FL-Therapie mit Rituximab: Langfristig kein Überlebensvorteil

Rituximab ist ein bewährter Antikörper, u. a. für die Behandlung des follikulären Lymphoms. Die Vorteile einer bis zu 2 Jahre dauernden Behandlung sind gesichert. Eine 5-Jahres-Dauertherapie scheint für die meisten Patienten aber nicht sinnvoll.

Der gegen CD20 gerichtete Antikörper Rituximab hat die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) verbessert. Regelmäßig gegeben verlängert sich die Remissionsdauer bzw. das progressionsfreie Überleben (PFS), sowohl in der Erstlinie als auch im Rezidiv. Als optimale Dauer einer Erhaltungstherapie gelten derzeit 2 Jahre. Daten der SAKK 35/98-Studie, in der chemotherapienaive FL-Patienten mit einer Rituximab-Induktions- und Erhaltungstherapie behandelt wurden, lieferten Hinweise auf ein längeres ereignisfreies Überleben (EFS) bei einer Behandlung über 2 Jahre hinaus. Daher wurde in der Nachfolgestudie SAKK 35/03 der Nutzen einer 5-Jahres-Therapie untersucht.

In der Phase-III-Studie erhielten 270 Patienten mit therapienaivem, rezidiertem, stabilem oder chemotherapie-resistentem follikulärem Lymphom in der Induktion 4-mal 375 mg/m² Rituximab im Wochenabstand. Patienten, die auf die Induktion partiell oder komplett ansprachen, wurden randomisiert, ein Kurzzeit-Schema mit 4-mal Rituximab alle 2 Monate oder ein Langzeitschema (alle 2 Monate für maximal 5 Jahre) zu erhalten. Nach median 6,4 Jahren war beim primären Studienendpunkt EFS mit median 3,4 Jahren unter der Kurz- und 5,3 Jahren unter der Langzeit-Therapie kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zu erkennen ($p = 0,14$). Dagegen

traten unter der 5-Jahres-Dauermedikation mehr Nebenwirkungen auf (76 vs. 50 %; $p < 0,001$). Auch schwerwiegende Nebenwirkungen waren unter Langzeitgabe häufiger.

Bei sekundären Studienendpunkten wie dem PFS wurden zunächst Vorteile für die längerfristige Anwendung sichtbar, die sich aber nicht in ein besseres Gesamtüberleben übertrugen: Im Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Therapiearmen.

Fazit: Eine 5-Jahres-Erhaltungstherapie mit Rituximab scheint bei FL-Patienten keinen Einfluss auf EFS und Gesamtüberleben zu haben. Die Toxizität unter der Langzeitgabe ist aber erhöht.

Barbara Kreutzkamp

Taverna C et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):495-500.

NHL und Mantelzelllymphom: Vorteile für Bendamustin/Rituximab

Für Patienten mit rezidiertem indolentem Lymphom oder Mantelzelllymphom stehen nach alkylrierender Therapie heute Immunchemotherapien zur Verfügung. Welchen Nutzen bietet Bendamustin plus Rituximab?

Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder Mantelzelllymphom erhalten in der Erstlinie meist alkylanzienhaltige Schemata wie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) oder CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison). Derzeit gibt es keinen Standard für eine Immunchemotherapie im Rezidiv.

In der vorliegenden Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie der Deutschen Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bendamustin bzw. Fludarabin in Kombination mit Rituximab bei 230 Pa-

tienten mit rezidiertem indolentem NHL oder Mantelzelllymphom randomisiert untersucht. Das Alkylans Bendamustin hat den Vorteil einer begrenzten Kreuzresistenz mit anderen Alkylanzien, sodass auch bei intensiv vorbehandelten Patienten ausreichende Aktivität vorhanden ist. Einbezogen in die Per-Protokoll-Analyse waren 219 Patienten. Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Nichtunterlegenheit war definiert als eine weniger als 15%ige Differenz im 1-Jahres-PFS zwischen beiden Gruppen.

Nach einem medianen Follow-up von 96 Monaten war das PFS unter Bendamustin/Rituximab mit median 34,2 Monaten signifikant länger als unter Fludarabin/Rituximab mit median 11,7 Monaten (Hazard Ratio [HR] 0,54, 95 %-Konfidenzintervall 0,38–0,72; $p < 0,0001$). Die Nichtunterlegenheit von Bendamustin/Rituximab gegenüber Fludarabin/Rituximab wurde gezeigt ($p < 0,0001$). Darü-

ber hinaus sprachen signifikant mehr Patienten auf Bendamustin/Rituximab an (82 vs. 51 %; $p < 0,0001$) und Patienten im Bendamustin/Rituximab-Arm lebten signifikant länger (median 110 vs. 49 Monate; HR 0,64; $p = 0,012$).

Die Sicherheit der Behandlung war in beiden Gruppen vergleichbar. In den Behandlungsgruppen traten jeweils 23 schwerwiegende Nebenwirkungen auf, überwiegend Myelosuppression und Infektionen.

Fazit: Patienten mit rezidiertem indolentem oder Mantelzelllymphom leben unter Bendamustin/Rituximab deutlich länger progressionsfrei als unter Fludarabin/Rituximab. *Barbara Kreutzkamp*

Rummel M et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):57-66.