

Onkologie 2022 · 28 (Suppl 2):S137–S143
<https://doi.org/10.1007/s00761-022-01139-2>
 Angenommen: 14. März 2022
 Online publiziert: 13. April 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022

Redaktion

M. Christopeit, Tübingen
 C. Oing, Hamburg
 K. Höffken, Berlin



72/m mit Zufallsbefund einer Lymphozytose

Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 34

Petra Langerbeins · Barbara Eichhorst · Michael Hallek

Centrum für integrierte Onkologie Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf, Medizinische Klinik I, Universitätsklinik Köln, Köln, Deutschland

Prüfungssimulation

Fallschilderung

Ein 72-jähriger Patient (180 cm, 85 kg) stellt sich zum jährlichen Check-up beim Hausarzt vor. Ihm geht es ausgezeichnet, und der Patient ist sportlich aktiv (regelmäßiges Fahrradfahren, Walking). Bei Cholesterinämie und arterieller Hypertonie nimmt der Patient Simvastatin 10 mg und Ramipril 5 mg ein. Im Routinelabor zeigt sich eine Leukozytose von $61,01 \times 10^9/l$ mit einem auffällig hohen Anteil an Lymphozyten (55 %) sowie eine diskrete Thrombopenie von $125 \times 10^9/l$. In der klinischen Untersuchung tasten Sie zervikal rechts kleine Lymphknoten von maximal 1 cm. Weitere Auffälligkeiten bestehen nicht (■ Tab. 1).

? Prüfungsfragen

- Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?
- Welche körperlichen, laborchemischen und apparativen Untersuchungen würden Sie aufgrund der Befunde als Nächstes veranlassen?
- Woran messen Sie die Dringlichkeit der weiteren Abklärung?
- Wie sichern Sie Ihre Verdachtsdiagnose?
- Wie erfolgt bei diesem Krankheitsbild die Stadieneinteilung?
- Wann wird eine Therapie eingeleitet?
- Welche zusätzlichen Untersuchungen empfehlen Sie vor Einleitung einer Therapie?
- Was empfehlen Sie dem Patienten?
- Wonach richtet sich die Auswahl der Therapie?

- Welche Therapieoptionen gibt es?
- Welche Besonderheiten sind bei den einzelnen Therapien hinsichtlich Interaktionen und Nebenwirkungen zu beachten?
- Welche Optionen der Rezidivtherapie gibt es?

Tab. 1 Zufallsbefund Leukozytose

Klinische Chemie	Normbereich	Einheit	Vorliegender Fall
Natrium	135–145	mmol/l	144
Kalium	3,6–4,8	mmol/l	4,3
Chlorid	94–110	mmol/l	105
Glukose	74–109	mg/dl	98
Calcium	1,93–2,60	mmol/l	2,41
Kreatinin	0,50–1,10	mg/dl	0,75
GPT (ALT)	< 50	U/l	26
AP	40–130	U/l	61
Bilirubin (gesamt)	< 1,2	mg/dl	0,4
LDH	< 250	U/l	216
CRP	< 5,0	mg/l	< 3
Geschätzte GFR (nach CKD-EPI 2009)	–	ml/min	95
Leukozyten	4,4–11,0	$\times 10^9/l$	*61,01↑
Erythrozyten	4,5–5,9	$\times 10^9/l$	5,0
Hämoglobin	13,5–18,0	g/dl	15,5
Hämatokrit	42–50	%	44
MCV	80–96	fl	88
MCH	28–34	pg	31
MCHC	31–37	g/dl	35
Ery-Verteilungsbreite	11,5–14,5	%	14,1
Thrombozyten	150–400	$\times 10^9/l$	125↓

GFR glomeruläre Filtrationsrate, *CKD-EPI* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

? Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?

- Der Referenzbereich der Leukozyten bei Erwachsenen liegt bei $4,4-11,0 \times 10^9/l$. Lymphozyten machen i. Allg. 8–33 % der Leukozyten im peripheren Blut aus.
- Eine Lymphozytose kann durch erhöhte Produktion, Umverteilung (aus dem Knochenmark und/oder sekundären lymphatischen Organen) und/oder verminderten Zelltod (z. B. durch gestörte Apoptose bei einigen lymphoproliferativen Erkrankungen) verursacht werden.

