

Målrettet behandling af kronisk lymfatisk leukæmi

Carsten Utoft Niemann

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er den hyppigste form for leukæmi i den vestlige del af verden, og der er 350-400 nye tilfælde årligt i Danmark. CLL kendetegnes ved øget proliferation og nedsat apoptose af monoclonale B-lymfocytter i blod, knoglemarv og lymfeknuder. I de nuværende nationale guidelines anbefales kombinationsbehandling med rituximab, fludarabinphosphat og cyclophosphamid som første-linjekompleksbehandling af CLL [1]. Med denne behandling vil en tredjedel af patienterne have tegn til progression inden for tre år [2]. For gruppen af patienter, som har CLL med ugunstige prognostiske markører (deletion af den korte arm af kromosom 17 (del(17p)), er responsraten (OR) kun 68% og progressionsfri overlevelse (PFS) efter tre år kun 18%. Der er således et stort behov for bedre behandlingsmuligheder for patienter med CLL, specielt for patienter med ugunstig prognose.

B-CELLEANTIGENRECEPTORSIGNALERINGSVEJEN

Siden introduktionen af tyrosinkinasehæmmere til behandling af kronisk myeloid leukæmi (CML) har udviklingen af målrettet kræftbehandling udgjort et satsningsområde for udvikling af nye medikamenter. CLL er kendetegnet ved at være en heterogen sygdomsgruppe, hvori en række forskellige mutationer og sygdomsmekanismer er involveret. CML er derimod en monogen sygdom med baggrund i Philadelphia-kromosomet, t(9;22), der resulterer i en fusionskinase, som effektivt inhiberes af en række tyrosinkinasehæmmere. Trods den heterogene baggrund har det vist sig, at sygdomsmekanismerne bag CLL (og visse andre B-cellelymfomer) konvergerer mod B-celleantigenreceptor (BCR)-signaleringsvejen, som kan hæmmes med målrettet behandling [3].

For snart 20 år siden blev det beskrevet, at nogle CLL-celler udtrykker somatisk muterede immunglobuliner, mens andre udtrykker somatisk umuterede immunglobuliner i den ekstracellulære del af BCR. Dette blev begyndelsen på karakteriseringen af to prognostiske grupper af patienter, der havde CLL, baseret på somatisk umuteret (prognostisk ugunstig) vs. muteret immunglobulinindel af BCR [4, 5]. Sidenhen er der beskrevet overhyppighed af bestemte grupper af immunglobuliner i BCR hos patienter med CLL, såkaldt stereotypi [6]. Disse opdagelser ledte til karakteriseringen af BCR-signaleringsvejen i CLL-

celler såvel som i normale celler (Figur 1) [7]. Binding af antigen til den ekstracellulære del af BCR fører til fosforylering af den intracellulære del (CD79A/B), som forstærkes via *spleen tyrosine*-kinase (SYK). BCR-signaleringsvejen ledes videre ad to grene, dels gennem Brutons tyrosinkinase (BTK), dels gennem phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Afhængigheden af BTK- hhv. PI3K-delen af BCR-signaleringsvejen varierer for forskellige B-cellelymfomer [8].

Ved målrettet hæmning af BCR-signaleringsvejen har man fokuseret på SYK, BTK og PI3K (Tabel 1), og der er opnået meget lovende resultater i både prækliniske og kliniske forsøg. Resultaterne fra disse kliniske forsøg og baggrunden for dem vil blive gennemgået her.

BEHANDLING, DER HÆMMER

B-CELLEANTIGENRECEPTORSIGNALERINGSVEJEN

Fostamatinib og andre spleen tyrosine-kinasehæmmere

I det første publicerede studie, hvor der blev påvist klinisk effekt af kinasehæmmere, som var rettet mod

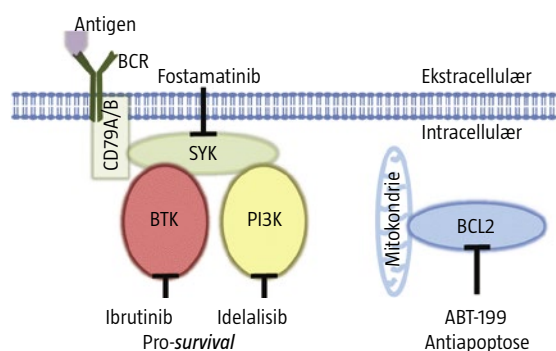
STATUSARTIKEL

Lymphoid Malignancies Section, National Institutes of Health, NHLBI, Bethesda, Maryland, USA

