

# Chronische lymphatische Leukämie

Einteilung, Verlauf, Therapie und Prognose der CLL

**Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämieform des Erwachsenenalters. Von allen Leukämien hat sie trotz ausgeprägter klinischer Heterogenität den indolentesten Verlauf. Mittels prognostischer Marker lässt sich heute ein mehrdimensionales Risikoprofil der Patienten ermitteln, womit in Zukunft wahrscheinlich sowohl der Zeitpunkt des Therapiebeginns wie auch das therapeutische Konzept individuell besser festgelegt werden können. Nach wie vor muss jedoch die CLL mit wenigen Ausnahmen grundsätzlich den unheilbaren Erkrankungen zugerechnet werden, was intermittierende Therapien erfordert.**

---

**ADRIAN SCHMIDT, MAX SOLENTHALER**

---

## Definition und Pathogenese

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) gehört zu den niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Wie über 85% aller NHL wird sie in der 2001 erstellten WHO-Klassifikation den reifen B-Zell-Neoplasien zugeteilt. Charakteristisch ist im peripheren Blut das Auftreten von  $> 10$  Giga pro Liter (G/l) reifen (überwiegend kleinen, monomorphen und rundkernigen) Lymphozyten (vgl. *Abbildung*). Die Diagnose lässt sich jedoch auch bei einer Lymphozytenzahl  $< 10$  G/l stellen, wenn Morphologie und Immunphänotyp typisch sind. Üblicherweise

sind neben dem Blut und dem Knochenmark auch Lymphknoten, Leber und Milz infiltriert, gelegentlich auch extralymphatische Gewebe wie Haut, Augenanhangsgebilde oder andere Organe. Das lymphozytische Lymphom (bzw. Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) ist die nicht leukämische (d.h. nicht ausschwemmende) Variante der CLL, die sich vornehmlich im Knochenmark oder in den Lymphknoten findet und nur durch Untersuchung dieser Gewebe (bzw. histologisch) diagnostiziert werden kann.

Pathogenetisch liegt der CLL eine Fehlregulation im Apoptosemechanismus zugrunde, die zu einer klonalen Expansion von morphologisch reifen, funktionell jedoch inkompetenten, in ihrer Differenzierung stehen gebliebenen B-Lymphozyten führt (1). Der Defekt ist genetischer Art, und es erstaunt daher nicht, dass, vor allem mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), bei  $> 80\%$  der CLL-Patienten Chromosomenaberrationen nachgewiesen werden können (2), auch wenn bisher keine krankheitsverursachende(n) Genanomalie(n) identifiziert werden konnte(n). Neuere Konzepte gehen zudem davon aus, dass die Vorläufer der leukämischen Zellen bereits Antigenkontakt hatten beziehungsweise einem Antigentrigger ausgesetzt waren oder weiterhin ausgesetzt sind (3). Mehrere Studien haben überdies eine gesteigerte Vaskularisation des Knochenmarks und der Lymphknoten bei CLL-Patienten gezeigt, und es gibt einige Anhaltspunkte für eine Korrelation zwischen dem Krankheitsstadium und dem Vaskularisationsgrad (1).

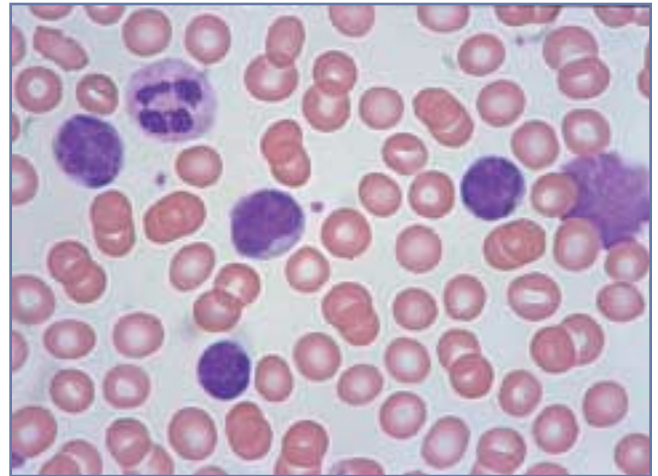
## Inzidenz und Epidemiologie

Die CLL ist die häufigste Leukämieform in den westlichen Ländern. In den USA macht sie etwa 30% aller Leukämien aus, das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 70 Jahre (4). Die Inzidenz nimmt mit dem Alter rasch zu (12,8/100 000 Einwohner in der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre; 22,0/100 000 Einwohner in der Altersgruppe 75 bis 79 Jahre) (5). Es ist jedoch nicht ungewöhnlich, dass auch deutlich jüngere Patienten an einer CLL erkranken. Etwa ein Drittel aller CLL-Patienten sind bei Diagnosestellung weniger als 60 Jahre alt (2). Betroffen von der Krankheit sind vor allem Weiße (hingegen nur sehr wenige Asiaten), Männer (fast doppelt so häufig wie Frauen) und möglicherweise gehäuft Landwirte respektive Menschen mit Pestizidkontakt. Interessant ist die Beobachtung, dass Migranten das Risiko ihres Herkunftslandes beibehalten (6) und Angehörige von CLL-Patienten signifikant häufiger als die Durchschnittsbe-

völkerung an einer CLL erkranken (7). Das Risiko von erstgradigen Verwandten wird dabei als bis zu siebenfach erhöht angegeben, und auch jenes für andere lymphoproliferative Syndrome scheint erhöht (6, 8). Damit ist die CLL die maligne hämatologische Erkrankung mit der höchsten Rate an familiärem Auftreten. Diese Tatsache warf die Frage auf, ob man von einer speziellen familiären Form einer CLL sprechen müsse. Die Untersuchung von (als gesund betrachteten) Verwandten von CLL-Patienten mit familiärer Häufung ergab, dass etwa 13% eine monoklonale B-Lymphozyten-Population (MBL) aufwiesen, die flowzytometrisch entdeckt werden konnte (9). Deren Krankheitswert ist umstritten: Einerseits weiss man, dass Menschen mit einer MBL vom CLL-Phänotyp – wenn schon – auch eine CLL entwickeln, andererseits werden phänotypische CLL-Zellen oft bei gesunden Individuen gefunden, und die Mehrheit davon wird keine Krankheit, ja nicht einmal eine Lymphozytose, entwickeln (10). Zudem kann eine MBL auch CD5-negative Zellen betreffen, was bei gesunden Erwachsenen einem normalen Alterungsprozess entsprechen könnte (3). Wie man überdies von anderen Erkrankungen weiss, ist der Nachweis eines tumorassoziierten Markers nicht notwendigerweise mit einem Krankheitsvorstadium verknüpft (die beim follikulären Lymphom auftretende Translokation 14; 18 wird zum Beispiel – wenn auch im Promillebereich – auch bei 50% der Gesunden, die nie ein solches entwickeln werden, gefunden) (10). Gegen die Vermutung einer speziellen familiären CLL-Form spricht ferner die Tatsache, dass die familiär auftretende CLL klinisch und labormässig nicht anders verläuft und kein anderes Risikoprofil aufweist als die sporadische CLL (6). Wenn es somit also zurzeit keine genügenden Hinweise für eine «familiäre CLL» als eigene genetisch-biologische Entität gibt, so ist eine familiäre Häufung unbestritten. Bei diesen «CLL-Familien» ist das Risiko für Zweittumoren (nicht aber für das Auftreten eines Richter-Syndroms) wie bei der sporadischen Form erhöht. Speziell an der familiär gehäuft auftretenden Form ist allerdings, dass die CLL in der Folgegeneration früher aufzutreten scheint (im Schnitt etwa eine Dekade früher) und die klonale Expansion aggressiver verläuft. Geschwisterpaare zeigen zudem eine deutliche Geschlechtskonkordanz (8).

