

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 Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

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 Definition und Basisinformationen	2
1.1 Häufigkeit	2
1.2 Risikofaktoren	3
2 Vorbeugung und Früherkennung	3
3 Klinisches Bild	3
4 Diagnose	3
4.1 Diagnose - Kriterien	3
4.2 Diagnostik	4
4.3 Stadieneinteilung und Prognosefaktoren	6
4.4 Differenzialdiagnose	6
4.5 Therapie	7
5 Therapie	8
5.1 Erstlinientherapie	8
5.2 Medikamente	9
5.3 Zweitlinientherapie	10
5.3.1 Progress / Refraktarität / Frührezidiv	10
5.3.2 Spätrezidiv	11
5.4 Therapie bei Autoimmunphänomenen	11
5.5 Allogene Stammzelltransplantation	11
5.6 Autologe Stammzelltransplantation	12
5.7 Supportive Therapie und Therapie von Komplikationen	12
6 Verlaufskontrolle	12
7 Literatur	12
8 Aktive Studien	14
9 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle	14
10 Studienergebnisse	14
11 Zulassungsstatus	14
12 Links	14
13 Anschriften der Verfasser	14
14 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	16

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Autoren: Clemens-Martin Wendtner, Peter Dreger, Michael Gregor, Richard Greil, Wolfgang Ulrich Knauf, Johannes Schetelig, Michael Steurer, Stephan Stilgenbauer

Stand: Januar 2012

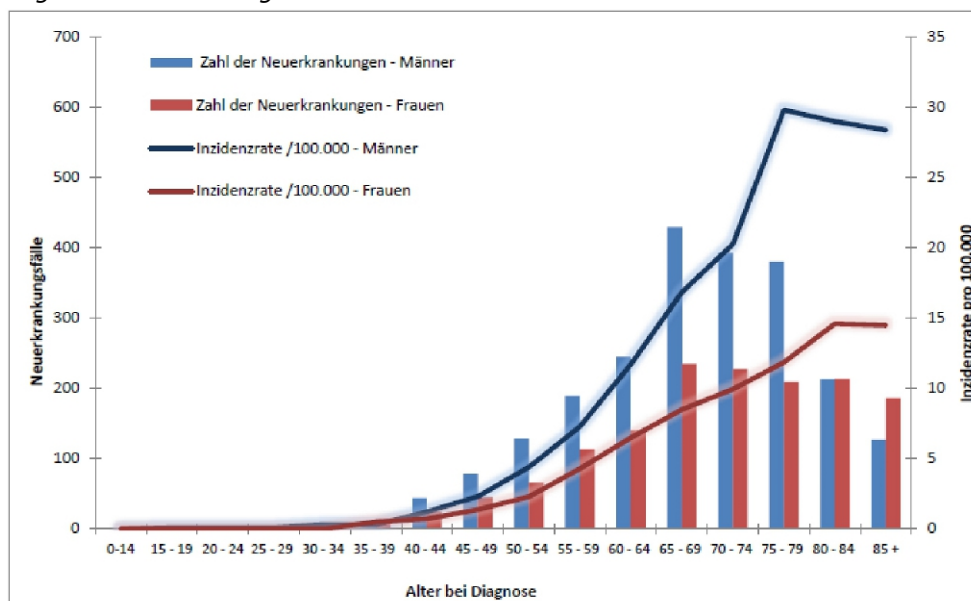
1 Definition und Basisinformationen

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.

1.1 Häufigkeit

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in der westlichen Hemisphäre. In Deutschland erkranken jährlich etwa 2.250 Männer und 1.500 Frauen. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate liegt für Männer bei 4,1, für Frauen bei 2,1 pro 100.000 Einwohner. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt für Männer bei 70, für Frauen bei 72 Jahren, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Neuerkrankungen an CLL in Deutschland



Hochrechnung des Instituts für Krebs epidemiologie e.V., Lübeck für ICD10: C91.1 auf Basis der Neuerkrankungsdaten der Krebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Münster, Saarland (für ICD 9: 204.1) und Schleswig-Holstein in den Jahren 2007/8 (Bezugsbevölkerung \approx 16 Millionen Einwohner), September 2011
Quelle: Ulrich Gerdemann, Ron Pritzkeleit, Alexander Katalinic, Institut für Krebs-epidemiologie e.V., Lübeck

1.2 Risikofaktoren

Das Risiko, an einer CLL zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- erworben
 - organische Lösungsmittel
- genetisch
 - Personen mit einer positiven Familien-Anamnese haben ein erhöhtes Risiko für die Diagnose einer CLL oder einer anderen lymphatischen Neoplasie.

Der CLL geht meist ein nicht diagnostiziertes, klinisch asymptomatisches Vorstadium mit Vermehrung klonaler B Zellen voraus. Diese haben die biologischen Merkmale leukämischer Zellen und werden als Monoklonale B Lymphozytose (MBL) bezeichnet. Bei $> 5\%$ der über 60 Jährigen ist eine MBL nachweisbar. Das Risiko der Transformation in eine behandlungsbedürftige CLL beträgt etwa 1% / Jahr.

2 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung.

3 Klinisches Bild

Die Erkrankung ist durch eine Blut-Lymphozytose charakterisiert, welche häufig zufällig festgestellt wird. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Lymphadenopathie, Spleno- und Hepatomegalie, Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz und evtl. Autoimmun-Zytopenien auf. Klinische Beschwerden können sich ferner im Sinne von B-Symptomen und einer vermehrten Infektneigung manifestieren.

4 Diagnose

4.1 Diagnose - Kriterien

Nach den Kriterien des *International Workshop on CLL (IWCLL) 2008* wird die Diagnose einer CLL durch die Erfüllung der folgenden Kriterien definiert:

- Nachweis von mindestens 5000 klonalen B-Lymphozyten pro μl im peripheren Blut. Unterhalb dieses Wertes kann die „Diagnose“ Monoklonale B-

Lymphozytose (ungewisser Signifikanz) („MBL“) gestellt werden, wenn keine Krankheitszeichen (B Symptome, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Zytopenie etc.) vorliegen.

- Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung des Blutausstrichs
- Koexpression der B-Zell-Antigene CD19, CD20, und CD23 mit dem T Zell-Antigen CD5 in der multiparametrischen Immunphänotypisierung. Zusätzlich charakteristisch ist die relativ schwache Expression von Oberflächenimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch die Leichtkettenrestriktion (Ig kappa oder Ig lambda), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/kappa oder CD19/lambda, kann die Monoklonalität der Zellen bewiesen werden.

Charakteristische Befunde der Mikroskopie, der Immunphänotypisierung und der Genetik sind in der Wissensdatenbank Chronische Lymphatische Leukämie dargestellt, <http://www.dgho-onkopedia.de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl>.

4.2 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen richtet sich nach der primären Befundkonstellation, in der Regel charakterisiert durch den Leitbefund Lymphozytose mit oder ohne begleitende Lymphadenopathie. Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf eine CLL, so werden folgende Untersuchungen empfohlen, siehe Tabellen 1 und 2.

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf CLL

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung etc., frühere Blutbilder / Leukozytenwerte, Familienanamnese
körperliche Untersuchung	Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin, Retikulozyten (bei Anämiezeichen)

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf CLL

multiparametrische Immunphänotypisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD19 und CD23 • Koexpression von CD5 • schwache oder fehlende Expression von CD20, CD79b, FMC7 • Monoklonalität von IgKappa oder IgLambda
Knochenmarkpunktion	in der Regel zur Diagnosestellung nicht erforderlich, kann aber im Krankheitsverlauf zur Beurteilung unklarer Zytopenien bzw. der Remissionsqualität angezeigt sein
Lymphknotenbiopsie	nur bei fehlender leukämischer Ausschwemmung oder Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (Richter Syndrom)

Tabelle 2: Zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie

Untersuchung	Anmerkungen
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> • Deletion 17p13* • weitere genetische Untersuchungen bei atypischem Phänotyp zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Lymphomen
weitere Laboranalysen	<p>In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haptoglobin und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse, und vor Einleitung einer Fludarabin-haltigen Therapie • GFR bei geplanter Fludarabin-Therapie • quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz • CMV Status (Serologie) vor Einleitung einer Alemtuzumab-haltigen Therapie
Sonographie	Abdomen: Lymphknoten

Anmerkungen: * Die Daten zur ungünstigen Prognose von Patienten mit Deletion 17p13 beruhen auf molekular-zytogenetischen Analysen mittels FISH. Das Kollektiv von Patienten mit Inaktivierung von p53 durch Mutationen überlappt sehr stark mit dem der Patienten mit Deletion 17p13, ist aber nicht völlig deckungsgleich. Zum jetzigen Zeitpunkt wird deshalb als Standard die FISH Analyse auf Deletion 17p13 empfohlen.

In jüngerer Zeit identifizierte biologische Prognosefaktoren wie Thymidinkinase, Beta-2-Mikroglobulin, Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV), weitere genomische Aberrationen, CD38 oder ZAP70-Expression bedürfen weiterhin der prospektiven Validierung und sind derzeit nicht Grundlage differenzialtherapeutischer Überlegungen außerhalb klinischer Studien. Ihre routinemäßige Bestimmung ist außerhalb klinischer Studien nicht indiziert.

4.3 Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

Für die Stadieneinteilung nach Binet (in Europa die gebräuchlichere, siehe Tabelle 3) oder Rai sind lediglich eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutbildanalyse notwendig. Die Ergebnisse apparativer Untersuchungen (Organomegalie in Sonografie, CT) sind für die Stadieneinteilung nicht relevant.

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Binet

Stadium	Definition	Medianes Überleben
A	Hämoglobin \geq 10 g / dl Thrombozyten \geq 100.000 / μ l < 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz)	> 10 Jahre
B	Hämoglobin \geq 10 g / dl Thrombozyten \geq 100.000 / μ l \geq 3 betroffene Regionen ² (LK ¹ , Leber oder Milz)	5 Jahre
C	Hämoglobin < 10 g / dl Thrombozyten < 100.000 / μ l	2 - 3 Jahre

Legende: ¹LK = Lymphknoten; ²zu den Regionen zählen zervikale, axilläre, inguinale LK-Vergrößerungen (unilateral oder bilateral), sowie Leber und Milzvergrößerungen (Erfassung nur durch körperliche Untersuchung).

4.4 Differenzialdiagnose

Die häufigsten Differenzialdiagnosen sind:

- monoklonale B Lymphozytose
- reaktive Lymphozytose (virale Infekte, Kollagenosen)
- andere leukämisch verlaufende Lymphome (follikuläres Lymphom siehe Leitlinie Follikuläres Lymphom, lymphoplasmozytisches Lymphom, Marginalzonenlymphom siehe Leitlinie Marginalzonenlymphom , Mantelzelllymphom siehe Leitlinie Mantelzelllymphom , B-Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)).
- Haarzell-Leukämie, siehe Leitlinie Haarzell-Leukämie

4.5 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 sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:

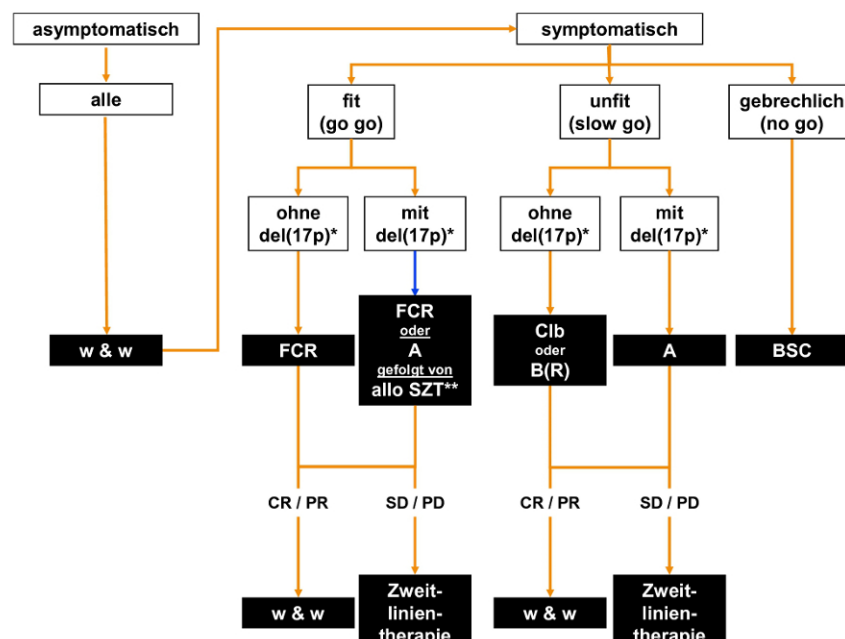
- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie
- massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und -gewicht
- massive (> 10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit 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
 - ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
 - Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwerwiegende Fatigue

5 Therapie

5.1 Erstlinientherapie

Die Therapiewahl sollte bei der CLL an der Komorbidität (ermittelt z.B. durch den CIRS Score), am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter ausgerichtet sein, siehe Abbildung 2. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Abbildung 2: Erstlinientherapie der CLL



Legende: → palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

* zur Methodik siehe Kapitel 4.1.2. Diagnostik; ** allo SZT bei Patienten, die hierfür geeignet sind;

A - Alemtuzumab, allo SZT - allogene Stammzelltransplantation, B - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, C - Cyclophosphamid, Clb - Chlorambucil, C - Cyclophosphamid, CR - komplette Remission, F - Fludarabin, P - Prednison, PD - Progress, PR - partielle Remission, R - Rituximab, SD - stabile Erkrankung, w & w - abwartendes Verhalten;

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), siehe [Chronische Lymphatische Leukämie - medikamentöse Tumortherapie](#).

