

1. Fragen zur CLL

Aus **DLH-INFO 37**, 11. Dezember 2008 – 13. Jahrgang / Seite 5 – 6 und 16 – 18 sowie **DLH-INFO 40**, 14. Dezember 2009 – 14. Jahrgang / Seite 5 – 6

Die Fragen aus beiden Zeitungen wurden dem Thema gemäß zusammengestellt.

Ich habe eine CLL, werde aber zurzeit überhaupt nicht behandelt. Hat das seine Richtigkeit ? (Aus INFO 37)

Bei den meisten Patienten verläuft die Krankheit schleichend, so dass der Verlauf nach der Diagnosestellung zunächst ohne Behandlung beobachtet werden kann. Nach wie vor gibt es keine Daten dazu, dass im Stadium A [zur Stadieneinteilung vgl. Tab.1, S. 17] eine frühzeitige Therapie generell den natürlichen Verlauf der Erkrankung beeinflusst oder das Gesamtüberleben verlängert. Ob bei Vorliegen bestimmter Hochrisikofaktoren evtl. eine frühzeitige Therapie von Nutzen ist, wird zurzeit im Rahmen der **CLL7-Studie** untersucht (vgl. **CLL- Artikel S. 16f.**). Therapiebedürftigkeit besteht in der Regel im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B in folgenden Situationen:

•Auftreten von „B-Symptomen“:

- 10 % Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten,
- Fieber über zwei Wochen ohne Nachweis einer Infektion,
- Nachtschweiß
- Große(>6cm) oder rasch wachsende Lymphknoten, zunehmende Milzvergrößerung
- Sehr hohe Leukozytenwerte mit Gefahr einer „Blutverdickung“ (Hyperviskosität)
- Lymphozytenverdopplungszeit von < 6 Monaten oder Anstieg der absoluten Lymphozytenzahl von > 50 % innerhalb von 2 Monaten
- Zunehmend sinkender Hämoglobin- und Blutplättchenwert
- Autoimmun bedingte Anämie und Blutplättchenmangel ohne Ansprechen auf Cortison

Ist im Stadium Binet A tatsächlich keine Behandlung nötig? (Aus INFO 40)

Ja, das ist richtig, im **Stadium Binet A** ist in aller Regel keine Behandlung nötig. Ob bei Vorliegen bestimmter **Risikofaktoren** (vgl. Tab. 2) eine frühzeitige Therapie ggf. doch von Nutzen ist, wird zurzeit im Rahmen der **CLL-7-Studie** der Deutschen CLL - Studiengruppe untersucht. Eine abschließende Auswertung der Daten liegt aber noch nicht vor.

Ansonsten ist eine Behandlung erst erforderlich, wenn sich das Blutbild verschlechtert hat (Hämoglobin, kurz Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozyten < 100.000/µl, entsprechend dem Stadium **Binet C**).

Im Stadium **Binet B** (Hb > 10, Thrombozyten normal, aber Vorliegen von 3 oder mehr vergrößerten Lymphknotenregionen) ist es sinnvoll, mit einer Therapie zu beginnen, wenn **B-Symptome** aufgetreten sind (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), die Lymphknoten groß sind oder rasch wachsen, die Milz zunehmend größer wird, die Leukozytenwerte sehr hoch sind und schnell ansteigen, wenn die Lymphozytenverdopplungszeit weniger als 6 Monaten beträgt oder wenn ein autoimmun bedingter Mangel an Blutplättchen oder roten Blutkörperchen mit fehlendem Ansprechen auf Cortison oder anderen Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken, vorliegt.

Tab. 2: Risikofaktoren bei der Chronischen Lymphatischen Leukämie

- Erhöhung des Enzyms „Thymidinkinase“ im Serum
- Kurze Lymphozytenverdopplungszeit (d.h. der Lymphozytenwert verdoppelt sich in weniger als einem Jahr)
- Ungünstige Veränderungen der Chromosomen in den CLL - Zellen: 17p-minus, 11q minus und Trisomie 12 (d.h. Chromosom 12 liegt dreimal statt zweimal vor)
- Unmutierter Immunglobulin – VH -Status (darunter ist zu verstehen, dass bestimmte Gene in den CLL - Zellen keine Mutationen aufweisen)
- Hohe Werte für „ZAP 70“ und „CD 38“

Tab. 1: Stadieneinteilung der CLL nach Binet (aus INFO 37)

Binet - Stadium	Definition
A - Niedriges Risiko	Hämoglobin > 10 g/100 ml Thrombozytenzahl normal < 3 vergrößerte Lymphknotenregionen
B – Mittleres Risiko	Hämoglobin > 10 g/100 ml Thrombozytenzahl normal = 3 vergrößerte Lymphknotenregionen

C - Hochrisiko

Hämoglobin < 10 g/100 ml und/oder
Thrombozytenzahl < 100 000 / Mikroliter
unabhängig von der Zahl der befallenen Regionen

Sollte bei der CLL grundsätzlich untersucht werden, ob Chromosomenveränderungen in den Leukämiezellen vorliegen? Wenn ja: Direkt bei Diagnosestellung oder erst, wenn Therapiebedürftigkeit besteht ? (aus INFO 37)

Die Chromosomen sind die Träger der Erbinformationen (Gene). Menschen haben in ihren Zellen 23 Chromosomenpaare, also insgesamt 46 Stück (je eines davon stammt von der Mutter, das andere vom Vater). In den CLL -Zellen können bestimmte Chromosomenveränderungen auftreten (s.u.). Außerhalb von Studien reicht es aus, wenn eine Untersuchung auf Chromosomenveränderungen durchgeführt wird, sobald Therapiebedürftigkeit vorliegt (s.u.).

(WICHTIG: Die Chromosomenveränderungen, von denen hier die Rede ist, betreffen nur die Leukämiezellen – sie sind also nicht erblich!)

