

Patienteninformation zur Chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

1. Allgemeines, Häufigkeit
2. Das lymphatische System
3. Bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems
4. Symptome und klinisches Bild der CLL
5. Diagnosestellung
6. Verlauf der CLL
7. Behandlung der CLL
8. Knochenmark- oder Stammzelltransplantation
9. Unerwünschte Folgen der Therapie
10. Ansprechpartner in der Medizinischen Klinik V der Universität Heidelberg

1. Allgemeines, Häufigkeit

Die chronische lymphatische Leukämie, abgekürzt CLL, ist eine Erkrankung, bei der sich Infekt-abwehrende weiße Blutkörperchen, die so genannten **Lymphozyten**, im Körper zu stark vermehren.

Die CLL ist mit einem Drittel aller Leukämien die häufigste Leukämie im Erwachsenenalter in der westlichen Welt. Jährlich kommt es zu 1,5 bis 3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Meist tritt die CLL im höheren Lebensalter auf, im Mittel mit 70 Jahren.

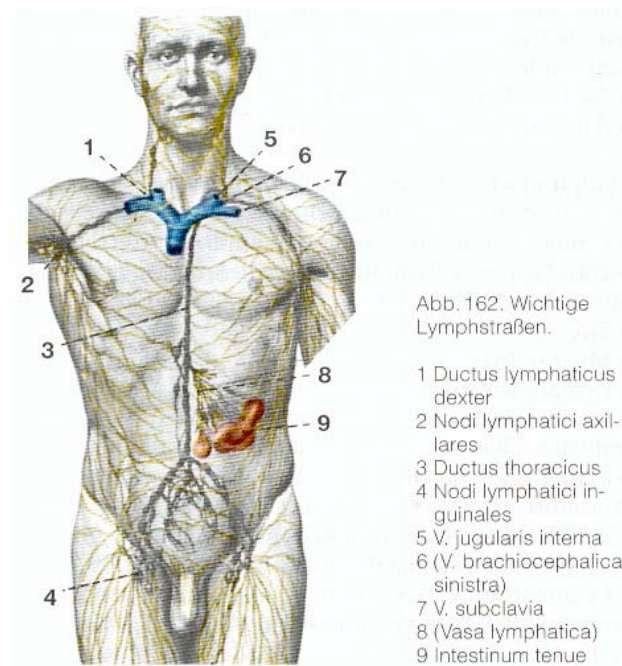
2. Das lymphatische System

Das lymphatische System besteht aus Lymphknoten, Lymphgefäßen, lymphatischen Organen, Lymphe und Lymphozyten, die über den ganzen Körper verteilt sind. Es steht in engem Zusammenhang mit dem Immunsystem und dem blutbildendem System im Knochenmark.

Das Lymphgefäßsystem bildet ein eigenes Transportsystem neben dem Blutkreislauf. Im Gegensatz zu diesem handelt es sich nicht um einen Kreislauf: Das System beginnt in Form blind endender Lymphkapillaren, die sich zu Lymphgefäßen vereinigen. Die Lymphgefäße sind dünnwandig und enthalten zahlreiche Klappen. Eine größere Anzahl von Lymphgefäßen mündet jeweils in einen Lymphknoten, aus welchem ein einziges großes Lymphgefäß hervorgeht. Die Lymphknoten dienen dabei als Filter für die sie durchströmenden Lymphe. Die großen Lymphgefäße sammeln sich schließlich zu Lymphstämmen. Der größte Lymphstamm ist der Milchbrustgang (Ductus thoracicus), welcher an der Lymphzisterne beginnt und am Hals in den hinteren Venen-Winkel mündet.

Die Lymphbahnen dienen dem Transport von Lymphe. Diese bildet sich aus der Gewebeflüssigkeit. Weil die Wände der Haargefäße (Kapillaren) wie ein Ultrafilter wirken, enthält die Lymphe erheblich weniger Eiweiß als die Blutflüssigkeit. Im Übrigen entspricht ihre Zusammensetzung ungefähr derjenigen der Blutflüssigkeit. Während der Verdauung erscheint die Lymphe in den Lymphgefäßen der Darmzotten durch den großen Gehalt an Fettkügelchen milchig getrübt. In einem Tag werden in unserem Körper zwei bis drei Litern Lymphe gebildet.

Zu den lymphatischen Organen, die eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen – den Lymphozyten – bilden und beherbergen, gehören:



- **Lymphknoten**
- **Milz**
- **Thymusdrüse**
- **Mandeln (Gaumenmandeln, Rachenmandeln, Zungenbälge, - - „lymphatischer Rachenring“)**
- **Lymphknötchenansammlungen im Darm, z. B. im Wurmfortsatz**
- **Lymphatisches Gewebe in den Bronchien**
- **Lymphozytenansammlungen in den Schleimhäuten**

Aus den lymphatischen Organen wandern ständig Lymphozyten in die Lymphflüssigkeit ein.

Die Zellen des lymphatischen Systems sind die Lymphozyten, eine Gruppe von weißen Blutkörperchen mit zentralen Aufgaben in der Immunabwehr. Sie können über Blut und Lymphbahnen den ganzen Körper durchwandern und tauschen untereinander und mit anderen Zellen Informationen aus. Nach ihrer Entwicklung und ihren Hauptaufgaben unterscheidet man zwei Hauptklassen von Lymphozyten:

- **B-Lymphozyten**
- **T-Lymphozyten**

Die Ursprungszellen (Stammzellen) aller Lymphozyten entstehen im Knochenmark. Während die B-Lymphozyten dort zu funktionsfähigen Abwehrzellen heranreifen, erfolgt bei T-Lymphozyten die Ausreifung im Thymus. B- und T-Lymphozyten wirken in ihren Abwehraufgaben zusammen und kommunizieren über Zellohormone, die Lymphokine. Mit diesen Signalsubstanzen können sich die Zellen verständigen und gegenseitig aktivieren.

Ein Teil der B-Lymphozyten kann sich in Plasmazellen umwandeln und Antikörper bilden. Antikörper richten sich sehr spezifisch jeweils gegen einen bestimmten körperfremden Stoff, und zwar ausschließlich gegen diesen. Auf der Bildung von Antikörpern beruht die so genannte humorale „Immunität“.

Nach dem ersten Kontakt mit einem Krankheitserreger beginnen die Plasmazellen Antikörper zu bilden. Es dauert etwa zehn Tage, bis der Körper damit „aufgerüstet“ ist. Nach überstandener Krankheit behalten einige Lymphozyten als „Gedächtniszellen“ die Fähigkeit zur schnellen Produktion des spezifischen Antikörpers. Bei einem erneuten Kontakt mit dem Krankheitserreger wird dieser sofort durch die Antikörper unschädlich gemacht. Es kommt gar nicht mehr zum Ausbruch der Krankheit. Die Fähigkeit zur Produktion dieses spezifischen Antikörpers hält zeitlebens an. Manche T-Lymphozyten können direkt gegen körperfremde Zellen wie Bakterien und Pilze aktiv werden und auch Tumorzellen abtöten.

Bestimmte Gruppen von T-Zellen, die T-Helfer- und T-Suppressorzellen, aktivieren bzw. hemmen die Aktivität anderer Lymphozyten.

3. Bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems

Wie bei anderen Krebsarten kommt es bei malignen Lymphomen zu Veränderungen im Erbgut der Zellen des lymphatischen Systems und somit zur Entartung und schließlich zur Krebserkrankung.

Man teilt die malignen Lymphome je nach feingeweblichem Erscheinungsbild und Krankheitsverlauf in zwei große Gruppen ein:

HODGKIN-LYMPHOME (MORBUS HODGKIN)
NON-HODGKIN-LYMPHOME

Das mikroskopische Kennzeichen des Hodgkin-Lymphoms sind die Sternberg-Reed-Riesenzellen, die bei Non-Hodgkin-Lymphomen nicht vorkommen. Diese mehrkernigen Zellen entstehen durch Zusammenschluss mehrerer einkerniger „Hodgkin-Zellen“, die entarteten B-Lymphozyten entsprechen.

Non-Hodgkin-Lymphome gehen zu 90 Prozent von B-Lymphozyten und nur zu 10 Prozent von T-Lymphozyten aus.

Abhängig von Krankheitsverlauf, feingeweblicher Untersuchung und Prognose unterscheidet man zwei Hauptgruppen:

- *niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome*
- *hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome*

Diese Einteilung ist für die Therapie von Bedeutung.

Die chronische lymphatische Leukämie zählt formal zu den niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen.

