

Michael Gregor¹

Chronische lymphatische Leukämie: gezielte Therapien verbessern langfristige Krankheitskontrolle

Die Entwicklung zielgerichteter Medikamente hat die Möglichkeiten zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in den letzten Jahren erweitert. Durch ihre hohe Wirksamkeit haben peroral wirksame Substanzen wie Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax die Therapielandschaft verändert. Zielgerichtete Therapien sind in vielen Situationen der bisher üblichen Chemo- und Antikörpertherapie überlegen. Sie haben insbesondere zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit prognostisch ungünstiger chronischer lymphatischer Leukämie geführt.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist mit einer Inzidenz von ca. 4100000/Jahr die häufigste Leukämie bei Erwachsenen in westlichen Ländern. Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnose liegt bei 72 Jahren. Männer erkranken etwa 1,5-mal häufiger als Frauen.

Heute erfolgt die Diagnosestellung einer CLL bei über 75 Prozent der Patienten in einem asymptomatischen Frühstadium bei der Abklärung einer Lymphozytose, bei einer Blutbilduntersuchung (z.B. Check-up, präoperativ, Infekt). Bei symptomatischen Patienten stehen Anämiesymptome, eine Leistungsminderung oder eine Infektneigung im Vordergrund. Manchmal führt auch die Abklärung einer Lymph-

knoten- oder Milzvergrößerung zur Diagnose.

Zur Diagnose einer CLL sind eine Zellzählung, ein Blutaussstrich und eine Immunphänotypisierung erforderlich. Im Blutaussstrich überwiegen kleine, reif wirkende Lymphozyten und lädierte Formen (Kernschatten oder Gumprecht'sche Schollen), wobei auch morphologisch atypische Formen vorkommen. Der für eine CLL typische Immunphänotyp zeigt eine Co-Expression von CD5, CD19 und CD23 bei abgeschwächter Expression mehrerer B-Zellantigene. Die Immunphänotypisierung ermöglicht auch einen Klonalitätsnachweis für Leichtketten vom Typ kappa oder lambda und eine Quantifizierung dieser klonalen B-Zellen, wobei zur Diagnose einer CLL eine Zahl >5 G/l erforderlich ist [1, 2]. Eine Frühbehandlung von asymptomatischen Personen mit CLL zeigte in

mehreren Studien keine Vorteile. Daher sind sowohl eine Erst- wie auch eine Rezidivbehandlung der CLL nur bei Patienten mit fortgeschrittener bzw. symptomatischer Erkrankung indiziert [2].

Konventionelle Therapie der CLL

Die CLL spricht zumindest zu Beginn meist gut auf Chemotherapien an, sowohl auf Einzelsubstanzen wie auch Kombinationen. Die Zugabe von monoklonalen anti-CD20-Antikörpern zu diesen Zytostatika, Chemoimmuntherapie (CIT) genannt, erwies sich als wirksamer als eine alleinige Chemotherapie [3]. Die CIT wurde in den letzten 20 Jahren zum Therapiestandard für die meisten Patienten mit CLL.

Bereits früh erkannte man, dass Patienten, deren CLL-Zellen eine Deletion des Langarms des Chromosoms 17 (del17p) oder eine Mutation des TP53 Gens (TP53mut) aufwiesen, deutlich

¹ Dr. med. Michael Gregor, Hämatologie, Luzerner Kantonsspital

Tabelle 1: Chemoimmuntherapien bei CLL - Therapieergebnisse aus Phase-III-Studien

Studie (Referenz)	Therapie	N	Ø Alter	Ansprechrates %	CR %	MRD-Negativität %	PFS (Ø Monate)	Anmerkungen
Erstlinientherapie								
CLL8 (3)	FCR	408	61	90	44	49	65% @ 3J	Alle Patienten
		22		68	5	NA	18% @ 3J	- Nur del17p
		196		91	40	NA	55% @ 3J	- Nur IgHV unmut
		113		93	50	68	80% @ 3J	- Nur IgHV mut
CLL10 (4)	FCR	282	62	95	40	49	55	Ausschluss Patienten mit del17p!
		279		96	31	38	42	
CLL11 (5)	Clb-Obi	333	74	78	21	38	27	Komorbidität ++
Rezidivtherapie								
REACH (6)	FCR	276	63	70	24	NA	30.6	Nur 1. Rezidiv