Was bedeuten die Bezeichnungen „11q-minus“ und „17p-minus“? Welche Konsequenz für die Therapie haben diese Veränderungen ? (aus INFO 37)

Die Chromosomenpaare sind durchnummeriert von 1 bis 22 (bei dem 23. Chromosomenpaar handelt es sich um die Geschlechtschromosomen, die keine Nummer tragen, sondern einfach als X und Y bezeichnet werden). Die Zahlen „11“ und „17“ beziehen sich also auf die Nummer des Chromosomenpaares. Ein Chromosom ähnelt einem „X“. Bildlich gesprochen hat es also 4 „Ärmchen“, von denen zwei eher kurz (p) und zwei eher lang(q) sind. Das „minus“ bezieht sich darauf, dass auf dem jeweiligen „Ärmchen“ ein Stück verloren gegangen ist. Sowohl die 11q-minus- also auch die 17p-minus-Veränderung gelten als Risikofaktoren für den weiteren Verlauf. Dies hat Bedeutung für die Therapieplanung. In der neuen **CLL10 Studie** der Deutschen CLL - Studiengruppe, in der **FCR (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) mit BR (Bendamustin, Rituximab)** verglichen wird, werden z.B. 17p-minus-Patienten nicht eingeschlossen, da es für diese Patienten wohl sinnvoller ist, sie direkt einer Alemtuzumabhaltigen Therapie zuzuführen (vgl. **CLL- Artikel S. 16f.**).

Wie ist der Stellenwert des Antikörpers Rituximab bei der CLL, insbesondere in der Primärtherapie, aber auch in der Erhaltung ? (aus INFO 37)

In der **CLL8-Studie** der Deutschen CLL- Studiengruppe wurde bei 817 Patienten mit CLL als Erstlinientherapie **FCR** mit **FC** verglichen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung durch die Zugabe des Antikörpers deutlich erhöht werden konnte. Als Erhaltungstherapie hat Rituximab bei der CLL zurzeit keinen Stellenwert.

Mir wurde als Therapie FCR [Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab] vorgeschlagen. Ist es nicht evtl. sinnvoll, zunächst einmal auf das „R“ zu verzichten, um hieraus im Falle eines Rückfall zurückgreifen zu können. So besonders groß ist der Unterschied zwischen FCR und FC doch nicht, oder? Die Begleitmedikation, die bei der Verabreichung von Rituximab notwendig ist, hat ja schließlich auch Nebenwirkungen. (aus INFO 40)

Rituximab wurde zur Erstlinientherapie der CLL in Kombination mit einer Chemotherapie in der EU im Februar 2009 zugelassen, seit September 2009 ist es auch für die CLL im Rückfall oder bei resistenter Erkrankung zugelassen. Die Zulassung für die Erstlinientherapie beruht auf den Daten der **CLL8 - Studie** der Deutschen CLL - Studiengruppe. Im Mittel waren diejenigen Patienten, die FCR erhalten haben, 19 Monate länger ohne Rückfall der Erkrankung als diejenigen Patienten, die „nur“ FC bekommen haben. Darüber hinaus war auch das Gesamtüberleben signifikant länger. Der Unterschied mag gering erscheinen, aber man sollte sich immer vor Augen halten, dass es sich bei der Angabe von solchen Mittelwerten um rein statistische Aussagen handelt. Wichtig daran ist vor allem, dass damit ein Beweis vorliegt, dass FCR dem FC in der Erstlinientherapie der CLL deutlich überlegen ist. Den Antikörper für später „aufzubewahren“, ist nicht nötig, da er nach den bisherigen Erfahrungen auch bei wiederholter Gabe noch wirksam ist. Es ist richtig, dass vor der Antikörpergabe zum Schutz vor Unverträglichkeitsreaktionen Begleitmedikamente gegeben werden. Die möglichen Nebenwirkungen dadurch stehen aber in keinem Verhältnis zum Nutzen des Antikörpers. Gegebenenfalls käme auch eine Behandlung im Rahmen der **CLL10 - Studie** für Sie in Frage, die jetzt den neuen Standard FCR im Vergleich zu BR (Bendamustin und Rituximab) prüft.

Ich habe seit August 2009 eine CLL. Ich habe einen Kurs Bendamustin bekommen, ab dem 2.Zyklus zusätzlich Rituximab. Die Leukozyten sind jetzt von 130.000 auf 3.800 gefallen. Ist dieser Abfall ein gutes Zeichen? Auch die Thrombozyten und das Hämoglobin sind momentan „im Keller“. (aus INFO 40)

Ja, der schnelle Rückgang der Leukozyten und insbesondere der Lymphozyten ist ein gewollter Effekt der Therapie, der Abfall von Thrombozyten und Hämoglobin-Wert ist ebenfalls durch die Chemotherapie bedingt. Auch wenn die Leukozyten schon nach wenigen Chemotherapiezyklen wieder im Normbereich liegen, sollten – falls möglich – alle 6 geplanten Zyklen gegeben werden, um die CLL bestmöglich zurückzudrängen.

Tab. 3: Überblick über die Studien der DCLLSG (aus INFO 37)

Studie	Konzept
CLL 2 i (geschlossen)	Erhaltung mit Alemtuzumab (nach erster Rückfalltherapie)
CLL 2 K (geschlossen)	Bendamustin plus Mitoxantron (im Rückfall)
CLL 2 M (geschlossen)	Bendamustin plus Rituximab (diese Studie war zunächst für Patienten im Rückfall konzipiert, später wurde sie auch für die Primärtherapie geöffnet)
CLL 2 L	FC plus Alemtuzumab (insbesondere für Patienten mit 17p-minus-Veränderung)
CLL 2 O	Alemtuzumab plus Dexamethason gefolgt von Alemtuzumab-Erhaltung (insbesondere für Patienten mit 17p-minus - Veränderung)
CLLX2 - (CURATIVE)	Prüfung der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Hoch- und Höchst-Risiko (im Rückfall)
CLL 5 (geschlossen)	Vergleich Fludarabin mit Chlorambucil bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen (Primärtherapie)
CLL 7	Vergleich FCR [Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab] mit Beobachtung bei Hochrisikopatienten im Stadium A (Primärtherapie)
CLL 8 (geschlossen)	Vergleich FCR mit FC bei behandlungspflichtigen Patienten (Primärtherapie)
CLL 9 (geschlossen)	Fludarabin (dosisreduziert) bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen mit oder ohne Unterstützung durch Erythropoetin
CLL 10	Vergleich FCR mit BR [Bendamustin, Rituximab] bei behandlungspflichtigen, körperlich fitten Patienten (Primärtherapie)
CLL 11 (geplant)	Vergleich Chlorambucil mit Chlorambucil plus Rituximab bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen
T-PLL 1 (geschlossen)	FC + Mitoxantron und Alemtuzumab- Erhaltung
T-PLL 2	FC + Mitoxantron + Alemtuzumab
T-PLL 3	Forodesine (für Patienten, die für eine intensive Immunchemotherapie nicht in Frage kommen)

Anmerkung: Die Studien bauen aufeinander auf, allerdings geht es hierbei nicht streng nach der Durchnummerierung. Beispielsweise baut die „CLL 10-Studie“ auf der „CLL 8 - Studie“ auf und die „CLL 11 - Studie“ auf der „CLL 9 - Studie“, die wiederum auf der „CLL 5 - Studie“ aufbaute.