4. Symptome und klinisches Bild der CLL

Bei der CLL reifen die neu entstehenden Lymphozyten nicht richtig aus, oder es werden zu viele gebildet. Diese Lymphozyten sehen meist normal aus, aber ihre Fähigkeit, Infektionen zu bekämpfen, ist eingeschränkt. Diese kranken, funktionsuntüchtigen **Lymphozyten** finden sich sowohl im Blut als auch im Knochenmark, den Lymphknoten und der Milz. Sie lassen die Organe des lymphatischen Gewebes (Lymphknoten, **Milz**, auch die **Leber**) **anschwellen**. Mit zunehmender Vermehrung beansprucht diese krankhaften Lymphozyten immer mehr Raum im Knochenmark, sie **verdrängen** dabei die gesunden Blutbestandteile, d. h. Blutplättchen, rote und weiße Blutkörperchen. Wenn im Knochenmark nicht mehr genügend rote Blutkörperchen für den Sauerstofftransport gebildet werden, kann es zu einer **Anämie (Blutarmut)** kommen. Diese äußert sich in **Müdigkeit und Schwäche**. Bei ausgeprägter Anämie, d.h. Werten des Hämoglobins (roter Blutfarbstoff) unter 10 g/dl, kommt es häufig auch zu Luftnot bei Belastung oder in Ruhe. Wenn das Knochenmark nicht in ausreichendem Maße Blutplättchen für die Blutgerinnung produziert, kann daraus eine **Neigung zu Blutungen** und Blutergüssen resultieren. Dies macht sich meist bei Thrombozytenwerten (Blutplättchen) unter 80/nl bemerkbar. Bedrohlich wird dies bei Thrombozytenzahlen unter 20/nl. Es kann dann zu inneren Blutungen ohne merkbare auslösende Ursache kommen.

Die Verminderung der gesunden weißen Blutkörperchen kann zu einer **erhöhten Infektanfälligkeit** führen, z. B. lange nicht abheilender Halsentzündung oder immer wiederkehrende Atemwegsinfektion (Bronchitis, Lungenentzündung). Schuld daran ist hauptsächlich eine Verminderung der Granulozyten und Monozyten sowie der von den B-Lymphozyten produzierten Immunglobuline (Abwehreweiße).

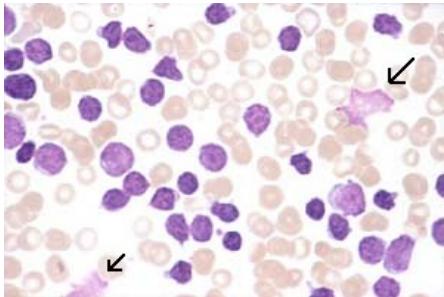
Die Vermehrung der kranken Lymphozyten führt, wie oben erwähnt, zum Anschwellen von Leber und Milz sowie von Lymphknoten am Hals, unter den Achseln und in den Leisten.

Häufig wird die Krankheit jedoch zufällig entdeckt, da die chronische lymphatische Leukämie in der Regel sehr langsam verläuft und die Patienten in den ersten Jahren meist völlig beschwerdefrei sind. Die Erkrankung macht sich durch eine erhöhte Anzahl von weißen Blutkörperchen bei einer Routine-Blutbildkontrolle beim Hausarzt bemerkbar oder durch einen erhöhten Lymphozytenanteil im sog. Differentialblutbild (mikroskopische Auszählung der weißen Blutkörperchen).

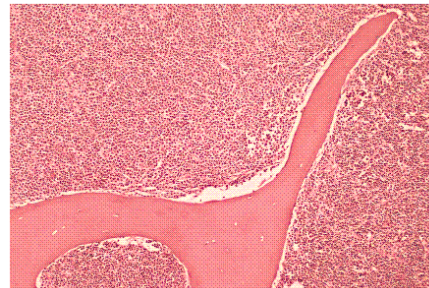
5. Diagnosestellung

Vermutet der Arzt eine CLL, so kann er die Diagnose durch eine genauere Analyse der erhöhten Lymphozyten beweisen. Die sicherste Methode zum Beweis der CLL ist die so genannte **Immunphänotypisierung** der Lymphozyten. Hierbei wird das Auftreten typischer Eiweiße an der Oberfläche der Lymphozyten untersucht. Die Oberflächeneiweiße der CLL-Zellen unterscheiden sich in charakteristischer Weise von den Oberflächeneiweißen gesunder Lymphozyten. In den meisten Fällen kann durch eine solche Immunphänotypisierung der Blutlymphozyten die Diagnose gesichert werden. Eine **Knochenmarkpunktion** ist in der Regel nicht mehr erforderlich.

Vermehrung von Lymphozyten im
a. Blutaustriech:



b: Knochenmarkbiopsie:



Da das lymphatische System bei der chronisch lymphatischen Leukämie in der Regel als zusammenhängendes Organ betroffen ist, sollten bei Erstdiagnose immer auch alle anderen Bestandteile des Lymphsystems untersucht werden. Hierzu gehört eine körperliche Untersuchung mit Abtasten aller oberflächlichen Lymphknotenstationen (Hals, Achselhöhlen, Leisten). Außerdem müssen die inneren Organe, wie Leber, Darm, Nieren und Milz mittels **Ultraschall** untersucht werden. So können Lymphknotenschwellungen auch im Bauchraum sichtbar gemacht werden. In den meisten Fällen wird die Diagnose abgerundet mit einer **Computertomographie**. Bei dieser Untersuchung werden zweidimensionale Schichtdarstellungen der inneren Organe erzeugt. Um diese Aufnahmen besser auswerten zu können, kann es notwendig sein, das Gefäßsystem mittels Kontrastmittel gesondert darzustellen. Mit Hilfe der Computertomographie lassen sich auch kleine Lymphknoten im Bauchraum und Brustkorb sichtbar machen.

Milzvergrößerung im Ultraschall:



Wenn alle diese Untersuchungen abgeschlossen worden sind, wird das **Stadium** der CLL festgelegt. Die Erkrankung wird dabei nach Ausprägungs- und Schweregrad der Erkrankung eingeteilt. Es existieren derzeit zwei allgemein anerkannte Stadien/Einteilungssysteme. Diese sind nach den Erstbeschreibern dieser Einteilung benannt worden, sie heißen „Rai“ und „Binet“. Beide Stadien-Systeme berücksichtigen zum einen das Ausmaß des Befalls des lymphatischen Systems (Lymphknotenschwellungen, Milzvergrößerung, Lebervergrößerung), zum anderen wird auch die Beeinträchtigung der normalen Blutbildung berücksichtigt, d. h. Auftreten einer Blutarmut (Anämie, niedriger Hämoglobinwert) oder niedrige Blutplättchenzahl (Thrombopenie, erhöhte Blutdrucksneigung).

6. Verlauf der CLL

Bei den meisten Patienten verläuft die chronisch lymphatische Leukämie nur sehr langsam. Sie macht, wie oben erwähnt, in vielen Fällen in den ersten Jahren keinerlei Beschwerden. In etwa 60 Prozent der Fälle schreitet die Erkrankung jedoch im Laufe von einigen Jahren mäßig rasch fort. In seltenen Fällen (ca. 25 Prozent) entwickelt sich ein rasch fortschreitender Verlauf. Um im individuellen Fall eine Abschätzung der Dynamik des Krankheitsverlaufes zu ermöglichen, wird die o. g. Stadieneinteilung herangezogen. Patienten im Stadium A nach Binet haben ein niedriges Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung und leben mit der Erkrankung meist wesentlich länger als zehn Jahre, d.h. ihre Lebenserwartung ist durch die CLL nicht eingeschränkt. Patienten im Stadium B und C nach Binet haben meist einen rascheren Krankheitsverlauf.

In den letzten Jahren hat sich neben der erwähnten Stadieneinteilung ein weiteres wichtiges Instrument zur Abschätzung des Krankheitsverlaufes entwickelt. Durch genaue Analyse der **Chromosomen** in Leukämiezellen ist es gelungen, für die CLL typische Chromosomenschäden zu entdecken. Es hat sich gezeigt, dass einige dieser Chromosomenschäden (z. B. der Verlust von Chromosomenstücken, so genannte Deletionen) eine sehr gute Abschätzung des individuellen Krankheitsverlaufes ermöglichen. Manche Chromosomenveränderungen sind typisch für eine schwerere Verlaufsform der Erkrankung (Deletion 11q, Deletion 17p, unmutierte VH-Gene). Andere Chromosomenschäden weisen auf einen eher günstigen Langzeitverlauf der Erkrankung hin (Deletion 13q, häufigster Chromosomendefekt bei der CLL). Es ist wichtig zu wissen, dass diese Chromosomenschäden nur in den Leukämiezellen nachgewiesen werden, nicht jedoch in den übrigen Körperzellen und vor allem nicht in den Keimzellen. Diese Chromosomenveränderungen werden nicht vererbt. Sie treten erst im Verlauf des Lebens in den Lymphozyten der Patienten auf, die Ursache für solche Chromosomenschäden ist bisher nicht bekannt.

