

onkopedia

onkopedia leitlinien

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. Gerhard Ehninger

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Chronische lymphatische Leukämie	2
2 Definition und Basisinformation.....	2
3 Diagnostisches Vorgehen	2
4 Diagnosesicherung	3
5 Differentialdiagnosen:.....	3
6 Therapie.....	4
7 Erstlinientherapie	5
8 Therapie im Rezidiv und bei refraktärer Erkrankung	6
9 Therapie bei Autoimmunphänomenen	7
10 Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen.....	7
11 Verlaufskontrolle	8
12 Literatur.....	8

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

1 Chronische lymphatische Leukämie

Stand: Januar 2010

Autoren: C.-M. Wendtner, W. Knauf, J. Schetelig, S. Stilgenbauer

2 Definition und Basisinformation

Die WHO-Klassifikation beschreibt die chronische lymphatische Leukämie (CLL) als indolentes (lymphozytisches) Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist. Nach WHO ist die CLL dabei immer eine B-Zell-Neoplasie, während die früher als T-CLL bezeichnete Entität nun T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) heißt. Mit einer Inzidenz von ca. 4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr ist die CLL die häufigste leukämische Erkrankung in der westlichen Hemisphäre. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 72 Jahren. Männer erkranken häufiger als Frauen (M:F=2:1).¹

Die Erkrankung ist durch eine Blut-Lymphozytose charakterisiert, welche häufig zufällig festgestellt wird. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, sowie Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz und evtl. Autoimmun-Zytopenien auf. Klinische Beschwerden können sich ferner im Sinne von B-Symptomen und einer vermehrten Infektneigung manifestieren. Pathogenese, sowie diagnostische und therapeutische Prinzipien sind in aktuellen Übersichten zusammengefasst.^{2,3}

3 Diagnostisches Vorgehen

Das diagnostische Vorgehen richtet sich nach der primären Befundkonstellation, in der Regel charakterisiert durch den Leitbefund Lymphozytose mit oder ohne begleitende Lymphadenopathie. Folgende diagnostische Maßnahmen sind indiziert:

- Anamnese: insbes. Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc. Frühere Blutbilder/Leukozytenwerte. Familienanamnese.
- Klinische Untersuchung: Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen.
- Labor: Differentialblutbild mit Lymphozytose und Kernschatten sowie Durchflußzytometrie. Weitere labordiagnostische Parameter können je nach klini-

scher Situation sinnvoll sein und im Einzelfall bestimmt werden (z.B. LDH, Transaminasen, Bilirubin, Haptoglobin, CRP), Nierenfunktion (Serum Creatinin und GFR, insbesondere vor Fludarabin-haltiger Therapie), Serumparameter (β 2-Mikroglobulin (β 2-MG), Thymidinkinase (TK)), Genetik (IGHV Status, genomische Aberrationen), zelluläre Marker (CD38, ZAP-70), Elektrophorese, Coombs-Test und quantitative Bestimmung der Immunglobuline (siehe auch folgende Abschnitte).

4 Diagnosesicherung

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer CLL sind Zytologie und Durchflußzytometrie des peripheren Blutes durchzuführen. Nach den Kriterien des International Workshop on CLL (IWCLL) 2008 wird die Diagnose einer CLL durch den Nachweis folgender Kriterien gesichert:²

- Nachweis von mindestens 5000 B-Lymphozyten pro μ l im peripheren Blut, wobei die Klonalität der zirkulierenden B-Lymphozyten durchflußzytometrisch gesichert sein muss. Unterhalb dieses Wertes kann die „Diagnose“ Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (ungewisser Signifikanz) („MBL“) gestellt werden.
- Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung.
- Koexpression von B-Zell-Antigenen CD19, CD20, und CD23 und dem T-Zell-Antigen CD5 in der Durchflußzytometrie.

Zusätzlich charakteristisch ist die relativ schwache Expression von Oberflächennimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch die Leichtkettenrestriktion (κ oder λ), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/ κ oder CD19/ λ , kann die Monoklonalität der Zellen bewiesen werden.

Eine Knochenmarkpunktion ist zur Diagnosestellung in der Regel nicht notwendig, kann jedoch im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. der Remissionsqualität angezeigt sein.

Eine Lymphknotenbiopsie ist nur bei fehlender leukämischer Ausschwemmung oder Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (Richter Syndrom).

5 Differentialdiagnosen:

MBL,⁴ reaktive Lymphozytose (virale Infekte, Kollagenosen), andere leukämisch verlaufende Lymphome (z.B. Haarzellleukämie, follikuläres Lymphom, lymphoplasmocytisches Lymphom, Marginalzonenlymphom, Mantelzelllymphom, B-Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)).

Für die Stadieneinteilung nach Binet⁵ (in Europa die gebräuchlichere, siehe Tabelle 1) oder Rai⁶ ist lediglich eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutbildanalyse notwendig.

Die Ergebnisse apparativer Untersuchungen (Organomegalie in Sonografie, CT) sind für die Stadieneinteilung nicht relevant

Stadium	Definition	Medianes Überleben
Binet A	Hb \geq 10 g/dl, Thrombo \geq 100 G/l, < 3 vergrößerte Regionen (LK, Leber oder Milz)	>10 Jahre
Binet B	Hb \geq 10,0 g/dl, Thrombo \geq 100 G/l, \geq 3 vergrößerte Regionen (LK, Leber oder Milz)	5 Jahre
Binet C	Hb < 10,0 g/dl, Thrombo < 100 G/l	2-3 Jahre

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Binet5 (1981)

Hb = Hämoglobin; Thrombo = Thrombozyten; LK = Lymphknoten

Zu den Regionen zählen zervikale, axilläre, inguinale LK-Vergrößerungen (unilateral oder bilateral), sowie Leber- und Milzvergrößerungen (Erfassung nur durch körperliche Untersuchung).

Die in jüngerer Zeit identifizierten biologischen Prognosefaktoren wie TK, β -2MG7, Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV)^{8,9}, genomische Aberrationen¹⁰, Genmutationen (TP53)³ und CD38 oder ZAP70-Expression^{9,11,12} bedürfen weiterhin der prospektiven Validierung und können derzeit nicht Grundlage differentialthérapeutischer Überlegungen außerhalb klinischer Studien sein.

Ihre routinemäßige Bestimmung ist daher außerhalb klinischer Studien auch nach aktuellen IWCLL 2008 Richtlinien nicht indiziert.

Eine Ausnahme stellt die Interphase-FISH Zytogenetik vor geplanter Therapieeinleitung dar, da der Nachweis einer 17p13 Deletion (TP53 Locus) mit niedrigerer Ansprechrate, kürzerem Progressions-freiem-, sowie Gesamt-Überleben nach Chemotherapie (Chlorambucil, Fludarabin-haltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab) assoziiert ist.^{2,10,13,14,15}

Aufgrund ihrer sehr ungünstigen Prognose sollten Patienten mit einer 17p13 Deletion alternativen Therapieansätzen (Alemtuzumab, allogene SCT), wenn möglich im Rahmen von klinischen Studien, zugeführt werden.^{16,17,18}

6 Therapie

Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation. Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C und im Stadium Binet B oder A sofern weitere

Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:²

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie/Thrombopenie
- massive (z.B. 6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- massive (>10cm Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdoppelungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- eines der folgenden konstitutionellen Symptome
 - ungewünschter Gewichtsverlust > 10% in 6 Monaten
 - schwerwiegende Fatigue
 - Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion

7 Erstlinientherapie

Die Therapiewahl sollte bei der CLL an der Komorbidität (ermittelt z.B. durch den CIRS Score) und der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter ausgerichtet sein. Bei körperlich fitten Patienten (z.B. CIRS < 6) mit normaler Nierenfunktion und Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität besteht die Erstlinientherapie der Wahl außerhalb klinischer Studien in der

Kombinationstherapie Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab (FCR) ¹³:

- Fludarabin 25mg/m² d 1-3 i.v.,
- Cyclophosphamid 250mg/m² d1-3 i.v.,
- Rituximab 375mg/m² d0 i.v. (Zyklus 1) bzw.
- Rituximab 500mg/m² d1 i.v. (Zyklus 2-6)
- Wiederholung Tag 29 , insgesamt 6 Zyklen.

Eine Alternative zu FCR kann die Kombination von Bendamustin mit Rituximab (BR) sein, insbesondere bei unkontrollierter Autoimmunhämolyse oder eingeschränkter Nierenfunktion. Allerdings liegen für diese Kombination bislang nur Daten aus einarmigen Phase II Studien vor und ein randomisierter Vergleich zu FCR steht aus:

- Bendamustin 100mg/m² d1-2 i.v.
- Rituximab 375mg/m² d0 i.v. (Zyklus 1) bzw.
- Rituximab 500mg/m² d1 i.v. (Zyklus 2-6)

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität stehen derzeit mindestens zwei Optionen zur Verfügung, Chlorambucil bzw. Bendamustin: ^{14,15,19}

- Chlorambucil 0,4mg/kg Körpergewicht d1 p.o., Wiederholung Tag 15, Dosissteigerung um 0,1mg/kg bis auf max. 0,8mg/kg oder Zeichen der Toxizität, max. 12 Monate dauernde Therapie. Alternativ ist der Therapiestart auch mit höherer Dosierung von Chlorambucil möglich.
- Bendamustin 100mg/m² d1-2 i.v., Wiederholung Tag 29, 6 Zyklen

Im direkten Vergleich hat sich Bendamustin gegenüber Chlorambucil hinsichtlich ORR, CR und PFS überlegen gezeigt. Die Monotherapie mit Chlorambucil sollte daher dem durch Begleiterkrankungen beeinträchtigten Patienten vorbehalten bleiben. Die Hinzunahme von Rituximab zu Bendamustin oder Chlorambucil verbessert nach Daten aus Phase II Studien deren Wirksamkeit und es laufen derzeit Phase III Studien zu dieser Fragestellung, sodass diese Kombination zukünftig auch für Patienten mit Komorbiditäten eine Option darstellen könnte.

Eine Monotherapie mit Fludarabin in Standarddosierung (25mg/m², Tab1-5, Wdh. Tag 29) wird aufgrund seiner erhöhten Toxizität bei gleichzeitig nicht verbesserten Überlebensparametern im Vergleich zu einer Chlorambucil-Therapie bei komorbiden Patienten nicht empfohlen.

Bei Patienten ohne relevante Komorbidität mit therapiepflichtiger CLL mit Deletion 17p13 sollten alternative Therapieansätze (z.B. Alemtuzumab, konsolidierende allogene Blutstammzelltransplantation), wenn möglich im Rahmen klinischer Studien, angestrebt werden, da damit ein langfristiges krankheitsfreies Überleben erreicht werden kann. ^{16,17,18}

Eine Hochdosistherapie mit autologer Transplantation kann außerhalb von Studien derzeit nicht empfohlen werden.

8 Therapie im Rezidiv und bei refraktärer Erkrankung

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer.

Trotz eingeschränkter Datenbasis erscheint es grundsätzlich gerechtfertigt, bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer von mindestens 1-2 Jahren (abhängig von der Intensität der Therapie) nach der Primärtherapie dasselbe Regime erneut zu verwenden. Bei unbefriedigender Wirksamkeit der Primärtherapie ist dagegen die Therapieintensität zu erhöhen; z.B. Fludarabin-Monotherapie oder Bendamustin-Monotherapie nach primärem Chlorambucil; Fludarabin-Kombinationen (z.B. FC, FCR) nach Fludarabin-Monotherapie etc. Grundsätzlich ist basierend auf mehreren Phase III Studien bei der Hinzunahme von Rituximab mit einer Steigerung der Wirksamkeit zu rechnen. Neben intensiven Fludarabinhaltigen Kombinationstherapien, wie z.B. der Kombinationstherapie FCM oder FCR und BR steht auch der Antikörper Alemtuzumab in der Rezidivtherapie zur Verfügung. Die vorrangige Indikation von Alemtuzumab ist die Chemotherapie-

refraktäre (F-haltige Schemata sowie Bendamustin) CLL (keine PR/CR oder Remission kürzer als 6 Monate), s. unten. Beim Einsatz dieses Antikörpers muss eine erweiterte antiinfektive Prophylaxe und ein engmaschiges infektiologisches Monitoring gewährleistet sein. Bei positiver CMV Serologie muss mit CMV-Reaktivierungen gerechnet werden.

In Kürze ist mit der Zulassung des monoklonalen anti-CD20 Antikörpers Ofatumumab bei der CLL, die auf ein Fludarabin-haltiges Schema und Alemtuzumab refraktär ist, zu rechnen. Des Weiteren werden zurzeit mehrere neue Substanzen bei der refraktären / rezidierten CLL evaluiert (u.a. Lenalidomid, Flavopiridol, ABT263, CAL101 etc.), wobei hier aufgrund der eingeschränkten Datenlage eine Therapie außerhalb von Studien nicht empfohlen werden kann.

Patienten, die auf die derzeitigen Standardtherapien (FC, FCR, BR, evtl auch R-Chlorambucil) refraktär sind oder nur eine kurze Remission (< 1-2 Jahre) erzielen, haben eine extrem schlechte Prognose bei Therapie mit derzeit verfügbaren konventionellen Ansätzen (Gesamtüberleben 1-2 Jahre ab Salvagetherapie) und sollten alternativen Ansätzen im Rahmen klinischer Studien zugeführt werden.

Für diese Patienten stellt die allogene Blutstammzelltransplantation eine sinnvolle Option dar, sofern der körperliche Zustand dies zulässt. Die Voraussetzungen für eine Transplantation inklusive der Spendersuche sollten in enger Kooperation mit einem Transplantationszentrum vor Einleitung einer Salvagetherapie abgeklärt werden.^{17,18} Die Transplantation sollte, sofern möglich, innerhalb klinischer Studien erfolgen.

9 Therapie bei Autoimmunphänomenen

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und Immunthrombozytopenie (ITP) sind häufige Begleitphänomene der CLL. Selten kann eine pure red cell aplasia (PRCA) beobachtet werden. Bei alleinigem Auftreten einer AIHA oder ITP ohne sonstige Symptome einer behandlungsbedürftigen CLL (s.o.) ist eine Therapie mit Corticosteroiden indiziert. Bei fehlendem Ansprechen ist eine CLL-typische zytostatische Therapie indiziert. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang die Kontraindikation von Fludarabin bei aktiver AIHA.

10 Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen

CLL Patienten zeigen häufig im Krankheitsverlauf Infektionskomplikationen, die durch die Abnahme der Immunglobulin-Konzentrationen und weitere Mechanismen eines erworbenen Immundefizits verstärkt werden.

Besonders sorgfältige Überwachung intensiver allgemein-internistischer Behandlungen z.B. chronischer oder rezidivierender Bronchitiden ist angezeigt. Altersentsprechende Impfungen (z.B. gegen Influenza u. Pneumokokken) werden empfohlen, obwohl die Bildung spezifischer Antikörper vermindert sein kann.

Reiseimpfungen sollten nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Facharzt erfolgen, da u.a. Lebendimpfstoffe den Patienten gefährden könnten.

11 Verlaufskontrolle

Die Nachsorge asymptomatischer Patienten sollte eine Blutbilduntersuchung in einem Zeitabstand von ca. 3-6 Monaten neben einer klinischen Untersuchung von Lymphknoten, Leber und Milz einschließen.

Dabei sollte auf das Auftreten von Autoimmun-Zytopenien (AIHA, ITP) und Infektionen geachtet werden. Des Weiteren sollten schnelle Lymphknotenvergrößerungen, B-Symptome und/oder eine Erhöhung der LDH Anlass geben, neben einem Rezidiv der CLL auch eine Transformation in ein hochmalignes Lymphom (Richter Syndrom) auszuschließen.

12 Literatur

1.	Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. <i>Br J Haematol</i> 2007;139:809-819.
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. <i>Blood</i> 2008;111:5446-5456.
3.	Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. <i>Nat Rev Cancer</i> . 2010 Jan;10(1):37-50.
4.	Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>N Engl J Med</i> 2008;359:575-583.
5.	Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. <i>Cancer</i> 1981;48:198-204.
6.	Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> 1975;46:219-234.
7.	Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> 1999;93:1732-7.
8.	Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> 1999;94:1848-54.
9.	Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> 1999;94:1840-7.

10.	Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2000;343:1910-16.
11.	Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2003;348:1764-75.
12.	Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. <i>Lancet</i> 2004;363:105-11.
13	Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al. First-Line Treatment with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group [abstract] <i>Blood</i> 2009;114, abstract 535
14.	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) [abstract] <i>Blood</i> 2009;114:205
15.	Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. No clinical benefit for frontline therapy with fludarabine in comparison to chlorambucil in elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> , 2009;114:3382-91.
16.	Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al: Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2009 Aug 20;27(24):3994-4001.
17.	Schetelig J, van Biezen A, Brand R, et al: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Nov 1;26(31):5094-100.
18.	Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al: Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. <i>Leukemia</i> . 2007 Jan;21(1):12-7.
19.	Knauf WU, Lissichkov, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2009;27:4378-84.