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. Ergebnisse einer Studie, die BR im randomisierten Vergleich zu FCR in der Erstlinientherapie untersucht hat, stehen derzeit noch aus.

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität stehen mindestens zwei Optionen zur Verfügung, Chlorambucil bzw. Bendamustin. Im direkten Vergleich hat sich Bendamustin gegenüber Chlorambucil hinsichtlich ORR, CR und PFS überlegen gezeigt. Die Monotherapie mit Chlorambucil sollte dem durch Begleiterkrankungen beeinträchtigten Patienten vorbehalten bleiben. Die Hinzunahme von Rituximab zu Bendamustin oder Chlorambucil verbessert nach Daten aus Phase II Studien deren Wirksamkeit. Es laufen derzeit Phase III Studien zu dieser Fragestellung, so dass diese Kombination zukünftig auch für Patienten mit Komorbiditäten eine Option darstellen könnte.

Eine Monotherapie mit Fludarabin in Standarddosierung wird aufgrund seiner erhöhten Toxizität bei gleichzeitig nicht verbesserten Überlebensparametern im Vergleich zu einer Chlorambucil-Therapie bei komorbiden Patienten nicht empfohlen.

Als Standard orientieren sich die Dosierungen von Chemo- und Immuntherapien an den Vorgaben multizentrischer Studien. Bei älteren und komorbiden CLL-Patienten kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, gelegentlich bei der ersten Gabe, häufiger im Verlauf weiterer Therapiezyklen als Anpassung an die individuelle Sensitivität.

Patienten mit Nachweis einer 17p13 Deletion bzw. einer p53 Mutation haben eine niedrigere Ansprechrate und kürzeres Progressionsfreies sowie Gesamt-Überleben nach Chemotherapie (Chlorambucil, Fludarabin-haltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab). Bei Patienten ohne relevante Komorbidität mit therapiepflichtiger CLL und Deletion 17p13 sollten alternative Therapieansätze (z.B. Alemtuzumab mit nachfolgender konsolidierender allogener Blutstammzelltransplantation), wenn möglich im Rahmen klinischer Studien, angestrebt werden, da damit ein langfristiges krankheitsfreies Überleben erreicht werden kann.

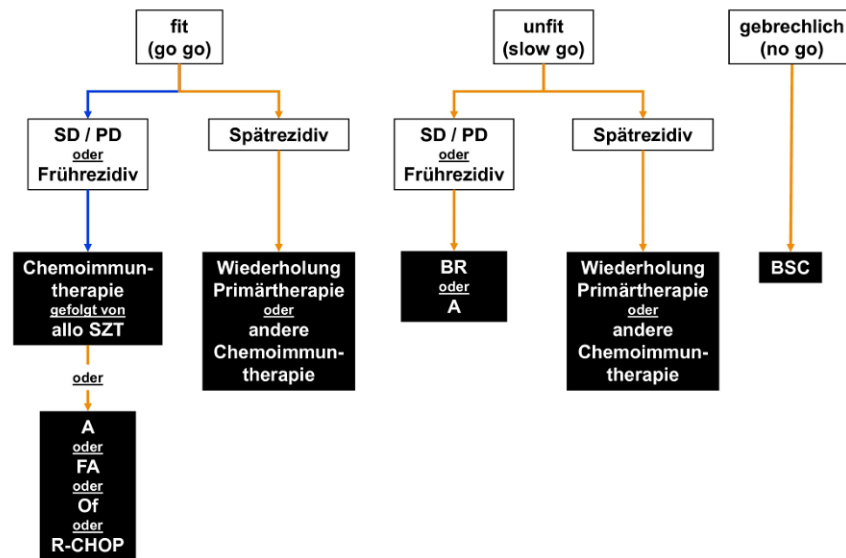
5.2 Medikamente

Informationen über den Zulassungsstatus der für die Therapie der CLL geeigneten Medikamente sind in [Chronische Lymphatische Leukämie Zulassungsstatus für Deutschland, Österreich und die Schweiz](#) aufgeführt.

