

Moderne Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie

Vermeehrt peroral wirkende Substanzen im Einsatz

Die Entwicklung zielgerichteter Medikamente hat die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in den letzten Jahren grundlegend verändert. Peroral wirkende Substanzen wie die Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase, Ibrutinib und Acalabrutinib, oder der BCL-2-Inhibitor Venetoclax ersetzen zunehmend die Chemoimmuntherapie. Besonders Patienten mit prognostisch ungünstigen Krankheitseigenschaften profitieren von einem frühen Einsatz als Erstlinientherapie.

MICHAEL GREGOR

SZO 2020; 4: 18–24.



Michael Gregor

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist mit einer Inzidenz von circa 4/100 000/Jahr die häufigste Leukämie bei Erwachsenen in westlichen Ländern. Die CLL ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnose liegt bei 72 Jahren. Männer erkranken etwa 1,5-mal häufiger als Frauen (1).

Die CLL wird heute bei etwa 75% der Patienten in einem asymptomatischen Frühstadium diagnostiziert, oft im Rahmen der Abklärung einer Leukozytose/Lymphozytose, welche bei einer Blutbilduntersuchung aufgefallen ist (z. B. präoperativ, nach Infekt, bei Check-up). Bezüglich der Diagnostik verweise ich auf das 2018 erschienene Update der Guidelines des International Workshop on CLL (2). Bei asymptomatischen Frühstadien wird weiterhin eine Beobachtung des Spontanverlaufs empfohlen. Eine Behandlung ist im fortgeschrittenen Stadium Binet C indiziert, bei CLL-assoziierten Symptomen auch in den Binet-Stadien B und A (Tabelle 1).

Die Therapiewahl wird bei CLL einerseits durch genetische Veränderungen der CLL-Zellen sowie anderer-

seits durch die Fitness oder die Komorbiditäten der Patienten bestimmt.

Konventionelle Therapie der CLL

Die Kombination von Zytostatika mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, Chemoimmuntherapie (CIT) genannt, war in den letzten 10 Jahren Standard für die Erstlinientherapie der meisten Patienten mit CLL. Die CLL10-Studie zeigte bei fitten Patienten, dass die Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) im Vergleich zur Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) zwar eine bessere und länger anhaltende Wirksamkeit aufwies (medianes progressionsfreies Überleben [PFS]: FCR 55,2 Monate, BR 41,7 Monate, $p = 0,0003$; komplette Remissionen [CR]: FCR 40%, BR 31%, $p = 0,03$), dafür aber mehr Toxizität (z. B. schwere Neutropenien, Infektionen, sekundäre Neoplasien) bei gleichem Gesamtüberleben (OS). Diese vermehrten Toxizitäten traten überwiegend bei älteren Patienten auf (3). FCR blieb somit der Therapiestandard für jüngere Patienten, während BR vor allem für den Einsatz bei fitten, über 65 Jahre alten Patienten empfohlen wurde.

Bei Patienten mit Komorbiditäten zeigte die CLL11-Studie, dass die Kombination aus Chlorambucil und dem CD20-Antikörper Obinutuzumab (Clb-Obi) im Vergleich zu Chlorambucil und Rituximab (Clb-R) wie auch zu einer Monotherapie mit Chlorambucil zu einem relevant verbesserten Ansprechen führte, mit häufigeren und besseren Remissionen (overall remission rate, ORR/CR: Clb-Obi 77,3%/22,3%, Clb-R 65,7%/7,3%, Clb 31,4%/0%), Verlängerung des medianen PFS (Clb-Obi 26,3 Monate, Clb-R 16,3 Monate, Clb 11,1 Monate) und nach längerem Follow-up auch des 5-Jahres-OS (Clb-Obi 66%, Clb-R 57%, $p = 0,76$) (4, 5).

