. Die Zahl der erzielten Remissionen ist höher als bei Mabthera® und besonders die Zahl der kompletten Remissionen ist sehr hoch. Zevalin® kann eine Mabthera®-Resistenz durchbrechen. Sollte ein Rezidiv auftreten sind auch nach Zevalin® weitere Chemotherapien, sogar Hochdosistherapien, möglich. Die Therapie kann ambulant verabreicht werden. Die nicht hämatologische Toxizität ist kurz dauernd und gering. Die hämatologische Toxizität ist zwar erheblich, kann aber mit entsprechendem Support kontrolliert werden.

Die Interpretation der eigentlichen Zevalinwirkung wird dadurch erschwert, dass bei jeder RIT mit Zevalin® am Tag 1 und 8 insgesamt ein Drittel einer Standarddosis des nicht radioaktiven Mabthera® verabreicht wird. Es wird argumentiert, dass diese beiden Dosen die physiologisch vorhandenen B-Lymphozyten des Lymphsystems absättigen sollen, damit das Zevalin® an den Tumor gelangen kann und keine allzu hohe Knochenmarktoxizität auslöst. Da bei Mabthera® schon mit niedrigen Konzentrationen Remissionen beobachtet wurden, bleibt der Anteil des Mabthera® am zytostatischen Effekt der RIT offen. Das Zevalin®-Protokoll scheint aber in der Phase-III-Studie im Vergleich zu vier Dosen Mabthera® klar bessere Remissionsresultate zu zeigen. Dies mit dem Dämpfer, dass bisher noch kein signifikant besserer klinischer Benefit dokumentiert werden konnte.

Ganz neu kommt dazu, dass das Zevalin®-Protokoll in einer Zeit getestet wurde, in der vier Dosen Mabthera® als Standardtherapie des rezidierten follikulären Lymphoms betrachtet wurden. Gemäss der 2004 publizierten Daten der SAKK könnten nun aber acht Dosen zum neuen Standard werden [10]. Ob sich dies durchsetzen wird und ob dies einen Einfluss auf die Positionierung des Zevalin® hat, bleibt abzuwarten.

Nicht ganz überraschend werden Remissionen mit Zevalin® bei Mabthera®-Resistenz beschrieben. Offensichtlich findet das Ibritumomab die CD20-Epitope, welche auch bei auf Mabthera® resistenten Lymphomzellen nicht verloren gehen. Da Mabthera® resistente Zellen durchaus Strahlen sensibel bleiben, kann das Zevalin® hier seine Wirkung entfalten.

Bei der Strahlentherapie von Lymphomen bleibt die Entwicklung von hämatologischen und nicht hämatologischen Sekundärneoplasmen eine grosse Sorge. Die bisherigen Toxizitätsresultate bei Zevalin® deuten höchstens auf ein geringgradig erhöhtes Risiko hin. Langzeitresultate sind noch ausstehend. Da Patienten mit follikulären Lymphomen jahrzehntelange Verläufe haben können, scheuen sich die Kliniker noch vor einem frühzeitigen Einsatz einer RIT.

Unabhängig von Kostenüberlegungen bleibt die Frage offen, wo sich das Zevalin® in der Therapie von B-Zell-Lymphomen positionieren wird. Soll Zevalin® also erst bei einer klaren Mabthera®-Resistenz eingesetzt werden? Wird eine prolongierte B-Zell-Depletion und ein mögliches

Absinken des IgM-Serumspiegels zu klinisch erkennbarer Immunsuppression führen? Aktuell werden viele dieser Fragen zum Teil mit anderen Radionukliden oder Antikörpern auch in der Schweiz im Rahmen von Studien evaluiert [11].

Literatur

- 1 Press OW, Eary JF, Badger CC, Martin PJ, Appelbaum FR, Levy R, et al. Treatment of refractory non-Hodgkin's lymphoma with radiolabeled MB-1 (anti-CD37) antibody. *J Clin Oncol* 1989;7:1027-38.
- 2 Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, Martin PJ, Badger CC, Nelp WB, et al. Radiolabeled-Antibody therapy of B-Cell lymphoma with autologous bone marrow support. *N Engl J Med* 1993;329:1219-24.
- 3 Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, Francis IR, Ross CW, Tuck M, et al. Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood* 2000;96:1259-66.
- 4 Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A, et al. Phase I/II Trial of IDEC-Y2B8 Radioimmunotherapy for Treatment of Relapsed or Refractory CD20+ B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3793-3803.
- 5 Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubitschek A, Darif M, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* 2004;103:4429-31.
- 6 Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.
- 7 Ansell SM, Ristow KM, Habermann TM, Wiseman GA, Witzig TE. Subsequent Chemotherapy Regimens Are Well Tolerated After Radioimmunotherapy With Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan for Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3885-90.
- 8 Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy in Patients With Rituximab-Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-9.
- 9 Czuczman M, Witzig TE, Gaston I, Skikne BS, Dimitrov G, Gordon LI, et al. Zevalin™ radioimmunotherapy is not associated with an increased incidence of secondary myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myelogenous leukemia (AML) [abstract]. *Blood*. 2002;100:357a-8a.
- 10 Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103:4416-23.
- 11 Forrer F, Lohri A, Uusijärvi H, Moldenhauer G, Chen J, Herrmann R, et al. Radioimmunotherapy with Lutetium-177-DOTA-Rituximab: a Phase I/II-Study in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma. An interim Analysis. *Eur J Nucl Med* 2003;30 (Suppl 2):176.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Andreas Lohri
Leitender Arzt Onkologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4410 Liestal
Andreas.Lohri@ksli.ch

Prof. Dr. med. Richard Herrmann
Universitätsspital
Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel