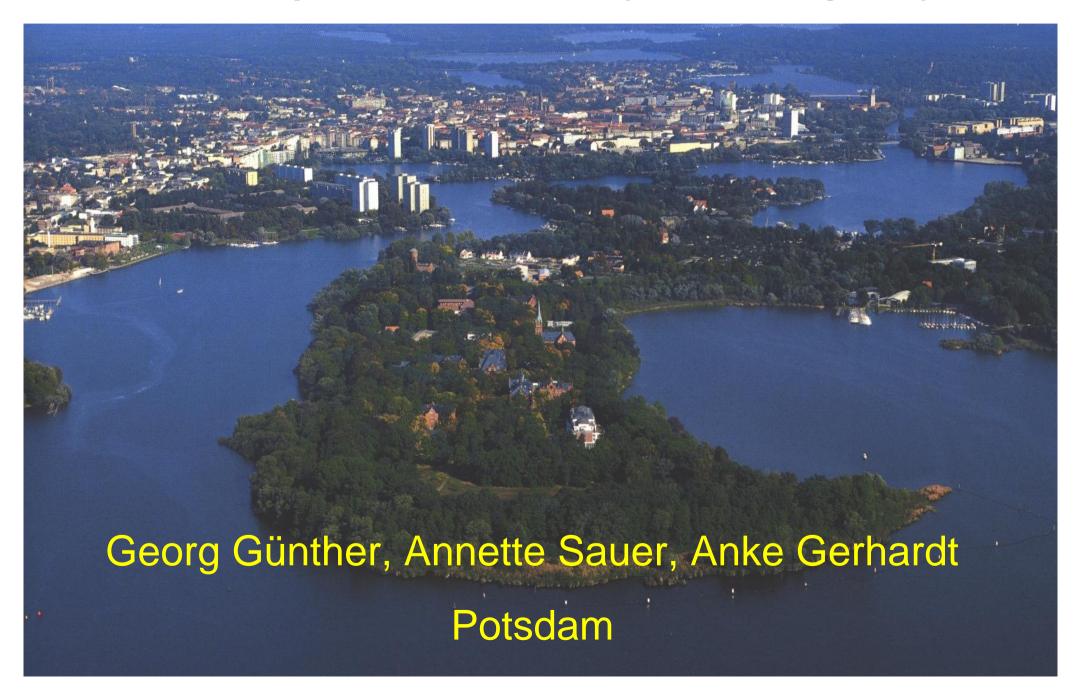
Therapie der CLL (QS-Projekt)



QS-Projekt B-CLL - Bendamustin

Projektdesign

Primäres Ziel:

- Einhaltung von Therapie- und Qualitätsstandards

Sekundäre Ziele:

- Erfassung der eingesetzten Therapieschemata
- Erfassung der Patientencharakteristik
- Bestimmung des Tumoransprechens
- Bestimmung der Remissionsdauer
- Bestimmung der progressionsfreien Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit
- Messung und Dokumentation der Nebenwirkungen

• Therapieplan

 Mono- oder Kombinationstherapie mit Bendamustin im Rahmen der Zulassung

Zulassungsstatus

Ribomustin® wird als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika in verschiedenen Dosierungen und Regimes angewendet. Es gibt keine "Standarddosierung" bzw. kein "Standardregime". Ei-

QS-Projekt B-CLL - Bendamustin

Patient < 60 Jahre mit geringer Komorbidität
Bendamustin 70-100 mg/m² d1+2, Wiederholung Tag 29, 6 Zyklen

Patient 60 bis 70 Jahre und mäßiger Komorbidität Bendamustin 70-90 mg/m², d 1+2, Wiederholung Tag 29, 6 Zyklen

Patient > 70 Jahre mit Komorbidität

Bendamustin 50 mg/m² ca. 18 Einzelgaben, zweiwöchentlich oder wöchentlich im 3/4 Takt (d1,8,15) Wiederholung Tag 29, 6 Zyklen

Im Rezidiv

- > 1 Jahr Remission Wiederholung des Regimes möglich
- < 1 Jahr Remission Wechsel der Therapie

Poster DGHO 2009 Mannheim

Stellenwert von Bendamustin in der Basisversorgung von Patienten mit einer CLL

Blumenstengel, Eisenach; Spohn/Moeiler, Halle; Marguard, Celle; Göhler/Dörfel, Dresden; Otremba/Reschke/Zippel/Kühn, Oldenburg; Elsel, Zwickau; Müller, Verden; Kingreen/Koschuth, Berlin; Gaede/Ehlers/Rodewig/Königsmann, Hannover; Kröger/Schütz, Bremerhaven; Grundeis/Teich, Chennitz; Strohbach/Speidel, Berlin; Triebkorn, Zella-Mehlis; Tschechne/Luft/Jordan, Lehter; Schmidt, Neunkirchen; Rodemer/Schellenberger, Wilhelmshaven; Soling, Kassel; Ammon/Meyer, Göttingen, Heinrikeicher/Malb, Hutzscheneruter/Sauer, Nordhom; Eschenburg/Wilhelm, Güstrow, Free, Bamberg; Schweider-Kappus, Ulm; Mtetmuiller, Germering; Tessen, Goslar; Hetßling, Berlin; Keppler/Mußling, Nordhausen; Sieg/Schröder, Müllerin; Uhlig, Naunhol; Däßler, Freita; Wehneyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Minster, Schröder, Müllerin; Uhlig, Naunhol; Däßler, Freita; Wehneyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Minster, Schröder, Müllerin; Uhlig, Naunhol; Däßler, Freita; Wehneyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Minster, Schröder, Müllerin; Hutzschkars, Sieg/Schröder, Müllerin; Uhlig, Naunhol; Däßler, Freita; Wehneyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Minster, Schröder, Müllerin; Hutzschkars, Sieg/Schröder, Müllerin; Däßler, Freita; Wehneyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Minster, Schröder, Müllerin; Hutzschkars, Wehneyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Minster, Schröder, Müllerin; Hutzschkars, Wehneyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Minster, Schröder, Müller-Newschlander, Müller-Hagen/Bertram/Stein, Hamburg; Nawkar/Kühn, Berlin; Stauth, Kronador, Harich/Kratz-Albers, Minster, Harich/Kratz-Albers, Minster, Schröder, Müller-Hagen/Bertram/Stein, Hamburg; Nawkar/Kühn, Berlin; Stauth, Kronador, Harich/Kratz-Albers, Minster, Harich/Kratz-Albers, Minster, Schröder, Müller-Hagen/Bertram/Stein, Harich/Kratz-Albers, Minster, Harich/K

Projektleitung: Frau Dr. A. Sauer/Dr. G. Günther, Potsdam

P.i.o.
Projektgruppe
Intermistiache
Onkologie

Einleitung

Bendamustin*, ein gezielt synthetisiertes Hybridmolekül, das die N-Lost-Gruppe mit einer purinähnlichen Struktur verbindet, wird inzwischen seit mehr als 30 Jahren in der Therapie der CLL eingesetzt. Es ist hoch wirksam und gut verträglich^{1,2,3}.

In einem randomisierten Vergleich von Bendamustin vs. Chlorambucil konnte eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Remissionsraten und des progressionsfreien Überlebens (p<0,0001) gezeigt werden³. In diesem Projektes soll der Einsatz von Bendamustin im klinischen Alltag unter Kontrolle der Therapiequalität geprüft werden.

Struktur des Bendamustins



Primäres Ziel

- Einhaltung von Therapie- und Qualitätsstandards

Sekundäre Ziele

- Erfassung der eingesetzten Therapieschemata
- Erfassung der Patientencharakteristika
- Bestimmung des Tumoransprechens
- Bestimmung der Remissionsdauer
- Bestimmung der progressionsfreien Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit
- Messung und Dokumentation der Nebenwirkungen

Geeignete Patienten

- Patienten mit einer histologisch/immunologisch gesicherten chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL)
- Stadien II bis IV (gemäß Stadieneinteilung nach RAI) bzw. B + C (gemäß Stadieneinteilung nach BINET)
- Alter > 18 Jahre
- Allgemeinzustand ECOG 0 2
- Lebenserwartung > 3 Monate

Ergebnisse

Seit Mai 2008 wurden 283 Patienten rekrutiert und 97 dokumentiert. 91 Patienten sind bzgl. Ansprechen und Verträglichkeit auswertbar. 43 onkologische Schwerpunktpraxen sind an der Erhebung beteiligt.

Patientencharakteristika

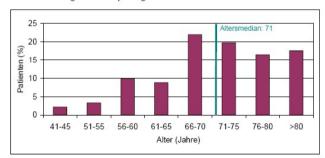
Geschlecht: 57 (62,6%) männlich, 34 (37,4%) weiblich Allgemeinzustand: Median1 (0-2) nach ECOG B-Symptomatik: 27 (29,7%) Nachtschweiß 10 (11.0%) Gewichtsverlust >10% (6 Monate)

2 (2,2%) Fieber >38°C

Autoimmunphänomene: 6 (6,6%) AIHA; 3 (3,3%) ITP

Stadienverteilung nach Binet: A 2,2% B 61,5% C 36,3%

Altersverteilung bei Therapiebeginn

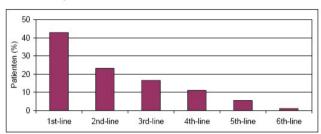


Therapien

	n	%	Dosis- und Schedule- Modifizierungen
Bendamustin	58	64	18
Bendamustin/Prednison	17	18,7	12
Bendamustin/Rituximab	13	14,3	6
Bendamustin/Rituximab/Prednison	2	2,0	1
Bendamustin/Dexamethason	1	1,0	1
Gesamt	91	100	38

4 (4,4%) Patienten erhielten ein wöchentliches Schema, ein Patient ein zweiwöchentliches Schema. Alle 21 Tage wurden 6 (6,6%) Patienten und alle 28 Tage 80 (88,0%) Patienten mit Bendamustin behandelt. Im Median wurden 4 (1-8) Zyklen verabreicht. Die mediane monatliche Gesamtdosis von Bendamustin lag bei 171,5 mg/m² (38,2 – 364,8 mg/m²).

Art des Therapieeinsatzes



Ansprechen

	n	% 17,9 67,9 6,4	
CR	14	17,9	
PR	14 53	67,9	
PR NC	5	6,4	
PD	6	7,7	
			-

n = 13 nicht beurteilbar

Nebenwirkungen

	Gra	d 1-4	Grad 3/4		
	n	%	n	%	
Anämie	53	58,2	6	6,6	
Thrombopenie	50	54,9	10	11,0	
Leukopenie	43	47,3	17	18,7	
Infektionen	23	25,3	5	5,5	
Übelkeit	36	39,6	1	1,1	
Haut	19	20,9	2	2,2	
Erbrechen	10	11,0	1	1,1	
Alopezie	2	2,2	0	0	

Schlussfolgerung

Bendamustin induziert auch im klinischen Alltag hohe Ansprechraten (86%) bei einer guten Verträglichkeit. Der größte Teil der Patienten erhielt das in Studien geprüfte Schema (Bendamustin d1+2, q4w). Die mediane Dosis lag bei 171,5 mg/m² innerhalb von 4 Wochen.

Es wurden im Median 4 Zyklen verabreicht. Bei 43% der Patienten wurde Bendamustin bereits in der ersten Behandlungslinie eingesetzt.

Bendamustin ist somit eine gut etablierte, effektive und verträgliche Therapie für Patienten mit einer CLL.

Literatu

2 Kath R., Blumenstengel K., Fricke H.J., Höffken K.: Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Cancer Res Clin Oncol (2001) 127: 48-54
3 Knauf W., Lissichkov T, Aldoud A et al: Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. JCO (2009) 27: 4378-4384

Ribomustin® - Hersteller: Mundipharma GmbH, Limburg Logistik und Untratgen zu diesem Projekt: rgb GmbH, Sarstedt Homepage: www.rgb-onkloigie de, E-mail: info@rgb-onkloigie de, Tel.: 05006/092071, Fax: 05066/092064 Posterpräsentation: DGHD – Gemeinsame Jahrestagung '09 der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischer Gesellschafen für Hämatologie und Onkloigie, Heidelberg/Mannheim, 02. – 06.10.2009

