

# Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz

## Teil 2: Therapieindikationen und Therapiestrategien<sup>1</sup>

Michael Gregor<sup>a</sup>, Mario Bargetzi<sup>b</sup>, Michel A. Duchosal<sup>c</sup>, Jeroen S. Goede<sup>d</sup>, Dominik Heim<sup>e</sup>, Claudine Helg<sup>f</sup>, Wolfgang Korte<sup>g</sup>, Leda Leoncini<sup>h</sup>, Max Solenthaler<sup>i</sup>, Reinhard Zenhäusern<sup>k</sup>



### Quintessenz

- Eine Behandlung der CLL ist nur bei Patienten mit symptomatischer oder fortgeschrittener Erkrankung indiziert.
- Obwohl die heute verfügbaren Behandlungen eine Remission von unterschiedlicher Dauer erreichen, rezidivieren beinahe alle Patienten. Daher bleibt die CLL eine mit konventionellen Therapien unheilbare Erkrankung.
- Die Wahl einer optimalen Behandlung hängt hauptsächlich vom Gesundheitszustand des Patienten ab, unter Berücksichtigung seiner Erwartungen und seiner Therapiebereitschaft.
- Chlorambucil bleibt die Standardbehandlung für «gebrechliche» Patienten. Eine Immunchemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab ist der neue Therapiestandard für «fitte» Patienten ohne Komorbidität, mit Ausnahme der seltenen Patienten mit einer Deletion 17p.
- Wir brauchen bessere prädiktive Marker, welche in Zukunft eine massgeschneiderte Behandlung für jeden Patienten ermöglichen sollen.

### Einführung

Diagnosestellung, Staging und prognostische Faktoren der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) wurden im ersten Teil<sup>1</sup> dieser Übersichtsarbeit vorgestellt. Dieser zweite Teil behandelt Therapieindikationen, Therapiewahl, Beurteilung des Ansprechens und unterstützende Massnahmen bei Patienten mit CLL.


### Therapieindikationen

Zum Zeitpunkt der Diagnose einer CLL ist es notwendig festzustellen, ob ein Patient bereits therapiebedürftig ist oder ob eine Beobachtung des weiteren Verlaufs möglich ist. Bis anhin gibt es keine Evidenz, dass eine Frühbehandlung von asymptomatischen Patienten das langfristige Überleben verlängert. Patienten mit neu diagnostizierter CLL in Frühstadien (Binet A, Rai 0) oder mit intermediärem Risiko (Binet B, Rai I oder II) sollen daher zunächst ohne Behandlung nachkontrolliert werden, ausser bei Symptomen oder Hinweisen für eine fortschreitende Erkrankung (Tab. 1 )<sup>1</sup>. Die IWCLL veröffentlichte Leitlinien für eine progressive und symptomatische Erkrankung als Kriterium für einen Behandlungsbedarf [1] (Tab. 2 )<sup>2</sup>.

Eine alleinige ausgeprägte Erhöhung der Lymphozytenzahl ist keine Indikationen für eine Therapieeinleitung, ebenso wenig wie eine alleinige Hypogammaglobulinämie oder Paraproteinämie.

Die Indikationsstellung für die Zweitlinienbehandlung und spätere Therapien folgt denselben Kriterien wie bei der Einleitung der Erstlinienbehandlung.

### Therapiemöglichkeiten bei CLL

Keine der heutigen Therapien für die CLL ist kurativ mit der Ausnahme der allogenen Stammzelltransplantation, welche jedoch für die meisten Patienten keine Behandlungsoption darstellt. Man kann daher annehmen, dass alle behandlungsbedürftigen Patienten nach der Erstlinienbehandlung einen Rückfall oder eine Krankheitsprogression zeigen und weitere Therapien erhalten werden. Bis vor kurzem konnte keine Therapiestrategie zeigen, dass sie das Gesamtüberleben verlängert. Es ist sinnvoll, sich zunächst mit der Entwicklung der Therapien der CLL vertraut zu machen, um unsere Empfehlungen für eine intensitätsabhängige Behandlungsstrategie zu verstehen (Tab. 3 und 4 )<sup>3</sup>.

Das Alkylans Chlorambucil war während mehr als vier Jahrzehnten der Therapiestandard für die Erstlinienbehandlung der CLL. Chlorambucil ist ein orales Medikament mit wenigen Nebenwirkungen (selten Übelkeit, kein Haarausfall, dosisabhängige Zytopenien). Die Ansprechrate auf Chlorambucil variiert von Studie zu Studie, abhängig vom Patientenkollektiv und den verwendeten Kriterien für ein Ansprechen. Kombinationschemotherapien (z.B. CVP, CHOP) zeigen im Vergleich zu Chlorambucil eine höhere Ansprechrate, aber keinen Überlebensvorteil [2–4].

