

PATIENT IM FOKUS

CLL: Obinutuzumab und Chlorambucil deutlich besser als Rituximab/Chlorambucil

Neuer Behandlungsstandard für typische CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen

Prof. Dr. Manfred Hensel,
Mannheim:

Bei dem 69-jährigen männlichen Patienten wird im März 2012 eine chronische lymphatische Leukämie (CLL), Binet-Stadium B, diagnostiziert mit Nachtschweiß, Gewichtsverlust, 232 000 Leukozyten/ μl , Hb 10,5 g/dl, Thrombozyten 154 000/ μl . Ubiquitär sind Lymphknoten (bis zu 3 cm) sowie die Milz 10 cm unter dem Rippenbogen tastbar (in der Sonografie 23 x 6 cm). Zusätzlich zeigt er eine Deletion 14q32, eine Trisomie 12p11.1-q11 und – prognostisch ungünstig – einen unmutierten IGVH-Status sowie $\beta 2$ -Mikroglobulin-Titer von 38 mg/l.

Patient erhält in CLL11-Studie neuen Typ-II-Antikörper

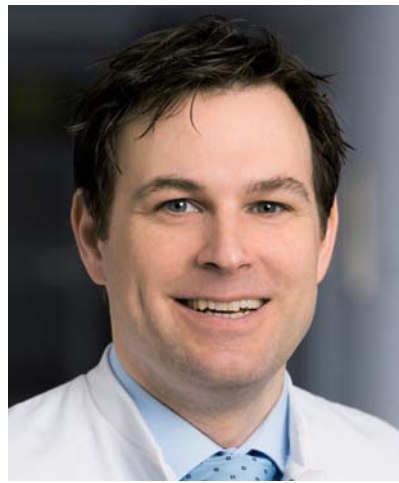
Wegen einer Kreatinin-Clearance (nach Cockcroft-Gault) von 48,6 l/min kann der Patient in die CLL11-Studie der Deutschen CLL-Studien-gruppe (DCLLSG) eingeschlossen und am 23. März 2012 in den Behandlungsarm mit Gazyvaro™ (Obinutuzumab) und Chlorambucil randomisiert werden. Am 27. März beginnt bei 213 000 Leukozyten/ μl , Hb 10,5 g/dl, 106 000 Thrombozyten/ μl und einer LDH von 310 U/l nach Prämedikation die Infusion von Obinutuzumab. Etwa eine Stunde später klagt der Patient über Übelkeit, Erbrechen, Kaltschweißigkeit und leichten Druck auf der Brust (RR 167/97 mmHg, Puls 80/min). Nach Gabe von 100 mg Prednisolon und einem Hub Nitroglycerin wird die Infusion fortgeführt und innerhalb von sechseinhalb Stunden die erste Teildosis von 100 mg Obinutuzumab infundiert. Der Patient fühlt sich nun gut, ist völlig stabil und hat keine Beschwerden mehr.

Am nächsten Tag präsentiert er sich mit 118 000 Leukozyten/ μl , Hb 9,0 g/dl, 35 000 Thrombozyten/ μl



„Zwei Jahre nach der Behandlung zeigt der Patient keine klinischen Symptome“

Professor Dr. Manfred Hensel
Mannheimer Onkologie Praxis



„Das ist erstmals eine Verbesserung der Prognose bei typischen Patienten“

Dr. Valentin Goede
Internistischer Onkologe
Köln

und LDH 636 U/l. Der Allgemeinzustand ist gut, er hat keine Beschwerden und keine Infektzeichen, fühlt sich aber schlapp und müde; eine Temperaturerhöhung auf 38,5° bemerkt er selbst nicht. Der massive Abfall der Thrombozyten ist zusammen mit dem Fieber Grund für einen Abbruch des ersten Zyklus. Zur Sicherheit wird Levofloxacin verordnet. Nach Rücksprache mit dem Studienzentrum in Köln wird der Rest der ersten Dosis Obinutuzumab komplett gestrichen, wie es das Studienprotokoll bei Nebenwirkungen dieser Art vorsieht.

Eine Woche später nimmt der Patient wie verordnet nur Allopurinol und Levofloxacin und fühlt sich tadellos (ECOG 0, Gewicht 72 kg, Leukozyten 70 000/ μl , Hb 10,5 g/dl, Thrombozyten 112 000/ μl), ebenso eine weitere Woche später: Leukozyten 5500/ μl , Hb 10,9 g/dl, Thrombozyten 161 000/ μl , LDH 183 U/l. An beiden Tagen hat er gemäß Studienprotokoll (an Tag 1, 8 und 15 des ersten Zyklus) Gazyvaro

plus Chlorambucil erhalten. Im Anschluss werden bis Ende August 2012 protokollgemäß fünf weitere vierwöchige Zyklen mit jeweils 1000 mg Obinutuzumab i. v. an Tag 1 und 0,5 mg/kg Chlorambucil oral an den Tagen 1 und 15 gegeben.

Formal wird eine partielle Remission erreicht

Zwei Monate später misst die Milz im CT 12,5 x 8,8 x 4,6 cm, es ist nur noch ein leicht vergrößerter Lymphknoten vor der Vena cava (12 mm) zu sehen. Eine Woche darauf ist das Blutbild normal mit 8700 Leukozyten/ μl , Hb 15,1 g/dl und 177 000 Thrombozyten/ μl . Vergrößerte Lymphknoten und Milz sind nicht tastbar, wegen persistierender leichter Milzvergrößerung im CT wird das Ansprechen formal als partielle Remission gewertet.

Zehn Monate später, Anfang August 2013, werden 12 500 Leukozyten/ μl gezählt und nach weiteren drei Monaten zeichnet sich mit 16 900 Leukozyten/ μl ab, dass die Aktivität der CLL langsam wieder zunimmt.

Anfang Februar 2014 22 000 Leukozyten/ μl , Hb 14,8 g/dl, 172 000 Thrombozyten/ μl , Anfang August 38 000 Leukozyten/ μl , Hb 14,6 g/dl, 190 000 Thrombozyten/ μl ; vergrößerte Lymphknoten und Milz sind nicht tastbar. Der Patient ist beschwerdefrei, wiegt 80 kg, nimmt keine Medikamente, hat keine Infekte und keine B-Symptome. Bei noch nicht sehr hohen Leukozytenzahlen, normaler Blutbildung und dem Fehlen klinischer Symptome ergeben sich im Augenblick keine therapeutischen Konsequenzen. Die nächste Verlaufskontrolle wird drei Monate später avisiert.

Dr. Valentin Goede, Köln:

Die Therapie der CLL hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht, vor allem durch die Einführung der Chemoimmuntherapie mit MabThera® (Rituximab, Roche) und Fludarabin/Cyclophosphamid (FCR) bzw. Bendamustin (BR). Allerdings sind diese Kombinationen vor allem für fitte Patienten geeignet, die bei der CLL mit einem Durchschnittsalter bei Diagnose jenseits von 70 Jahren eher in der Minderzahl sind. Für die anderen war bisher Chlorambucil der formale Standard. In der CLL11-Studie wurden erstmals bei diesen typischen CLL-Patienten randomisiert Chemoimmuntherapien geprüft: Chlorambucil kombiniert mit Rituximab bzw. dem neuen, glykomodifizierten Typ-II-Anti-CD20-Antikörper Gazyvaro (GClb) versus Chlorambucil alleine.¹

Verlängerung des progressionsfreien Überlebens

In der Stage-Ia-Analyse zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter GClb gegenüber Chlorambucil. In der Stage-II-Analyse verbesserte GClb gegenüber Rituximab/Chlorambucil hochsignifikant progressionsfreies Überleben (von median 15,2 auf 26,7 Monate, Abb.), Gesamtansprechrate (78,4 % vs. 65,1 %), Komplettremissionsrate (20,7 % vs. 7 %) sowie den Anteil der MRD-negativen Patienten (19,5 % vs. 2,6 % im Knochenmark, 37,7 % vs. 3,3 % im peripheren Blut; für alle Vergleiche $p < 0,001$).

Die Therapie war gut verträglich ohne neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen. Unter Obinutuzumab treten allerdings vermehrt infusionsassoziierte Reaktionen (IAR), Thrombozytopenie und Neutropenie auf, ohne dass sich die Infektionsrate erhöht. Weil IAR vom Grad 3-4 nur bei der ersten Gabe von Obinutuzumab vorkommen, wurde neben einer Prämedikation in einem Amendment zur CLL11-Studie die erste Dosis des Antikörpers geteilt: 100 mg am ersten, die restlichen 900 mg am folgenden Tag. Dies hat auch Eingang in die Fachinformation gefunden.² Bei IAR während der ersten Teildosis wird je nach Schweregrad die Infusion verlangsamt oder zeitweise unterbrochen. Die restlichen 900 mg des Antikörpers können am nächsten Tag in der Regel problemlos infundiert werden.

