

# ONKOLOGIE *heute* – Fortbildung aktuell

Zertifizierte Fortbildung für Ärzte und Fachärzte

F-1/2016

März 2016

[www.cme.mgo-fachverlage.de](http://www.cme.mgo-fachverlage.de)

## Erstlinientherapie und Management der Chronisch- Lymphatischen Leukämie



Nehmen Sie online teil: [www.cme.mgo-fachverlage.de](http://www.cme.mgo-fachverlage.de)



MEDIENGRUPPE  
OBERFRANKEN  
FACHVERLAGE

# Erstlinientherapie und Management der CLL

Dr. Paula Cramer, Deutsche CLL Studiengruppe, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) haben sich in den vergangenen zehn Jahren deutlich verbessert, allerdings ist die Erkrankung weiterhin meist nicht heilbar. Bei jüngeren, körperlich fitten Patienten ist die Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) der etablierte Standard. Auch bei Patienten mit Komorbiditäten konnte nun gezeigt werden, dass diese von einer Chemoimmuntherapie mit einem Anti-CD20 Antikörper deutlich profitieren. Der meist sehr ungünstige klinische Verlauf von Patienten mit Nachweis der genetischen Hochrisikomarker Deletion (17p) und TP53 Mutation wurde durch die Zulassung neuer Kinaseinhibitoren deutlich verbessert.

## Prävalenz

Mit einer altersadjustierten Inzidenz von 4/100.000 ist die chronische lymphatische Leukämie die häufigste Leukämieform der westlichen Industrieländer. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen; [1] das mediane Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung beträgt 72 Jahre. Vor dem Hintergrund einer sich wandelnden Demographie und der im Alter ansteigenden Inzidenz der CLL ist von einer deutlichen Zunahme der Prävalenz der Erkrankung auszugehen.

## Diagnosekriterien der CLL

Nach den Kriterien des International Workshop on CLL (IWCLL), [2] liegt eine CLL vor, wenn im peripheren Blut  $\geq 5.000$  klonale B-Lymphozyten/ $\mu\text{l}$  nachweisbar sind, im Blutaussstrich kleine, morphologisch reife Lymphozyten vorherrschen, der Prolymphozytenanteil  $< 55\%$  liegt und der Immunphänotyp eine Koexpression der B-Zell-Marker-CD19, CD20 und CD23 und des T-Zell-Antigens CD5 aufweist. Typisch ist des Weiteren eine Leichtkettenrestriktion kappa oder lambda. Bei einem Fehlen der Lymphozytose und Krankheitszeichen wie B-Symptomen, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie oder Zytopenien ist die Diagnose einer monoklonalen B-Lymphozytose (MBL) zu stellen, die nur in 1% der Fälle pro Jahr in eine behandlungsbedürftige CLL übergeht. [3] Sofern eine Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie besteht, aber die Lymphozytose fehlt, liegt definitionsgemäß ein kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (small lymphocytic lymphoma, SLL) vor.

## Staging und klinischer Verlauf

Das klinische Staging der CLL erfolgt in Europa üblicherweise nach dem Binet- [4] und in den USA nach dem Rai-System. [5] Diese einfachen Instrumente erlauben eine Einteilung der Patienten in drei prognostische Gruppen und eine Entscheidung darüber, ob zunächst eine Watch and Wait-Strategie erfolgen soll (Binet A/B, ohne B-Symptome) oder eine Behandlung erforderlich ist (Binet A/B mit B-Symptomen und Binet C, unabhängig von B-Symptomen). Eine Therapie sollte des Weiteren bei den in ► Tabelle 1 aufgeführten Anzeichen einer aktiven CLL eingeleitet werden. Die Staging-Systeme können allerdings nicht den variablen klinischen Verlauf der CLL für den individuellen Patienten vorhersagen. Hierfür wurde in einer internationalen Kooperation der CLL-IPi entwickelt, der neben den klinischen Parametern fortgeschrittenes Binet/Rai-Stadium und Alter  $> 65$  Jahre auch die Prognoseparameter Deletion(17p)/TP53 Mutation, unmutierter IGHV-Status und erhöhtes Beta-2-Mikroglobulin berücksichtigt. [6]

## Kriterien für die Wahl der Erstlinientherapie

Vor jeder Therapieeinleitung müssen die prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen – Deletion des kurzen Armes von Chromosom 17 [del(17p)] sowie eine Mutation des TP53-Gens ausgeschlossen werden, da der Nachweis dieser Aberrationen mit einem unzureichenden oder nur kurzen Ansprechen auf Chemotherapeutika assoziiert ist. Weitere Kriterien für die Wahl der CLL-Therapie sind das Vorhandensein bzw. der Schweregrad von Komorbiditäten,

sowie die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) der Patienten. Diese Parameter spiegeln die Fitness und Belastbarkeit der Patienten besser wider als das kalendrische Alter. Bei den älteren CLL-Patienten können drei Gruppen unterschieden werden:

- Körperlich fitte Patienten, bei denen keine oder eine geringe Komorbidität vorliegt, die die Lebenserwartung nicht beeinträchtigt (go go-Patienten).
- Unfitte Patienten mit relevanter Komorbidität, welche die Lebenserwartung der Patienten mutmaßlich begrenzt (slow go-Patienten).
- Gebrechliche Patienten mit schwerer Komorbidität und dadurch deutlich begrenzter Lebenserwartung (no go-Patienten).