Die Purinanaloga Fludarabin und Cladribin erzielen eine höhere Ansprechrate, ein qualitativ besseres Ansprechen und in einigen Studien ein längeres progressionsfreies Überleben als Chlorambucil. Aufgrund dieser Daten wurden Fludarabin (und auch Cladribin)

<sup>a</sup> Hämatologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern; <sup>b</sup> Zentrum für Onkologie/Hämatologie und Transfusionsmedizin, Kantonsspital, Aarau; <sup>c</sup> Service d'Hématologie et Laboratoire Central d'Hématologie, CHUV, Lausanne; <sup>d</sup> Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital, Zürich; <sup>e</sup> Hämatologie, Universitätsspital, Basel; <sup>f</sup> Onco-Hématologie, Clinic de Genolier et Centre de Radio-Oncologie des Eaux-Vives, Genf; <sup>g</sup> Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital, St. Gallen; <sup>h</sup> Ospedale regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona; <sup>i</sup> Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Bern; <sup>k</sup> Onkologie/Hämatologie, Spitalzentrum Oberwallis, Brig

1 Der 1. Teil, «Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz: Diagnose, Staging und Prognosefaktoren», erschien in Heft 6 am 9.2.2011. Schauen Sie auch unter [www.medicalforum.ch/d/set\\_archiv.html](http://www.medicalforum.ch/d/set_archiv.html).



Michael Gregor

Unterstützung durch Roche Pharma Schweiz.

zeitweilig als Standardbehandlung für jüngere Patienten mit CLL betrachtet. Ein Überlebensvorteil, welcher auf Phase-II-Daten basierend erwartet wurde, konnte aber in keiner Phase-III-Studie nachgewiesen werden [5]. Eine kürzlich veröffentlichte Phase-III-Studie konnte nicht einmal ein besseres progressionsfreies Überleben zeigen als mit Chlorambucil [6]. Eine Phase-III-Studie bei älteren Patienten mit Co-Morbiditäten zeigte trotz initial besserem Ansprechen ein schlechteres Überleben bei Erstlinienbehandlung mit Fludarabin im Vergleich zu Chlorambucil [7].

Drei Phase-III-Studien zeigten die Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung von Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) im Vergleich zu einer Monotherapie mit Fludarabin. In allen drei Studien war FC besser im Hinblick auf Ansprechrate, Qualität des Ansprechens und progressionsfreiem Überleben. Das Gesamtüberleben war mit FC jeweils gleich wie bei einer Monotherapie mit Fludarabin [6, 8, 9]. Aufgrund dieser Daten wurde FC als Standardtherapie zur Erstlinienbehandlung der CLL bei jüngeren und gesunden Patienten empfohlen (unter 70 Jahren, keine schwere Begleiterkrankung, Kreatinin-Clearance >70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Bendamustin ist ein hybrides Chemotherapeutikum, bestehend aus einem Purinanaloga-artigen Antimetaboliten und einem Alkylans. Es wurde ursprünglich in der ehemaligen DDR entwickelt und seit über 25 Jah-

ren zur Behandlung der CLL und anderer Lymphome verwendet. Aufgrund einer erst kürzlich durchgeführten Phase-III-Studie, welche eine bessere Ansprechrate, eine bessere Qualität des Ansprechens und ein längeres progressionsfreies Überleben als Chlorambucil zeigte, wurde Bendamustin 2009 in der Schweiz zur Behandlung der CLL zugelassen [10].

Der Anti-CD20-Antikörper Rituximab zeigte bei CLL als Monotherapie in Standarddosierung eine niedrigere Ansprechrate als bei anderen B-Zell-Lymphomen. Dennoch führte die Zugabe von Rituximab zu einer Chemotherapie mit Purinanaloga alleine oder einer Kombination von Purinanaloga und Alkylantien zu einer deutlichen Verbesserung der Wirksamkeit [11]. Phase-III-Studien, welche FC ± Rituximab verglichen, wurden erstmals am Jahrestreffen der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Jahre 2008 präsentiert. Sie zeigten eine verbesserte Ansprechrate, eine verbesserte Qualität des Ansprechens und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Erstlinien- und der Zweilinienbehandlung der CLL [12, 13]. Rituximab wurde in Kombination mit FC zur Behandlung der CLL in der Schweiz zugelassen. In einer späteren, kürzlich publizierten Auswertung konnte in der Erstlinientherapie der CLL bei mit FC+Rituximab behandelten Patienten sogar erstmalig eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (3-Jahresüberleben mit FC+Rituximab 87%, mit FC 83%, p = 0,01) [12, 13]. Erste Studienresultate zeigten, dass die Zugabe von Rituximab zu Bendamustin die Ansprechrate ohne relevante zusätzliche Toxizität deutlich verbessert [14, 14 a]. Die «Nichtunterlegenheit» von Rituximab und Bendamustin im Vergleich zu Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid wird in der aktuellen CLL10-Studie der deutschen CLL-Studiengruppe und der SAKK untersucht.

Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab richtet sich gegen das CD52-Antigen auf der Zelloberfläche der meisten Lymphozyten. Alemtuzumab ist seit mehreren Jahren zur Behandlung der CLL zugelassen, falls diese auf Purinanaloga refraktär ist. Bis zu 50% dieser prognostisch ungünstigen Patienten erreichen ein Ansprechen auf Alemtuzumab. Das Ansprechen auf Alemtuzumab ist niedriger, wenn eine ausgeprägte Lymphknotenschwellung vorliegt (Durchmesser >5 cm)

**Tabelle 1. Indikationen für eine Behandlung der CLL im klinischen Alltag.**

Stadium oder Krankheitsaktivität		Therapieindikation
Binet	Rai	
A	0	Nein
B	I	Möglich*
	II	
C	III	Ja
	IV	
Aktive oder progressive Erkrankung, jedes Stadium		Ja
Keine aktive oder progressive Erkrankung		Nein

\* Eine Behandlung kann indiziert sein, falls die Erkrankung aktiv ist gemäss Definition in Tabelle 2.

**Tabelle 2. Aktive Erkrankung gemäss IWCLL 2007\* (nach [1]).**

Zunehmendes Knochenmarkversagen: Entwicklung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie.	
Ausgeprägte (>6 cm unter linkem Rippenbogen), zunehmende oder symptomatische Splenomegalie.	
Ausgeprägte (>10 cm Maximaldurchmesser), zunehmende oder symptomatische Lymphadenopathie.	
Zunehmende Lymphozytose mit einem Anstieg von >50% innert 2 Monaten oder Lymphozytenverdopplungszeit <6 Monaten. Faktoren, welche zu einer Zunahme der Lymphadenopathie beitragen können, sollten ausgeschlossen werden (z.B. Infektionen).	
Autoimmunhämolytische Anämie und/oder autoimmune Thrombozytopenie ohne Ansprechen auf Steroide und andere Standardtherapien.	
Mindestens eines der folgenden krankheitsbedingten Symptome:	Ungewollter Gewichtsverlust ≥10% innert 6 Monaten.
	Relevante Einschränkung der Leistungsfähigkeit (ECOG PS ≤2, Arbeitsunfähigkeit).
	Fieber >38,0 °C während ≥2 Wochen ohne Hinweise auf Infektion.
	Nachtschweiss während ≥1 Monat ohne Hinweise auf Infektion.

\* Mindestens ein Kriterium muss erfüllt werden.

**Tabelle 3. Klinische Studien zur Erstlinientherapie bei CLL-Patienten.**

Studie	Patienten (n)	Behandlung	Ansprechrate (%)	CR (%)	PFS (Monate)
US-Intergroup [5]	193	Clb	37	4	14
	179	F	63	20	20
GCLLSG-CLL4 [8]	182	F	83	7	20
	180	FC	94	24	48
US-Intergroup [9]	137	F	59	5	19
	141	FC	74	23	32
LRF-CLL4 [6]	387	Clb	72	7	20
	196	F	80	15	23
	196	FC	94	38	42
EU-Intergroup [10]	157	Clb	39	2	9
	162	B	67	30	21
CAM307 [17]	148	Clb	55	2	12
	149	A	83	24	15
CLL8 [12]	409	FC	80	22	33
	408	R-FC	90	44	52

A = Alemtuzumab; B = Bendamustin; C = Cyclophosphamid; Clb = Chlorambucil; F = Fludarabin; R = Rituximab; CR = komplette Remission; PFS = progressionsfreies Überleben.

Die Ansprechraten der einzelnen Studien sind nicht vergleichbar, da das eingeschlossene Patientenkollektiv unterschiedlich war (Alter, Stadium).

**Tabelle 4. Klinische Studien bei CLL-Patienten mit Rückfall oder refraktärer Erkrankung. Die Ansprechraten der einzelnen Studien sind wegen unterschiedlicher Einschlusskriterien nicht vergleichbar.**

Studie	Patienten (n)	Behandlung	Ansprechrate (%)	CR (%)	PFS (Monate)
MDACC [15]	88	A	31	2	5
CLL2M [14]	81	R-B	77	14	NA
REACH [13]	276	FC	58	13	21
	276	R-FC	70	24	31

A = Alemtuzumab; B = Bendamustin; C = Cyclophosphamid; F = Fludarabin; R = Rituximab; CR = komplette Remission; PFS = progressionsfreies Überleben.

MDACC = refraktär auf Fludarabin; CLL2M = 1–3 Vorbehandlungen; REACH = ausschliesslich Zweitlinientherapie, Erstlinientherapie meist mit Chlorambucil.