5.3 Zweitlinientherapie

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. Ein Algorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Abbildung 3: Zweitlinientherapie der CLL



Legende: → palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;
 A - Alemtuzumab, allo SZT - allogene Stammzelltransplantation, B - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, C - Cyclophosphamid, d - dosisadaptiert, H - Doxorubicin, O - Vincristin, Of - Ofatumumab, P - Prednison, PD - Progress, R - Rituximab, SD - stabile Erkrankung;

5.3.1 Progress / Refraktarität / Frührezidiv

Patienten, die auf die derzeitigen Standardtherapien (FC, FCR, BR) refraktär sind oder nur eine kurze Remission (< 2 Jahre) erzielen, haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1 - 2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie.

Zugelassen in dieser Situation ist der Pan-Lymphozyten Antikörper Alemtuzumab, siehe [Anhang Chronische Lymphatische Leukämie Zulassungsstatus](#). Beim Einsatz von Alemtuzumab sind eine erweiterte antiinfektive Prophylaxe und ein engmaschiges infektiologisches Monitoring erforderlich. Bei positiver CMV Serologie muss mit CMV-Reaktivierungen gerechnet werden.

Der monoklonale anti-CD20 Antikörper Ofatumumab ist für Patienten zugelassen, die auf ein Fludarabin-haltiges Schema und Alemtuzumab refraktär waren

(Deutschland, Österreich) und / oder für diese Therapien nicht geeignet sind (Schweiz).

Alternativ kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und aggressivem Verlauf der CLL auch eine Chemoimmuntherapie wie bei Non-Hodgkin-Lymphomen durchgeführt werden, z. B. R-CHOP.

Desweiteren werden zurzeit mehrere neue Substanzen bei der refraktären / rezidierten CLL evaluiert (u.a. Lenalidomid, Flavopiridol, ABT263, CAL101, PCI32765 etc.), wobei hier aufgrund der eingeschränkten Datenlage eine Therapie außerhalb von Studien nicht empfohlen werden kann.

5.3.2 Spätrezidiv

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. Grundsätzlich kann angenommen werden, dass bei Hinzunahme von Rituximab mit einer Steigerung der Wirksamkeit zu rechnen ist. Neben intensiven Fludarabin-haltigen Kombinationstherapien, wie z.B. der Kombinationstherapie FCR, stehen auch BR oder der Antikörper Alemtuzumab in der Rezidivtherapie zur Verfügung.

5.4 Therapie bei Autoimmunphänomenen

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und Immunthrombozytopenie (ITP) sind häufige Begleitphänomene der CLL. AIHA ist in der Regel Coombs-positiv. Kälteagglutinine mit Nachweis von IgM Antikörpern sind die Ausnahme. Coombs-negative hämolytische Anämien wurden nach vorangegangener Purinanaloga - Therapie beschrieben. Die Patienten sind auf die besonders hohe Gefährdung durch Krisen im Rahmen von Infekten hinzuweisen. Selten wird eine Pure Red Cell Aplasia (PRCA) beobachtet. Bei alleinigem Auftreten einer AIHA oder ITP ohne sonstige Symptome einer behandlungsbedürftigen CLL (s.o.) ist eine Therapie mit Kortikosteroiden indiziert. Therapieoptionen bei fehlendem Ansprechen auf Kortikosteroide sind z. B. RCD, R-COP oder R-CHOP. Die Monotherapie mit Purinanaloga ist bei aktiven Autoimmunphänomenen kontraindiziert.

5.5 Allogene Stammzelltransplantation

Für Patienten mit Therapie - refraktärer oder früh rezidivierter CLL (siehe Kapitel 5.3) stellt die allogene Stammzelltransplantation eine sinnvolle Option dar, sofern der Verlauf und der körperliche Zustand dies zulassen. Eine weitere Indikation für die allogene Stammzelltransplantation ist der Nachweis einer Deletion 17p bzw. TP53-Mutation bei therapiebedürftiger Erkrankung.

Indikation, Zeitpunkt und Durchführung einer Transplantation inklusive der Spendersuche sollten in enger Kooperation mit einem Transplantationszentrum vor Einleitung einer Salvage- bzw. Erstlinientherapie abgeklärt werden. Ein wichtiger prognostischer Faktor für das Erreichen einer langfristigen Krankheitskontrolle ist das Vorhandensein einer Remission zum Zeitpunkt der allogenen Transplanta-

tion. Die Transplantation sollte, sofern möglich, innerhalb klinischer Studien erfolgen.

