

## Einleitung

Für körperlich fitte Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie ohne bedeutende Begleiterkrankungen gilt FCR derzeit als Standard für die Erstlinienbehandlung. Aufgrund seiner signifikanten, vor allem hämatologischen Toxizität werden aktuell potentiell nebenwirkungsärmere Regime untersucht. Ergebnisse der Phase III Studie CLL10 der Deutschen CLL-Studiengruppe zum Vergleich von FCR und BR wurden kürzlich präsentiert (Eichhorst et al., 2013). Bei einem medianen Alter von 62 Jahren war etwa ein Drittel der Patienten (FCR: 34% vs. BR: 41%) älter als 65 Jahre (persönliche Mitteilung Dr. Eichhorst).

Während die Wirksamkeit von Therapien in Studien („clinical efficacy“) in streng ausgewählten Patienten bestimmt wird, erfassen klinische Register Daten von Patienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. Dies erlaubt, die Wirksamkeit von Behandlungen an Patienten in der alltäglichen Praxis („clinical effectiveness“) zu untersuchen. Hier wurde die Wirksamkeit von BR und FCR in der „Real-Life“-Situation im Praxisalltag bei unselektierten Patienten näher untersucht.

## Methoden

Das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) ist eine offene, multi-zentrische, prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (klinisches Register, ClinicalTrials.gov NCT00889798). In Praxen niedergelassener Hämatologen aus ganz Deutschland werden Daten zur Behandlung von Patienten mit lymphatischen Neoplasien über einen Zeitraum von fünf Jahren prospektiv erfasst. Neben demographischen und medizinischen Patientencharakteristika werden alle systemischen antitumoralen Behandlungen und Outcome-Parameter (Best Clinical Response, Zeitpunkt(e) von Progression bzw. Tod) dokumentiert. Automatische Checks auf Plausibilität und Vollständigkeit (Queries) sowie regelmäßige Überprüfungen der Einträge im elektronischen Erfassungssystem durch Datenmanager gewährleisten eine hohe Datenqualität.

Seit Mai 2009 haben 115 Zentren insgesamt 3.383 Patienten in das TLN eingebracht, davon 806 mit CLL. In diese Analyse gehen Daten von 485 Patienten ein, die zu Beginn ihrer Erstlinientherapie eingeschlossen wurden und entweder mit BR (72%) oder FCR (28%) behandelt wurden (Datenstand: 31.08.2013).

## Ergebnisse

Das mediane Alter der Patienten liegt bei 70 Jahren (Spanne 21-92 Jahre), insgesamt sind 69% der Patienten 65 Jahre und älter. Bei 66% liegt mindestens eine Begleiterkrankung vor, 29% wurden mit B-Symptomen und 42% mit Tumorstadium Binet C diagnostiziert.

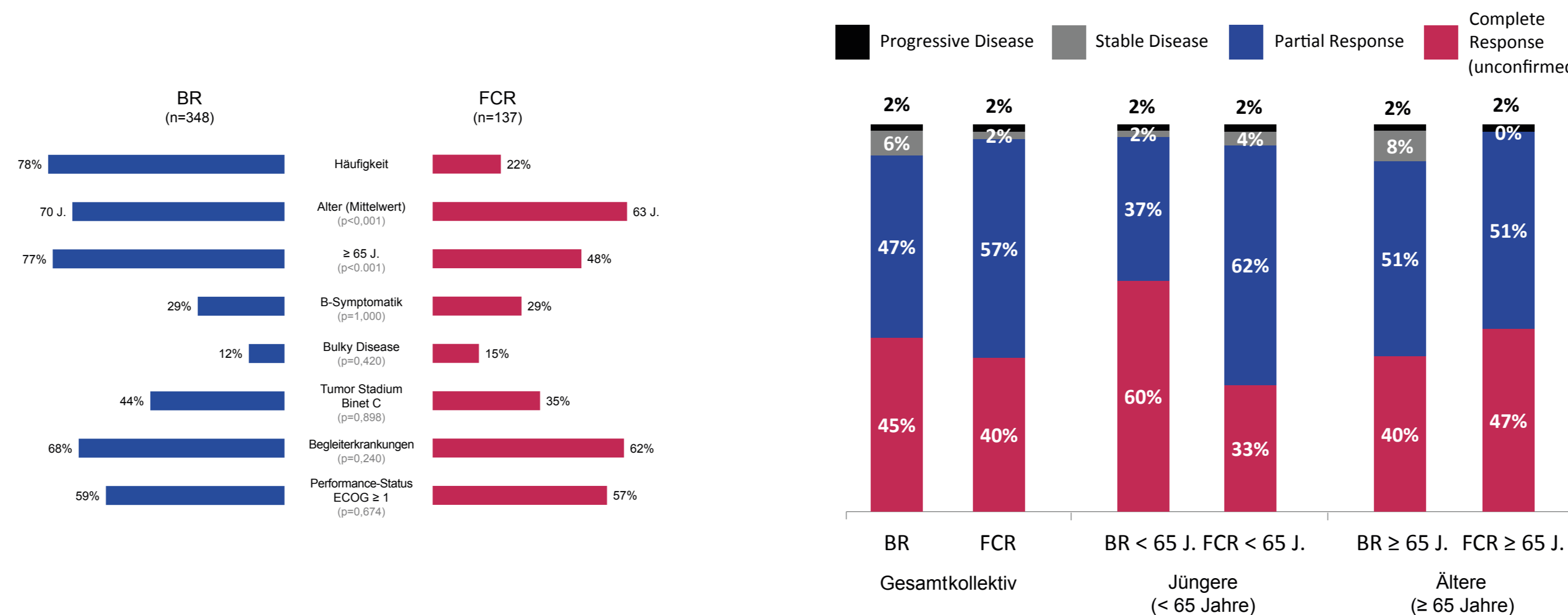


Abbildung 1: Patientencharakteristika - Erstlinientherapie mit BR oder FCR

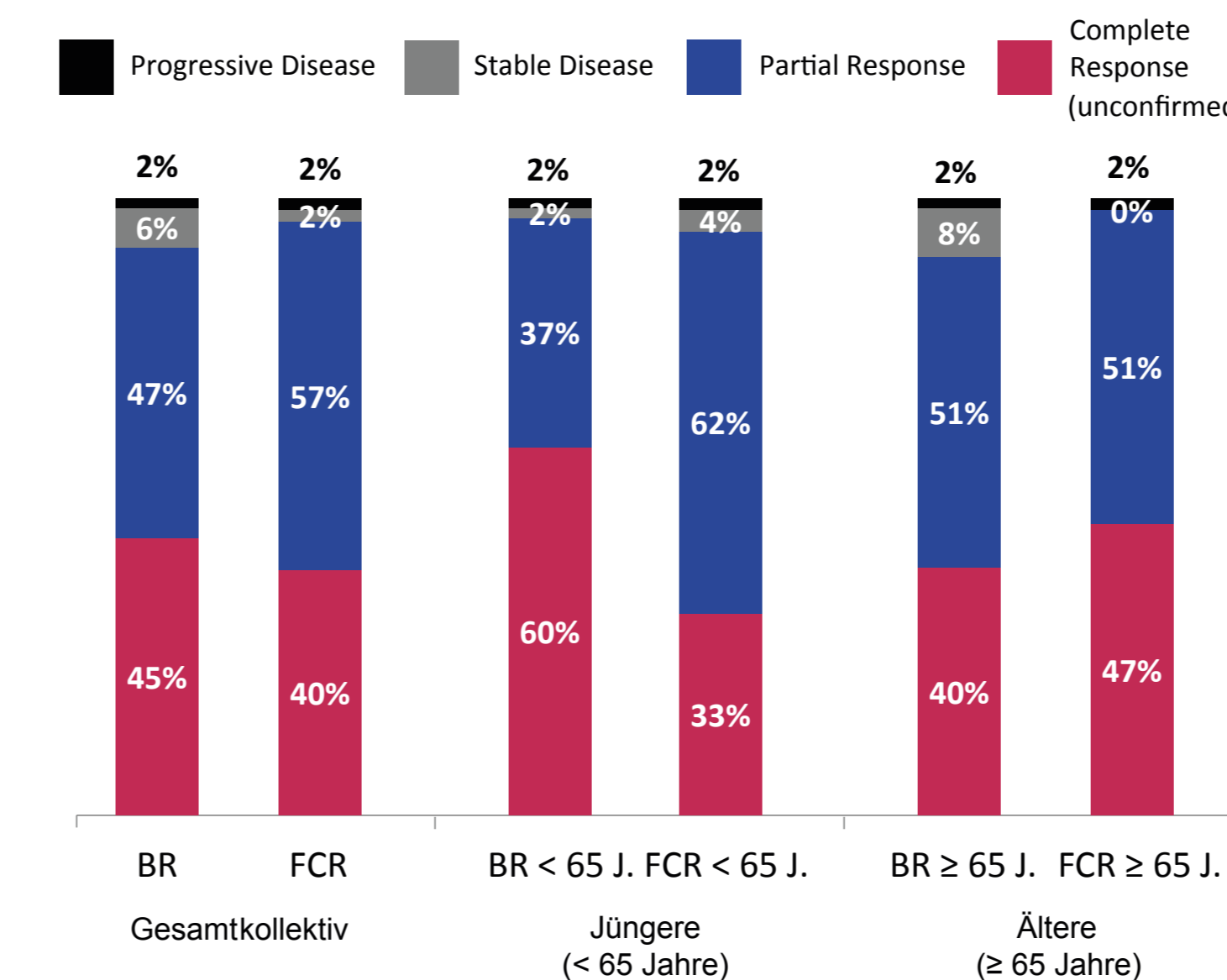


Abbildung 2: Erstlinientherapie mit BR oder FCR: Best Response

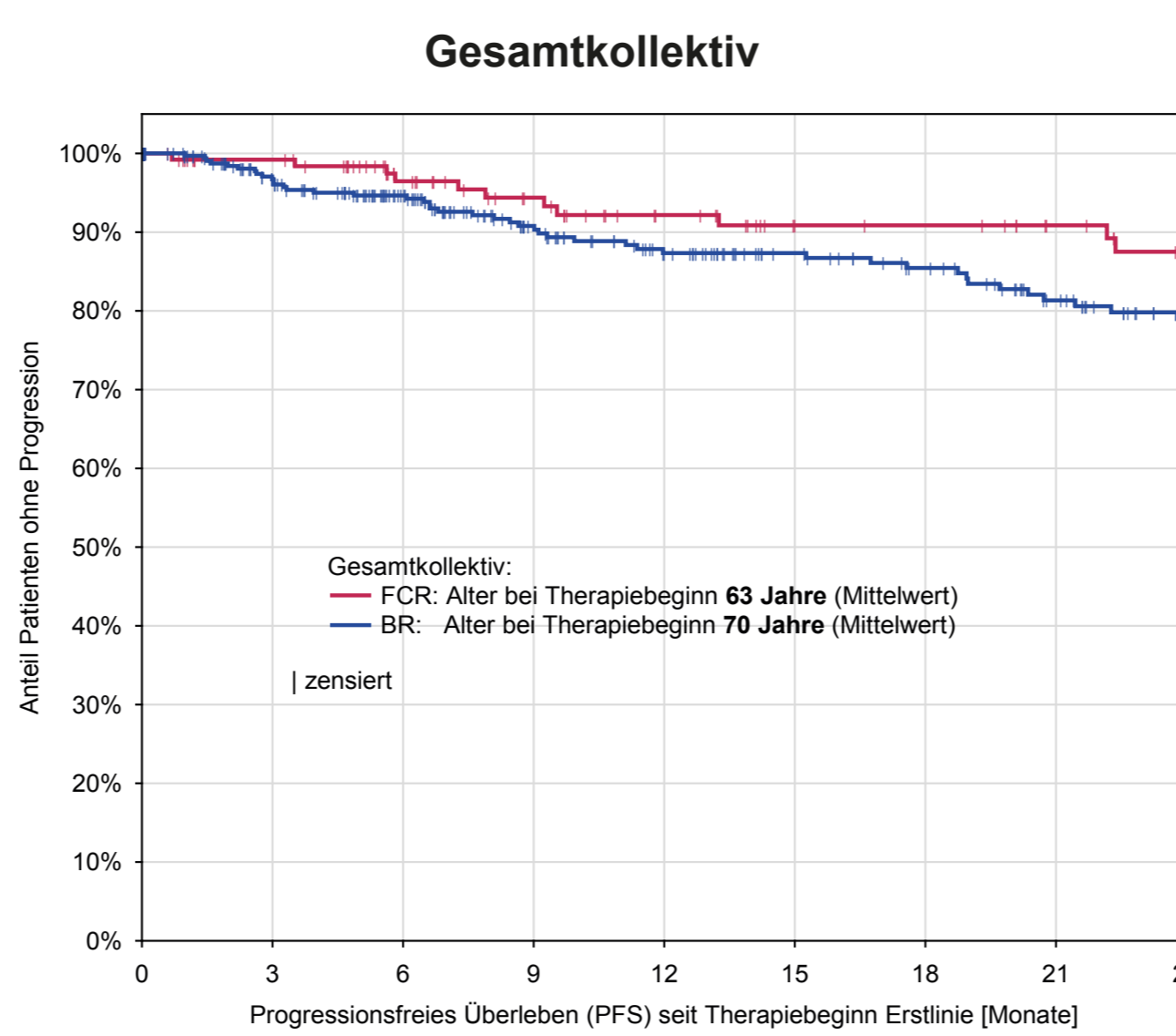


Abbildung 3a: Erstlinientherapie mit BR oder FCR: Progressionsfreies Überleben (PFS)