¹ Anger G., Fink R., Fleischer J., Hesse P., Krug K., Raderecht C., Rieche K., Subert L., Wutke K.: Vergleichsuntersuchungen zwischen Cytostasan und Cyclophosphamid bei der chronischen Lymphadenose, dem Plasmozytom, der Lymphogranulomatose und dem Bronchialkarzinom. Dtsch Gesundheitswesen (1975) 30/27: 1280-1285,

Stand 08.02.2010

Tab.: Patientenstatus nach Therapie

Patientenstatus	anger	meldet	dokum	entiert	bisher auswertbar		
	n	%	n	%	n	%	
Gesamt	383	100,0	155	40,5	155	40,5	
Bendamustin	183	100,0	91	49,7	91	49,7	
Bendamustin/ Dexamethason	1	100,0	1	100,0	1	100,0	
Bendamustin/ Mitoxantron	3	100,0	0	0,0	0	0,0	
Bendamustin/ Prednison	25	100,0	19	76,0	19	76,0	
Bendamustin/ Rituximab	134	100,0	39	29,1	39	29,1	
Bendamustin/ Rituximab/ Prednison	3	100,0	2	66,7	2	66,7	
FC (Fludarabin / Cyclophosphamid)	11	100,0	0	0,0	0	0,0	
FCR (Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab)	14	100,0	2	14,3	2	14,3	
Fludarabin	7	100,0	1	14,3	1	14,3	
Fludarabin/ Rituximab	2	100,0	0	0,0	0	0,0	

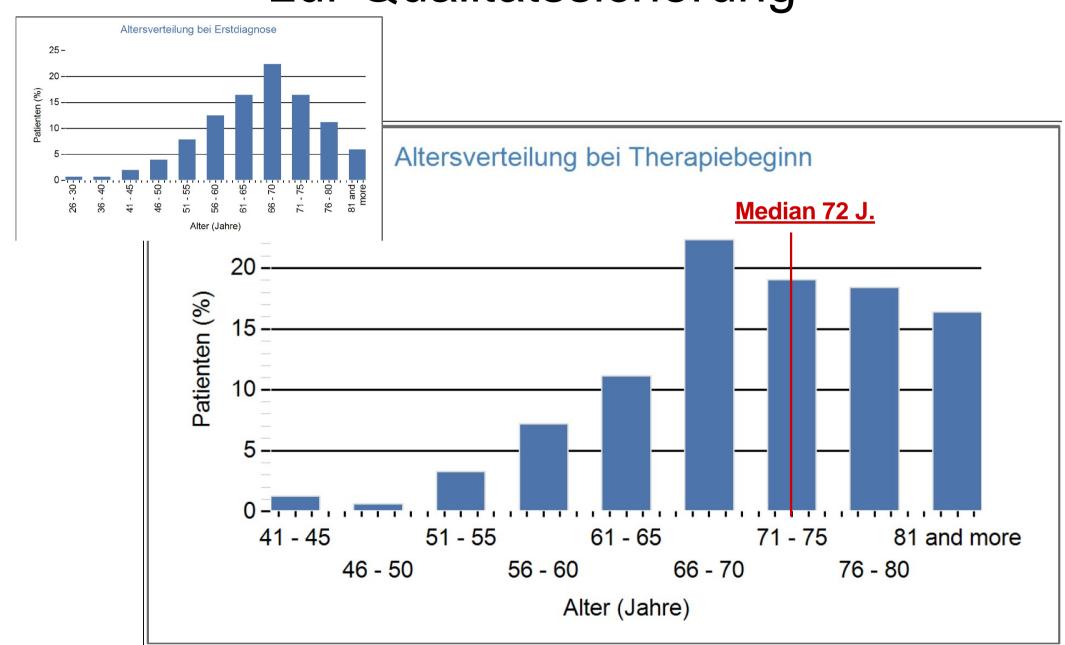
51 Praxen

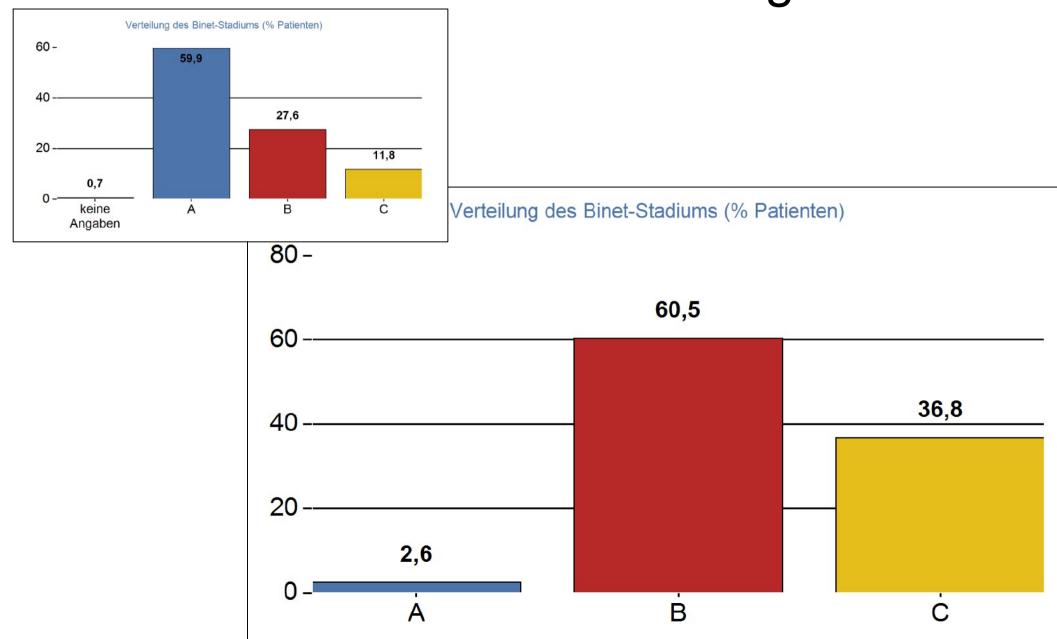
Summe Bendamustin 349 / 152 / 152

Summe Fludarabin 34 / 3 / 3

Tab.: Patientenstatus nach Therapie

Patientenstatus	anger	neldet	bisher auswertbar			
	n	%	n	%		
Gesamt	358	100,0	152	100,0		
Bendamustin	185	100,0	90	100,0		
Bendamustin/ Dexamethason	1	100,0	1	100,0		
Bendamustin/ Mitoxantron	3	100,0	0	100,0		
Bendamustin/ Prednison	26	100,0	20	100,0		
Bendamustin/ Rituximab	140	100,0	39	100,0		
Bendamustin/ Rituximab/ Prednison	3	100,0	2	100,0		

