
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Erfolgreiche Phase-III-Studien und vielversprechende neue Substanzen

In der Erstlinientherapie wie in der Rezidivbehandlung der CLL ist die Immunchemotherapie mit Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid der alleinigen Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (bzgl. Ansprechrate, Qualität des Ansprechens und Ansprechdauer) überlegen.

Mit Ofatumumab, Fostamatinib und Flavopiridol zeigten neue Substanzen ein überraschend gutes Ansprechen bei fortgeschrittener CLL.

Nachdem in den Vorjahren vorwiegend neue biologische Erkenntnisse und Prognosemarker der CLL präsentiert wurden, standen beim ASH-Jahreskongress 2008 Therapiestudien im Mittelpunkt des Interesses.

Phase-III-Studien: Immunchemotherapie verlängert signifikant das PFS

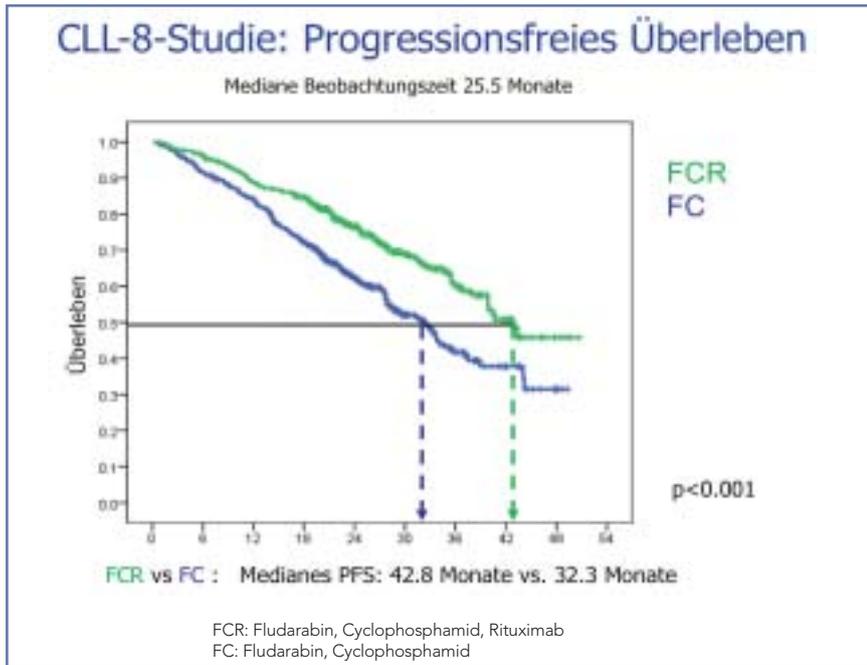
Die Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) galt bisher als Standardtherapie in der Erstbehandlung der CLL bei jüngeren Patienten ohne Ko-

morbidität. In einer bereits publizierten Phase-II-Studie schien es, dass die Gabe von Rituximab (Mabthera®) zusätzlich zu Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR) die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben deutlich verbessern kann (1).

In der am ASH-Meeting 2008 vorgestellten CLL-8-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) wurde die bisherige Standardtherapie FC erstmals direkt mit der Immunchemotherapie FCR verglichen (2). 817 unbehandelte CLL-Patienten mit Therapiebedarf, aber ohne

relevante Komorbidität, wurden für die bisherige Standardbehandlung FC oder die experimentelle Immunchemotherapie FCR randomisiert.

Beide Therapien wurden gut toleriert und konnten bei der Mehrzahl der Patienten planmässig durchgeführt werden. Dosisreduktionen waren jedoch bei 37% notwendig (FC 27%, FCR 47%). Die häufigste therapiebedingte WHO-Grad-3/4-Nebenwirkung war eine Hämatotoxizität, insbesondere Neutropenie. Letztere waren unter FCR häufiger (34%) als unter FC (21%). Der Unterschied bei Infektionen im WHO-Grad-3/4 war jedoch statistisch nicht signifikant (FCR 19% vs. FC 15%). Die Behandlung mit FCR war bezüglich Ansprechrate und des Anteils kompletter Remissionen der FC-Therapie signifikant überlegen. Bereits bei der ersten Studienauswertung nach 25,5 Monaten wurde zudem eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) beobachtet (= primärer Studienend-



punkt). Die Patienten mit FC-Therapie erreichten ein medianes PFS von 32,3 Monaten, während die Patienten mit FCR median 42,8 Monate progressionsfrei verblieben ($p < 0,001$) (Abbildung).