Ugeskr Læger
2014;176:V11130682

FIGUR 1

Overordnede signaleringsveje i kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)-celler, der hæmmes ved målrettet behandling i kliniske forsøg. Ved antigenbinding til B-celleantigenreceptoren (BCR) initieres den intracellulære signalering via fosforylering af CD79A/B og forstærkning via *spleen tyrosine*-kinase (SYK). Aktiveringen fortsættes gennem Brutons tyrosinkinase (BTK) og phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), de to arme af BCR-signaleringsvejen, der propagerer proliferation og *pro-survival* for CLL-cellen. BCL2 er et apoptosehæmmende molekyle, der i samspil med en række andre apoptosemodulerende molekyler begrænser apoptose for CLL-cellen. Angrebspunkter for målrettet behandling af CLL er indikeret i figuren. Kun molekyler, der hæmmes direkte ved målrettet behandling af CLL i kliniske forsøg, er inkluderet.



TABEL 1

Målettet behandling for kronisk lymfatisk leukæmi i klinisk udvikling. Se de respektive afsnit for yderligere detaljer og referencer.

Molekyle	Funktion ^a	Lægemiddel	Respons ^b	Bivirkninger	Kliniske forsøg ^c
SYK	Tidligt i BCR-signaleringsvejen	Fostamatinib (R406)	55%	Diarré (54% grad 1/2) Neutropeni (25% ≥ grad 3) Trombocytopeni (25% grad 1/2) Febril neutropeni (8% ≥ grad 3)	Mere specifikke SYK-hæmmere som GS-9973t i kliniske forsøg som monoterapi og i kombination med idelalisib
PI3Kδ	Intermediært i BCR-signaleringsvejen	Idelalisib (GS-1101, CAL-101)	26% (IWCLL) ≥ 50% reduktion i lymfeknuder: 80%	Pneumoni (24% ≥ grad 3) Neutropeni (24% ≥ grad 3) Trombocytopeni (7% ≥ grad 3) Febril neutropeni (7% ≥ grad 3)	Monoterapi og i kombination med rituximab, ofatumumab, fludarabin, bendamustin, chlorambucil, everolimus, bortezomib og lenalidomid
BTK	Intermediært i BCR-signaleringsvejen	Ibrutinib (PCI-32765)	71% PFS > 2 år for > 75% PFS > 2 år for 96% af tidligere ubehandlede	Neutropeni (13% ≥ grad 3) Trombocytopeni (7% ≥ grad 3) Respiratoriske (7% ≥ grad 3) Diarré (47%)	Monoterapi og i kombination med rituximab, ofatumumab, fludarabin, cyclophosphamid, bendamustin, lenalidomid
BCL2	Apoptosehæmning, mitokondrieassocieret	ABT-199	31%	Neutropeni (28% ≥ grad 3) Trombocytopeni (28% ≥ grad 3) Respiratoriske (21% ≥ grad 3) Diarré (24%) Tumorlyse (9%)	Monoterapi og i kombination med rituximab, obinutuzumab og bendamustin

BCR = B-celleantigenreceptor; BTK = Brutons tyrosinkinase, IWCLL = International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; PFS = progressionsfri overlevelse, data for relapsede/refraktære patienter med kronisk lymfatisk leukæmi; PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase; SYK = *spleen tyrosine*-kinase.

a) Se Figur 1.

b) Højere responsrater opnås, hvis partielt respons med lymfocytose inkluderes.

c) Der er ikke igangværende kliniske forsøg i Danmark med nogle af disse stoffer (november 2013), og der henvises til clinicaltrials.gov for opdateringer over aktive kliniske forsøg. Flere lægemidler er under udvikling for målettet hæmning af de nævnte molekyler.

BCR-signaleringsvej, rapporterede man om 55% partielt respons (PR) for patienter, som havde CLL og blev behandlet med SYK-hæmmere fostamatinib [9]. Fostamatinib blev initialt udviklet med henblik på behandling af inflammatoriske sygdomme. Teoretisk begrænses den tidlige aktivering og forstærkning af BCR-signaleringsvejen ved fostamatinibbehandling, men da fostamatinib også hæmmer en række andre kinaser, er det ikke muligt at drage konklusioner om den kliniske betydning af SYK-hæmning baseret på dette studie. Der er ikke aktive kliniske forsøg med fostamatinib til behandling af CLL. Mere specifikke SYK-hæmmere er under præklinisk og klinisk afprøvning.

