

Chemoimmuntherapien verbessern das Überleben von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Eine Metaanalyse der deutschen CLL Studiengruppe (GCLLSG)

Paula Cramer¹, Susanne Isfort², Jasmin Bahlo¹, Raymonde Busch³, Petra Langerbeins¹, Anna-Maria Fink¹, Valentin Goede¹, Thomas Elter¹, Manuela Bergmann⁴, Martina Stauch⁵, Stephan Stilgenbauer⁴, Clemens-Martin Wendtner^{1,6}, Kirsten Fischer¹, Michael Hallek¹ und Barbara Eichhorst¹

¹) Klinik I für Innere Medizin und Centrum für Integrierte Onkologie Köln-Bonn, Uniklinik Köln (Köln, D); ²) Klinik für Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation (Med. Klinik IV), Universitätsklinikum Aachen (Aachen, D); ³) Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar der TU München (München, D); ⁴) Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm (Ulm, D); ⁵) Schwerpunktpraxis und Tagesklinik für Hämatologie und Onkologie, Kronach (Kronach, D); ⁶) Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, Klinikum Schwabing (München, D).

Einleitung:

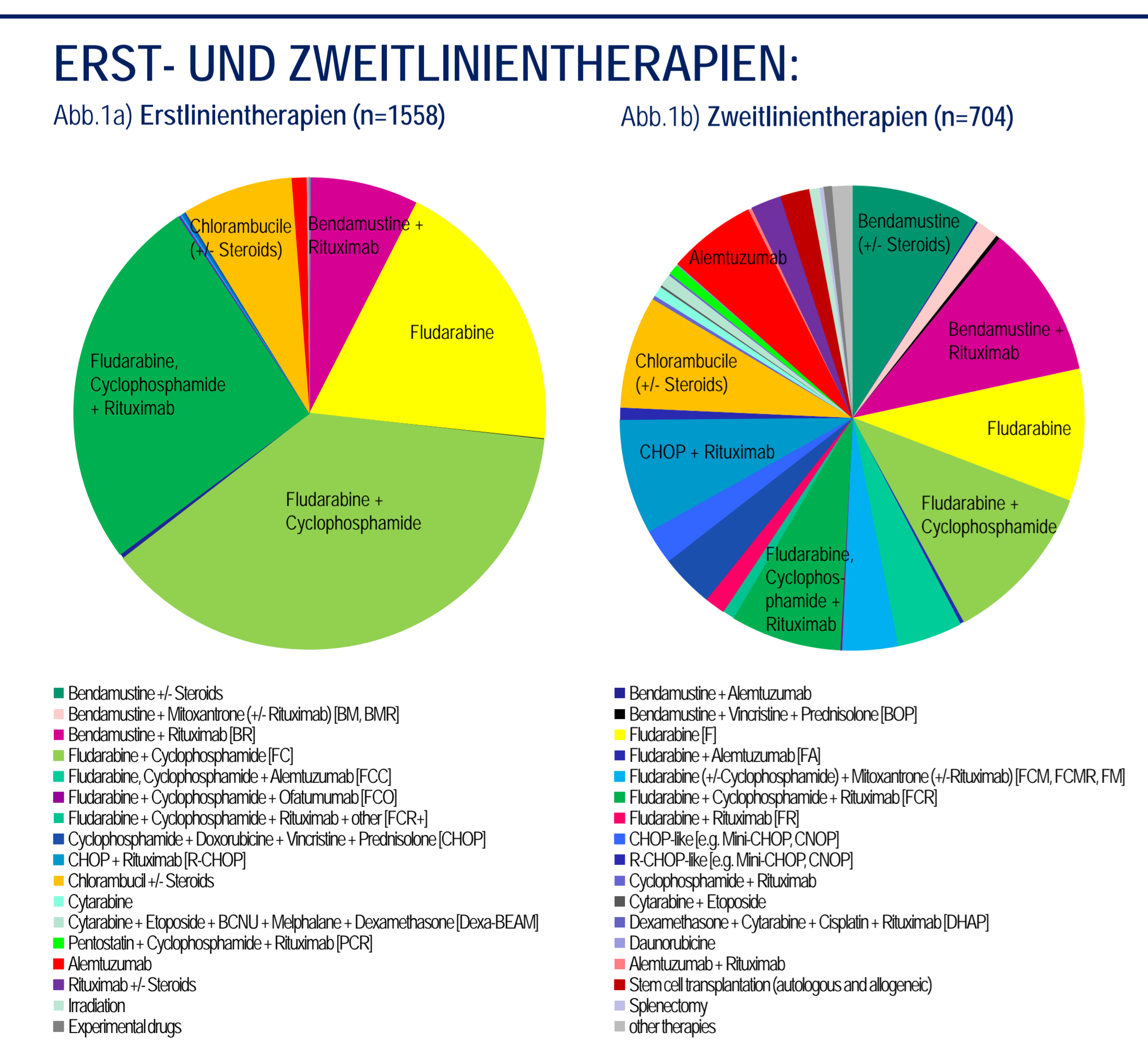
In den vergangenen Jahren konnte eine deutliche Verbesserung des Überlebens von Patienten mit CLL erzielt werden. Allerdings ist eine dauerhafte Remission nur bei sehr wenigen Patienten zu erzielen und somit treten bei fast allen Patienten Rezidive auf. Die Therapieleitlinien der ESMO [Ghielmini et al., Ann Oncol., 2012] empfehlen, im Falle eines Rezidivs >24 Monate nach initialer Therapie diese zu wiederholen, allerdings wurde diese Empfehlung bislang nicht durch klinische Studien bestätigt und es gibt wenig Evidenz, was im Falle eines früheren Rezidivs getan werden sollte.

