

Zevalin[®] voor oudere patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom en PET-positieve partiële remissie na rituximab-CHOP: de HOVON 77-studie

Auteur J.M. Zijlstra

Trefwoorden B-cellymfoom, HOVON 77-studie, PET, radio-immunotherapie, Zevalin[®]

(Ned Tijdschr Hematol 2006;3:191-2)

Achtergrond van de studie

Oudere patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom, worden over het algemeen behandeld met rituximab en CHOP (R-CHOP). Coiffier et al. toonden aan dat de toevoeging van rituximab aan CHOP zowel een verlenging van de progressievrije, als van de totale overleving geeft.¹ In deze studie is de progressievrije 5-jaaroverleving na behandeling met R-CHOP 48%. Na behandeling met R-CHOP zal dus toch een zeer aanzienlijk deel van de patiënten een recidief krijgen. Voor deze oudere patiënten is een in opzet curatieve behandeling met intensieve chemotherapie en autologe stamceltransplantatie te toxisch, waardoor alleen een palliatieve behandeling overblijft.

Patiënten in partiële remissie na R-CHOP, hebben restafwijkingen waarvan de aard niet te duiden is op de CT-scan. In de nieuwe responscriteria die binnenkort worden gepubliceerd, wordt sterk geadviseerd om in deze situatie een PET-scan te verrichten. Indien de restafwijkingen PET-positief zijn, is de kans op een spoedig recidief bijzonder groot.² Voor deze groep patiënten, die chemo-immunotherapie-resistent is, biedt de HOVON 77-studie de mogelijkheid van radio-immunotherapie.

Radio-immunotherapie is een relatief nieuwe behandelingsvorm voor het maligne lymfoom. Het combineert de therapeutische werking van het monoklonale antilichaam anti-CD20 met gerichte radiotherapie op de lymfoomcellen. Yttrium-90-ibritumomabtiuxetan (Zevalin[®]) is een compositie van het muizenmonoklonaal ibritumomab dat door de chelator tiuxetan bindt aan yttrium-90 (90 Y).³ Deze radionuclide is

een pure β -emitter met een halfwaardetijd van 64 uur en een reikwijdte van 5 tot 10 mm. Hierdoor is de radionuclide niet alleen in staat om de B-cel die aan het monokonaal is gebonden, te doden, maar ook de direct omringende cellen. 90-Y geeft geen γ -straling, waardoor het veilig kan worden toegepast in een poliklinische omgeving en verblijf in een lood-beschermde kamer niet nodig is.

Studieopzet

Patiënten van 60 jaar of ouder met een nieuw gediagnosticeerd, diffuus grootcellig CD20⁺-B-cellymfoom die na 6 tot 8 R-CHOP-kuren PET-positieve restafwijkingen hebben, kunnen aan de HOVON 77-studie meedoen als ze op grond van hun leeftijd of algehele conditie niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Het is daarnaast van belang dat er ten tijde van de remissiebeoordeling na de eerstelijnsbehandeling, minder dan 25% beenmerginvasie van NHL is. Verder is het belangrijk dat de R-CHOP-kuren volgens schema konden worden gegeven en dat er geen uitstel van meer dan 2 weken was vanwege onvoldoende herstel van perifere bloedgetallen.

Om te voorkomen dat patiënten een Zevalin[®]-behandeling krijgen als er al sprake is van progressieve ziekte, is het tijdschema strak gedefinieerd. De tijd tussen de laatste R-CHOP-kuur en de PET-scan is maximaal 7 weken. Het interval tussen de PET-scan en de start van de Zevalin[®]-kuur (dag 1: rituximab) is maximaal 3 weken. Op dag 8 krijgt de patiënt, na de tweede predosis rituximab, Zevalin[®] toegediend (i.v. 14,8 MBq/kg in 10 minuten). De reactie op de behandeling wordt geëvalueerd met een CT- en PET-scan na 90 en 180

dagen. Het primaire eindpunt van deze studie is de evaluatie van de conversie van PET-positieve naar -negatieve restafwijkingen. Secundaire eindpunten zijn de progressievrije en totale overleving en de evaluatie van de toxiciteit van de behandeling. Het aantal te includeren patiënten is 40. In het kader van deze studie is er centrale revisie van lymfklierbiopten en PET-scans.

Onderzoekscentra

Voor een optimale radio-immunotherapie is een goede samenwerking tussen de internist-hematoloog, de nucleair geneeskundige en de ziekenhuisapotheker essentieel. Inmiddels hebben 15 ziekenhuizen een eigen PET-(CT)-scan en 15 andere centra maken gebruik van een mobiele camera. De internisten-hematologen/oncologen in deze ziekenhuizen zijn benaderd voor participatie in de HOVON 77-studie.

