

HOVON 84: intensivering en onderhoud met rituximab bij oudere patiënten met een diffuus grootcellig B-cel non-hodgkinlymfoom

Auteurs P.J. Lugtenburg en J.M. Zijlstra

Trefwoorden CHOP14, diffuus grootcellig B-cel non-hodgkinlymfoom, HOVON 84, ouderen, rituximab

(Ned Tijdschr Hematol 2007;4:271-3)

Inleiding

In de westerse wereld neemt de incidentie van het non-hodgkinlymfoom (NHL) toe. In Nederland wordt deze diagnose momenteel ongeveer 2.500 maal per jaar gesteld, waarbij het in 30% van de gevallen een diffuus grootcellig B-cellymfoom ('diffuse large-B-cell lymphoma'; DLBCL) betreft. DLBCL komt vooral voor bij ouderen. De standaardbehandeling bestond decennia lang uit 6 tot 8 kuren cyclofosfamide, adriamycine, vincristine en prednison (CHOP)-chemotherapie, gegeven met een interval van 3 weken. Rituximab (Mabthera®) is een monoklonaal antilichaam dat specifiek gericht is tegen het CD20-antigeen, dat voorkomt op rijpe B-cellen en de meeste B-celmaligniteiten. De Groupe d'Etude de Lymphome Adulte (GELA) liet in een studie bij oudere patiënten zien dat toevoeging van rituximab aan 8 kuren driewekelijks CHOP (R-CHOP) de prognose aanzienlijk doet verbeteren.¹ Inkorten van het CHOP-schema van 3 naar 2 weken (CHOP14) leidde in een studie van de Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) tot een vergelijkbare verbetering.²

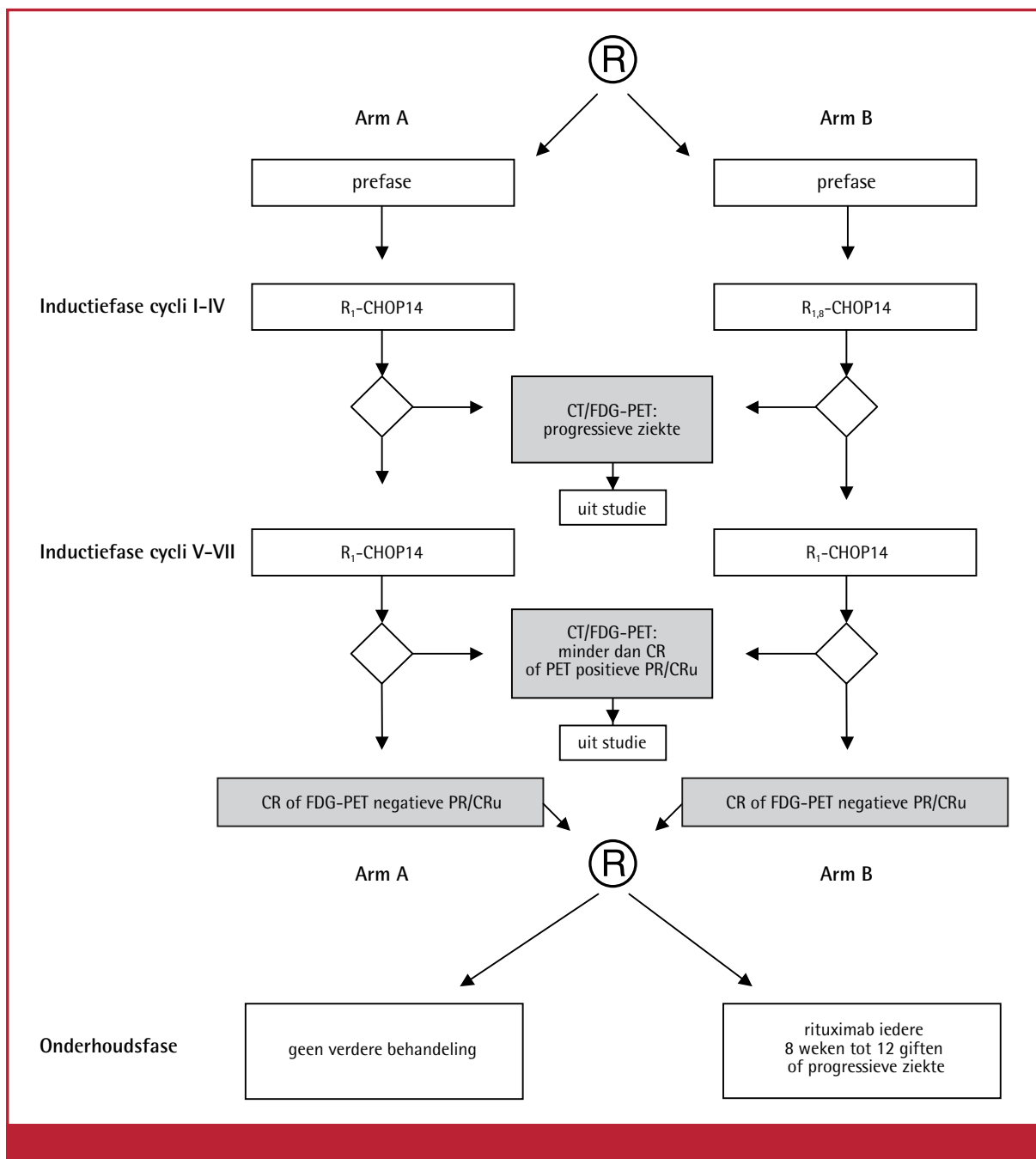
HOVON 46

De afgelopen jaren werd in de HOVON 46-studie onderzocht of toevoeging van rituximab aan tweewekelijks CHOP (R-CHOP14) de overleving van oudere patiënten met een DLBCL verder kon verbeteren.³ Met 72 jaar lag in deze studie de mediane leeftijd