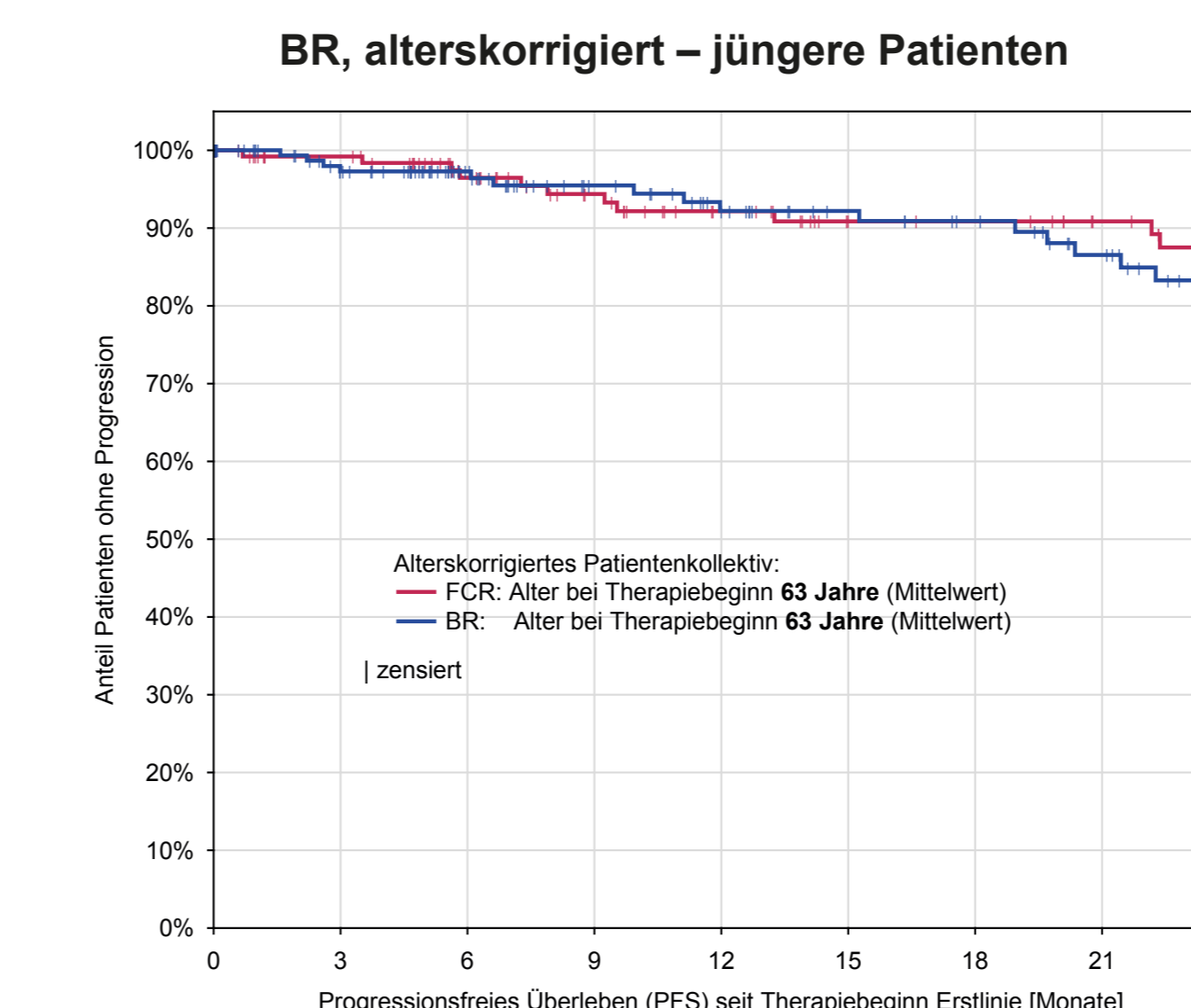


Abbildung 3b: Erstlinientherapie mit BR oder FCR (alterskorrigiertes, jüngeres Kollektiv): Progressionsfreies