[15]. Bemerkenswert ist das Ansprechen auf Alemtuzumab unabhängig vom Vorliegen einer 17p-Deletion, bei welcher man eine niedrige Ansprechrate mit Purinanaloga und Alkylantien und eine schlechte Prognose beobachtet. Eine Phase-III-Registrierungsstudie, welche Alemtuzumab mit Chlorambucil in der Erstlinienbehandlung verglich, zeigte eine bessere Ansprechrate, eine bessere Qualität des Ansprechens und ein längeres progressionsfreies Überleben mit Alemtuzumab [17]. Die allogene Stammzelltransplantation ist die einzige potenziell kurative Therapie der CLL. Wegen der erheblichen therapiebedingten Mortalität sollte sie jedoch nur für jüngere und leistungsfähige Patienten mit behandlungsbedürftiger Hochrisikoerkrankung in Betracht gezogen werden. Die Hauptwirkung der allogenen Stammzelltransplantation erfolgt durch den sogenannten Graft-versus-Leukemia-Effekt, welcher durch das Immunsystem des Spenders vermittelt wird. Eine allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung zeigt eine niedrigere therapiebedingte Mortalität bei erhaltenem Graft-versus-Leukemia-Effekt. Eine Phase-II-Studie bei stark vorbehandelten CLL-Patienten zeigte eine therapiebe-

dingte Mortalität von 23%, eine Rückfallrate von 40% und ein Vierjahresüberleben von 65% [18]. Eine allogene Stammzelltransplantation bei CLL sollte bei Hochrisikopatienten gemäss EBMT-Konsensus durchgeführt werden, wenn immer möglich im Kontext einer prospektiven klinischen Studie [19].

### Intensitätsbasierte Therapiestrategien

Bei Therapiebedürftigkeit hängt die Wahl der Behandlungsstrategie hauptsächlich vom Gesundheitszustand des Patienten ab. Patienten mit einem schlechten Performance-Status, welcher nicht durch die CLL bedingt ist, werden intensive Therapien nicht tolerieren. Patienten, bei welchen der schlechte Performance-Status vorwiegend oder ausschliesslich durch die CLL bedingt ist (beispielsweise Anämie, konstitutionelle Symptome), sollten wie Patienten einer vergleichbaren Altersgruppe mit normalem Performance-Status behandelt werden. Bei den meisten Patienten wird die CLL in einem fortgeschrittenen Alter diagnostiziert, in welchem vorbestehende Komorbiditäten die Verträglichkeit der verschiedenen

**Tabelle 5. Intensitätsbasierte Therapiestrategien zur Erstlinientherapie.**

Therapieintensität	Behandlung
Intensiv	Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
Mässig intensiv	Fludarabin ± Rituximab
	Bendamustin
	CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison)
	Alemtuzumab*
Mild	Chlorambucil

\* Nur bei Patienten mit Deletion 17p. Cladribin (2-CDA) ist gleich wirksam wie Fludarabin und kann statt dessen eingesetzt werden.

**Tabelle 6. Intensitätsbasierte Therapiestrategien bei frühem Rückfall oder refraktärer Erkrankung.**

Therapieintensität	Behandlung
Intensiv	Allogene Stammzelltransplantation*
	Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
	R-CHOP
Mässig intensiv	Bendamustin ± Rituximab
	Fludarabin ± Rituximab
	Alemtuzumab**
Mild	Fludarabin (reduzierte Dosis)
	Cyclophosphamid (dosisadaptiert)

\* Nur bei leistungsfähigen Hochrisikopatienten [17].

\*\* Alemtuzumab-basierte Strategien werden bei Patienten mit Deletion 17p und/oder auf Fludarabin refraktärer Erkrankung empfohlen.

Cladribin (2-CDA) ist gleich wirksam wie Fludarabin und kann statt dessen eingesetzt werden.

R-CHOP = Rituximab, Cyclophosphamid, Adriblastin, Vincristin, Prednison.

Therapien beeinflussen. In einer solchen Situation sollte eine allgemeinmedizinische und geriatrische Beurteilung durchgeführt werden, um eine allfällige Gebrechlichkeit zu erkennen. Wir unterscheiden hierbei drei Stadien:

- funktionell unabhängige Patienten ohne Komorbidität, welche für jede Standardbehandlung in Frage kommen (gegebenenfalls mit Ausnahme einer allogenen Stammzelltransplantation);
- intermediäre Patienten, welche von einer massgeschneiderten Therapie profitieren;
- gebrechliche Patienten, welche entweder drei oder mehrere schwere Begleiterkrankungen haben, geriatrische Syndrome aufweisen oder im Alltag auf Hilfe angewiesen sind.

