

- ▶ Ergebnisse der Rituximab-Kombinationstherapien
- ▶ Trastuzumab – Überlebensverlängerung nachgewiesen
- ▶ Mikrometastasen als Ziel für die Antikörpertherapie

1-4

Zu: Dr. Czuczman

ZB MED

Antikörpertherapie in der Hämatologie/Onkologie Gezielte Therapie mit Rituximab und Trastuzumab

ZUM THEMA

Nach jahrelanger Erforschung des Immunsystems und der Interaktion zwischen Zellen der immunologischen Abwehr und Tumorzellen kommt man dem Traum einer spezifischen und weniger toxischen Behandlung durch spezifische Antikörper ein großes Stück näher, so Wolfgang Hiddemann, München, und Werner Linkesch, Graz. Rituximab, der monoklonale Antikörper gegen das Anti-CD20-Antigen, ist seit Juni 1998 in Europa zur Behandlung des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) zugelassen. Die Monotherapie ist indiziert bei Patienten im Stadium III-IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nachher einen Rückfall erleiden. Die Kombination Chemotherapie/Rituximab bei Patienten mit niedrig-malignem NHL ist mit einer Gesamtansprechrate von 100% noch vielversprechender als die Monotherapie; viele Remissionen dauern inzwischen seit über 4 Jahren an.

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab wurde in diesem Jahr europaweit zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. Der Antikörper bindet an die extrazelluläre Domäne des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-2-Rezeptorproteins (HER2), der bei etwa 25-30% der Patientinnen überexprimiert wird. Somit ist bei den HER2-überexprimierenden Patientinnen jetzt eine gezielte, spezifische Therapie möglich.

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Maus-Mensch-Antikörper, der spezifisch an das CD20-Antigen bindet. Dieses wird auf der Oberfläche von malignen B-Lymphozyten exprimiert – es findet sich auf 95% der NHL-B-Zellen – aber nicht auf den pluripotenten Stammzellen und frühen Prä-B-Zellen.

Rituximab – verschiedene Wirkmechanismen

Über verschiedene Wirkmechanismen – eine Kombination aus Komplementaktivierung mit nachfolgender Zytolyse, Aktivierung der Antikörper-vermittelten zellulären Toxizität sowie der Induktion von Apoptose – resultiert eine relativ selektive Zerstörung reifer B-Zellen; der zirkulierenden B-Zell-Pool wird vermindert. Da die Stammzellen nicht betroffen sind, können neue B-Zellen nachwachsen, erläuterte Walter Knapp, Wien/Österreich. Diese Rekonstitution der B-Zellen beginnt etwa sechs Monate nach Ende der Rituximab-Therapie. Niedrig-maligne und rezidivierende in-

termediär-/hoch-maligne B-Zell-Lymphome sind mit einer Standard-Chemotherapie nicht heilbar. Monoklonale Antikörper wirken spezifischer als Chemotherapeutika und sind mit weniger unspezifischen Toxizitätserscheinungen verbunden. Als Monotherapeutikum hat sich Rituximab bei Patienten mit rezidivierendem niedrig-malignem oder follikulärem NHL (Stadium III oder IV) als hochwirksam erwiesen (Gesamtremissionsrate 48%, mediane Zeit bis zur Progression 13,2 Monate).

Rituximab plus CHOP

Die Kombination von Rituximab mit einer Chemotherapie scheint sinnvoll, so Myron S. Czuczman, Buffalo/USA, da aufgrund der zwei verschiedenen Wirkmechanismen – die in vitro Synergismus gezeigt haben – keine überlappenden Toxizitäten vorliegen. Rituximab sensibilisiert Tumorzellen für zytotoxische Substanzen, wie in vitro belegt wurde.

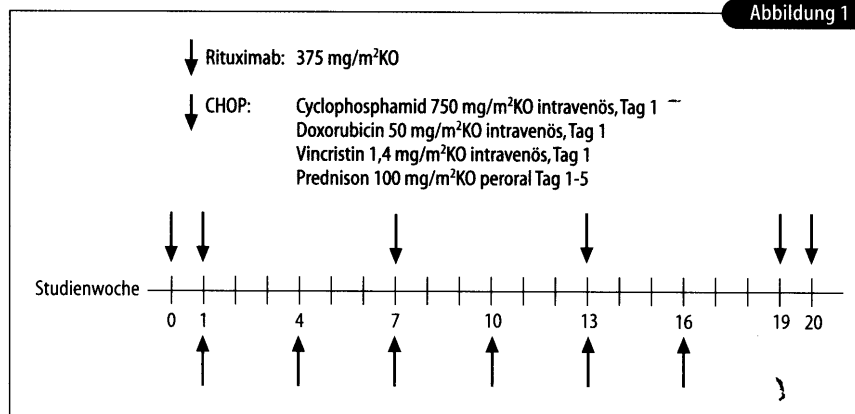
Eine erste Studie zur Kombinationstherapie wurde von Czuczman et al. be-



Springer

Zs. A
4323
- 6. 12. 2001 -
ZB MED

Abbildung 1



▲ Therapieregime – Rituximab plus CHOP bei Patienten mit niedrig-malignem NHL