### Diagnostische Aufarbeitung

Den Verdacht auf eine CLL erweckt – oft als Zufallsbefund! – eine anhaltende Lymphozytose im peripheren Blut von  $> 5 \text{ G/l}$  mit typischem morphologischem Aspekt der Lymphozyten (vgl. *Abbildung*). Zur Diagnosesicherung bedarf es heutzutage einer flowzytometrischen Immunphänotypisierung. Die CLL-Lymphozyten zeigen dabei ein typisches Expressionsmuster (vgl. *Tabelle 1*). Mittels eines initial von Matutes et al. vorgeschlagenen Scores lässt sich die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CLL abschätzen (max. 5 Punkte; je 1 Punkt gibt: slg schwach +, CD5+, CD23+, CD79b und/oder CD22- oder schwach +, FMC7-). Eine CLL erreicht normalerweise 4 bis 5 Punkte, die übrigen B-Zell-Lymphome erreichen 0 bis 2 Punkte (11, 12). Die Immunphänotypisierung hilft insbesondere bei der Abgrenzung zum Mantelzellymphom, follikulären



**Abbildung:** Blutausstrich eines Patienten mit CLL (Färbung n. Papanheim, 1000-fache Vergrösserung): Lymphozytose mit kleinen, reifen, morphologisch weitgehend unauffälligen Lymphozyten (z.T. mit charakteristischem marmoriertem Kern), die vermehrt lädierbar sind im Sinne eines krankheitstypischen Artefakts, das allerdings verschieden stark ausgeprägt sein kann (→ Kernschatten bzw. Gumprecht'sche Schollen).

Tabelle 1: **Diagnosekriterien**

Blutbild	Lymphozyten $> 5 \text{ G/l}$ ; morphologisch klein und reif
Immunphänotypisierung	CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, FMC7-, slg (+), CD79b/CD22- oder (+)
Knochenmarksinfiltration	$> 30\%$

Lymphom, splenischen Marginalzonenlymphom und der varianten Form einer Haarzelleleukämie.

Eine CLL zeigt in aller Regel eine Knochenmarksinfiltration durch die beschriebenen Lymphozyten von über 30%. Zur definitiven Diagnose einer CLL ist eine Knochenmarkspunktion jedoch nicht nötig (13). Insbesondere kann bei asymptomatischen Patienten ohne Therapieindikation (vorläufig) darauf verzichtet werden. Unabdingbar ist sie jedoch bei differenzialdiagnostischen Abgrenzungsschwierigkeiten oder vor Einleitung einer Therapie. Zudem kann sie – etwa bei persistierendem Fieber, Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder progredienter Anämie – Hinweise auf anderweitig kaum fassbare mikrobiologische Erreger (z.B. Mykobakterien) liefern. Zur diagnostischen Aufarbeitung gehört – insbesondere bei unter 65-jährigen Patienten – auch die Bestimmung des individuellen Risikoprofils aus dem Blut (vgl. *Tabelle 2*) mit:

- routinemässig visuellem Blutausstrich mit Bestimmung des Anteils der Prolymphozyten (bzw. prolymphozytoiden Zellen) in Prozent der Lymphozyten, LDH,  $\beta 2$ -Mikroglobulin, (evtl. Thymidinkinase und/oder Ki67-Expression zur Abschätzung der proliferativen Aktivität mittels IP)

- Immunphänotypisierung (IP) zur Bestimmung der CD38- und ZAP-70-Expression auf bzw. in den CLL-Zellen
- molekularer Diagnostik zur Bestimmung des Mutationsstatus des variablen Anteils der Immunglobulin-Schwerketten (IgVH) bzw. des VH-Gensegments
- zytogenetischer Untersuchung mittels FISH (insbesondere auf das Vorliegen einer Trisomie 12, del[17p13], del[11q23], del[13q14]).

Nicht vergessen werden sollte in jedem Fall:

- eine Serumeiweisselektrophorese (Paraproteinämie?) mit Immunglobulinbestimmung (Hypogammaglobulinämie?)
- ein direkter Coombs-Test (anti-erythrozytäre Autoantikörper?)
- eine übliche Blutchemie (inkl. Harnsäure und Kreatinin)
- eine Virusserologie (Hepatitis B und C), insbesondere vor dem Start einer immunosuppressiven Therapie.

Der klinischen Stadieneinteilung der CLL nach Rai und Binet (vgl. *Tabelle 3*) kommt neben den prognostischen Hinweisen vor allem im Hinblick auf einen allfälligen Therapiebeginn immer noch eine zentrale Bedeutung zu. Bei Diagnosestellung befinden sich schätzungsweise 60% der Patienten im Stadium Binet A (medianes Überleben 12 bis 15 Jahre), 30% im Binet-B-Stadium (ca. 7 Jahre) und 10% im Binet-C-Stadium (3 bis 5 Jahre). Die Rai-Stadien III und IV unterscheiden sich bezüglich medianen Überlebens kaum; im Gegenteil, das Stadium III scheint im Langzeitverlauf schlechter als das Stadium IV zu sein. Bei der Stadieneinteilung ist zu berücksichtigen, dass ein mit der CLL assoziiertes Autoimmunsyndrom (z.B. autoimmunhämolytische Anämie oder ITP) ohne Knochenmarksverdrängung zu einer Anämie oder Thrombopenie führen kann und so ein höheres Stadium vortäuscht, als es in Wirklichkeit dem Krankheitsverlauf entspricht.

Als neues Tool in der Verlaufsdagnostik nach Therapieabschluss könnte bei effektiveren Kombinationstherapien in Zukunft das Konzept der Minimal Residual Disease (MRD) Bedeutung erlangen. Dabei wird angestrebt, mittels Flowzytometrie oder RT-PCR (die eine einzige CLL-Zelle auf 10 000 Leukozyten erkennen können [14]), bei Patienten in klinischer Remission gemäss NCI-WG-Kriterien

Tabelle 2: **Auswahl prognostischer Marker (fett: biologische Marker)**

	<b>Günstig</b>	<b>Ungünstig</b>
Klinisches Stadium	Rai 0, I; Binet A	Rai II, III IV; Binet B, C
Knochenmarksinfiltration		
▲ Biopsie	Nodulär oder interstitiell	Diffus
▲ Aspirat	≤ 80% Lymphozyten	> 80% Lymphozyten
Leukozytenzahl	≤ 50 G/l	> 50 G/l
Prolymphozyten im Blut	≤ 10%	> 10% (< 55% = «CLL/PL»)
Lymphozytenverdoppelungszeit	> 12 Monate	< 12 Monate
LDH	Normal	Erhöht
β2-Mikroglobulin	Normal	Erhöht
<b>Zytogenetik/FISH</b>	<b>del13q14</b> <b>Trisomie 12 (intermediär)</b>	<b>del11q23</b> <b>del17p13</b>
<b>CD38-Expression</b>	<b>Negativ</b>	<b>Positiv</b>
<b>ZAP-70-Expression</b>	<b>Negativ</b>	<b>Positiv</b>
<b>IgVH-Status</b>	<b>Mutiert</b>	<b>Unmutiert</b>
<b>VH-Segment</b>	<b>Nicht VH 3-21</b>	<b>VH 3-21</b>
<b>Thymidinkinase</b>	<b>&lt; 10 U/l</b>	<b>&gt; 10 U/l</b>

Tabelle 3:

	<b>Rai-Stadium</b>	<b>Binet-Stadium</b>
Niedriges Risiko (OS median ~ 14 J.)	0: Lymphozytose im Blut oder KM	A: 2 oder weniger Lymphregionen <sup>1</sup> vergrössert
Intermediäres Risiko (OS median ~ 7 J.)	I: Lymphozytose + vergrösserte LK II: Lymphozytose + vergrösserte Leber oder Milz mit oder ohne vergrösserte LK	B: 3 oder mehr Lymphregionen vergrössert
Hohes Risiko (OS median ~ 4 J.)	III: Lymphozytose + Anämie (Hb < 110 g/l) mit oder ohne vergrösserte Leber, Milz oder LK IV: Lymphozytose + Thrombopenie (Tc < 100 G/l) mit oder ohne Anämie, vergrösserte Leber, Milz oder LK	C: Anämie (Hb < 100 g/l) oder Thrombopenie (< 100 G/l)

<sup>1</sup> Es werden 5 Lymphregionen berücksichtigt: zervikale LK, axilläre LK, inguino-femorale LK, Leber, Milz

(15) weiter auffindig zu machen, ob noch eine MRD fassbar ist oder nicht. MRD-Negativität kann bei diesen Patienten möglicherweise das Outcome verbessern und das Überleben verlängern (16). So wird vielleicht die MRD-Negativität dereinst als neues therapeutisches Ziel formuliert werden, vor allem für

Patienten mit schlechter Prognose (17). Das MRD-Monitoring hat aber zum heutigen Zeitpunkt in der Routinepraxis noch keinen sicheren Stellenwert.

### Klinische Befunde

Etwa ein Viertel aller CLL-Patienten präsentiert sich in sehr gutem Allgemeinzustand und völlig asymptomatisch. Die typische B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiss, Müdigkeit) zeigen nur etwa 5 bis 10%. Eine Studie bei 174 Patienten zeigte bei Diagnosestellung folgende klinischen Befunde: Lymphadenopathie 87%, Splenomegalie 54%, Hepatomegalie 14%, Lc > 100 G/l 30%, Hb < 110 g/l 31%, Tc < 100 G/l 16% (18). Eine Hypogammaglobulinämie (üblicherweise alle Ig-Klassen betreffend) bei Diagnosestellung weisen nur rund 8% der Patienten auf, im Verlauf entwickelt sie sich jedoch bei zwei Dritteln.

### Prognostische Faktoren

Das mediane Überleben von CLL-Patienten beträgt bei Diagnosestellung etwa sieben Jahre, wobei häufig konkurrenzierende Infektionen zum Tod führen. Prognostische Marker (vgl. auch Tabellen 2 und 3) können helfen, das individuelle Risiko der Krankheitsprogression abzuschätzen und eine entsprechende Therapiestrategie (z.B. eine frühe aggressive Behandlung, Evaluation einer intensivierten Therapie mit Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten) festzulegen.

Neben der *klinischen Stadieneinteilung* nach Rai und Binet, der *Lymphozytenverdoppelungszeit* (assoziiert mit schlechterem Verlauf bei < 12 Monate Dauer) (19) und der Art der *Knochenmarksinfiltration* (schlechter, wenn diffus) kristallisieren sich zunehmend weitere prognostische Marker heraus. Der *Proliferationsmarker Ki-67* und das *Tumorsuppressorprotein p53* gehen bei vermehrter Expression mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf einher (20). In multivariaten Analysen waren eine *erhöhte LDH und hohe Lymphozytenzahlen* unabhängige Risikofaktoren für einen aggressiven Verlauf (2). Eine Erhöhung des  $\beta_2$ -Mikroglobulins über 3,5 mg/l korreliert linear mit einer schlechten Prognose und kürzerem Überleben (21), wobei es bezüglich Letzterem verlässlicher sein soll als die klinische Stadieneinteilung (22). Patienten mit tiefen Spiegeln zeigen zudem eine signifikant höhere Rate von kompletten Remissionen nach Kombinationstherapie mit FCR als First-Line-Therapie (2). Flowzytometrisch kann die Expression von CD38 auf CLL-Zellen bestimmt werden, wobei Positivität (bei verschiedenen Cut-off-Werten) mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (23). Analog lässt sich intrazellulär der Expressionsgrad der *Tyrosinkinase ZAP-70* (70 kd-schweres, zetaassoziiertes Protein) erheben, die normalerweise von T-Zellen (zu deren Aktivierung nach Antigenkontakt sie nötig ist) und noch stärker von NK-Zellen exprimiert wird und auch eine Rolle bei der Entwicklung der Pro-B- zu Pre-B-Zellen spielt, jedoch nicht in normalen (nicht aktivierten), reifen B-Zellen nachweisbar ist. Eine Expression bei CLL-Zellen ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Sowohl CD38 wie ZAP-70 galten initial als Surrogatmarker für den Mutationsstatus des variablen Anteils der

*schweren Immunglobulinketten (IgVH)*, da eine Positivität oft mit unmutierten IgVH einhergeht und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (2, 23, 24). Mehr und mehr jedoch zeigt sich, dass diese Marker einen eigenständigen respektive ergänzenden prognostischen Stellenwert haben.

Die CLL-Zellen mit unmutiertem IgVH (40 bis 50%) haben als «Pendant» beim Gesunden die naiven B-Zellen, jene mit mutiertem IgVH (50 bis 60%) die Memory-Zellen. Das mediane Überleben von CLL-Patienten mit IgVH-Mutation ist wesentlich besser als jener mit unmutiertem Status (bis 2- bis 3-fach) (25). Eine Ausnahme bildet das Gensegment VH3-21, welches per se mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (26). Das Vorliegen einer IgVH-Mutation führt zudem – mindestens bei einigen Therapieschemata (27) – bei insgesamt ähnlichem Ansprechen zu einer längeren Remissionsdauer. Von immer grösserer prognostischer Bedeutung ist zudem die Suche nach Chromosomenaberrationen. Mittels konventioneller Zytogenetik finden sich in 40 bis 50% der Patienten Abnormitäten, mittels FISH-Technik (welche Läsionen auch in nicht teilenden Zellen erfasst, den Verlust von Chromosomenmaterial schon ab einer Grösse von 100 kB erkennt und damit sensitiver ist) sogar in 80% der CLL-Patienten (21). Die häufigsten Mutationen sind in dieser Reihenfolge: Deletion 13q14 (bis zu 60% aller CLL-Patienten!) (28), Deletion 11q22-23, Trisomie 12, Deletion 17p13 und Deletion 6q21 (29). Bedeutend seltener sind Translokationen mit 14q32 und die Trisomien 3q und 8q. Prognostisch schlecht sind *del11q* (tangiert das ATM-Gen) und vor allem *del17p* (über einen Verlust des Tumorsuppressorgens p53), die eine rasche Progression, schlechtes Therapieansprechen auf Purinanaloga (Patienten mit *del17p* sind weitgehend resistent gegenüber Fludarabin und sprechen auch sehr schlecht auf Alkylanzien und Rituximab an [2]) und ein kurzes medianes Überleben zeigen. Klar besser ist der Verlauf bei unauffälliger Zytogenetik oder einer isolierten *del13q* (30). Die *Trisomie 12* korreliert häufig mit einer atypischen Lymphozytenmorphologie und dürfte mit einem intermediären Risiko einhergehen (21). Diese erst seit einigen Jahren routinemässig bestimmbar und in ihren Zusammenhängen erforschten molekulargenetischen und zytogenetischen Marker haben dazu geführt, dass das klinische Stadium (gemäss Rai und Binet) nach Berücksichtigung des IgVH-Status und der relevanten genetischen Anomalien in multivariaten Analysen nicht mehr einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt (31). Etabliert als prognostischer Faktor hat sich auch die *Thymidinkinase*, die allerdings nicht routinemässig bestimmt wird. Sie ist ein zelluläres Enzym, das für die DNA-Synthese benötigt wird und ein Abbild der proliferierenden neoplastischen Zellen darstellt. Erhöhte Werte (32, 29) lassen eine rasche Krankheitsprogression vorhersagen (33), und zwar bereits bei Patienten im Stadium Binet A. In Zusammenhang gebracht mit einer Krankheitsprogression im Frühstadium der CLL und einer schlechten Prognose wurden auch hohe Werte der löslichen Form von CD23 (sCD23) (2), wobei es zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar ist, ob es sich dabei um einen unabhängigen Risikofaktor handelt (34). Weitere unabhängige, nicht routinemässig erhobene Risikofaktoren

für einen aggressiven Verlauf scheinen erhöhte Spiegel von *VEGFR-2* (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2), *TNF- $\alpha$*  (Tumor-Nekrose-Faktor-alpha), *IL-8* (Interleukin-8) und *TPO* (Thrombopoetin) zu sein. Neuerdings wurde zudem ein für die CLL wahrscheinlich spezifisches Gen (*CLL1*) identifiziert. Die *CLL1*-Expression war signifikant gesteigert bei allen untersuchten Gruppen mit schlechter Risikokonstellation und prädizierte recht gut die Zeit von Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn (35).

### Therapie: wann und wie?

Anders als bei den meisten anderen Neoplasien, die möglichst rasch nach Diagnosestellung einer Therapie zugeführt werden, ist bei der CLL in vielen Fällen ein abwartendes Verhalten angezeigt. Rund ein Sechstel bis ein Drittel der CLL-Patienten im frühen Stadium zeigen keine Krankheitsprogression und werden auch nie eine Therapie benötigen (36). Diese in Analogie zum multiplen Myelom «smoldering CLL» benannten Krankheitsverläufe (gekennzeichnet durch ein klinisches Stadium Binet A, kein diffuses Knochenmarksinfiltrationsmuster, Lymphozytenzahl < 30 G/l, normales Hb und LDT > 12 Monate) zeigen eine gleiche Überlebenskurve wie die Normalpopulation (37). Da die Therapie (mit Ausnahme der nur für wenige Patienten infrage kommenden allogenen Stammzelltransplantation) palliativ ist, bringt ein Hinausschieben des Therapiebeginns hinsichtlich des Überlebens keinen Nachteil mit sich. Patienten in den Stadien Rai I und II beziehungsweise Binet A und B bedürfen deshalb in der Regel keiner Behandlung, ausser es treten Zeichen einer vermehrten Krankheitsaktivität auf (B-Symptomatik, extreme Müdigkeit, progressive Anämie und/oder Thrombozytopenie, progrediente respektive massive Lymphome und/oder Splenomegalie/Hepatomegalie, antizipierte Lymphozytenverdoppelungszeit < 6 Monate beziehungsweise Lymphozytenanstieg > 50% in den letzten 2 Monaten) (38). Patienten in den Rai-Stadien III (mit Anämie) und IV (mit Thrombopenie) – respektive Binet C – benötigen normalerweise stets eine Behandlung. Weitere Therapieindikationen sind Autoimmunphänomene, die nicht oder nur schlecht auf Steroide ansprechen beziehungsweise im Verlauf steroidabhängig bleiben, und eine Hypogammaglobulinämie mit Infektneigung (nicht jedoch eine Hypogammaglobulinämie per se). Dagegen ist eine hohe Lymphozytenzahl für sich genommen, das heisst als Momentaufnahme und ohne Leukostasesymptomatik, kein zwingender Behandlungsgrund, da Letztere selbst bei Leukozyten- (beziehungsweise Lymphozyten-)werten > 300 G/l nur selten auftritt (36). Diese zurzeit noch allgemein akzeptierte Strategie muss in Zukunft durch den Einbezug neuerer prognostischer Marker (s. oben) wahrscheinlich modifiziert und verfeinert werden. Prospektive klinische Studien dazu stehen allerdings aus, sodass die Zeit für einen systematischen Einbezug biologischer Risikomarker (FISH, IgVH-Status, ZAP-70, CD38 etc.) in der täglichen Praxis noch nicht gekommen ist (13). Ziel der Therapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (keine CLL-assoziierten Symptome, unauffälliger Status, Lymphozyten < 4 G/l, Neutrophile > 1,5 G/l, Throm-

bozyten > 100 G/l, Hämoglobin spontan > 110 g/l, Knochenmarksinfiltration < 30% ohne herdförmige Lymphozytenansammlungen; alles für eine Dauer von mindestens 2 Monaten) (29). Eine nur partielle Remission bedeutet aber nicht, dass eine Fortsetzung der bisherigen Therapie oder ein Therapiewechsel vorgenommen werden muss. Zudem ist die Durchführung einer Knochenmarkspunktion nach Therapieabschluss zur genauen Erfassung des Therapieansprechens nicht zwingend notwendig, sondern muss von der individuellen Situation abhängig gemacht werden. Hält der gemessene Therapieerfolg bis zum Rezidiv über mindestens sechs, besser jedoch zwölf Monate nach Therapieende an, kann oft dieselbe Therapie erneut (je nach Dauer des Ansprechens alleine oder kombiniert) erfolgreich eingesetzt werden. Man unterscheidet Erst-, Zweit- und Drittlinientherapien, die im Einzelfall aber auch kombiniert und nach erfolgter Kostengutsprache durch die Krankenkassen (falls ausserhalb der zugelassenen Indikation geplant) im individuellen Fall auch früher durchgeführt werden können. Wichtig ist ein dem Alter, dem Krankheitsstadium, der Risikokonstellation und dem individuellen Behandlungsziel angepasstes Therapiekonzept. Wenn immer möglich, sollen Patienten auch auf gegenwärtig zugängliche klinische Studien aufmerksam gemacht und ein möglicher Studieneinschluss geprüft werden. Im Folgenden sollen die häufigsten Therapiemodalitäten, die bei der CLL zum Einsatz kommen, diskutiert werden.

### Chlorambucil (Leukeran®)

Das Alkylans war seit den ersten Studien in den Siebzigerjahren lange Zeit unumstrittene First-Line-Therapie der CLL (40). Es kann oral eingenommen werden und wird in der Regel sehr gut toleriert (keine Alopezie, kaum gastrointestinale Nebenwirkungen, kaum Nausea). Im frühen Stadium der CLL zeigt es keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten (2). Chlorambucil hat aber bei gegebener Behandlungsindikation nach wie vor seinen Stellenwert sowohl bei älteren Patienten mit Komorbiditäten als auch bei Patienten mit günstigem Risikoprofil beziehungsweise langsamer Krankheitsprogression. Ein allgemein anerkanntes Dosierungsschema existiert nicht (die Gesamtdosen schwanken erheblich), die intermittierende Gabe (6 bis max. 8 monatliche Zyklen) ist einer Dauertherapie aber vorzuziehen. Bei Unverträglichkeit, ungenügender Wirksamkeit und gleichzeitiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder Bedenken bezüglich Triggerung/Reaktivierung/Aggravierung eines (hämatologischen oder nichthämatologischen) Autoimmunphänomens (41) und/oder bezüglich einer Infektkomplikation durch Wechsel auf Purinanaloga alleine sowie bei tiefen Thrombozytenausgangswerten (42) ist Cyclophosphamid eine mögliche Alternative. Mit einer auf Alkylanzien basierten Chemotherapie kann eine Ansprechrate von 50 bis 60% (wovon höchstens 10% komplette Remissionen) erreicht werden (36). Verschiedene bei anderen Lymphomen übliche Kombinationschemotherapien unter Einbezug von Cyclophosphamid, Adriblastin, Vincristin (CHOP, CAP, COP) zeigten zwar ein insgesamt höheres Ansprechen gegenüber Chlorambucil, aber keinen Überlebensvorteil der Patienten (43). Die Kombination

von Chlorambucil mit Steroiden ist nur bei manifesten hämatologischen Autoimmunphänomenen (z.B. AIHA, ITP) oder einer ausgeprägten B-Symptomatik sinnvoll. Der Einsatz von Alkylanzien sollte möglichst vermieden oder so niedrig wie möglich gehalten werden, wenn später im Verlauf grundsätzlich auch eine Stammzelltransplantation infrage kommt.

### **Purinanaloga**

Die Gruppe umfasst *Fludarabin*, *Cladribin* und das in der Schweiz nicht erhältliche *Pentostatin*. In den vergangenen Jahren wurde vielerorts die Therapie mit Alkylanzien in zunehmendem Mass durch Medikamente dieser Substanzklasse (insbesondere Fludarabin [Fludara®]) als Erstlinientherapie abgelöst (44). Purinanaloga haben sich als die wirksamsten Einzelsubstanzen in der Behandlung der CLL erwiesen; bei bisher unbehandelten Patienten betragen die Remissionsraten gegen 80% (wovon 20 bis 30% komplett, je nach Studie aber auch weniger) (36). Im direkten Vergleich mit Chlorambucil wurden in einer amerikanischen Studie für Fludarabin eine grössere Remissionsrate (insgesamt und bezügl. kompletter Remissionen), eine längere Remissionsdauer und ein – allerdings nicht signifikantes – längeres Überleben gefunden, während der Kombinationsarm aufgrund inakzeptabler Toxizität früh geschlossen werden musste (45). Auch andere Studien konnten trotz besserer Wirksamkeit keinen signifikanten Überlebensvorteil für Purinanaloga als Monotherapie im Vergleich zur Therapie mit Alkylanzien nachweisen (46).

*Cladribin* (2-Chlorodeoxyadenosin beziehungsweise 2-CDA [Litak®]) zeigt vergleichbare Ansprechraten wie Fludarabin, im Unterschied zu Letzterem kann es auch subkutan appliziert werden (47). Die empfohlene Behandlung gemäss Hersteller umfasst bei Fludarabin in der Regel sechs monatliche Behandlungszyklen plus drei zusätzliche nach maximaler Response; bei 2-CDA wird auf nur limitierte Erfahrungen bei mehr als drei monatlichen Behandlungszyklen verwiesen. In klinischen Studien mit Fludarabin wurden zumeist sechs monatliche Zyklen verabreicht (gilt als anzustrebende Standardbehandlung), in den zahlenmässig weit kleineren Studien mit 2-CDA (entsprechend seiner Verbreitung) wurden ein bis sechs monatliche Zyklen angestrebt und meistens zwei bis fünf Zyklen (median) appliziert. In der inzwischen geschlossenen multizentrischen SAKK-34/02-Studie bei nicht oder nur wenig vorbehandelten Patienten waren vier 2-CDA-Zyklen s.c. – allerdings in Kombination mit Rituximab ab dem zweiten Zyklus – vorgesehen. Als Richtschnur sollen bei einer Dosis von 0,1 mg/kg 2-CDA s.c. am Tag 1 bis 5 (in Abwesenheit einer Nieren- oder Leberinsuffizienz) drei bis vier Zyklen in vier- bis sechswöchigen Intervallen (je nach Myelotoxizität und Ansprechen) angestrebt werden. Im Vergleich zu den Alkylanzien gehen Purinanaloga mit verstärkter Myelotoxizität und daraus resultierender erhöhter Infektneigung (mit Ausweitung des gängigen Erregerspektrums) einher, wobei dafür neben der Neutropenie auch eine protrahierte Reduktion der T-Lymphozyten – insbesondere der CD4-positiven, sogenannten T-Helferzellen – die bis zu Werten < 200/µl abfallen und bis zu einem Jahr oder länger auf die-

sem Niveau bleiben können, verantwortlich ist. Der Einsatz einer antimikrobiellen Prophylaxe gegen opportunistische Erreger, Bakterien, Viren und Pilze wird jedoch nicht routinemässig, sondern individuell empfohlen, wobei diesbezügliche Guidelines divergieren (38). Den Einsatz von granulozyten-stimulierenden Wachstumshormonen kann eine protrahierte Neutropenie (< 1,0 G/l, insbesondere bei Leukopenie) zur Überbrückung bei immunkompromittierender Grunderkrankung per se (Hypogammaglobulinämie etc.) ratsam machen. Um eine transfusionsassoziierte Graft-versus-host-Reaktion bei zellulärer Immunsuppression zu vermeiden, sollen im Bedarfsfall nur bestrahlte Blutprodukte verabreicht werden. Purinanaloga können eine Autoimmunhämolyse in 2 bis 5%, bei starker Vorbehandlung in 10 bis 20% der Patienten induzieren oder, falls vorbestehend, verstärken, mit häufig schwerem, gelegentlich fatalem Verlauf (41). In der Literatur wird mit der zunehmenden Anwendung auch das Problem der Therapieresistenz beziehungsweise Fludarabin-Resistenz thematisiert: Patienten, die auf Fludarabin refraktär werden, erleiden vermehrt Infektionen, weisen häufig p53-Anomalien mit erweiterter Therapieresistenz auf, haben eine höhere Prädisposition zur Entwicklung eines Richter-Syndroms und ein insgesamt kürzeres Überleben (48). Bei Therapieresistenz sollte wegen geringer Erfolgsaussichten nicht von einem Purinanaloga auf ein anderes alleine gewechselt werden.

Um einen synergistischen Effekt zwischen Cyclophosphamid, das einen DNA-Schaden setzt, und Fludarabin, das den Reparatursmechanismus inhibiert, zu nutzen, wurde respektive die parenterale Kombination *Fludarabin/Cyclophosphamid* (FC) studiert (36). In der bisher einzigen publizierten, randomisierten, prospektiven Studie der deutschen CLL-Studiengruppe zeigten sich im Einsatz als Erstlinientherapie bei < 66 Jahre alten Patienten in der Tat Vorteile der Kombinationsbehandlung gegenüber Fludarabin alleine bezüglich totaler Ansprechraten, kompletter Remissionen, progressionsfreien und behandlungsfreien (37 vs. 25 Monate) Überlebens, bisher jedoch nicht bezüglich gesamten Überlebens (49). Da trotz höherer Myelotoxizität keine vermehrte Infektneigung (36) beziehungsweise schwere Infekte auftraten (49), wird FC neben der deutschen CLL-Studiengruppe bereits auch von anderen europäischen Experten, so zum Beispiel in den erst kürzlich publizierten italienischen Guidelines (38), als neuer Goldstandard für die First-Line-Therapie der CLL bewertet, und zwar auch für ältere Patienten über 70 Jahre ohne Komorbiditäten (14). Ausschlaggebend für diese Einstufung war nicht zuletzt (trotz insgesamt mehr Nebenwirkungen [49]) der Gewinn an Lebensqualität nach der Therapie durch die deutlich bessere Wirksamkeit (14). Die Kombinationstherapie von Cladribin mit Cyclophosphamid hingegen ergab in der bisher ebenfalls einzigen publizierten, prospektiven, randomisierten Studie keinen signifikanten Vorteil gegenüber Cladribin (in beiden Armen als 2-h-i.v.-Infusion appliziert) alleine (50).

### **Rituximab (Mabthera®)**

Der monoklonale chimäre Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD20 auf B-Lymphozyten wird in zunehmendem

Ausmass und erfolgreich bei verschiedenen Lymphomen, meist in Kombination zu und/oder sequenziell als Erhaltung nach Chemotherapie eingesetzt. Der Einsatz bei der CLL/SLL als Monotherapie in der üblichen Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> führte jedoch zu enttäuschenden Resultaten (51). Auch zeigten Patienten mit der Deletion 17p13 kein Ansprechen auf Rituximab (48).

Theoretische Überlegungen führten dann zur Kombination von Rituximab mit der beschriebenen FC-Kombination (FCR). In vitro sensibilisiert Rituximab (durch Downregulation des anti-apoptischen Proteins bcl-2) verschiedene Zelllinien für die Zytotoxizität von Fludarabin und Cyclophosphamid und erhöht so deren Wirksamkeit (52). Diese Hinweise auf eine potenzierte Wirkung konnten in ersten klinischen Studien auch in vivo untermauert werden: Keating (53) erreichte bei bislang unbehandelten Patienten die bisher höchste komplette Remissionsrate von 70% (!), mehrfach vorbehandelte und therapierefraktäre Patienten konnten in einer anderen Studie immer noch in 25% eine komplette Remission erreichen (54). Die Wahrscheinlichkeit, mit FCR eine komplette Remission zu erlangen, war eingeschränkt bei fortgeschrittenem klinischem Stadium und Alter, höheren Leukozytenwerten, tieferen Thrombozytenwerten, höherem  $\beta$ 2-Mikroglobulin, einer Knochenmarksinfiltration > 50% und einer Splenomegalie  $\geq$  5 cm unter dem Rippenbogen (53). Bei Fludarabin-refraktären Patienten mit ausgeprägter Lymphadenopathie, bei denen Alemtuzumab nicht infrage kommt, ist FCR eine zu erwägende Therapieoption (48). Den so weit sehr erfreulichen Daten muss jedoch entgegengehalten werden, dass ein verlängertes Überleben bisher noch nicht nachgewiesen wurde und Langzeitresultate fehlen. Ob FCR wirksamer ist als FC, wird in zwei grossen internationalen Studien noch untersucht, die Patientenrekrutierung sollte 2007 abgeschlossen sein (14). Bis zum Vorliegen der Resultate ist es verfrüht, FCR als neue First-Line-Therapie bei der CLL zu propagieren. Dasselbe gilt für die Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (FCM), die bei vorbehandelten Patienten ähnlich hohe Raten kompletter Remission wie FCR erreichte (55), jedoch auch noch in randomisierten Phase-III-Studien getestet werden muss (14).

Einige Experten empfehlen, Patienten mit einem positiven direkten Coombs-Test (DAT) zur Vermeidung einer therapie-induzierten (insbesondere schwer verlaufenden purinanaloga-induzierten) Hämolyse mit dem für Lymphome gängigen Schema R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Adriblastin, Vincristin, Prednison) zu behandeln (41). Das beste Vorgehen bei Patienten mit einem positiven DAT ohne Hämolyse bleibt aber eine offene Frage und wird auch abhängig von Art und Anzahl der Vorbehandlungen sein, die im individuellen Fall verschiedene mögliche Antworten erlauben.

### **Alemtuzumab (MabCampath®)**

Mit Alemtuzumab steht ein weiterer monoklonaler Antikörper in der Therapie der CLL zur Verfügung, gerichtet gegen CD52, welches über 95% der Lymphozyten (B- und T-Lymphozyten) in verschiedenen Differenzierungsstadien auf ihrer Oberfläche

tragen und das auch auf CLL-Zellen hochgradig exprimiert wird. Als Erstlinientherapie zeigte Alemtuzumab, das auch subkutan appliziert werden kann, mit Fludarabin vergleichbare Remissionsraten (56). Auch bei vorbehandelten Patienten (inkl. Fludarabin) und solchen mit p53-Mutationen/del17p zeigte Alemtuzumab gesamthaft ein gutes Ansprechen, ausgenommen bei Patienten mit ausgeprägter Lymphadenopathie (Lymphknoten > 5 cm) und schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-Status > 2) (48). Als Konsolidationstherapie nach Erreichen einer Remission mit Fludarabin oder FC ist Alemtuzumab sehr effektiv, und es wurden MRD-Negativität, anhaltendes Ansprechen und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht (36). Erkauft wurden diese Erfolge aber mit einer hohen Infektionsrate (evtl. mitbedingt durch das vorab verabreichte Fludarabin) (57) und einer CMV-Reaktivierung in der Grössenordnung von 5 bis 10% (58). Während der Therapie und bis zwei bis drei Monate nach Therapieende muss deshalb ein sorgfältiges diesbezügliches Monitoring erfolgen (48). Neben der obligaten Prophylaxe gegen Pneumocystis jiroveci und Herpesviren wird deshalb von einigen Autoren auch die präventive Verabreichung von Ganciclovir und Fluconazol empfohlen (59). Die hohe Infektionsrate (über die Hälfte der Patienten) war auch der limitierende Faktor für die Kombinationstherapie Rituximab/Alemtuzumab, die bei sonst refraktären CLL-Patienten einige komplette Remissionen erzielen konnte (60). Möglicherweise wird Alemtuzumab als Monotherapie seinen Platz finden in der Erlangung einer MRD-Negativität, insbesondere wenn gezeigt werden kann, dass damit das Überleben verbessert wird (14).

### **Methylprednisolon**

Hoch dosiertes Methylprednisolon war in einer Studie (61) bei Fludarabin-refraktären Patienten und solchen mit p53-Anomalien wirksam, jedoch entwickelten 28% der Patienten lebensbedrohliche Infektionen, sodass der Einsatz zurzeit höchstens in einer Salvagesituation bei stark vorbehandelten Patienten mit verminderter Knochenmarksreserve und ohne andere Therapiemöglichkeiten – und dann auch nur bei engmaschigem Infektmonitoring unter antibiotischer beziehungsweise antiviraler Prophylaxe – empfohlen werden kann (48).