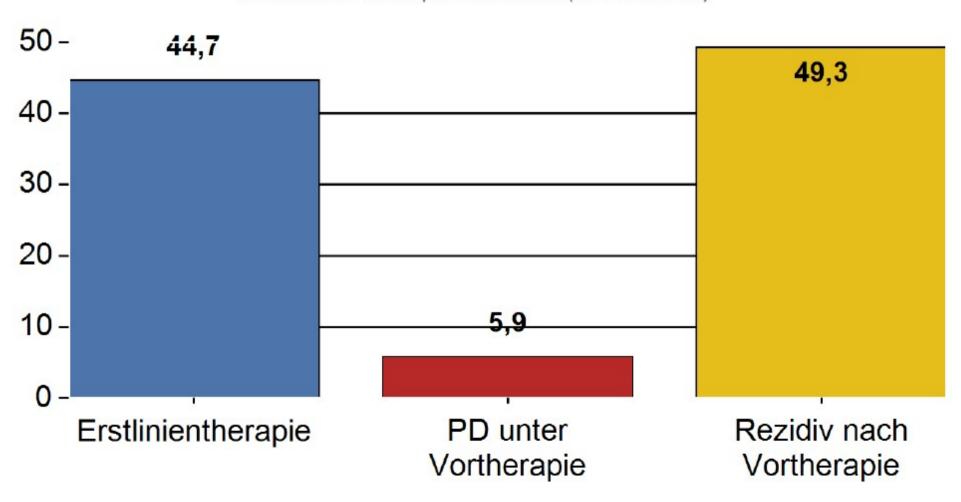




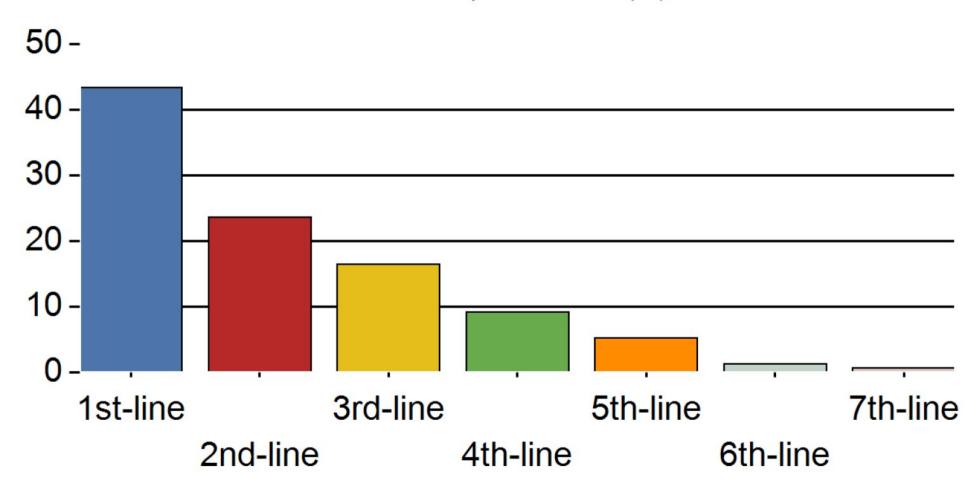
Tab.: Abundanz von Symptomen

Symptome vorhanden Patienten (n=152)	N	ein		Ja	Gesamt		
racienten (n=132)	n	%	n	%	n	%	
Bendamustin	55	61,1	35	38,9	90	100,0	
Bendamustin/ Rituximab	27	69,2	13	33,3	39	100,0	
Bendamustin/ Prednison	13	65,0	7	35,0	20	100,0	
Bendamustin/ Rituximab/ Prednison	1	50,0	1	50,0	2	100,0	
Bendamustin/ Dexamethason	1	100,0	0	0,0	1	100,0	
Gesamt	97	63,8	56	36,8	152	100,0	

Gründe der Therapieaufnahme (% Patienten)



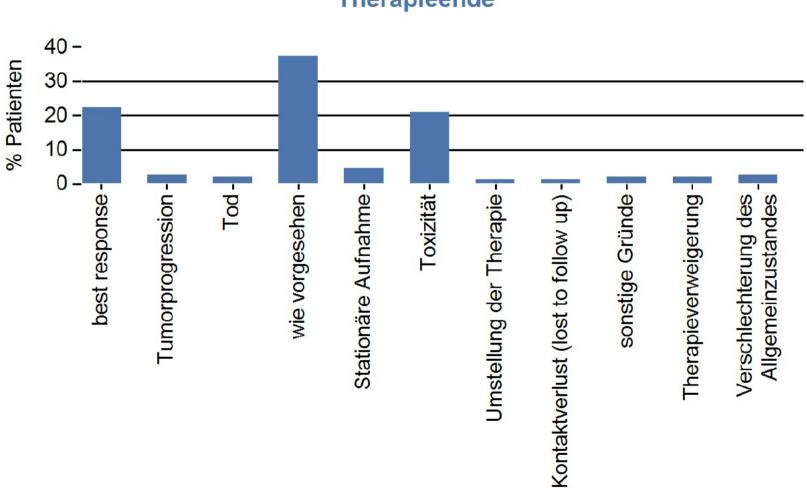
Art des Therapieeinsatzes (%)