7. Behandlung der CLL

Bei den meisten Patienten muss in den ersten Jahren der Erkrankung keine Behandlung eingeleitet werden. Mit einer Behandlung wird meist erst dann begonnen, wenn Symptome der Erkrankung auftreten. Solche Symptome können, wie oben beschrieben, zum einen große, mechanisch oder kosmetisch störende Lymphknoten sein, zum anderen kann eine Beeinträchtigung der gesunden Blutbildung Ursache für einen Behandlungsbeginn sein, d. h., Auftreten einer Blutarmut (Anämie) oder Abfall der Blutplättchen (Thrombopenie). Solange solche Symptome nicht auftreten, hat nach bisherigen Erkenntnissen eine frühzeitige Behandlung keinerlei Vorteil für den langfristigen Erkrankungsverlauf gegenüber einer Therapieeinleitung zu einem späteren Zeitpunkt.

Bei dem kleinen Teil der Patienten mit rasch fortschreitendem Krankheitsverlauf oder Nachweis von Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf (hohes Krankheitsstadium nach Rai oder Binet, ungünstige Chromosomenveränderungen, s. o.) ist schon bald nach Diagnosestellung eine Behandlung notwendig.

Es gibt prinzipiell zwei Behandlungsmöglichkeiten für alle Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie:

- **Chemotherapie** (medikamentöse Behandlung zum Abtöten von Krebszellen)
- **Immuntherapie** (gentechnisch hergestellte Abwehrweiße bzw. Immunglobuline, die Krebszellen abtöten können)

Die Entscheidung über den **Zeitpunkt des Therapiebeginns** muss individuell getroffen werden. In der Regel wird die Behandlung erst bei Auftreten von Symptomen (mechanisch oder kosmetisch störende Lymphknoten- oder Milzvergrößerung, Beeinträchtigung der Blutbildung mit Hämoglobin-Abfall unter 10g/dl oder Thrombozyten-Rückgang auf unter 100/nl oder der schwerer Allgemeinsymptomatik wie Gewichtsverlust oder Nachtschweiß) begonnen. Eine frühzeitige Therapie beschwerdefreier Patienten hat sich in randomisierten Studien nicht als vorteilhaft erwiesen. Ob möglicherweise eine frühzeitige Behandlung von definierten Hochrisiko-Patienten von Vorteil sein könnte, ist Gegenstand der derzeit laufenden CLL7-Studie der Deutschen CLL Studiengruppe (<http://dcllsg.web.med.uni-muenchen.de/cll7/index.php>).

Die Chemotherapie zielt auf eine Wachstumshemmung von Tumorzellen ab. Ziel der Behandlung der CLL ist es, die Zahl der Lymphozyten im Knochenmark zu senken, so dass sich darauf folgend eine normale Blutbildung einstellen kann. Damit verbunden ist ein Rückgang der Einwanderung von Lymphozyten in andere Organe wie die Leber und die Milz. Dazu ist die Gabe von Medikamenten (Zellgifte, Zytostatika) erforderlich, die eine Wachstumshemmung von Tumorzellen im Organismus bewirken. Diese Medikamente verhindern die Teilung der bösartigen Zellen. Es lässt sich leider nicht vermeiden, dass teilweise auch gesunde, sich rasch teilende Gewebe in Mitleidenschaft gezogen werden, wie z.B. die Zellen des Knochenmarks, die Mund- und Darmschleimhaut und die Haare.

Eine Chemotherapie ist in verschiedenen Formen möglich. Die häufigste und am längsten erprobte Chemotherapie der CLL wird in Form von Tabletten gegeben (**Chlorambucil**). Diese Therapie ist zu Hause meist ohne wesentliche Nebenwirkungen machbar, führt aber nur in etwa 50 bis 60 Prozent der Fälle zu einer guten Rückbildung aller Krankheitszeichen (Remission). Daher wird heute meist eine Infusionsbehandlung mit besser wirksamen Zytostatika bevorzugt. Diese werden meist in mehreren Zyklen verabreicht. Das bedeutet, dass der Patient über ein bis fünf Tage täglich, meist ambulant, Infusionen erhält. Diese Zyklen werden meist nach zwei bis vier Wochen wiederholt. Mit den so genannten **Purinanaloga** konnten in der jüngsten Vergangenheit Fortschritte in der Behandlung der CLL erzielt werden. Die bislang bei der CLL am besten untersuchte Substanz heißt Fludarabin. Wissenschaftliche Untersuchungen haben nachgewiesen, dass die Ansprechraten der Behandlung mit Fludarabin höher sind als unter Therapie mit dem bisher verwendeten Medikament. Die wichtigste Nebenwirkung von Fludarabin besteht in einer manchmal länger andauernden Unterdrückung der Lymphozytenproduktion. Während dieser Phase ist die Anzahl der Lymphozyten stark erniedrigt, so dass ein erhöhtes Infektrisiko besteht. Die üblichen Nebenwirkungen der meisten Zytostatika (s. u.), wie Übelkeit, Durchfall und Haarausfall sind unter Fludarabin seltener und nicht sehr ausgeprägt. Die CLL4-Studie der Deutschen CLL Studiengruppe (www.dcllsg.de) konnte in jüngster Zeit (publiziert 2005) zeigen, dass durch die Kombination aus Fludarabin und Cyclophosphamid, gegeben jeweils über drei Tage