aanzienlijk hoger dan in de eerder vermelde studies. Het aantal complete remissies nam toe van 47% met CHOP14 naar 66% met R-CHOP14, hetgeen zich vertaalde in een significant kleinere kans op een recidief en een betere overleving ('failure free survival' na 2 jaar 43% versus 62%). Opvallend was dat de remissie bij het merendeel van de patiënten pas laat werd bereikt. Het tweewekelijkse R-CHOP-schema werd door deze oudere patiënten over het algemeen goed verdragen. In de groep patiënten tussen de 75 en 85 jaar viel echter 29% uit, in de meeste gevallen door klachten van algehele malaise of door infecties. Ook de RICOVER-60 studie van de DSHNHL heeft recentelijk de toegevoegde waarde van rituximab aan het tweewekelijkse CHOP-schema aangetoond.⁴

HOVON 84

Recentelijk is een nieuwe fase III-studie bij ouderen met een DLBCL van start gegaan, de HOVON 84-studie. Deze studie is erop gericht de resultaten van de HOVON 46 en RICOVER-60 verder te verbeteren. Dit wordt op 2 manieren nagestreefd. Naar aanleiding van bemoedigende resultaten van de DSHNHL zal intensivering van rituximab tijdens de eerste 4 R-CHOP14-kuren worden vergeleken met standaard R-CHOP14-kuren.⁵ Vervolgens zal bij patiënten die na 8 kuren een complete remissie bereiken, worden onderzocht of een onderhoudsbehandeling met rituximab het aantal recidieven verder kan verminderen. *Figuur 1* op pagina 272 geeft de opzet van de studie weer. Responsevaluatie vindt plaats na 4 en 8 kuren door middel van CT- en FDG-PET-scans. De studie is goedgekeurd door



Figuur 1. De opzet van de HOVON 84-studie. Intensivering van rituximab tijdens de eerste 4 R-CHOP14-kuren wordt vergeleken met standaard R-CHOP14-kuren. Bij patiënten die na 8 kuren een complete remissie bereiken, wordt onderzocht of een onderhoudsbehandeling met rituximab het aantal recidieven verder vermindert. *R*=randomisatie, *CHOP14*=combinatie van cyclofosfamide, adriamycine, vincristine en prednison elke 2 weken toegediend, *R1*=rituximab op dag 1 van *CHOP14*, *R1,8*=rituximab op dag 1 en dag 8 van *CHOP14*, *CR*=complete remissie, *CRu*=‘unconfirmed’ complete remissie, *PR*=partiële remissie.

de Commissie voor Klinisch Toegepast Onderzoek en de Medisch Ethische Toetsingscommissie. Meer details over het protocol en documenten voor het aanvragen van lokale uitvoerbaarheid zijn te vinden op de website van de HOVON (www.hovon.nl).

Inclusie- en exclusiecriteria

Patiënten van 66 tot en met 80 jaar met een CD20-positief DLBCL stadium II-IV (volgens Ann Arbor) worden geïncludeerd in deze studie. Exclusiecriteria zijn ernstige comorbiditeit (hart, longen, lever,

nieren), andere maligniteiten, NHL in het centraal zenuwstelsel, primair mediastinaal B-cellymfoom, testislymfoom en getransformeerd lymfoom.

Studieduur

In samenwerking met de Poolse en Scandinavische lymfoomgroepen worden in totaal 550 patiënten geïnccludeerd. De geplande studieduur is 5 jaar.

Kosten

Zowel de extra rituximab voor de inductiefase als de rituximab voor de onderhoudstherapie wordt verstrekt door Roche Nederland BV. De FDG-PET-scan na 4 kuren wordt vergoed via het HOVON-bureau.

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. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-41.
3. Sonneveld P, Van Putten W, Biesma D, et al. Phase III trial of 2-weekly CHOP with rituximab for aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. *Blood* 2006;108: abstract 210.
4. Pfreundschuh M, Kloess M, Zeynalova S, et al. Six vs. eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the completed RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood* 2006;108:abstract 205.

5. Poeschel V, Nickelsen M, Hanel M, et al. Dose-dense rituximab in combination with biweekly CHOP-14 for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of a phase-I/II and pharmacokinetic study of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood* 2006;108:abstract 2738.

Ontvangen 31 juli 2007, geaccepteerd 4 augustus 2007.

Correspondentieadres

Mw. dr. P.J. Lugtenburg, internist-hematoloog

Erasmus MC
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel.: 010 463 31 23
E-mailadres: p.lugtenburg@erasmusmc.nl

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

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: zowel de extra rituximab voor de inductiefase als de rituximab voor de onderhoudstherapie wordt verstrekt door Roche Nederland BV. De FDG-PET-scan na 4 kuren wordt vergoed via het HOVON-bureau.