

**DLH-Geschäftsstelle:**

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

E-Mail: [info@leukaemie-hilfe.de](mailto:info@leukaemie-hilfe.de)

Fax: 0228-33 88 9 222

Internet: [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)**Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)**

Textaufbereitung zum Vortrag „Chronische Lymphatische Leukämie“ auf dem DLH-Kongress am 9./10. Juni 2018 in Düsseldorf. Referent: Prof. Dr. Jan Dürig, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, E-Mail [jan.duerig@uk-essen.de](mailto:jan.duerig@uk-essen.de)

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

**Häufigkeit und Verbreitung**

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) tritt mit zunehmendem Alter häufiger auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Es handelt sich also überwiegend um eine Erkrankung des älteren Menschen. Insgesamt erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen neu an einer CLL. Etwa 1.000 Männer und 850 Frauen sterben pro Jahr in Deutschland an den Folgen der Erkrankung.

**Diagnostik**

Wenn der Verdacht besteht, dass ein Patient eine CLL hat, wird zunächst ein Blutausstrich durchgeführt. Normalerweise sind im Blutausstrich unterschiedliche weiße Blutkörperchen (Leukozyten) zu erkennen, d.h. neben den Lymphozyten auch Granulozyten und Monozyten. Bei der CLL sieht man fast nur Lymphozyten.

Wenn ein Patient etwa 70 Jahre alt ist und eine Leukozytenzahl von ca. 20.000/µl aufweist, kann man allein mit dieser einfachen Untersuchung schon mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit sagen, dass eine CLL vorliegt. Da dieser Befund aber auch bei anderen verwandten Erkrankungen vorkommen kann, ist es erforderlich, weitere spezielle Untersuchungen durchzuführen. Die Leukämiezellen bei einer CLL weisen auf der Zelloberfläche ein ganz bestimmtes Muster an Strukturen (Antigenen) auf, die mithilfe moderner spezialisierter Labormethoden nachgewiesen werden können. So sind sie eindeutig als reife B-Zellen zu erkennen, die alle von einer einzelnen Zelle abstammen. D.h. sie sind „klonal“ (Klonalität ist ein typisches Merkmal für Krebserkrankungen). Wenn mehr als 5000 solcher klonaler Zellen pro Mikroliter Blut nachweisbar sind, spricht man definitionsgemäß von einer CLL.

Im Rahmen der Diagnostik findet außerdem eine körperliche Untersuchung statt. Die Lymphknoten werden abgetastet und es wird geprüft, ob Milz

und Leber vergrößert sind. Zudem wird erfasst, ob relevante Begleiterkrankungen vorliegen, da dies Konsequenzen für die Therapieentscheidung hat. Insbesondere die Funktion von Herz, Nieren und Lunge spielt in dem Zusammenhang eine Rolle.

Im Blut werden zudem Infekt- und Immunwerte untersucht. An bildgebender Diagnostik werden eine Ultraschall-Untersuchung des Bauchraums sowie eine Röntgen-Untersuchung des Brustkorbs durchgeführt. CT-Untersuchungen sind in der Regel im Rahmen der Diagnosestellung und auch zur Routinekontrolle nicht erforderlich. Sinnvoll ist eine CT-Untersuchung aber dann, wenn ein unklarer Befund vorliegt, der weiter abgeklärt werden muss oder im Rahmen von Therapiestudien. Auch eine Lymphknotenbiopsie und eine Knochenmarkuntersuchung sind im Regelfall entbehrlich. Es gibt aber manchmal Situationen, in denen es nicht einfach ist, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Dann kommen diese Untersuchungen ergänzend zum Einsatz.

**Ursachen**

Die Frage nach der Ursache lässt sich im konkreten Einzelfall oft nicht eindeutig beantworten. Einer der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer CLL ist das Alter.

Für die Infektabwehr ist es erforderlich, dass sich Zellen des Immunsystems teilen. Dabei kann es zu Fehlern im Erbgut dieser Zellen kommen, die sich mit zunehmendem Alter häufen.

Wenn man beruflich viel mit organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Benzol, zu tun hatte, kann in seltenen Fällen eine CLL-Erkrankung entstehen. Unter Umständen ist eine Anerkennung als Berufskrankheit möglich.

Außerdem haben Verwandte ersten Grades von CLL-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko, an

einer CLL zu erkranken. Das Risiko ist ca. 8,5-fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Untersuchungen zur Früherkennung einer CLL bei Angehörigen sind aber dennoch nicht zu empfehlen, da sich keine therapeutischen Konsequenzen ergeben. Die Erkrankung gilt zum jetzigen Zeitpunkt als nicht heilbar. Man weiß nur früher, dass man die Erkrankung hat. Die Diagnose kann aber negative Auswirkungen, z.B. auf den Abschluss von Versicherungen, haben. Außerdem hat die Diagnosestellung erheblichen Einfluss auf das psychische Wohlbefinden.

### Monoklonale B-Zell-Lymphozytose

Bei einer monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL) unbestimmter Signifikanz sind die klonalen B-Lymphozyten im Blut erhöht, liegen aber noch unter der Grenze von 5.000/ $\mu$ l. Es handelt sich also um eine Vorstufe der CLL. Eine MBL ist bei mehr als 5% der über 60-Jährigen in der Normalbevölkerung nachzuweisen und stellt damit eine relativ häufige **prämaligne** (nicht bösartige) Veränderung dar. Die Wahrscheinlichkeit für einen Übergang in eine behandlungsbedürftige CLL beträgt etwa 1% pro Jahr. Regelmäßige Verlaufskontrollen sind, abgesehen von wissenschaftlichen Fragestellungen, nicht nötig.

### Symptome

Die meisten Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine oder nur diskret ausgeprägte Symptome. Oftmals ist es so, dass die erhöhte Leukozytenzahl bei einer Routineuntersuchung auffällt. Es handelt sich dann um einen Zufallsbefund. Häufig geben die Patienten allerdings auf Nachfrage eine leichte Fatigue-Symptomatik an, d.h. sie leiden unter Erschöpfung, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung.

Wenn Beschwerden auftreten, resultieren diese insbesondere aus der Vermehrung und Anhäufung bösartiger Lymphozyten. Die Lymphknoten schwellen an. Auch eine Vergrößerung von Milz und Leber ist möglich. Einige Patienten klagen über Beschwerden wie Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und Fieber (sog. B-Symptome).

Im Knochenmark führt der Befall mit Leukämiezellen dazu, dass die normale Blutbildung beeinträchtigt wird und insbesondere zu wenige rote Blutkörperchen und zu wenige Thrombozyten gebildet werden. Eine weitere Problematik, auch bei ansonsten beschwerdefreien Patienten, besteht darin, dass sich eine im Krankheitsverlauf zunehmende Immunschwäche entwickelt, in deren Folge vermehrt Infekte auftreten [vgl. Abschnitt „Immunschwäche“, Seite 3].

### Stadieneinteilung

1975 wurde in Frankreich die Binet-Klassifikation entwickelt. Für diese Einteilung sind lediglich eine

körperliche Untersuchung und ein kleines Blutbild erforderlich.

Für die Binet-Klassifikation sind fünf verschiedene Regionen im Körper relevant, die von der CLL betroffen sein können: Halslymphknoten, Lymphknoten in den Achselhöhlen, Lymphknoten in den Leisten, Milz und Leber. In der Binet-Klassifikation gelten die Lymphknoten, die Milz und die Leber allerdings nur dann als vergrößert, wenn man sie entsprechend vergrößert tasten kann. Vergrößerungen, die mittels einer Ultraschalluntersuchung bestimmt werden, sind nicht zu berücksichtigen. Die meisten Patienten werden in einem frühen Stadium Binet A diagnostiziert, die wenigsten Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium Binet C.

Stadium	Beschreibung
<b>A</b>	Weniger als drei befallene Lymphknotenregionen, Hämoglobin mindestens 10 g/dl und Thrombozyten mindestens 100.000 pro Mikroliter
<b>B</b>	Drei oder mehr befallene Lymphknotenregionen, Hämoglobin mindestens 10 g/dl und Thrombozyten mindestens 100.000 pro Mikroliter
<b>C</b>	Hämoglobin niedriger als 10 g/dl oder Thrombozyten unter 100.000 pro Mikroliter unabhängig von der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen

Stadieneinteilung der chronischen lymphatischen Leukämie nach Binet

Wichtig ist die Klassifikation heute insbesondere für die Frage, ob mit einer Therapie begonnen werden sollte oder nicht. Mithilfe der Klassifikation können außerdem Patientenkollektive im Rahmen von Studien besser miteinander verglichen werden.

### Verlauf unterschiedlich

Die CLL kann sehr unterschiedlich verlaufen. Ein gutes Drittel bis ca. die Hälfte aller Patienten, die im Stadium Binet A diagnostiziert werden, zeigt einen konstanten Verlauf. Sie werden nie einer CLL-Therapie bedürfen. Verläufe mit stabilen Blutwerten über mehr als 20 Jahre – z.B. 25.000 Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten im Normbereich – sind bei diesen Patienten nicht ungewöhnlich. Manchmal verringert sich der Leukozyten-Wert sogar wieder, ganz ohne Behandlung. Ganz verschwinden wird die CLL allerdings auch bei diesen Patienten nicht.

Bei einem weiteren Drittel der Patienten schreitet die Erkrankung langsam fort. Wenn die Kriterien für Therapiebedürftigkeit erfüllt sind [siehe Abschnitt „Therapiebeginn“, Seite 4], wird eine Behandlung eingeleitet. Die Zeitspanne bis zum Eintritt von Therapiebedürftigkeit kann mehrere Jahre betragen.

In selteneren Fällen – bei etwas weniger als einem Drittel der Patienten – kann die CLL vom Diagnosezeitpunkt an schneller voranschreiten. Die Patienten haben möglicherweise bereits Nachtschweiß und Gewichtsverlust, obwohl sie formal noch im Stadium Binet A sind. Ihr Lymphozyten-Wert hat sich nach zwei bis drei Monaten ggf. verdoppelt. Diese Patienten haben eine aktive, aggressive Erkrankung und bedürfen frühzeitig einer Behandlung.

### Kontrolluntersuchungen

Etwa alle drei bis sechs Monate werden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Wenn der Verlauf sehr stabil ist, kann ein jährlicher Rhythmus vereinbart werden. Wenn die Erkrankung hingegen eine hohe Dynamik aufweist, muss ggf. engmaschiger kontrolliert werden. Nach etwa zwei bis drei Jahren lässt sich relativ gut abschätzen, in welche Richtung sich die CLL entwickelt.

### CLL-Risiko-Score

Mithilfe des Risiko-Scores CLL-IPI lässt sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnose relativ gut voraussagen, welchen Verlauf die Erkrankung bei einem Patienten voraussichtlich nehmen wird.

Ungünstige Prognosefaktoren	Punktwert
Deletion 17p und/oder TP53-Mutation	4
IGHV-Status unmutiert	2
Beta-2-Mikroglobulin >3,5 mg/l	2
Stadium Binet B/C	1
Alter >65	1

Risikogruppen	
Niedrig	0-1
Mittel	2-3
Hoch	4-6
Sehr Hoch	7-10

Risiko-Score CLL-IPI

Die einzelnen Prognosefaktoren sind unterschiedlich gewichtet. Die mit Abstand höchste Gewichtung wurde der Deletion 17p zugeordnet (bzw. TP53-Mutation; das Tumorsuppressorgen TP53 befindet sich auf dem kurzen Arm (p) des Chromosoms 17). Patienten mit dieser Veränderung in den CLL-Zellen haben ein deutlich erhöhtes Risiko. Als weitere Faktoren berücksichtigt der CLL-IPI die Serumkonzentration des  $\beta$ 2-Mikroglobulins (krankheitsaktivitätsanzeigendes Eiweißmolekül), den Mutationsstatus der Immunglobulinschwerkettengene (IGHV), das Binet-Stadium und das Alter des Patienten.

Eine therapeutische Konsequenz ergibt sich allerdings aus dem Ergebnis des CLL-Risiko-Scores bisher nicht. Wenn sich ein Patient im Binet-Stadium A befindet, muss er nicht behandelt werden, unabhängig davon, ob er 0 oder 10 Punkte im CLL-Risiko-Score erreicht. Wenn eine Deletion 17p bzw. eine TP53-Mutation bei einem

Patienten im Stadium Binet A festgestellt wird, werden aber ggf. engmaschigere Kontrollen durchgeführt, da eine höhere Krankheitsdynamik zu erwarten ist.

In Einzelfällen kann eine Bestimmung des Risiko-Scores sinnvoll sein, wenn z.B. wichtige private oder berufliche Entscheidungen anstehen. Auch im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen macht eine Bestimmung des CLL-Risiko-Scores Sinn, um weitere Erkenntnisse zu den Prognosefaktoren gewinnen zu können.

### Immunschwäche

Die Immunschwäche bei CLL ist zum einen darauf zurückzuführen, dass zu wenige normale B-Lymphozyten gebildet werden, die für die Antikörperproduktion zuständig sind. Neben einem Antikörpermangel kommt es bei der CLL aber auch zu einem T-Zell-Defekt. Zudem kann die Immunschwäche durch die Behandlung weiter verstärkt werden. Selbst mit den neuen Medikamenten [siehe Abschnitt „Neue Medikamente“, Seite 5] ist es nicht möglich, die Immunschwäche bei der CLL zu korrigieren.

Bereits im Stadium Binet A kann als typische Komplikation eine bakterielle Infektion, wie z.B. eine Lungenentzündung auftreten. Bei Infektzeichen, wie z.B. Fieber, müssen sich CLL-Patienten umgehend in ärztliche Behandlung begeben. Es muss dann häufig frühzeitig eine antibiotische Behandlung eingeleitet werden. Unter normalen Umständen wäre dies nicht erforderlich, aber wenn als Grunderkrankung eine CLL diagnostiziert wurde, muss entsprechend gehandelt werden.

Eine weitere wichtige Schutzmaßnahme für CLL-Patienten ist die Grippeimpfung. Auch wenn die Effektivität aufgrund des gestörten Immunsystems bei der CLL reduziert ist, baut sich bei den meisten Patienten ein gewisser Schutz gegen Grippeviren auf. Damit verringert sich die Wahrscheinlichkeit, an einer Grippe zu erkranken und Komplikationen zu erleiden. Es wird empfohlen, die Impfung vor Beginn einer CLL-spezifischen Therapie durchzuführen. Es handelt sich bei der Grippeimpfung um einen Totimpfstoff, der auch bei Immunschwäche verabreicht werden kann. Lebendimpfungen dürfen hingegen bei einer Immunschwäche nicht erfolgen. Außerdem sollten sich CLL-Patienten gegen Pneumokokken impfen lassen. Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Totimpfstoff. Bei einer Fernreise kann es sinnvoll sein, ein Antibiotikum für alle Fälle mit dabei zu haben.

Was Patienten zu einem günstigen Verlauf beitragen können:

- Grippeimpfung
- Pneumokokkenimpfung
- Sport und Bewegung
- Gesunde Ernährung

### Immunglobuline

Eine Behandlung mit Immunglobulinen, also eine Antikörper-Ersatztherapie, kommt in Betracht, wenn CLL-Patienten zusätzlich zum nachgewiesenen Antikörpermangel häufige, schwere Infekte haben. In der Praxis wird oftmals so vorgegangen, dass Patienten mit einem Immunglobulin-Mangel, die in der kalten Jahreszeit wiederholt antibiotikapflichtige Atemwegsinfekte haben, von Oktober bis April eine Antikörper-Ersatztherapie bekommen. Die Immunglobuline werden in der Regel einmal alle vier Wochen über drei bis vier Stunden ambulant intravenös verabreicht.

### Keine Behandlung im Stadium Binet A

Außerhalb von Studien sollen CLL-Patienten im Stadium Binet A nicht behandelt werden. Viele Patienten sind zunächst erstaunt, dass sie keine Behandlung bekommen. Diesbezüglich unterscheidet sich die CLL sehr von anderen Krebserkrankungen. Der Verlauf der Erkrankung ist oftmals so schleichend, dass zeitlebens keine Behandlung notwendig ist. Jede Behandlung kann aber mit Nebenwirkungen einhergehen. Dazu kommt, dass die Erkrankung trotz Behandlung in den meisten Fällen zurückkehrt und dann unter Umständen sogar aggressiver verläuft als zuvor. Es können sich Resistenzen ausbilden und die Intervalle zwischen den Rückfällen werden kürzer. Ein wichtiges Prinzip bei der CLL ist daher, nicht unnötig früh mit einer Therapie anzufangen.

### Therapiebeginn

Behandelt wird erst, wenn CLL-bedingte Probleme auftreten. Die Lymphknoten können stark vergrößert sein und auf andere Strukturen drücken, wie z.B. Nerven. Einige Patienten haben ausgeprägte B-Symptome. Ein Grund, mit der Therapie anzufangen, besteht insbesondere dann, wenn eine funktionell relevante Störung der normalen Blutbildung eintritt. Dies ist der Fall, wenn im Blutbild ein Absinken des Hämoglobinwerts unter 10 g/dl und/oder ein Thrombozytenabfall unter 100.000/ $\mu$ l festzustellen ist, was einen Übergang in ein Stadium Binet C definiert [vgl. Abschnitt „Stadieneinteilung“, Seite 2). Ein erniedrigter Hämoglobinwert oder ein erniedrigter Thrombozytenwert kann bei der CLL aber auch damit zusammenhängen, dass sich das eigene Immunsystem gegen die roten Blutkörperchen bzw. die Thrombozyten richtet. Diese Autoimmunstörungen werden zunächst mit Kortikosteroiden be-