alle vier Wochen (insg. Sechs Mal) in noch höherem Masse und länger andauernd eine Remission erreicht werden konnte. Die Frage, ob der Einsatz von monoklonalen Antikörpern wie Rituximab (s. u.), möglicherweise noch zu besseren Ergebnisse führt, war Gegenstand der Ende April 2006 beendeten CLL8-Studie der DCLLSG, an der die Medizinische Klinik V der Universität Heidelberg wie auch an den zuvor erwähnten Studien intensiv beteiligt war.

Natürlich werden Sie sich fragen, ob es Alternativen zur Behandlung der CLL mit Zytostatika gibt. Es ist Tatsache, dass es sich bei der CLL um eine **systemische, also den ganzen Körper betreffende Erkrankung** handelt. Aus diesem Grunde können lokale Maßnahmen, wie z. B. chirurgische Eingriffe oder Strahlentherapien, allenfalls ergänzend zur Chemotherapie eingesetzt werden. In Ausnahmefällen kann so eine zu große Milz operativ entfernt werden. Eine Strahlentherapie ist gelegentlich sinnvoll bei großen, störenden oder zu Komplikationen führenden Lymphknoten, ebenso bei einer zu großen Milz.

Einen hohen Stellenwert in der Therapie der CLL nehmen unterstützende, so genannte **supportive Maßnahmen** ein. Darunter versteht man Maßnahmen, die nicht direkt die Erkrankung bekämpfen, aber Komplikationen vorbeugen und somit zu einer Verbesserung ihrer Lebensqualität erheblich beitragen. Beispiele sind Blutzellersatz (Transfusion von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten) oder die Gabe von Antibiotika (Medikamente zur Abtötung von Bakterien) zur Vorbeugung und Bekämpfung von Infektionen.

Die CLL ist durch die Chemotherapie noch nicht heilbar, da die bösartigen Zellen zwar zurückgedrängt, aber nicht vollständig beseitigt werden können. Jedoch kann durch die o. g. therapeutischen Maßnahmen bei 80 Prozent der Patienten eine Besserung der Symptome und ein Überleben für viele Jahre erreicht werden.

8. Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, Immuntherapie

Durch eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation wird derzeit innerhalb von wissenschaftlichen Studien überprüft, ob bei der CLL eine langfristige Zurückdrängung der Krankheitsaktivität möglich ist oder gar in manchen Fällen eine Heilung erzielt werden kann. Das Prinzip der Stammzelltransplantation besteht darin, dass zunächst durch eine **hoch dosierte Chemotherapie** mit oder ohne Bestrahlung das gesamte lymphatische System einschl. des Knochenmarks zerstört werden soll. Anschließend werden dem Patienten sog. blutbildende Stammzellen, die entweder in einer früheren Phase der Erkrankung mit geringer Krankheitsaktivität aus dem eigenen Körper entnommen und eingefroren wurden oder von einem gewebeverträglichen Spender stammen, in den Blutkreislauf infundiert. Diese Stammzellen siedeln sich von selber im Knochenmark an und führen innerhalb von 10 bis 14 Tagen zur Normalisierung der Blutbildung.

Nach derzeitigem Kenntnisstand kann durch die Hochdosischemotherapie mit anschließender Transplantation eigener Stammzellen (so genannte autologe Stammzelltransplantation) die Erkrankung zwar für längere Zeit unter Kontrolle gebracht werden. Wahrscheinlich kommt es dennoch in den meisten Fällen nach einigen Jahren zu einem erneuten Fortschreiten der CLL.

Möglicherweise kann durch die Transplantation gewebeverträglicher fremder Stammzellen (**allogene Stammzelltransplantation** von verwandten oder nicht-verwandten Spendern) eine langfristige Heilung erreicht werden. Sichere Aussagen über den Nutzen dieser Behandlungsformen sind jedoch derzeit nicht möglich. Daher wird diese **Behandlung nur im Rahmen klinischer Studien** durchgeführt, so auch in der Medizinischen Klinik V der Universität Heidelberg, unter Leitung von Prof. Dr. Peter Dreger.