### **Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation**

Ein aggressiverer Ansatz in der CLL-Therapie ist die Hochdosis-Chemotherapie mit anschliessender Stammzelltransplantation (SZT). Die allogene SZT ist als einzige der bisher bekannten Therapiemodalitäten potenziell kurativ. Als zusätzliches, wichtiges Wirkprinzip kommt es dabei zu einem Graft-versus-Leukemia-Effekt (GvL), der durch Infusion von Spenderlymphozyten oder Regulierung der Immunsuppression wenn nötig auch nach der Transplantation aufrechterhalten beziehungsweise unterstützt werden kann. Allerdings kommt die allogene SZT nur für wenige ausgewählte Patienten (z.B. Vorhandensein eines HLA-identischen Geschwisters) überhaupt infrage. Die transplantationsassoziierte Mortalität bei konventionellen Konditionierungsschemata ist mit den in der Literatur berichteten

30 bis 50% sehr hoch, sodass dafür nur chemotherapierefraktäre, therapiebedürftige junge Patienten in gutem Allgemeinzustand in Betracht kommen (62). Neuerdings wird versucht, mit einem dosisreduzierten, nicht myeloablativen Konditionierungsschema die Risiken des normalen Konditionierungsschemas zu minimieren, gleichzeitig aber den GvL-Effekt der Stammzelltransplantation zu erhalten, was vielversprechende Resultate zeigt (63). Ein Problem bleibt allerdings auch hier die Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Zu erwägen ist ein solches Vorgehen allenfalls bei frühzeitig behandlungsbedürftigen und schlecht behandelbaren jüngeren Patienten mit schlechten prognostischen Markern (62), nach vorangehender Absprache mit einem Transplantationszentrum. Die *autologe SZT* nach Hochdosischemotherapie zeigt mit zirka 5% eine erheblich geringere therapieassoziierte Mortalität, dafür spricht das kontinuierliche Auftreten von klinischen und molekularen Rezidiven (ohne Platteauphase) gegen ein kuratives Potenzial dieser Therapie (21). Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren (unmutiertes IgVH, del11q, del17p) scheinen keinen Benefit im Outcome durch eine autologe SZT zu haben (64). Die laufende EBMT-Studie zum Stellenwert der autologen SZT bei gutem Therapieansprechen, die auch für Patienten in der Schweiz weiterhin zugänglich ist, wird vielleicht diesbezüglich weitere Aufschlüsse geben.

#### Radiotherapie

Die Radiotherapie hat bei der CLL im primären Therapiesetting keinen Platz. Grosse Lymphknotenbulks sind zwar extrem strahlensensibel, doch ist der Effekt nur temporär. Bei schmerzhafter Splenomegalie kann eine (lokale) Bestrahlung angewendet werden, aufgrund des kurzfristigen Nutzens wird heute unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eher der Splenektomie der Vorzug gegeben. Eine mögliche Indikation zur lokalen Bestrahlung ist eine extranodale beziehungsweise extramedulläre Gewebeeinfiltation mit Verdrängungssymptomatik (z.B. im Wirbelsäulenbereich).

#### Neue Therapieansätze

Neuere, im klinischen Alltag noch nicht spruchreife Therapieansätze sind in Erprobung. Dazu gehören neben Thalidomid und Lenalidomid, die in der Behandlung des multiplen Myeloms und des 5q-Syndroms bereits erfolgreich eingesetzt werden, auch die Kombination Thalidomid/Fludarabin, die monoklonalen Antikörper Bevacizumab (antivaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor/VEGF), Lumiliximab (Anti-CD23), Epratuzumab (Anti-CD22) und Apolizumab (Anti-Hu1D10), das synthetische Flavon Flavopiridol, Decitabin und Substanzen mit häufig noch unbekanntem Bezeichnungen wie 17-AAG, 17-DMAG, UCN-01, PKC412, Roscovitin, Depsipeptid, MS275, G3139, Denileukin, Diftitox, CHIR-12.12, SGN40, Tru16.4. (48, 65)

In der Schweiz sind Leukeran® (Chlorambucil) und Endoxan® (Cyclophosphamid) ohne Limitierung kassenpflichtig. Fludara® (Fludarabin) ist zugelassen für die Behandlung der CLL, wobei es gemäss Spezialitätenliste als First-Line-Therapie nur

bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eingesetzt werden sollte. Litak® (2-CDA) ist laut «Arzneimittel-Kompendium» zwar nur für rezidivierende/refraktäre niedrig maligne NHL beziehungsweise CLL vorgesehen (Zweitlinientherapie), unterliegt aber gemäss Spezialitätenliste keiner Beschränkung. Letzteres trifft auch für MabCampath® (Alemtuzumab) zu, das laut Kompendium für mit Alkylanzien behandelte, auf Fludarabin ungenügend ansprechende Patienten mit CLL (Drittlinientherapie) vorgesehen ist. Für Mabthera® (Rituximab) besteht keine Pflichtleistung der Krankenkassen in der Behandlung der CLL.

#### Komplikationen der CLL

##### Autoimmunphänomene

Rund 20% der CLL-Patienten entwickeln hämatologische Autoimmunphänomene, in erster Linie eine autoimmunhämolytische Anämie (AIHA, v.a. vom Wärmetyp), mit abnehmender Häufigkeit eine autoimmun Thrombopenie (ITP, in ca. 2%), noch seltener eine Erythroplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) oder eine autoimmun Neutropenie, wobei Letzteres infrage gestellt wird (DD: T-LGL-Syndrom). Andere, nicht hämatologische Autoimmunphänomene wie Kollagenosen (Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis), nephrotisches Syndrom, bullöses Pemphigoid und so weiter wurden zwar mit CLL assoziiert, scheinen aber nicht häufiger als in der alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung zu sein (41). Bis zu 30% der CLL-Patienten haben einen positiven direkten Coombs-Test (direkter Antiglobulintest, DAT) mit IgG vom Wärmetyp. Die Erhebung der Hämolyseparameter (inkl. DAT) sollte nie vergessen gehen bei Patienten mit neu entdeckter CLL, vor jedem Therapiestart und bei neu aufgetretener Anämie. Hervorgerufen werden die beschriebenen autoimmunen Manifestationen der CLL durch polyklonale Autoantikörper normaler residueller B-Zellen (3) (nur sehr selten können die vom leukämischen Klon produzierten monoklonalen Immunglobuline autoreaktiv sein) respektive durch ein Versagen der regulatorischen T-Zell-Funktion. Autoimmune Episoden können auch durch die CLL-Therapie, und zwar jeden Typs (besonders jedoch durch Monotherapie mit Fludarabin oder anderen Purinanaloga), ausgelöst werden (41). Manchmal tritt die AIHA vor der Manifestation der CLL auf. Dieses frühe Auftreten der AIHA ist mit einer besseren Prognose assoziiert als dasjenige, das später im Krankheitsverlauf auftritt (66) Die Prävalenz der AIHA ist eng verknüpft mit dem CLL-Stadium und der Krankheitsprogression (41).

