B-CLL – der besondere Fall

J. Hagemeyer, K. Neben

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie handelt es sich um ein niedrig malignes, leukämisch verlaufendes Lymphom mit klonaler Proliferation und Akkumulation morphologisch reif erscheinender jedoch immunologisch inkompetenter Lymphozyten der B-Zellreihe.

Die Inzidenz in Deutschland liegt bei 2-3 Fällen/100.000/Jahr, das mediane Erkrankungsalter beträgt 72 (weiblich) bzw. 75 (männlich) Jahre.

Hauptkomplikationen sind Infekte, 80 % der CLL-Patienten erkranken an opportunistischen Infektionen, bei 50 % sind akute Infektionen die Todesursache. Ungünstige prognostische Parameter sind u. a. komplexe zytogenetische Aberrationen, eine TP53-Mutation oder eine Deletion 17p (▶ Abb. 1a/b). Auch haben unmutierte IgHV-Gene eine schlechtere Prognose mit stetig progredienter Erkrankung, in frühen Krankheitsstadien hat der IgHV-Status prognostische Relevanz [1].

Die Therapie der B-CLL hat sich seit Einführung der BTK-Inhibitoren und selektiven BCL-2-Inhibitoren grundlegend verändert. Bei B-CLL-Zellen wurde eine Überexpression von BCL-2 nachgewiesen, welche das Überleben von Tumorzellen vermittelt. Venetoclax (Ven) in Kombination mit Rituximab (R) zur Behandlung der B-CLL nach mindestens einer vorherigen Therapie wurde in der MURANO-Studie untersucht (multizentrische, offene Phase-III-Studie). Diese chemotherapiefreie Kombinationstherapie erzielte ein tiefes Ansprechen (MRD-Negativität), eine hohe Gesamtansprechrate (ORR) sowie eine signifikante Verlängerung des PFS und PFS-Vorteile in einzelnen Subgruppen (im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab [BR] in der Zweitlinie) (▶ Abb. 2).

Das Risiko für Progression oder Tod war um 81 % reduziert im Vergleich zu BR (4-Jahresanalyse 81 %; HR 0,19; 95%-KI: 0,14–0,25; $p < 0,001$), das Sterberisiko für mit VenR behandelte Patienten war nach 4 Jahren um mehr als die Hälfte reduziert (4-Jahresanalyse 59 %; HR 0,41; 95%-KI: 0,26–0,65; $p < 0,0001$) [4, 5].

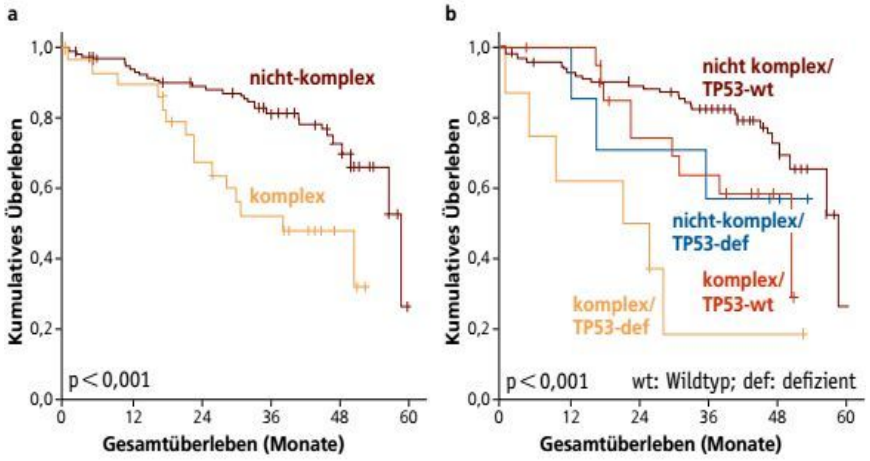


Abb. 1a/b: Kaplan-Meier-Kurven für das OS bei Vorliegen eines komplexen Karyotyps und Veränderungen im TP53-Gen (Mutation/Deletion) [2]. a) Kumulatives Überleben bei Patienten mit und ohne Vorliegen eines komplexen Karyotyps. b) Kumulatives Überleben bei Patienten mit komplexem/nicht-komplexem Karyotyp und TP53-wt/def.

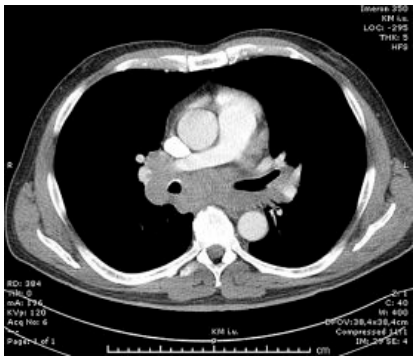


Abb. 3: Thorakale Lymphome bei Erstdiagnose der B-CLL im März 2015.

Abb. 4: Lungentuberkulose im 1. Rezidiv 12/2016.

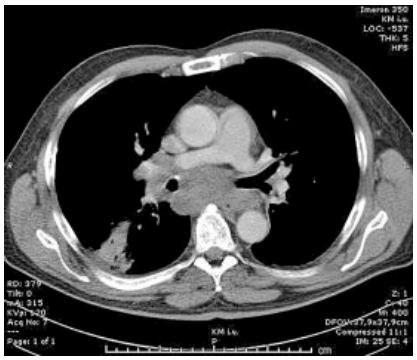


Abb. 5: Lungentuberkulose im 1. Rezidiv 12/2016.

Anamnese

Der bei Erstdiagnose 58-jährige Patient erkrankte im März 2015 an einer B-CLL. Knochenmarkhistologisch bestand eine 70- bis 80%-ige Infiltration, immunphänotypisch zeigte sich eine Positivität für CD5/CD23/CD22/CD43/CD200 und CD19. Zytogenetisch fand sich eine del13q14, del6q61 und del6q23 *ohne* Hinweis auf eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation bei mutierter IgHV- Region.

Laborchemisch imponierte eine Leukozytose (210 tsd/µl, 98,9 % Lymphozyten), eine Anämie (Hb-Wert 6,8 g/dl) und eine Neutropenie. CT-morphologisch zeigten sich große Lymphome paratracheal, perihilär, perikardial und lateral des Aortenbogens mit leichter Kompression der V. cava (▶ Abb. 3), außerdem fanden sich Lymphome entlang der großen Bauchgefäße und eine Splenomegalie (18 x 10 cm). Es bestand eine ausgeprägte B-Symptomatik.

Initiale Therapie

Der Patient erhielt 6 Zyklen nach dem FCR-Protokoll. Im Oktober 2015 hatte sich das Blutbild vollständig regeneriert, die Lymphozytenzahlen waren normwertig, der Patient beschwerdefrei und arbeitsfähig.