Ein häufig eingesetztes Instrument zur Einschätzung von Ausmaß und Schwere der Komorbidität ist die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS). [7] Hier wird ein Punktwert von 6 als Cutoff zur Differenzierung von slow go- und go go-Patienten verwendet, wobei bei letzteren in der Regel eine intensivere Chemoimmuntherapie verabreicht werden kann.

## FCR als Standard bei fitten Patienten

Bei körperlich fitten (go go)-Patienten stellt die Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) die weltweit etablierte Standardtherapie dar. Dies basiert auf Ergebnissen von Phase II- [8,9] und III-Studien [10,11], die zeigten, dass sich nicht nur das Ansprechen auf eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) durch Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers in Qualität und Dauer deutlich verbessern lässt, sondern

B-Symptome: Gewichtsverlust (>10 % in den letzten sechs Monaten), Fieber über zwei Wochen ohne Nachweis einer Infektion, Nachtschweiß, extreme Abgeschlagenheit (ECOG > 1)
Bulky disease: massive (> 10 cm), rasch progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
Ausgeprägte Splenomegalie (> 6 cm unter dem Rippenbogen), rasch progrediente oder symptomatische Splenomegalie
Lymphozytenverdopplungszeit von < 6 Monaten oder Anstieg der absoluten Lymphozyten von > 50 % innerhalb von zwei Monaten von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ $\mu$ l und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
Zunehmendes Knochenmarkversagen mit Verschlechterung der Anämie oder der Thrombozytopenie
Steroidrefraktäre Autoimmunanämie oder Autoimmunthrombozytopenie

Tab. 1: Indikationen zur CLL-Therapie (mod. nach: Hallek et al. Blood 2008)

auch das Gesamtüberleben (OS) signifikant verlängert wird. In einem Update der CLL8-Studie, die von der deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) als bis dahin größte Studie zur CLL-Therapie initiiert worden war[10], zeigte sich nach einer medianen Beobachtungsdauer von 5,9 Jahren ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) im FCR-Arm von 56,8 Monaten im Vergleich zu 32,9 Monaten im FC-Arm ( $p = 0,001$ ). Das mediane Gesamtüberleben war im FCR-Arm weiterhin nicht erreicht und lag im FC-Arm bei 86 Monaten (► Abbildung 1). [12] Bei FCR behandelten Patienten mit mutiertem IGHV-Status war auch das mediane PFS noch nicht erreicht und die PFS-Kurve scheint ein Plateau zu zeigen, was Hoffnungen schürt, dass bei einer Subgruppe der Patienten mit FCR sogar eine Heilung möglich ist. Das Therapieziel bei der Behandlung der CLL hat sich also mit der Einführung der Chemoimmuntherapie von der Remission zwecks Palliation zu einer Verlängerung des Überlebens verschoben.

### Alternativen zu FCR

Ein Nachteil des FCR-Regimes ist dessen vergleichsweise ausgeprägte Toxizität, insbesondere hohe Raten an Zytopenien und Infektionen (auch späte Neutropenien). Daher und in Anbetracht der positiven Entwicklung beim Therapieansprechen wurden alternative, weniger toxische Regime entwickelt. Beispielsweise zeigte sich in der CLL2M-Studie mit der Kombination von Bendamustin und Rituximab (BR) eine vergleichsweise geringe Inzidenz von Grad III-IV Neutropenien und Infektionen. [13] Im randomisierten Head-to-head-

Vergleich von FCR und BR im Rahmen der CLL10-Studie wurde allerdings die Bedeutung von FCR als Standard für die Gruppe der fitten go-Patienten bestätigt. Insbesondere bei Patienten im Alter < 65 Jahre zeigte sich im Vergleich zu BR eine höhere Rate an kompletten Remissionen (40,7 % vs. 31,5 %;  $p = 0,026$ ), häufigere MRD-Negativität (74,1 % vs. 62,9 %;  $p = 0,024$ ) sowie ein längeres medianes progressionsfreies Überleben (53,7 % vs. 43,2 %;  $p = 0,001$ ). [14] Bei Patienten > 65 Jahre, insbesondere bei höherem Infektionsrisiko sollte BR aber aufgrund seiner geringeren Toxizität als Alternative erwogen werden. Weitere