5.6 Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosistherapie mit autologer Transplantation führt zu einer Erhöhung der Remissionsraten im Vergleich zu einer Standardchemotherapie, nicht aber zu einer Verbesserung der Überlebensraten, siehe [Studienergebnisse Chronische Lymphatische Leukämie](#). Vergleiche mit einer Immunchemotherapie fehlen. Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann außerhalb von Studien derzeit nicht empfohlen werden.

5.7 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. Die prophylaktische Substitution mit Immunglobulinen reduziert das Risiko für schwere Infektionen, hat aber keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität [11]. Sie kann bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie und gleichzeitig erhöhter Infektfrequenz durchgeführt werden.

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.

6 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.

7 Literatur

1. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48:198-204, 1981. PMID: 7237385
2. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1910-1916, 2000. PMID: 11136261

3. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 139:809-819, 2007. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06856.x
4. Dreger P, Döhner H, Ritgen M et al: Allogeneic stem transplantation provides durable disease control in patients with chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 116:2438-2447, 2010. DOI: 10.1182/blood-2010-03-275420
5. 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* 114:3382-91, 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-02-206185
6. Gribben JG, O'Brien S: Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 29:544-550, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.3865
7. 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* 111:5446-5456, 2008. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906
8. 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. *Lancet* 376:1164-1174, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5
9. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A et al.: Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Brit J Haematol* 154:14-22, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08707.x
10. Knauf WU, Lissichkov, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 27:4378-4384, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8389
11. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M et al.: Immunoglobulin prophylaxis in hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* CD006501, 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD006501.pub2
12. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219-234, 1975. PMID: 1139039
13. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *N Engl J Med* 359:575-583, 2008. PMID: 18687638
14. 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. *J Clin Oncol* 26:5094-5100, 2008. PMID: 1139039
15. 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 Chro-

nic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 27:3994-4001, 2009.
DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1128

16. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Cancer 10:37-50, 2010. DOI: 10.1038/nrc2764

8 Aktive Studien

9 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

Chronische Lymphatische Leukämie Medikamentöse Tumorthherapie

10 Studienergebnisse

Chronische Lymphatische Leukämie Studienergebnisse (randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen)

11 Zulassungsstatus

Chronische Lymphatische Leukämie Zulassungsstatus von Medikamenten

12 Links

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome:
<http://www.lymphome.de>

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.:
www.leukaemie-hilfe.de

Deutsche CLL Studiengruppe:
www.dcllsg.de

13 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Clemens-Martin Wendtner
Klinikum München-Schwabing
Hämatologie, Onkologie, Immunologie
Kölner Platz 1
80804 München
Tel: 089 3068-2228
Fax: 089 3068-3912
clemens.wendtner@klinikum-muenchen.de

Prof. Dr. med. Peter Dreger
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-8008
Fax: 06221 56-6824
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Michael Gregor
Hämatologische Abteilung
Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
Tel: 0041 41 205 53 13
michael.gregor@ksl.ch

Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil
Landeskrankenhaus Salzburg
Universitätsklinik f. Innere Medizin III
Onkologisches Zentrum
Müllner Hauptstr. 48
AT-5020 Salzburg
Tel: 0043 662 4482-2879
Fax: 0043-662-4482-2898
r.greil@salk.at

Prof. Dr. med. Wolfgang Ulrich Knauf
Onkologie-Zentrum Bethanien
Im Prüfling 17-19
60389 Frankfurt
Tel: 069 45-1080
Fax: 069 45-8257
wolfgang.knauf@telemed.de

PD Dr. med. Johannes Schetelig
MK1-IST (66c)
Medizinische Klinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 4584190
Fax: 0351 4585362
johannes.schetelig@uniklinikum-dresden.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Michael Steurer
Medizinische Universität Innsbruck
Klinik f. Innere Medizin V
Anichstr. 35
AT-6020 Innsbruck
Tel: 0043 512 504-81386
Fax: 0043 512 504-25615
Michael.Steurer@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Innere Medizin III

Albert-Einstein-Allee 23

89081 Ulm

Tel: 0731 5004-5521

Fax: 0731 5004-5525

stephan.stilgenbauer@uniklinik-ulm.de

14 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte