

Kompetenznetz
Maligne Lymphome

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Beschreibung

Diagnose

Therapie

www.lymphome.de

1999-2009
gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

1 Was ist eine »chronische lymphatische Leukämie«?

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine Erkrankung, bei der im Blut, aber auch in den Lymphknoten, der Milz, der Leber und im Knochenmark bösartig veränderte B-Lymphozyten gefunden werden. Die B-Lymphozyten gehören zu den weißen Blutzellen und sind normalerweise im Körper für die Abwehr von Krankheiten und Fremdstoffen zuständig. Damit ist die CLL eine Erkrankung des lymphatischen Systems und wird zu den laut WHO-Klassifikation mehr als 100 verschiedenen Lymphom-Arten gezählt. Kennzeichnend für die CLL ist ihr häufig langsamer, schleichender Verlauf, weshalb die Erkrankung als chronisch bezeichnet wird. Im Gegensatz zu den meisten anderen Lymphomen verläuft die CLL immer leukämisch, das heißt, die Lymphomzellen lassen sich vor allem in großer Anzahl im Blut nachweisen. Zeigen sich die Zellen überwiegend in den Lymphknoten und weniger im Blut, handelt es sich um ein sogenanntes kleinzelliges lymphozytisches Lymphom, das aufgrund seines englischen Namens (engl. *small lymphocytic lymphoma*) auch mit den Buchstaben SLL abgekürzt wird. Die CLL und die SLL sind zwei Ausprägungen der gleichen Erkrankung und werden in gleicher Weise behandelt.

2 Wie entsteht die CLL und was bewirkt sie?

Die CLL beginnt mit der bösartigen Veränderung eines einzigen B-Lymphozyten, der sich nach und nach vermehrt. Anders als gesunde B-Lymphozyten sind diese CLL-Zellen für die Immunabwehr untauglich, aber sie leben wesent-

lich länger. Ihre langsam zunehmende Ansammlung im Knochenmark, Blut und in den lymphatischen Organen stört bzw. verhindert die normale Blutbildung. Die gesunden Blutzellen werden nach und nach verdrängt.

3 Wie häufig ist die CLL?

Nach aktuellen Angaben des Robert-Koch-Instituts erkranken jedes Jahr rund 6.000 Menschen in Deutschland an einer chronischen lymphatischen Leukämie. Die CLL gehört zu den fünf häufigsten Lymphomen und ist die häufigste Leukämie (30 % aller Leukämien) in Europa und Nordamerika.

4 Wer erkrankt an einer CLL und warum?

Betroffene, bei denen eine CLL erstmals diagnostiziert wird, sind im Durchschnitt 73 Jahre alt. Das Risiko, eine CLL zu entwickeln, nimmt mit dem Lebensalter zu. Aufgrund routinemäßiger Blutuntersuchungen wird sie aber zunehmend auch bei jüngeren Menschen diagnostiziert. Männer erkranken fast doppelt so häufig wie Frauen. Die Ursachen dieser Erkrankung sind weitgehend unbekannt. Eine CLL wird im Laufe des Lebens erworben, kann aber nicht direkt vererbt werden. Dennoch scheinen genetische Faktoren eine Rolle zu spielen. So haben die Kinder von CLL-Erkrankten ein erhöhtes Risiko, später selbst an einer CLL zu erkranken. Ebenso haben möglicherweise Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung.

Allerdings gibt es keine klar umrissenen Risikogruppen oder ein Risikoverhalten, durch das die Erkrankung be-



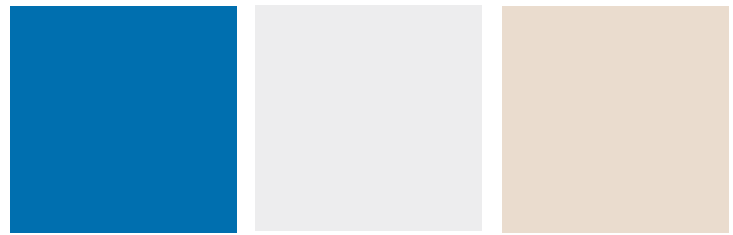
günstigt wird. Erst zukünftige Studien werden sicher klären können, inwieweit bestimmte Umweltfaktoren die Entstehung einer CLL begünstigen.

5 Wie bemerkt man diese Erkrankung?

Die Symptome und der Verlauf einer CLL sind individuell sehr verschieden. Da die Erkrankung meist schleichend beginnt und langsam voranschreitet, wird die CLL oft zufällig bei einer routinemäßigen Untersuchung des Blutes festgestellt, ohne dass diese Erkrankung bereits konkrete Beschwerden verursacht. Erkrankte in fortgeschrittenen Stadien bemerken häufig Schwellungen der Lymphknoten, teilweise können Leber- und Milzvergrößerungen ertastet werden. Viele Patientinnen und Patienten leiden außerdem unter so genannten B-Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Ständig wiederkehrende Infekte, Müdigkeit und das Nachlassen der allgemeinen Leistungsfähigkeit können ebenfalls mit einer CLL einhergehen. Manchmal führen erst diese Beschwerden dazu, sich ärztlich untersuchen zu lassen.

6 Welche diagnostischen Tests sind erforderlich?

Besteht aufgrund einer andauernden Erhöhung der Leukozyten (= weiße Blutkörperchen), insbesondere der Lymphozyten (= Leukozyten, die an der Immunabwehr beteiligt sind) der Verdacht auf eine CLL, so ist eine genaue Untersuchung des Blutes erforderlich. Mittels einer »Immunphänotypisierung« der Leukämiezellen können auf den Zelloberflächen die für eine CLL charakteristischen Merkmale



bestimmt werden. Die CLL gilt als gesichert, wenn die Anzahl der veränderten B-Lymphozyten im Blut mehr als 5.000 pro Mikroliter (= 5.000/ μ l) beträgt und diese das für die CLL typische Oberflächenprofil CD5, CD19, CD20 und CD23 aufweisen. Die Entfernung eines Lymphknotens ist nur notwendig, wenn eine Abgrenzung der CLL von anderen Non-Hodgkin-Lymphomen durch die Blutuntersuchung

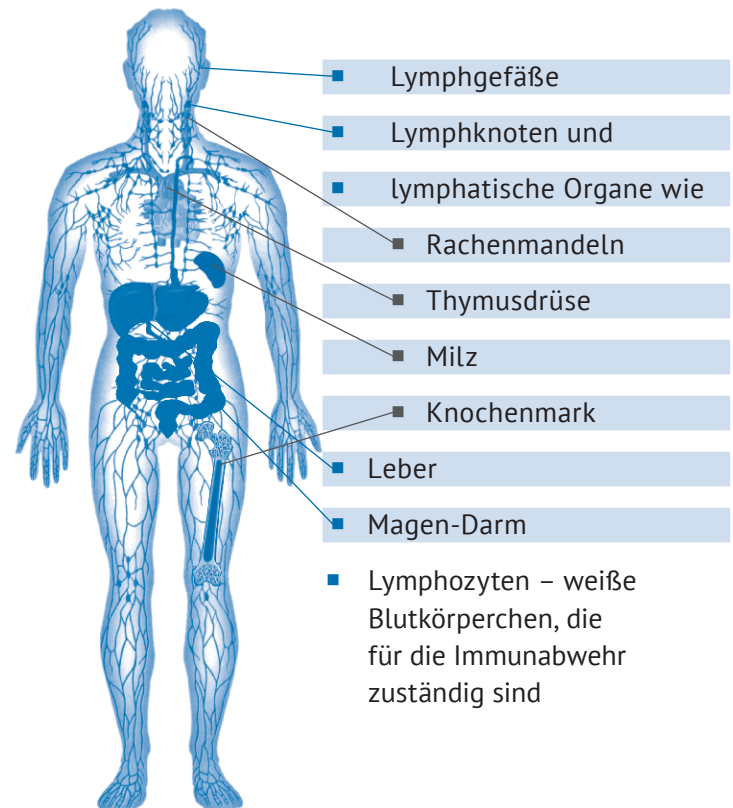


Abbildung 1: Das lymphatische System



nicht gelingt. Um Ursachen von Blutbildabweichungen wie zum Beispiel Anämien (= Blutarmut) abklären zu können, kann in Einzelfällen eine Knochenmarkuntersuchung notwendig sein. Um das Krankheitsstadium bestimmen zu können, müssen neben dem Blutbild auch die Lymphknotenregionen sowie die Leber- und Milzgröße beurteilt werden. Maßgeblich hierfür ist der sorgfältige Tastbefund bei der körperlichen Untersuchung. Um die Ausbreitung der CLL komplett zu erfassen, werden zusätzlich bildgebende Diagnoseverfahren (konventionelles Röntgen, Ultraschall, ggf. Computertomografie (CT)) eingesetzt. Die Angabe des Krankheitsstadiums erfolgt in Europa im Rahmen der Binet-Klassifikation (Stadium Binet A, B oder C).