Merke. Eine erhöhte Produktion kann durch einen malignen Prozess oder als Reaktion auf einen infektiösen oder entzündlichen Stimulus verursacht werden. Die maligne Lymphozytose beinhaltet die Expansion eines Klons verwandter Zellen (**monoklonal**), während reaktive Prozesse zu einer **polyklonalen** Lymphozytose führen.

- Mögliche Differenzialdiagnosen einer Lymphozytose sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Tab. 2 Differenzialdiagnosen einer unklaren Lymphozytose	
Infektiöse Ursachen	
<i>Bakteriell</i>	
<i>Viral</i>	CMV
-	EBV
	SARS-CoV-2
	HIV
	Mumps
	Masern
	Röteln
	Influenza
	Hepatitis
	Adenovirus
	Coxsackie-Virus
	Poliovirus
Maligne Ursachen	
-	Chronische lymphatische Leukämie
	Akute lymphatische Leukämie
	Non-Hodgkin-Lymphome (z. B. Mantelzelllymphom)
	T-Zell-Leukämie mit großen granulären Lymphozyten (T-LGL) und T-NHL
	Thymom
CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, HIV Humanimmundefizienzvirus, NHL Non-Hodgkin-Lymphom, SARS-CoV-2 „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“, T-LGL „T-cell large granular lymphocyte leukemia“	

? Welche körperlichen, laborchemischen und apparativen Untersuchungen würden Sie aufgrund der Befunde als Nächstes veranlassen?

- **Anamnese:** Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung, frühere Blutbilder/Leukozytenwerte, Familienanamnese
- **Körperliche Untersuchung:** Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen
- **Labor:** großes Blutbild, klinische Chemie (LDH), Virologie (HIV, Hepatitis, CMV, EBV)
- **Peripherer Blutausschrieb** (wichtig zur Abgrenzung einer akuten Leukämie mit Blasten)
- **Durchflusszytometrie (Immunphänotypisierung):** zur Bewertung der Klonalität und des Subtyps der Lymphozyten
- Abdomensonographie

? Woran messen Sie die Dringlichkeit der weiteren Abklärung?

Die Dringlichkeit der weiteren Diagnostik richtet sich nach dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten, dem Grad und der Geschwindigkeit des Anstiegs der Lymphozytose sowie dem Befund der peripheren Blutausschriebe (z. B. Blasten).

Der Fall. In diesem Fall besteht eine asymptomatische Lymphozytose ohne besorgniserregende Befunde im Blutausschrieb oder in der Blutchemie. Die weitere Abklärung kann ambulant erfolgen.

? Wie sichern Sie Ihre Verdachtsdiagnose?

Folgende 3 Kriterien sind zur Diagnosesicherung einer chronischen lymphatischen Leukämie obligat (**Abb. 1**).

Merke. Eine Knochenmarkbiopsie ist *nicht* erforderlich, sollte jedoch bei unklarer Zytopenie oder zur Kontrolle des Therapieansprechens durchgeführt werden. Ebenso ist eine apparative Bildgebung (Sonographie, Computertomographie) *nicht* obligat, sondern nur bei nicht sicher einzuordnender Raumforderung.

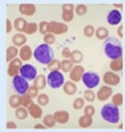
Merke. Besonderer Aufmerksamkeit bedarf die Abgrenzung gegenüber dem Mantelzelllymphom aufgrund des ähnlichen Immunphänotyps mit Koexpression von CD19 und CD5, wobei Mantelzelllymphome im Unterschied zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) meist negativ für CD23 sind.

? Wie erfolgt bei diesem Krankheitsbild die Stadieneinteilung?

Die Stadieneinteilung der chronischen lymphatischen Leukämie erfolgt nach Binet oder Rai. Hierfür sind eine körperliche Untersuchung und Blutbildanalyse notwendig (**Tab. 3**).

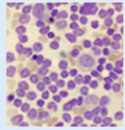
? Wann wird eine Therapie eingeleitet?

