

## Hämatologie

# CLL: auf dem Weg in eine chemotherapiefreie Zukunft?

Michael Gregor

Hämatologie, Luzerner Kantonsspital

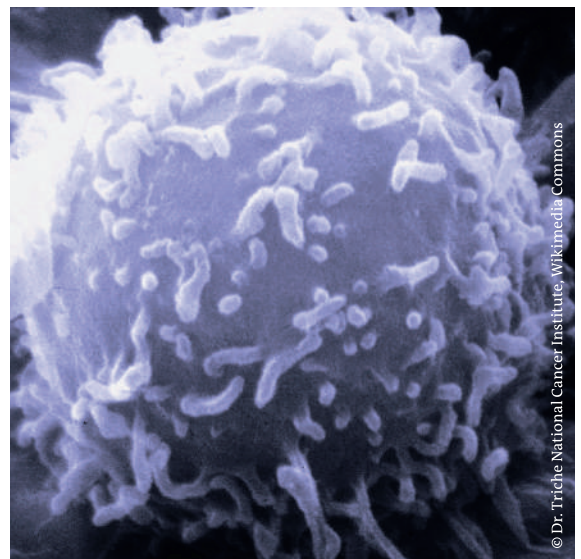
Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie bei Erwachsenen in westlichen Ländern. Mit einer Inzidenz von ca. 4/100 000/Jahr ist sie dennoch eine seltene Erkrankung. Daher ist es bemerkenswert, dass 2014 drei Phase-III-Studien zur Behandlung der CLL im *New England Journal of Medicine* erschienen sind [1–3].

## CLL-11-Studie: der letzte Triumph der Chemoimmuntherapie?

Eine Behandlung der CLL ist bei Patienten mit fortgeschrittener oder symptomatischer Erkrankung indiziert. Die Chemoimmuntherapie mit den Zytostatika Fludarabin und Cyclophosphamid kombiniert mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab ist die Standardtherapie für «fitte» Patienten, das heisst mit guter Nierenfunktion und ohne schwerere Komorbidität. Für die Mehrzahl der meist älteren CLL-Patienten, welche oft Komorbiditäten oder eine Einschränkung der Nierenfunktion aufweisen, war bisher eine Monotherapie mit Chlorambucil (Clb) der Therapiestandard.

Die randomisierte dreiarmlige CLL-11-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe, an welcher auch Schweizer Zentren beteiligt waren, untersuchte bei 780 unbehandelten CLL-Patienten mit Komorbiditäten oder eingeschränkter Nierenfunktion (medianes Alter 73 Jahre) die Zugabe von monoklonalen anti-CD20-Antikörpern zur Standardtherapie mit Clb [1]. Als Antikörper wurden in einem Studienarm Rituximab, im anderen Obinutuzumab eingesetzt. Obinutuzumab ist ein neuer glykosylierter anti-CD20-Antikörper mit stärkerer direkter Zytotoxizität und antigenvermittelter zellulärer Toxizität.

Die Zugabe beider Antikörper zu Clb war signifikant vorteilhaft bezüglich gesamten und kompletten Ansprechens (Clb: 31%, 0%, Clb + Rituximab: 66%, 7%, Clb + Obinutuzumab: 77%, 22%) und progressionsfreien Überlebens (11,1 vs. 15,2 vs. 26,7 Monate). Bereits in einer frühen Analyse (Beobachtungszeit knapp zwei Jahre) sah man erstmals in dieser Patientengruppe eine Verlängerung des Gesamtüberlebens mit



© Dr. Friche National Cancer Institute, Wikimedia Commons

Clb + Obinutuzumab im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Clb (9 vs. 20 Todesfälle; Hazard Ratio für Tod 0,41;  $p = 0,002$ ).

Mit Clb + Obinutuzumab wurden häufiger Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$  beobachtet als mit Clb + Rituximab oder Clb (70 vs. 55 vs. 50%). Dabei handelte es sich am häufigsten um Infusionsreaktionen bei Gabe der Antikörper, die meist nur bei der ersten Infusion auftraten, und um Neutropenien und Thrombozytopenien, bei jedoch gleicher Infektrate in allen Studienarmen.