handelt. Wenn diese Behandlung nicht ausreichend ist, besteht ebenfalls ein Grund, mit einer CLL-spezifischen Therapie zu beginnen. Schließlich wird darauf geachtet, wie schnell sich die Lymphozyten verdoppeln. Eine Lymphozyten-Verdopplungszeit von weniger als 6 Monaten (bei einem Ausgangswert von mindestens 30.000/ $\mu$ l), ist ein Marker, aus dem sich gewisse Rückschlüsse für den weiteren, kurzfristigen Krankheitsverlauf ableiten lassen. Wenn es allerdings dem Patienten ansonsten gut geht, ist eine kurze Lymphozyten-Verdopplungszeit noch kein ausreichender Grund, um mit einer Behandlung zu beginnen. Auch eine stark erhöhte Leukozytenzahl von z.B. mehr als 100.000/ $\mu$ l ist explizit nicht ausschlaggebend für den Therapiebeginn, sofern keine damit zusammenhängenden Beschwerden oder Komplikationen auftreten. Eine Infektneigung ist ebenfalls kein Grund, um mit einer Therapie anzufangen.

### Chemoimmuntherapie.

Grundsätzlich gilt, dass nur Patienten, die eine normale Funktion des Tumorsuppressorgens TP53 (keine Deletion 17p und/oder TP53-Mutation) aufweisen, für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen, da TP53-Defekte zu einer Chemotherapieresistenz der Erkrankung beitragen.

Patienten, die fit und jünger als 65 Jahre alt sind, wird die Chemoimmuntherapie FCR empfohlen [Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab]. Es handelt sich um eine effektive Therapie, mit der die Erkrankung langfristig gut in den Griff zu bekommen ist. Die Medikamente werden über 3 Tage ambulant verabreicht. Insgesamt werden 6 Zyklen in vierwöchigen Abständen gegeben. D.h. man durchläuft für ein halbes Jahr eine relativ starke Therapie. Dafür ist die Wahrscheinlichkeit hoch, über viele Jahre, möglicherweise sogar dauerhaft, keiner weiteren Therapie zu bedürfen. Die Nebenwirkungen sind allerdings so ausgeprägt, dass die Therapie von älteren Patienten nicht gut vertragen wird. Außerdem tritt bei 5 bis 10% der Patienten nach einer FCR-Therapie eine zweite Krebserkrankung auf.

Patienten, die älter als 65 Jahre sind, bekommen besser verträgliche Chemoimmuntherapien. **Bendamustin/Rituximab (BR)** kommt bei fitten, älteren Patienten zum Einsatz, **Chlorambucil/Obinutuzumab (ClbO)** bei älteren Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen. Diese Therapien sind relativ gut verträglich, allerdings sind sie weniger effektiv als FCR. BR ist die am häufigsten eingesetzte Therapie. Sie wird über 2 Tage ambulant verabreicht. Wie auch bei FCR werden von BR und ClbO insgesamt 6 Zyklen in vierwöchigen Abständen gegeben. Danach ist die Therapie beendet und der Patient wird im Rahmen der Nachsorge weiterbetreut.

Wenn ein Patient schon einmal eine Hepatitis B hatte, kann diese unter der Behandlung, insbesondere mit Antikörpern, erneut Probleme bis hin zu einem rasch tödlich verlaufenden Leberversagen verursachen. Dem Patienten ist es möglicherweise nicht bewusst, dass er schon einmal eine Hepatitis B durchgemacht hat. Daher muss auf jeden Fall ein Test auf Hepatitis B erfolgen, bevor mit der Therapie begonnen wird. Im Fall einer serologisch und/oder molekularbiologisch nachgewiesenen aktiven oder abgelaufenen Hepatitis B Infektion muss vorbeugend antiviral, z.B. mit Lamivudin oder Entecavir, behandelt werden. Ggf. ist eine interdisziplinäre Betreuung zusammen mit einem Hepatologen zu empfehlen. Die antivirale Prophylaxe sollte mindestens bis ein Jahr nach Abschluss der Chemoimmuntherapie fortgeführt werden.

### Neue Medikamente

In den letzten Jahren sind für die CLL drei neue Medikamente zugelassen worden, die als Tablette eingenommen werden. Es handelt sich nicht um Chemotherapie im engeren Sinne. Ibrutinib und Idelalisib sind Medikamente, die Signalwege in den B-Lymphozyten hemmen. Wachstumsimpulse werden dadurch unterbrochen. Venetoclax blockiert das Molekül BCL2, das für das verlängerte Überleben der CLL-Zellen verantwortlich ist. Vor allem Ibrutinib hat die CLL-Therapie deutlich verändert. Idelalisib ist mit etwas mehr Nebenwirkungen behaftet. Auf dieses Medikament wird daher zurückgegriffen, wenn Ibrutinib und Venetoclax aus anderen Gründen nicht infrage kommen.