Eine Auswertung der mittels quantitativer Flowzytometrie gemessenen minimalen Resterkrankung (MRD) bei der CLL-8-Studie zeigte, dass die Qualität des Ansprechens ein relevanter prognostischer Marker für die Dauer des PFS ist. Bei einer MRD von $< 10^{-4}$, zwei Monate nach Therapieabschluss, zeigen rund 75% der Patienten nach dreijähriger Beobachtungsdauer keine Krankheitsprogression. Bei einer MRD $> 10^{-2}$ betrug das mediane PFS nur 16 Monate. Es scheint egal zu sein, ob ein bestimmtes MRD-Niveau mit FC- oder FCR-Therapie erreicht wird. Patienten mit FCR erreichten jedoch signifikant häufiger eine niedrigere MRD (3).

In der als «late breaking abstract» vorgestellten REACH-Studie wurde bei 552 wenig vorbehandelten CLL-Patienten (meist mit Chlorambucil) eine Therapie mit FC und FCR verglichen (4). Auch in dieser Patientengruppe verbesserte die Zugabe von Rituximab die Ansprechrate (ORR mit FCR 70%, mit FC 58%; $p = 0,003$). Der Unterschied bei der Ansprechrate war auch hier durch die höhere Anzahl kompletter Remissionen bedingt (CR mit FCR 24%, mit FC 13%; $p < 0,001$). Die bessere Qualität des Ansprechens führte zu einer si-

gnifikanten Verlängerung des PFS von median 20,6 Monaten mit FC auf 30,6 Monate mit FCR ($p < 0,001$).

Bedeutung der Studienresultate

Die Kombinationstherapie FCR wird aufgrund der oben genannten Studien demnächst als Ersttherapie in der Schweiz und auch in der Rezidivtherapie (nur in der EU, zunächst nicht in der Schweiz) zugelassen. Ob FCR bereits als Ersttherapie oder erst im Rezidiv eingesetzt werden soll, bleibt derzeit offen, da bei der frühen Auswertung beider Studien keine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden konnte. Schon die Verlängerung des PFS ist je-

doch für viele jüngere Patienten ohne relevante Komorbidität ein starkes Argument, diese Behandlung als Ersttherapie zu wählen. Bei einer späteren Krankheitsprogression, oftmals erst nach mehreren Jahren, werden möglicherweise neue wirksame Therapien zur Behandlung der CLL zur Verfügung stehen.

Phase-II-Studien mit neuen Medikamenten

Am ASH-Meeting 2008 wurden mehrere Studien mit neuen Substanzen vorgestellt, welche in den nächsten Jahren diese Behandlungsmöglichkeiten bei der CLL eventuell ergänzen werden.

Ofatumumab

Ofatumumab (früher bekannt als HuMax-CD20) ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper. Er bindet an einer anderen Bindungsstelle des CD20-Antigens auf der Oberfläche von B-Lymphozyten und bewirkt in vitro eine ausgeprägtere komplementvermittelte Zytotoxizität als Rituximab.

In einer Phase-II-Studie wurde Ofatumumab bei stark vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittener CLL untersucht (5). Diese Patienten zeigten entweder kein Ansprechen sowohl auf eine Fludarabin-haltige Therapie wie auch auf Alemtuzumab (double refractory = DR) oder kein Ansprechen auf eine Fludarabin-haltige Therapie bei ausgeprägter Lymphadenopathie, wenn ein Ansprechen auf Alemtuzumab nicht zu erwarten ist (bulky fludarabine refractory = BFR). Für diese prognostisch sehr ungünstigen Patienten-

Tabelle:

Ofatumumab (HuMax-CD20) als Therapie der CLL refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab (DF) oder refraktär auf Fludarabin mit Bulk (BFR)

	DR (n = 59)	BFR (n = 79)
Anzahl Vorbehandlungen	5 (1–14)	4 (1–16)
Binet Stadium C	51%	65%
Bulk > 5 cm	93%	100%
Vortherapie mit Rituximab	59%	54%
Ansprechrate (ORR)	51%	44%
Partielle Remissionen (PR)	51%	43%
Stabile Erkrankung (SD)	39%	43%
Progression (PD)	3%	10%
Therapiefreies Überleben	9,0 Monate	7,9 Monate
Gesamtüberleben	13,7 Monate	15,4 Monate

gruppen existiert derzeit keine wirksame Standardbehandlung.

Ofatumumab wurde achtmal im wöchentlichen Abstand und anschliessend viermal im monatlichen Abstand intravenös verabreicht. Die häufigste Nebenwirkung waren infusionsbedingte Reaktionen und Infektionen (Schweregrad WHO 3/4 bei rund 25%). In beiden Gruppen sah man bei rund der Hälfte der Patienten ein Ansprechen, mehrheitlich eine partielle Remission, daneben oft eine stabile Erkrankung. Die Gesamtüberlebenszeit dieser Patienten mit fortgeschrittener prognostisch ungünstiger CLL lag bei knapp 15 Monaten (Tabelle).