Therapeutisch wird die sekundäre *AIHA vom Wärmetyp* bei CLL nicht anders als die idiopathische Form behandelt, weswegen an dieser Stelle nicht im Detail darauf eingegangen werden soll. Im Vordergrund steht die Behandlung mit Steroiden (Prednison 1 mg/kg KG bis zum Ansprechen, dann vorsichtige Reduktion, z.B. alle 2 Wochen, mit Ausschleichen nach 3 Monaten) (66). Bei der *ITP* ist die Splenektomie allgemein eine effektivere Zweitlinientherapie als bei der AIHA, weshalb sie früher angewandt wird. Die PRCA erfordert in der Regel auch eine Behandlung der CLL, um eine längerfristige Remission zu erreichen. Gleichzeitig wird mit Prednison und bei fehlendem



Ansprechen auch mit Cyclosporin A behandelt. Während Prednison gestoppt werden kann, wenn sich das Hämoglobin normalisiert hat, darf das Cyclosporin frühestens nach sechs Monaten langsam ausgeschlichen werden.

### **Infektrisiko**

Die CLL geht mit einer erhöhten Infektgefährdung (am häufigsten mit einer sinubronchialen Manifestation) einher. Die meisten Patienten erleiden im Verlaufe ihrer Erkrankung Infekte, mehr als die Hälfte stirbt letztlich daran. Ursächlich liegen, wie weiter oben erwähnt, eine Hypogammaglobulinämie, ein funktioneller Defekt der T-Helfer-Zellen (insbesondere auch nach Therapie mit Purinanaloga oder Alemtuzumab), eine abnorme Komplementaktivität und/oder eine Neutropenie (als Folge von zunehmender Knochenmarksinfiltration oder Chemotherapie) zugrunde. Die Hypogammaglobulinämie führt zu einer grösseren Empfänglichkeit insbesondere für bekapselte Erreger (Pneumokokken, Hämophilus), wobei vor allem ein tiefer IgA-Spiegel mit einem erhöhten Infektrisiko assoziiert sein soll. Das Erregerspektrum umfasst zudem in erster Linie Staphylokokken und Herpesviren, aber auch Pneumocystis jiroveci, Listerien, Mykobakterien, Candida (Purinanaloga) und CMV (Alemtuzumab). Antimikrobielle Prophylaxen (TMP/SMZ, Valaciclovir, Fluconazol, evtl. Ganciclovir) sind vor allem bei Alemtuzumab und individuell auch bei Purinanaloga (v.a. TMP/SMZ) zu empfehlen. Eine antivirale Prophylaxe (mit Acyclovir) zeigt primär dann einen Benefit, wenn die CD4-Zahl unter 50/μl liegt (67), wird aber auch schon bei Werten < 400/μl empfohlen (38). CLL-Patienten sollten mindestens gegen Grippe und Pneumokokken geimpft werden. Bei einer IgG-Verminderung mit relevanter Infektneigung kann eine IVIG-Prophylaxe (0,4 g/kg KG alle 4 bis 6 Wochen) installiert werden, was zu einer signifikanten Infektreduktion führen kann. Allerdings werden mit dieser teuren Therapie weder IgA noch IgM ersetzt und die durch die verschiedenen Chemotherapeutika (Purinanaloga, Alemtuzumab) gesetzten T-Zell-Defekte nicht beeinflusst.

### **Richter-Syndrom**

Eine gefürchtete Komplikation der CLL ist die Transformation in ein höhergradiges Lymphom, üblicherweise in ein diffus-grosszelliges B-Zell-Lymphom, selten in ein Hodgkin-Lymphom oder gar ein hochgradiges T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, welche bei etwa 2 bis 8% der Patienten auftritt und die nach ihrem Erstbeschreiber als Richter-Syndrom bezeichnet wird. Hinweisend auf eine Transformation sind ausgeprägte B-Symptome, rasch wachsende Lymphknoten, eine rasch ansteigende LDH und ein erhöhtes β2-Mikroglobulin. Getriggert wird die klonale Entwicklung oder Zweiterkrankung beim Richter-Syndrom wahrscheinlich durch virale Infekte, chromosomale/genetische Abnormalitäten (del11q23, Trisomie 12) (68) oder Chemotherapie(n) mit Fludarabin/Purinanaloga (69). Goldstandard für die Diagnose eines Richter-Syndroms ist eine Gewebsbiopsie. Auch ein PET hat sich zum Staging von Patienten mit Richter-Syndrom als nützlich erwiesen. Das therapeutische Vorgehen entspricht weitgehend dem bei aggressiven Non-Hodgkin-

Lymphomen oder akuter lymphoblastischer Leukämie (inkl. Evaluation einer allogenen SZT in Einzelfällen). Die Prognose ist schlecht (68).

### **Zweitneoplasien**

Vor allem Melanome, Bronchialkarzinome und gastrointestinale Neoplasien treten bei der CLL im Vergleich zur Normalpopulation gehäuft auf.

### **Ausblick**

Aufgrund der dargelegten Datenlage muss die Therapiestrategie für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Die zunehmende Komplexität der Materie, die immer zahlreicher werdenden therapeutischen Optionen (Kombinationsmöglichkeiten) und die anhaltende Notwendigkeit intermittierender Therapie lassen ein gutes Patientenmanagement bei der CLL zu einer Herausforderung werden. Massgebend für die Wahl der therapeutischen Ansätze bei der CLL werden weitere Studien sein, deren Aufbau sich vor allem an der Frage orientiert, ob die beachtlichen Remissionsraten der FCR-Kombinationstherapie bestätigt werden können, was der langfristige Benefit derselben ist und wann der richtige Moment für einen (und wenn, für welchen) Therapiestart gekommen ist. Diese offenen Fragen können nur aufgrund von klinischen Studien beantwortet werden, weswegen eine Teilnahme, wenn immer möglich, so wichtig ist. Das vor kurzem durch die SAKK aktivierte und somit prinzipiell auch für Patienten in der Schweiz zugängliche *CLL7-Studienprotokoll* der deutschen und französischen CLL-Studiengruppe teilt CLL-Patienten im Frühstadium (Binet A) anhand von vier prognostischen Markern (Deletionen von 11q/17p, IgVH-Status, Thymidinkinasespiegel und LDT) in eine Low-Risk- (< 2 Faktoren positiv) und eine High-Risk-Gruppe ein. Während für die Low-Risk-Gruppe eine «watch and wait»-Strategie gewählt wird, wird die Hochrisikogruppe in zwei Arme («watch and wait» versus FCR) unterteilt. Es wäre sehr zu begrüssen, wenn dafür infrage kommende Patienten auf die Möglichkeit einer Teilnahme an der Studie aufmerksam gemacht würden. ■

#### **Korrespondenzadresse:**

**Dr. med. Adrian Schmidt**

**Klinik und Poliklinik für Hämatologie und  
Hämatologisches Zentrallabor**

**Inselspital, 3010 Bern**

**E-Mail: [adrian.schmidt@insel.ch](mailto:adrian.schmidt@insel.ch)**

**Dr. med. Max Solenthaler**

**Klinik und Poliklinik für Hämatologie und  
Hämatologisches Zentrallabor**

**Inselspital, 3010 Bern**

**E-Mail: [max.solenthaler@insel.ch](mailto:max.solenthaler@insel.ch)**

Die umfangreiche Quellenliste kann bei den Autoren oder über die Redaktion angefordert werden.

Erstpublikation in «Onkologie» 1/2007.