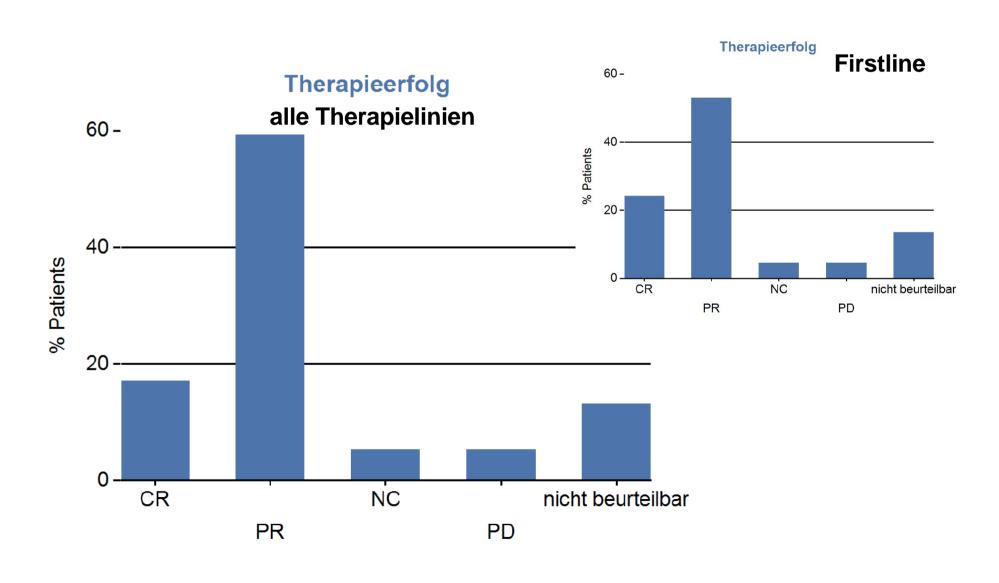


Tab.: Statistische Übersicht der Zyklenanzahl

	Anzahl Zyklen										
Patienten n= 152	Mittelwert	Standard- abw.	Minimum	Median	Maximum	Anzahl Werte					
Bendamustin	4	1,88	1	4	8	91					
Bendamustin/ Dexamethason	3		3	3	3	1					
Bendamustin/ Prednison	4	1,61	1	4	6	19					
Bendamustin/ Rituximab	4	1,88	1	6	7	39					
Bendamustin/ Rituximab/ Prednison	3	2,12	2	3,5	5	2					
Gesamt	4	1,83	1	4	8	152					







Tab.: Patienten mit Nebenwirkungen NCI-CTC Grade 1-4

Patienten (n=152)	hae	matologis	sche Toxiz	zität	nicht h	naematolo	oxizität	Gesamt		
	Grad 1+2 Grad 3+4			Grad	Grad 1+2 Grad					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bendamustin	66	72,5	26	28,6	66	72,5	11	12,1	91	100,0
Bendamustin/ Rituximab	35	89,7	17	43,6	32	82,1	4	10,3	39	100,0
Bendamustin/ Prednison	16	84,2	7	36,8	16	84,2	2	10,5	19	100,0
Bendamustin/ Rituximab/ Prednison	1	50,0	2	100,0	1	50,0	0	0,0	2	100,0
Bendamustin/ Dexamethason	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100,0	1	100,0
Gesamt	118	77,6	52	34,2	116	76,3	18	11,8	152	100,0

Pro Patient wird jeweils die Nebenwirkung mit dem höchsten NCI-CTC Grad berücksichtigt.

Tab.: Zyklen mit Nebenwirkungen NCI-CTC Grade 1-4

Zyklen mit Nebenwirkungen (n=648)	haematologiso			e Toxizität nicht haematologische Toxizität				sonstige				Gesan	nt	
	Gra	d 1+2	Gra	d 3+4	Gra	d 1+2	Gra	d 3+4	Gra	d 1+2	Gra	d 3+4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bendamustin/ Prednison	63	76,8	10	12,2	33	40,2	2	2,4	14	17,1	1	1,2	82	100,0
Bendamustin	225	59,2	50	13,2	148	38,9	13	3,4	42	11,1	3	0,8	380	100,0
Bendamustin/ Rituximab	134	76,1	37	21,0	75	42,6	4	2,3	25	14,2	0	0,0	176	100,0
Bendamustin/ Dexamethason	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	1	33,3	0	0,0	3	100,0
Bendamustin/ Rituximab/ Prednison	2	28,6	3	42,9	2	28,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	100,0
Gesamt	424	65,4	100	15,4	260	40,1	20	3,1	82	12,7	4	0,6	648	100,0

Pro Zyklus wird jeweils die Nebenwirkung mit dem höchsten NCI-CTC Grad berücksichtigt.