Flavopiridol

Flavopiridol ist ein zyklinabhängiger Kinaseinhibitor, welcher eine p53-unabhängige Apoptose der CLL-Zellen *in vitro* verursacht. Frühere Studien mit unterschiedlicher Verabreichungsart zeigten kein ausreichendes Ansprechen. Aufgrund pharmakokinetischer Vorstudien wurde ein neues Therapieschema entwickelt. Eine 30-minütige Bolusinfusion, gefolgt von einer kontinuierlichen vierstündigen Infusion an vier aufeinanderfolgenden Tagen alle sechs Wochen, führt zu wirksamen Serumkonzentrationen des Medikaments bei CLL-Patienten.

In der am ASH-Meeting 2008 vorgestellten Phase-II-Studie erreichte von 117 Patienten mit Rezidiv einer CLL (116 nach Purinanaloga-haltiger Therapie, 85 refraktär auf Purinanaloga) rund die Hälfte ein Ansprechen. Das Ansprechen war dabei unabhängig von ungünstigen Prognosemarkern wie ausgeprägte Lymphadenopathie, Deletion 17p, Deletion 11q sowie komplexe zytogenetische Anomalie (6).

Fostamatinib

Eine Signalübermittlung über den B-Zell-Rezeptor (BCR) ist notwendig für das Überleben von normalen und malignen B-Zellen. SYK (= splenic tyrosine kinase) ist ein wesentlicher Verstärker des über BCR vermittelten Signals. Fostamatinib ist ein oraler SYK-Inhibitor. Er wurde im

Rahmen einer frühen Phase-II-Studie an 68 Patienten mit unterschiedlichen rezidivierten oder refraktären lymphoiden Neoplasien untersucht. Von den 11 Patienten mit CLL erreichten 54% eine partielle Remission (7).

Bewertung und Ausblick

Von den neuen Substanzen zur Behandlung der CLL ist die klinische Entwicklung von Ofatumumab am meisten fortgeschritten. Die Ansprechrate von Ofatumumab als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittener refraktärer CLL ist beeindruckend. Eine Zulassung in der EU bei refraktärer CLL wird aufgrund der am ASH-Meeting vorgestellten Daten demnächst beantragt.

Sowohl Flavopiridol als auch Fostamatinib erscheinen wegen des innovativen molekularen Therapieansatzes besonders vielversprechend. Flavopiridol zeigt eine gute Ansprechrate bei CLL-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Das Ansprechen scheint dabei unabhängig von prognostischen Markern, welche bei konventionellen Therapien mit schlechter Prognose assoziiert sind. Fostamatinib ist in einer wesentlich früheren Phase der klinischen Entwicklung. Für diese Substanz braucht es weitere grössere Phase-II-Studien in einem homogenen Patientenkollektiv mit CLL. Bei allen vorgestellten neuen Substanzen bietet sich auch eine Kombinationsbehandlung mit konventioneller Chemotherapie oder Antikörpertherapie an. ▲



Dr. med. Michael Gregor
Oberarzt
Hämatologische
Abteilung
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail:
michael.gregor@ksl.ch

Interessenkonflikte: Der Artikel wurde firmenunabhängig vom Autor verfasst.

Referenzen:

1. Tam CS, et al.: Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975-980.
2. Hallek M, et al.: Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008*; 112: Abstract 325.
3. Boettcher S, et al.: Quantitative MRD assessments predict progression free survival in CLL patients treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab – a prospective analysis in 471 patients from the randomized GCLLSG CLL8 Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008*; 112: Abstract 326.
4. Robak T, et al.: Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the international randomized phase III REACH trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008*; 112: lba-1.
5. Osterborg A, et al.: Ofatumumab (HuMax-CD20), a novel CD20 monoclonal antibody, is an active treatment for patients with CLL refractory to both fludarabine and alemtuzumab or bulky fludarabine-refractory disease: Results from the planned interim analysis of an international pivotal trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008*; 112: Abstract 328.
6. Lin TS, et al.: Flavopiridol (Alvocidib) Induces Durable Responses in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients with High-Risk Cytogenetic Abnormalities. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008*; 112: 46.
7. Friedberg JW, et al.: Fostamatinib disodium (FosD), an oral inhibitor of Syk, is well-tolerated and has significant clinical activity in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and chronic lymphocytic leukemia (SLL/CLL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008*; 112: 3.