

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Erstmals sequenzielle Therapiestrategie untersucht

Die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie hat sich in den letzten Jahren stark verändert. Am EHA-Kongress wurde nicht nur besprochen, wie unter den verschiedenen Therapieoptionen die für den jeweiligen Patienten am besten geeignete ausgewählt wird, sondern es wurden auch neue Strategien vorgestellt.

In den letzten Jahren wurden auf dem Gebiet der CLL verschiedene neue Substanzen zugelassen, weitere befinden sich in klinischer Prüfung. «Deshalb wird es immer wichtiger, die Prioritäten unter den verschiedenen Optionen richtig zu setzen und die Therapie, basierend auf den klinischen und molekularen Charakteristika eines Patienten, individuell zu wählen», erklärte Prof. Clemens Wendtner, München. Wie dies in der Erst- und Zweitlinientherapie konkret aussehen könnte, wurde von der Deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG) vor Kurzem in einem Algorithmus zusammengefasst (1). Wendtner gab im Anschluss einige Erläuterungen zur Erstlinientherapie (Abbildung).

Wie Wendtner weiter erläuterte, sollte Patienten mit einem Ultrahochrisikoprofil (bei del[17p13] und/oder TP53-Mutation) unabhängig von Alter und Allgemeinzustand eine Behandlung mit Ibrutinib angeboten werden. «Besteht eine Kontraindikation für Ibrutinib, kann Idelalisib/Rituximab eingesetzt werden.» Eine Therapie für ältere, nicht «fitter» Patienten ohne Risikofaktoren zu empfehlen, gestaltet sich schwieriger, da hier verschiedene Optionen verfügbar sind, die bisher nicht in kontrollierten Studien miteinander verglichen wurden. «Die Studie COMPLEMENT-1 hat zum Beispiel gezeigt, dass die Kombination Ofatumumab/Chlorambucil (Ofa-Cb) der klassischen Monotherapie mit Chlorambucil überlegen ist», so der Redner. Aber

auch Cb plus Obinutuzumab (Obi-Cb) hat sich bei älteren Patienten in schlechterem Allgemeinzustand gemäss der CLL11-Studie als gute Wahl erwiesen (3). «Vor Kurzem wurden zudem vorläufige Daten der MABLE-Studie präsentiert, welche für eine Überlegenheit von BR im Vergleich zu Chlorambucil/Rituximab sprechen», fügte Wendtner an. Und schliesslich habe die RESONATE-2-Studie gezeigt, dass Ibrutinib bei Patienten über 65 Jahre zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) führt als Chlorambucil, dies sowohl in IgHV-mutierten als auch unmutierten Fällen. Da in dieser Studie aber kein Anti-CD20-Antikörper eingesetzt wurde, werden die Resultate der ILUMINATE-Studie mit Spannung erwartet. Sie untersucht Ibrutinib plus Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil plus Obinutuzumab (4). «Ich gehe davon aus, dass wir die ersten Resultate dieser Studie in wenigen Monaten sehen werden», schloss Wendtner.

Risikostatus, Allgemeinzustand und Alter berücksichtigen

«Zuerst einmal müssen wir uns bewusst sein, dass viele Patienten im frühen Erkrankungsstadium nach wie vor von einer Watch-and-Wait-Strategie profitieren können», erklärte Wendtner. Ist die Indikation für eine Behandlung jedoch gegeben, sollten bis 65-jährige, «fitter» Patienten ohne del(17p13)- oder TP53-Mutation mit FCR (Fludarabin-Cyclophosphamid-Rituximab) behandelt werden. «Studien wie die CLL8 konnten zeigen, dass besonders Patienten mit einem mutierten IgHV-Gen mit dieser Therapie ein lang anhaltendes progressionsfreies Überleben erreichen können», so Wendtner. Bei «fitten», aber über 65 Jahre alten Patienten wird basierend auf den Resultaten der CLL10-Studie die Kombination BR (Bendamustin-Rituximab) empfohlen, da sich diese in der Studie als vergleichbar gut wirksam wie FCR, aber als signifikant weniger toxisch erwiesen hat (2).

