

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

Teil 1: Diagnose, Staging und Prognosefaktoren¹

Michael Gregor^a, Mario Bargetzi^b, Michel A. Duchosal^c, Jeroen S. Goede^d, Dominik Heim^e, Claudine Helgf, Wolfgang Korte^g, Leda Leoncini^h, Max Solenthalerⁱ, Reinhard Zenhäusern^k

Quintessenz

- Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie bei Erwachsenen in Europa.
- Eine zunehmende Zahl von Patienten wird in einem asymptomatischen Frühstadium diagnostiziert.
- Die Diagnose der CLL basiert auf Zellzählung, Morphologie und Immunphänotypisierung. Sie erfordert eine während mindestens drei Monaten anhaltende Lymphozytose mit einer Anzahl klonaler B-Lymphozyten ≥ 5 G/l im Blut. Der Nachweis der B-Zell-Linienzugehörigkeit, der Klonalität und des typischen Immunphänotyps gelingt am einfachsten mittels Durchflusszytometrie.
- Eine Knochenmarkuntersuchung ist zur Diagnose einer CLL in der Regel nicht erforderlich.
- Die Staging-Systeme nach Rai und Binet klassifizieren die Patienten aufgrund klinischer Untersuchung und Blutwerten in Gruppen mit niederem, intermediärem und hohem Risiko.
- Die chronische lymphatische Leukämie kann einen sehr unterschiedlichen Verlauf haben, mit einem Überleben von wenigen Jahren bis zu Jahrzehnten. Zahlreiche molekulare, zelluläre und humorale Prognosefaktoren können das Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit CLL abschätzen.

Einleitung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie bei Erwachsenen in westlichen Ländern. Sie kann einen sehr unterschiedlichen Verlauf mit einem Überleben von wenigen Jahren bis zu Jahrzehnten haben. Bei asymptomatischen Patienten in frühen Stadien kann eine Behandlung aufgeschoben werden, bis die Krankheit fortschreitet und symptomatisch wird. Bei der Mehrzahl der symptomatischen Patienten oder bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien können mit den heutigen Therapien Remissionen von unterschiedlicher Dauer erzielt werden. Da aber beinahe alle Patienten einen Rückfall erleiden, bleibt die CLL eine unheilbare Erkrankung.

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es wesentliche Änderungen bei der Diagnosestellung, bei der Verwendung von prognostischen Markern und bei der Behandlung der CLL. Eine zunehmende Zahl von Patienten wird in einem asymptomatischen Frühstadium diagnostiziert, oft im Rahmen der Abklärung einer bei einer «Routinekontrolle» festgestellten Lymphozytose. Neue prognostische Marker können bereits in Frühstadien Patienten erkennen, welche ein hohes Risiko für ein

rasches Fortschreiten der Erkrankung haben, oder auch Patienten, welche auf konventionelle Therapien refraktär sein können. Neue Therapien (Purinanaloga, Kombinationschemotherapien, monoklonale Antikörper, allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung und seit kurzem Chemoimmuntherapie) haben die Ansprechrate bei Patienten ohne schwerere Co-Morbiditäten deutlich verbessert. Dennoch bleibt es noch unklar, ob diese Therapien auch das Gesamtüberleben verlängern.

Im Jahr 1996 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe des «National Cancer Institute» (NCI) Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der CLL [1]. Die Fortschritte in den letzten Jahren führten im Jahre 2007 anlässlich des «International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia» (IWCLL) zu einer Überarbeitung der NCI-Leitlinien [2]. In dieser Übersichtsarbeit geben die Autoren Vorschläge bezüglich Diagnose, prognostischer Faktoren und Behandlungsindikationen, welche auf den aktuellen IWCLL-Empfehlungen beruhen. Therapiestrategien und Therapiewahl, basierend auf aktuellen klinischen Studien, auf Konsens und auf persönlichen Erfahrungen, werden im zweiten Teil¹ dieses Artikels diskutiert.

Epidemiologie

Die CLL tritt typischerweise bei älteren Männern auf. Die Inzidenz der CLL in westlichen Ländern beträgt ca. 4/100 000 pro Jahr. Sie ist etwas niedriger bei Afrikanern und deutlich niedriger in Asien. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 65 bis 70 Jahren. Weniger als 15% der Patienten sind jünger als 55 Jahre und weniger als 3% jünger als 45 Jahre. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen CLL-Patienten beträgt etwa

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

1 Der zweite Teil dieses Artikels «Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz: Therapieindikationen und Therapiestrategien» erscheint in Heft 7 am 16.2.2011.



Michael Gregor

Unterstützung durch Roche Pharma Schweiz.

2 [3]. Bei erstgradigen Verwandten von Patienten mit CLL besteht ein erhöhtes Risiko, selbst die Krankheit zu entwickeln. Bisher konnten keine Umweltfaktoren klar mit der Entstehung einer CLL assoziiert werden [4].

Symptome und klinische Befunde

Heute wird die chronische lymphatische Leukämie meist in einem Frühstadium bei Patienten mit keinen oder unspezifischen Beschwerden diagnostiziert. Wegen der oft langsamen Krankheitsprogression können Patienten während Jahren symptomfrei bleiben. Symptomatische Patienten klagen oft über Müdigkeit, welche meist durch eine Anämie bedingt ist. Eine Blutungsneigung infolge Thrombozytopenie ist ungewöhnlich. Eine isolierte milde Thrombozytopenie kann durch einen Hypersplenismus bedingt sein. In fortgeschrittenen Stadien sind Anämie und Thrombozytopenie jedoch meist durch einen Knochenmarkbefall und durch ein Knochenmarkversagen bedingt. Seltener ist eine Anämie oder Thrombozytopenie infolge einer Autoimmunität, welche stadienunabhängig auftreten kann. Konstitutionelle Symptome wie Nachtschweiss, Fieber und Gewichtsverlust sind bei CLL eher ungewöhnlich (etwa 15 bis 20% der symptomatischen Patienten). Diese Symptome müssen auch an eine Transformation in ein aggressives Lymphom (Richter-Syndrom) oder an Infekt komplikationen denken lassen. CLL-Patienten neigen zu bakteriellen und viralen Infektionen infolge einer krankheitsbedingten Störung der humoralen und zellulären Immunität. Dementsprechend wird eine CLL ziemlich oft im Rahmen einer Infektklärung entdeckt. Bei einigen Patienten können eine schmerzlose Vergrößerung von Lymphknoten oder ein linksabdominales Schwellungsgefühl infolge Splenomegalie zur Diagnose führende Symptome sein. Bei der klinischen Untersuchung findet man als häufigsten Befund eine lokalisierte oder generalisierte Lymphadenopathie, am häufigsten zervikal oder supraklavikulär. Die Lymphknotenschwellungen sind typischerweise schmerzlos, fest und verschiebbar. Eine Vergrößerung von Milz und Leber kann gelegentlich ebenfalls klinisch festgestellt werden. Patienten in fortgeschrittenen Stadien haben klinische Zeichen einer Anämie. Symptome und Befunde infolge einer Infiltration der CLL in extrahämatopoetische Gewebe oder Organe sind sehr selten.

Autoimmunerkrankungen

Bei der CLL liegt eine Fehlregulation des Immunsystems vor. Autoimmune Komplikationen treten bei 10 bis 25% aller Patienten während ihres Krankheitsverlaufes auf. Eine Autoimmunerkrankung (AIK) kann in jedem Stadium auftreten, gelegentlich sogar zur Diagnose führen. Sie kann aber auch durch eine Therapie ausgelöst sein. Ein positiver direkter Antihumanglobulin-Test (DAT, direkter Coombs-Test) bei Diagnose der CLL erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine AIK zu entwickeln. Die Autoimmunität bei CLL ist meist gegen Blutzellen gerichtet. Die häufigsten Autoimmun-

Tabelle 1. Diagnose der CLL.

≥5 G/l klonale B-Lymphozyten im peripheren Blut während ≥3 Monaten.
Die Lymphozyten im Blutausschrieb sind mehrheitlich klein und reif.
Typischer Immunphänotyp: Positivität für CD19 und CD23 mit Co-Expression von CD5+, Abschwächung weiterer B-Zell-Oberflächenantigene, Monoklonalität für Leichtketten vom Typ kappa oder lambda (oft schwach ausgeprägt).


zytopenien sind die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), bei etwa 5 bis 10%, und die Immunthrombozytopenie (ITP), bei etwa 2% der Patienten. Eine Erythroplasie oder Autoimmunneutropenie, Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren oder Komplement-C1-Inhibitor (erworbenes Angioödem) wurden in der Literatur beschrieben, sind aber sehr selten.


Hämatologische AIK sind oft klinisch bedeutsam bis lebensbedrohlich und beeinflussen das Überleben der CLL-Patienten. Die durch Fludarabin ausgelöste AIHA ist eine oft sehr schwere Komplikation, welche den Gebrauch von Fludarabin zumindest als Monotherapie verbietet. Die Behandlung von hämatologischen AIK bei CLL ist ähnlich derjenigen einer idiopathischen AIHA oder ITP. Nur bei refraktärem Verlauf sollte eine zytostatische Behandlung der CLL in Betracht gezogen werden.

Nicht-hämatologische AIK sind selten. Sie können Haut (paraneoplastischer Pemphigus), Nieren (Glomerulonephritis), Darm, endokrine Drüsen und andere Organe betreffen. Der Nachweis von Autoantikörpern ist dabei häufiger als eine klinisch relevante Erkrankung (z.B. positiver Rheumafaktor ohne Arthritis). Nicht-hämatologische AIK werden oft schon bei Frühstadien der CLL entdeckt. Sie können aber auch durch Therapien ausgelöst werden [5].

Diagnose der CLL

Gemäss Klassifikation der hämatologischen Neoplasien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die CLL die leukämische Form des lymphozytischen Lymphoms (Small Lymphocytic Lymphoma [SLL]). Die CLL ist somit immer eine Erkrankung der B-Zellen. Früher als T-CLL bezeichnete Entitäten werden heute als T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) oder T-Large Granular Lymphocytic Leukemia (T-LGL) klassifiziert [7].

Die Diagnose der CLL basiert auf der Zellzählung, der Morphologie und der Immunphänotypisierung (Tab. 1 ) . Sie erfordert eine während mindestens drei Monaten anhaltende Lymphozytose mit einer Anzahl klonaler B-Lymphozyten von ≥5 G/l im Blut. Die Linienzugehörigkeit zur B-Zell-Reihe und die Klonalität der zirkulierenden Lymphozyten sowie der typische Immunphänotyp können am einfachsten mittels Durchflusszytometrie nachgewiesen werden [2].

Die typischen CLL-Zellen im Blutausschrieb sind kleine bis mittelgrosse morphologisch «reif» wirkende Lymphozyten mit schmalem Zytoplasma und dichtem Zellkern mit verklumptem Chromatin und kaum erkennbarem oder fehlendem Nukleolus. Der Nachweis von Kernschatten (Gumprecht-Schollen) im Blut ist charakteristisch, aber nicht obligat (Abb. 1 ) . Einige CLL-

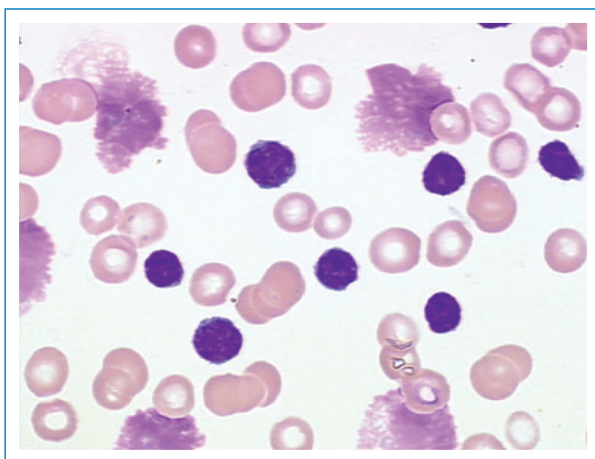


Abbildung 1

Blutausstrich eines Patienten mit CLL mit typischen, kleinen, «reifen» Lymphozyten mit schmalen Zytoplasma und dichtem Zellkern mit verklümpertem Chromatin und kaum erkennbarem oder fehlendem Nucleolus. Mehrere lädierte Zellen (Kernschatten oder Gumprecht-Schollen).

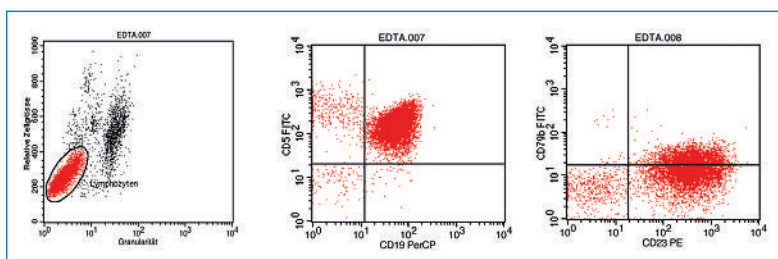



Abbildung 2

Die Immunphänotypisierung von Lymphozyten eines CLL-Patienten zeigt die B-Zell-Linienzugehörigkeit (CD19-positiv) mit Co-Expression von CD5 und CD23. Die Expression des B-Zell-Linienantigens CD7b ist typischerweise schwach.

Patienten haben eine atypische Zellmorphologie. So können Zellen mit gebuchtetem Kern oder grössere Zellen mit weiterem Zytoplasma und deutlichen Nucleolen vorkommen, letztere auch Prolymphozyten genannt. Der Anteil Prolymphozyten darf bei CLL bis 55% aller Lymphozyten betragen. Wenn der Anteil Prolymphozyten höher liegt, wird die Erkrankung als B-Zell-Prolymphozytenleukämie bezeichnet (B-PLL).

Bei allen Patienten sollte zur Diagnosesicherung der CLL eine Immunphänotypisierung durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten mit ungewöhnlicher Morphologie im Blutausstrich. Die Immunphänotypisierung ermöglicht, die CLL-Diagnose zu sichern und andere B- oder T-Zell-Neoplasien oder reaktive Lymphozytosen auszuschliessen. Bei der Immunphänotypisierung exprimiert die typische CLL die B-Zell-Oberflächenantigene wie CD19, CD20 und CD23 und zusätzlich das T-Zell-Antigen CD5 (Abb. 2 ). B-Zell-Antigene wie IgM, CD20, CD22, CD79b und FMC7 werden meist schwächer exprimiert als auf normalen B-Zellen. Bei der Diagnostik der CLL mittels Immunphänotypisierung wird oft ein Scoring-System, genannt «Matutes-Score», verwendet [8].

Patienten mit einer Anzahl klonaler B-Lymphozyten <5 G/l, meist mit typischem «CLL-Immunphänotyp», können eine «monoklonale B-Zell-Lymphozytose» (MBL) aufweisen. Die Diagnose einer MBL schliesst


krankheitsbedingte Symptome, Lymphadenopathien, Organomegalien oder Zytopenien aus. Die Progressionsrate von einer MBL zu einer CLL beträgt etwa 1 bis 2% pro Jahr. Sie ist damit ähnlich derjenigen einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) in ein multiples Myelom [9].


Patienten mit einer Anzahl klonaler B-Zellen <5 G/l mit Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie, aber ohne Zytopenie, haben am ehesten ein SLL. Die Diagnose eines SLL erfordert, wenn immer möglich, die histologische Untersuchung eines Lymphknotens.

Eine Knochenmarkuntersuchung ist in der Regel nicht erforderlich, um eine CLL zu diagnostizieren. Eine Knochenmarkuntersuchung ist jedoch äusserst wichtig bei der Abklärung einer Zytopenie (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie), welche durch eine Knochenmarkinfiltration, ein CLL-bedingtes Autoimmungeschehen oder von der CLL unabhängigen Faktoren bedingt sein kann (z.B. Eisenmangel, unerwünschte Medikamentenwirkung, myelodysplastisches Syndrom) [2].

Eine Lymphknotenbiopsie ist im Allgemeinen zur Diagnosestellung einer CLL nicht erforderlich. Sie kann jedoch notwendig sein, wenn in seltenen Fällen die Diagnose einer CLL mittels Blutuntersuchung allein nicht möglich ist. Bei Patienten mit ausgeprägter Lymphadenopathie, insbesondere wenn diese nur eine Lymphknotenregion betrifft, ist eine Lymphknotenbiopsie oft sinnvoll, um eine mögliche Transformation in ein aggressives Lymphom (Richter-Syndrom) oder andere mögliche Ursachen einer Lymphknotenvergrösserung zu erfassen.

Staging und zusätzliche Untersuchungen bei CLL

Nach Bestätigung der Diagnose einer CLL sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Krankheitsausdehnung und mögliche Behandlungsindikationen zu erfassen. Die Staging-Systeme nach Rai und Binet klassifizieren die Patienten aufgrund klinischer Untersuchung und Blutwerten in Gruppen mit niederem, intermediärem und hohem Risiko [10, 11]. Keines der Staging-Systeme berücksichtigt dabei bildgebende Verfahren (Tab. 2 und 3 .

Wenn aufgrund der Anamnese, Status oder Blutwerten Hinweise bestehen, dass ein Patient eine Behandlung benötigen könnte, ist eine ausgedehntere Standortbestimmung notwendig. Die zusätzlichen Untersuchungen sollen krankheitsbedingte Komplikationen und die Co-Morbidität erfassen, welche die Therapiewahl beeinflussen könnten (Tab. 4 ). Die prätherapeutischen Untersuchungen können je nach Patient unterschiedlich sein.

Vor Therapie ist es notwendig, eine autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) mittels direkten Antihämoglobin-Tests (DAT, direkter Coombs-Test) und Hämolyseparametern (Retikulozytenzählung, LDH, Bilirubin, Haptoglobin) auszuschliessen. Die AIHA ist keine Indikation für eine zytostatische Behandlung der CLL. Sie kann sich sogar während der Behandlung verschlechtern, insbesondere, wenn Nucleosidanaloga als Monotherapie verabreicht werden.

Tabelle 2. Modifiziertes Staging-System nach Rai.

Risikogruppe	Stadium	Klinik
Niedrig	0	Isolierte Lymphozytose
Intermediär	I	Lymphozytose mit Lymphadenopathie
	II	Lymphozytose mit Splenomegalie und/oder Hepatomegalie mit oder ohne Lymphadenopathie
Hoch	III	Lymphozytose mit Anämie* (Hämoglobin <110 g/l) mit oder ohne Lymphadenopathie, Splenomegalie oder Hepatomegalie
	IV	Lymphozytose mit Thrombozytopenie* (<100 G/l) mit oder ohne Lymphadenopathie, Splenomegalie oder Hepatomegalie

* Eine autoimmunhämolytische Anämie oder autoimmune Thrombozytopenie wird für die Stadieneinteilung nicht berücksichtigt.

Röntgenuntersuchungen können bei der Abklärung von Symptomen sinnvoll sein. Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens ist hilfreich, um die Milz- und Lebergrösse im klinischen Alltag zu messen, insbesondere bei adipösen Patienten. Wenn bei Patienten intensive Therapien mit dem Ziel einer kompletten Remission angewandt werden, ist eine Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken zu bevorzugen [2].

Prognostische Faktoren bei der CLL

Die Staging-Systeme nach Rai und Binet können nur eingeschränkt Aussagen zur Prognose der Patienten machen, insbesondere in Frühstadien. Beide Staging-Systeme können das Ansprechen auf bestimmte Therapien oder den weiteren Verlauf nicht vorhersagen, sobald ein Therapiebedarf eintritt [10–12].

Neben dem klinischen Staging existieren zahlreiche «alte» prognostische Faktoren: Lymphozytenzahl im Blut, Ausmass der Knochenmarkinfiltration, Anteil atypischer Lymphozyten im Blut und Lymphozytenverdoppelungszeit. Eine Anzahl von Serum-Parametern wurden als prognostische Faktoren in Frühstadien vorgeschlagen. Patienten mit hoher LDH oder Thymidinkinase haben eine signifikant kürzere Zeit bis zur Progression als jene mit tiefen Werten. Auch ein über den Normbereich erhöhtes Beta-2-Mikroglobulin gilt als ungünstiger prognostischer Faktor. Das lösliche CD23-Antigen kann Patienten im Binet-Stadium B in solche mit mehr oder weniger aggressivem Verlauf unterteilen [12–16]. Der Einsatz dieser Prognosefaktoren im klinischen Alltag ist schwierig, da Standardmethoden für deren Bestimmung oft fehlen und Uneinigkeit bezüglich Grenzwerten besteht.

In den vergangenen 15 Jahren wurden neue biologische Faktoren bezüglich prognostischer Aussagekraft untersucht (Tab. 5). Durch eine zytogenetische Untersuchung des Blutes mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können bei rund 80% der CLL-Patienten klonale genetische Veränderungen identifiziert werden. Die Deletion des Langarms des Chromosoms 13 (13q-) ist die häufigste genetische Anomalie, welche bei rund 50% der Patienten gefunden wird. Als einzelne Anomalie ist die 13q-Deletion mit einem günstigen Verlauf assoziiert. Die Deletion des Kursarms des Chromosoms 17 (17p-) und des Langarms des Chromosoms 11 (11q-) sind unabhängige prognostische Faktoren, welche Patientengruppen mit rascher Krankheitsprogression und kurzem Überleben erkennen. Die Deletion 17p korreliert mit Mutation des Tumorproteins 53 (p53 oder TP53) und ist mit schlechtem Ansprechen auf konventionelle zytostatische Therapie assoziiert [17]. Rund 50 bis 70% der CLL-Patienten weisen in den leukämischen Zellen eine somatische Hypermutation in der variablen Region der Schwereketten des Immunglobulins (IgV_H) auf. Patienten mit unmutierten IgV_H-Genen werden oft in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und zeigen raschere Krankheitsprogression. Bereits in Frühstadien kann der IgV_H-Mutationsstatus zwei Risikogruppen mit unterschiedlicher Prognose unterscheiden [18]. Die Expression der intrazellulären Tyrosinkinase ZAP-

Tabelle 3. Staging-System nach Binet. Für das Staging nach Binet werden 5 Lymphknotenareale berücksichtigt: (1.) Kopf und Hals (inkl. Waldeyer-Ring), (2.) Achselhöhlen, (3.) Leisten (1–3 unabhängig, ob ein- oder beidseitig), (4.) Milz, (5.) Leber. Lymphknoten gelten ab einem palpatorischen Durchmesser ≥ 1 cm als vergrössert. Zur Beurteilung einer Leber- und Milzvergrösserung wird ausschliesslich der klinische Status verwendet. Radiologische Untersuchungen werden für das Staging nach Binet nicht berücksichtigt.

Risikogruppe	Stadium	Klinik
Niedrig	A	Lymphozytose mit oder ohne Lymphadenopathie in <3 Lymphknotenarealen
Intermediär	B	Lymphozytose mit Lymphadenopathie in ≥ 3 Lymphknotenarealen
Hoch	C	Lymphozytose mit oder ohne Lymphadenopathie mit Anämie* (Hb <100 g/l) und/oder Thrombozytopenie* (<100 G/l)

* Eine autoimmunhämolytische Anämie oder autoimmune Thrombozytopenie wird für die Stadieneinteilung nicht berücksichtigt.

Infektserologien für Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), HIV und in einzelnen Situationen Cytomegalovirus (CMV) sind wichtig wegen einer möglichen Reaktivierung von HBV, HCV und CMV bzw. Zytopenien infolge der HIV-Infektion oder -Therapie während der Behandlung der CLL mit Zytostatika.

Eine Knochenmarkuntersuchung (Aspirat und Biopsie) wird für die Beurteilung der Tumorlast, der Ursache der Zytopenien und der Hämatopoese verwendet. Eine Knochenmarkuntersuchung vor Therapiebeginn ist wünschenswert, da Faktoren wie eine Immunthrombozytopenie, eine Erythroplasie oder eine Myelodysplasie die Therapiewahl beeinflussen können.

Patienten mit einer Deletion des Kurzarms des Chromosoms 17 (17p-) zeigen ein schlechtes Ansprechen auf Zytostatika. Daher wird eine zytogenetische Untersuchung des Blutes mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bei allen Patienten vor Therapie empfohlen, sofern diese Information die Therapiewahl beeinflussen könnte.

Bei allen Patienten wird vor Therapiebeginn eine Röntgenuntersuchung des Thorax empfohlen. Zusätzliche

Tabelle 4. Prätherapeutische Untersuchungen bei Patienten mit CLL im klinischen Alltag.

Obligatorische Untersuchungen vor Therapiebeginn	Anamnese, klinische Untersuchung, Performance-Status (ECOG oder Zubrod)
	Blutbild mit mikroskopischer Differenzierung und Retikulozytenzählung
	Direkter Antihumanglobulintest (Coombs-Test)
	Laborchemische Untersuchungen (u.a. Kreatinin, Bilirubin, Laktatdehydrogenase, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Glukose, Haptoglobin)
	Serumelektrophorese mit Immunfixation, Immunglobuline quantitativ
	Infektserologien (HIV, HBV, HCV, bei stark immunsuppressiver Behandlung auch CMV)
	Thorax-Röntgenuntersuchung
Empfohlene Untersuchungen vor Therapiebeginn	Knochenmarkpunktion mit Aspiration und Biopsie
	Zytogenetik (FISH) aus peripherem Blut ^a
	Ultraschalluntersuchung des Abdomens
Nicht routinemässig indizierte Untersuchungen	Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken ^b
	Prognostische Marker: IgV _H -Mutationsstatus, CD38, ZAP-70, Beta-2-Mikroglobulin, Thymidinkinase

^a Bei allen Patienten mit therapeutischer Konsequenz wünschenswert.

^b Empfohlen, falls eine komplette Remission mit einer intensiven Therapie angestrebt wird (anstatt Thorax-Röntgenuntersuchung und Ultraschalluntersuchung des Abdomens).

Tabelle 5. Prognostische Marker bei CLL. Kommentar: Da die erwähnten prognostischen Faktoren bei unterschiedlichen Gruppen von Patienten untersucht wurden, kann der Einfluss einzelner Marker nicht durch Addition im Sinne eines «Scoring Systems» beurteilt werden.

Prognostischer Marker	Ungünstig
Klinisches Staging (Rai, Binet)	Stadien Rai II–IV, Binet B–C
Laktatdehydrogenase (LDH)	Erhöht (kontinuierlich)
Beta-2-Mikroglobulin	Erhöht (kontinuierlich)
Lymphozytenverdopplungszeit	<12 Monaten
Zytogenetik (FISH)	Del11q22–q23, Del17p13.1 IgH-Translokationen
CD38 auf B-Lymphozyten	Positiv (kontinuierlich)
AIHA/DAT	Vorhanden/positiv
Serum-Thymidinkinase	Erhöht (kontinuierlich)
Atypische Morphologie der Lymphozyten	Prolymphozyten >10%, gebuchtete/lymphoplasmazytoide Zellen >15%
IgV _H -Mutationsstatus	IgV _H unmutiert
ZAP-70 (Immunphänotypisierung oder RT-PCR von B-Lymphozyten)	Positiv

70 ist ein mögliches Surrogat für den IgV_H-Mutationsstatus [19, 20]. Einige Studien zeigten auch eine Korrelation von erhöhter CD38-Expression, unmutierten IgV_H-Genen und kurzem Überleben. Es besteht jedoch keine Einigkeit, welcher Grenzwert am besten zwischen günstiger und ungünstiger Prognose unterscheiden kann. Zusätzlich kann die CD38-Expression während des Krankheitsverlaufs variieren [21].

Im klinischen Alltag sollten als prognostische Marker in erster Linie das klinische Staging, die einfach verfügbaren klassischen Prognosefaktoren und Serummarker sowie die FISH eingesetzt werden. Die zytogenetische Analyse mittels FISH hat dabei als einzige direkten Einfluss auf die Therapiewahl. Patienten mit Deletion-17p werden anders behandelt als Patienten ohne diese Veränderung. Die Bestimmung der meisten prognostischen Marker verbleibt somit in erster Linie Aufgabe von klinischen Studien und wird nicht als Routineuntersuchung in der Praxis empfohlen. Zahlreiche prognostische Faktoren verlieren ihre Bedeutung, sobald ein Patient behandelt wird. In dieser Situation erhält das Therapieansprechen ein besonders starkes prognostisches Gewicht, z.B. das Erreichen einer kompletten Remission.

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

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.
- Eichhorst B et al: Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008 May;19 (Suppl 2): ii60–ii62.
- Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008; 359:575–83.
- Dearden C. Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008. 2008: 450–6.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343: 1910–6.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz, Teil 1: Diagnose, Staging und Prognosefaktoren /

Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse, 1^{re} partie: Diagnostic, stadification et facteurs pronostiques

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

- 1 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.
- 2 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.
- 3 Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 2007;139:809–19.
- 4 Goldin LR, Slager SL. Familial CLL. Genes and environment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007. 2007:339–45.
- 5 Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006;91:1689–92.
- 6 Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008. 2008:450–6.
- 7 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 180–3.
- 8 Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994;8:1640–5.
- 9 Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359:575–83.
- 10 Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219–34.
- 11 Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48:198–204.
- 12 Montserrat E. Classical and new prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia: Where to now? *Hematology J*. 2002;3(1):7–9.
- 13 Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*. 1996;22:439–47.
- 14 Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, et al. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol*. 1986;62:567–75.
- 15 Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;93:1732–7.
- 16 Oscier DG, Matutes E, Copplestone A, et al. Atypical lymphocyte morphology: an adverse prognostic factor for disease progression in stage A CLL independent of trisomy 12. *Br J Haematol*. 1997;98:934–9.
- 17 Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1910–6.
- 18 Hamblin TJ, Orchard JA, Gardiner A, et al. Immunoglobulin V genes and CD38 expression in CLL. *Blood*. 2000;95:2455–7.
- 19 Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood*. 2003;101:4944–51.
- 20 Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:1764–75.
- 21 Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*. 2002;99:1023–9.
- 22 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.

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

Teil 2: Therapieindikationen und Therapiestrategien¹

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



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 Teil¹ 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 )¹. Die IWCLL veröffentlichte Leitlinien für eine progressive und symptomatische Erkrankung als Kriterium für einen Behandlungsbedarf [1] (Tab. 2 )¹.

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 )¹.

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)

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



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 m²).

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*
Tumorlast			
Lymphadenopathie ¹	keiner >1,5 cm	Rückgang ≥50% von Ausgangswert	Anstieg ≥50% von Ausgangswert
Hepatomegalie	keine		
Splenomegalie	keine		
Lymphozyten im Blut	<4 G/l		
Knochenmark ²	normozellulär ³ <30% Lymphozyten keine B-Zell-Noduli	Rückgang ≥50% von Ausgangswert oder B-Zell-Noduli	
Knochenmarkfunktion			
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.


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

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

³ 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 jiroveci* durchgeführt werden. Bei Patienten, welche mit Purinanaloga-Komplikationen behandelt werden, sollte eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jiroveci* 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

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.

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, Ritgen 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.