ABSTRACT

Modern first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia

The development of targeted drugs has fundamentally changed the treatment of chronic lymphocytic leukemia in recent years. Perorally active substances such as the inhibitors of Bruton's tyrosine kinase, i.e. ibrutinib and acalabrutinib, or the BCL-2 inhibitor Venetoclax are increasingly replacing chemoimmunotherapy. Especially patients with prognostically unfavorable disease characteristics benefit from early use as first-line therapy.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, chemoimmunotherapy, targeted drugs, Bruton's tyrosine kinase

Bereits früh erkannte man, dass Patienten, deren CLL-Zellen eine Deletion des Langarms des Chromosoms 17, abgekürzt del(17p), oder eine Mutation des TP53-Gens (TP53mut) aufwiesen, deutlich seltener, weniger gut und erheblich kürzer auf eine CIT ansprachen (3). Auch der Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerkettengene (IgHV) erwies sich als prognostisch bedeutsam. Eine intensive CIT mit der Kombination FCR führt bei mehr als der Hälfte der Patienten mit mutierten IgHV zu lang anhaltenden Remissionen, während das nur bei sehr wenigen Patienten mit unmutierten IgHV der Fall ist (6). Ähnliche Unterschiede, aber eine deutlich geringere Anzahl Langzeitremissionen zeigten sich auch unter weniger intensiver CIT (3–5).

Weitere bei einer CIT prognostische Faktoren, wie ein komplexer Karyotyp und molekulare Veränderungen (z. B. NOTCH1, BIRC3, SF3B1), sind derzeit noch nicht Grundlage für therapeutische Entscheidungen.

Für die Langzeitkontrolle der CLL nach CIT ist die Qualität der Remission von entscheidender Bedeutung. Eine Remission mit weniger als 10^{-4} residuellen Zellen in Blut oder Knochenmark wird als MRD-Negativität (minimal residual disease) bezeichnet. Die mittels Durchflusszytometrie oder PCR bestimmte MRD-Negativität erwies sich als ein von der Therapie unabhängiger prädiktiver Faktor für das PFS und das OS (7).

Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs für die Erstlinientherapie

Der B-Zell-Rezeptor-Signalweg ist für das Überleben und die Proliferation der CLL-Zellen von entscheidender Bedeutung. Die Entschlüsselung der kaskadenartigen Aktivierung von unterschiedlichen Tyrosinkinasen führte zur Entwicklung mehrerer zielgerichteter Therapien. Eine besonders wichtige Rolle innerhalb des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs spielt die Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib und Acalabrutinib sind kleinmolekulare, oral wirksame, irreversible Inhibitoren der BTK, welche bereits im klinischen Alltag zur Erstlinientherapie der CLL eingesetzt werden können. Beide werden kontinuierlich bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder Intoleranz eingenommen.

In der RESONATE-2-Studie mit Patienten > 65 Jahre und Komorbidität führte Ibrutinib im Vergleich zu einer Monotherapie mit Chlorambucil zu einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate (ORR: 86% vs. 35%, $p < 0,001$) und zu einer signifikanten Verlängerung sowohl des PFS als auch des OS im Langzeitverlauf (5-Jahres-PFS: Ibrutinib 70%, Clb 12%; Hazard Ratio [HR]: 0,15; 5-Jahres-OS: Ibrutinib 83%, Clb 68%; HR: 0,45). Allerdings galt bei Publikation dieser Ergebnisse eine Monotherapie mit Chlorambucil nicht mehr als Standard (8, 9).

Tabelle 1:

Therapieindikationen gemäss International Workshop on CLL (2)

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie (Hb < 100 g/l) und/oder Thrombozytopenie (< 100 G/l) infolge einer Knochenmarkinfiltration durch die CLL
- massive (> 6 cm unter den Rippenbogen reichende), progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- massive (> 10 cm im Durchmesser messende), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg innert 2 Monaten, ausgehend von einem Ausgangswert der Lymphozyten von mindestens 30 G/l nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Zunahme der Lymphozytose (z. B. Steroidtherapie, Infektionen, postoperativ)
- auf Standardtherapien refraktäre Autoimmunitäten
- mindestens eines der folgenden Symptome:
 - ungewollter Gewichtsverlust > 10% in 6 Monaten
 - Fieber > 38,5 °C ohne andere Erklärung während mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiss während mehr als 1 Monat ohne Nachweis einer Infektion oder einer anderen Ursache
 - schwerwiegende Fatigue/Leistungsknick mit Einschränkung der Arbeitsfähigkeit

In der darauf folgenden iLLUMINATE-Studie zeigte die Kombination von Ibrutinib und Obinutuzumab im Vergleich zur CIT mit Clb-Obi eine signifikante Verlängerung des PFS, aber nicht des OS (10).

Ibrutinib als Monotherapie wie auch in Kombination mit Rituximab führte bei fitten Patienten > 65 Jahre in der ALLIANCE-Studie gegenüber BR zu einer signifikanten Verlängerung des PFS (HR: 0,39), nicht jedoch des OS bei noch kurzem Follow-up. In dieser Studie zeigt die Kombination von Ibrutinib und Rituximab (IR) keinen Vorteil im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie (11). Deshalb wird Ibrutinib bei uns als Monotherapie empfohlen.

Bei fitten Patienten < 70 Jahre wurde im Rahmen der E1912-Studie die Kombination IR mit FCR verglichen. IR führte zu einer signifikanten Verlängerung des PFS (HR: 0,352) und auch des OS (HR: 0,168) (12). Die Subgruppenanalyse zeigte als Hauptgrund dieser Vorteile für IR eine deutliche Überlegenheit bei Patienten mit unmutierten IgHV.

Acalabrutinib als Monotherapie wie auch in Kombination mit Obinutuzumab führte bei Patienten > 65 Jahre oder bei Patienten < 65 Jahre mit Komorbidität in der ELEVATE-TN-Studie im Vergleich zu Clb-Obi zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR für Monotherapie: 0,20, HR für Kombination: 0,10), aber nicht der Gesamtüberlebenszeit bei noch kurzer Nachbeobachtungszeit (13). Die Ansprechrate von Acalabrutinib war bei Kombination mit Obinutuzumab deutlich höher als bei Monotherapie (94% vs. 79%, $p < 0,0001$). Der Unterschied in diesen beiden Studienarmen bezüglich PFS war nach median 28 Monaten Follow-up jedoch statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend erwiesen sich die BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Acalabrutinib, zum Teil kombiniert mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, in mehreren

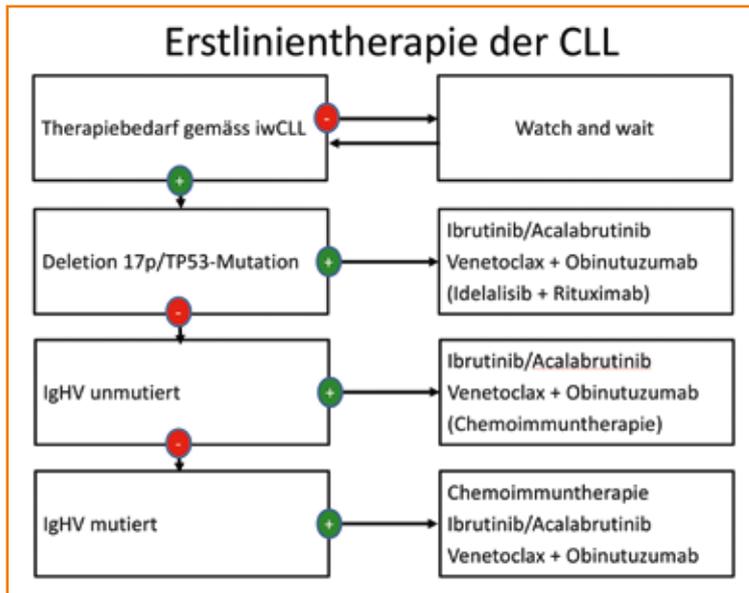


Abbildung: Therapien in alphabetischer Reihenfolge*, Therapien in Klammern sollten nur zum Einsatz kommen, wenn die übrigen empfohlenen Therapien kontraindiziert oder nicht verfügbar sind. Chemoimmuntherapie jeweils adaptiert an Fitness, Komorbidität und Alter der Patienten.

randomisierten Phase-III-Studien der für die jeweilige Patientengruppe bisher als Standard geltenden CIT als deutlich überlegen bezüglich PFS (10–13). Diese Überlegenheit ergab sich hauptsächlich durch grosse Vorteile bei Patienten mit Hochrisikoeigenschaften wie unmutierten IgHV und, soweit in diese Studien eingeschlossen, del(17p)/TP53mut, während bei Patienten ohne diese Eigenschaften mit mutierten IgHV mit einer CIT sehr ähnliche Resultate erzielt wurden wie mit BTK-Inhibitoren.

BCL-2-Inhibition in Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern zeitlich limitiert

CLL-Zellen zeigen typischerweise eine Überexpression des BCL-2-Proteins, das eine Apoptose verhindert und zur Verlängerung des Überlebens der Tumorzellen führt. Venetoclax ist eine oral wirksame Substanz, welche gezielt das BCL-2-Protein hemmt, was den programmierten Zelltod begünstigt und zum Absterben der CLL-Zellen führt.

Als Erstlinientherapie wurde im Rahmen der CLL14-Studie bei Patienten mit Komorbiditäten eine zeitlich befristete Kombination von Venetoclax (12 Monate) und Obinutuzumab (6 Monate), Ven-Obi, mit der CIT Clb-Obi verglichen. Ven-Obi führte zu einem deutlich besseren Ansprechen mit häufigen Remissionen ohne nachweisbare Resterkrankung und mit einer signifikant und klinisch bedeutsamen Verlängerung des PFS (HR: 0,35; Median nicht er-

reicht) (14). Nach einer noch kurzen Beobachtungszeit (median 28,1 Monate) zeigte sich im Vergleich der beiden Therapiearme kein Unterschied im OS. Auch in dieser Studie war der Vorteil gegenüber der CIT hauptsächlich durch eine bessere Wirkung bei Hochrisikopatienten bedingt.

Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53mut

Wegen der niedrigeren Ansprechrate mit CIT, deutlich kürzerem PFS und OS wurde bei diesen Patienten bereits aufgrund von Phase-II-Studien bei Therapiebedarf eine primäre Behandlung mit Ibrutinib empfohlen. Falls aufgrund des erwarteten Nebenwirkungsprofils von Ibrutinib diese Therapie nicht in Betracht kam, waren der BCL-2-Inhibitor Venetoclax oder die Kombination des Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitors Idelalisib und Rituximab mögliche Alternativen. In Zukunft können Acalabrutinib (evtl. in Kombination mit Obinutuzumab) und Ven-Obi die Therapieoptionen ergänzen.

Empfehlungen zur Wahl der Erstlinientherapie bei CLL

Aus der vorangehenden Zusammenstellung der Studienergebnisse ist unschwer zu erkennen, dass für die meisten Patienten mehrere Therapieoptionen infrage kommen. Die individuelle Therapie wird zunächst durch genetische Veränderungen der CLL-Zellen und Komorbiditäten des Patienten bestimmt. Eine zusätzliche Rolle spielen Patientenpräferenzen entweder für eine einfachere Langzeittherapie oder eine initial aufwendigere, aber zeitlich limitierte Behandlung und auch der Zulassungsstatus bzw. die Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

CLL mit del(17p) und/oder TP53mut

Bei CLL mit del(17p) und/oder TP53mut wird eine CIT seit längerer Zeit nicht empfohlen. Hier sollten ausschliesslich gezielte Therapien zum Einsatz kommen.

CLL-Patienten mit unmutierten IgHV

Bei CLL-Patienten mit unmutierten IgHV sind gezielte Therapien mit Ibrutinib, Acalabrutinib oder der Kombination Ven-Obi infolge besserer Krankheitskontrolle und deutlich längeren PFS gegenüber einer CIT klar zu bevorzugen. Die Entscheidung für eine bestimmte gezielte Therapie wird heute hauptsächlich durch Komorbiditäten beeinflusst. BTK-Inhibitoren können zu einer Blutungsneigung infolge Thrombozytenaggregationshemmung, zu Herzrhythmusstörungen oder zu einer Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie führen. Ob diese Nebenwirkungen mit Acalabrutinib wirklich seltener sind, wird eine laufende direkte Vergleichsstudie zeigen. Relative Kontraindikationen für BTK-Inhibitoren sind eine duale Thrombozytenaggregationshemmung, eine

* In der Schweiz sind Acalabrutinib und Venetoclax zur Erstlinientherapie der CLL (noch) nicht zugelassen. Ibrutinib ist zwar zugelassen aber nicht kassenpflichtig.

