

Bendamustin in der Praxis – wirksam, sicher und bewährt

Die Wahl der Behandlung von Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie hängt von der jeweiligen Therapiesituation der Betroffenen ab. Bendamustin zeichnet sich durch seine hohe Wirksamkeit und Sicherheit bei einem breiten Anwendungsspektrum aus. So belegen aktuelle Studien, dass Patienten sowohl bei rezidivierender Erkrankung als auch in der Erstlinientherapie von einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab (B-R) profitieren können.¹⁻³ Bei älteren, komorbiden Patienten bietet die Monotherapie mit dem Chemotherapeutikum ebenfalls eine effektive und gut verträgliche Option.^{4,5}

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Form der Leukämie in der westlichen Welt: Die jährliche Inzidenz liegt bei etwa 4 Fällen pro 100'000 Einwohnern.⁶ Von der Erkrankung sind vorwiegend Menschen im fortgeschrittenen Alter betroffen. So beträgt das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung 69 Jahre, lediglich 14% der Patienten sind jünger als 55 Jahre.⁶ Bei der Therapiewahl spielen verschiedene Faktoren eine Rolle: das Stadium der Erkrankung, der Gesundheitszustand der Patienten inkl. der klinischen Fitness, eventuell vorliegende Komorbiditäten und das prognostische Risiko aufgrund genetischer oder anderer Faktoren.⁷ Es gilt daher, die Behandlung individuell an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten anzupassen – eine zunehmend personalisierte CLL-Therapie ist gefragt. Das Chemotherapeutikum Bendamustin – in Kombination, aber auch als Monotherapie – bietet aufgrund seiner hohen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in verschiedenen Therapiesituationen eine gute Option.

Kombinationstherapie mit Bendamustin effektiv beim Rezidiv

CLL-Patienten, bei denen die vorherige Behandlung nicht oder nicht nachhaltig gewirkt hat, können von einer Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab (B-R) profitieren, wie die aktuellen Ergebnisse einer Phase-II-Studie belegen.¹ An dieser nahmen insgesamt 78 Patienten teil, die mehrheitlich einer Hochrisikogruppe angehörten: Sie litten unter einer rezidivierenden CLL und/oder waren therapierefraktär z.B. gegenüber Fludarabin (28,2%); sie hatten demnach entweder keine oder eine partielle Remission nach ihrer vorherigen Behandlung erreicht, wiesen eine Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten auf oder zeigten eine

hohe Inzidenz hinsichtlich einer ungünstigen Zytogenetik. So wurde z.B. in 20,5% der Studienteilnehmer eine 11q-Deletion festgestellt und 65% der Patienten besaßen einen unmutierten IGHV^a-Status. Von den Patienten waren 37,2% im Alter von 70 Jahren oder älter, 48% befanden sich im Spätstadium der Erkrankung (Stadium C nach Binet). Die Pati-

enten erhielten alle 28 Tage für maximal sechs Zyklen Bendamustin (70 mg/m²) an Tag 1 und 2 plus Rituximab (375 mg/m²). Dies wurde im ersten Zyklus am Tag vor der Chemotherapie (Tag 0) verabreicht. Ab dem zweiten Zyklus wurde die Rituximab-Dosis auf 500 mg/m² erhöht, die Gabe erfolgte an Tag 1. Die Auswertung der Daten brachte folgende Ergebnisse¹:

- ▶ Die Gesamtansprechrate auf die Chemoimmuntherapie lag bei 59%. Von den Patienten sprachen 9% komplett und 47,4% partiell an; 2,6% zeigten eine nodulär partielle Response.
- ▶ Bei den Fludarabin-sensitiven Patienten lag die Ansprechrate bei insgesamt 60,5%, bei den Fludarabin-refraktären bei immerhin 45,5%. Auch Patienten mit ungünstigen genetischen Prognosefaktoren wie 11q-Deletion oder unmutiertem IGHV-Status sprachen gut auf die Behandlung an.
- ▶ Die ereignisfreie Überlebensdauer (EFS^b) betrug median 14,7 Monate, die Überlebensdauer insgesamt median 33,9 Monate (s. Abb. 1).

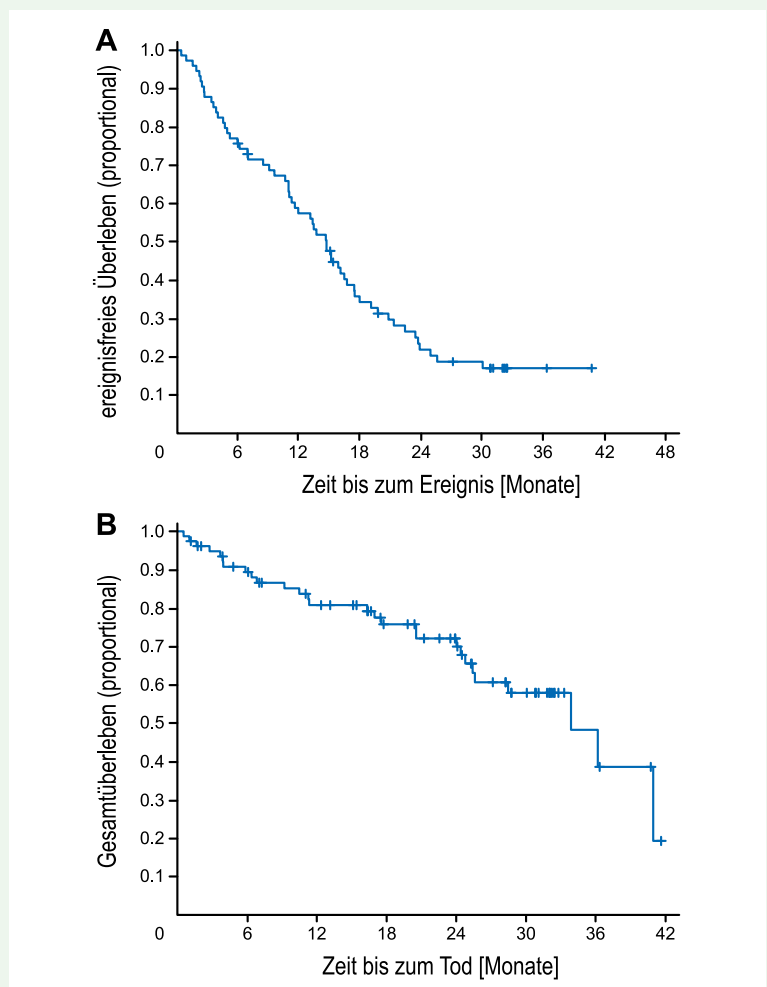


Abb. 1: Ereignisfreies Überleben (A) und Gesamtüberleben (B) von Patienten mit rezidivierender CLL und B-R-Therapieregime, die keine oder nur eine ungenügende Remission auf die Vortherapie erzielten (verändert nach 1).

Die Kombinationsbehandlung mit Bendamustin wurde von den Patienten gut vertragen: Schwere Infektionen traten bei 12,8% und Grad 3/4 Neutropenien bei 23,1% der Patienten auf – dies sind niedrige Raten im Vergleich zum ebenfalls bei rezidivierender CLL häufig eingesetzten FCR^c-Therapieregime. Die Behandlung von rezidivierender CLL mit Bendamustin plus Rituximab zeigt demnach eine hohe Wirksamkeit – selbst bei Hochrisikopatienten mit fortgeschrittener Erkrankung – und weist gleichzeitig ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil auf.

B-R auch als Erstlinientherapie eine gute Option

Auch von einer First-Line-Therapie mit Bendamustin und Rituximab können CLL-Patienten profitieren, wie die Ergebnisse einer weiteren Phase-II-Studie zeigen.^{2,3} An dieser nahmen 117 Patienten teil, die unter CLL in fortgeschrittenem Stadium litten und dagegen bislang nicht behandelt worden waren. Diese erhielten über sechs Zyklen alle 28 Tage Bendamustin (90 mg/m²) an Tag 1 und 2 plus Rituximab (im ersten Zyklus 375 mg/m² an Tag 0, danach 500 mg/m²) – mit folgenden Ergebnissen:

- ▶ Insgesamt sprachen 90,9% der Patienten auf die Chemoimmuntherapie an. Dabei erreichten mit 32,7% rund ein Drittel der Patienten eine klinisch vollständige, 55,5% eine partielle und 2,7% eine nodulär partielle Remission.
- ▶ Nach 18 Monaten waren noch 75,8% der Patienten in Remission.
- ▶ Das mediane ereignisfreie Überleben war nach 18 Monaten noch nicht erreicht.