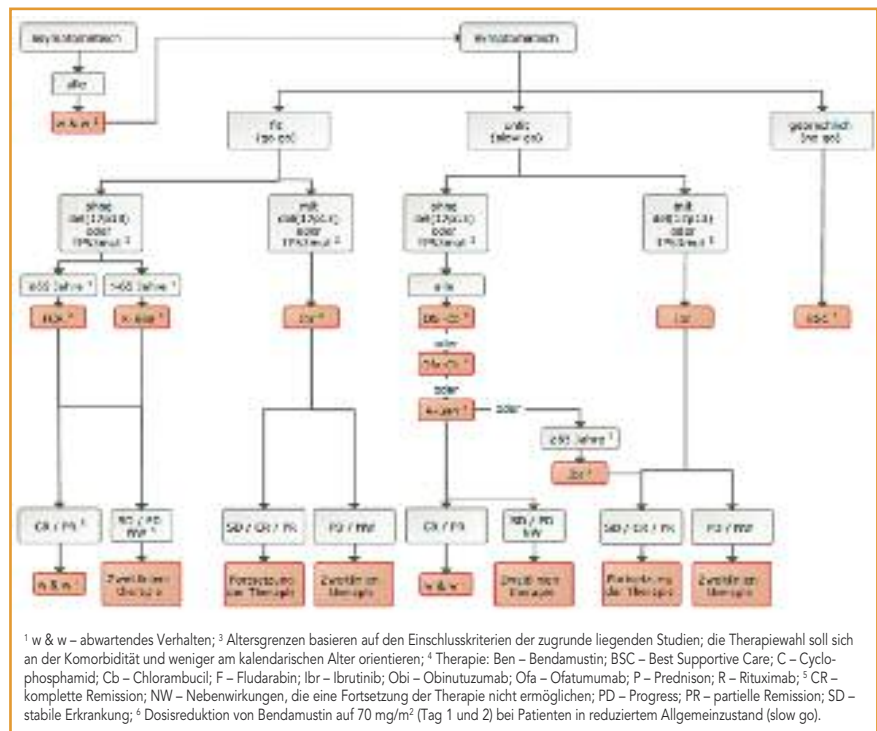


Abbildung: Erstlinientherapie der CLL (adaptiert nach [1])

¹ w & w – abwartendes Verhalten; ² Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrunde liegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; ³ Therapie: Ben – Bendamustin; BSC – Best Supportive Care; C – Cyclophosphamid; Cb – Chlorambucil; F – Fludarabin; Ibr – Ibrutinib; Obi – Obinutuzumab; Ofa – Ofatumumab; P – Prednison; R – Rituximab; ⁴ CR – komplette Remission; NW – Nebenwirkungen, die eine Fortsetzung der Therapie nicht ermöglichen; PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung; ⁵ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70 mg/m² (Tag 1 und 2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go).

Sequenzielle Therapie-strategie wird untersucht

Ein neuartiger Ansatz bei CLL, eine sequenzielle Therapie, wird in der CLL2-BAG-Studie untersucht (5). Die ersten Daten dieser prospektiven, multizentrischen Studie der Phase II, die CLL-Patienten unabhängig von ihrem Allgemeinzustand und ihrem Behandlungsstatus («therapienaiv» oder rezidiert/refraktär) einschliesst, wurden von Dr. Paula Cramer, Köln, am Kongress vorgestellt. Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ und/oder Lymphknoten $\geq 5\text{ cm}$ erhalten in der Debulking-Phase eine Behandlung mit zwei 28-tägigen Zyklen Bendamustin (70 mg/m² Tage 1 und 2), sofern nicht kontraindiziert (d.h. Kontraindikation für Bendamustin oder tiefe Tumorlast). In der nachfolgenden Induktionsphase werden sechs 28-tägige Zyklen Obinutuzumab und Venetoclax verabreicht (Obinutuzumab i.v.: im 1. Zyklus 100 mg Tag 1, 900 mg Tag 2, 1000 mg Tag 8 und 15; vom 2. bis 6. Zyklus 1000 mg Tag 1. Venetoclax; p.o.: in Zyklus 2 in einer aufsteigenden Dosierung von 20 mg bis 400 mg täglich, ab Zyklus 3 bis 6 jeweils 400 mg/Tag). In der Erhaltungstherapiephase wird weiterhin Obinutuzumab und Venetoclax eingesetzt (2 bis 8 Zyklen von je 84 Tagen Dauer mit jeweils 1000 mg Obinutuzumab i.v. am Tag 1 und durchgehender Therapie mit Venetoclax p.o. 400 mg pro Tag). Die Erhaltungstherapie wird so lange weitergeführt, bis 1 von 4 vordefinierten Ereignissen eingetreten ist: Erreichen einer mindestens seit 3 Monaten anhaltenden (klinischen) CR/CRi oder MRD-Negativität (durch 2 Messungen bestätigt), Abschluss der 24-monatigen Erhaltungstherapie, Progression der Erkrankung/Start einer neuen Therapie oder Eintreten einer inakzeptablen Toxizität.