Idelalisib, en phosphatidylinositol 3-kinase δ-hæmmer

Idelalisib hæmmer δ-isoformen af PI3K, som repræsenterer den ene arm af BCR-signaleringsvejen (Figur 1). Idelalisib har givet overbevisende resultater i kliniske forsøg, hvor det som monoterapi har givet ≥ 50% reduktion i lymfeknudesvulster hos ≥ 80% af patienterne med CLL [10]. Bivirkningsprofilen har været absolut acceptabel for monoterapi, de hyppigste alvorlige (≥ grad 3) bivirkninger har drejet sig om pneumoni (24%), cytopenier (44%) og forhøjede leverenzymmer (6%). Kombinationsbehandling med idelalisib + rituximab, ofatumumab eller bendamustin er også beskrevet med høje responsrater [11,

12]. Interimanalysen fra et fase III-studie for tidligere behandlede patienter med CLL, hvor idelalisib + rituximab blev sammenlignet med rituximab alene, har vist PFS efter 24 uger på 93% sammenlignet med 46% og også øget overlevelse sammenlignet med rituximabmonoterapi [13]. Det skal dog understreges, at rituximabmonoterapi ikke er standardbehandlingen for denne gruppe patienter, hvorfor sammenligningsarmens berettigelse er diskutabel. På baggrund af igangværende og planlagte fase III-forsøg vil man i løbet af de næste år afklare, om idelalisib har primær behandlingsværdi som monoterapi eller i kombinationsbehandling.

Ibrutinib og andre Brutons tyrosinkinase-hæmmere

Ibrutinib, der hæmmer BTK i den anden arm af BCR-signaleringsvejen (Figur 1), har givet meget lovende resultater for CLL og andre typer B-cellelymfomer [14-17]. For tungt behandlede patienter, der har CLL og er refraktære eller relapsede efter tidligere behandling, er der opnået > 50% lymfeknuderreduktion for > 80% af patienterne og PFS > 75% efter > 2 år. For tidligere ubehandlede patienter blev der opnået 96% PFS > 2 år. De hyppigste alvorlige (≥ grad 3) bivirkninger har drejet sig om pneumoni (12%), cytopenier (27%) og dehydrering (6%). Ved kombinationsbehandling med ibrutinib + rituximab, ofatu-

mumab eller bendamustin har man påvist foreløbige resultater med OR tæt på 100% [18]. Det vil dog også her vare år, før vi ved, om kombinationsbehandlingen giver fordele for patienterne i form af øget overlevelse, højere livskvalitet og PFS sammenlignet med monoterapi. Der er igangværende fase III-forsøg for både monoterapi og kombinationsbehandling med ibrutinib. Andre BTK-hæmmere er i tidlig klinisk og præklinisk udvikling.

Der ses effekt af såvel ibrutinibbehandling som andre målrettede behandlinger til patienter, der har CLL med ugunstige prognostiske markører i form af del(17p), med OR og PFS i samme størrelsesorden som for patienter med mere gunstige prognostiske markører [19]. Dette giver begrundet håb om bedre behandlingsmuligheder for de patienter, som har CLL og størst behandlingsbehov.

Perifer lymfocytose – en klasseeffekt

Ved målrettet behandling af CLL ses der initialt tydeligt svind i lymfeknudesvulsterne og bedring i almentilstanden samtidig med lymfocytose i perifert blod, hvilket også ses i dyremodeller. Den behandlingsinducerede lymfocytose forklares ud fra, at CLL-celler ikke kan vokse alene i in vitro-kultur. Cellerne er afhængige af adhæsion til og cytokinstimulation fra andre celler i lymfeknuderens mikromiljø. CLL-celler i lymfeknuder har en kraftigere aktivering af BCR-signaleringsvejen end CLL-celler i blod [20]. Når BCR-signaleringsvejen hæmmes med f.eks. BTK- eller PI3K-hæmning, bliver cellernes evne til adhæsion i mikromiljøet og migration mod cytokiner samtidig hæmmet [21], hvilket er medvirkende til redistribution af CLL-celler fra lymfeknuder til blod [22]. Ovennævnte mekanismer kan således forklare den observerede perifere lymfocytose ved behandling med nye lægemidler, der hæmmer CLL-cellers interaktion med mikromiljøet. Selvom der i de første kliniske forsøg var bekymring over betydningen af behandlingsrelateret lymfocytose, er der ikke fundet tegn til hyperviskositet eller bivirkninger relateret til leukostase i den forbindelse. Tværtimod skal lymfocytosen ses som en del af virkningsmekanismen ved hæmning af BCR-signaleringsvejen, hvor CLL-cellerne flyttes fra proliferation i lymfeknuder til en inaktiv tilstand i blodbanen. Lymfocytosen aftager over måneder til år under fortsat behandling. Karakteriseringen af den behandlingsinducerede lymfocytose har medført forslag om opdatering af responskriterierne for CLL til at inkludere »PR med lymfocytose« [23].

