

Chronische lymphatische Leukämie: Heilung in Sicht?

Die Therapielandschaft verändert sich

Wie andere indolente Lymphome in generalisierten Stadien gilt die chronische lymphatische Leukämie als nicht heilbar, weder durch konventionelle Chemotherapie noch durch Antikörpertherapie. Einzige kurative Therapieoption war bisher die allogene Stammzelltransplantation. Fortschritte bei der Chemoimmuntherapie und die Entwicklung und Verfügbarkeit neuer Substanzen mit gezieltem Wirkungsmechanismus sind Anlass, dieses Paradigma zu hinterfragen.

MICHAEL GREGOR

SZO 2016; 4: 13–18.



Michael Gregor

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämieform bei Erwachsenen in westlichen Ländern. Die CLL ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei zirka 72 Jahren. Die Inzidenz der CLL von zirka 4/100 000/Jahr zeigt eine ausgeprägte Altersabhängigkeit und liegt bei Männern über 80 Jahre bei etwa 40/100 000/Jahr (1).

Die CLL wird heute meistens in einem asymptomatischen Frühstadium diagnostiziert. In dieser Situation ist eine Beobachtung des Spontanverlaufs angezeigt. Im Stadium Binet C oder auch bei CLL-assoziierten Symptomen in den Binet-Stadien B und A ist eine Behandlung indiziert (2).

Die Therapiewahl wird bei der CLL durch die Komorbidität (insbesondere Nierenfunktion) und genetische Veränderungen der CLL-Zellen bestimmt (Vorhandensein einer Deletion 17p und/oder einer TP53-Mutation). Patienten ohne diese Veränderungen erhalten als Ersttherapie eine Chemotherapie, kombiniert mit einem Anti-CD20-Antikörper, Chemo-

immuntherapie genannt. Die Wahl des Chemotherapeutikums hängt dabei von Komorbidität und Alter ab. Patienten mit einer Deletion 17p und/oder einer TP53-Mutation profitieren nicht von einer Chemoimmuntherapie und sollten daher bereits als Ersttherapie eine andere Behandlung erhalten, heute meistens Ibrutinib (Imbruvica®) (Abbildung 1).

In diesem kurzen Übersichtsartikel werden zuerst neue Daten zur Chemoimmuntherapie und zu den Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs vorgestellt. Anschliessend wird der heutige Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation diskutiert. Abschluss bildet ein Ausblick auf neue Substanzen und Kombinationen, welche bald, zumindest in klinischen Studien, zur Verfügung stehen werden.

Chemoimmuntherapie

Die CLL8-Studie zeigte bei fitten CLL-Patienten (geringe Komorbidität, Kreatinin-clearance > 70 ml/min), dass die Zugabe von Rituximab (MabThera®) zu einer Standardchemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR) in der Erstlinientherapie zu einem verbesserten Ansprechen mit höherer Rate kompletter Remissionen (44 vs. 22%, $p < 0,0001$), längerem progressionsfreien Überleben (PFS; nach 3 Jahren: 65 vs. 45%, $p < 0,001$) und erstmalig bei CLL auch zu einem längeren Gesamtüberleben führt (OS; nach 3 Jahren: 87 vs. 83%, $p = 0,01$) (3).

Aufgrund dieser Studien wurde die Chemoimmuntherapie mit FCR der neue Standard zur Ersttherapie von fitten CLL-Patienten mit Ausnahme derjenigen mit einer Deletion 17p oder TP53-Mutation. Im letzten Jahr wurden mehrere Arbeiten zum Langzeitverlauf von Patienten publiziert, welche FCR als Erstlinientherapie erhalten hatten. In einer Phase-II-Studie aus Houston mit 300 Patienten sah man nach

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia: close to cure?

Current treatment options for chronic lymphocytic leukemia (CLL) differ in their potential for cure. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab achieves long-term disease-free survival as first-line treatment of patients with IgHV-mutated disease. Continuous treatment with B-cell-receptor-inhibitors can induce stable partial remissions also in advanced or high-risk CLL. Allogeneic stem-cell transplantation is a curative therapeutic option in selected patients. Today it is recommended in patients failing treatment with a B-cell-receptor-inhibitor. Combinations of novel agents and monoclonal antibodies may change and improve the treatment of CLL in the future.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, chemoimmunotherapy, new agents, allogeneic stem cell transplantation, cure.