Stadium nach Binet | Beschreibung

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

Table 1: Stadieneinteilung der chronischen lymphatischen Leukämie nach Binet



Eine CLL kann in sehr unterschiedlichen Verlaufsformen auftreten. Um den Krankheitsverlauf einzelner Erkrankter besser abschätzen und entsprechende Behandlungsansätze auswählen zu können, wurden in den letzten Jahren eine Reihe von Prognosefaktoren ermittelt. Unter anderen wird dabei auch das Genmaterial der CLL-Zellen untersucht. Mit einer Kombination von fünf wesentlichen Prognosefaktoren (= Internationaler Prognostischer CLL-Index, CLL-IPI) lässt sich ein erhöhtes Risiko für einen raschen Verlauf berechnen:

- Alter über 65 Jahre
- fortgeschrittenes Stadium nach Binet oder Rai
- erhöhtes Serum- β^2 -Mikroglobulin
- del (17p) oder Mutation von TP53
- unmutiertes IGVH-Gen

Die Aussagekraft weiterer Prognosefaktoren ist wissenschaftlich noch nicht vollständig abgesichert und wird weiterhin in klinischen Studien überprüft.

Bei einigen Erkrankten (etwa 10 Prozent) beginnt die CLL, sich nach und nach in ein anderes Lymphom zu entwickeln, oft auch in eine schneller wachsende Form, zum Beispiel in ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL). Dieser Übergang wird als Richter-Transformation bezeichnet. Symptome für eine solche Transformation sind zum Beispiel die Zunahme von B-Symptomen sowie eine deutliche Schwellung von Lymphknoten und Milz. Bei einem Verdacht auf eine Richter-Transformation sind weitere Untersuchungen nötig, wie z.B. die Entnahme eines Lymphknotens oder weitere Blutuntersuchungen.

7 Wie wird die CLL behandelt?

Obwohl die CLL eine ernsthafte Erkrankung ist, können viele Erkrankte aufgrund des langsamen Verlaufs mehrere Jahre ohne Therapie und ohne größere Einschränkungen mit dieser Krankheit leben. Ob und wie im einzelnen behandelt wird, hängt vom Krankheitsstadium, dem Krankheitsverlauf, eventuell vorhandenen Risikofaktoren und dem körperlichen Allgemeinzustand der Erkrankten ab:

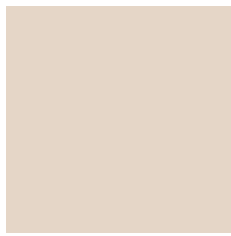
- „Watch and Wait“: CLL-Erkrankte in frühen Stadien (Binet A/B), die keine krankheitsbedingten Beschwerden haben, werden meist im Rahmen einer „Watch and Wait“-Strategie (= beobachten & abwarten) zunächst nicht behandelt. Ihre Erkrankung soll aber durch regelmäßige Untersuchungen überwacht werden.
- Medikamentöse Therapien: Betroffene mit fortgeschrittenem Stadium (Binet C) oder mit krankheitsbedingten Symptomen (z.B. Müdigkeit, Gewichtsverlust, gehäufte Infektionen, starker Nachtschweiß), die einen erheblichen Verlust an Lebensqualität verursachen, werden behandelt. Die derzeitige Standardtherapie kennt mehrere sehr unterschiedliche Therapieansätze. Neben der Chemotherapie hat sich die chemotherapiefreie Behandlung etabliert.

Die Chemoimmuntherapie, d.h. eine Kombination aus Chemotherapie und einem monoklonalen Antikörper, wird in regelmäßigen Abständen - man spricht hier auch von Behandlungszyklen - über einen begrenzten Zeitraum verabreicht. Die Chemotherapie setzt sich aus einer oder mehreren Substanzen zusammen, die die Vermeh-

rung der schnell wachsenden Leukämiezellen hemmen. Die monoklonalen Antikörper heften sich gezielt an die Oberflächen der CLL-Zellen und zerstören sie. Bei Erkrankten mit bestimmten Risikofaktoren, Begleiterkrankungen oder Vortherapien wird keine Chemoimmuntherapie gegeben.

Die chemotherapiefreien Behandlungsmöglichkeiten bestehen aus spezifischen Inhibitoren (z.B. Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax oder Idelalisib, weitere sind in der Entwicklung), die bestimmte Signale der Tumorzellen unterdrücken können. Die Inhibitoren werden als Tabletten oder Kapseln eingenommen und können mit monoklonalen Antikörpern und/oder untereinander kombiniert werden. Sie werden entweder zeitlich begrenzt oder über einen längeren Zeitraum eingenommen. Die Kombination Venetoclax-Obinutuzumab wird über 12 Monate, die Kombination Venetoclax-Rituximab über 24 Monate eingenommen. Bei beiden Therapieformen kann es zu Nebenwirkungen kommen. Die häufigsten sind eine Abnahme von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen. Unter Therapie sind an CLL Erkrankte besonders anfällig für Infektionen. Bei den chemotherapiefreien Therapien muss besonders darauf geachtet werden, dass bestimmte andere Medikamente nicht zeitgleich genommen werden, weil sie die Wirkung der CLL-Therapie verstärken oder beeinträchtigen könnten.