Abkürzungen: N: Anzahl Patienten, Ø Alter: medianes Alter, MRD-Negativität: Resterkrankung im Blut < 10e-4 im Blut mittels Immunphänotypisierung oder PCR, PFS: progressionsfreies Überleben, Ø Monate: median in Monaten (soweit nicht anders angegeben), @ 3J: nach drei Jahren, FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab, BR: Bendamustin, Rituximab, Clb-Obi: Chlorambucil, Obinutuzumab, + R: kombiniert mit Rituximab, Komorbidität ++ : nur Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen eingeschlossen.



seltener, weniger gut und erheblich kürzer auf CIT ansprechen. Auch der Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerkettengene (IGHV) ist von grosser prognostischer Bedeutung. So führt eine intensive CIT wie die Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab bei mehr als der Hälfte der Patienten mit mutierten IGHV zu einer lange anhaltenden Remission, während dies nur bei vereinzelten Patienten mit unmutierten IGHV der Fall ist [3]. Ähnliche Unterschiede zeigen sich auch bei weniger intensiven CIT [4, 5]. Eine Remission ohne residuelle CLL-Zellen in Blut oder Knochenmark (definiert als $10e-4$ mittels Durchflusszytometrie oder PCR) wird als MRD-Negativität bezeichnet. Die MRD-Negativität hat eine hohe prognostische Bedeutung für PFS und OS bei CIT und zeitlich limitierten gezielten Therapien im Gegensatz zu kontinuierlichen Therapien. Die Wirksamkeit der CIT zur Rezidiv-

behandlung ist deutlich geringer als zur Erstbehandlung, insbesondere die Ansprechdauer oder das progressionsfreie Überleben (PFS) [6], (Tab. 1).

Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalweges vermindern die Proliferation

Die Entdeckung der Bedeutung des B-Zell-Rezeptor-Signalweges für das Überleben und die Proliferation der CLL-Zellen ermöglichte die Entwicklung mehrerer zielgerichteter Therapien. B-Zell-Rezeptoren auf der Zelloberfläche dienen der Auslösung einer intrazellulären Signalübermittlung. Diese erfolgt über die Aktivierung einer Kaskade von Tyrosinkinasen. Eine wichtige Rolle spielen die Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) und die Bruton'sche Tyrosinkinase (BTK). Idelalisib, ein Hemmer der Delta-Isoform der PI3K, und Ibrutinib, ein Inhibitor der BTK, sind kleinmolekulare Substanzen, die heute in der Schweiz im klinischen Alltag eingesetzt

Leucémie lymphoïde chronique: les thérapies ciblées améliorent le contrôle de la maladie à long terme

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a profondément changé ces cinq dernières années. Les substances à action ciblée ont désormais leur place dans le traitement des récidives mais aussi de plus en plus dans les traitements de première intention. Plusieurs études randomisées publiées récemment sur le traitement de première intention de la LLC ont mis en évidence l'avantage de l'ibrutinib (en partie associé au rituximab ou à l'obinutuzumab) et du vénétoclax associé à l'obinutuzumab par rapport à la chimiothérapie standard. Le bénéfice est plus marqué chez les patients ayant une LLC à haut risque (IGHV non muté et/ou délétion 17p ou mutation TP53). Dans la pratique quotidienne, les thérapies ciblées permettent déjà à la plupart des patients atteints de LLC d'obtenir un contrôle de la maladie à long terme en gardant une bonne qualité de vie. L'association de substances à action ciblée, comme un inhibiteur de BTK (ibrutinib) et un inhibiteur de BCL2 (vénétoclax), a montré un effet synergique aussi bien in vitro que dans les grandes études de phase II in vivo.

