

## **Chronische lymphatische Leukämie (CLL): Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab – aktuelle Auswertung der CLL-8-Studie**

Die deutsche CLL-Studiengruppe hatte 2010 im Lancet die Ergebnisse einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) der Phase III veröffentlicht zum therapeutischen Stellenwert des CD20-Antikörpers Rituximab (Mabthera®) in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (R-FC) als Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL (1). Einen Vorteil für die zusätzliche Gabe von Rituximab gegenüber einer alleinigen Chemotherapie sahen wir damals vor allem für Patienten im Stadium Binet B und/oder mit prognostisch ungünstiger, zytogenetischer 11q-Deletion (2). Mitglieder der deutschen CLL-Studiengruppe stimmten in einem Leserbrief mit einigen unserer Schlussfolgerungen nicht überein – so beispielsweise der kritischen Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als primärem Endpunkt der Studie und unserer Empfehlung, bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren R-FC eher nicht einzusetzen (3).

Inzwischen hat die CLL-8-Studiengruppe aktuelle Ergebnisse nach einer längeren medianen Beobachtungsdauer (5,9 Jahre, gegenüber 3,1 Jahren in der Publikation 2010) veröffentlicht (4). In unserer Kleinen Mitteilung aus dem Jahr 2011 finden sich genaue Angaben zu den Merkmalen der in diese Studie eingeschlossenen Patienten, zum Studienprotokoll sowie zu den Ergebnissen zum primären Endpunkt (PFS) und den sekundären Endpunkten wie Gesamtüberleben (Overall survival = OS), OS in (molekular-)genetischen Subgruppen und Sicherheit der Therapie (2). Kurz zusammengefasst: Insgesamt 817 zuvor unbehandelte Patienten mit CLL aus 190 hämatologischen Zentren in 11 Ländern erhielten nach Randomisierung sechs Therapiezyklen entweder mit R-FC (alle 28 Tage) oder nur mit FC. Bei 5% der eingeschlossenen Patienten lag ein Stadium Binet A, bei 64% ein Stadium B und bei 31% ein Stadium C vor. Alle Patienten befanden sich in gutem Allgemeinzustand (körperlich „fitte“ Patienten) und hatten nur wenige Begleiterkrankungen. Eine antivirale Prophylaxe oder die prophylaktische Gabe von G-CSF wurde in dieser Studie nicht generell empfohlen; eine medikamentöse Prophylaxe einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie wurde nur bei länger anhaltender ( $> 7$  Tage) schwerer Neutropenie empfohlen. Die Untersuchungen im Rahmen der Nachbeobachtung nach Beendigung der Therapie erfolgten in den ersten drei Jahren alle drei Monate, in den Jahren 4 und 5 alle sechs Monate und dann jährlich bis zum achten Jahr.

Das mediane PFS war in der mit R-FC behandelten Patientengruppe signifikant länger als in der FC-Gruppe (56,8 versus 32,9 Monate; Hazard ratio: 0,59; 95%-Konfidenzintervall: 0,50-0,69;  $p < 0,001$ ). Bei den mit R-FC behandelten Patienten im Binet-Stadium B war nach fünf Jahren bei 48% noch kein Progress aufgetreten gegenüber nur 25% nach FC ( $p < 0,001$ ). Das OS aller Patienten lag in der R-FC-Gruppe nach fünf Jahren bei 79% und in der FC-Gruppe bei 67% ( $p = 0,001$ ). Wie bereits in unserem