Gleichzeitig erwies sich das B-R-Therapieregime als verträglich und sicher: Selbst vorrangige Nebenwirkungen wie Myelosuppression und Infektionen traten nur sporadisch auf.

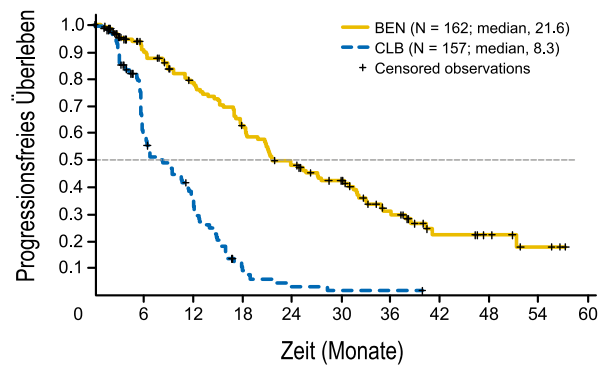
Ältere, komorbide Patienten profitieren von der Monotherapie mit Bendamustin

Gerade ältere Menschen mit CLL sind häufig durch Begleiterkrankungen zusätzlich beeinträchtigt. Für diese Gruppe an Patienten ist es bedeutsam, dass eine geeignete Therapie eingesetzt wird, die wirksam ist und gleichzeitig gut vertragen wird. Hier bietet die Monotherapie mit Bendamustin eine gute Therapieoption, wie die Ergebnisse einer Vergleichsstudie belegen.⁴ Nach Auswertung der Daten von 319 zuvor unbehandelten CLL-Patienten im Alter von 75 Jahren und jünger, erwies sich Bendamustin gegenüber Chlorambucil als

deutlich überlegen: Die Gesamtremissionsrate unterschied sich mit 68% im Bendamustin-Arm und 31% im Chlorambucil-Arm signifikant ($p < 0,0001$). Die komplette Ansprechrate, die über eine histologische Untersuchung des Knochenmarks verifiziert wurde, lag unter Bendamustin mit 31% deutlich höher als unter Chlorambucil mit nur 2%. Auch das mediane progressionsfreie Überleben war unter Bendamustin mit 21,6 Monaten gegenüber 8,3 Monaten im Chlorambucil-Arm signifikant länger ($p < 0,0001$; s. Abb. 2), wobei Betroffene im Alter von 65 Jahren oder darüber wie auch jüngere Patienten ebenso von einer Behandlung mit Bendamustin profitierten.^{4,5} Die aufgetretenen hämatotoxischen und nicht-hämatotoxischen Nebenwirkungen waren gut beherrschbar.

Fazit

Mit Bendamustin steht dem behandelnden Arzt eine Therapieoption zur Behandlung der CLL zur Verfügung, die – in Kombination oder als Monotherapie – in der Praxis ein breites Spektrum an Therapiesituationen effektiv, gut verträglich und sicher abdeckt.



BEN	162	116	94	73	54	42	23	10	7	3	0
CLB	157	59	29	6	2	1	1	0	0	0	0

Abb. 2: Medianes progressionsfreies Überleben von zuvor unbehandelten CLL-Patienten im Alter von ≤75 Jahren (Stadium B oder C nach Binet) unter Monotherapie mit Bendamustin vs. Chlorambucil ($p < 0,0001$; verändert nach 4).

Referenzen:

1. Fischer K, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3559-66.
2. Robak T. Rituximab for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(4):503-515.
3. Hallek M, Pflug N. State of the art treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Rev.* 2011;25(1):1-9.
4. Knauf W, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4378-84.
5. Knauf W. Personal communication of the author and oral presentation at the ASH Annual Meeting 2009.
6. Eichhorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5):162-4.
7. Hallek M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:440-9.

®: RIBOMUSTIN ist eine eingetragene Marke.

- a IGHV=Immunoglobulin Heavy-Chain Variable region
- b EFS=Event-Free Survival
- c FCR=Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab

IMPRESSUM

Berichterstattung:

Dr. Ellen Heitlinger, H+O communications ag

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Mundipharma Medical Company, Basel
Zweigniederlassung Basel, St. Alban-Rheinweg 74, Postfach,
4020 Basel, T +41 61 205 11 11, F +41 61 205 11 87

© Arztverlag medinfo AG, Erlenbach