Tabelle 2: Gezielte Therapien bei CLL – Phase-III-Studien im Vergleich zu Standardchemoimmuntherapien

Studie (Referenz)	Therapie	N	Ø Alter	Ansprech-rate %	CR %	MRD-Negativität %	PFS (Ø Monate)	Anmerkungen
Rezidivtherapie								
RESONATE1 (7)	Ibrutinib	195	67	63	0	NA	59% @ 3J	Fortgeschrittene Rezidive, unfit für CITp
	Ofatumumab	196	67	4	0	NA	8	
Study 116 (8)	Idelalisib + R	110	71	81	0	NA	20	Fortgeschrittene Rezidive, unfit für CIT
	Placebo + R	110	71	13	0	NA	5.5	
MURANO (13)	Venetoclax + R	194	65	92	8	62	71% @ 3J	1.-3. Rezidiv
	BR	195	65	72	4	13	17	
Erstlinientherapie								
iLLUMINATE (9)	Ibrutinib + Obi	113	70	88	19	30	~75% @ 3J	> 65 Jahre oder Komorbidität
	C1b-Obi	116	72	73	8	20	19	
ALLIANCE (10)	Ibrutinib	182	71	93	7	1	87% @ 2J	> 65 Jahre
	Ibrutinib + R	182	71	94	12	4	88% @ 2J	
	BR	183	70	81	26	8	74% @ 2J	
ECOG (11)	Ibrutinib + R	354	58	96	13	8	89% @ 3J	Fit, < 70 Jahre
	FCR	175	57	81	30	59	73% @ 3J	
CLL14 (14)	Venetoclax + Obi	216	72	85	50	75	82% @ 3J	Komorbidität ++
	C1b-Obi	216	71	71	23	35	50% @ 3J	
MDACC (15)	Ibrutinib + Venetoclax	80	65	100	74	69	96% @ 2J	Cave: Phase-II

Abkürzungen: N: Anzahl Patienten, Ø Alter: medianes Alter, MRD-Negativität: Resterkrankung im Blut $10e-4$ im Blut mittels Immunphänotypisierung oder PCR, PFS: progressionsfreies Überleben, Ø Monate: median in Monaten (soweit nicht anders angegeben), @ 3J: nach drei Jahren, @ 2J: nach zwei Jahren FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab, BR: Bendamustin, Rituximab, C1b-Obi: Chlorambucil, Obinutuzumab, + R: kombiniert mit Rituximab, + Obi: kombiniert mit Obinutuzumab, CIT: Chemoimmuntherapie, Komorbidität ++ : nur Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen eingeschlossen.



Erstlinientherapie der CLL

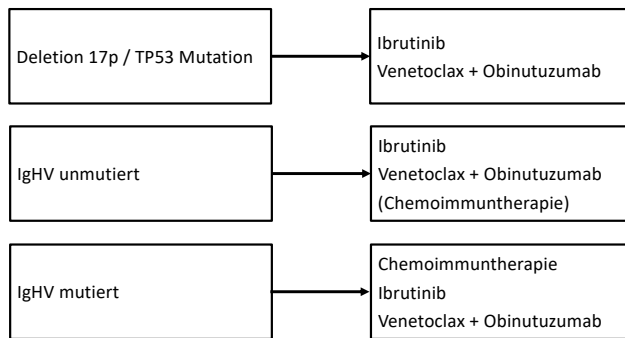


Abbildung 1 (Erstlinientherapie der CLL): Therapien in alphabetischer Reihenfolge, Therapien in Klammern sollten nur zum Einsatz kommen, wenn die übrigen empfohlenen Therapien kontraindiziert oder nicht verfügbar sind.

