

# Chronische lymphatische Leukämie

**Prof. Dr. med. Martin Wilhelm**

Med. Klinik 5 Klinikum Nürnberg Nord, Zentrum für Innere Medizin

Die CLL wird zu den *indolenten* Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt, trotzdem gibt es auch Verläufe, die sich von einer akuten Leukämie kaum unterscheiden.

In den meisten Fällen ist die CLL aber langsam progredient, wobei durch die Akkumulation von monoklonalen B-Lymphozyten zunehmende Lymphknotenschwellungen, eine Hepatosplenomegalie sowie in den fortgeschrittenen Stadien dann auch eine Knochenmarkinsuffizienz auftritt.

## Diagnostik:

Zur Diagnosesicherung genügt heute ein Blutbild mit Differentialblutbild sowie eine Flowzytometrie. Hier findet sich typischerweise eine lymphatische Zellpopulation, die neben CD19, auch den T-Zell-Marker CD5 sowie CD23 exprimiert. Vor einer Therapie sind weitere laborchemische Tests sowie Untersuchungen bezüglich des Infektionsstatus erforderlich. Zur Abschätzung der Prognose gibt es verschiedene Parameter, wobei die wichtigsten die Chromosomenanalyse sowie die Bestimmung des Mutationsstatus des Immunglobulinrezeptors sind. Die 17p- Chromosomenveränderung der CLL ist mit einem sehr aggressiven Verlauf mit einer mittleren Überlebenszeit von nur drei Jahren assoziiert. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einer 13q- Veränderung eine deutlich bessere Prognose mit mittleren Überlebenszeiten um 15 Jahre.

## Therapie:

Im Stadium *Binet A* besteht auch nach internationalem Standard grundsätzlich keine Therapieindikation. Klinische Studien, die überprüfen, ob ein frühzeitiger Beginn mit einer intensiven Therapie bei prognostisch ungünstigen Patienten im Stadium A einen Vorteil bringt, sind noch nicht abgeschlossen. Im Stadium *Binet B* mit klinischen Symptomen der Erkrankung bzw. rascher Progredienz (Lymphozytenverdopplungszeit < 6 Monate) sowie im Stadium *Binet C* sollte behandelt werden. Als Standardmedikamente kommen Alkylanzien wie Chlorambucil und Cyclophosphamid sowie Purinanaloga wie z. B. Fludarabin in Frage. Aktuelle Studien zeigen dabei, dass Patienten über 65 Jahre nicht von der an sich wirksameren Substanz Fludarabin profitieren, so dass hier nach wie vor das Chlorambucil den Standard darstellt. Bei jüngeren Patienten erreicht man mit einer Kombination aus Fludarabin und Cyclophosphamid sehr hohe Ansprechraten (über 90%) sowie ein längeres progressionsfreies Intervall (um 48 Monate) als mit Fludarabin alleine oder mit Chlorambucil. Daher stellt diese Kombination für diese Patientengruppe in der Primärtherapie in den meisten Fällen die bessere Behandlungsoption dar.

Neuere Behandlungsansätze bestehen in der Verwendung von Bendamustin, monoklonalen Antikörpern sowie der Stammzelltransplantation. Das Zytostatikum Bendamustin wurde bisher vor allem in der Rezidivsituation angewendet. Der Stellenwert in der Primärtherapie ist noch unklar. Erste Studien zeigen aber gegenüber Chlorambucil auch in der Primärtherapie eine überlegene Wirksamkeit bezüglich des Ansprechens, nicht aber des Gesamtüberlebens. Der Antikörper Alemtuzumab ist mittlerweile für die Behandlung der CLL zugelassen und zwar für Patienten, die auf eine Standardtherapie nicht ansprechen oder nur eine kurzzeitige Remission erreichen. Gerade für Patienten mit der 17p- Chromosomenveränderung scheint dieser Antikörper neben der allogenen Stammzelltransplantation die einzig wirksame Behandlungsoption darzustellen. Der Antikörper Rituximab wird in Kürze ebenfalls für die CLL zugelassen werden. Als Monosubstanz weniger wirksam als Alemtuzumab zeigt er in der Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (R-FC-Protokoll) Ansprechraten von

95% mit 70 % kompletten Remissionen. Der Stellenwert dieser Kombination bei der Behandlung der CLL in der Primärtherapie wird in derzeit laufenden Studien untersucht.

Zusammenfassend besteht nach wie vor außerhalb von Studien im Stadium Binet A keine Behandlungsindikation. Im symptomatischen Stadium Binet B oder im Stadium C sollten ältere Patienten nach wie vor mit Chlorambucil, jüngere Patienten mit der Kombination Fludarabin/Cyclophosphamid behandelt werden. Die Zukunft wird sicher eine individualisierte Therapie entsprechend des CLL-Subtyps sein. Für Hochrisiko-Patienten oder die Rezidivsituation bestehen mit Bendamustin, Antikörper-/Kombinationen oder der allogenen Stammzelltransplantation mehrere Optionen.