Ansätze zur Reduktion der Therapienebenwirkungen bestehen in der Dosisreduktion der Chemotherapie-Komponenten des FCR-Regimes, wie z. B. FCR-Lite (s. u.) oder der Einsatz der Purinanaloga Pentostatin oder Cladribin anstelle von Fludarabin (PCR oder RCC). [15,16,17] Allerdings zeigten all diese Ansätze entweder eine ähnliche Toxizität oder eine geringere Effektivität als FCR. Der Austausch von Rituximab im FCR-Regime gegen den Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (FCA) erwies sich in einer Phase III-Studie zwar als effektiv, jedoch verglichen mit FC mit einer gesteigerten Toxizität, insbesondere opportunistischen Infektionen assoziiert. Im Vergleich zum FC-Regime konnte mit FCA zwar eine Verlängerung des PFS und eine höhere Rate an MRD-Negativität erzielt werden, jedoch zeigte sich kein besseres Gesamtüberleben der Patienten. [18] Die Hinzunahme von Alemtuzumab (CFAR), Mitoxantron (FCM-R) oder Lenalidomid (FCR-L) zum FCR-Regime führte zu einer erhöhten Toxizität, sodass diese Regimes für die Anwendung außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden können. Auch der Stellenwert von Ofatumumab in Kombination mit FC (FCO) ist aufgrund des Fehlens eines randomisierten Vergleiches zu FCR nicht geklärt.

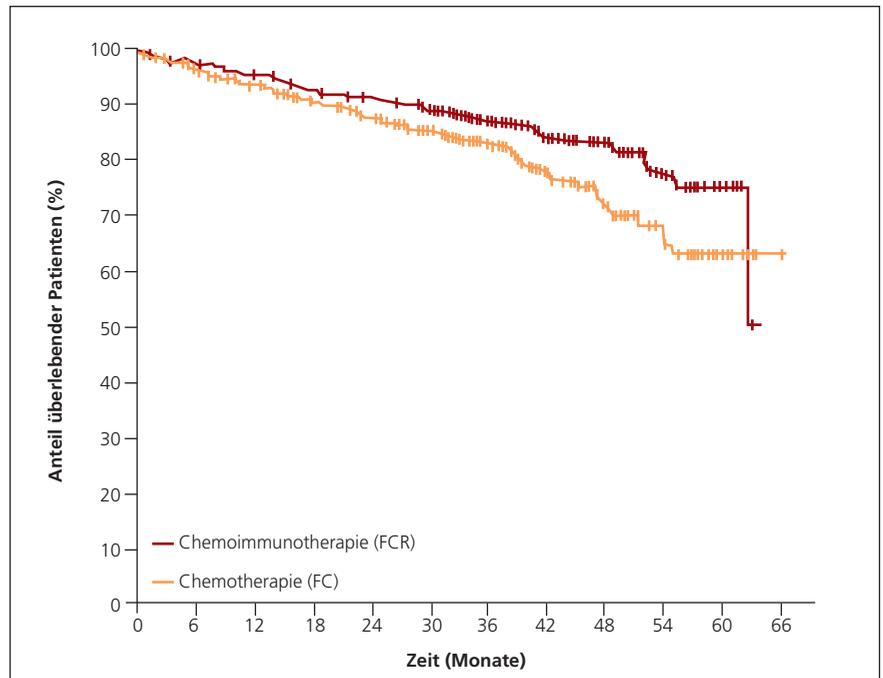


Abb. 1: Gesamtüberleben von Patienten mit FCR- vs. FC-Schema in der CLL8-Studie (Kaplan-Meier-Schätzung) (Fischer K et al. ASH 2012)

## Chemoimmuntherapie auch bei Patienten mit Komorbidität

Der typische CLL-Patient im klinischen Alltag weist ein höheres Lebensalter und relevante Begleiterkrankungen auf (slow go-Patienten). Eine palliative Therapie mit dem vergleichsweise schwachen Chemotherapeutikum Chlorambucil (Clb) wurde über Jahrzehnte als Standardtherapie angesehen; da potentere Therapieoptionen (Fludarabin, Alemtuzumab oder Bendamustin) im Vergleich zu Chlorambucil zwar Gesamtansprechen, CR-Raten und PFS, jedoch nicht das Gesamtüberleben verbesserten. [19,20,21]

Basierend auf den Daten zweier Phase-III-Studien wurde nun auch bei den älteren, komorbiden Patienten die Hinzunahme eines Anti-CD20-Antikörpers zu Chlorambucil etabliert. [22,23,24] Die Resultate der im Folgenden dargestellten CLL11-Studie [22,23] und Complement-1-Studie [24] begründen die Leitlinienempfehlung, einen Anti-CD20-Antikörper in der Erstlinientherapie als Standard einzusetzen. In den aktuellen Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird eine Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil und einem Anti-CD20-Antikörper mit der höchsten Evidenzstufe (I) und dem höchsten Empfehlungsgrad (A) empfohlen. Explizit wird auf die Resultate der CLL11-Studie verwiesen, in der sich die Überlegenheit von Obinutuzumab gegenüber Rituximab zeigte. [25]

### CLL11-Studie: Obinutuzumab/Chlorambucil als neuer Standard

Die dreiarmlige CLL11-Studie testete die Hinzunahme der beiden CD20-Antikörper Rituximab (R-Clb) oder Obinutuzumab (G-Clb) zu Chlorambucil im Vergleich zum Standard Chlorambucil mono. Eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte Patienten im Binet-Stadium C oder behandlungsbedürftigem Binet-Stadium B/A sowie einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min und/oder Komorbidität (CIRS-Score > 6), also ein Patientenkollektiv mit ausgeprägter Komorbidität, welches in früheren CLL-Studien nicht berücksich-