Eine weitere, moderne Behandlungsoption stellt die **Immuntherapie** dar. So werden seit kurzem monoklonale Antikörper, d. h. gentechnisch hergestellte Eiweißkörper, die CLL-Zellen abtöten können, eingesetzt. Erster Vertreter dieser Substanzen ist ein Antikörper gegen das CD20-Antigen (ein Eiweißmolekül, das sich auf der Oberfläche der CLL-Zellen befindet). Dieser Antikörper (**Rituximab, MabThera[®]**) wird als Infusion mehrfach im Abstand von einer Woche gegeben. Es führt bei vielen Patienten zu einem Rückgang der Lymphozytenzahl. In Kombination mit einer Chemotherapie scheint diese Behandlung einen länger anhaltenden Effekt zu haben. Ein weiterer monoklonaler Antikörper ist seit August 2001 in Deutschland verfügbar. Er richtet sich gegen das CD52-Antigen, ein weiterer Eiweißkörper auf der Oberfläche der CLL-Zellen (**Alemtuzumab, MabCampath[®]**). In ersten klinischen Studien hat sich ein ebenfalls günstiger Effekt ohne die bei Chemotherapie üblichen Nebenwirkungen erwiesen. Alemtuzumab ist insbesondere auch bei Fludarabinrefraktären Patienten wirkungsvoll. Zu Bedenken ist jedoch, dass hierdurch das Immunsystem über längere Zeit sehr stark unterdrückt wird, so dass die Infektionsgefahr z. T. erheblich steigen kann. An der aktuellen CLL2H-Studie (Studienende Frühjahr 2006) der DCLLSG hat sich unsere Klinik in erheblichem Umfang beteiligt. Hier wurde die Behandlung mit Alemtuzumab als Subkutaninjektion bei CLL-Patienten im Rezidiv erprobt.

9. Unerwünschte Folgen der Therapie

a. Mögliche Nebenwirkungen der Chemotherapie

Eine Chemotherapie wirkt nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf gesunde Zellen. Dadurch kommt es zu einer Reihe von Nebenwirkungen, wobei früher häufig Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sich gut durch Begleitmedikation abmildern und sogar verhindern lassen. Im Folgenden sind die wichtigsten Nebenwirkungen der bei Ihnen vorgesehenen Therapie genannt:

Knochenmark:

Durch die Chemotherapie können die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen (Erythrozyten und Leukozyten) und der Blutplättchen (Thrombozyten) unter eine kritische Grenze sinken, die bei den Leukozyten bei 1,0/nl, bei den Thrombozyten bei 20/nl und beim Hb-Wert bei 8,0 g/dl liegt. In dieser Zeit sind daher häufige Blutbildkontrollen notwendig. Es kann ein erhöhtes Infekt- und Blutungsrisiko, sowie eine verstärkte Müdigkeit und Abgeschlagenheit entstehen. Bei entsprechendem Mangel müssen Blutprodukte (Erythrozyten und Thrombozyten) substituiert werden. Die Gabe von Blutprodukten kann zu allergischen Reaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Atemnot und Kreislaufschwäche) führen und trotz sorgfältiger Untersuchung der Blutprodukte auf Infektionserreger besteht ein minimales

Restrisiko, Infektionen wie z. B. Leberentzündungen (Hepatitis, Infektionsrisiko: 1:40.000 bis 1: 200.000) oder AIDS (Infektionsrisiko: 1: 2-3.000.000) zu erwerben.

Verdauungstrakt:

Übelkeit und Erbrechen lassen sich in der Regel gut durch Medikamente unterdrücken. Es kann zu einer Appetitminderung kommen.

Haare:

Chemotherapie führt oft zu Haarausfall, insbesondere der Kopfhaare, aber auch der Barthaare, Augenbrauen, Lider und der Schamhaare. Der Ausfall ist reversibel, d.h. nach Therapieabschluss wachsen die Haare wieder vollständig nach. Falls erforderlich, verordnen wir Ihnen für die Zwischenzeit eine Perücke.

Keimdrüsen:

Die verwendeten Zytostatika können bei Männern zu einer vorübergehenden Einschränkung der Zeugungsfähigkeit führen. Diese ist durch eine Störung der Samenbildung verursacht. Eine Impotenz tritt nicht auf, aber das sexuelle Verlangen (Libido) kann vermindert sein. Bei Frauen werden die Periodenblutungen ihre Regelmäßigkeit verlieren oder vorübergehend verschwinden. V. a. bei Frauen über 40 Jahren können die Wechseljahre verfrüht beginnen. Die ausgelösten Beschwerden können durch Hormongaben unterbunden werden. Während der Therapie muss auf eine strikte Schwangerschaftsverhütung geachtet werden, da die Zytostatika Schäden am Erbgut des ungeborenen Kindes bewirken können.