Behandlungspflichtige, körperlich fitte Patienten mit wenigen Begleiterkrankungen im Stadium A, B und C sollten Immunchemotherapien zugeführt werden. Seit September 2008 können diese Patienten in das **CLL10-Protokoll** eingeschlossen werden. Hier wird die Immunchemotherapie FCR mit BR verglichen.

Ziel der Studie ist es zu zeigen, dass BR in Bezug auf die Wirksamkeit FCR nicht unterlegen ist, und dabei möglicherweise weniger Nebenwirkungen aufweist. Diese Studie berücksichtigt die Ergebnisse der **Vorläuferstudie CLL 8**, die zeigen konnte, dass durch die Therapie FCR der Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zu FC deutlich erhöht werden konnte. In der **CLL 2M - Studie** konnte eine beachtliche Wirksamkeit von BR nachgewiesen werden. Allerdings ist es noch nicht möglich, eine Aussage dazu zu machen, wie hoch der Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung war. Ein wesentliches Element innerhalb der **CLL 10 - Studie** ist, dass Patienten daraufhin untersucht werden, ob eine 17p-minus-Veränderung (Erklärung hierzu siehe oben) vorliegt oder nicht. Bei Vorliegen dieser Veränderung werden die Patienten **nicht in die CLL10-Studie** eingeschlossen.

Für diese Patienten stehen stattdessen zwei andere Protokolle zur Verfügung: Die **CLL 2L - Studie** (FC + Alemtuzumab) und die **CLL 2O - Studie** (Alemtuzumab + Dexamethason gefolgt von Alemtuzumab - Erhaltung). Phase -II-Studien konnten für diese Patienten ein eindeutig besseres Therapieergebnis mit Alemtuzumab - haltigen Therapieprotokollen zeigen. Die **CLL 2L - Studie** wird voraussichtlich noch in 2008 geschlossen, da bereits 56 von 60 Patienten eingeschlossen sind.

In die **CLL 2O - Studie** konnten bereits die ersten 14 von ca. 95 geplanten Patienten eingeschlossen werden. Da es unter einer Therapie mit Alemtuzumab infektiöse Probleme durch das „Zytomegalie-Virus“ (CMV) geben kann, sind eine engmaschige Überwachung und eine spezielle Infektionsvorbeugung Bestandteile des Protokolls.

Die **CLL 9 - Studie** für ältere Patienten mit Begleiterkrankungen ist inzwischen geschlossen. Hier wurde eine in der Dosis reduzierte Monotherapie mit Fludarabin je nach Hämoglobin-Wert mit oder ohne Erythropoietin, einem Wachstumsfaktor der roten Blutkörperchen, überprüft. Fast 100 Patienten, die im Mittel 75 Jahre alt waren und deutliche Begleiterkrankungen aufwiesen, konnten eingeschlossen werden. Bemerkenswert ist, dass es sich um eine der weltweit wenigen Studien bei dieser Altersgruppe handelt. Die **CLL 5 - Studie** konnte für diese Patienten im Hinblick auf das Gesamtüberleben und den Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung keine Vorteile einer Fludarabintherapie im Vergleich zu Chlorambucil (das als Tablette eingenommen werden kann) zeigen.

In der nächsten Studie (**CLL11**) wird daher voraussichtlich Chlorambucil gegen Chlorambucil + Rituximab unter der Annahme verglichen, dass die Hinzunahme des Antikörpers den Anteil der Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung verdoppeln kann.

Die allogene Stammzelltransplantation ist bei der CLL immer noch das einzige Verfahren mit dem Ziel der Heilung („allogen“ bedeutet Stammzellen von einem Familien - oder Fremdspender). Durch neue, weniger intensive Protokolle zur Vorbereitung des Patienten auf die Transplantation [sogenannte „Konditionierung“] ist die Frühsterblichkeit dieses Verfahrens, die früher im Falle der CLL besonders gefürchtet war, stark zurückgegangen.

Ab Januar 09 steht hier das **CLL X2 - (CURATIVE)** - Protokoll der DCLLSG zur Verfügung, das weltweit erste Studienprotokoll, das den Stellenwert der allogenen dosis-reduzierten Stammzelltransplantation bei CLL- Hoch – und Höchst –Risiko – Patienten mit Zufallszuteilung zu verschiedenen Therapiearmen untersucht. Diese Studie ist eng mit der **CLL 2O - Studie** verzahnt: Patienten, die in dieser Studie behandelt werden sollen, werden gleichzeitig auch für die **CLL X2 - Studie** registriert.

Einige Studien der DCLLSG für CLL -Patienten mit einem Rückfall schließen keine Patienten mehr ein und werden für die Auswertung vorbereitet:

Die **CLL 2i - Studie** untersuchte die Erhaltung mit Alemtuzumab nach der Zweitlinien -Therapie und konnte die optimale Dosierung für Alemtuzumab ermitteln. Derzeit wird darüber diskutiert, ob der Stellenwert der Alemtuzumab – Erhaltung in einer zufallszuteilten (randomisierten) Studie überprüft werden soll.

In der **CLL 2K-Studie** wurde Bendamustin in Kombination mit Mitoxantron untersucht. Die Daten, die im Rahmen dieser Studie erhoben wurden, werden noch ausgewertet und können voraussichtlich im nächsten Jahr vorgestellt werden.

Zusammenfassend sollte jeder CLL -Patient nach Möglichkeit im Rahmen von Studien behandelt werden, da es zurzeit einen rasanten Erkenntnisfortschritt bei dieser Erkrankung gibt, der nur durch die konsequente Behandlung im Rahmen von Therapieoptimierungsprotokollen weiter entwickelt werden kann.

Ungefähr 300 deutsche Zentren sind an den Studien der DCLLSG beteiligt und ca. 4000 Patienten konnten bislang in DCLLSG -Studien eingeschlossen werden. Obwohl die Arbeitsbelastung im Rahmen der klinischen Forschung in den Zentren seit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) deutlich zugenommen hat, sind immer noch viele in der Patientenbehandlung tätige Kolleginnen und Kollegen bereit, diese Mehrbelastung auf sich zu nehmen, damit weitere Erkenntnisse zum Wohle der CLL - Patienten gewonnen werden können. Die DCLLSG bietet in allen neuen Studien eine Aufwands- und Dokumentationsentschädigung an, damit die Praxen und Krankenhäuser nicht auch noch die zum Teil erheblichen Versandkosten für Blutproben selbst bezahlen müssen. Über das Kompetenznetz Maligne Lymphome ist zur Unterstützung der Prüfarzte eine Dokumentationshilfe durch KML -Dokumentare möglich.

Wie ist der Stellenwert der autologen und allogenen Stammzelltransplantation bei der CLL? (aus INFO 37)

Die allogene Stammzelltransplantation von einem Familien- oder Fremdspender ist zurzeit die einzige Option mit dem Ziel der Heilung. Allerdings geht dieses Therapieverfahren mit einer hohen Rate an Komplikationen bis hin zu Todesfällen einher. Am ehesten würde man diese Option bei folgenden Patienten in Betracht ziehen:

- jüngeres Alter
- keine Ansprechen auf Fludarabin
- Rückfall nach Fludarabin- Ansprechen innerhalb eines Jahres
- Rückfall nach Fludarabin- Kombinationstherapie oder autologer Stammzelltransplantation innerhalb von 24 Monaten
- Vorliegen einer 17p-minus-Veränderung.

Da noch viele Fragen offen sind, sollte die allogene Stammzelltransplantation bei der CLL möglichst im Rahmen einer Therapiestudie erfolgen (**vgl. CLL- Artikel S. 16f.**).

Die autologe Stammzelltransplantation, bei der nach hochdosierter Therapie eigene Stammzellen übertragen werden, ist offenbar nicht dazu in der Lage, die Krankheit zu heilen. Die Komplikationsrate ist dafür deutlich geringer. In Frage kommt diese Option z.B. wenn kein Familien- oder Fremdspender für eine allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung steht.

Bei mir wurde im Dezember 2008 eine CLL diagnostiziert, jetzt wurde die Diagnose geändert in „MBL“. Was ist das? (aus INFO 40)

Bei ca. 3-5 % aller ansonsten gesunden Menschen über 50 Jahren zirkuliert im Blut eine geringe Anzahl an Lymphozyten mit dem Erscheinungsbild von CLL - Zellen. Dieses Phänomen wird als „monoklonale B - Zell- Lymphozytose“ (MBL) bezeichnet. Bei ca. 5 % der Betroffenen, bei denen eine MBL festgestellt wurde, kommt es später zu einer CLL. Da die MBL erst kürzlich in die Klassifikation aufgenommen wurde, ist Ihre Diagnose jetzt angepasst worden. Eine Behandlung ist nicht nötig, regelmäßige Kontrollen (anfangs alle 3-6 Monate, später bei geringer Dynamik auch alle 6-12 Monate) reichen völlig aus.

2. Aus newsletter Nr. 15, Dez. 2008 des Kompetenznetzes Maligne Lymphome

Siehe auch www.lymphome.de

Studiengruppen (Seite 5)

CLL10: Neues Protokoll der Deutschen CLL- Studiengruppe (DCLLSG) für unbehandelte Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) B. Eichhorst.

Die Deutsche CLL- Studiengruppe (DCLLSG) vergleicht seit Oktober 2008 in einer multizentrischen **Phase- III-Studie (CLL10)** die Wirksamkeit und Verträglichkeit der kombinierten Immunchemotherapie aus **FCR** mit der kombinierten Immunchemotherapie aus **BR** bei noch unbehandelten CLL- Patienten.

Obwohl auch die kombinierte Chemoimmuntherapie die CLL nicht auf Dauer heilen kann, konnte innerhalb von Phase – II - Studien gezeigt werden, dass moderne Immunchemotherapien (FCR) in der Erstlinienbehandlung der CLL eine hohe Zahl von molekularen Remissionen mit lang anhaltenden progressionsfreien Überlebenszeiten (PFS) hervorrufen. Erste Ergebnisse einer Phase – III -Studie der DCLLSG zeigen, dass FCR der Therapie mit FC hinsichtlich der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens überlegen ist. Allerdings verursacht FCR bei einer relativ hohen Prozentzahl der Patienten während und nach der Therapie schwerwiegende Zytopenien (Verminderung einer bis mehrerer Zellarten im Blut). Daneben zeigen Kombinationstherapien aus Bendamustin mit Rituximab (BR) bzw. Mitoxantron mit Rituximab (BMR) bei Patienten mit refraktären oder rezidivierten Non – Hodgkin - Lymphomen sowie bei unbehandelten und vorbehandelten CLL - Patienten ebenfalls eine vielversprechende Wirksamkeit.

Auch bei diesem Behandlungsregime waren Zytopenien die hauptsächlichen Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel dieser Phase – III -Studie zu zeigen, dass die BR-Kombination im Vergleich zur FCR – Kombination bezüglich ihrer Wirkung und Sicherheit nicht unterlegen ist. Verglichen wird außerdem das Auftreten der bedeutendsten Nebenwirkungen, wie z.B. die Myelosuppression, eine krankhafte Veränderung des Knochenmarks, bei der die Produktion aller oder einzelner Blutzelltypen vermindert ist, sowie die Infektionsanfälligkeit von unbehandelten CLL -Patienten.

Endpunkte

Die Kriterien, anhand derer die Wirksamkeit und Sicherheit beider Therapien beurteilt werden, sind das progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) sowie die Dauer der Remission, die Zeit bis zur erneuten Therapiebedürftigkeit, das Gesamtüberleben, molekulare, komplette und partielle Remissionen (MRD), Ansprechraten und Überlebenszeit in biologischen Subgruppen, Rate an therapiebedingten Nebenwirkungen und Lebensqualität (sekundäre Endpunkte).

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden können Patienten, die über 18 Jahre alt sind, eine bestätigte Diagnose einer B-CLL im Binet Stadium C oder behandlungsbedürftiges Stadium Binet B und A haben. Ein weiteres Einschlusskriterium stellt ein negativer serologischer Hepatitis B Test, negativer Test auf Hepatitis C RNA und negativer HIV Test dar. Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen (erhöhte Komorbiditätslast wenn CIRS-Score > 6), Patienten mit einer 17p-Deletion (nachgewiesen durch ein zentrale FISH - Analyse) sowie Patienten mit einer Kreatinin Clearance <70ml/min müssen ebenso ausgeschlossen werden, wie Patienten, die bereits wegen ihrer CLL therapiert wurden oder bei denen eine Transformation der CLL vorliegt. Weitere wichtige Ausschlusskriterien sind aktive behandlungsbedürftige maligne Zweitneoplasien sowie aktive bakterielle oder virale Infektionen und Pilzinfektionen.

Therapieverlauf

Die Zuordnung der Patienten zu dem einen oder anderen Studienarm erfolgt randomisiert. Verwendet wird eine vor Studienbeginn erstellte Zufallsliste, mit der die Patienten entweder der FCR oder der BR-Therapie zugeteilt werden. In beiden Armen sieht die Studientherapie insgesamt sechs Zyklen vor, jeder mit einer Dauer von 28 Tagen:

FCR - Arm:

Fludarabin 25 mg/m² i. v., Tag 1-3
Cyclophosphamid 250 mg/m², Tag 1-3,
Rituximab: 375 mg/m² i. v. an Tag 0, Zyklus 1
Rituximab: 500 mg/m² i. v. an Tag 1, Zyklus 2-6

BR - Arm:

Bendamustin 90mg/m² Tag 1-2
Rituximab 375 mg/m² Tag 0, Zyklus 1
Rituximab: 500 mg/m² i. v. an Tag 1, Zyklus 2-6

Nach drei Zyklen erfolgt ein Zwischenstaging, nach Abschluss der Therapie zunächst eine initiale Evaluation des Ansprechens und dann nach zwei Monaten ein Abschluss-Staging. Alle Patienten werden nach dem Ende der Therapie über fünf Jahre beobachtet.

Ausführliche Informationen zur CLL 10 - Studie gibt es unter www.lymphome.de und www.dcllsg.de.

Neues aus der Industrie (Seite 7)

Bendamustin nun auch in den USA etabliert

Die sehr guten Ergebnisse deutscher Studiengruppen haben in den USA das Interesse an Bendamustin geweckt. Neue US-amerikanische Studien zu indolenten Lymphomen und zur CLL bestätigen die deutschen Ergebnisse. Sie haben im März 2008 in den USA zur Zulassung von Bendamustin als Monotherapie bei der CLL und soeben auch bei indolenten, Rituximab - refraktären Lymphomen geführt. In Deutschland wird seit einiger Zeit die Integration von Bendamustin in Kombinationskonzepte geprüft. So verglich Rummel et al. Bendamustin + Rituximab (BR) mit dem Standard CHOP-R als First –line - Therapie bei indolenten NHL. Zwischenauswertungen zeigen, dass BR ebenso effektiv scheint, jedoch mit weniger Nebenwirkungen (z.B. Alopezie) behaftet ist (Rummel et al., ASH 2007).

Die DCLLSG untersuchte in einer multizentrischen, nicht randomisierten Phase -II-Studie (CLL2M) BR sowohl bei rezidivierender / refraktärer CLL als auch in der First –line -Therapie mit ermutigenden Zwischenergebnissen. Um den Stellenwert von BR weiter zu definieren, wird BR nun mit der Dreifachkombination FCR im kürzlich aktivierten **CLL 10 - Protokoll** der DCLLSG verglichen.

Rituximab verlängert progressionsfreies Überleben

Roche gab am 16. Oktober die Resultate einer zulassungsrelevanten Phase -III-Studie mit dem Antikörper Rituximab plus einer Chemotherapie bei Patienten mit rezidivierender (wieder-auftretender) oder therapierefraktärer (therapieunempfindlicher) CLL bekannt. Die Daten belegen eine signifikante Verbes-

serung der Überlebenszeit ohne Fortschreiten der Erkrankung. Die **REACH -Studie** erreichte erfolgreich ihr primäres Ziel. Sie zeigte, dass Patienten, die Rituximab und die derzeitige FC – Standardchemotherapie (Fludarabin, Cyclophosphamid) erhielten, signifikant länger ohne Fortschreiten ihrer Erkrankung überlebten als Patienten, die nur mit dieser Chemotherapie behandelt wurden. Die vorläufige Analyse der Sicherheitsdaten zeigte Ergebnisse wie in früheren Studien. Die vollständigen Ergebnisse der REACH -Studie werden auf dem jährlichen Treffen der „American Society of Hematology“ (ASH) in San Francisco im Dezember dieses Jahres präsentiert. „Die positiven Ergebnisse der REACH -Studie sind sehr ermutigende Nachrichten für Patienten, die an dieser immer noch lebensbedrohlichen und unheilbaren Erkrankung leiden“, so William M. Burns, CEO der Division Pharma von Roche. „Die Ergebnisse dieser Studie zusammen mit den positiven Erkenntnissen der **zulassungsrelevanten CLL 8-Studie** belegen eindeutig, welche wichtige Rolle Rituximab bei der Behandlung dieser Erkrankung spielen wird.“

Rituximab bei Therapie von CLL: Ergebnisse der CLL8-Studie

Datum 10.12.2008, 23:43, Thema Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) überleben länger krankheitsfrei, wenn sie den monoklonalen Antikörper Rituximab zusätzlich zur Standard-Chemotherapie bekommen. Die Therapie ist auch für Patienten über 70 Jahre geeignet.

Das Hauptergebnis der Studie ist, dass nach einer Beobachtungszeit von zwei Jahren knapp 77 % der Patienten aus der Rituximab -Gruppe krankheitsfrei blieben, verglichen mit rund 63 % der Patienten aus der Standardtherapie-Gruppe. Die Ergebnisse der CLL 8 - Protokoll genannten Studie werden am heutigen Montag beim US-amerikanischen Hämatologenkongress erstmals vorgestellt. Die Ergebnisse setzen einen neuen Standard in der Erstbehandlung bei CLL, so die Forscher um Studienleiter Professor Michael Hallek von der Uniklinik Köln.