MÅLRETTET BEHANDLING VIA ANDRE MEKANISMER

Ud over afhængigheden af BCR-signaleringsvejen er CLL-celler kendetegnet ved nedsat apoptose i forhold til

normale B-lymfocytter. BCL-2 er en naturlig mitokondrierelateret apoptosehæmmer (Figur 1), der først blev identificeret ud fra translokation mellem kromosom 14 og 18 i bl.a. folikulære lymfomer. Oblimersen og senere navitoclax var de første BCL-2-hæmmere, som der blev påvist effekt af i kliniske forsøg med patienter, der havde CLL [24, 25]. Den mere specifikke BCL-2-hæmmer ABT-199 har kraftigere effekt over for CLL-celler og har desuden en bedre bivirkningsprofil i form af mindre trombocytopeni end navitoclax [26]. Der er dog rapporteret om 49% cytopeni og 9% tumorlyse (\geq grad 3) samt 23% luftvejsinfektioner i en kohorte af patienter, som havde højrisiko-CLL (del(17p) eller fludarabinrefraktære) og blev behandlet med ABT-199 [27]. Behandling med BCL-2-hæmmere ser således ud til at kræve flere forholdsregler, specielt hvad angår tumorlyseforebyggelse, end andre former for målrettet behandling af CLL. Der er også rapporteret om god effekt for patienter med del(17p) ved ABT-199-behandling.

Også ved anvendelse af mTOR-hæmmerne everolimus og temsirolimus (immunmodulering ved organtransplantation og behandling af visse solide tumorer) har man påvist effekt i kliniske forsøg med patienter med CLL. mTOR indgår i BCR-signaleringsvejen neden for PI3K og indgår desuden i regulering af cellecyklus. Der er påvist moderat effekt ved monoterapi for CLL. Der ses samtidig lymfocytose og såkaldt *tumour flare* i form af initial hævelse og rødme over lymfeknuder ved mTOR-hæmmerbehandling, hvilket kan indikere effekt ved kombinationsbehandling [28]. De alvorligste bivirkninger ved mTOR-hæmmerbehandling af CLL har været infektioner som følge af immunsupprimering. Et andet stof med klinisk effekt og *tumour flare* ved CLL er lenalidomid. Der er beskrevet indirekte effekt af lenalidomid via



FAKTABOKS

B-celleantigenreceptor (BCR)-signaleringsvejen har betydning for alle tilfælde af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Hæmning af BCR-signaleringsvejen med Brutons tyrosinkinase og phosphatidylinositol 3-kinase-hæmmere har vist lovende resultater ved monoterapi for CLL.

For patienter med relapset/refraktær CLL er der opnået respons hos mere end 80% med progressionsfri overlevelse > 2 år hos 75%.

Der er vist effekt for alle prognostiske grupper inkl. patienter med deletion af den korte arm af kromosom 17.

Forstærkning af apoptoserespons i CLL-celler med BCL2-hæmmere har ligeledes vist lovende resultater.

Målrettet behandling af CLL vil ændre behandlingsparadigmet inden for de nærmeste år. Resultater fra fase III-forsøg afventes for afklaring af indplaceringen i behandlingsalgoritmer og guidelines.

påvirkning af T-celler i mikromiljøet såvel som direkte effekt på CLL-celler. Brugen af lenalidomid i behandlingen af CLL er dog langt fra afklaret; der pågår kliniske forsøg med både vedligeholdelsesbehandling og kombinationsregimer [29]. Ligeledes pågår der kliniske forsøg med nye anti-CD20-monoklonale antistoffer (inkl. obinutuzumab og ofatumumab) såvel som kimære autologe T-celler med specificitet for CD19; en gennemgang af disse behandlinger ligger dog uden for denne statusartikels område. Det skal dog nævnes, at man har påvist bedre PFS og overlevelse ved behandling med obinutuzumab + chlorambucil end med rituximab + chlorambucil i et nyligt fase III-studie med patienter, som havde CLL og på baggrund af komorbiditet blev fundet egnede til behandling med reduceret intensitet [30].