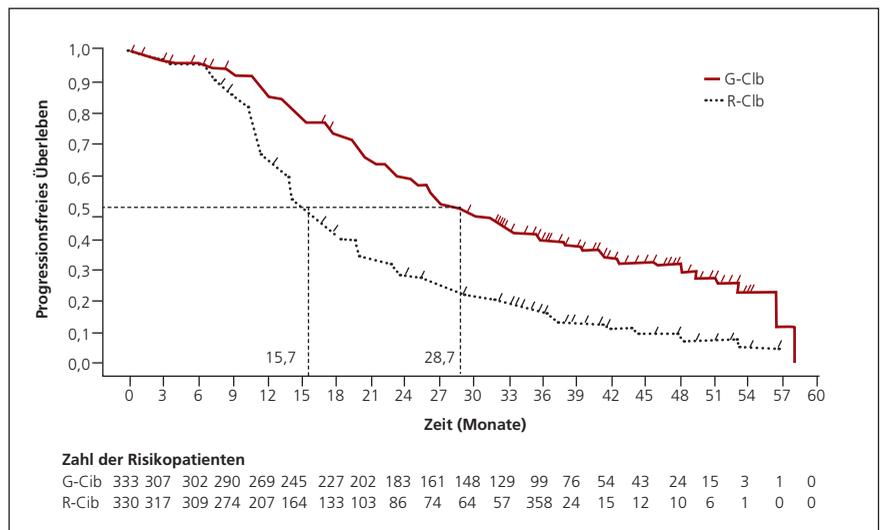


Abb. 2: Update der CLL11-Studie: Vergleich der Studienarme mit Anti-CD20-Antikörper (G-Clb vs. R-Clb) mit Bestätigung der signifikant längeren Progressionsfreiheit im Studienarm mit dem Typ-II-Antikörper Obinutuzumab (Kaplan-Meier-Schätzung) (Nach: Goede V, et al. ASH 2015; Poster #1733)

tigt wurde. Wie erwartet, konnten Dauer und Qualität des Ansprechens in beiden Studienarmen mit Anti-CD20-Antikörper im Vergleich zu einer Chlorambucil-Monotherapie verbessert werden. Die Gesamtansprechraten betragen mit G-Clb, R-Clb und Clb mono 77 % vs. 66 % vs. 31 %, und mit G-Clb war die Rate der kompletten Remissionen etwa drei Mal so hoch wie mit R-Clb (22,3 % vs. 7,3 %;  $p < 0,001$ ). Zudem erreichten Patienten, die G-Clb erhielten im Vergleich zu R-Clb etwa zehnmal häufiger einen MRD-(minimal residual disease)-negativen Status im peripheren Blut (37,7 % vs. 3,3 %;  $p < 0,001$ ). Diese tieferen Remissionen mit G-Clb übersetzen sich in eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der behandlungsfreien Zeit. Im Studienarm mit G-Clb ergab sich bei einer medianen Nachbeobachtung von derzeit 42,4 Monaten im Vergleich zu Chlorambucil mono ein knapp dreifach längeres progressionsfreies Überleben (31,1 vs. 11,1 Monate;  $p < 0,0001$ ) und eine Verlängerung der therapiefreien Zeit auf fast 4 Jahre (51,1 vs. 15,1 Monate;  $p < 0,0001$ ) [26]. Auch das mediane Gesamtüberleben der Patienten konnte verbessert werden (nicht erreicht vs. 58,5 Monate;  $p < 0,0167$ ). Der Vergleich der beiden Antikörper-haltigen Therapiearme zeigte nach einer medianen Beobachtungsdauer von 39 Monaten eine Verbesse-

rung des progressionsfreien Überlebens (G-Clb: 28,7 vs. R-Clb: 15,7 Monate;  $p < 0,0001$ ; ► Abbildung 2) und der behandlungsfreien Zeit (51,1 vs. 38,2 Monate;  $p < 0,0001$ ). Auch bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein Trend zugunsten von G-Clb.

Wie erwartet zeigten sich mit Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab eine höhere Inzidenz von Infusions-assoziierten Nebenwirkungen, insbesondere auch schwereren CTC<sup>III-IV</sup> IRRs (Grad I-IV: 66 % vs. 38 %, III-IV: 20 % vs. 4 %). Allerdings sind diese durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen, wie ein Splitting der ersten verabreichten Dosis in Verbindung mit einer Prämedikation und eventuelles Pausieren von Antihypertensiva in der Regel gut beherrschbar. Des Weiteren war für G-Clb vs. R-Clb vs. der Clb-Monotherapie eine höhere Rate an Neutropenien festzustellen (33 % vs. 28 % vs. 10 %), die jedoch nicht zu einer erhöhten Rate an Infektionen (12 % vs. 14 %, vs. 14 %) führten. Auf der Basis der Daten aus der CLL11-Studie wurde Obinutuzumab im Juni 2014 zur Erstlinienerbehandlung der CLL zugelassen.