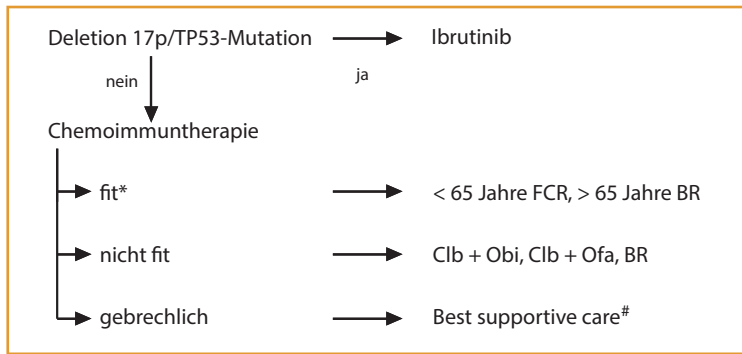


Abbildung 1:
 Erstlinientherapie bei CLL
 Abkürzungen: B: Bendamustin; C: Cyclophosphamid; Clb: Chlorambucil;
 F: Fludarabin; Obi: Obinutuzumab; Ofa: Ofatumumab; R: Rituximab.
 * CIRS (Cumulative illness rating scale) ≤ 6 und Kreatinin-clearance > 70 ml/min.
 # Monotherapien (Steroide, B, Clb, R, Ofa) können zum Einsatz kommen.

median 12,8 Jahren Follow-up ein OS von 50% und ein PFS von 31%. Dabei war je nach Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IgVH) ein erheblicher Unterschied erkennbar. 65% der Patienten mit mutierten IgVH-Genen lebten nach median 12,8 Jahren noch und waren zu 54% progressionsfrei. Von den Patienten mit unmutierten IgVH-Genen lebten noch 32%, nur 8,7% progressionsfrei.

50% der Patienten mit mutierten IgVH-Genen, welche eine sehr tiefe Remission ohne nachweisbare residuelle Krankheitsaktivität erreichten ($< 10-4$, sog. MRD-Negativität, bestimmt mittels PCR oder Durchflusszytometrie), verblieben im Langzeitverlauf sogar zu 80% progressionsfrei.

Die Überlebenskurve der Patienten mit mutierten IgVH-Genen bildete nach etwa 8 Jahren ein Plateau. Später als 10½ Jahre nach Therapie wurde kein einziges Krankheitsrezidiv beobachtet. Bei allen 15 Patienten, bei welchen zu diesem Zeitpunkt eine erneute MRD-Bestimmung im Blut durchgeführt werden konnte, war diese negativ (4).

Zwei weitere Arbeiten mit kürzerer Nachbeobachtungszeit zeigten ähnliche Ergebnisse. Im Langzeit-Follow-up der CLL8-Studie waren das OS und das PFS der mit FCR behandelten Patienten je nach Mutationsstatus unterschiedlich. Das 5-Jahres-OS aller Patienten lag bei 78,7%, das PFS bei 46,8%. Bei mutiertem IgVH lagen das OS bei 86,3% und das PFS bei 66,6%, bei unmutiertem IgVH bei 78,1% und 33,1% (5). In einer retrospektiven italienischen Studie mit 404 Patienten zeigte die Untergruppe mit mutiertem IgVH ($n = 90$, zusätzlich Ausschluss einer Deletion 17p oder Deletion 11q) ein beeindruckendes 5-Jahres-OS von 91% beziehungsweise ein 5-Jahres-PFS von 71% (6).

Eine intensive Chemoimmuntherapie mit FCR führt zu einer Myelosuppression und oft zu Infektionen. In der kürzlich publizierten CLL10-Studie wurde untersucht, ob die Kombination von Bendamustin (Ribo-

mustin®) und Rituximab (BR) eine vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Tolerabilität hat. In dieser Studie waren Patienten mit Deletion 17p ausgeschlossen. Die Ansprechrate war mit FCR (95%) und BR (96%) sehr hoch und identisch. Es zeigte sich jedoch ein Unterschied beim Anteil kompletter Remissionen (FCR 40%, BR 30%, $p = 0,03$). Auch das mediane PFS war unterschiedlich mit FCR 55,2 Monate, mit BR 41,7 Monate bei identischem OS. Schwere Neutropenien und Infektionen wurden deutlich häufiger mit FCR als mit BR beobachtet (84% vs. 49% bzw. 39% vs. 25%). Dieser Unterschied war ausgeprägter bei Patienten über 65 Jahre. Auch in dieser Studie war ein deutlicher Unterschied im PFS nach 3 Jahren zwischen Patienten mit mutiertem IgVH (FCR 82,4%, BR 77,5%, $p = 0,089$) und unmutiertem IgVH (FCR 59,1%, BR 42,8%, $p = 0,017$) erkennbar (7).

Wegen der häufigeren Komorbiditäten im Alter ist die Mehrheit der CLL-Patienten ungeeignet für eine intensive Chemoimmuntherapie mit FCR. In der dreiarmligen CLL11-Studie zur Erstbehandlung von Patienten mit Komorbiditäten oder eingeschränkter Nierenfunktion sah man durch Zugabe der Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (Gazyvaro®) oder Rituximab zur Standardtherapie mit Chlorambucil eine Verbesserung sowohl des gesamtthaften Ansprechens (Chlorambucil + Obinutuzumab 77%, Chlorambucil + Rituximab 66%, Chlorambucil 31%) als auch der kompletten Remissionen (22%, 7%, 0%). Mit einer Chlorambucil-Monotherapie wurden keine MRD-negativen Remissionen im Blut erreicht, mit der Zugabe von Rituximab lediglich in 3%, mit der Zugabe von Obinutuzumab in 37,7% der Fälle. Das PFS war je nach Therapiearm unterschiedlich (Chlorambucil + Obinutuzumab 26,7 Monate, Chlorambucil + Rituximab 16,3 Monate, Chlorambucil 11,1 Monate). Das mediane PFS bei Patienten mit MRD-negativer Remission lag bei 49 Monaten, bei kurzer Nachbeobachtungszeit jedoch ohne erkennbares Plateau (8).

Das bessere Ansprechen mit der Zugabe des Anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab in der CLL11-Studie führte zu der Frage, ob auch die Wirksamkeit anderer Chemotherapien gesteigert werden könnte. Im Rahmen der GREEN-Studie lag die Ansprechrate mit der Kombination Bendamustin und Obinutuzumab als Ersttherapie bei 78,5%, darunter 32,3% komplette Remissionen. Beindruckend war die Rate MRD-negativer Remissionen von 58,9% im Blut und 28,8% im Knochenmark. Auffällig war das häufige Auftreten eines Tumorlysesyndroms mit 10%, welches durch prophylaktische Massnahmen möglicherweise bei einem Teil der Patienten hätte vermieden werden können, und einer therapieassoziierten Frühmortalität von 5% (9). Daten zum längerfristigen Verlauf, insbesondere zur Auswirkung der MRD-negativen Remissionen auf das PFS und das OS, liegen noch nicht vor.

Zusammenfassend können mit einer Chemoimmuntherapie mit FCR bei rund 50% der CLL-Patienten mit mutiertem IgVH stabile Langzeitremissionen erreicht werden, zum Teil sogar ohne Krankheitsnachweis, was einer Heilung nahekommt. Es bleibt zurzeit offen, ob MRD-negative Remissionen mit anderen Chemoimmuntherapien ähnlich dauerhaft sind.

Hemmung des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs

Aufgrund zunehmender Kenntnisse über die Pathophysiologie der CLL wurden kleinmolekulare, oral wirksame Substanzen mit gezieltem Effekt auf den B-Zell-Rezeptor-Signalweg entwickelt. Ibrutinib, ein Inhibitor der brutonschen Tyrosinkinase (BTK), und Idelalisib (Zydelig®), ein Hemmer der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), werden bereits im klinischen Alltag eingesetzt.

Mit beiden Substanzen wurden Phase-III-Zulassungsstudien bei Patienten mit fortgeschrittener rezidivierender oder refraktärer CLL durchgeführt. Ibrutinib wurde mit dem Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab (Arzerra®) verglichen und war diesem bezüglich Ansprechen (63 vs. 4%, $p < 0,001$), PFS (nicht erreicht vs. 8 Monate, Hazard Ratio 0,22, $p < 0,001$) und OS (nach 12 Monaten 90 vs. 79%, $p = 0,001$) hoch überlegen (10).