Tabelle 2:

Erstlinientherapien bei CLL – Ergebnisse aus Phase-III-Studien

Studie (Referenz)	Therapie	n	Ø Alter	Ansprechrate (%)	CR (%)	MRD-Negativität (%)	PFS (Ø Monate)	Anmerkungen
Erstlinientherapie								
CLL10 (3)	FCR	282	62	95	40	49	55	Ausschluss Patienten mit del17p!
	BR	279	61	96	31	38	42	
CLL11 (4, 5)	Clb-Obi	333	74	77	22	38	27	Komorbidität ++ OS-Benefit
	Clb-R	330	73	66	7	3	15	
	Clb	118	72	31	0	0	11	
RESONATE2 (8, 9)	Ibrutinib	136	73	86	4	NA	19	Ibrutinib CR 30% nach 5 Jahren OS-Benefit
	Clb	133	72	35	2	NA	70% @ 5 J	
iLLUMINATE (10)	Ibrutinib + Obi	113	70	88	19	30	~75% @ 3 J	> 65 Jahre oder Komorbidität
	Clb-Obi	116	72	73	8	20	19	
ALLIANCE (11)	Ibrutinib	182	71	93	7	1	87% @ 2 J	> 65 Jahre
	Ibrutinib + R	182	71	94	12	4	88% @ 2 J	
	BR	183	70	81	26	8	74% @ 2 J	
ECOG (12)	Ibrutinib + R	354	58	96	13	8	89% @ 3 J	Fit, < 70 Jahre OS-Benefit
	FCR	175	57	81	30	59	73% @ 3 J	
ELEVATE-TN (13)	Acalabrutinib	179	70	86	1	1	87% @ 2 J	> 65 Jahre oder Komorbidität MRD nur bei CR
	Acalabrutinib + Obi	179	70	94	13	13	93% @ 2 J	
	Clb-Obi	177	71	79	5	8	23	
CLL14 (14)	Ven-Obi	216	72	85	50	75	82% @ 3 J	Komorbidität ++
	Clb-Obi	216	71	71	23	35	50 @ 3 J	

Abkürzungen: n: Anzahl Patienten; Ø Alter: medianes Alter; CR: Komplette Remission; MRD-Negativität: Resterkrankung im Blut < 10e-4 im Blut mittels Immunphänotypisierung oder PCR; PFS: progressionsfreies Überleben; Ø Monate: median in Monaten (wenn nicht anders angegeben); @ 3 J: nach 3 Jahren; @ 2 J: nach 2 Jahren; FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab; BR: Bendamustin, Rituximab; Clb-Obi: Chlorambucil, Obinutuzumab; + R: kombiniert mit Rituximab; + Obi: kombiniert mit Obinutuzumab; Ven-Obi: Venetoclax, Obinutuzumab; Komorbidität ++: nur Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen eingeschlossen.

relevante Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen, eine schwer einstellbare arterielle Hypertonie oder eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz. Die Kombination von Venetoclax und Obinutuzumab erfordert bei Therapiestart und während der planmässigen Dosissteigerung eine intensive, zum Teil stationäre Hydrierung und Überwachung zur Prophylaxe eines Tumorslysesyndroms. Im Verlauf treten häufig Neutropenien mit entsprechend erhöhtem Infektrisiko auf. Eine Therapie mit Venetoclax ist deshalb weniger geeignet für Patienten mit fortgeschrittener Herz- oder Niereninsuffizienz oder auch relevanter Infektneigung. Aufgrund der vorliegenden Daten ist nicht bekannt, ob eine initiale Therapie mit einem BTK-Inhibitor oder eine zeitlich limitierte Therapie mit Ven-Obi vorteilhaft ist. Diese wichtige Frage wird in der CLL17-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe untersucht. Diese Studie wird ab Anfang 2021 auch in der Schweiz über die SAKK aktiv sein.

CLL-Patienten mit mutierten IgHV

Bei CLL-Patienten mit mutierten IgHV ist eine CIT ähnlich gut wirksam wie die heutigen gezielten Therapien. Die CIT kann bei CLL mit mutierten IgHV aufgrund der kürzeren Therapiedauer, der längeren Erfahrung und auch der niedrigeren Kosten weiterhin als gute Option betrachtet werden. Das gilt insbe-

sondere auch für fitte jüngere Patienten, bei denen eine 6-monatige Therapie mit FCR in ungefähr der Hälfte zu Langzeitremissionen führt. Der Stellenwert der CIT muss reevaluiert werden, wenn mehr Langzeitdaten für die gezielten Therapien vorliegen.