### Therapiealternativen bei komorbiden Patienten

Auch der Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab wurde bei Patienten mit Komor-

bidität in Kombination mit Chlorambucil in der Complement-1 Studie getestet. In diese Phase-III-Studie eingeschlossen wurden ebenfalls nicht vorbehandelte Patienten, die für eine Behandlung mit Fludarabin altersbedingt oder aufgrund von Komorbidität ungeeignet schienen. [27,24] Auch hier konnte mit der Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil und Ofatumumab (O-Clb) im Vergleich zur Monotherapie mit Chlorambucil eine Verbesserung des Gesamtansprechens und der CR-Rate (82 % mit 12 % CRs vs. 69 % mit 1 % CRs;  $p < 0,001$ ), sowie ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben (22,4 vs. 13,1 Monate;  $p < 0,001$ ) gezeigt werden. Das mediane Gesamtüberleben war nach einer Beobachtungsdauer von 29 Monaten in keinem der Studienarme erreicht worden. Derzeit existieren keine direkten Vergleichsstudien von Ofatumumab und anderen Anti-CD20-Antikörpern.

Das „FCR Lite“-Regime mit einer geringeren Fludarabin- und Cyclophosphamid-Dosis wurde für den Einsatz bei älteren Patienten entwickelt, um die Nebenwirkungsrate zu reduzieren. Tatsächlich war bei diesem und anderen modifizierten FCR-Schemata die Inzidenz von Grad III/IV Zytopenien und Infektionen niedriger als mit dem üblichen FCR-Schema, dies scheint aber mit einer geringeren Effektivität erkauft zu sein, die ggf. durch ein dosisdichteres Rituximab-Schema oder die Zugabe von Lenalidomid kompensiert werden kann. [28,29] Bislang wurde kein direkter Vergleich mit den Chlorambucil-basierten Chemoimmuntherapien durchgeführt und auch ein indirekter Vergleich ist kaum möglich, da die Patientenkollektive im Vergleich zur CLL11- und Complement-1-Studie ein jüngeres Alter und weniger Komorbiditäten aufwiesen. Somit können diese dosisreduzierten FCR-Regime allenfalls als Alternative neben dem BR-Schema bei älteren, körperlich fitten Patienten gesehen werden, für die eine Behandlung mit FCR zu intensiv und mit G-Clb zu schwach erscheint. Die Kombination von Chlorambucil mit Obinutuzumab führte zu dem besten bislang dokumentierten progressionsfreien Überleben und erstmalig zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens in der Gruppe älterer Patienten mit relevanter Komorbidität. Studien zu einem

Head-to-head-Vergleich von G-Clb mit dem ebenfalls zugelassenen O-Clb oder den dosisreduzierten FCR-Regimen existieren bislang nicht.

## Gebrechliche Patienten

Für ältere CLL-Patienten, bei denen aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes bzw. schwerer Komorbidität eine deutlich begrenzte Lebenserwartung angenommen werden muss (sogenannte no go-Patienten), wird ein palliativer Ansatz mit supportiver Therapie empfohlen.[30]

## Hochrisikopatienten mit del(17p)/TP53 Mut.

Bei Patienten mit den genetischen Hochrisikomarkern Deletion(17p) und TP53-Mutation (del(17p)/TP53 Mut.) zeigt sich häufig ein rascher, aggressiver Verlauf der CLL, die sogar einer akuten Leukämie ähneln kann. Die Behandlung dieser Patienten stellt eine Herausforderung dar, da die Patienten üblicherweise schlecht oder nur kurz auf eine Chemo(immun)therapie ansprechen.[31,32,33,34,35] Der Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab stellte für diese Patienten die einzige wirksame Therapieoption dar, die allerdings mit einem hohen Risiko für schwere (opportunistische) Infektionen behaftet ist.[36] Des Weiteren ist die Substanz seit der Marktrücknahme im Jahr 2012 für die Behandlung von CLL-Patienten nur noch im Rahmen eines compassionate use-Programms verfügbar.

Die beiden Kinase-Inhibitoren Idelalisib und Ibrutinib, die downstream des B-Zell-Rezeptors an der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) und der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) wirken, haben die Behandlung dieser Hochrisikopatienten deutlich verbessert. Ibrutinib wurde vorrangig als Monosubstanz entwickelt, Idelalisib hingegen v.a. in Kombination mit Rituximab [37,38]. Die Zulassungsstudien beider Substanzen wurden im Rezidiv bei nicht-Chemoimmuntherapiegeeigneten Patienten im Vergleich zu einer Antikörper-Monotherapie durchgeführt: Der Vergleich von Ibrutinib vs. Ofatumumab bei vorbehandelten Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom ergab eine

