

Erhaltungstherapie nach der Chemotherapie kann eine Option auch bei älteren Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie sein

Datum: 08.08.2018

Original Titel:

Rituximab maintenance versus observation following abbreviated induction with chemoimmunotherapy in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL 2007 SA): An open-label, randomised phase 3 study

Damit fand die Studie, dass die zwei Jahre dauernde Erhaltungstherapie mit Rituximab bei ausgewählten älteren Patienten mit CLL die krankheitsfreie Überlebensdauer im Schnitt um etwa 1 Jahr verlängern konnte. Die Verträglichkeit der Behandlung schien dabei akzeptabel zu sein - mit einer reduzierten Zahl bestimmter Abwehrzellen (einer Neutropenie) bei der Hälfte der behandelten Patienten. Von den allein beobachteten Patienten war davon nur ein Drittel betroffen. Schwerere Infekte betrafen etwa jeden 5. Patienten mit der Erhaltungstherapie, aber nur jeden 10. Patienten in der Beobachtungsgruppe. Eine Erhaltungstherapie im Anschluss an die Chemotherapie mit Rituximab ist daher eine mögliche Option bei der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, selbst in fortgeschrittenem Alter.

Viele Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) erleiden nach einer ersten Therapie, beispielsweise einer mit Rituximab kombinierten Chemotherapie, einen Rückfall. Könnte dies mit einer Erhaltungstherapie mit Rituximab verhindert werden? Dies untersuchten Forscher nun in einer klinischen Studie der Phase 3 mit älteren Patienten. Dazu wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Rituximab-Erhaltungstherapie mit einer reinen Beobachtung verglichen.

Im Anschluss an die Chemo+Rituximab folgt die Erhaltungstherapie mit Rituximab, oder Beobachtung

In dieser randomisierten, offenen Behandlungsstudie wurden die Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren an 89 verschiedenen klinischen Zentren in Frankreich zufällig einer von zwei Behandlungen zugeordnet, waren aber darüber informiert, welche Therapie sie erhielten. Die Patienten waren zu Beginn unbehandelt, mit neuer Diagnose der CLL ohne den genetischen Marker del(17p), der die Prognose und notwendige Behandlung komplexer gestaltet. Die Patienten waren vergleichbar fit und hatten gute Nieren- und Leberfunktion. Die Patienten erhielten zuerst eine sogenannte FCR genannte Induktionstherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (beide als Tablette) mit je 4 Behandlungszyklen, und Rituximab (intravenös) in zwei Behandlungen je Behandlungszyklus (in zweiwöchigem Abstand). Dabei wurden die Chemotherapeutika zu Beginn jedes Behandlungsmonats für 3 Tage (Fludarabin: 40 mg/m² pro Tag, Cyclophosphamid: 250 mg/m² pro Tag) gegeben. Die Patienten erhielten Rituximab am allerersten Behandlungstag in geringerer Dosis von 375 mg/m² und anschließend in einer Dosierung von 500 mg/m² nach 14 Tagen, an Tag 1 und 14 des zweiten Behandlungsmonats sowie an Tag 1 der Behandlungsmonate 3 und 4. Patienten, die nach dieser Therapie in Remission (also symptomfrei) waren, konnten an der eigentlichen Studie

zu Beobachtung versus Erhaltungstherapie mit Rituximab teilnehmen. Diesen Patienten wurde dann entweder einer Weiterbehandlung mit Rituximab (500 mg/m²) alle 2 Monate über bis zu 2 Jahre oder eine Weiterbeobachtung zufällig zugewiesen. Dabei wurden verschiedenen Marker, beispielsweise del(11q), und das jeweilige Ansprechen auf die vorherige Therapie berücksichtigt, um möglichst ähnliche Behandlungs- und Beobachtungsgruppen zu erhalten.

Vorrangiges Ziel: Rückfall-freies Leben verlängern

Daher wurde im Anschluss an die Behandlungs-/Beobachtungsphase analysiert, ob die Erhaltungstherapie mit Rituximab der reinen Beobachtung überlegen war. Die Sicherheit dieser Behandlung wurde mit allen Patienten ermittelt, die wenigstens eine Behandlung mit Rituximab bekommen hatten, und verglichen mit allen Patienten der Beobachtungsgruppe.

Die Patienten wurden zwischen 14. Dezember 2007 und 18. Februar 2014 in die Studie aufgenommen. 542 Patienten nahmen anfänglich teil, von denen 525 die Einleitungstherapie (Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab) begannen. Zwischen Juni 2008 und August 2014 wurden schließlich von diesen erstbehandelten Patienten 409 (78 %) Studienteilnehmer zufällig der Behandlungsgruppe (202 Patienten) oder der Beobachtungsgruppe (207 Teilnehmer) zugeteilt. In der Behandlungsgruppe erhielten dann 4 (2 %) der Patienten doch nicht das zugewiesene Medikament, einmal wegen zu weit fortgeschrittener Erkrankung und in drei Fällen wegen unerwünschter Ereignisse, also möglicher Nebenwirkungen. Der Großteil der Patienten konnte demnach weiter in der Studie behandelt bzw. beobachtet werden. Wie lange konnten die Patienten ohne Rückfall überleben? Im Mittel überstanden die Teilnehmer der Behandlungsgruppe mit Rituximab 59,3 Monate, also fast 5 Jahre, ohne ein Fortschreiten der Erkrankung. Die Beobachtungsgruppe dagegen war im Schnitt 49,0 Monate, also knapp 4 Jahre, CLL-frei. Damit konnten die Patienten in Erhaltungstherapie im Schnitt ein Jahr länger frei von ihrer Krankheit leben.

Fast ein Jahr mehr - teuer erkaufte Zeit oder sinnvoller Zeitgewinn mit Rituximab?

Mit der Rituximab-Behandlung litten Patienten häufiger unter einem Mangel an weißen Blutkörperchen, Neutropenie genannt, die typischerweise auch zu einer verminderten Infektabwehr führt. Von Neutropenie betroffen waren 105 (53 %) der 198 Patienten in der Behandlungsgruppe, aber nur 74 (36 %) von 207 Patienten in der Beobachtungsgruppe. Zudem litten manche Patienten unter schwereren Infekten. Die Infekte traten bei 38 (19 %) der behandelten versus 21 (10 %) der ausschließlich beobachteten Patienten auf. Am häufigsten waren die Patienten dabei von Infektionen der unteren Atemwege (Bronchien oder Lunge) geplagt (12 % behandelte, 4 % der beobachteten Patienten). Weitere Krebserkrankungen waren dagegen in beiden Gruppen ähnlich häufig - 29 (15 %) behandelte und 23 (11 %) beobachtete Patienten waren davon betroffen. Ebenso gab es Todesfälle infolge unerwünschter Ereignisse (die Nebenwirkungen sein können, aber nicht müssen) ähnlich häufig bei den mit Rituximab behandelten Teilnehmern (23 Patienten, 11 %) wie bei den Teilnehmern der Beobachtungsgruppe (16 Patienten, 8 %).

Erhaltungstherapie mit Rituximab kann das kreisfreie Überleben verlängern

Damit fand die Studie, dass die zwei Jahre dauernde Erhaltungstherapie mit Rituximab bei ausgewählten älteren Patienten mit CLL die krankheitsfreie Überlebensdauer im Schnitt um etwa 1 Jahr verlängern konnte. Die Verträglichkeit der Behandlung schien dabei akzeptabel zu sein - mit einer reduzierten Zahl bestimmter Abwehrzellen (einer Neutropenie) bei der Hälfte der behandelten Patienten. Von den allein beobachteten Patienten war davon nur ein Drittel betroffen. Schwerere Infekte betrafen etwa jeden 5. Patienten mit der Erhaltungstherapie, aber nur jeden 10. Patienten in der Beobachtungsgruppe. Eine Erhaltungstherapie im Anschluss an die Chemotherapie mit

Rituximab ist daher eine mögliche Option bei der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, selbst in fortgeschrittenem Alter.

Referenzen:

Dartigeas C, Van Den Neste E, Léger J, et al. Rituximab maintenance versus observation following abbreviated induction with chemoimmunotherapy in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL 2007 SA): An open-label, randomised phase 3 study. *The Lancet Haematology*.