Eine Besonderheit bei der Behandlung mit Ibrutinib besteht darin, dass die Lymphozyten im Blut – anders als bei einer Chemoimmuntherapie – zunächst nicht abnehmen, sondern sogar deutlich ansteigen. Das liegt daran, dass die Zellen aus ihrer „Verankerung“ im lymphatischen Gewebe gelöst und ins Blut ausgeschwemmt werden. Es entsteht der Eindruck, dass die Krankheitsaktivität weiter zunimmt. Aber das Gegenteil ist der Fall: Die Zellen sterben im Blut allmählich ab. Gleichzeitig werden Lymphknoten, Milz und Leber kleiner. Es ist wichtig, diese Hintergründe zu kennen, damit man sich nicht unnötig Sorgen macht.

Einige Patienten entwickeln unter Ibrutinib eine Resistenz auf das Medikament. Überwiegend handelt es sich bei diesen Patienten um Hochrisiko-Patienten, die eine Deletion 17p bzw. TP53-Mutation aufweisen. Dass eine Ibrutinib-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss, ist häufiger. Ungefähr 20-30% der Patienten können aus diesem Grund nicht auf Dauer mit Ibrutinib behandelt werden. Das Auftreten von Nebenwirkungen kann von

Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Unter Ibrutinib können sich Herzrhythmusstörungen entwickeln. Einige Patienten bekommen Blutungen, Bluthochdruck, Gelenksbeschwerden oder schmerzhafte Hautveränderungen. Unter Idelalisib können schwere Darmentzündungen oder andere Autoimmunkomplikationen auftreten. Die Darmentzündungen können mit häufigem, blutigem Stuhlgang und massivem Gewichtsverlust einhergehen. Es gibt aber auch Patienten, die Idelalisib über längere Zeit gut vertragen. Dann ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass sich im weiteren Verlauf noch schwere Nebenwirkungen entwickeln. Eine typische, schwere Nebenwirkung von Venetoclax ist das sog. Tumorlyse-Syndrom. Dabei kommt es aufgrund eines massiven Absterbens von Tumorzellen zu einer Überschwemmung des Körpers mit freigesetzten Zellbestandteilen.

### Behandlung mit Ibrutinib

Bevor mit der Therapie begonnen wird, muss untersucht werden, ob bei einem CLL-Patienten eine Deletion 17p bzw. eine TP53 Mutation vorliegt. Dies betrifft etwa 8% der Patienten in der ersten Therapielinie. Es ist inzwischen allgemeiner Konsens, dass diese Patienten nicht mit einer Chemoimmuntherapie behandelt werden sollen, da sie nicht gut darauf ansprechen (s.o.). Therapie der ersten Wahl ist bei diesen Patienten bereits in der Primärtherapie Ibrutinib. Da es sich um eine Hochrisikokonstellation handelt, sollten sich solche Patienten nach Möglichkeit in einer CLL-Spezialsprechstunde vorstellen. Die Durchführung von Studien ist bei diesen Patienten von besonderer Bedeutung, damit neue Erkenntnisse zur Therapieoptimierung gewonnen werden können.

Wenn der IGHV-Status **unmutiert** ist, ist dies ebenfalls ein ungünstiger Prognosefaktor. Diese Patienten können zwar auch mit Chemoimmuntherapie behandelt werden, aber die Therapie ist bei diesen Patienten nicht so effektiv. Es gibt Experten, die die Meinung vertreten, dass diese Patienten ebenfalls bereits in der Primärtherapie mit Ibrutinib behandelt werden sollten.

Bei Patienten, die diese Hochrisikomerkmale nicht haben, kommt eine Therapie mit Ibrutinib dann in Betracht, wenn die Fitness eingeschränkt ist und der Patient sich eine Dauertherapie mit Tabletten gut vorstellen kann.