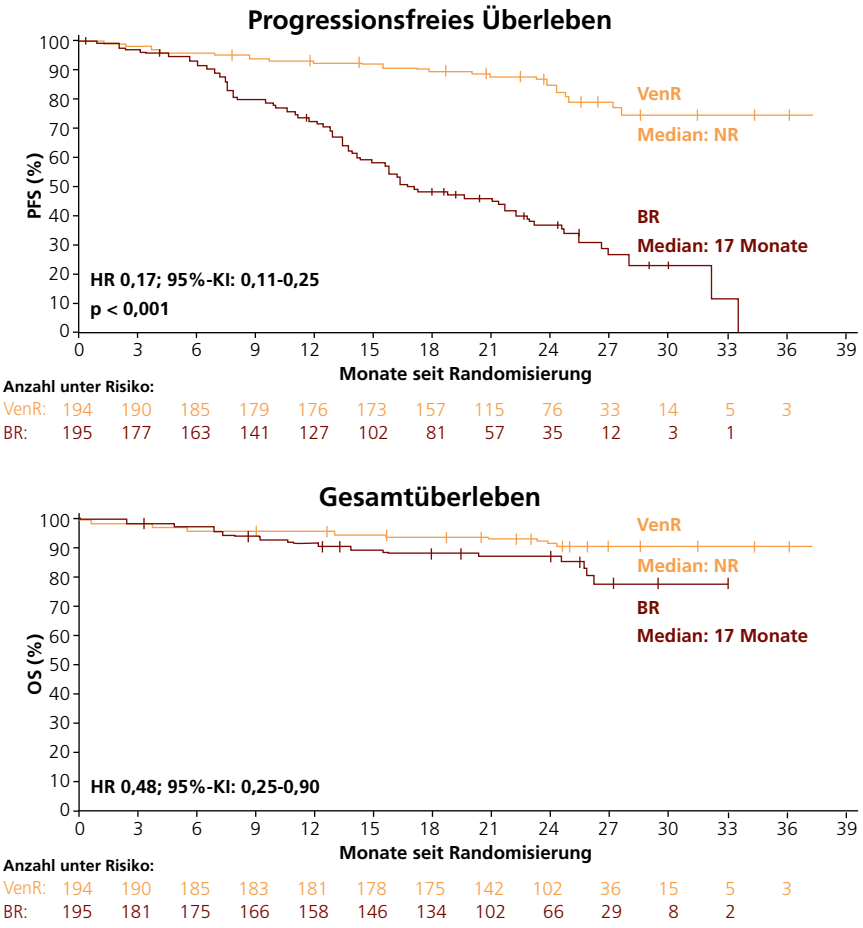
Verlauf

Im Dezember 2016 kam es zu einem Rezidiv der Erkrankung mit erneuter Lymphozytose im Differenzialblutbild (94 % bei 16,7 tsd/µl Leukozyten) und einer Anämie (Hb-Wert 9,4 g/dl). Neben großen Lymphomen thorakal fanden sich Infiltrate in der rechten Lunge mit Lufteinflüssen, im Sputum ließen sich säurefeste Stäbchen nachweisen (▶ Abb. 4 und 5).

Kulturell (aus Bronchoskopie) ließ sich M. tuberculosis anzüchten, histologisch fanden sich typische nekrotisierende granulomatöse Entzündungen in Segment 8/9 rechts. Die Mykobakterien waren sensibel gegenüber allen Erstlinienmedikamenten, so dass 12/2016 eine Vierfachtherapie der Tuberkulose eingeleitet wurde (Isoniazid, Ethambutol, Rifampicin, Pyrazinamid).

Eine Woche später begann die Therapie der B-CLL mit Ibrutinib. Aufgrund ausgeprägter Übelkeit, Fatigue und Polyneuropathie musste diese Therapie im Januar 2017 aber beendet werden. Die Lymphozytose bestand fort, der Hb-Wert war jedoch normwertig. Pyrazinamid musste auf Moxifloxacin umgestellt werden (Anstieg der Transaminasen), ab Juli 2017 erfolgte die Therapie der Tuberkulose mit Isoniazid und Rifampicin.

Im Juli 2017 entwickelte sich eine schwere Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (hochdosiert Cotrimoxazol i.v., Pause der Tbc-Therapie), trotz Sputumkonversion fand sich in der Lunge ein tuberkulöser Schleimhautbefall, so dass erneut eine Vierfachtherapie eingeleitet wurde. Diese Therapie wurde im November 2017 beendet. Die Leukozyten lagen zu diesem Zeitpunkt zwischen 30 und 45 tsd/µl bei einem Hb-Wert von 10,9 g/dl. Der Allgemeinzustand des Patienten war deutlich reduziert, die körperliche Belastbarkeit erheblich eingeschränkt.



VenR: Ventoclax-Rituximab-Gruppe; BR: Bendamustin-Rituximab-Gruppe; NR: nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

Abb. 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) in der MURANO-Studie: Venetoclax-Rituximab (VenR) bei rezidivierter oder refraktärer (r/r) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) [3].

Im März 2018 kam es zum zweiten Rezidiv der Erkrankung (Leukozyten 126,1 tsd/µl, Hb-Wert 8,3 g/dl, Lymphozyten 98,4 %, Neutropenie), es bestand eine ausgeprägte B-Symptomatik, radiologisch bot sich das Bild einer Pneumonie. Bronchosko-pisch fanden sich Infiltrate der CLL, die PCR auf Tuberkulose im Bronchialsekret blieb *negativ*.

Molekularzytogenetisch zeigte sich ein komplex-aberranter Karyotyp mit Involvierung der Chromosomen 3, 5, 8, 10, 11, 14, 16, 17 und 22. Eine TP53-Mutation oder 17p-Deletion ließen sich weiterhin *nicht* nachweisen (▶ Abb. 6).

Es wurde eine Therapie mit Venetoclax in aufsteigender Dosierung begonnen, eine Familienspendertypisierung erbrachte zwei HLA-idente Geschwister.

Zu einem Tumorlyse-Syndrom kam es nicht. Circa 8 Wochen nach Beginn der Therapie mit Venetoclax hatten sich die Leukozytenzahlen normalisiert (Lymphozytenanteil 69,1 %), im August 2018, 5 Monate nach Beginn der Therapie der B-CLL mit dem Bcl-2-Inhibitor, hatte sich die Lymphozytose zurückgebildet (47,7 %), erstmalig lag der absolute Wert für die segmentkernigen Granulozyten bei > 2,0 tsd/µl, der Hb-Wert betrug 15,6 g/dl.

Ende August 2018 kam es jedoch zu einer rasch progredienten Schwellung im lateralen Halsdreieck rechts (▶ Abb. 7), die LDH stieg erstmals im Verlauf auf > 300 U/l (< 215 U/l) an, das CRP lag bei 2,1 mg/dl (< 0,5 mg/dl). Eine PCR des Punktates aus dieser Lymphknotenschwellung war positiv auf *M. tuberculosis*-Komplex (Konzentration 120.000 geq/ml), ein genetischer Rifampicin- und INH-Test zeigte keine Mutationen (rpoB-, katG-negativ).

Karyotyp:
45,XY,ins(5;3)(p15;q11q28),–8,der(10)t(8;10)(q11;q25),del(11)(q14q22),der(14)t(14;16)(q32;q13),del(16)(q13q24),t(16;22)(p13;q12),
der(17)t(10;17)(q25;q25) [13]
46,XY,del(6)(q14q26) [2]

Abb. 6: Karyotyp.

Abb. 7: Rasch progrediente LK-Schwellung im lateralen Halsdreieck rechts 08/18.

Abb. 8: CT-morphologisch flüssigkeitsgefüllte homogene Raumforderung rechts retroklavikulär.

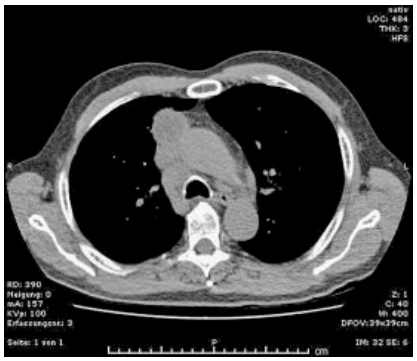


Abb. 9: Raumforderung im vorderen oberen Mediastinum auf Höhe des Aortenbogens 12/18.

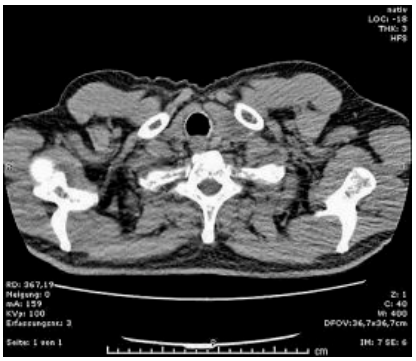


Abb. 10: Raumforderung dorsal der medialen Clavicula links 12/18.

Diese Rezidivtuberkulose wurde im Sinne eines Immunrekonstitutions-Syndroms unter Therapie der CLL mit Venetoclax gewertet. Pulmonale Infiltrate fanden sich CT-morphologisch nicht.

Allerdings hatte sich im CT supra-/retroklavikulär rechts eine flüssigkeitsgefüllte homogene Raumforderung mit einer Größe von 3 x 5,4 x 6 cm gezeigt (▶ Abb. 8). Signifikante Lymphome oberhalb und unterhalb des Zwerchfells fanden sich nicht.

Unter Fortsetzung der Therapie mit Venetoclax wurde eine Vierfachtherapie eingeleitet (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid für 8 Wochen, dann Zweifachtherapie mit INH und Rifampicin). Der Lymphknoten musste im Verlauf eröffnet werden, nach Vacuseal®-Anlage kam es zur vollständigen Rückbildung der Einschmelzung und sauberer Abheilung der Wunde.

Die LDH normalisierte sich, das Blutbild war unauffällig, zu einer Erhö-

hung der Leberwerte kam es unter der Kombinationstherapie der CLL und Tuberkulose nicht.

Im Dezember 2018 fiel im CT eine neue Raumforderung im vorderen oberen Mediastinum auf Höhe des Aortenbogens sowie dorsal der medialen Clavicula links auf (▶ Abb. 9 und 10), wobei von Manifestationen der Tuberkulose auszugehen war. Bei diesbezüglich asymptomatischem Patienten wurde auf eine Punktion aufgrund des nicht unerheblichen Risikos verzichtet und die Zweifachtherapie mit Isoniazid und Rifampicin sowie Venetoclax (400 mg/Tag) fortgeführt. Der Allgemeinzustand des Patienten hatte sich so weit gebessert, dass eine Wiedereingliederung in den Beruf geplant und umgesetzt werden konnte.

Im Februar 2019 war das Blutbild unauffällig (Leukozyten 5,5 tsd/µl; Hb-Wert 16,7 g/dl, Segmentkernige absolut 3,6 tsd/µl, Lymphozyten 37,5 %). Die Therapie mit Venetoclax wurde exzellent vertragen, zu Wechsel-wirkungen mit der tuberkulostatischen Therapie kam es nicht.

Im Mai 2019 waren die Raumforderungen in Höhe des Aortenbogens rückläufig, dorsal der linken Clavicula nur noch residuell nachweisbar.

Bei normalem Lymphozytenanteil und unauffälligem CD4/CD8-Index waren die B-Lymphozyten mit 4/µl (70–80/µl) deutlich erniedrigt. Klinisch war der Patient beschwerdefrei, im Juli 2019 überquerte er mit seinem E-Bike die Alpen.
Vierwöchentlich wurden während des gesamten Verlaufes Immunglobuline substituiert.

In der MRD-Diagnostik Mitte 2019 ließ sich eine reife B-lymphatische Population von 0,4 % mit entsprechendem Markerprofil nachweisen. Somit konnte auch molekulargenetisch von einer sehr guten Remission der B-CLL unter Venetoclax ausgegangen werden.

Ende Dezember 2019 hatten sich CT-morphologisch die Veränderungen im Bereich der linken Clavicula und in Höhe des Aortenbogens vollständig rückgebildet, so dass 6 x Rituximab im Abstand von 4 Wochen verabreicht wurde, die Zweifachtherapie mit Isoniazid und Rifampicin wurde bei ausgezeichneter Verträglichkeit fortgeführt.

Aufgrund der stattgehabten und dann wieder florierenden Tuberkulose wurde *initial* auf die Gabe von Rituximab verzichtet.

Im Mai 2020 zeigte sich dann eine MRD-Negativität der B-CLL, so dass die Therapie mit Venetoclax (plus

Zusammenfassung

Der in der Kasuistik vorgestellte Krankheitsverlauf zeigt einerseits die Komplexität der Behandlung einer r/r CLL mit dem hohen Risiko auch opportunistischer Infektionen, andererseits die hohe Effektivität zielgerichteter Substanzen, die, wie z. B. Venetoclax, in spezifische Signaltransduktionswege eingreifen und in Kombination mit Rituximab eine hohe Wirksamkeit unabhängig vom Risiko- und Mutationsstatus zeigen [6].

Trotz möglicher relevanter Wechselwirkungen zwischen Venetoclax und Tuberkulostatika (Rifampicin als CYP450-3A4-Induktor: Senkung der C_{max} bzw. AUC von Venetoclax um 42 % bzw. 71 % möglich; Isoniazid als CYP450-3A4-Inhibitor: Steigerung der C_{max} bzw. AUC von Venetoclax um das 2,3- bzw. 6,4-Fache möglich) [7] kam es zur MRD-Negativität der B-CLL. Gemäß MURANO-Daten besteht eine Assoziation zwischen uMRD im peripheren Blut und einem verlängerten PFS [3, 8]. Die Ergebnisse der MURANO-Studie zeigen durch das Erreichen einer MRD-Negativität unter VenR eine verbesserte Krankheitskontrolle auch dann, wenn die Therapie beendet wird. Das Erreichen einer MRD-Negativität ist mit einem langen PFS nach Therapieende assoziiert (▶ Abb. 2; S. 50) [8] und so wichtig in Hinblick auf häufige Infektkomplikationen im Rahmen einer CLL. Letztgenannte Fakten demonstriert dieser Kasus eindrücklich.

Bei dem Patienten wurde Rituximab aufgrund der stattgehabten und floriden Tuberkulose nicht *initial* verabreicht.

Die Kombination VenR wurde aufgrund der MURANO-Daten [9] mittlerweile in die Onkopedia-Leitlinien als Therapie der CLL bei Rezidiv oder Refraktärität bei „fitten" und „unfitten" Patienten mit del(17p13)/ TP53mut oder komplexem Karyotyp oder nach BTK-Inhibition bei fehlendem Nachweis einer del(17p13)/TP53mut oder Abwesenheit eines komplexen Karyotyps aufgenommen [10].

Schlüsselwörter: B-CLL – BCL-2-Inhibition – MRD – opportunistische Infektionen

Rituximab) im Juli 2020 nach 2 Jahren beendet wurde. Es erfolgen regelmäßige MRD-Kontrollen bei exzellentem Allgemeinzustand; der Patient fährt regelmäßig bis zu 80 Kilometer E-Bike am Wochenende.

Das Blutbild ist unauffällig, die B-Lymphozyten (CD19) lagen allerdings bei $< 1/\mu l$ ($< 0{,}1$ %), die T-Lymphozyten (CD4) bei 1.410/µl (46 %) bei einem CD4/CD8-Index von 2,0.

Im August 2020 fand sich immunphänotypisch eine reife B-lymphatische Population mit einem Anteil von 0,04 %, im Oktober 2020 von 0,017 %. Das entspricht einem Befund zwischen uMRD und low MRD (uMRD: $<$ 1 CLL-Zelle/10.000 Leukozyten [$<10^{-4}$], low-MRD: $\geq 10^{-4}$ bis $< 10^{-2}$; high-MRD: $\geq 10^{-2}$).

In 01/21 und 03/21 bestand MRD-Negativität (bei einer Sensitivität von 0,001 %). Der Patient ist beschwerde- und anhaltend infektfrei und befindet sich in exzellentem Allgemeinzustand.

Literatur:

1. Dreyling M, Hentrich M, Bogner C. Manuel Maligne Lymphome. 11. Auflage 2019; 100–18
2. Herling CA et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome of CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. Blood 2016; 128(3): 395–404
3. Seymour JF et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378(12): 1107–20
4. Seymour JF et al. Four years Analysis auf MURANO Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Vortrag 335, 61. ASH-Jahrestreffen, 7.–10. Dezember 2019, Orlando, USA
5. Seymour JF et al. Time-limited venetoclax-rituximab (VenR) in relapsed/refractory (r/r) chronic lymphozytic leukämia (CLL): first presentation of 4year data from the MURANO study. Poster 2266, präsentiert auf dem 18. Internationalen CLL-Workshop (jw CLL), 20–23. September 2019, Edinburgh, Schottland
6. Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax) 10 mg, 50 mg und 100 mg Filmtabletten, Stand Februar 2021
7. Cerner Multum, Inc. UK Summary of Product Characteristics. Cerner Multum, Inc. Australian Product Information. Product Information. Venclexta (venetoclax). AbbVie US LLC, North Chicago, IL
8. Kater AP et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO III Study. J Clin Oncol 2019; 37(4): 269–77
9. Seymour JF et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapses/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomised Phase 3 Murano Study. Blood 2017; 130: LBA-2
10. Onkopedia Leitlinie „Chronisch lymphatische Leukämie". Stand September 2020; www.onkopedia.com (Letzter Zugriff: 29.3.2021)

Interessenkonflikte:
Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrages keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Jutta Hagemeyer
MVZ Onkologie der Klinikum Mittelbaden GmbH in Baden-Baden
Zentrum für Hämatologische Neoplasien (DKG)
Balger Strasse 50, 76532 Baden-Baden
j.hagemeyer@klinikum-mittelbaden.de

Prof. Dr. med. Kai Neben
Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Klinikum Mittelbaden Baden-Baden
Zentrum für Hämatologische Neoplasien (DKG)
Balger Str. 50, 76532 Baden-Baden
k.neben@klinikum-mittelbaden.de

Dr. med.
Jutta Hagemeyer

Prof. Dr. med.
Kai Neben