Verbesserung des medianen PFS (nicht erreicht vs. 8,1 Monate;  $p < 0,001$ ) und des Gesamtüberlebens (OS nach 12 Monaten: 90 % vs. 81 %;  $p < 0,005$ ).[39] Die Hinzunahme von Idelalisib zu Rituximab in einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit relevanter Komorbidität, eingeschränkter Nierenfunktion oder toxischem Knochenmarkschaden ergab ebenfalls eine signifikante Verbesserung von PFS (19,4 vs. 7,3 Monate;  $p < 0,0001$ ) und OS (nicht erreicht vs. 20,8 Monate;  $p = 0,0001$ ).[40] Dabei ist bemerkenswert, dass auch die Subgruppe der Patienten mit del(17p)-Mutation deutlich von dem Einsatz der Kinase-Inhibitoren profitiert hat; allerdings bleibt die Prognose dieser Patienten insgesamt ungünstiger als bei CLL-Patienten ohne diese Hochrisikomerkmal. Da die erzielten Ergebnisse aber die besten sind, die jemals für diese Hochrisikopatienten dokumentiert wurden, erfolgte 2014 die Zulassung von Idelalisib mit Rituximab bzw. Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit rezidivierter CLL, sowie zur Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit del(17p) bzw. TP53-Mutation, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet erscheint, was bei diesen genetischen Veränderungen per se der Fall ist. Auch die ESMO-Leitlinie [25] empfiehlt die Therapie mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor Signalweges (alleine oder in Kombination mit Rituximab) bei Patienten mit del(17p) bzw. TP53-Mutation. Diese Empfehlung gilt unabhängig von der Fitness, jedoch sollte bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Therapieansprechen die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation erwogen werden.[41] Dabei ist aktuell unklar, ob die Transplantation zum Zeitpunkt des besten Ansprechens auf den Kinase-Inhibitor erfolgen oder bis zum Rezidiv bei fortgesetzter Behandlung mit dem Inhibitor hinausgezögert werden sollte. Hier gilt es aus therapeutischer Sicht die Risiken durch die Erkrankung (Zytogenetik, rezidierte/refraktäre Situation) gegen die Risiken einer Transplantation (Patientenalter, Komorbidität, Verfügbarkeit eines passenden Spenders) abzuwägen, sowie auch der Patientenwunsch und die Erwartungen des Patienten zu berücksichtigen.[39] Um bei der Behandlung der Hochrisikopatienten auf mehr Evidenz

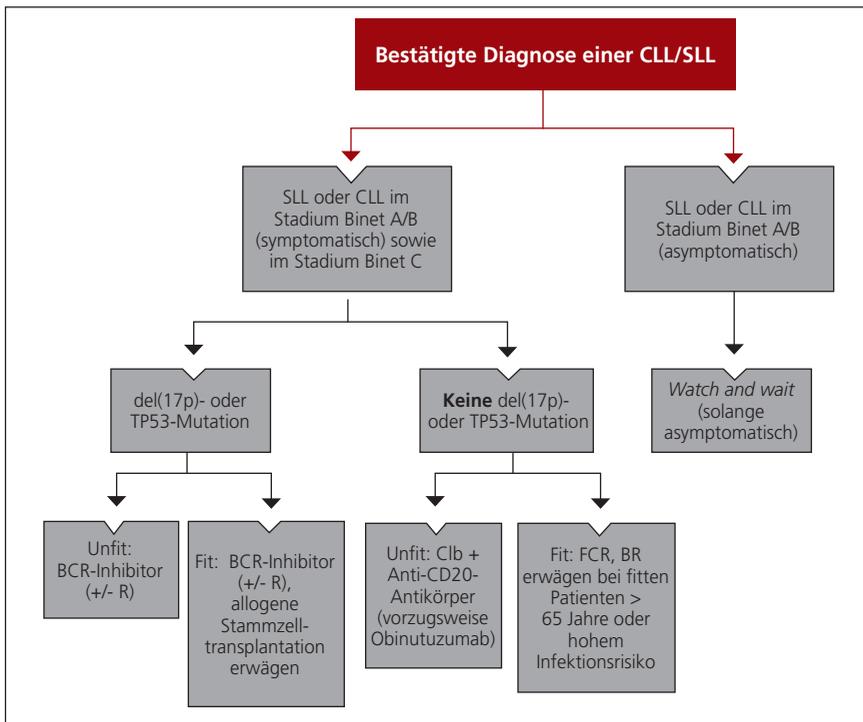


Abb. 3: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei bestätigter Diagnose einer CLL (Erstlinientherapie) nach Leitlinien der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) CLL = chronische lymphatische Leukämie, SLL = kleinzelliges lymphozytisches Lymphom, BCR = B-Zell-Rezeptor, FCR = Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab, BR = Bendamustin plus Rituximab, Clb = Chlorambucil

zurückgreifen zu können und aufgrund der noch begrenzten Erfahrungen mit den Kinase-Inhibitoren ist es von besonderer Bedeutung, Patienten mit genetischen Hochrisikomarkern bevorzugt im Rahmen von klinischen Studien zu behandeln.