De studie wordt financieel gesteund door de firma Schering, die de Zevalin® ter beschikking stelt en de extra kosten voor de PET- en CT-scans vergoedt. Via Schering is het ook mogelijk training te ontvangen middels een proeflabelling. De Commissie voor Klinisch Toegepast Onderzoek (CKTO) ondersteunt het datamanagement.

Oproep tot deelname

De studie is in mei 2006 van start gegaan. Binnen HOVON zijn circa 30 ziekenhuizen in deelname geïnteresseerd en wordt er geijverd voor toestemming van medisch-ethische toetsingscommissies voor plaatselijke uitvoerbaarheid. De eerste centra zijn inmiddels geïnstalleerd, zodat naar verwachting de eerste patiënt spoedig kan worden geïnccludeerd.

Referenties

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
2. Zijlstra JM, Lindauer-Van der Werf G, Hoekstra OS, Riphagen II, Hooft L, Huijgens PC. FDG-PET for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006;91:522-9.
3. Knox S, Goris M, Trisier K, Negrin R, Davis T, Liles TM, et al. Yttrium 90 labelled anti CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clin Cancer Research* 1996;2:457-70.

Ontvangen 31 juli 2006, geaccepteerd 11 augustus 2006.

Correspondentieadres

Mw. drs. J.M. Zijlstra, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020 444 26 04
E-mailadres: j.zijlstra@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: Schering stelt Zevalin® ter beschikking en vergoedt de extra kosten voor de PET- en CT-scans.



KOGENATE® Bayer 250/500/1000 IE Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Samenstelling: Werkzaam bestanddeel: Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa), 250/500/1000 IE/injectieflacon (100/200/400 IE/ml na reconstitutie). Hulpstoffen: Poeder: glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose. Oplosmiddel: water voor injectie. **Therapeutische indicaties:** Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII deficiëntie). Dit middel bevat geen Von Willebrand factor en is daarom niet geïndiceerd bij de ziekte van Von Willebrand. **Contra-indicaties:** Eerder waargenomen overgevoeligheid voor de werkzame stof, muizen- of hamstereiwit of één van de hulpstoffen. **Zwangerschap en borstvoeding:** KOGENATE® Bayer dient alleen gebruikt te worden tijdens zwangerschap en lactatie bij een noodzakelijke medische indicatie. **Bijwerkingen:** Huiduitslag/jeuk, lokale reacties op de plaats van injectie, overgevoeligheidsreacties, vreemde smaak in de mond en koorts. Verder kan de mogelijkheid van een anafylactische shock niet geheel worden uitgesloten. De vorming van neutraliserende antilichamen tegen factor VIII (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. In studies met recombinant factor VIII bevattende preparaten is ontwikkeling van remmers voornamelijk waargenomen bij voorheen onbehandelde hemofiliepatiënten (Previously Untreated Patients, PUP's). Tijdens klinische trials ontwikkelden negen van de zestig (15 %) PUP's en MTP's (Minimally Treated Patients) die met KOGENATE® Bayer werden behandeld remmers. Patiënten dienen zorgvuldig met behulp van de daartoe geëigende klinische waarnemingen en laboratoriumtesten op het ontwikkelen van remmers te worden gecontroleerd. Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiter tegen het muizen- en hamstereiwit, waarvan sporen in het product aanwezig zijn. Toch bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen, bijv. het muizen- en hamstereiwit, waarvan sporen in het product aanwezig zijn, bij bepaalde gepredisponerde patiënten. **Dosering:** Eén IE KOGENATE® Bayer per kg lichaamsgewicht doet de factor VIII activiteit 1,5%-2,5% stijgen. Benodigde aantal IE = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging factor VIII activiteit (%) x 0,5. **Bewaring:** KOGENATE® Bayer kan gedurende een aaneengesloten periode van max. 2 maanden bij kamertemperatuur (<25°C) worden bewaard. In dat geval vervalt KOGENATE® Bayer aan het eind van deze periode van 2 maanden, mits de op de verpakking vermelde uiterste vervaldatum nog niet is verstreken. **Uitsluitend Recept.** Volledige vergoeding, voor prijzen zie Z-index. Voor uitvoerige informatie over het geneesmiddel kunt u contact opnemen met: Bayer B.V., HealthCare, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, Tel.: (0297) 280 666. Juni 2004.