- Allogene Stammzelltransplantation: Abhängig vom körperlichen Allgemeinzustand wird bei Erkrankten mit einer ungünstigen Prognose gegebenenfalls auch eine Transplantation von Blutstammzellen eines gesunden



Fremd- oder Familienspenders (= allogene Stammzelltransplantation) in Betracht gezogen. Aufgrund möglicher Unverträglichkeitsreaktionen sowie der erforderlichen Unterdrückung des Immunsystems ist diese Therapieoption mit erheblichen Risiken verbunden und wird nur bei ausgewählten Patient:innen durchgeführt.

- Andere Therapieverfahren (z.B. Operation oder Strahlentherapie) haben bei der Behandlung einer CLL nur eine geringe Bedeutung. Die Behandlung mit CAR-T-Zellen (siehe auch KML-Broschüre zur CAR-T-Zell-Therapie) ist bei der CLL derzeit nur innerhalb von Studien möglich, da es keine zugelassenen CAR-T-Zellprodukte für die CLL gibt.

8 Welches Behandlungsergebnis ist zu erwarten?

Mit den medikamentösen Behandlungsstrategien lässt sich eine fortgeschrittene CLL zurückdrängen und das Vorschreiten der Erkrankung verzögern. Dadurch kann die Lebenszeit der meisten CLL-Erkrankten deutlich verlängert werden. Oft erhalten Patientinnen und Patienten mit einer CLL über viele Jahre mehrere Behandlungen, die immer wieder mit „Watch and Wait“-Phasen abwechseln.

9 Wer ist auf die Behandlung spezialisiert?

Die Therapie von Patientinnen und Patienten mit CLL sollte durch niedergelassene oder in Krankenhäusern und Kliniken tätige Fächärzt:innen für Hämatologie und Onkologie erfolgen. Die Behandlung der CLL wurde und wird



vor allem mit Hilfe von klinischen Therapiestudien verbessert. Deshalb ist es auch für die Entwicklung zukünftiger Behandlungsstrategien wichtig, dass sich Erkrankte in Studien behandeln lassen. In Deutschland führt die Deutsche CLL Studiengruppe in Kooperation mit vielen Behandlungszentren Studien zur CLL durch und steht darüber hinaus Ärzt:innen und Patient:innen für Beratungen zur Verfügung:

Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG),

Leiter: Prof. Dr. M. Hallek

Universitätsklinikum Köln (AÖR)

Klinik I für Innere Medizin, D-50924 Köln

T 0221 478-88220

cllstudie@uk-koeln.de

Die DCLLSG ist Mitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML). Auf den KML-Internetseiten <https://lymphome.de> finden Ärzt:innen und Patient:innen alle wichtigen Informationen zu aktuellen CLL-Studien und können nach Krankenhäusern und fachärztlichen Schwerpunktpraxen suchen, die an diesen Studien teilnehmen und dadurch auf die Behandlung der CLL spezialisiert sind.

Wo bekomme ich Hilfe und Unterstützung?

Beratung für Behandelnde und Betroffene

Im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) haben sich führende Forschungsgruppen und Behandlungszentren zusammengeschlossen. Die Kooperation möchte die Kommunikation zwischen Wissenschaftler:innen, Ärzt:innen und Betroffenen verbessern und Forschungsergebnisse schneller in die breite Versorgung bringen. Ziel ist die optimale Behandlung, Betreuung und Information von Menschen, die an einem Lymphom erkrankt sind.

- **Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.**

Gleueler Str. 176-178 | D-50935 Köln

T 0221 478-96000 | **F** 0221 478-96001

info@lymphome.de | www.lymphome.de

Patienten-Selbsthilfe

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e. V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Die Geschäftsstelle steht Betroffenen mit Informationen zur Verfügung und vermittelt unter anderem Kontakte zu örtlichen Selbsthilfegruppen.

- **Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.**

Thomas-Mann-Str. 40 | D-53111 Bonn

T 0228 33889-200, **F** 0228 33889-222

info@leukaemie-hilfe.de | www.leukaemie-hilfe.de

Impressum: © Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML)

Uniklinik Köln, D-50924 Köln, **T** 0221 478-96000, **F** 0221 478-96001,

lymphome@uk-koeln.de | **Autoren:** Prof. Dr. med. M. Hallek, Dr. med. Anna-

Maria Fink, Dr. med. Nadine Kutsch (alle Köln); **Redaktion:** S. Hellmich (KML)

Die Herstellung dieses Faltpapiers wurde von den Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA finanziell unterstützt.

4. aktualisierte Auflage 2022, 6.000 Stück