Hohe Rate einer MRD-Negativität nach Induktion

Bis zur Präsentation konnten 66 Patienten eingeschlossen werden, 35 «therapienaive» und 31 Patienten mit einer rezidi-

Tabelle:
MRD-Negativität im peripheren Blut nach Induktion mit Obinutuzumab und Venetoclax

	alle Patienten n (%)	therapienaiv	rezidiert/ refraktär
Negativ ($< 10^{-4}$)	55 (87%)	31 (91%)	24 (83%)
Intermediär ($> 10^{-4}$ und $< 10^{-2}$)	2 (3%)	2 (6%)	-
Positiv ($> 10^{-2}$)	4 (6%)	1 (3%)	3 (10%)
Fehlend	2 (3%)	-	2 (7%)

vierten/refraktären CLL. Das mediane Alter der Patienten lag bei 59 Jahren. Bei 45 Patienten wurde das Debulking durchgeführt. Die vollen 6 Therapiezyklen der Induktionstherapie konnten bei 60 der 66 eingeschlossenen Patienten verabreicht werden. Die häufigsten Nebenwirkungen (Grad 3–5) während der Induktionsphase waren Neutropenie (43,9%), Infektionen (18,2%), Thrombozytopenie (12,1%) und infusionsassoziierte Reaktionen (7,6%). Alle Nebenwirkungen mit Grad 3 bis 5 waren dabei häufiger in der Gruppe der Patienten mit rezidiert/refraktärer CLL anzutreffen. «Ein Tumor-Lyse-Syndrom trat lediglich bei 3 Patienten auf, in einem Fall während des Bendamustin-Debulkings, im zweiten unter der Obinutuzumab-Monotherapie zu Beginn der Induktion und im dritten während der Phase der Dosissteigerung von Venetoclax. Alle waren vom Grad 3 und bildeten sich sehr rasch zurück», ergänzte Cramer hier.

Nach der Induktionsphase konnte bei 95% der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie (IWCLL-Kriterien) festgestellt werden, wobei bei 8% der Patienten ein komplettes Ansprechen vorlag. In der Gruppe der «therapienaiven» Patienten lag die Ansprechrate bei 100%, bei den rezidierten/refraktären bei 90%. Zu diesem Zeitpunkt ergab sich bereits bei 87% der Patienten eine MRD-Negativität ($< 10^{-4}$) im peripheren Blut (Tabelle). Alle Patienten, bei denen nachfolgend eine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt wurde (13%), erwiesen sich als MRD-negativ.

Bei 56 Patienten wurde die Erhaltungstherapie begonnen und in 28 Fällen mittlerweile gestoppt. Dies geschah bei 21 Patienten regulär im Rahmen einer doppelt nachgewiesenen MRD-Negativität, bei 5 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen und bei 2 Patienten aufgrund eines CLL-Progresses (Richter-Transformation). Das PFS der «therapienaiven» Patienten lag nach 15 Monaten bei 100%, jenes der rezidierten/refraktären Patienten bei 83% (5 Patienten mit Progress).

Cramer fasste zusammen: «Bendamustin, danach Obinutuzumab und Venetoclax, führte zu keiner unerwarteten oder kumulativen Toxizität. Die hohe Rate MRD-negativer Patienten, besonders bei den rezidierten/refraktären, ist sehr vielversprechend. Die Kombination Obinutuzumab plus Venetoclax wird nun in Phase-III-Studien weiter untersucht.»

Therese Schwender

Referenzen:

- Wendtner CM et al.: Onkopedia, Januar 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia-guidelines.info/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll>
- Eichhorst B et al.: First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 928–942.
- Goede V et al.: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101–1110.
- A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. www.clinicaltrials.gov, NCT02264574.
- Cramer P et al.: Bendamustine (B), followed by obinutuzumab (G) and venetoclax (A) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): CLL2-BAG trial of the German CLL study group (GCLLSG). EHA 2017, Abstract S464.