## Rezidierte Patienten

Auch bei Patienten mit rezidivierter CLL sollte eine Behandlung erst bei Symptomen oder Auftreten einer Zytopenie begonnen werden, da erfahrungsgemäß ein großer Anteil der progredienten Patienten über längere Zeit asymptomatisch bleibt und ohne weitere Therapie beobachtet werden kann. Bei Eintreten einer erneuten Therapiebedürftigkeit muss vor jeder weiteren Therapie eine  $\text{del}(17\text{p})/\text{TP53}$  Mut. ausgeschlossen werden, da dies ebenso wie in der Erstliniensituation über die Wahl der Therapie entscheidet. Des Weiteren sollten in der Rezidivsituation die Art und v.a. die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie berücksichtigt werden. Nach den Leitlinien der ESMO kann die Erstlinien-

therapie wiederholt werden, wenn das Rezidiv oder die Erkrankungsprogression frühestens 24–36 Monate im Anschluss an eine Chemoimmuntherapie aufgetreten ist (Evidenzstufe III, Empfehlungsgrad B).[25] Hier ist ggf. eine Umstellung des Chemotherapiebackbones, z. B. von FCR auf BR, sinnvoll; aber auch der Einsatz eines neuen Kinase-Inhibitors möglich. Tritt das Rezidiv früher auf und insbesondere bei Nachweis der Hochrisikomerkmalen  $\text{del}(17\text{p})/\text{TP53}$  Mut., muss ein Wechsel des Therapieresimes erwogen werden. In dieser Situation sind die neueren zugelassenen Behandlungsoptionen Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab oder ein Studieneinschluss, z. B. zur Behandlung mit dem BCL2-Antagonisten Venetoclax, zu empfehlen.

## Aktuelles Vorgehen und Ausblick

Im Allgemeinen scheint es empfehlenswert, das jeweils effektivste Therapieschema in der Erstlinientherapie einzusetzen, um eine sehr tiefe Remis-

sion mit MRD-Negativität, ggf. sogar eine Eradikation aller CLL-Zellen und eine Heilung zu erzielen. Argumente hierfür liefern die oben beschriebenen sehr langfristigen Remissionen nach FCR-Behandlung bei IGHV-mutierten Patienten und die Beobachtung, dass das FCR-Schema bei go go-Patienten in der Rezidivsituation schlechtere Resultate erzielt als in der Erstlinientherapie. Gleiches wurde bei slow go-Patienten in der CLL11-Studie für die Chemoimmuntherapie G-Clb in Bezug auf das PFS beobachtet.[26] Aktuell werden zahlreiche Studien durchgeführt, die den Einsatz der bereits zugelassenen, sowie weiterer noch neuerer Substanzen als Monotherapie oder in verschiedenen Kombinationen untersuchen. Dabei wird entweder das Ziel einer langfristigen Krankheitskontrolle durch eine kontinuierliche Dauertherapie oder eine Eradikation der CLL mit einer intensiveren, kombinierten Therapie angestrebt. So kann der Einsatz der Kinase-Inhibitoren additiv zur Chemoimmuntherapie erfolgen, um die Effektivität zu steigern oder dazu dienen, die Chemotherapie-Komponente deutlich zu reduzieren oder eventuell ganz zu ersetzen. Derzeit besteht die Hoffnung, dass solche weniger toxischen, ggf. chemotherapiefreien Protokolle bei einer breiten Gruppe von CLL-Patienten einsetzbar wären und somit die momentan praktizierte Differenzierung zwischen körperlich fitten und unfitten Patienten aufheben.

## Fazit

Eine Behandlungsindikation besteht bei der chronischen lymphatischen Leukämie ausschließlich bei symptomatischer Erkrankung; auch bei Patienten mit den genetischen Hochrisikomerkmalen  $\text{del}(17\text{p})$  und TP53-Mutation sollte erst im fortgeschrittenen Stadium oder bei Symptomen eine Therapie eingeleitet werden. Zur Therapiewahl müssen die Zytogenetik/Molekulargenetik, sowie die körperliche Fitness und die Nierenfunktion berücksichtigt werden, das kalendarische Alter der Patienten ist weniger relevant. Therapiestandard in der Erstlinie sowohl bei jüngeren und körperlich fitten CLL-Patienten als auch bei typischen CLL-Patienten mit Komorbiditäten ist die Chemoimmuntherapie mit einem CD20-Antikörper. Bei der Thera-