Ausschlaggebend für die Therapieindikation ist die Stadieneinteilung nach Binet/Rai durch eine einfache körperliche Untersuchung und ein Blutbild. Eine Therapieindikation besteht nur bei CLL-as-



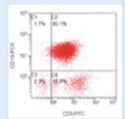
Blutbild

Nachweis $\geq 5000/\mu\text{l}$ B-Lymphozyten



Peripherer Blutausstrich

Nachweis von kleinen, reifzelligem Lymphozyten



Immunphänotypisierung

Ko-Expression von CD19 und CD23, Ko-Expression von CD5, schwache Expression von CD20, CD79b, FMC7, Monoklonalität von Ig κ oder Ig λ

Abb. 1 ◀ Kriterien zur Diagnosesicherung einer chronischen lymphatischen Leukämie. Ig Immunglobulin

soziierten Symptomen und im fortgeschrittenen Stadium Binet C mit Anämie und/oder Thrombopenie (▣ Tab. 3; [1]).

Merke. Eine Therapieindikation besteht immer im Stadium Binet C oder im Stadium A oder B beim Auftreten folgender Kriterien:

- massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- massive (> 10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50 % Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μl , und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- ungewollter Gewichtsverlust $> 10\%$ in 6 Monaten
- Fieber unklarer Ursache > 2 Wochen
- Nachtschweiß $>$ ein Monat ohne Nachweis einer Infektion
- schwerwiegende Fatigue

? Welche zusätzlichen Untersuchungen empfehlen Sie vor Einleitung einer Therapie?

- Vor Einleitung einer Therapie sind folgende Untersuchungen obligat:

- **Molekulargenetik:** IGHV-Mutationsstatus („immunoglobulin heavy chain gene“), *TP53*-Mutation
- **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH):** 17p-Deletion
- Durch die An- bzw. Abwesenheit einer somatischen Mutation in der IGHV-Region unterscheiden sich 2 Subtypen (IGHV-mutiert und IGHV-unmutiert) bei der CLL. Patienten mit einem mutierten IGHV-Status haben eine bessere Prognose.
- **TP53-Aberrationen** sind der stärkste negative prädiktive und prognostische Marker. Das Tumorsuppressorgen *TP53* ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert. Zum Funktionsverlust kommt es entweder durch eine Punktmutation (*TP53*-Mutation) oder durch einen Verlust des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion).

Merke. Eine Mutation oder Deletion am *TP53*-Gen ist der stärkste negative prognostische Faktor bei der CLL.

- Zur Interpretation der wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren wurde ein CLL-spezifischer Prognoseindex (CLL-IPI) entwickelt und ist als App eine hilfreiche Unterstützung im klinischen Alltag (https://qxmd.com/calculate/calculator_375/cll-ipi) [2]:

? Was empfehlen Sie dem Patienten?

- Bei dem Patienten besteht keine Therapieindikation.
- Es sollte eine regelmäßige Kontrolle mit Abfrage konstitutioneller Symptome, körperlicher Untersuchung und Differenzialblutbild alle 3 Monate erfolgen („watch and wait“).

? Wonach richtet sich die Auswahl der Therapie?

Die Therapiewahl orientiert sich am **genetischen Status** der CLL (IGHV-Status, *TP53*-Veränderung) und an der **körperlichen Fitness** des Patienten, gemessen an Nierenfunktion und Komorbidität (Begleiterkrankungen), sowie der Begleitmedikation mit den zu erwartenden Arzneimittelinteraktionen.

? Welche Therapieoptionen gibt es?

- Die Therapie der CLL hat sich in den letzten Jahren durch den Einsatz zielgerichteter Therapien enorm verbessert.

Tab. 3 Klinische Stadieneinteilung nach Binet	
Stadium	Definition
A	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ < 3 betroffene Regionen sind tastbar ^a
B	Hämoglobin ≥ 10 g/dl Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ≥ 3 betroffene Regionen sind tastbar ^a
C	Hämoglobin < 10 g/dl Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$

^aZu den tastbaren Regionen zählen zervikale, axilläre, inguinale Lymphknotenvergrößerungen (unilateral oder bilateral) sowie Leber- und Milzvergrößerungen

Stadium	del(17p) ± TP53 mut	Fitness	IGHV	Erstlinientherapie
Asymptomatisch Binet A-B, Rai 0-II	Irrelevant	Irrelevant	Irrelevant	Keine
Symptomatisch oder Binet C / Rai III-IV	Ja	Irrelevant	Irrelevant	Ibrutinib/Acalabrutinib ¹ oder Venetoclax + Obinutuzumab oder Idelalisib-Rituximab (falls Kontraindikation für andere Therapie)
	Nein	Fit	M	Venetoclax + Obinutuzumab ² oder FCR (BR>65 Jahre) oder Ibrutinib/Acalabrutinib ¹
			U	Ibrutinib/Acalabrutinib ¹ oder Venetoclax+Obinutuzumab oder FCR (BR > 65 Jahre)
		Unfit	M	Venetoclax + Obinutuzumab oder Ibrutinib/Acalabrutinib ^{1,2} oder Chlorambucil-Obinutuzumab
U	Venetoclax + Obinutuzumab oder Ibrutinib/Acalabrutinib ^{1,2} oder Chlorambucil-Obinutuzumab			

1) Zugabe von Obinutuzumab zu Acalabrutinib kann erwogen werden
 2) Erwägen und besprechen Sie mit dem Patienten: Kontinuierliche vs. zeitlich begrenzte Therapie, spezifische Nebenwirkungen der Arzneimittelklassen: Myelosuppression, Infektionen, sekundäre Malignome bei CIT; kardiale Toxizität und Blutungen bei BTKi (Acalabrutinib < Ibrutinib); TLS und Infektionen bei Ven-Obi; Autoimmunerkrankungen und opportunistische Infektionen bei Idelalisib

Abb. 2 ▲ Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). BR Bendamustin und Rituximab, BTKi BTK-Inhibitoren, CIT Chemoimmuntherapie, FCR Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab, M mutiert, U unmutiert, TLS Tumorlysesyndrom

– Die Behandlung wird immer mehr auf den einzelnen Patienten und seine individuellen Risikofaktoren zugeschnitten (▣ Abb. 2).

Im Folgenden werden die Daten zur Erstlinientherapie von Patienten ohne TP53-Aberration in gutem und in schlechtem Allgemeinzustand zusammengefasst:

Chemoimmuntherapie. Bis 2019 war die **konventionelle Chemoimmuntherapie** mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) oder Bendamustin und Rituximab (BR) die Standardtherapie für therapienaive Patienten mit intaktem TP53 in gutem Allgemeinzustand [3, 4]. Ein signifikanter Überlebensvorteil zeigt sich mit längerer Nachbeobachtung insbesondere für Patienten mit einem günstigen genetischen Profil, einem mutierten IGHV-Status, wenn die Patienten FCR erhielten[5].

Bei Patienten in **schlechtem Allgemeinzustand** stand bisher die **Symptomkontrolle** im Vordergrund. Eine Standardtherapie ist Chlorambucil plus Obinutuzumab (ClbG), ein trivalenter CD20-Antikörper der dritten Generation, der sich als effektivster Kombinationspartner herausgestellt hat [6].

BTK-Inhibitoren. BTK („Bruton-Tyrosinkinase“) ist ein essenzieller Mediator des B-Zell-Rezeptor-Signals in gesunden und transformierten B-Zellen. BTK-Inhibitoren induzieren die **Apoptose von CLL-Zellen** und inhibieren ihre Proliferation, Migration und Adhäsion. Der Erstgenerations-BTK-Inhibitor Ibrutinib ist seit 10 Jahren in Europa zur Behandlung der CLL zugelassen und verfügt daher über die meisten Langzeitdaten. In mehreren randomisierten Phase-III-Studien (RESONATE-2, ALLIANCE, iLLUMINATE, E1912) war

Ibrutinib einer Standard-Chemoimmuntherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) überlegen.

– Die amerikanische **ECOG1912**-Studie (Eastern Cooperative Oncology Group) testete die Wirksamkeit von Ibrutinib plus Rituximab (IR) vs. Standardtherapie (FCR) in einer 2:1-Randomisierung bei therapienaiven CLL-Patienten in gutem Allgemeinzustand [7]. Insgesamt zeigt sich ein PFS- und auch Überlebensvorteil für Patienten des experimentellen IR-Arms. In Subgruppenanalysen zeigt sich dieser Vorteil nicht für Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Daher kann bei dieser Patientengruppe eine Chemoimmuntherapie weiterhin diskutiert werden (FCR, BR).

– In der **ALLIANCE**-Studie wurde die Standardtherapie BR bei >65-jährigen Patienten gegenüber Ibrutinib allein und IR getestet [8]. Patienten der experimentellen Arme hatten einen PFS-, nicht aber einen Überlebensvorteil im Vergleich zum Standardarm. Die Hinzunahme von Rituximab zu Ibrutinib verlängerte das PFS nicht. Insgesamt profitieren IGHV-mutierte Patienten weniger von einer chemotherapiefreien Behandlung.

– Die **iLLUMINATE**-Studie testete die chemotherapiefreie Kombination Ibrutinib plus Obinutuzumab gegen die Standardtherapie ClbG bei Patienten < 65 Jahre und Begleiterkrankungen oder Patienten > 65 Jahre [9]. Hier zeigte sich ein signifikanter PFS-Vorteil ($p < 0,0001$) für den experimentellen Arm – jedoch kein Überlebensvorteil. Die MRD-Negativität (minimale Resterkrankung) im Knochenmark war etwas höher im experimentellen Arm (35 vs. 25 %).

– In einer aktuellen Analyse zur **minimalen Resterkrankung** (MRD) zeigt sich, dass Patienten mit nachweisbarer MRD im IR-

Arm (>90 % der Patienten) kein signifikant schlechteres PFS aufwiesen als Patienten mit MRD-Negativität [10].

Merke. Bei Ibrutinib-behandelten Patienten ist die minimale Rest-erkrankung (MRD) kein geeigneter Surrogatparameter für das PFS. Auch MRD-positive Patienten weisen eine exzellente Krankheitskontrolle auf.

- Seit November 2020 ist **Acalabrutinib** für die Erstlinien- und Rezidivtherapie zugelassen. Die Zulassung durch die Europäische Kommission basiert auf den positiven Ergebnissen zweier klinischer Phase-III-Studien, ELEVATE-TN bei Patienten mit zuvor unbehandelter CLL und ASCEND bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL.
- Acalabrutinib ist ein **hochselektiver, kovalenter BTK-Inhibitor** der zweiten Generation, der bereits in In-vitro-Tests eine geringere Off-Target-Aktivität als Ibrutinib gezeigt hat, und könnte deshalb ein anderes Nebenwirkungsspektrum als Ibrutinib zeigen. Acalabrutinib hat nur geringe oder keine Interaktionen mit „epidermal growth factor receptor“, EGFR (Hautausschlag, Diarrhöen), „interleukin-2-inducible T-cell kinase“, ITK (Natürliche-Killer[NK]-Zell-Funktion), oder TEC (Thrombozytenaggregation, Blutung).
- In der ELEVATE-TN-Studie [11] wurde bei Patienten ≥ 65 Jahren oder von <65 Jahren mit koexistierenden Erkrankungen (Critical Incident Reporting System, CIRS-Score: >6, Kreatinin-Clearance <70 ml/min) in einer 1:1:1-Randomisierung Acalabrutinib vs. Acalabrutinib plus Obinutuzumab vs. Chlorambucil-Obinutuzumab getestet. Das PFS war mit 22,6 Monaten deutlich verkürzt in der Chlorambucil-Obinutuzumab-Behandlungsgruppe und noch nicht erreicht in beiden Acalabrutinib-Gruppen.

Merke. Basierend auf den ELEVATE-TN-Daten wurde Acalabrutinib für die **Erstlinientherapie** der CLL zugelassen. Aufgrund verbesserter BTK-Talspiegel wird Acalabrutinib 2-mal täglich verabreicht (2 \times 100 mg/Tag).

Venetoclax plus Obinutuzumab. Die Überexpression von BCL2 bei der CLL ist mit der Resistenz der CLL-Zellen gegenüber spontaner oder chemotherapieinduzierter Apoptose verbunden. BCL2 bietet sich als **Zielstruktur** für die Therapie der CLL an, da es typischerweise überexprimiert wird. Venetoclax ist ein oral verfügbares BH3-Mimetikum und inhibiert BCL2 bei niedrigsten Konzentrationen.

- Die Zulassung als **Erstlinientherapie** basiert auf den Ergebnissen der randomisierten CLL14-Studie [12], die bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen eine auf 12 Zyklen begrenzte Therapie mit Venetoclax plus Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil-Obinutuzumab untersucht hat.
- Im Venetoclax-Arm konnte eine hohe Rate an MRD-Negativität und eine signifikante Verlängerung des PFS gezeigt werden. Dies führte zur **Zulassung der Kombinationstherapie** für alle Patienten mit CLL, unabhängig vom Alter oder von Komorbiditäten.

Merke. Mit der Kombinationstherapie Venetoclax plus Obinutuzumab steht eine **zeitlich begrenzte, zielgerichtete Therapie** zur Verfügung, die auch nach Therapieende ein anhaltendes PFS zeigt.

Erstlinientherapie von Hochrisikopatienten mit TP53-Aberration. Bei Patienten mit TP53-Funktionsverlust (17p-Deletion/TP53-Mutation) ist eine Chemoimmuntherapie unwirksam und eine **zielgerichtete Therapie** ist indiziert [13, 14]. Diese Patienten sollen ausschließlich mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden.

- In einer aktuellen Analyse wurden 27 Hochrisiko-CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die in einer klinischen Phase-II-Studie mit Ibrutinib allein oder in Kombination mit Rituximab behandelt wurden, untersucht [15].
- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten wurden das mediane PFS und Gesamtüberleben (OS) nicht erreicht, und das geschätzte 6-Jahres-PFS und -OS lag bei 60 % bzw. 79 %.

Merke. Zu Ibrutinib liegen die meisten und längsten klinischen Daten vor. Aktuelle Langzeitanalysen zeigen dauerhafte Remission bei Hochrisikopatienten mit TP53-Aberration.

? Welche Besonderheiten sind bei den einzelnen Therapien hinsichtlich Interaktionen und Nebenwirkungen zu beachten?

Die Therapieauswahl sollte unter Berücksichtigung von therapieassoziierten Nebenwirkungen (insbesondere **kardial**) und Medikamenteninteraktionen (**Antikoagulation, CYP3A4-Inhibitoren**) erfolgen. Zudem müssen die unterschiedlichen Therapieformen (Dauertherapie vs. begrenzte Therapie) mit dem Patienten besprochen werden.

- **Ibrutinib** verringert die Gykoprotein-VI-Kollagen-vermittelte Thrombozytenaktivierung, -ausbreitung und -aggregation [16]. Hierdurch kommt es zu einem erhöhten **Blutungsrisiko** (Abb. 3). In einer retrospektiven Analyse mehrerer Ibrutinib-Studien lag das Blutungsrisiko bei 35 % (im Vergleich zu 15 % in den Vergleichsarmen). Schwere Blutungen traten bei 4,4 % Patienten auf [17]. Durch die Verwendung von Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern wurde das Risiko für schwere Blutungen erhöht.
- Das Risiko für **Herzrhythmusstörungen** ist unter Ibrutinib erhöht. In einer gepoolten Analyse lag die Inzidenz von Vorhofflimmern nach 16,6 Monaten bei 6,5 % und stieg nach 36 Monaten auf 10,4 % an [18]. Es gibt auch seltene Berichte



Abb. 3 ▲ Spontanes Hämatom des Unterarms unter Ibrutinib

über ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod bei Patienten [19].

- **Acalabrutinib** verfügt über eine höhere BTK-Selektivität als Ibrutinib und hemmt nicht den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR), die Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase (ITK) oder TEC. Hierdurch treten weniger kardiale Nebenwirkungen auf.
- In der ELEVATE-RR-Studie wurde Ibrutinib mit Acalabrutinib verglichen [20]. Unter Acalabrutinib traten seltener kardiale Ereignisse (24,1 vs. 30%), Blutungsereignisse (38 vs. 51,3%), Hypertonie (9,4 vs. 23,2%), Infektionen (78,2 vs. 81,4%) und Sekundärmalignome auf (9,0 vs. 7,6%). Nebenwirkungen führten bei 14,7% der Patienten unter Acalabrutinib und bei 21,3% der Patienten unter Ibrutinib zum Abbruch der Behandlung.

Merke. In der klinischen Praxis ist die Abwägung von kardiovaskulären Nebenwirkungen eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Auswahl der CLL-Therapie, da es hierdurch häufig zu Therapieabbrüchen und auch schwerwiegenden Komplikationen kommen kann. Mit der ELEVATE-RR-Studie wird gezeigt, dass Acalabrutinib eine verträglichere Option mit weniger kardiovaskulären Nebenwirkungen ist.

- **Venetoclax plus Obinutuzumab** ist eine attraktive Alternative, wenn BTK-Inhibitoren Nebenwirkungen verursachen oder wenn eine zeitlich begrenzte Therapie bevorzugt wird. Der BCL2-Inhibitor induziert eine schnelle Apoptose. Um das Risiko eines **Tumorlysesyndroms** zu minimieren, erfolgt eine langsame Dosissteigerung, ggf. unter stationären Bedingungen, auf jeden Fall aber mit engmaschigen Laborkontrollen. Mehr als 30% der behandelten Patienten entwickeln im Verlauf der Behandlung eine schwere Neutropenie [14, 21]. Die **Neutropenie** wird i. d. R. entweder mit einer G-CSF-Stimulation (Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor) behandelt, und bei ausbleibender Verbesserung erfolgt eine Dosisreduktion des Venetoclax.
- Arzneimittelinteraktionsstudien zeigen, dass BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Acalabrutinib) und Venetoclax durch die gleichzeitige Gabe von **Cytochrom-P450-3A(CYP3A)**-Inhibitoren und -Induktoren beeinflusst werden und Toxizitäten hierdurch verstärkt werden.

? Welche Optionen der Rezidivtherapie gibt es?

- Je nach **Remissionsdauer** wird zwischen Früh- (Ansprechen < 3 Jahre) und Spätrezidiv unterschieden. Wie auch bei der Erstlinientherapie orientiert sich die Rezidivtherapie an der körperlichen Fitness des Patienten, gemessen an **Nierenfunktion und Komorbidität** (Begleiterkrankungen), sowie der Begleitmedikation mit den zu erwartenden Arzneimittelinteraktionen.
- Der IGHV-Status spielt weniger eine Rolle, die **TP53-Veränderung** ist jedoch v. a. relevant für Patienten in gutem Allgemeinzustand bzw. jüngere Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kämen.

Zusammenfassung der Daten zur Rezidivtherapie. Im Rezidiv kommen fast ausschließlich zielgerichtete Substanzen zum Einsatz.

Eine **Chemoimmuntherapie** sollte nur in **Einzelfällen** bei Patienten mit **mutiertem IGHV-Status** (ohne **TP53-Aberration**) im Spätrezidiv (> 3 Jahre) in Erwägung gezogen werden.

BTK-Inhibitoren. Die Zulassung von Ibrutinib im Rezidiv beruht auf der RESONATE-1-Studie (Ofatumumab vs. Ibrutinib) [22] und der HELIOS-Studie (Bendamustin plus Rituximab ± Ibrutinib) [23]. Bei vergleichbarer Wirksamkeit der Ibrutinib-basierten Therapie beider Studien wird die Hinzunahme von Bendamustin plus Rituximab nicht empfohlen.

- In der ASCEND-Studie zeigt Acalabrutinib eine PFS-Vorteil gegenüber BR oder Idelalisib plus Rituximab [24]. Zudem schienen für BTK-Inhibitoren typische kardiale Nebenwirkungen weniger aufzutreten.
- ELEVATE-RR ist die erste randomisierte Phase-III-Studie, die 2 BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib vs. Ibrutinib) bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL und 11q- oder 17p-Deletion miteinander vergleicht [20]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 40,9 Monaten zeigte sich eine Nichtunterlegenheit von Acalabrutinib zu Ibrutinib mit einem PFS von 38,4 Monaten in beiden Therapiearmen. Unter Acalabrutinib traten signifikant seltener kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf (vgl. Abschnitt zu „**Besonderheiten bei den einzelnen Therapien hinsichtlich Interaktionen und Nebenwirkungen**“).

Merke. Mit der primären Endpunktanalyse der ELEVATE-Studie bestätigt sich, dass Acalabrutinib auch bei Hochrisikopatienten mit CLL wirksam ist und verglichen zu Ibrutinib eine bessere Verträglichkeit aufweist mit einem deutlich niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

Venetoclax plus Rituximab. In der MURANO-Studie wurde die zeitlich begrenzte Therapie mit 24 Monaten Venetoclax plus Rituximab während der ersten 6 Zyklen (Ven-R) gegenüber der Standard-Rezidivtherapie (BR) verglichen. Hier zeigt sich ein Vorteil bezüglich des PFS nach 4 Jahren (57 vs. 4%) sowie ein Überlebensvorteil für mit Ven-R behandelte Patienten [25].

Idelalisib plus Rituximab.

- Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib plus Rituximab führt zu einem Überlebensvorteil verglichen zu Rituximab [26]. Unter Idelalisib besteht ein erhöhtes Risiko für **schwerwiegende Infektionen** und Autoimmunreaktionen (CMV-Infektionen/Reaktivierungen, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie) und sollte daher nur unter entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen verabreicht werden. Heute wird die Substanz v. a. nach Versagen von BTK-Inhibitoren eingesetzt.

Schlüsselwörter. Leukozytose · Chronische lymphatische Leukämie · Diagnose · Erstlinientherapie · Rezidivtherapie

Korrespondenzadresse

Dr. med. Petra Langerbeins

Centrum für integrierte Onkologie Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf,
Medizinische Klinik I, Universitätsklinik Köln
Köln, Deutschland
petra.langerbeins@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Langerbeins gibt Forschungsförderung von Janssen-Cilag sowie Honorare für Beratung, Vergütung und Reisekostenunterstützung von Janssen-Cilag, AbbVie und AstraZeneca an. B. Eichhorst gibt Zuschüsse und persönliche Honorare von Janssen-Cilag, Roche, AbbVie und Gilead, persönliche Honorare von Novartis, Celgene, ArQule, AstraZeneca und Oxford Biomedica (UK) sowie Zuschüsse von BeiGene an. M. Hallek gibt persönliche Honorare und anderes von AbbVie, Celgene, Gilead Sciences, Janssen, Mundipharma, Pharmacyclics und Roche an.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131:2745–2760
- International CLL-IP1 working group (2016) An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IP1): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 17:779–790
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376:1164–1174
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al (2016) 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* 17:928–942
- Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al (2016) Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 127:208–215
- Goede V, Fischer K, Busch R et al (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 370:1101–1110
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al (2019) Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 381:432–443
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al (2018) Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 379:2517–2528
- Moreno C, Greil R, Demirkan F et al (2019) Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:43–56
- Wang XV, Hanson CA, Tschumper RC, Lesnick CE, Braggio E, Palletta EM, O'Brien S, Barrientos JC, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Erba H, Stone R, Litzow MR, Tallman MS, Shanafelt TD, Kay NE (2021) Measurable residual disease does not preclude prolonged progression-free survival in CLL treated with ibrutinib. *Blood* 138(26):2810–2827
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al (2020) Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 395:1278–1291
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al (2019) Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 380:2225–2236
- O'Brien S, Jones JA, Coutre SE et al (2016) Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:1409–1418
- Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al (2016) Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17:768–778
- Sivina M, Kim E, Wierda WG, Ferrajoli A, Jain N, Thompson P, Kantarjian H, Keating M, Burger JA (2021) Ibrutinib induces durable remissions in treatment-naïve patients with CLL and 17p deletion and/or TP53 mutations. *Blood* 138(24):2589–2592
- Rigg RA, Aslan JE, Healy LD et al (2016) Oral administration of Bruton's tyrosine kinase inhibitors impairs GPVI-mediated platelet function. *Am J Physiol Cell Physiol* 310:C373–C380
- Brown JR, Moslehi J, Ewer MS et al (2019) Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: an integrated analysis. *Br J Haematol* 184:558–569
- Brown JR, Moslehi J, O'Brien S et al (2017) Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 102:1796–1805
- Lampson BL, Yu L, Glynn RJ et al (2017) Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 129:2581–2584
- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acababrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 39(31):3441–3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.01210>
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM et al (2016) Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 374:311–322
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al (2014) Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 371:213–223
- Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al (2016) Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 17:200–211
- Ghia P, Pluta A, Wach M et al (2020) ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 38:2849–2861
- Kater AP, Wu JQ, Kipps T et al (2020) Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 38:4042–4054
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al (2014) Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 370:997–1007