Obinutuzumab plus Chlorambucil: Neuer Standard

GClb wird damit für nicht vorbehandelte CLL-Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine Therapie mit einer vollständigen

Dosis von Fludarabin geeignet sind, zum neuen formalen Standard. Die DCLLSG setzt den Antikörper auch in weiteren Studien ein: In der Phase-III-Studie CLL14 erhalten Patienten mit Begleiterkrankungen voraussichtlich GClb oder die Kombination aus Gazyvaro und dem Bcl2-Inhibitor ABT199 mit dem Hauptziel einer langfristigen Krankheitskontrolle bei wenig Nebenwirkungen. In der CLL13-Studie bekommen fitte CLL-Patienten voraussichtlich entweder den bisherigen Standard FCR bzw. BR oder ABT199 mit Rituximab oder Obinutuzumab – vor allem mit dem Ziel einer Eradikation der minimalen Resterkrankung und einer Verlängerung des Überlebens.

Zusammenfassend hat die CLL11-Studie eine wesentliche Forschungslücke zu den typischen CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen geschlossen: Durch den Einsatz von Gazyvaro plus Chlorambucil ist bei diesen Patienten erstmals eine Verbesserung der Prognose möglich – sogar im Vergleich zu MabThera als bisherigem Standard für B-Zell-Lymphome.

- Goede V et al., N Engl J Med 2014; 370: 1101–1110
- Fachinformation Gazyvaro

Der Fall

- 69-jähriger Patient mit neu diagnostizierter CLL und Kreatinin-Clearance von 48,6 ml/min
- Lymphome, Splenomegalie, B-Symptome machen Therapie erforderlich
- Prognostisch ungünstig: unmutierter IGVH-Status und $\beta 2$ -Mikroglobulin 38 mg/l

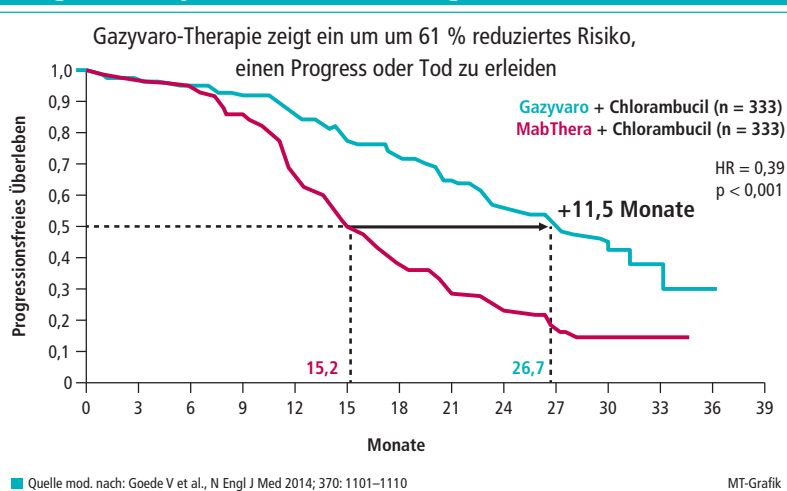
Therapie

Im Rahmen der CLL11-Studie 6 Zyklen Gazyvaro plus Chlorambucil. Bei der ersten Gabe IAR, die sich aber in der Folge nicht wiederholen. Als Therapieergebnis eine partielle Remission, die etwa ein Jahr anhält, dann eine langsame Aktivitätszunahme der CLL.

Fazit für die Praxis

Die Kombination Gazyvaro/Chlorambucil (GClb) verlängert gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant progressionsfreies und Gesamtüberleben und verbessert deutlich Ansprechen und Qualität des Ansprechens bei typischen CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen. Das progressionsfreie Überleben verbesserte sich signifikant gegenüber der Therapie mit MabThera und Chlorambucil, und das bei guter Verträglichkeit. Damit gibt es für diese Gruppe von CLL-Patienten erstmals eine Therapie, die ihre Prognose deutlich verbessert. Obinutuzumab plus Chlorambucil ist neuer Standard in dieser Situation.

Stage-II-Analyse CLL11-Studie: Progressionsfreies Überleben



Progressionsfreies Überleben in der CLL11-Studie: Vergleich von Obinutuzumab/Chlorambucil und Rituximab/Chlorambucil.