### Therapieplanung

In die Therapieplanung gehen patienten- und krankheitsspezifische Faktoren ein. Das Alter und die Fitness spielen eine große Rolle. Auch Begleiterkrankungen und die entsprechend notwendige Begleitmedikation müssen erfasst werden. Ibrutinib sollte z.B. nicht zum Einsatz kommen.

men, wenn der Patient bereits mit Blutverdünnern wie etwa Phenprocoumon (Marcumar®) behandelt wird. Es kann sonst zu schweren Blutungen kommen. Des Weiteren sind die Wünsche und Erwartungen des Patienten von großer Bedeutung bei der Therapieplanung. So spielen z.B. die berufliche Situation und das soziale Umfeld eine Rolle. Für eine Chemoimmuntherapie muss man relativ häufig in die Ambulanz oder in die Praxis kommen. Es gibt Patienten, die das nicht wollen oder nicht können, z.B. Patienten, die im Beruf sehr eingebunden sind oder sich um pflegebedürftige Angehörige kümmern müssen. Diese Patienten ziehen oft eine Tablettentherapie vor. Andere Patienten entscheiden sich sogar ganz bewusst für eine Chemoimmuntherapie, da diese Therapie nach ca. einem halben Jahr beendet ist und man dann erst einmal wieder „seine Ruhe hat“. Die Tablettentherapie mit neuen Medikamenten ist im Unterschied dazu auf Dauer angelegt, erfolgt also in der Regel über viele Jahre, d.h. solange sie wirkt und verträglich ist. Außerdem spielt eine Rolle, ob ein Patient häufig erkrankungsbedingte Infekte hat.

Zu den krankheitsspezifischen Faktoren gehört die Dynamik der Erkrankung. Besonders wichtig ist, ob eine Deletion 17p bzw. eine TP53-Mutation vorliegt und ob der IGHV-Status mutiert oder unmutiert ist (s.o.).

### Rückfall

Wenn die Erkrankung erst nach mehreren Jahren zurückkehrt, kann die ursprünglich durchgeführte Chemoimmuntherapie, also z.B. Bendamustin/Rituximab, wiederholt werden. Überwiegend ist es heute aber so, dass bei einem Rückfall nach einer Chemoimmuntherapie die neuen Substanzen zum Einsatz kommen.

Detaillierte Informationen zu den Therapieempfehlungen bei CLL finden sich in der CLL-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) unter [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)

### Studien

#### CLL12

Die CLL-12-Studie ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe. Bei Patienten, die eigentlich nicht behandlungsbedürftig sind, wird der CLL-Risiko-Score bestimmt. Wenn ein Patient zur Hochrisiko-Gruppe gehört, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass er innerhalb von kurzer Zeit behandlungsbedürftig wird. Bei diesen Patienten wird geprüft, ob die Gabe von Ibrutinib bereits zu einem frühen Zeitpunkt vorteilhaft ist. Die Patienten werden zwei verschiedenen Therapiearmen per Zufallsprinzip zugeteilt: Sie bekommen entweder Ibrutinib oder Placebo.

#### CLL13

In der randomisierten Phase-III-Studie CLL13 der Deutschen CLL-Studiengruppe werden verschiedene Kombinationen vergleichend untersucht: Standard-Chemoimmuntherapie (FCR oder BR), Rituximab/Venetoclax, Obinutuzumab/Venetoclax und Obinutuzumab/Ibrutinib/Venetoclax (GIVe). Mit den Venetoclax enthaltenden Kombinationstherapien werden MRD-Negativitätslevel erreicht, die bislang noch nie beschrieben wurden [MRD = Minimale Resterkrankung]. Daher werden große Erwartungen in diese Kombinationen gesetzt. Die Zuteilung zu den verschiedenen Therapiearmen erfolgt per Zufallsprinzip.

#### Minimale Resterkrankung (MRD)

Wenn MRD-Negativität erreicht wird, ist dies mit einem langfristigen Überlebensvorteil sowie einer längeren Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung verbunden. Der Patient wird also voraussichtlich über längere Zeit keiner erneuten Therapie bedürfen. Ob ein Patient mit MRD-Negativität tatsächlich geheilt ist, lässt sich zurzeit noch nicht sicher sagen. Nach einer FCR-Therapie oder nach einer Therapie mit einer Venetoclax enthaltenden Kombination scheint dies im Bereich des Möglichen zu liegen. Es ist zum jetzigen Zeitpunkt ungeklärt, ob die Art der Therapie, mit der MRD-Negativität erreicht wird, für das langfristige Behandlungsergebnis relevant ist.

#### CLL2-GIVe-Studie

Hochrisiko-Patienten mit Deletion 17p bzw. TP53-Mutation werden im Rahmen der einarmigen Phase-II-Studie CLL2-GIVe mit der Kombination Obinutuzumab/Ibrutinib/Venetoclax behandelt. Für Hochrisikopatienten ist diese Studie sehr interessant. Außerhalb der Studie würden sie Ibrutinib als Monotherapie bekommen. Es handelt sich ebenfalls um eine Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe.