Rezidivtherapie der CLL

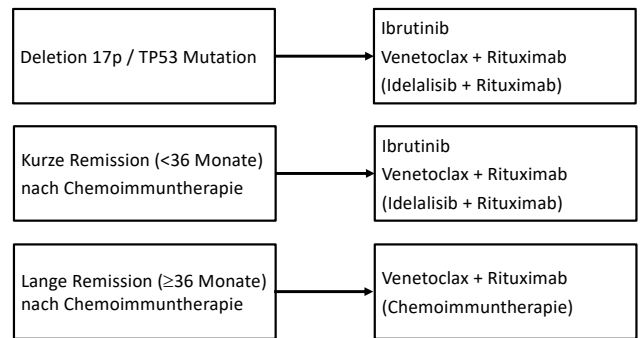


Abbildung 2 (Rezidivtherapie der CLL): Therapien in alphabetischer Reihenfolge, Therapien in Klammern sollten nur zum Einsatz kommen, wenn die übrigen empfohlenen Therapien kontraindiziert oder nicht verfügbar sind. Wenn bei Patienten mit Deletion 17p oder TP53-Mutation bereits eine Vortherapie mit einer gezielten Substanz durchgeführt wurde, sind im Rezidiv einerseits ein Therapiewechsel und andererseits die Evaluation bezüglich der Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation erforderlich.

werden. Beide werden peroral verabreicht und kontinuierlich bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder Intoleranz eingenommen.

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib zeigte in einer randomisierten Studie im Vergleich mit dem anti-CD20-Antikörper Ofatumumab ein besseres Ansprechen mit signifikanter Verlängerung des PFS und Gesamtüberlebens (OS) bei fortgeschrittener rezidivierter CLL [7]. Ähnliche Resultate zeigte der PI3Kδ-Inhibitor Idelalisib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Placebo und Rituximab [8].

In der Ersttherapie erwies sich Ibrutinib, teils kombiniert mit monoklonalen Antikörpern, in drei randomisierten Phase-III-Studien der für die jeweilige Patientengruppe als bisheriger Standard geltenden CIT als deutlich überlegen bezüglich PFS [9, 10, 11]. Diese Überlegenheit ergab sich hauptsächlich durch grosse Vorteile bei Patienten mit Hochrisikoeigenschaften wie unmutiertem IgHV, während bei Patienten mit mutiertem IgHV sehr ähnliche Resultate erzielt wurden. Die Zugabe eines monoklonalen anti-CD20-Antikörpers zu Ibrutinib scheint nicht notwendig (zwei randomisierte Studien mit Rituximab, aber keine belastbaren Daten zu Obinutuzumab).

BCL-2-Inhibition ermöglicht Apoptose der CLL-Zellen

CLL-Zellen zeigen typischerweise eine Überexpression des BCL-2-Proteins, das

eine Apoptose verhindert und zur Verlängerung des Überlebens der Tumorzellen führt. Das oral wirksame Venetoclax hemmt gezielt das BCL-2-Protein, womit der programmierte Zelltod eintreten kann und die CLL-Zellen absterben.

Initial wurde Venetoclax als Monotherapie bei Patienten mit Hochrisikoerkrankung (del(17p) und/oder TP53mut) nach Versagen von Ibrutinib und/oder Idelalisib eingesetzt [12]. Eine breitere Verwendung im Rezidiv erfolgte aufgrund einer Phase-III-Studie, die eine zweijährige Behandlung mit Venetoclax und Rituximab mit einer CIT verglich. Diese Studie zeigte einen eindrucklichen Vorteil für diese Kombination bezüglich PFS und auch einen signifikanten Benefit für das OS [13]. Als Erstlinientherapie wurde bei Patienten mit Komorbiditäten eine zeitlich auf ein Jahr befristete Kombination von Venetoclax und Obinutuzumab mit der CIT Chlorambucil und Obinutuzumab verglichen. Venetoclax und Obinutuzumab führte zu einem deutlich besseren Ansprechen mit häufigen Remissionen ohne nachweisbare Resterkrankung und einer signifikant und klinisch bedeutsamen Verlängerung des PFS [14]. Auch hier war der Vorteil gegenüber der CIT durch die bessere Wirkung bei Hochrisikopatienten bedingt (Tab. 2).

Empfehlungen zur Erstlinien- und zur Rezidivtherapie der CLL

Die Therapiewahl bei CLL richtet sich einerseits an genetischen Veränderungen

der Erkrankung, andererseits an Komorbiditäten und Alter der Patienten. Gezielte Therapien spielen bereits ab der Erstlinientherapie eine zunehmend wichtigere Rolle. Bei CLL mit del(17p) und/oder TP53mut wird eine CIT nicht empfohlen. Bei CLL-Patienten mit mutiertem IgHV ist eine CIT gleich wirksam wie gezielte Therapien. Die CIT kann bei CLL mit mutiertem IgHV aufgrund der längeren Erfahrung und niedrigeren Kosten als gute Option betrachtet werden. Bei Patienten mit unmutiertem IgHV sind gezielte Therapien wie Ibrutinib oder Venetoclax+Obinutuzumab infolge besserer Krankheitskontrolle und deutlich längerem PFS gegenüber einer CIT zu bevorzugen (Abb. 1).

Die Wahl der Rezidivtherapie hängt von denselben Faktoren wie die Erstlinientherapie ab, wobei sich biologische Charakteristika wie del(17p) und/oder TP53mut im Verlauf der Erkrankung teils ändern können. Zusätzlich müssen die Vortherapie und die Dauer des damit erreichten Ansprechens berücksichtigt werden.

Bei der Rezidivtherapie werden gezielte Therapien generell bevorzugt. Bei CLL mit del(17p) und/oder TP53-Mutation oder Frührezidiven (innert <3 Jahren) sollte immer eine gezielt wirkende Therapie eingesetzt werden. Eine CIT ist nur bei Spätrezidiv mit günstigen genetischen Eigenschaften eine Option, wenn gezielte Therapien nicht eingesetzt werden können oder nicht verfügbar sind (Abb. 2).

Ausblick

Die Entwicklung auf dem Gebiet der CLL schreitet schnell voran. Weitere gezielt wirkende Substanzen wie Acalabrutinib, ein selektiver BTK-Hemmer und Duvelisib, ein dualer PI3K γ - und PI3K δ -Hemmer, wurden bereits erfolgreich in Phase-III-Studien untersucht und darauf basierend in den USA zugelassen. Als neue Therapieoptionen werden unter anderem Kombinationen von gezielt wirkenden Substanzen wie Venetoclax+Ibrutinib [15] oder die Dreierkombination Venetoclax+Ibrutinib+Obinutuzumab untersucht, sowohl als Erstlinientherapie wie auch im Rezidiv. Diese Kombinationen erreichten eine sehr hohe Ansprechrate und eine grosse Zahl Remissionen ohne nachweisbare Resterkrankung. Progressionen traten nur sehr selten auf bei bisher aber noch kurzer Nachbeobachtungszeit (Tab. 2). Wahrscheinlich werden Kombinationen von gezielt wirkenden Substanzen in Zukunft zu einem neuen Therapiestandard werden.

Korrespondenz
michael.gregor@luks.ch

Referenzen

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131:2745-2760
3. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer et al. Addition of Rituximab to Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet* 2010; 376:1164-74.
4. Eichhorst BF, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C 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
5. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370:1101-1110
6. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J 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; 28:1756-65.
7. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM et al. Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:213-23
8. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370:997-1007
9. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:43-56
10. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517-2528.
11. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443.
12. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 768-78
13. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1107-20.
14. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019; 380:2225-2236
15. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med* 2019; 380:2095-2103



Experience New Benchmarks

The Nexera UHPLC series – groundbreaking technology in terms of intelligence, efficiency and design. Advanced AI capabilities and lab management using the Internet of Things (IoT) to monitor performance and resource allocation.

- Intelligent auto-diagnostics and auto-recovery features
- Efficient process automation and fast, reliable performance
- Compact design



ANALYTICAL INTELLIGENCE

The Analytical Intelligence logo is a trademark of Shimadzu Corporation.



www.shimadzu.ch/new-benchmarks