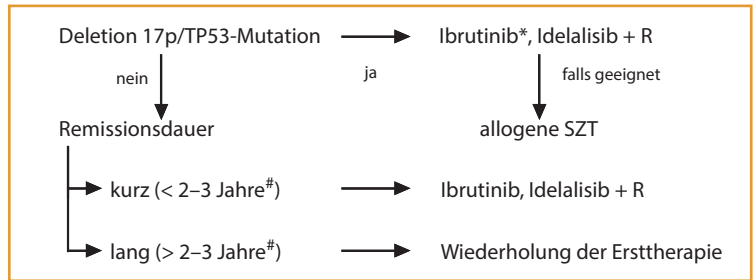


Abbildung 2:
 Rezidivtherapie bei CLL
 Abkürzungen: R: Rituximab; SZT: Stammzelltransplantation.
 * falls nicht in Erstlinie eingesetzt.
 # je nach Therapieintensität der Vortherapie.

Idelalisib, kombiniert mit Rituximab, wurde mit Plazzebo, kombiniert mit Rituximab, verglichen und zeigte eine ähnliche Überlegenheit (Ansprechrate 81 vs. 13%, $p < 0,001$; 12-Monats-Überleben 92 vs. 80%, $p = 0,02$) (11).

Die Mehrzahl dieser stark vorbehandelten Patienten zeigte ein anhaltendes Ansprechen unter kontinuierlicher Therapie, jedoch nur selten komplette Remissionen. Es stellte sich die Frage, ob bei früherem Einsatz dieser Substanzen ein besseres Ansprechen erreicht werden könnte.

Beide Substanzen wurden in kleineren Phase-II-Studien (bzw. Subgruppenanalysen) bei unbehandelten

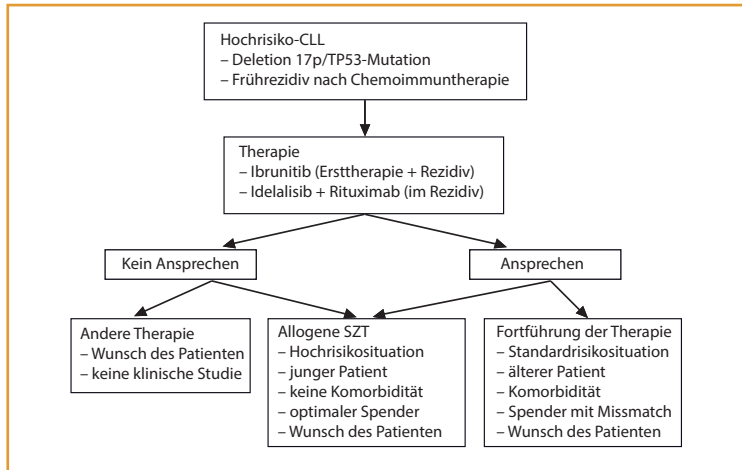


Abbildung 3:
Therapiealgorithmus bei Hochrisiko-CLL (gemäss [18])
Abkürzung: SZT: Stammzelltransplantation.

Hochrisikopatienten mit Deletion 17p/TP53-Mutation eingesetzt.

Mit Ibrutinib erreichten 32 von 33 Patienten ein partielles Ansprechen, davon 14 mit anhaltender Lymphozytose. Innert 2 Jahren zeigten nur 3 Patienten eine Krankheitsprogression (12).

Mit Idelalisib und Rituximab zeigten alle 9 behandelten Patienten ein Ansprechen, davon 3 eine komplette Remission. Im Beobachtungszeitraum von median 2 Jahren sah man keine Krankheitsprogression (13).

Aufgrund der oben genannten Studien wurden Ibrutinib und Idelalisib, kombiniert mit Rituximab (Letzteres erst ab der 2. Linie), zur Therapie von Patienten mit Frührezidiven oder Hochrisikopatienten mit Deletion 17p/TP53-Mutation zugelassen (Abbildung 2). In einer Phase-III-Studie zur Erstbehandlung von älteren Patienten wurde Ibrutinib mit Chlorambucil verglichen. Ibrutinib führte zu einer höheren Ansprechrate als Chlorambucil (86 vs. 35%, $p < 0,001$), der Anteil kompletter Remissionen war mit 4% jedoch sehr niedrig. Ibrutinib führte zu einem deutlich verlängerten PFS nach 18 Monaten (89 vs. 49%, $p < 0,001$). Auch beim OS nach 2 Jahren war ein klarer Vorteil für Ibrutinib feststellbar (98 vs. 85%, Hazard Ratio 0,16; $p = 0,01$). Die Mehrzahl dieser Remissionen scheint stabil zu sein (14). Bei Langzeitanwendung von Ibrutinib oder Idelalisib müssen jedoch auch die Nebenwirkungen einer kontinuierlichen Therapie berücksichtigt werden. Im klinischen Alltag beobachtete man im Langzeitverlauf ein Absetzen wegen Intoleranz bei zirka 20 bis 25% der Patienten.

