

Chlorambucil im Stadium A der chronischen lymphatischen Leukämie verlängert nicht das Überleben

Wir sind in den vergangenen Jahren wiederholt auf die Therapieindikationen und stadienabhängige Therapiestrategien bei chronischen lymphatischen Leukämien der B-Zellreihe (B-CLL) eingegangen (vgl. AMB 1990, **24**, 69; 1992, **26**, 5; 1996, **30**, 5). Patienten im Stadium A nach Binet (Definition: Lymphozytose mit Vergrößerung von 3 lymphatischen Arealen, Hämoglobin = 10 g/dl, Thrombozyten = 100/nl) haben eine mediane Überlebenszeit von mehr als 10 Jahren, und der Stellenwert einer Chemotherapie ist bei dieser Patientengruppe weiterhin unklar. Erste Auswertungen der französischen Arbeitsgruppe, die sich seit 1980 mit Therapiestrategien bei B-CLL beschäftigt, hatten ergeben, daß Patienten im Stadium A hinsichtlich des Langzeitüberlebens nicht von einer Dauertherapie mit Chlorambucil profitieren (vgl. AMB 1990, **24**, 69). Die Langzeitergebnisse dieser zwischen 1980 und 1985 durchgeführten Studie (mediane Beobachtungsdauer bei überlebenden Patienten: 129 Monate) wurden jetzt ebenso wie die Ergebnisse einer zweiten zwischen 1985 und 1989 durchgeführten Studie (mediane Beobachtungsdauer: 73 Monate) publiziert (Dighiero, G., et al.: N. Engl. J. Med. [1998, 338, 1506](#)). In der ersten Studie blieben Patienten im Stadium Binet A nach Randomisierung entweder unbehandelt (n = 308) oder erhielten 0,1 mg Chlorambucil/kg Körpergewicht/d (n = 301). In der zweiten Studie wurden die Ergebnisse einer intermittierenden, einmal im Monat verabreichten Therapie mit Chlorambucil (0,3 mg/kg 5 Tage lang) plus Prednison (40 mg/m² 5 Tage lang) bei 460 Patienten mit denen in einer unbehandelten Kontroll-Gruppe (n = 466) verglichen. In der ersten Studie wurde Chlorambucil bis zum Auftreten einer klinischen Resistenz weitergegeben. Die geplante Behandlungsdauer in der zweiten Studie betrug drei Jahre. Patienten in beiden Studien, bei denen während der Beobachtungsdauer die Erkrankung fortschritt, erhielten abhängig von der Vorbehandlung täglich Chlorambucil, intermittierend Chlorambucil plus Prednison, COP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison), CHOP (COP plus Adriamycin) oder CHOP plus Methotrexat. Primäre Endpunkte der Studien waren Ansprechen auf die Behandlung, Krankheitsprogreß, durch die B-CLL ausgelöste Letalität sowie Gesamtüberleben. Die wesentlichen Ergebnisse der beiden Studien sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Obwohl durch die Behandlung mit Chlorambucil bzw. Chlorambucil plus Prednison ein Fortschreiten der B-CLL ins Stadium B verzögert werden konnte, führte diese Therapie in beiden Studien nicht zu einer Verlängerung des Überlebens. Bemerkenswert war in der ersten, nicht jedoch in der zweiten Studie die deutlich höhere Inzidenz (p = 0,045) von Zweitneoplasien (vorwiegend solide Tumoren und akute myeloische Leukämien) in der mit Chlorambucil behandelten Gruppe, die möglicherweise auf die höhere Gesamtdosis und die kontinuierliche tägliche Einnahme von Chlorambucil über einen längeren Zeitraum zurückzuführen ist.

Fazit: Eine kontinuierliche oder intermittierende Gabe von Chlorambucil führt nicht zu einer Verlängerung des Überlebens von Patienten mit B-CLL im Stadium A. Aufgrund akuter (z.B. infektiöse Komplikationen während Myelosuppression) bzw. möglicherweise spät auftretender Nebenwirkungen (z.B. Zweitneoplasien) sollten Patienten im Stadium A nicht chemotherapeutisch bzw. nur im Rahmen klinischer Studien behandelt werden. Die Wirksamkeit einer sofortigen Therapie mit dem Purinanalogon Fludarabin (s. AMB 1996, **30,5**) im Vergleich zu einem abwartenden Verhalten wird derzeit von der deutschen CLL-Studiengruppe bei Patienten im Stadium A mit hohem Prognozerisiko (Erhöhung von Serum-Thymidinkinase bzw. Beta₂-Mikroglobulin, Lymphozytenverdopplungszeit 12 Monate) untersucht.

Tabelle 1
Ansprechraten, Krankheitsprogression, Überleben, Letalität und Inzidenz von Zweitneoplasien bei Patienten mit B-CLL im Stadium Binet A

Parameter	Studie 1		Studie 2	
	keine Behandlung (n = 308)	täglich CBL (n = 301)	keine Behandlung (n = 466)	intermittierend CBL plus Prednison (n = 460)
Partielles/komplettes Ansprechen	---	76%	---	69%
Progreß ins Stadium B (n)	67	38	85	41
Überleben nach 5 Jahren	80%	76%	81%	81%
Überleben nach 7 Jahren	n.a.	n.a.	69%	69%
Überleben nach 10 Jahren	54%	47%	n.a.	n.a.
Gesamt-Todesfälle (n)	169	175	126	121
Durch CLL ausgelöste Todesfälle (n)	84	94	65	47
Zweitneoplasien (n)	48	66	50	42

*CBL = Chlorambucil; n.a. = nicht angegeben