Die Abschätzung der erwarteten individuellen Verträglichkeit einer Behandlung und die Beurteilung der Gesamtsituation eines Patienten bilden die Basis für die Wahl einer geeigneten Therapiestrategie. Wir teilen die diskutierten Behandlungen je nach Therapieintensität in drei Kategorien ein (Tab. 5 [↩](#)):

- Intensive Behandlungen, welche oftmals relevante Nebenwirkungen haben, sollten nur «fitten» Patienten ohne relevante Komorbidität angeboten werden.

- Mässig intensive Behandlungen mit weniger Nebenwirkungen, welche besser toleriert werden als diejenigen in 1, können auch Patienten mit leichten bis mässigen Komorbiditäten angeboten werden.

- Milde Behandlungen mit guter Verträglichkeit für Patienten mit mehreren oder schweren Komorbiditäten oder geriatrische Patienten.

Die möglichen Therapiestrategien müssen immer mit dem Patienten diskutiert werden. Die schlussendliche Entscheidung hängt auch von den Erwartungen des Patienten und dessen Bereitschaft ab, therapiebedingte Nebenwirkungen zu akzeptieren.

Da die aktuellen Therapien für die CLL nicht kurativ sind, wird erwartet, dass Patienten einen Rückfall erleiden oder ein Fortschreiten der Erkrankung zeigen und eine erneute Behandlung benötigen. Die Wahl einer Zweitlinientherapie hängt vorwiegend vom Zeitintervall zwischen der letzten Behandlung und Rückfall ab. Bei einem Intervall von mehr als einem Jahr kann die Erstlinienbehandlung wiederholt werden oder eine intensivere Behandlung gewählt werden, sofern diese vom Patienten toleriert werden kann (Tab. 5).

Bei refraktärer Erkrankung oder mit Rückfall innerhalb eines Jahres nach Behandlungsabschluss sollte die Therapie immer gewechselt werden (bei Therapie mit Rituximab + FC bereits bei Rückfall innerhalb von zwei Jahren). Die entsprechenden Therapiemöglichkeiten sind in Tabelle 6 [↩](#) erwähnt. Die Auswahl einer bestimmten Rezidivtherapie für einen individuellen Patienten hängt von Komorbidität und Vortherapie ab. Nach Versagen von Chlorambucil besteht eine ordentliche Chance eines Ansprechens auf eine Monotherapie mit Fludarabin. Bei Patienten, welche auf Fludarabin refraktär sind oder einen frühen Rückfall nach Fludarabin erleiden (ohne 17p-Deletion), wird eine intensivere Therapie empfohlen, z.B. Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab oder Bendamustin und Rituximab. Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab ist die bevorzugte Behandlung für Patienten, welche auf Purinanaloga-Kombinationen refraktär sind, und für Patienten mit neu erworbener 17p-Deletion. Alemtuzumab kann als Monotherapie verabreicht werden oder insbesondere bei ausgeprägter Lymphadenopathie («Bulk») mit hochdosierten Steroiden oder anderen Medikamenten kombiniert werden. Patienten mit refraktärer Erkrankung oder frühem Rückfall nach Behandlung mit Purinanaloga-Kombinationen haben eine äusserst schlechte Prognose und ein kurzes Überleben, auch wenn sie teilweise nochmals ein Ansprechen auf eine weitere Therapie zeigen. Bei diesen Patienten sollten neue Therapiemöglichkeiten im Rahmen von klinischen Studienprotokollen wie auch eine allogene Stammzelltransplantation (sofern wegen Komorbiditäten oder biologischem Alter keine Kontraindikation vorliegt) in Betracht gezogen werden.

### Definition von Ansprechen, Rückfall und refraktärer Erkrankung

Die Beurteilung des Therapieansprechens sollte mindestens zwei Monate nach Behandlungsabschluss durch-

**Tabelle 7. Definitionen für die Beurteilung des Therapieansprechens bei CLL [1].**

Parameter	CR*	PR*	PD*
<b>Tumorlast</b>			
Lymphadenopathie <sup>1</sup>	keiner >1,5 cm	Rückgang ≥50% von Ausgangswert	Anstieg ≥50% von Ausgangswert
Hepatomegalie	keine		
Splenomegalie	keine		
Lymphozyten im Blut	<4 G/l		
Knochenmark <sup>2</sup>	normozellulär <sup>3</sup> <30% Lymphozyten keine B-Zell-Noduli	Rückgang ≥50% von Ausgangswert oder B-Zell-Noduli	
<b>Knochenmarkfunktion</b>			
Thrombozyten	>100 G/l	>100 G/l oder 50% über Ausgangswert	Rückgang ≥50% von Ausgangswert infolge CLL
Hämoglobin	>110 g/l	>100 g/l oder 50% über Ausgangswert	Rückgang ≥20 g/l von Ausgangswert infolge CLL
Neutrophile	>1,5 G/l	>1,5 G/l oder 50% über Ausgangswert	

CR (komplette Remission): Alle Kriterien müssen erfüllt werden, Patienten dürfen keine konstitutionellen Symptome aufweisen; PR (partielle Remission): mindestens zwei Kriterien für die Krankheitsausdehnung und ein Kriterium für die Knochenmarkfunktion müssen erfüllt werden; SD (stabile Erkrankung): Fehlen einer progressiven Erkrankung bei Nichterreichen einer PR; PD (progressive Erkrankung): erfüllt mindestens eines der obigen Kriterien.


<sup>1</sup> Für PR und PD Summe der Produkte von mehreren Lymphknoten (im Alltag beurteilt mittels klinischer Untersuchung, in Studien mittels CT).

<sup>2</sup> Eine Knochenmarkuntersuchung ist im klinischen Alltag für eine Beurteilung des Ansprechens nicht notwendig (ausser im Falle einer persistierenden Zytopenie).

<sup>3</sup> Ein hypozelluläres Mark oder eine anhaltende Zytopenie ohne Persistenz der CLL definiert eine CR mit inkompletter Erholung des Knochenmarkes (CRi).

geführt werden. Im klinischen Alltag beinhaltet dies Anamnese, körperliche Untersuchung und ein Differentialblutbild. In klinischen Studien und auch nach intensiven Behandlungen, welche eine komplette Remission anstreben, wird die zusätzliche Durchführung einer Immunphänotypisierung des Blutes und von bildgebenden Verfahren empfohlen. Eine Knochenmarkpunktion kann erwogen werden, falls die erwähnten Untersuchungen für eine komplette Remission sprechen. Im klinischen Alltag sollte eine KM-Untersuchung zur Beurteilung des Therapieansprechens nur bei Patienten mit anhaltenden Zytopenien in Betracht gezogen werden.

Die Lymphadenopathie, Hepatomegalie und Splenomegalie werden mittels klinischer Untersuchung beurteilt (oder mittels abdominellem Ultraschall, falls dieser vor Therapie abnorme Befunde zeigte; CT-Untersuchungen werden für klinische Studien bevorzugt). Eine Lymphknotengrösse von <1,5 cm im Durchmesser kann dabei als noch normal beurteilt werden.

Die IWCLL-2007-Empfehlungen beinhalten im Vergleich zu den NCI-WG-Leitlinien von 1996 eine Anzahl von Modifikationen und Neuerungen bei der Beurteilung des Therapieansprechens [1, 20] (Tab. 7 ). Patienten, welche die Kriterien für eine komplette Remission erfüllen, aber eine anhaltende Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie aufweisen, welche nicht durch die CLL selbst, sondern durch eine therapiebedingte Myelotoxizität bedingt ist, werden in eine neue Remissionskategorie eingeteilt: komplette Remission mit inkompletter Erholung des Knochenmarks (CRi).

Als refraktäre Erkrankung wird sowohl ein fehlendes Therapieansprechen wie auch eine Progression innert

sechs Monaten nach Therapieabschluss bezeichnet. Für die Definition einer «Hochrisiko-CLL», bei welcher eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden kann, sollte die Erkrankung dabei auf eine purinanaloga-haltige Therapie refraktär sein.

Ein Rückfall wird definiert als Krankheitsprogression bei Patienten, welche vorgängig eine komplette oder partielle Remission von mindestens sechs Monaten Dauer erreichten [1]. Für spätere Therapieentscheidungen wird, wie weiter oben erwähnt, unterschieden zwischen frühem Rückfall (innerhalb eines Jahres) und einem späten Rückfall (nach mehr als einem Jahr) [21].

## Supportive Behandlung

Bei Therapiebeginn besteht bei Patienten mit einer hohen Tumorlast das Risiko einer symptomatischen Hyperurikämie und/oder eines Tumorlysesyndroms. Um diese schweren und potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen zu vermeiden, sollte eine ausreichende Hydrierung erfolgen und Allopurinol verabreicht werden. Während einer Chemotherapie können die Wachstumsfaktoren G-CSF und Erythropoietin gemäss allgemeinen Empfehlungen verwendet werden [22, 23].

CLL-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit Bakterien, Viren oder Pilzen. Infektionskomplikationen können teilweise als Folge einer Hypogammaglobulinämie auftreten, welche oft mit der CLL assoziiert sind. Sie können aber auch im Rahmen einer Neutropenie oder einer T-Zell-Dysfunktion oder -Verminderung im Rahmen der Grundkrankheit oder deren

Behandlung auftreten. Bei allen Patienten mit CLL sollte eine Pneumokokken-Impfung bei Diagnosestellung und anschliessend alle fünf Jahre sowie eine jährliche Influenzaimpfung in Betracht gezogen werden. Patienten mit Hypogammaglobulinämie (IgG <4 g/l) profitieren von einer Immunglobulin-Substitution, falls wiederholt infektiöse Komplikationen auftreten (mehr als zwei schwere bakterielle Infekte). Da die Immunglobulin-Substitution zeitaufwendig, teuer und nicht risikolos ist, sollte die Entscheidung, eine solche Behandlung zu beginnen, bei jedem Patienten individuell erfolgen [24].