Nähere Informationen, auch zu weiteren Studien der Deutschen CLL-Studiengruppe siehe: [www.dcllsg.de](http://www.dcllsg.de)

#### CLL-Impfstudie

Am Universitätsklinikum Tübingen wurde eine Studie entwickelt, in der bei behandlungsbedürftigen CLL-Patienten ein Impfkonzentrat überprüft wird. Für jeden Studien-Patienten wird ein maßgeschneiderter Impfstoff erstellt, eine sog. Peptidvakzine. Das Wirkprinzip besteht darin, körpereigene Abwehrzellen, sog. T-Zellen, so zu aktivieren, dass sie eventuell verbliebene Leukämiezellen besser erkennen und vernichten können.

Vor Beginn der Behandlung wird Blut abgenommen und der Patient wird gründlich untersucht. Danach erfolgt eine Standard-Chemoimmuntherapie, wie zum Beispiel BR oder FCR (6 Zyklen). Dies ist heimatnah möglich. Geimpft

wird erst, wenn die Leukämiezellen mit der Chemoimmuntherapie weitgehend zurückgedrängt werden konnten. Nach einer gewissen Erholungsphase wird der Impfstoff ein Jahr lang einmal monatlich unter die Haut gespritzt. Das Ziel der Studie ist, das Intervall bis zum Wiederauftreten der Erkrankung zu verlängern, möglicherweise sogar eine Heilung zu erzielen. Eine Teilnahme ist nur in Tübingen oder Stuttgart möglich.

**Thrombozyten:** Blutplättchen

**T-Lymphozyten:** T-Zellen; bestimmte weiße Blutkörperchen, die u.a. für die Abwehr von Virusinfektionen wichtig sind

**Translokation:** Umlagerung von Chromosomenabschnitten

#### Erläuterungen zu Fachwörtern und Abkürzungen:

**Beta-2-Mikroglobulin:** Serummarker, insbesondere bei CLL und Myelom, der mit der Aktivität der Erkrankung korreliert.

**B-Symptome:** unerklärliches Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$ , massiver Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust  $>10\%$  des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten

**B-Lymphozyten:** B-Zellen; bestimmte weiße Blutkörperchen, die eine wichtige Funktion bei der Antikörperbildung haben

**Chemoimmuntherapie:** Behandlung mit Chemotherapie in Kombination mit einem Antikörper, z.B.:

FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab

BR: Bendamustin, Rituximab

**Chromosom:** Träger des Erbguts

**Deletion:** Verlust eines Teils eines Chromosoms, z.B. am langen Arm (q) oder am kurzen Arm (p)

**dl:** Deziliter (100ml)

**Fatigue** (franz.), ausgesprochen „Fatiek“: Müdigkeit, schwere Erschöpfung

**Granulozyten:** bestimmte weiße Blutkörperchen, die v.a. Bakterien und Pilze bekämpfen

**IGHV:** Immunglobulinschwerkettengene; diese können mutiert oder unmutiert sein

**Immunglobuline:** Antikörper

**Klon:** Gesamtheit der Zellen, die alle von einer einzigen Mutterzelle abstammen und somit alle die gleichen Eigenschaften besitzen

**Leukozyten:** weiße Blutkörperchen, dazu gehören Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten

**Lymphozyten:** bestimmte weiße Blutkörperchen, unterschieden werden B- und T-Lymphozyten

**Maligne:** bösartig

**Monozyten:** bestimmte weiße Blutkörperchen, auch Fresszellen genannt

**Monotherapie:** Behandlung mit nur einer Substanz

**MRD:** Minimal Residual Disease, minimale Rest-erkrankung

**Mutation:** Genveränderung. Mutationen, die nur im krebsartig veränderten Gewebe vorkommen, sind nicht erblich. Lediglich Mutationen, die in allen Zellen des Körpers, also auch in den Ei- und Samenzellen vorkommen, sind erblich.

**µl:** Mikroliter = ein millionstel Liter

**Prophylaxe:** Vorbeugung

**Randomisierung:** Zufallszuteilung zu verschiedenen Armen einer Therapiestudie

**Resistenz:** Unempfindlichkeit

**Serologisch:** das Blutserum (wässriger Teil des Blutes nach Gerinnung) betreffend

**Systemische Therapie:** den ganzen Körper betreffend, gemeint ist insbesondere die Chemotherapie