Artikel 2011 berichtet, konnte – auch nach jetzt deutlich längerer Nachbeobachtung – weder für Patienten  $\geq 65$  Jahre ( $n = 245$ ) noch für Patienten im Stadium Binet C ( $n = 252$ ) ein signifikanter Überlebensvorteil durch die zusätzliche Gabe von Rituximab erreicht werden. In den anhand (molekular-)genetischer Veränderungen charakterisierten biologischen Subgruppen fand sich im PFS bei Patienten mit prognostisch ungünstiger 17p-Deletion bzw. 11q-Deletion ein signifikanter Vorteil zugunsten von R-FC, ebenso wie bei Patienten mit Trisomie 12 und 13q-Deletion. Demgegenüber konnte im Gesamtüberleben nur für Patienten mit 11q-Deletion und 13q-Deletion, nicht aber für 17p-Deletion, ein signifikanter Vorteil für R-FC gezeigt werden. Patienten mit somatischen Mutationen im Gen, das die variable Region der schweren Kette der Immunglobuline (IgHV) kodiert, zeigten insgesamt – wie in zahlreichen anderen Studien – ein längeres PFS und Gesamtüberleben, wobei das PFS durch Gabe von R-FC deutlich verbessert werden konnte (67% der Patienten nach fünf Jahren ohne Progress versus 36% nach FC). Der Median für das OS war für beide Gruppen noch nicht erreicht. Eine schwere Neutropenie (Grad III/IV) trat im ersten Jahr nach Beendigung der Therapie signifikant häufiger ( $p = 0,007$ ) auf bei mit R-FC als mit FC behandelten Patienten ( $n = 67$ , 16,8% versus  $n = 34$ , 8,8%). Angesichts des medianen Überlebens von Patienten mit CLL im Binet-Stadium B von 8,6 Jahren (5) sind die unter Therapie mit FC oder R-FC aufgetretenen sekundären Neoplasien beachtenswert, über die jetzt nach längerer Nachbeobachtung berichtet wurde. Insgesamt wurden 136 Zweitumore bei 122 Patienten (15%) beobachtet in der gesamten, retrospektiv hinsichtlich Therapiesicherheit analysierten Population ( $n = 800$  erhielten  $\geq$  eine Dosis der Studienmedikamente), darunter solide Tumoren (einschließlich Melanome) bei 7% der Patienten, Richter-Transformationen bei 5% und hämatologische Neoplasien bei 3%. Weder Häufigkeit noch Zeit bis zum Auftreten der sekundären Neoplasien unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Therapiearmen. Im Widerspruch hierzu wurde jedoch in einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit zu neuen Therapiekonzepten bei CLL über das vermehrte Auftreten von myelodysplastischen Syndromen und sekundären akuten myeloischen Leukämien nach Therapie mit R-FC berichtet (5).

**Fazit:** Auch nach einer längeren Nachbeobachtung von fast sechs Jahren zeigen die Ergebnisse der CLL-8-Studie, dass eine Chemo-/Immuntherapie mit R-FC der Chemotherapie mit FC sowohl im PFS als auch im OS überlegen ist – vor allem bei Patienten im Stadium Binet B und/oder mit mutiertem IgHV Status, 11q- bzw. 13q-Deletion oder Trisomie 12. Bei Patienten im Stadium Binet C, älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) und Patienten mit prognostisch ungünstiger 17p-Deletion bzw. unmutiertem IgHV-Status war jedoch keine signifikante Verlängerung des OS durch R-FC erkennbar. Bei diesen Patienten sollte sich deshalb die Therapieentscheidung auch in Zukunft an individuellen Faktoren wie Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Wünschen des Patienten bzw. Möglichkeit der Teilnahme an Studien mit neuen Wirkstoffen orientieren. Die Ergebnisse der bereits begonnenen Phase-III-Studien, in denen R-FC oder andere Chemo-/Immuntherapien mit neuen Wirkstoffen/-prinzipien verglichen wird (z.B. Inhibitoren der Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor oder des proapoptotisch wirkenden Bcl-2 Proteins; 6-8) werden mit Spannung erwartet und hoffentlich die Frage beantworten, ob eine Behandlung der CLL in Zukunft ohne Chemotherapie möglich sein wird.

## Literatur

1. Hallek, M., et al. (CLL-8): Lancet 2010, **376**,1164. [Link zur Quelle](#)

2. AMB 2011, **45**, 04. [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2011, **45**, 55. [Link zur Quelle](#)
4. Fischer, K., et al.(CLL-8): Blood 2016, **127**, 208. [Link zur Quelle](#)
5. Eichhorst, B.,und Hallek, M.: Der Onkologe 2016, **22**, 283.
6. Hallek, M.:Blood 2013, **122**, 3723. [Link zur Quelle](#) Vgl. AMB 2014, **48**, 59 [Link zur Quelle](#) und AMB 2015, **49**, 02 [Link zur Quelle](#)und AMB 2015, **49**, 68b. [Link zur Quelle](#)
7. Roberts, A.W., et al.: N.Engl. J. Med. 2016, **374**, 311. [Link zur Quelle](#)
8. Byrd, J.C., et al.: N.Engl. J. Med. 2016, **374**, 323. [Link zur Quelle](#)