pie von jüngeren und körperlich fitten go-Patienten kommt als zentraler Baustein Rituximab zur Anwendung. Für Patienten < 65 Jahren ist die Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR-Schema) weltweit etablierter Standard. Bei Patienten > 65 Jahre oder einem höheren Infektionsrisiko ist Bendamustin plus Rituximab zu erwägen, allerdings ist diese weniger effektiv in Bezug auf das Erreichen kompletter Remissionen und MRD-Negativität, was sich auch in einem kürzeren progressionsfreien Überleben niederschlägt. Vergleichsweise neu ist die Erkenntnis, dass auch die typischen, sogenannten slow go-Patienten mit relevanter Komorbidität eine Chlorambucil-basierte Chemoimmuntherapie, vorzugsweise mit dem neueren Typ-II-CD20-Antikörper Obinutuzumab, erhalten sollten, da sich dieser in der CLL11-Studie gegenüber Rituximab überlegen zeigte. Bei den zuvor schwierig zu behandelnden Hochrisiko-Patienten mit del(17p)- oder TP53-Mutation sind durch die Zulassung der Kinase-Inhibitoren Ibrutinib und Idelalisib zwei gut verträgliche und wirksame Therapieoptionen verfügbar geworden, die unabhängig von der körperlichen Fitness der Patienten eingesetzt werden können. Der Stellenwert dieser beiden und zahlreicher weiterer neuer zielgerichteter Medikamente bei Patienten ohne diese Mutationen wird aktuell in klinischen Studien definiert.

**Referenzen**

- 1 <http://www.gekid.de/>
- 2 Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-5456
- 3 Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al.: Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008;359:575-583
- 4 Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206
- 5 Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234
- 6 Kutsch N, Bahlo J, Byrd JC, et al. The international Prognostic Index for patients

with CLL (CLL-IPi): An international meta-analysis. *J Clin Oncol* 33 (Supplement ASCO Annual Meeting Abstract 7002) 2015

- 7 Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968; 16: 622-626
- 8 Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975-980
- 9 Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4079-4088
- 10 Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164-1174
- 11 Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1756-1765
- 12 Fischer K, Bahlo J, Fink A-M, et al. Long term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2015 Oct 20. pii: blood-2015-06-651125. [Epub ahead of print]
- 13 Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustin in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(26): 3209-3216
- 14 Eichhorst B, Fink A-M, Busch R, et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2014
- 15 Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-11

- 16 Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, et al. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Investigational new drugs* 2012;30:1232-40
- 17 Robak T, Smolewski P, Cebula B, Grzybowska-Izydorczyk O, Blonski JZ. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *European journal of haematology* 2007;79:107-13
- 18 Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, et al. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood* 2014; 123: 3255-3262
- 19 Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with Chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750-1757.
- 20 Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with Chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5616-5623
- 21 Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:4378-4384
- 22 Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101-1110
- 23 Goede V Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015; 29(7): 1602-1604.
- 24 Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385(9980): 1873-1883
- 25 Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Supplement 5): v78-v84
- 26 Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. *ASH* 2015; Poster #1733
- 27 Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the Phase III study complement 1 (OMB110911). 55th ASH, December

- 7-10th 2013, New Orleans. Oral and poster presentation S. 642
- 28 Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 498-503
- 29 71. Foon KA, Mehta D, Lentzsch S, et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 119: 3184-3185.
- 30 Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging* 2011; 28: 163-176
- 31 Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910-1916
- 32 Malcikova J, Smardova J, Rocnova L, et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Blood* 2009; 114: 5307-5314.
- 33 Zenz T, Benner A, Dohner H, Stilgenbauer S. Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway. *Cell Cycle* 2008; 7: 3810-3814
- 34 Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica* 2007; 92: 1242-1245
- 35 Zenz T, Krober A, Scherer K, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood* 2008; 112: 3322-3329
- 36 Osterborg A, Foa R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1980-1988
- 37 Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997-1007
- 38 Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1090-1099
- 39 Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:213-223
- 40 Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG®) Plus Rituximab (R) for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Efficacy Analysis in Patient Subpopulations with Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2014
- 41 Dreger P, Schetelig J, Andersen L et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014; 124(26): 3841-3849

Dr. med. Paula Cramer

Deutsche CLL  
Studiengruppe,  
Klinik I für Innere  
Medizin, Uniklinik Köln



Den Fragebogen finden Sie online unter: [www.cme.mgo-fachverlage.de](http://www.cme.mgo-fachverlage.de)

## Impressum

Mitherausgeberin:

Dr. Paula Cramer, Deutsche CLL Studiengruppe,  
Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln

Die CME-Beiträge der ONKOLOGIE *heute* Fortbildung aktuell wurden durch die Bayerische Landesärztekammer BLAEK anerkannt. Diese Fortbildungspunkte der Bayerischen Landesärztekammer werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern sowie, gemäß der Novellierung der DFP-Richtlinien vom 23.6.2005 (§ 26 Abs. 3), auch von den österreichischen Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Broschüre abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei seltenen verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf dem Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Die Realisierung dieser ONKOLOGIE *heute* Fortbildung aktuell wurde von der Firma Roche Pharma AG finanziell unterstützt.

Foto: © Roche Pharma AG

Chefredaktion: Dr. Carola Göring,  
Tel. 09221/949-405  
Dr. Susanne Kressenstein,  
Tel. 09221/949-406

Redaktion: Daniel Neubacher

© 2016 Mediengruppe Oberfranken –  
Fachverlage GmbH & Co. KG  
E.-C.-Baumann-Str. 5, 95326 Kulmbach  
Tel. 09221/949-422, Fax 09221/949-377  
E-Mail: [bvf.anzeigen@mg-oberfranken.de](mailto:bvf.anzeigen@mg-oberfranken.de)