Die Studie wurde von der Deutschen CLL -Studiengruppe initiiert. Es nahmen 817 Patienten an 203 Prüfzentren in elf Ländern teil. Die Patienten erhielten entweder die Standardtherapie, bestehend aus einer Chemotherapie **FC**, oder die gleiche Chemotherapie kombiniert mit Rituximab (**FCR**).

"Die Studie zeigt, dass Kombinationsbehandlung aus Chemotherapie plus Antikörper (FCR) der alleinigen Chemotherapie deutlich überlegen ist: Sie erzielt ein besseres Ansprechen und eine längere progressionsfreie Zeit", so Hallek in einer Mitteilung der Uni Köln. Die neue Therapie sei relativ gut verträglich. Zwar verursachte sie etwas mehr Veränderungen des Blutbilds, vor allem eine vorübergehende Verringerung der weißen Blutkörperchen, als die bisherige Standardtherapie. Ansonst wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen, vor allem keine zusätzlichen Infektionen, verursacht.

"Auch Patienten über 70 Jahren können diese neue Kombinations-Behandlung gut vertragen, wenn sie fit genug sind. Ich gehe davon aus, dass die Kombinationstherapie mit Rituximab der neue Standard für die Erstbehandlung von körperlich fitten Patienten mit CLL wird", so Hallek.

Nach Angaben der Universität Köln handelt es sich bei dem CLL 8 - Protokoll um eine der bisher größten weltweit durchgeführten Studien zur Therapie bei CLL.

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper. Das Medikament ist als MabThera® in Deutschland bislang zur Therapie bei Lymphomen und schwerer aktivierter rheumatischer Arthritis zugelassen.

Quelle: [Ärztezeitung vom 8.12.2008](#), siehe auch: <http://www.leukaemie-online.de>

CLL8-Studie: FCR möglicher CLL- Therapiestandard Datum 22.01.2009, 09:57, Thema Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Eine komplette Remission zu erzielen bei guter Verträglichkeit der Therapie sei ein inzwischen realisierbares Behandlungsziel bei CLL - Patienten, so Prof. Michael Hallek aus Köln. Nach der Diskussion der Daten der CLL 8 - Studie bei der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) in San Francisco Ende vergangenen Jahres sei in der Ersttherapie die zusätzliche Applikation von Rituximab zu Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) neuer Standard.

Bei Therapie mit der Dreier-Kombination lebten die Patienten länger progressionsfrei als Patienten, die mit dem Standard FC behandelt wurden, und zwar um durchschnittlich zehn Monate. Das belegten die Ergebnisse der weltweit bislang größten, prospektiven und randomisierten Studie zur CLL, über die Hallek bei einer Veranstaltung von Roche Pharma berichtete. Nahezu jeder zweite Patient hat komplett angesprochen.

In der Studie erhielt eine Gruppe für sechs Behandlungszyklen FC, die andere (FCR) mit Rituximab / MabThera , einem monoklonalen Antikörper gegen das Molekül CD 20. 817 zuvor nicht behandelte Patienten von durchschnittlich 61 Jahren und mit guter Fitness haben an der CLL 8-Studie teilge-

nommen. Die Phase -III-Studie geht auf Initiative der Deutschen CLL - Studiengruppe zurück. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 26 Monate (bis zu 50 Monate).

Das Hauptergebnis: In der FCR - Gruppe betrug das sogenannte progressionsfreie Überleben durchschnittlich 43 Monate, im FC-Arm 32 Monate, ein signifikanter Unterschied, so Hallek. Am Ende der sechs Therapiezyklen fanden die Forscher bei 45 Prozent in der FCR - Gruppe ein komplettes Ansprechen und bei 23 Prozent der Probanden mit der Standardtherapie. Komplette Remission bedeutet vollständige Rückbildung aller Tumorparameter für mindestens vier Wochen. Das Hinzufügen von Rituximab zu FC erhöhe zwar die Rate an Neutropenien, nicht aber die von schweren Infektionen oder anderer schwerer unerwünschter Wirkungen, so Hallek.

Allerdings seien Komorbidität und Organfunktionsstatus mit der Cumulative Illness Rating Scale (CIRSG, JCO 16, 1998, 1582) und der Kreatinin-Clearance bestimmt und nur fitte Patienten eingeschlossen worden. "Für diese Gruppe kann, unabhängig vom Alter, die Immunchemotherapie Standard werden", sagte Hallek.

Quelle: [Ärztezeitung vom 22.01.2009](#), siehe auch: <http://www.leukaemie-online.de>

CLL - Experten: CLL verläuft immer leukämisch

Datum 05.02.2009, 20:12, Thema Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Die CLL galt früher eher als "Alterskrankheit". In den vergangenen Jahrzehnten ist der Anteil der CLL - Patienten unter 55 Jahren jedoch deutlich gestiegen. Darauf machen Dr. Barbara Eichhorst und Prof. Michael Hallek von der Universität zu Köln in ihrem Arzt-Weiterbildungsbeitrag "CLL - Leben mit kranken Lymphozyten" der Ärzte-Zeitung aufmerksam.

Die CLL mit einer Neuerkrankungsrate (Inzidenz) von 3 pro 100.000 Einwohnern ist sowohl Lymphom als auch Leukämie. Der Grund: Die Unterform der Non - Hodgkin - Lymphome (NHL) verläuft im Gegensatz zu anderen NHL immer leukämisch. Die Lymphomzellen infiltrieren nicht nur die lymphatischen Organe wie Milz und Lymphknoten, sondern sie sind auch im peripheren Blut nachweisbar

Oft wird die Krebserkrankung nur zufällig bei Blutuntersuchungen entdeckt. Bei der weiteren Anamnese müsse gezielt nach Leistungsschwäche, B-Symptomen wie Nachtschweiß und Gewichtsverlust sowie nach einer Infektneigung gefragt werden, so Eichhorst und Hallek. Größte Gefahr für die Patienten sei die erhöhte Infektanfälligkeit.