Andere Organe:

Weitere jedoch eher seltene Nebenwirkungen können auch an folgenden Organen auftreten: Nervensystem, Herz, Nieren und Leber. Fragen hierzu, v. a. bei Vorerkrankungen der entsprechenden Organe, sollten Sie Ihrem Arzt beim Aufklärungsgespräch stellen.

b. Mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die Haut wird durch die Strahlung gereizt. Um sie nicht mehr als notwendig zu belasten, sollte das Bestrahlungsfeld während und auch noch in den Wochen nach der Bestrahlung nur wenig und dann sehr vorsichtig gewaschen werden. Während und nach der Strahlentherapie kann es je nach Strahlenfeld und Strahlenart zu entzündlichen Reaktionen an den benachbarten Organen wie z.B. Brustfell, Lunge, Bronchien, Herz und Darm kommen.

Dank besonderer Schutzvorrichtungen und der Möglichkeit einer besseren Strahlenplanung sind die Nebenwirkungen heute jedoch wesentlich seltener und milder als früher ausgeprägt.

Heiserkeit, manchmal auch Schluckbeschwerden und Sodbrennen können auftreten. In seltenen Fällen kann es zu Schleimhautentzündungen und Pilzbefall in der Mundhöhle und/oder in der Luftröhre kommen. Häufig kommt es zu unspezifischen Befindlichkeitsstörungen wie Müdigkeit, Unlust und Kopfschmerzen (Strahlenkater). Dieser wird durch strahlenbedingte Abbauprodukte der Haut und evtl. Gewebereste des Tumors verursacht. Ebenso kann die Bildung der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen zeitweise unterdrückt wer-

den. Die körperliche Belastbarkeit wird dann geringer, und die Infektanfälligkeit nimmt zu.

c. Sekundäre bösartige Erkrankungen nach der Lymphomtherapie

Chemo- und Strahlentherapie wirken nicht nur auf Tumorzellen, sondern auch auf normale Zellen erbgutschädigend, so dass es in seltenen Fällen nach der Therapie zu bösartigen Zweiterkrankungen kommen kann. Am häufigsten handelt es sich hierbei um akute myeloische Leukämie.

Neben Leukämien können auch solide Tumoren wie Lungenkrebs (besonders bei Rauchern), Magenkrebs sowie Knochen- und Weichteilsarkome ausgelöst werden. Akute Leukämie (AML) und das Myelodysplastische Syndrom (MDS) treten mit einer Latenz von 2 bis 5 Jahren, solide Tumoren mit einer Latenz von 8 bis 15 Jahren auf. Die Häufigkeit des Auftretens dieser bösartigen Zweiterkrankungen ist abhängig von der verabreichten Chemotherapie sehr variabel.

10. Ansprechpartner in der Medizinischen Klinik V der Universität Heidelberg

Sollten Sie weitere Fragen zur chronischen lymphatischen Leukämie haben, so wenden Sie sich bitte an Mitarbeiter unserer Klinik. Ansprechpartner bezüglich klinischer Studien bei der chronisch lymphatischen Leukämie sind **Oberarzt PD Dr. Manfred Hensel** (Tel. 06221-568001) und **Prof. Dr. Peter Dreger** (Tel. 06221-568001).

Patienten mit CLL können in einer **CLL-Spezialsprechstunde**, die jeden Montag stattfindet, vorgestellt werden. Termine können unter der Telefonnummer 06221-568030 vereinbart werden.

(Dieser Text beruht auf Informationen und Empfehlungen für Patienten und ihre Angehörige, die vom Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg, vom Tumorzentrum München, von der Physician Data Query (PDQ) des National Cancer Institute der USA sowie von der Deutschen CLL-Studiengruppe veröffentlicht werden).

Interessante Links, weitere Informationen:

Krebsinformationsdienst (KID) im Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg

http://www.krebsinformation.de/Krebsarten/maligne_lymphome_cll.html

Krebsinformation des NCI (National Cancer Institute) auf deutschem Server, z. T. mit Übersetzung

<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/deutsch/200066.html>

Patientenbroschüre zu CLL:

<http://www.cll.de/>

Homepage der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG):

<http://www.lmb.uni-muenchen.de/groups/DCLL-Hallek/CLL-home.htm>

Infos über Leukämie und Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation:

<http://www.leukaemie-kmt.de/>