Ob durch Zugabe von monoklonalen Antikörpern die längerfristige Wirksamkeit von B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren verbessert werden kann, wird kontrovers diskutiert. Studienergebnisse mit dieser Fragestellung liegen nicht vor.

Zusammenfassend erreichen Ibrutinib oder Idelalisib bei Patienten mit fortgeschrittener CLL stabile (par-

tielle) Remissionen, welche unter fortgeführter Therapie über mehrere Jahre andauern können. Die Ansprechrate scheint bei Ersttherapie deutlich höher zu liegen und unabhängig vom Vorliegen einer Deletion 17p/TP53-Mutation zu sein. Es ist derzeit unbekannt, ob unter Ibrutinib oder Idelalisib im Langzeitverlauf häufiger Resistenzen auftreten. Da bei der Mehrzahl der CLL-Patienten eine residuelle Krankheitsaktivität persistiert (partielle Remissionen, MRD-Positivität), scheint es unwahrscheinlich, dass die Remissionen nach Absetzen der Medikamente anhalten. Daher ist nicht zu erwarten, dass diese Medikamente als Monotherapie zu einer Heilung der CLL führen.

Rolle der allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation gilt bis heute als einzige gesicherte kurative Therapieoption bei CLL. Sie kommt für Patienten ohne schwerere Komorbidität bis zirka 70 Jahre infrage, wenn eine Hochrisikosituation vorliegt, bei welcher mit den konventionell verfügbaren Therapien keine längerfristige Stabilisierung erreicht werden kann. Ihr wichtigstes Wirkprinzip bei CLL ist der Graft-versus-Leukemia-Effekt. Die allogene Stammzelltransplantation wird heute bei CLL in der Regel mit dosisreduzierter, nicht myeloablativer Konditionierung durchgeführt. Eine neuere Studie zeigte ein 5-Jahres-OS von etwa 80% und ein 5-Jahres-PFS von 65%. In selektionierten Untergruppen mit für den Transplantationserfolg prognostisch günstigen Faktoren wie guter Krankheitseinstellung (Remission, kein Bulk) und niederm Komorbiditätsscore können noch bessere Ergebnisse beobachtet werden (15).

Die Indikationen für die Stammzelltransplantation haben sich durch die Verfügbarkeit der neuen Substanzen Ibrutinib und Idelalisib, Letzteres kombiniert mit Rituximab, im Frührezidiv nach Chemoimmuntherapie und bei Deletion 17p/TP53-Mutation geändert (Abbildung 3).

Während früher das Vorliegen einer Hochrisikosituation als Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation ausreichte (16), zeigten die Empfehlungen der EBMT von 2014 die Unsicherheit über den Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zu den neuen Substanzen (infolge fehlender Daten) (17).

Heute werden allgemein neue Substanzen zur Erstbehandlung der Hochrisiko-CLL empfohlen. Ob Patienten mit Ansprechen auf eine dieser Therapien transplantiert werden sollen, wird kontrovers diskutiert. Bei Versagen einer neuen Substanz (entsprechend einer Resistenz, nicht einer Intoleranz) sollte eine allogene Stammzelltransplantation bei jedem geeigneten Patienten evaluiert werden (HLA-Typisierung, Vorstellung am Transplantationszentrum). Falls

günstige Voraussetzungen vorliegen, kann eine Transplantation empfohlen werden. Bei Versagen von zwei neuen Medikamenten (Ibrutinib, Idelalisib oder Venetoclax) ist bei Erreichen einer erneuten Remission die Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation gegeben (18).

Zusammenfassend bleibt die allogene Stammzelltransplantation bei Hochrisiko-CLL eine Therapieoption mit kurativem Potenzial für jüngere Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf ohne ausreichende Krankheitskontrolle unter Ibrutinib, Idelalisib oder Venetoclax.

Neue Substanzen und zukünftige Therapiestrategien

Zahlreiche Substanzen zur Behandlung der CLL werden derzeit in klinischen Studien untersucht: BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, BGB-311, CC-292), PI3K-Inhibitoren (Duvelisib, TGR-1202), monoklonale Antikörper (Ublituximab, Otlertuzumab) und SYK-Inhibitoren (Entospletinib).

Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung von Venetoclax (früher ABT-199), einem selektiven Inhibitor von BCL-2, der die bei CLL verminderte Apoptose aufhebt.

Im Gegensatz zur Vorgängersubstanzen Navitoclax hat Venetoclax keinen Effekt auf BCL-XL und führt somit zu keiner dosislimitierenden Thrombozytopenie. «Hauptnebenwirkung» bei der Venetoclaxtherapie ist das Auftreten eines Tumorlysesyndroms bei Therapiebeginn oder im Rahmen der Dosisescalation. Ein systematisches Erfassen des Tumorlysesyndroms, eine Prophylaxe und eine niedrige Startdosis mit wöchentlicher Dosisescalation sowie systematische Nachkontrollen konnten das Risiko für ein Tumorlysesyndrom und dessen Schwere deutlich reduzieren.

Bereits in der Phase-I-Studie bei 116 Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL erreichte Venetoclax eine hohe Ansprechrate von 79% (davon komplette Remission 20%). Das mediane PFS lag bei 25 Monaten (19). Die Ansprechrate und der Anteil kompletter Remissionen scheint bei Zugabe von Rituximab mit 87% beziehungsweise 47% höher als bei der Venetoclaxmonotherapie. Dabei wurden bei 55% MRD-negative Remissionen erzielt, welche bei der Mehrzahl der Patienten nach Absetzen der Therapie anhielten, bei allerdings kurzer Nachbeobachtungszeit von median 8 Monaten (20).

In-vitro-Daten mit CLL-Zellen von Patienten unter Ibrutinib zeigten bei Zugabe von Venetoclax eine vermehrte Zytotoxizität (21). Da Venetoclax zu einem stärkeren Rückgang der Tumorzellen in Blut und Knochenmark als BCR-Inhibitoren führt, scheint eine Kombination mit Ibrutinib, mit Haupteffekt auf die Lymphknotenvergrößerung, auch aus klinischer Sicht attraktiv. Mehrere klinische Studien untersuchen derzeit diese Kombination.

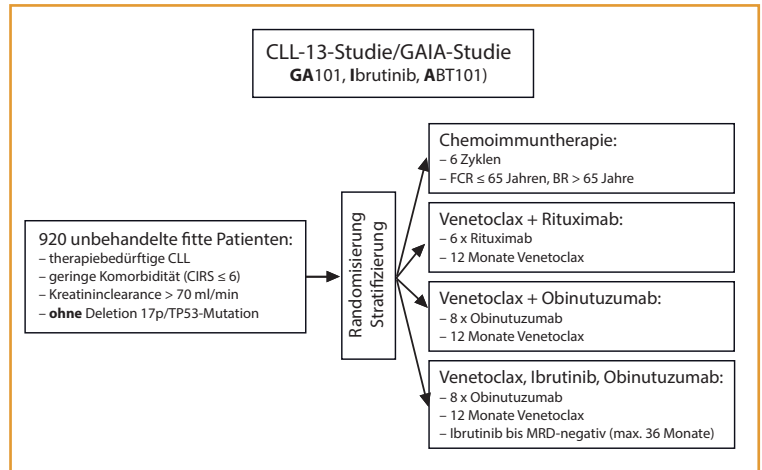


Abbildung 4: Die Studie CLL-13 (oder GAIA) der DCLLSG, der HOVON, der nordischen CLL-Studiengruppe und der SAKK vergleicht bei unbehandelten fitten CLL-Patienten die Standardchemotherapie mit drei Venetoclax-basierten «chemotherapiefreien» experimentellen Therapien.