KONKLUSION

For patienter, som har CLL, der er refraktær over for fludarabin, har del(17p) eller tidligt relaps efter førstelinjebehandling, er resultaterne fra kliniske forsøg med hæmning af BCR-signaleringsvejen eller apoptoseinducerende BCL-2-hæmning meget lovende. Dette støttes af, at ibrutinib som den første BCR-hæmmer netop er blevet godkendt til andenlinjebehandling af patienter med mantle celle-lymfom i USA. Der ses hurtig bedring i almensymptomer og hurtigt tumor-svind med begrænsede bivirkninger hos ellers meget tungt behandlede patienter. Den initiale lymfocytose, der ved påbegyndelse af målrettet behandling ses hos langt de fleste patienter med CLL, giver ikke alvorlige kliniske problemer eller hyperviskositet, men skal ses som en del af behandlingseffekten.

Den kliniske brug af forskellige målrettede behandlinger ved CLL må fastlægges gennem sammenlignende fase III-kliniske forsøg. Overkrydsning mellem standardbehandling og målrettet behandling samt langtidsopfølgning må danne baggrund for fremtidige kliniske guidelines. Det skal ligeledes afklares, om monoterapi er tilstrækkelig, eller om målrettet behandling skal indgå i kombinationsregimer. Behandlingen af CLL vil formodentligt ændres drastisk i de kommende år. Med en række kinasehæmmere og apoptoseinducerende stoffer i prækliniske og kliniske forsøg, inklusive meget lovende publicerede resultater fra fase I/II-forsøg [14-16, 26], er der grund til optimisme for patienter med CLL, uanset prognostiske markører. Forståelsen af mekanismerne bag de nye stoffers virkning vil sikre også fremtidig udvikling af CLL-behandlingen.

KORRESPONDANCE: Carsten Utoft Niemann, Laboratory of Adrian Wiestner Lymphoid Malignancies Section, Hematology Branch, NHLBI, NIH Bld 10, CRC 3E-5140, 10 Center Drive, 20892-1202 Bethesda, MD, USA. E-mail: niemann@dadlnet.dk

ANTAGET: 15. januar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. april 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Lymfomgruppe D. National guideline for kronisk lymfatisk leukæmi. www.lymphoma.dk (14. dec 2013).
2. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-74.
3. Niemann CU, Wiestner A. B-cell receptor signaling as a driver of lymphoma development and evolution. *Semin Cancer Biol* 2013;23:410-21.
4. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-7.
5. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-54.
6. Tobin G, Thunberg U, Johnson A et al. Chronic lymphocytic leukemias utilizing the VH3-21 gene display highly restricted Vlambda2-14 gene use and homologous CDR3s: implicating recognition of a common antigen epitope. *Blood* 2003;101:4952-7.
7. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:4313-20.
8. Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:229-43.
9. Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;115:2578-85.
10. Brown JR, Furman RR, Flinn I et al. Final results of a phase I study of idelalisib (GSE1101) a selective inhibitor of PI3Kδ, in patients with relapsed or refractory CLL. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts* 2013;31(suppl 20):7003.
11. Barrientos JC, Furman RR, Leonard J et al. Update on a phase I study of the selective PI3Kδinhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab and/or bendamustine in patients with relapsed or refractory CLL. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts* 2013;31(suppl 20):7017.
12. Furman RR, Barrientos JC, Sharman JP et al. A phase I/II study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3Kδ) inhibitor, GS-1101 (CAL-101), with ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts* 2012;30(suppl 20):6518.
13. Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD et al. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib and rituximab for previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2013;122:1BA-6.
14. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88-94.
15. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2013;369:32-42.
16. Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New Engl J Med* 2013;369:507-16.
17. Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), has preferential activity in the abc subtype of relapsed/refractory de novo diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): interim results of a multicenter, open-label, phase 2 study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:686.
18. Jaglowski SM, Jones JA, Flynn JM et al. A phase Ib/II study evaluating activity and tolerability of BTK inhibitor PCI-32765 and ofatumumab in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) and related diseases. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:6508.
19. Wiestner A. Single agent ibrutinib (PCI-32765) is highly effective in chronic lymphocytic leukaemia patients with 17p deletion. *Hematol Oncol* 2013;31:96-150.
20. Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;117:563-74.
21. Herman SE, Sun X, McAuley EM et al. Modeling tumor-host interactions of chronic lymphocytic leukemia in xenografted mice to study tumor biology and evaluate targeted therapy. *Leukemia* 2013;27:2311-21.
22. Burger JA. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia is changing the therapeutic landscape. *Curr Opin Oncol* 2012;24:643-9.
23. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2820-2.
24. Roberts AW, Seymour JF, Brown JR et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol* 2012;30:488-96.
25. O'Brien S, Moore JO, Boyd TE et al. 5-year survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen. *J Clin Oncol* 2009;27:5208-12.
26. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013;19:202-8.

27. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM et al. The BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) is active and well-tolerated in ultra high-risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Haematologica* 2013;98:abstract S1146.
28. Zent CS, LaPlant BR, Johnston PB et al. The treatment of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL) with everolimus results in clinical responses and mobilization of CLL cells into the circulation. *Cancer* 2010;116:2201-7.
29. Ferrajoli A, Falchi L, O'Brien S et al. Combination of ofatumumab and lenalidomide in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a phase II trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:720.
30. Fischer K, Busch R, Engelke A et al. Head-o-head comparison of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus rituximab plus Clb in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and co-existing medical conditions (comorbidities): final stage 2 results of The CLL11 Trial. *Blood* 2013;122:6.

Lokal antiinflammatorisk behandling af seboroisk dermatitis – en gennemgang af et Cochranereview

Linnea Thorlacius, Jacob Pontoppidan Thyssen, Claus Zachariae & Marianne Hald

Seboroisk dermatitis (SD), også kaldet skæleksem, er en inflammatorisk hudlidelse, der er lokaliseret til de seboroiske områder. SD er karakteriseret ved diffust afgrænsede, rødlige, skællende og fedtede forandringer, som i hårbunden kan være kløende. Typiske lokalisationer er næsefløje (**Figur 1**), nasolabialfurer, øjenbryn, glabella, hårbund og over sternum [1]. Sygdommen har ofte et kronisk forløb med konstante eller tilbagevendende symptomer. Hos immunkompetente voksne er prævalensen 1-3%. Hudlidelsen er hyppigere og ofte mere udbredt hos immunsupprimerede personer [2].

Årsagen til SD er ikke endeligt klarlagt, men der indgår et samspil mellem endogene og miljømæssige faktorer. Den lipofile gærsvamp *Malassezia*, som er en

del af den normale hudflora, skønnes at spille en ætiologisk rolle. Koloniseringen er sparsom hos små børn, men stiger i puberteten og er mest udtalt i de seboroiske områder. Formentlig er der tale om en inflammatorisk proces, der hos prædisponerede personer udløses af svampens nedbrydningsprodukter [1].

På baggrund af relationen til *Malassezia* er behandlingen af SD primært baseret på topikale antimykotiske midler. Der kan suppleres med antiinflammatoriske præparater i form af lokalsteroider eller topikale calcineurininhibitorer (CI) (pimecrolimus og tacrolimus).

I en nyligt publiceret Cochraneanalyse har man set på effekten af behandlingen af SD i ansigt og hårbund ved anvendelsen af forskellige topikale antiinflammatoriske præparater [3]. I analysen var inkluderet 36 randomiserede kontrollerede studier med i alt 2.706 deltagere. Man undersøgte virkningen af svage og stærke lokalsteroider (31 studier) samt CI (syv studier). I analysen sammenlignede man medikamentene med placebo, lokal antimykotisk behandling, herunder azoler (ketoconazol og miconazol) og zinkpyrithion. Desuden var der inkluderet studier, hvor man sammenlignede medikamentene indbyrdes.

De primære effektparametre var symptomfrihed og reduktion af rødme, afskalning og kløe samt rapporterede bivirkninger. Korte studier blev defineret som værende af under fire ugers varighed.

Baseret på tre korte studier fandt man, at lokalsteroider var mere effektive end placebo til at opnå symptomfrihed (*number needed to treat* (NNT) = 4; 95% konfidens-interval (KI): 3-6). Dette blev understøttet af et enkelt længerevarende studie på 12 uger (NNT: 3; 95% KI: 1-11). Lokalsteroider var mere effektive end placebo til at reducere rødme, afskalning

EVIDENSBASERET MEDICIN

Hud- og allergi-afdelingen,
Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V10140526

FIGUR 1

Seboroisk dermatitis ved næsefløj.