Bei der Interpretation von Langzeitdaten ist zu unterscheiden, ob es sich um Studienpatienten handelt, die bestimmte Selektionskriterien erfüllen und eine bessere Compliance zeigen, oder um Alltagspatienten. In Registerstudien setzen zum Beispiel deutlich mehr Patienten Ibrutinib ab (24% nach medianer Beobachtungszeit von 13,8 Monaten) als in Phase-II- und Phase-III-Studien (15).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bereits heute bei der Mehrzahl der Patienten mit einer geeigneten Erstlinientherapie, sei es eine zeitlich limitierte Behandlung mit CIT oder Ven-Obi oder sei es eine kontinuierliche Einnahme eines BTK-Inhibitors, eine gute, oft lang anhaltende Krankheitskontrolle erreicht werden kann.

Ausblick

Die Entwicklung auf dem Gebiet der CLL-Therapie schreitet sehr schnell voran. Eine sehr interessante neue Therapiekombination ist die Gabe eines BTK-Inhibitors, danach folgt ein BCL-2-Inhibitor, was synergistisch zu sein scheint. Diese zeitlich limitierte,

vollständig orale Kombination erreichte in der Erstlinie nach einem Jahr Therapie eine sehr hohe Ansprechrate (overall response rate: 100%, CR: 88%) und bei 61% der Patienten Remissionen ohne nachweisbare Resterkrankung. Progressionen traten nur vereinzelt in Form einer Transformation auf, das bei bis jetzt noch kurzer Nachbeobachtungszeit (16). Auch die Dreierkombination Venetoclax + Ibrutinib + Obinutuzumab führte als Erstlinientherapie zu einer sehr hohen Ansprechrate mit einem hohen Anteil MRD-negativer Remissionen (17). Es ist offen, ob die zusätzliche intravenöse Antikörpergabe die Qualität und die Dauer des Ansprechens weiter verbessert und eventuell im Langzeitverlauf Vorteile bietet. Beide Kombinationen werden derzeit in Phase-III-Studien wie zum Beispiel der CLL13-Studie (Rekrutierung 2019 abgeschlossen) und der künftigen CLL17-Studie (ab 2021) mit Ven-Obi, Ibrutinib und anderen Therapien verglichen. Diese Studien werden zeigen, ob zeitlich limitierte Kombinationen von gezielt wirkenden Substanzen zu einer Langzeitkontrolle der CLL führen und zu einem zukünftigen Therapiestandard werden. ■

Dr. med. Michael Gregor
Hämatologie, Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: michael.gregor@luks.ch

Interessenkonflikte: keine

Merkpunkte

- **Eine CLL-Therapie** ist weiterhin nur in fortgeschrittenen Stadien oder bei symptomatischen Patienten indiziert.
- **Die Therapiewahl** hängt in erster Linie von genetischen Veränderungen der CLL-Zellen ab. Dabei werden der Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerkettengene (IgHV) sowie das Vorliegen einer del(17p) und einer TP53mut berücksichtigt.
- **Patienten mit prognostisch ungünstigen Krankheitseigenschaften** profitieren vom Einsatz gezielt wirkender Substanzen bereits in der Erstlinienbehandlung.
- **Bei Patienten mit mutierten IgHV** ohne del(17p) und TP53mut können Chemoimmuntherapien zu einer länger anhaltenden Krankheitskontrolle führen.

Literatur:

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745-2760.
3. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. 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*. 2016;17(7):928-942.
4. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370:1101-1110.
5. Goede V, Fischer K, Dyer MJS, Müller L, Smolej L, Di Bernardo MC et al. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. Final survival analysis of the CLL11 study. *EHA 23, Presidential Symposium, Abstract S151*, 2018.
6. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-309.
7. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-988.
8. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-2437.
9. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-798.
10. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. 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*. 2019;20(1):43-56.
11. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517-2528.
12. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443.
13. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1278-1291.
14. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019;380:2225-2236.
15. Mato AR, Roeker LE, Allan JN, et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. *Am J Hematol*. 2018;93(11):1394-1401.
16. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2095-2103.
17. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. Phase II Study of combination obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in treatment-naive and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 14;JCO2000491 (Online ahead of print).