In der CLL-13-Studie (EUDRACT-Nummer: 2015-004936-36) der DCLLSG, der HOVON, der nordischen CLL-Studiengruppe und der SAKK wird eine Standard-Chemoimmuntherapie (je nach Alter der Patienten FCR oder BR) mit drei Venetoclax-basierten Kombinationstherapien verglichen (Abbildung 4). Dies sind Venetoclax und Rituximab, Venetoclax und Obinutuzumab und die Dreierkombination Venetoclax, Ibrutinib und Obinutuzumab. Venetoclax wird in dieser Studie nach einem Jahr abgesetzt und Ibrutinib bis zum Erreichen einer MRD-negativen Remission verabreicht. Studienendpunkte sind die MRD-Rate im Blut und die Verlängerung des PFS. Die

Merkmale

- ▲ **Eine Chemoimmuntherapie** mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab kann bei CLL-Patienten mit prognostisch günstigem mutiertem Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IgHV) Langzeitremissionen von median über 10 Jahren erzielen.
- ▲ **Bei einem Teil dieser Patienten** ist nach über 10 Jahren mittels Immunphänotypisierung keine residuelle Krankheitsaktivität im Blut nachweisbar (MRD-Negativität), was einer Heilung zumindest nahekommt.
- ▲ **Eine kontinuierliche Therapie** mit Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs wie Ibrutinib oder Idelalisib führt bei der Mehrzahl der CLL-Patienten sowohl in fortgeschrittenen Stadien als auch in der Ersttherapie bei Hochrisikopatienten mit Deletion 17p oder TP53-Mutation zu einer länger anhaltenden partiellen Remission.
- ▲ **Die allogene Stammzelltransplantation** ist bei CLL weiterhin eine kurative Therapieoption bei Hochrisikopatienten nach Versagen von Ibrutinib und/oder Idelalisib.

Studie wird in der Schweiz voraussichtlich Anfang 2017 aktiviert.

Bei der Behandlung der CLL gab es in den letzten Jahren grosse Veränderungen. Die Chemoimmuntherapie als heutiger Therapiestandard wird bald durch neue, gezielt wirkende Substanzen infrage gestellt. Die Kombination von neuen Substanzen und monoklonalen Antikörpern verspricht bei einem Teil der Patienten therapiefreie Langzeitremissionen. Um auf dem Weg zur Heilung der CLL rasch voranzukommen, ist der Einschluss möglichst vieler Patienten in klinische Studien anzustreben. ▲

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Michael Gregor

Abteilung für Hämatologie

Luzerner Kantonsspital Luzern

6000 Luzern 16

Mail: michael.gregor@luks.ch

Interessenkonflikte:

Der Autor erhielt Honorare für die Teilnahme an Advisory Boards und Unterstützung bei Kongressbesuchen von den Firmen AbbVie, Celgene, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Mundipharma, Novartis und Roche.

Literatur:

1. Ocias LF, Larsen TS, Vestergaard H et al.: Trends in hematological cancer in the elderly in Denmark, 1980–2012. *Acta Oncol* 2016; 55 Suppl 1: 98–107.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
3. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al.: First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
4. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM et al.: Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 127: 303–309.
5. Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al.: Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2015; 127: 208–215.
6. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L et al.: Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 126: 1921–1924.
7. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al.: First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 928–942.
8. Goede V, Fischer K, Busch R, et al.: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101–1110.
9. Stilgenbauer S, Ilhan O, Woszczyk D et al.: Safety and Efficacy of Obinutuzumab Plus Bendamustine in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Subgroup Analysis of the Green Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2015; 126: 493.
10. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al.: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213–223.
11. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al.: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997–1007.
12. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S et al.: Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 169–176.
13. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ et al.: A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 126: 2686–2694.
14. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al.: Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 2425–2437.
15. Brown JR, Kim HT, Armand P et al.: Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia* 2013; 27: 362–369.
16. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al.: Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12–17.
17. Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al.: European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014; 124: 3841–3849.
18. Schwarzbich MA, McClanahan F, Gribben JG et al.: Allogeneic Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia in the Age of Novel Treatment Strategies. *Oncology (Williston Park)* 2016; 30: 526–533.
19. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM et al.: Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374: 311–322.
20. Brander D, Roberts AW, Seymour JF, et al.: Durable treatment-free remission and effective retreatment in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia who achieved a deep response with venetoclax combined with rituximab. *Haematologica* 2016; 101(s1): 58 (EHA abstract P223).
21. Cervantes-Gomez F, Lamothe B, Woyach JA et al.: Pharmacological and Protein Profiling Suggests Venetoclax (ABT-199) as Optimal Partner with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3705–3715.