

Therapie der fortgeschrittenen, rezidierten chronischen lymphatischen Leukämie mit einer Kombination aus Fludarabin, Mitoxantron und Cyclophosphamid mit oder ohne G-CSF

- CLL6-Protokoll der Deutschen CLL-Studien-Gruppe -

Studiendesign und Studienziele

Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie, in der zwei Therapiemodalitäten bei Patienten mit fortgeschrittener, rezidivierter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) hinsichtlich Nebenwirkungen, insbesondere schwerer Infektionen, Rate und Dauer der Remissionen sowie Langzeitüberleben verglichen werden. Randomisiert werden:

1. eine Kombinationschemotherapie aus Fludarabin, Mitoxantron und Cyclophosphamid (FCM) ohne G-CSF vs.
2. eine FCM-Kombinationschemotherapie mit anschließender Gabe von G-CSF

Einschlusskriterien

- Patienten mit gesicherter chronischer lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-CLL; CD5/CD19-positiv) im Stadium **Binet C** oder **Binet B mit Therapiebedürftigkeit**, definiert als:
 - B-Symptomatik und/oder
 - rasch progredienter Krankheitsverlauf (2-fache Größenzunahme der Lymphome, Verdopplung der Lymphozytenzahlen, schmerzhafte Splenomegalie, Hypersplenismus, nicht durch Autoimmunphänomene bedingte mind. 50%ige Abnahme des Hb-Wertes bzw. der Thrombozyten, jeweils innerhalb von 3 Monaten) und/oder
 - Gefahr der Organkomplikationen durch große Lymphome (z.B. Gefäßkompression)
- max. 3 Vortherapien, davon max. 1 Vortherapie mit Fludarabin
- Patienten, für die keine Hochdosistherapie vorgesehen ist
- Alter ≥ 18 Jahre ≤ 70 Jahre
- Allgemeinzustand nach ECOG: 0-3; Lebenserwartung > 6 Monate
- keine Einschränkung wesentlicher Organfunktionen, v.a. keine Einschränkung der Herzfunktion (FS $> 37\%$)
- schriftliches Einverständnis
- Kontrazeption während der Therapie

Ausschlusskriterien

- Richter-Syndrom
- manifeste Immun-Hämolyse oder Immun-Thrombozytopenie, welche durch Steroide allein behandelbar sind
- Coombs-positive hämolytische Anämie
- folgende Begleiterkrankungen:
 - manifeste Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie mit FS < 37 %, Herzinfarkt innerhalb von 6 Monaten, schwerer, nicht einstellbarer arterieller Hypertonus
 - chronische Lungenerkrankung mit schwerer Hypoxämie
 - schwerer, nicht einstellbarer Diabetes mellitus (HbA1c $\geq$ 8,5%)
 - nicht kontrollierte Infektion (inkl. HIV-Infektion)
 - klinisch manifeste zerebrale Dysfunktion
- eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- eingeschränkte Leberfunktion (Bilirubin > 2,0 mg/dl bzw. Transaminasen > 3x der Norm)
- Patienten mit > 60% der empfohlenen kumulativen Maximaldosis eines Anthrazyklins. Die kumulative Maximaldosis ist für die einzelnen Substanzen, wie folgt, definiert:
 - Adriamycin 550 mg/m²
 - Epirubicin: 900 mg/m²
 - Daunorubicin 550 mg/m²
 - Mitoxantron: 200 mg/m²
- Patienten, die bei einer Vortherapie mit den Kombinationen Fludarabin-Cyclophosphamid, Fludarabin-Mitoxantron oder Fludarabin-Epirubicin (bzw. Fludarabin mit einem anderen Anthrazyklin/Alkylans) kein Ansprechen oder einen Progress unter Therapie zeigten.
- mehr als 3 Vortherapien (inkl. einer Antikörpertherapie)
- Teilnahme an einer anderen Studie
- Schwangerschaft und Stillzeit
- bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der Studienmedikamente Fludarabin, Mitoxantron oder Cyclophosphamid

Behandlungsplan und Studienmedikation

Achtung: Patienten, bei denen innerhalb eines Jahres vor Beginn der FCM-Therapie eine schwere Infektion aufgetreten ist, welche antibiotisch therapiert werden musste und einen stationären Aufenthalt erforderte, werden nicht randomisiert, sondern auf jeden Fall mit G-CSF im Anschluss an die FCM-Therapie behandelt.

Alle anderen Patienten werden nach Meldung eines Patienten an die Studienzentrale in einen der beiden Therapiearme randomisiert.

1. Fludarabin-Cyclophosphamid-Mitoxantron-Therapie (FCM):

Fludarabin: 25 mg/m²/Tag, 60 min. Infusion; Tag 1 - 3 (als 1. Inf.)
Cyclophosphamid: 200 mg/m²/Tag, 60 min. Infusion, Tag 1 - 3 (als 3. Inf.)
Mitoxantron: 8 mg/m² 15 - 30 min Infusion, Tag 1 (als 2. Inf.)
Wiederholung: an Tag 28; Therapiedauer: max. 6 Zyklen

2. FCM-Therapie mit G-CSF

FCM-Regime wie oben beschrieben, und
G-CSF: 5 µg/kg/Tag, ab Tag + 6 (Start: 72 h nach Beendigung der Chemotherapie) bis Anstieg der Neutrophilen > 1500/µl;

Dosismodifikation

- Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/min) sowie
- beim Auftreten von schweren hämatologischen Nebenwirkungen sind die Dosierungen von Fludarabin, Mitoxantron sowie Cyclophosphamid zu reduzieren (s. hierzu Protokoll!).

Therapieabbruch

- bei Nicht-Ansprechen oder Progress der Erkrankung nach 3 Zyklen
- bei schwerwiegenden Nebenwirkungen (CTC-Grad 4), v.a. bei lebensbedrohlichen Komplikationen.

Evaluation

Hauptendpunkte:

Nebenwirkungen, insbesondere Zahl der lebensbedrohlichen Infektionen,
Remissionsrate

Nebenendpunkte:

Gesamtüberleben, progressionsfreie Überlebenszeit, Qualität der Remission