Aufgrund der Resultate der CLL-II-Studie gilt die Kombination von Clb und einem CD20-Antikörper als neuer Standard für CLL-Patienten mit schwereren Komorbiditäten oder Niereninsuffizienz. Wenn zukünftige Analysen die Vorteile für Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab bestätigen, wird die Kombination Clb + Obinutuzumab die Therapie der Wahl.

Eine Gruppe neuer Substanzen mit einem Wirkmechanismus, der auf Kenntnis der Pathophysiologie der CLL beruht, wird jedoch schon bald die Chemoimmuntherapie als Therapiestandard herausfordern.



Michael Gregor

## Der B-Zell-Rezeptor-Signalweg: ein Schlüssel zur Therapie der CLL

B-Zell-Rezeptoren (BCR) befinden sich auf der Oberfläche von normalen B-Lymphozyten. BCR bestehen aus einem membrangebundenen Immunglobulin IgM, assoziiert mit CD79 (Ig $\alpha$  und Ig $\beta$ ) und anderen Molekülen. Der BCR-Komplex dient der Bindung von Liganden auf der Zelloberfläche und der dadurch ausgelösten intrazellulären Signalübermittlung. Diese erfolgt über die Aktivierung zahlreicher Tyrosinkinasen (TK). Eine wichtige Rolle spielen die Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) und die Bruton'sche Tyrosinkinase (BTK). Die Aktivierung der BCR führt bei B-Lymphozyten zur Zellteilung und Differenzierung in B-Gedächtniszellen und Plasmazellen. Auch bei B-Zellneoplasien – wie der CLL – wurde die Signalübermittlung über den BCR als essentiell für das Überleben und die Proliferation der Tumorzellen erkannt.

Diese Erkenntnis und die Aufschlüsselung des BCR-Signalwegs ermöglichte die Entwicklung von kleinen, peroral wirksamen Molekülen, die einzelne TK hemmen und eine zielgerichtete Therapie ermöglichen (Abb. 1). Idelalisib als Hemmer der Delta-Isoform der

PI3K und Ibrutinib, ein Inhibitor der BTK, sind die Substanzen mit am weitesten fortgeschrittener klinischer Entwicklung. Beide Substanzen zeigten in Phase-I/II-Studien eine Ansprechrate um 70%. Eindrucksvoll war ein rascher Rückgang der Lymphknotenvergrößerung, der mit einem vorübergehenden Anstieg der zirkulierenden Lymphozyten verbunden war. Dieser für BCR-Inhibitoren charakteristische Anstieg entspricht einer Umverteilung der Lymphozyten aus Lymphknoten und Knochenmark ins Blut, und nicht einer Krankheitsprogredienz. Die Nebenwirkungen waren bei beiden Substanzen zwar häufig, aber meist mild und entsprachen weitgehend denen anderer TK-Inhibitoren (Allgemeinsymptome, gastrointestinale und muskuloskeletale Beschwerden, Hautausschläge).