Blutbild und Differenzialblutbild sind nach Angaben der Hämatologen wegweisend. Der Lymphozytenanteil beträgt bis zu 95 %. Vorherrschend sind kleine, morphologisch reif wirkende Lymphozyten. Absichern lässt sich die Diagnose mit einer Immunphänotypisierung der Leukämiezellen im peripheren Blut. Gesucht wird dabei mit Hilfe markierter Antikörper nach Molekülen, die auf der Membran der Zelloberfläche sitzen. Charakteristisch sind die B-Zell-Marker CD19, CD20 und CD23 sowie der T-Zell-Marker CD5 und die Leichtkettenrestriktion k oder l. Diese Restriktion, die bei Gesunden nicht vorkommt, ist Beleg dafür, dass die Leukämiezellen monoklonal sind.

In der Erstdiagnostik werden schließlich Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin sowie Transaminasen bestimmt. Steht die Diagnose, sollte noch Haptoglobin bestimmt und ein Coombs-Test vorgenommen werden, um eine latente Immunhämolyse auszuschließen, empfehlen Eichhorst und Hallek. Eine Sonografie des Abdomens sei obligat, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme werde empfohlen. Auf eine Knochenmarkpunktion könne in der Regel verzichtet werden

Wie die CLL, die sich aus B-Lymphozyten entwickelt, entsteht, ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Ursprungszelle bei Patienten mit einer CLL mit **nicht-mutiertem** Immunglobulin-Gen ist der **naive B-Lymphozyt**, der **noch nicht mit einem Antigen in Berührung** gekommen ist. Bei CLL mit **mutiertem** Immunglobulin - Gen ist es dagegen die **Gedächtnis - B - Zelle nach Kontakt mit einem Antigen**.

Bei diesen beiden CLL - Gruppen spiegelt sich der Immunglobulin -Gen -Status auch in der Überlebenszeit wider. Bei Patienten, deren B-Zellen ein **nicht-mutiertes** Immunglobulin -Gen haben, liegt die mittlere Überlebenszeit bei acht Jahren. In der anderen Gruppe ist die Überlebenszeit deutlich höher. Sie liegt bei Vorliegen eines **mutierten** Immunglobulin -Gens bei 25 Jahren.

Die meisten CLL - Patienten haben chromosomale Abweichungen, und zwar mehr als 80 Prozent der Erkrankten. Es handelt sich vor allem um eine Chromosom-13q- oder Chromosom-11q-Deletion oder um eine Trisomie 12.

Quelle: [Ärzte Zeitung, 29.01.2009](#), und von Leukämie-Online <http://www.leukaemie-online.de>

ANTIKÖRPER BRINGT FORTSCHRITT BEI DER LEUKÄMIEBEHANDLUNG

Interview mit Professor Dr. Michael Hallek, Köln

Zwar ist die definitive Heilung der CLL, außer durch eine Stammzelltransplantation bislang noch nicht möglich, die Behandlungschancen sind aber deutlich besser geworden. So können die Betroffenen weitaus länger ein ganz normales Leben führen, wenn sie zusätzlich zur Chemotherapie den Antikörper Rituximab erhalten. Das hat jüngst die CLL-8-Studie, eine große internationale Studie, die von Kölner Wissenschaftlern initiiert und geleitet wurde, gezeigt. Die Bedeutung der Ergebnisse erläutert Studienleiter Professor Dr. Michael Hallek in einem Interview.

Herr Professor Hallek, was ist das wichtigste Ergebnis der CLL-8-Studie?

Die Untersuchung belegt, dass sich die Chance der Patienten, einen Krankheitsstillstand, also eine komplette Remission, zu erreichen, praktisch verdoppelt. Sie steigt von rund 22 % auf 44 % an wenn die Patienten nicht nur die übliche Chemotherapie erhalten, sondern zusätzlich den Antikörper Rituximab. Durch die Antikörper-Behandlung wird außerdem die Zeit, in der die Patienten ohne Zeichen eines Fortschreitens der Erkrankung bleiben, wie Mediziner sprechen dabei vom progressionsfreien Überleben, statistisch eindeutig verlängert und das im Durchschnitt um 10 Monate.

Wird auch die gesamte Lebenszeit verlängert ?

Es gibt Hinweise dafür, aber erst als Trend, noch nicht als eindeutiges Ergebnis. Das liegt daran, dass die Beobachtungszeit der Studie hierfür noch zu kurz ist. Aber wir wissen schon, dass zwei Jahre nach Beginn der Behandlung von den Patienten, die die herkömmliche Chemotherapie erhalten, noch 88 % leben und von denjenigen mit Antikörperbehandlung sogar 91 Prozent. Das sind hoffnungsvolle Daten, die darauf hinweisen, dass deutlich mehr Patienten für mehrere Jahre länger ein ganz normales Leben führen können. Was bedeutet konkret mehrere Jahre? Wir erwarten, dass Patienten, die eine Kombination aus Chemo- und Antikörpertherapie erhalten, etwa fünf bis sieben Jahre Zeit bleibt, bis es zum Fortschreiten der Erkrankung kommt und eine erneute Behandlung notwendig wird

Wird man die Behandlung wiederholen können?

Nach heutigem Wissensstand kann man die gleiche Behandlung dann wiederholen. Aber ich bin sicher, dass sich die Fortschritte, die wir in jüngster Zeit sehen, auch künftig weiter fortsetzen. Ich gehe deshalb davon aus, dass wir in fünf bis sieben Jahren noch weitaus bessere Behandlungsmöglichkeiten entwickelt haben. Durch den neuen Standard der kombinierten Chemo- und Antikörpertherapie gewinnen wir daher für die Patienten wertvolle Zeit.

Wie steht es mit den Nebenwirkungen des Antikörpers ?

Der Antikörper ist gut verträglich und weitaus weniger belastend für die Patienten als die Chemotherapie. Man sieht unter der Behandlung etwas häufiger einen Rückgang der weißen Blutkörperchen, aber es kommt nicht häufiger zu Infektionen oder gar schweren Infektionen. Außerdem kommt es durch den Antikörper nicht zu mehr Übelkeit oder verstärktem Haarausfall.

Wer ist aus Ihrer Sicht ein Kandidat für die Antikörperbehandlung ?

Entsprechend dem Ergebnis der CLL-8-Studie sollten alle Patienten, die körperlich in guter Verfassung und ausreichend fit sind, eine solche Behandlung erfahren, wenn die Diagnose einer aktiven CLL gestellt wird.

Bis zu welchem Alter?

Es gibt keine Altersgrenze. Wir haben in der Studie vielmehr gesehen, dass die Patienten in allen Altersgruppen von der modernen Behandlung profitieren und es gibt somit keinen Grund, älteren Patienten, die körperlich fit sind, eine solche Behandlung zu verwehren.

Zulassungsempfehlung für Rituximab bei wiederauftretender CLL

Datum 27.07.2009, 09:26 Thema Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Die Roche Holding AG kann im Rahmen des Zulassungsverfahrens in Europa für das Medikament MabThera / Rituxan (Rituximab) zur Behandlung von CLL einen wichtigen Zwischenerfolg für eine Indikationserweiterung verbuchen. Der vorberatende Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Union habe eine positive Empfehlung für die Anwendung des Medikamentes bei Patienten

mit wiederauftretender oder therapieunempfindlicher CLL ausgesprochen, teilt der Pharmakonzern am Freitag mit.

In Kürze könnten die Ärzte so MabThera in Kombination mit einer Chemotherapie auch bei Patienten mit bereits behandelter CLL verordnen, bei denen die Krebserkrankung erneut aufgetreten ist oder die auf die Therapie unzureichend angesprochen haben, heißt es weiter. Eingereicht wurde der Zulassungsantrag für die Indikationserweiterung Ende Januar 2009.

Die positive Zulassungsempfehlung sei auf der Basis der REACH -Studie mit 522 Patienten erfolgt. Gemäss den Studienergebnissen hätten Patienten mit wiederauftretender oder therapieunempfindlicher CLL, die MabThera in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten, im Durchschnitt zehn Monate länger ohne Fortschreiten der Erkrankung gelebt als die nur mit Chemotherapie behandelten Patienten (30,6 Monate gegenüber von 20,6 Monaten), so die Mitteilung.

Vorbehaltlich der endgültigen Zulassung durch die EU-Behörde EMEA könne MabThera auch künftig zur Behandlung von Patienten mit wiederauftretender oder therapieunempfindlicher CLL verordnet werden, heißt es weiter.

Quelle: [Handelszeitung Online vom 24.07.2009](#) siehe auch: www.leukaemie-online.de

CD20 - Antikörper Ofatumumab mit positiven Ergebnissen in Phase III-Studie

Datum 11.02.2009, 10:41, Thema Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Der monoklonale CD20- Antikörper Ofatumumab ergab positive Ergebnisse in einer klinischen Phase-III-Studie zur Behandlung von Patienten mit stark vorbehandelter CLL, die auf die Standardtherapie nicht angesprochen hatten. Dies zeigt eine Zwischenauswertung einer aktuellen Phase – III -Studie.

In der Studie wurden Patienten mit vorbehandelter CLL aufgenommen, die entweder nur begrenzt oder überhaupt nicht auf die Standardtherapien mit Fludarabin als auch Alemtuzumab angesprochen haben (doppelt refraktär, DR) oder die nicht auf Fludarabin angesprochen haben und für eine Behandlung mit Alemtuzumab als ungeeignet betrachtet werden, da sie Lymphknoten von mehr als 5 cm im Durchmesser aufwiesen, so genannte "Bulky Disease" (bulky Fludarabin-refraktär; BFR).

Insgesamt erhielten die 138 Studienteilnehmer 8 Wochen lang eine Ofatumumab -Infusion pro Woche, gefolgt von 4 Infusionen in monatlichen Abständen. Die Dosierung betrug 300 mg Ofatumumab bei der ersten und 2000 mg bei jeder folgenden Infusion. Der Erkrankungszustand wird bis Woche 28 alle 4 Wochen beurteilt, danach alle 3 Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Progression) bis zu zwei Jahren. Die Studie nimmt weiter Patienten auf. Die endgültige Auswertung erfolgt, sobald jede Gruppe 100 Patienten umfasst.

Quellen: [Ärzte Zeitung, 11.02.2009](#) , [Gesundheit.com / GSK-Pressemitteilung vom 29.01.2009](#)

Zulassung von Ofatumumab [Arzerra®] unter Auflagen für Patienten mit CLL

Dem von der Firma GlaxoSmithKline (GSK) in Zusammenarbeit mit der Firma Genmab entwickelten monoklonalen CD20-Antikörper Ofatumumab (Handelsname Arzerra®) wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA im April 2010 die EU-weite Zulassung unter Auflagen erteilt, und zwar für die Behandlung von Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL), die nicht oder nicht mehr auf Fludarabin und Alemtuzumab [MabCampath®] ansprechen.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen neuen CD20-Antikörper. Er bindet an bestimmte Bindungsstellen des Oberflächenmarkers „CD 20“. Dadurch wird das körpereigene Immunsystem verstärkt aktiv und zerstört die bösartigen B-Zellen. Die Bindung unterscheidet sich dabei von derjenigen des bereits seit längerer Zeit verfügbaren CD20-Antikörpers Rituximab [Mab-Thera®].

Die Zulassung erfolgte auf Grundlage der Ergebnisse einer Studie, in der 223 Patienten mit CLL Ofatumumab als Monotherapie erhalten hatten. 95 Studienteilnehmer hatten nicht oder nur kurzfristig auf Fludarabin und Alemtuzumab angesprochen. 128 Patienten hatten nicht auf Fludarabin angesprochen und kamen für eine Behandlung mit Alemtuzumab aufgrund von Bulky Disease [= Lymphknotendurchmesser > 5cm] nicht infrage.

Ofatumumab erwies sich als relativ gut verträglich. Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten, umfassten u.a. Fatigue, Durchfall, Übelkeit, Rückenschmerzen, Ödeme, Fieber, Infektionen der Atemwege, Anämie, Neutropenie [Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen, den neutrophilen Granulozyten] und Hautausschläge. Das Ansprechen war vergleichsweise gut.

Der CD20-Marker ist bei den meisten bösartigen B-Zell-Erkrankungen vorhanden. Ofatumumab wird daher auch für die Behandlung weiterer Krebsarten untersucht, darunter die nicht vorbehandelte CLL und die CLL im Rückfall, das follikuläre Lymphom und das diffus großzellige B - Zell - Lymphom.

Quelle: [Meldungen aus DLH INFO 42 / II / 2010, S. 5 – 6](#)