Methoden:

1558 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die in fünf prospektiven Studien der DCLLSG in Erstlinien- und Rezidivtherapie behandelt wurden:

- Chlorambucil (Clb), Erstlinientherapie (CLL5-Studie)
- Fludarabine (F), Erstlinientherapie (CLL4-/CLL5-Studie)
- F + Cyclophosphamid (FC), Erstlinientherapie (CLL4/CLL8)
- FC + Rituximab (FCR), Erstlinientherapie (CLL8)
- FC + Alemtuzumab (FCC), Erstlinien-/Rezidivtherapie (CLL2L)
- Bendamustin + Rituximab (BR), Erstlinien-/Rezidivth. (CLL2M).

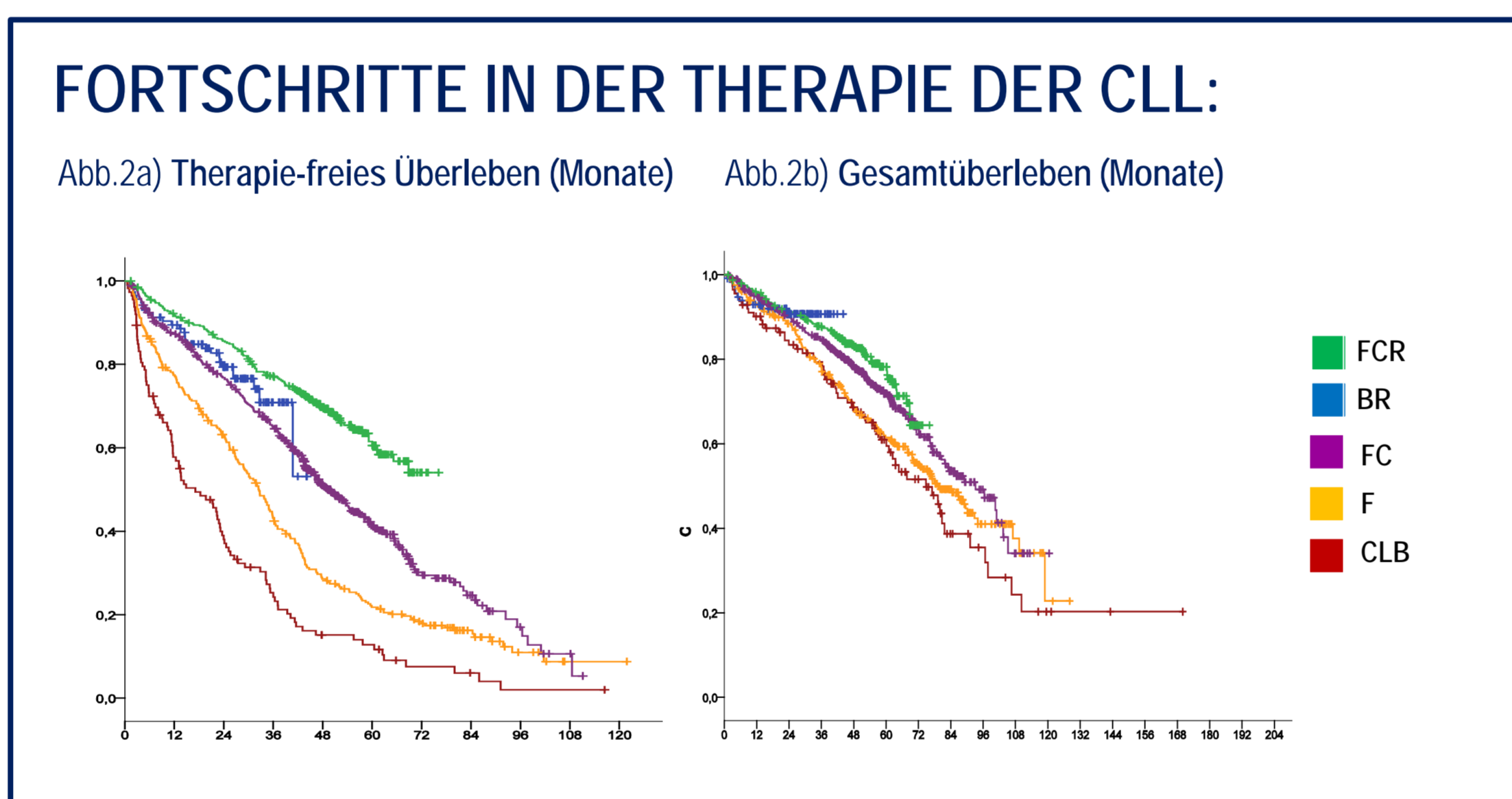
Es wurden Kaplan-Meier Schätzungen und Kurven, sowie log-rank Tests eingesetzt, als statistisch signifikant wurde ein p-Wert <0,05 angenommen.



Ergebnisse:

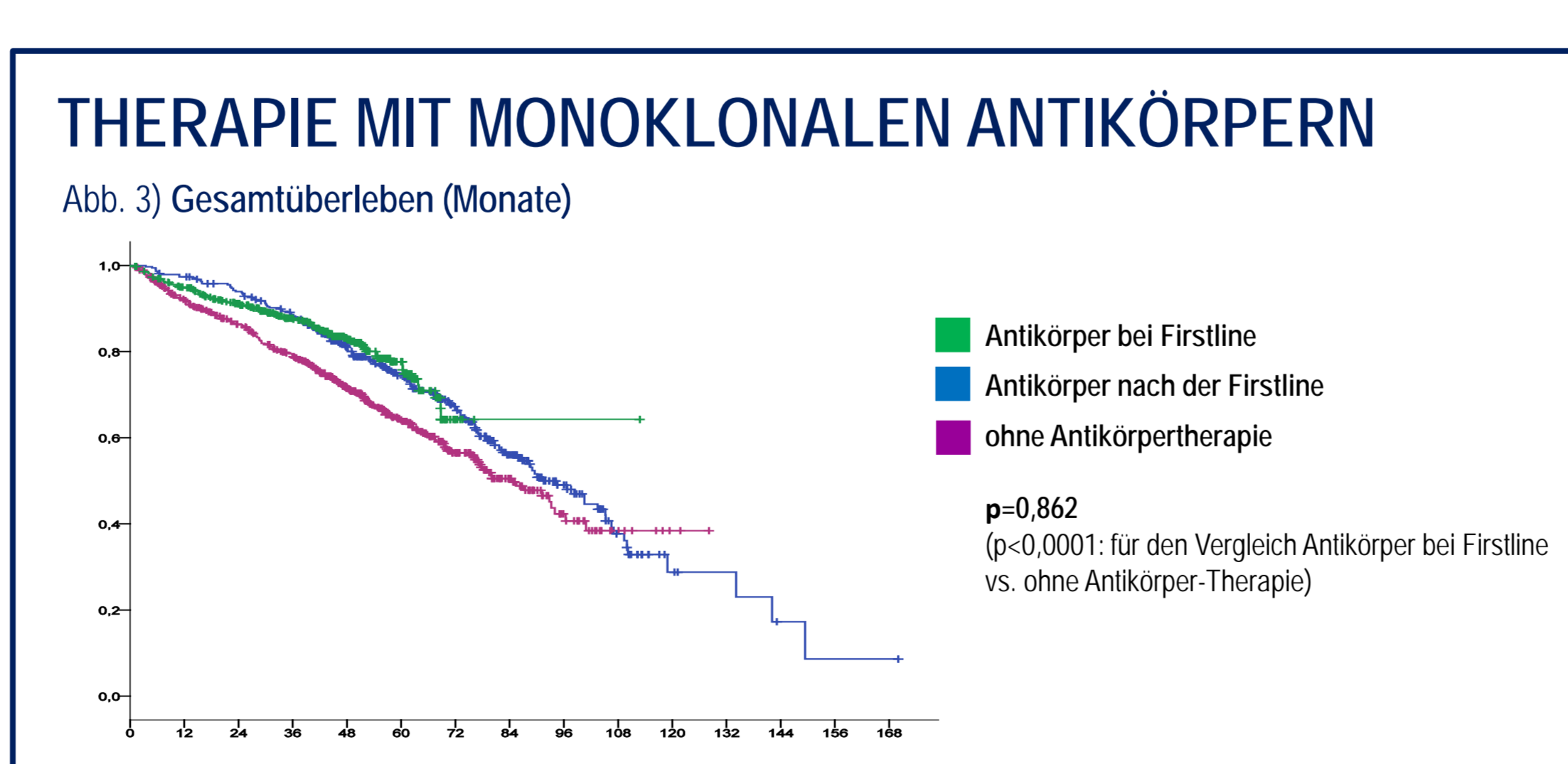
Die häufigsten Erstlinientherapien waren jene, die in den o.a. Studien der DCLLSG getestet wurden (siehe Abb. 1a): 588 Patienten erhielten FC (38%), 402 Patienten FCR (26%), 299 Patienten F (19%), 134 Patienten Clb mit/ohne Steroide (9%) und 116 Patienten BR (7%).

Therapie-freies (TFS) und Gesamtüberleben (OS) waren kürzer bei Patienten, die Clb, F oder FC erhielten, im Vergleich zu Patienten mit FCR- oder BR-Chemoimmuntherapie (siehe Abb. 2a und 2b).



704 der 1558 Patienten erhielten bislang eine Rezidivtherapie, diese Zweitlinientherapien waren sehr heterogen (siehe Abb. 1b): am häufigsten eingesetzt wurden: FC (79 Pat. 11%), BR (75 Pat. 11%), F (65 Pat. 9%), Bendamustin mit/ohne Steroide (63 Pat. 9%) und die Kombination aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon und Rituximab (R-CHOP, 56 Pat. 8%). Desweiteren wurden Clb mit/ohne Steroide (55 Pat. 8%), FCR (54 Pat. 8%), Alemtuzumab mit/ohne Steroide (43 Pat. 6%) und auch FCC (32 Pat. 5%) verabreicht.

Patienten, die mit einem Antikörper-haltigen Regime behandelt wurden, hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten, die keinen Antikörper erhielten (OS nach 60 Monaten 76% vs. 64%,



p<0,001, siehe Abb.3). Dabei scheint der Zeitpunkt der Applikation des Antikörpers weniger wichtig zu sein.

315 Patienten benötigten eine Rezidivtherapie innerhalb von 24 Monaten nach Erstlinientherapie, diese waren ebenfalls heterogen, die am häufigsten in dieser Situation gewählten Therapien waren: R-CHOP (32 Pat.), CHOP (24 Pat.), sowie Alemtuzumab (27 Pat.).

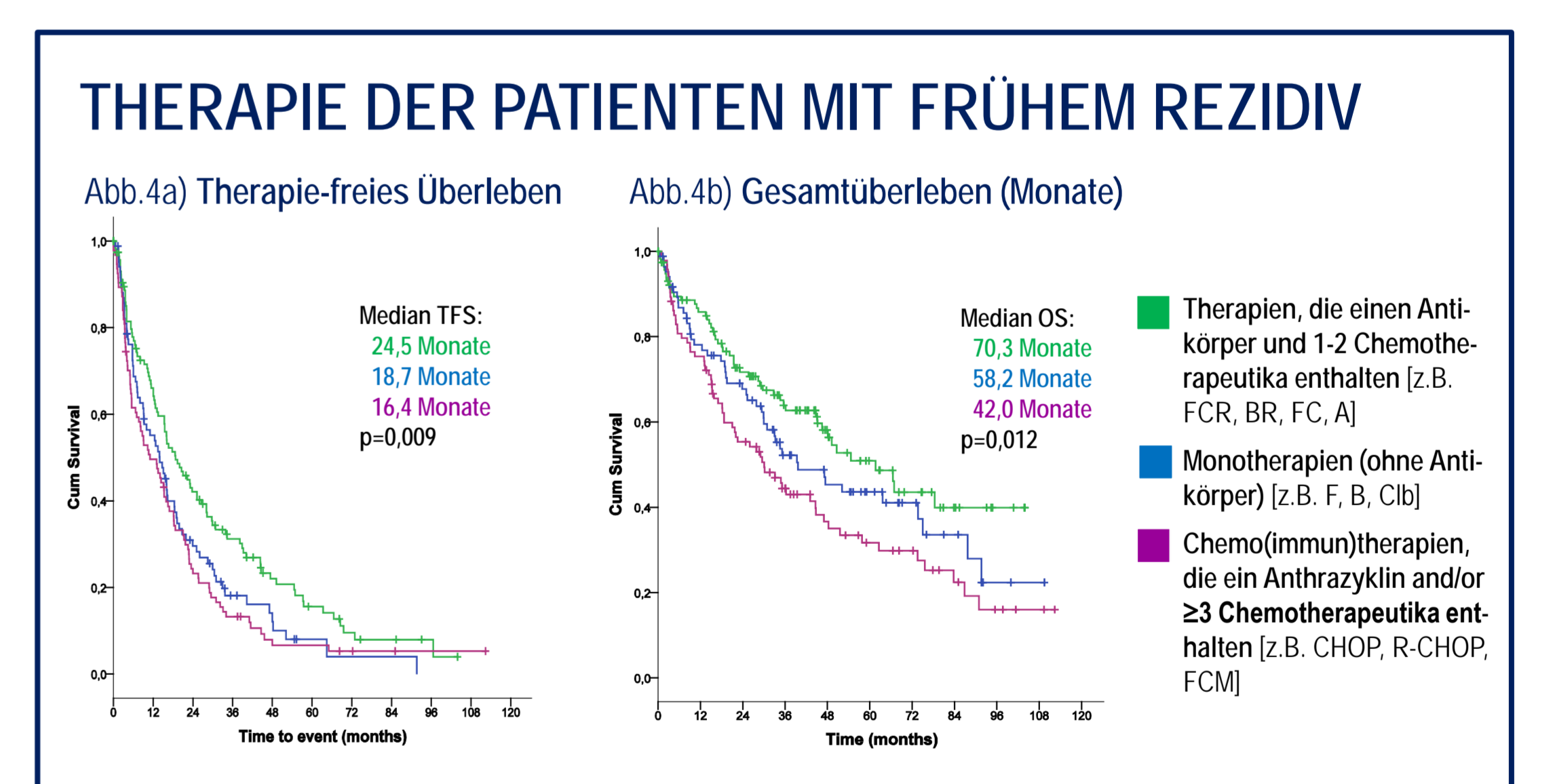
Die verschiedenen Therapieregime wurden drei Gruppen zugeordnet (siehe Abb.4a/b):

Therapien, die einen Antikörper, sowie 0 bis 2 Chemotherapeutika enthalten

Antikörper-freie Monotherapien und

Therapien, die ein Anthracyclin und/oder ≥3 Chemotherapeutika enthalten.

Das TFS der drei Gruppen betrug 24,5, 18,7 und 16,4 Monate (p=0,009), das OS 78,3, 58,2, und 42,0 Monate (p=0,012). Abgesehen von einem höheren Alter der Patienten, die Antikörper-freie Monotherapien erhielten, fanden sich keine Unterschiede in den Patientencharakteristika dieser drei Gruppen.



Schlussfolgerung:

Fortschritte in der Behandlung der CLL, insbesondere durch Einführung der Antikörpertherapien, haben zu einer Verbesserung des TFS und OS geführt.

Allerdings zeigen Patienten mit einem frühen Rezidiv binnen 24 Monaten nach Erstlinientherapie deutlich schlechtere Überlebenszeiten, sodass es notwendig ist, alternative Therapiestrategien für diese Patientengruppe zu entwickeln und beispielsweise mit der allogenen Stammzelltransplantation oder neuen Substanzen weitere Therapiefortschritte erzielen zu können.