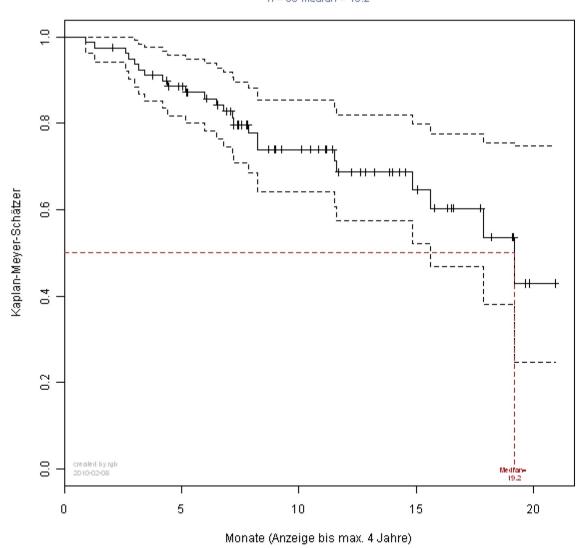
Tab.: Zyklen mit Nebenwirkungen NCI-CTC Grade 3/4 (nicht haematologische Toxizität)

Zyklen mit Nebenwirkungen Grad 3/4 (n=648)		Bendamustin		Bendamustin/ Dexamethason		Bendamustin/ Prednison		Bendamustin/ Rituximab		Bendamustin/ Rituximab/ Prednison		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Uebelkeit	Grad 3	5	1,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	0,8
Schmerzen	Grad 3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	1	0,2
Fieber	Grad 3	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Infektion	Grad 3	3	0,8	0	0,0	1	1,2	2	1,1	0	0,0	6	0,9
Serum_Kreatinin	Grad 3	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Haut	Grad 3	2	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,3
Erbrechen	Grad 3	3	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,5
Diarrhoe	Grad 3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	1	0,2
Oedeme	Grad 3	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Dyspnoe	Grad 3	0	0,0	1	33,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Herzfunktion	Grad 3	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Gesamt		377	100,0	3	100,0	85	100,0	176	100,0	7	100,0	648	100,0

Pro Zyklus wird jeweils die Nebenwirkung mit dem höchsten NCI-CTC Grad berücksichtigt.

Mielen Danki

Progressionsfreies Überleben für Therapie Bendamustin (ausgenommen sind Patienten mit nicht beurteilbarem Therapieerfolg) n = 80 Median = 19.2



Remissionskriterien

Die Festlegung des Remissionsstatus erfolgt in Anlehnung an die Kriterien der NCI Working Group (CHESON, 1996).

CR (komplette Remission):

Eine komplette Remission liegt vor, wenn für mindestens 2 Monate folgende Kriterien erfüllt sind:

- vergrößerte Lymphknoten nicht mehr nachweisbar (radiologisch und/oder sonographisch gesichert)
 - keine Hepato-, Splenomegalie
 - Blutlymphozyten $\leq 4.000/\mu 1$
 - Granulozytenzahl $> 1.500/\mu l$
 - Thrombozytenzahl > 100.000/μl
 - Hb > 11 g/dl (ohne Bluttransfusion),
 - im Knochenmark < 30% Lymphozyten, Histologie ohne noduläre Infiltrate

Remissionskriterien

Die Festlegung des Remissionsstatus erfolgt in Anlehnung an die Kriterien der NCI Working Group (CHESON, 1996).

PR (partielle Remission):

Eine partielle Remission liegt vor, wenn für mindestens 2 Monate folgende Kriterien erfüllt sind:

- Verminderung der peripheren Lymphozyten um ≥ 50% *plus*
- Rückbildung der Lymphknotenvergrößerung um ≥ 50% und/oder
- Rückbildung einer Hepato- und/oder Splenomegalie um ≥50% plus mindestens 1 der folgenden Kriterien:
 - Neutrophile ≥ 1.500/µl oder 50% Verbesserung des Ausgangswertes
 - Thrombozyten $> 100.000/\mu l$ oder 50% Verbesserung des Ausgangswertes
 - Hb > 11 g/dl oder 50% Verbesserung des Ausgangswertes
 - Verbesserung des klinischen Binet-Stadiums