### Idelalisib

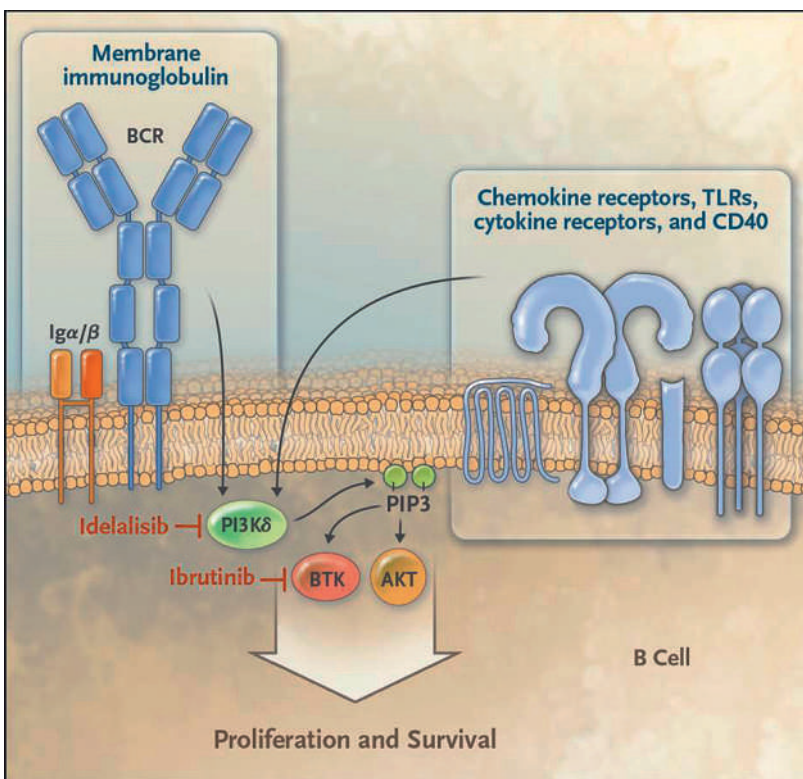
Bei 220 Patienten mit rezidivierter CLL, bei denen eine intensive Chemotherapie wegen Komorbiditäten, eingeschränkter Nierenfunktion oder Zytopenien bei Vortherapie nicht in Betracht kam, wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie die Wirksamkeit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab mit einer Rituximab-Monotherapie verglichen [2].

Idelalisib 150 mg oder Placebo wurde 2 $\times$  täglich peroral bis zur Progression eingenommen. Rituximab wurde in beiden Studienarmen in einem Zeitraum von 24 Wochen insgesamt achtmal intravenös verabreicht. Die Studie wurde nach der ersten geplanten Interimsanalyse vom *Data Safety Monitoring Board* wegen Überlegenheit der Kombinationsbehandlung abgebrochen. Alle Patienten erhielten anschliessend die Möglichkeit einer Therapie mit Idelalisib.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von drei bis vier Monaten betrug die Ansprechrate mit Idelalisib + Rituximab 81%, mit Rituximab-Monotherapie nur 13% ( $p < 0,001$ ). Beim Gesamtüberleben nach zwölf Monaten ergab sich mit 92 vs. 80% ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kombination mit Idelalisib (Hazard Ratio für Tod 0,28;  $p = 0,02$ ). Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$  waren in beiden Studienarmen ähnlich häufig (40 vs. 35%). Eine in Phase-II-Studien beobachtete sDiarrhoe unter Idelalisib wurde bei kurzer Studiendauer selten beobachtet (21% total, 4% Grad  $\geq 3$ ).

### Ibrutinib

Bei einem ähnlichen Kollektiv von 391 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, bei denen eine intensive Chemotherapie wegen Komorbiditäten, eingeschränkter Nierenfunktion oder kurzen Intervalls nach letzter Therapie nicht möglich war, wurde randomisiert die Wirksamkeit von Ibrutinib mit dem anti-CD20-Antikörper Ofatumumab verglichen [3].



**Abbildung 1: Wirkungsmechanismus von Idelalisib und Ibrutinib**

Über den B-Zell-Rezeptor (BCR) wird die Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) aktiviert. Diese aktiviert über einen «second messenger» (PIP3) die Bruton'sche Tyrosinkinase (BTK) und AKT. Idelalisib ist selektiver Inhibitor der PI3K. Ibrutinib hemmt die BTK. Beide Substanzen unterbrechen somit die Signalisation über den B-Zell-Rezeptor, der für Überleben und Proliferation von malignen B-Zellen erforderlich ist  
Abbildung aus [4]; Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Ibrutinib wurde in einer Dosis von 420 mg einmal täglich peroral bis zur Progression eingenommen. Ofatumumab wurde während sechs Monaten zunächst wöchentlich, später monatlich insgesamt zwölfmal intravenös verabreicht.

Die Ansprechrate war mit Ibrutinib höher als mit Ofatumumab (43 vs. 4%,  $p < 0,001$ ). Zusätzliche 20% der Patienten mit Ibrutinibtherapie hatten ein partielles Ansprechen mit (noch) anhaltender Lymphozytose. Das progressionsfreie Überleben nach sechs Monaten lag bei 88% mit Ibrutinib und bei 65% mit Ofatumumab. Das Gesamtüberleben nach zwölf Monaten betrug in der Gruppe mit Ibrutinib 90%, mit Ofatumumab 81% (Hazard Ratio für Tod 0,41,  $p = 0,005$ ). Schwere Blutungen wurden in dieser Studie unter Ibrutinib nicht beobachtet, wobei Patienten mit oraler Antikoagulation mit Coumarinen von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren.

### Kommentar zu den Studien mit BCR-Signalisationsinhibitoren

Die Wirksamkeit einer Therapie mit Idelalisib (in Kombination mit Rituximab) oder Ibrutinib bei rezidivierter CLL ist beeindruckend. Beide Substanzen werden die Behandlung der CLL in den nächsten Jahren wesentlich verändern, zunächst im Krankheitsrezidiv, später wohl auch bei der Erstbehandlung. Es ist jedoch offen, ob sie die heutigen Chemoimmuntherapien bei allen Patienten ablösen sollen. Je nach Medikamentenkombination führt eine während sechs Monaten durchgeführte moderne Chemoimmuntherapie zu 20 bis 40% kompletten Remissionen und einem mittleren progressionsfreien Überleben von zwei bis über fünf Jahren. Ibrutinib und Idelalisib erzielen zwar eine sehr gute Krankheitskontrolle mit Symptombefreiheit, jedoch keine kompletten Remissionen, und müssen kontinuierlich während Jahren bis zur Krankheitsprogression eingenommen werden. Daten über die langfristige Toleranz (Off-target-Wirkungen), Compliance sowie die Dauer des An-

sprechens sind noch nicht vorhanden. Erste Fälle einer (seltenen) Resistenzentwicklung unter Ibrutinib infolge Punktmutationen der BTK, die zu einer Konformationsänderung im Bereich der Bindungsstelle führten, wurden bereits publiziert [5]. Die jährlichen Kosten einer Therapie mit Idelalisib oder Ibrutinib werden im hohen fünfstelligen Bereich liegen. Auch aus finanziellen Gründen stellt sich daher die Frage nach dem bestmöglichen Einsatz dieser Medikamente. Hierzu sind firmenunabhängige Therapieoptimierungsstudien erforderlich, die im Rahmen eines Behandlungskonzepts diese Substanzen in Kombination oder sequentiell mit Antikörpern, anderen neuen Wirkstoffen oder auch Chemoimmuntherapien untersuchen.

Die bevorstehende Zulassung von Ibrutinib und Idelalisib wird daher nicht sogleich zu einer chemotherapiefreien Behandlung aller Patienten mit CLL führen, aber einen Verzicht auf eine wenig erfolgsversprechende und oft nebenwirkungsreiche Chemotherapie bei (Früh-)Rezidiven ermöglichen.

#### Interessenkonflikte

Der Autor verfasste diese Arbeit ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch Pharmafirmen. Er erhielt in den vergangenen Jahren Honorare oder finanzielle Unterstützung von Kongressbesuchen von Celgene, Gilead, Janssen, GlaxoSmithKline, Janssen, Mundipharma, Roche.

#### Literatur

- 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(12):1101–10.
- 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(11):997–1007.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–23.
- Furman DA, Cantley LC. Idelalisib - a PI3K $\delta$  inhibitor for B-cell cancers. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1061–2.
- Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2286–94.

Korrespondenz:  
Dr. med. Michael Gregor,  
Hämatologie  
Luzerner Kantonsspital  
CH-6000 Luzern 16  
michael.gregor[at]luks.ch