Das Krankheitsstadium und die gewählte Therapie haben einen grossen Einfluss auf das Infektionsspektrum bei CLL-Patienten. Es gibt keine prospektiven randomisierten Studien über die Bedeutung von prophylaktischen antimikrobiellen Therapien. Unsere Empfehlungen basieren daher auf der täglichen Praxis in Schweizer Zentren oder auf der Durchführung einer Prophylaxe innerhalb der entsprechenden Therapiestudien.

Bei Patienten unter Alemtuzumabtherapie sollten Prophylaxen gegen Herpes-Viren und *Pneumocystis jirovecii* durchgeführt werden. Bei Patienten, welche mit Purinanaloga-Komplikationen behandelt werden, sollte eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* in Betracht gezogen werden. Da die Immunstörungen mehrere Monate bis Jahre nach Absetzen einer Behandlung anhalten, kann eine Fortführung der Prophylaxe auch mehrere Monate nach Therapieabschluss sinnvoll sein. Eine im Labor mittels PCR fassbare Reaktivierung einer Cytomegalovirus-Infektion (CMV) tritt häufig bei CLL-Patienten auf, welche mit Alemtuzumab behandelt werden,

Obwohl die heute verfügbaren Behandlungen eine Remission von unterschiedlicher Dauer erreichen, rezidivieren beinahe alle Patienten

gelegentlich auch bei Patienten unter Behandlung mit Purinanaloga-Kombinationen. Dagegen ist eine symptomatische, aber schwere CMV-Erkrankung eher selten. Da

eine CMV-Erkrankung durch eine Frühbehandlung mit Ganciclovir vermieden werden kann, wird bei CMV-positiven Hochrisikopatienten, insbesondere unter Alemtuzumab-Therapie, entweder ein wöchentliches CMV-Monitoring mittels PCR oder eine notfallmässige Testung auf CMV bei Auftreten von Fieber empfohlen [25].

Bei Patienten mit stark immunsuppressiver Therapie, z.B. Purinanaloga als Mono- oder Kombinationstherapie oder Alemtuzumab, besteht ein Risiko für eine transfusionsbedingte Graft-versus-Host-Erkrankung. Diese äusserst seltene, aber meist tödliche Komplikation wird durch lebende HLA-inkompatible Lymphozyten des Blutspenders verursacht. Daher wird bei diesen Patienten eine Bestrahlung von Blutprodukten auch nach Abschluss der Therapie empfohlen [26].

### Nachkontrollen bei CLL-Patienten

Bei asymptomatischen neu diagnostizierten Patienten ist eine sorgfältige Aufklärung über die Erkrankung,

den möglichen Krankheitsverlauf, die Symptome und Zeichen einer Fortschreitung der Erkrankung wie auch der möglichen Komplikationen notwendig. Während einige Patienten wenig Probleme haben, mit der Diagnose einer CLL zurecht zu kommen, benötigen andere Unterstützung durch Ärzte, Patientenselbsthilfegruppen oder Psychoonkologen.

Bei asymptomatischen Patienten sollten klinische Nachkontrollen alle 3 bis 6 Monate erfolgen. Diese Kontrollen beinhalten Anamnese (Auftreten von Infektionen, konstitutionelle Symptome), eine klinische Untersuchung (Lymphknotenvergrösserung, Leber, Milz) und ein Differentialblutbild [21].

Nachkontrollen bei unbehandelten asymptomatischen Patienten können entweder beim Hausarzt oder beim Hämato-Onkologen durchgeführt werden. Indikationen für eine Zuweisung zum Spezialisten sind eine symptomatische Erkrankung, eine zunehmende Lymphadenopathie oder Hepatosplenomegalie, ein rascher Anstieg der Lymphozyten (Verdopplungszeit <6 Monate) oder das Auftreten einer Anämie oder Thrombozytopenie.

Die Nachkontrolle von behandelten Patienten beinhaltet ebenfalls Anamnese, klinische Untersuchung der Lymphknoten, Leber und Milz sowie Blutbildkontrollen alle 3 bis 6 Monate.

Bei CLL-Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien, insbesondere Hauttumoren. Auch können ansonsten wenig aggressive Hauttumoren wie Spindelzellkarzinome bei Patienten mit CLL äusserst aggressiv verlaufen, besonders nach Therapie mit Purinanaloga [27].

### Zusammenfassung und Ausblick

Die CLL kann heute einfach und zuverlässig mittels Immunphänotypisierung des Blutes diagnostiziert und von reaktiven Lymphozytosen oder anderen leukämischen lymphoproliferativen Erkrankungen unterschieden werden. Die Entscheidung, einen Patienten mit CLL zu behandeln, beruht weiter auf klinischen Symptomen, klinischen Befunden und Blutwerten. Heute ist eine Immunchemotherapie mit FC und Rituximab der neue Standard für die Behandlung von fiten Patienten ohne Komorbiditäten, mit Ausnahme der Patienten mit einer Deletion 17p. Die Behandlung mit FC und Rituximab als Erstlinientherapie kann das progressionsfreie Überleben und, wie kürzlich erstmalig gezeigt wurde, auch das Gesamtüberleben verlängern. Die allogene Stammzelltransplantation verbleibt die einzige Behandlung, welche Patienten mit CLL heilen kann. Deren Einsatz ist jedoch auf jüngere gesunde Patienten mit sehr aggressiver, refraktärer oder früh rezidivierender Erkrankung beschränkt. Weitere Fortschritte in der Behandlung der CLL sind vor allem für den grossen Anteil von älteren Patienten mit Komorbiditäten notwendig, bei welchen die alte und oftmals unbefriedigende Therapie mit Chlorambucil der Standard bleibt. Neue prognostische Marker können Patienten mit stabiler oder langsam fortschreitender Erkrankung von solchen mit aggressiverem Krankheitsverlauf unterscheiden. Obwohl prognostische Marker hilfreich sein

können, um Patienten über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf zu beraten, bleibt deren Bedeutung für Therapieentscheidungen auf diejenigen Patienten mit einer Deletion 17p oder einer Deletion des Tumorphosphoproteins p53 (Nachweis mittels FISH oder PCR) beschränkt. Obwohl die langsame Integration der biologischen Risikofaktoren in den klinischen Alltag auf den ersten Blick enttäuschend erscheint, ist die Identifikation und das biologische Verständnis von solchen Markern notwendig, um die Heterogenität der CLL besser zu verstehen. In Zukunft brauchen wir nicht weitere prognostische Faktoren, sondern prädiktive Marker, welche das Ansprechen auf eine bestimmte Behandlung für einen individuellen Patienten vorhersagen können. Wir hoffen, dass ein besseres Verständnis der Biologie der CLL eine effektivere massgeschneiderte Behandlung mit spezifischeren Substanzen ermöglichen wird [28].

#### Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. med. U. Buser, Innere Medizin FMH und Hämatologie FMH, Basel, für die Durchsicht des Manuskripts. Dr. Oliver Meier, Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach BL, danken wir für die Organisation der Treffen der Expertengruppe und die Unterstützung beim Erstellen des Manuskripts.

---

#### Korrespondenz:

Dr. med. Michael Gregor  
Hämatologie  
Departement Medizin  
Luzerner Kantonsspital  
CH-6000 Luzern 16  
[michael.gregor@ksl.ch](mailto:michael.gregor@ksl.ch)

---

#### Empfohlene Literatur

- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446–56.
- Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1750–7.
- Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:230–9.
- 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;276:1164–74.
- Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):v162–v164.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

# Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz, Teil 2: Therapieindikationen und Therapiestrategien /

## Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse, partie 2: Indications et stratégies thérapeutiques

### Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446–56.
- 2 Sawitsky A, Rai KR, Glidewell O, et al. Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1977;50:1049–59.
- 3 French Cooperative Group on CLL. A randomised clinical trial of chlorambucil versus COP in stage B chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1990;75:1422–5.
- 4 Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*. 2001;98:2319–25.
- 5 Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1750–7.
- 6 Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:230–9.
- 7 Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114:3382–91.
- 8 Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:885–91.
- 9 Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25:793–8.
- 10 Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:4378–84.
- 11 Tam CS, O'Brian S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112:975–80.
- 12 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.
- 13 Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1756–65.
- 14 Fischer K, et al. Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008;112:330.
- 14a Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009;114:205.
- 15 Keating MJ, Ian Flinn I, Vinay Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99:3554–61.
- 16 Zenz T, Benner A, Döhner H, et al. Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway. *Cell Cycle*. 2008;7:3810–4.
- 17 Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab Compared With Chlorambucil As First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:5616–23.
- 18 Dreger P, Döhner H, Ritzgen M et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*. 2010;116:2438–47.
- 19 Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21:12–7.
- 20 Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87:4990–7.
- 21 Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):v162–4.
- 22 Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4996–5010.
- 23 Greil R, Psenak O. for ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the application. *Ann Oncol*. 2007;18 (Suppl 2):ii89–91.
- 24 Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica*. 1996;81:121–6.
- 25 Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, et al. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol*. 2006;132:3–12.



- 26 Maung ZT, Wood AC, Jackson GH, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1994;88:649–52.
- 27 Schollkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, et al. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer.* 2007;121:151–6.
- 28 Jurlander J. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association.* 2008;2:308–313.