Überleben (PFS)

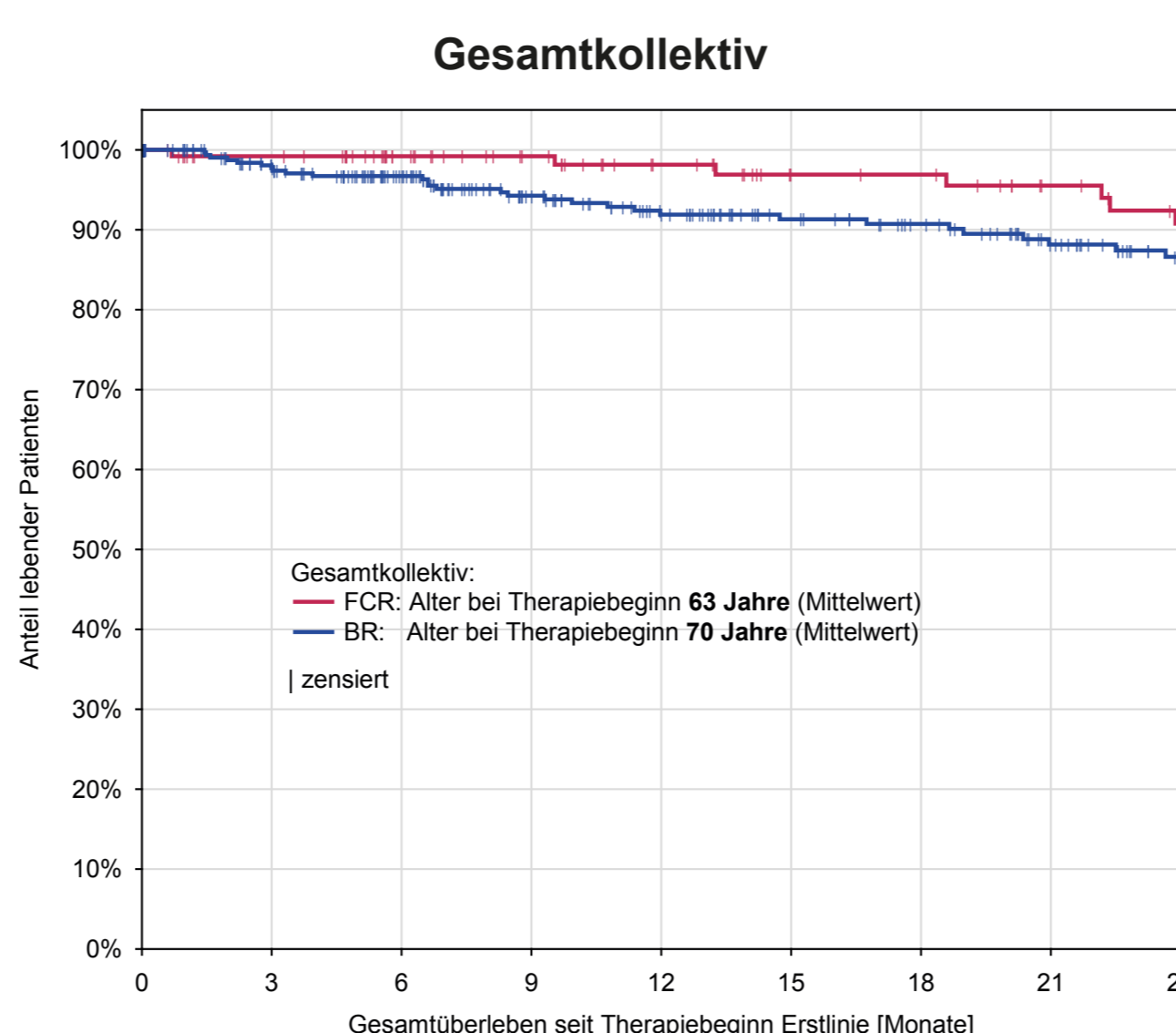


Abbildung 4a: Erstlinientherapie mit BR oder FCR: Gesamtüberleben (OS)

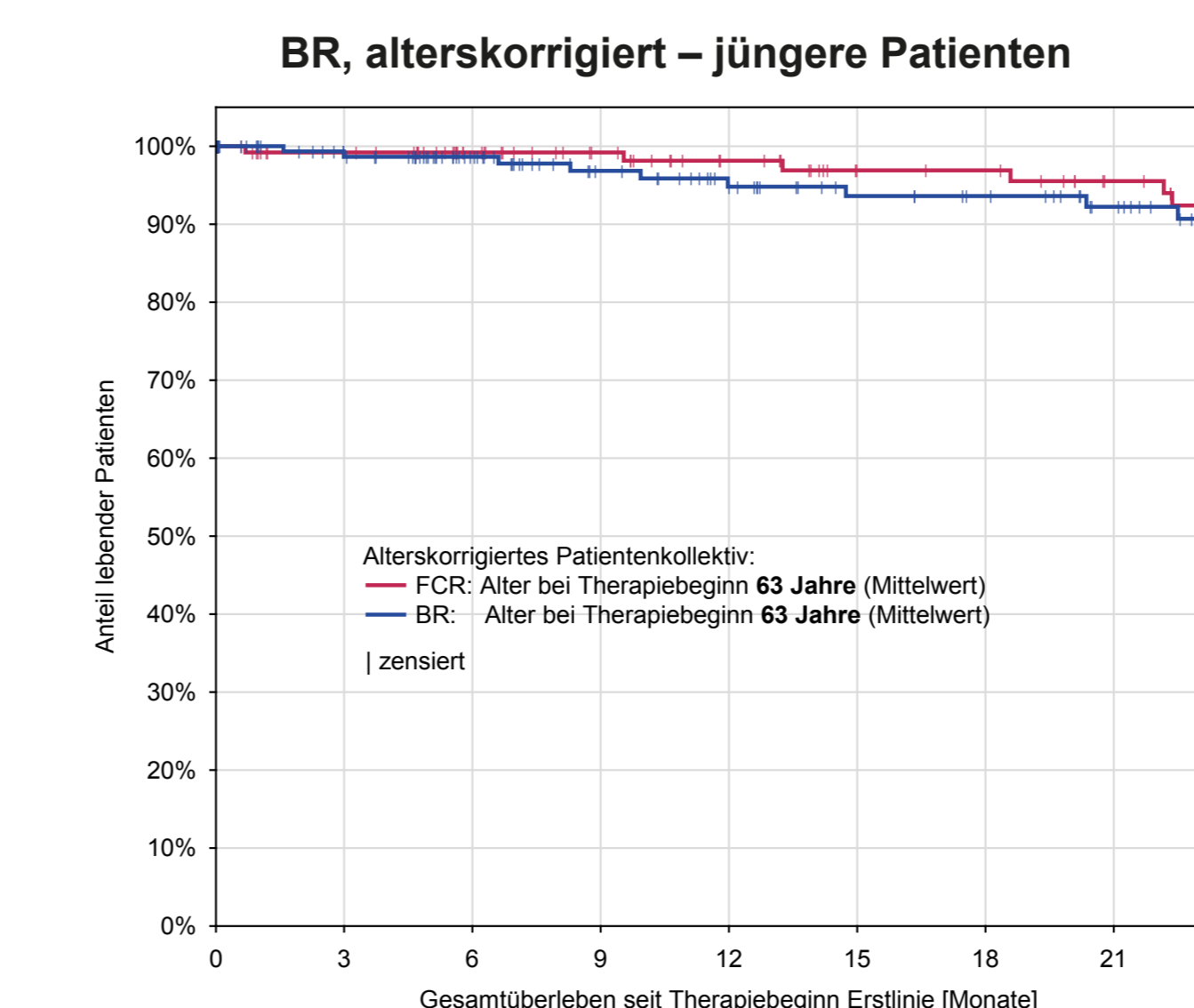


Abbildung 4b: Erstlinientherapie mit BR oder FCR (alterskorrigiertes, jüngeres Kollektiv): Gesamtüberleben (OS)

## Ältere Patienten erhalten häufiger BR

Patienten, die mit BR behandelt werden, sind mit 70 Jahren (Mittelwert) etwa 7 Jahre älter als Patienten, die FCR erhalten; der Anteil an älteren (≥ 65 J.) Patienten ist in dieser Gruppe signifikant höher (77% vs. 48%, p<0,001; Abb. 1). Sie haben häufiger Begleiterkrankungen (68% vs. 62%, p=0,240) und wurden öfter mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert (Binet C: 44% vs. 35%, p=0,898; Abb.1).

## BR und FCR erreichen ähnlich gute Responderaten

Für 254 Patienten, die mit BR behandelt wurden, und 108 Patienten, die eine Behandlung mit FCR erhielten, liegen Daten zur Best Response vor. Die objektive Ansprechraten (ORR) unterscheidet sich nicht zwischen den beiden Gruppen (Abb. 2): 92% der Behandlungen mit BR und 96% bei FCR sind gemäß der Einschätzung der behandelnden Ärzte erfolgreich (p=0,17). Auch bei der Complete Response (unconfirmed) zeigen sich ähnliche Ergebnisse (Abb. 2): Weder bei den jüngeren (< 65 Jahre, p=0,66) noch bei den älteren (≥ 65 Jahre, p=0,084) waren die Responderaten signifikant unterschiedlich (Abb.2).

## BR und FCR sind hinsichtlich Überleben ähnlich gut wirksam

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 22 Monaten zeigen sich mit beiden Regimen ähnlich gute Überlebensraten: Die progressionsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren (2-Jahres-PFS) liegt bei 79% (BR) bzw. 84% (FCR) (Abb. 3a); für 10% (BR) bzw. 8% (FCR) ist eine Zweitlinientherapie dokumentiert. Die Gesamtüberlebensrate (2-Jahres-OS) beträgt 86% (BR) bzw. 91% (FCR) (Abb. 4a). Der leichte Vorteil zu Gunsten von FCR liegt vermutlich am Altersunterschied der beiden Kollektive, wie die alterskorrigierten („gleich jungen“, mittleres Alter 63 Jahre) Kaplan-Meier-Kurven zeigen (Abb. 3b / 4b). Mit zunehmender Nachbeobachtungszeit werden (bei höheren Eventzahlen) über Regressionsmodelle Analysen zum Einfluss potentieller Confounder auf PFS und OS möglich sein.

## Schlussfolgerung

Unsere Daten zeigen, dass Patienten in der „Real-Life“-Situation im Praxisalltag deutlich älter und häufiger mit Komorbiditäten belastet sind als in klinischen Studien. In der Praxisroutine wird bei CLL in der Erstlinienbehandlung BR auffällig häufiger eingesetzt als FCR, bevorzugt bei älteren Patienten. Trotz relevanter Unterschiede in den Patientencharakteristika (zu Ungunsten von BR) zeigen beide Therapieschemata eine vergleichbar gute Wirksamkeit, auch bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren.

In Zusammenarbeit mit:



### Legende

BR: Bendamustin + Rituximab ± Prednison | FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab ± Prednison  
 CRu: Complete Response, unconfirmed | ORR: Objektive Ansprechraten (Overall Response Rate) | PD: Progressive Disease | PR: Partial Response | PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) | OS: Gesamtüberleben (Overall Survival) | SD: Stable Disease  
 CLL: Chronische Lymphatische Leukämie | ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group | TLN: Tumorregister Lymphatische Neoplasien | J: Jahre

### Referenzen

Eichhorst BF, Fink A-M, Busch R, Lange E, Köppler H, Kiehl M, et al. Chemoimmunotherapy With Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Bendamustine and Rituximab (BR) In Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of a Planned Interim Analysis Of The CLL10 Trial, An International, Randomized Study Of The German CLL Study Group (GCLLSG). ASH Annual Meeting Abstracts. 2013;526.

### DGHO Jahrestagung 2014, Hamburg

Poster Nummer P186  
 Abstract Nr. A-642-0007-00073  
**Potentielle Interessenskonflikte:**  
 Knauf: Beratungs- bzw. Gutachterstätigkeit, Honorare (Mundipharma, Janssen, Roche Pharma, Celgene)  
 Marschner: Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen (Mundipharma, Roche)