

Felix Martin Eickhoff

Dr. med.

Untersuchungen zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie

Geboren am 10.06.1981 in Darmstadt

Staatsexamen am 27.05.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Dreger

In der vorliegenden Untersuchung wurden verschiedene Faktoren auf ihre prognostische Bedeutung für den Krankheitsverlauf der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) ab dem Zeitpunkt der ersten Therapiebedürftigkeit untersucht. Das Ziel war es, durch individuelle Prognoseabschätzungen frühzeitig Patienten zu identifizieren, die einen aggressiven Krankheitsverlauf entwickeln und daher von intensivierten Therapieformen profitieren könnten.

Retrospektiv untersucht wurden die Krankheitscharakteristika und -verläufe von 487 an CLL erkrankten Patienten der Medizinischen Universitätsklinik in Heidelberg. Von diesen hatten 193 Patienten eine CLL-spezifische zytoreduktive Therapie erhalten, während 294 Patienten bis dahin nicht therapiert worden waren.

Die Verteilungen der Überlebenszeiten wurden mit dem Verfahren nach Kaplan und Meier dargestellt. Überlebenszeitverteilungen in Abhängigkeit von verschiedenen explanatorischen Variablen wurden mit Log-rank-Tests verglichen. Proportionale Risikomodelle (Cox regression) wurden eingesetzt, um die Beeinflussung durch prognostische Faktoren multivariat zu untersuchen.

In der univariaten Analyse erwies sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ab der ersten Therapiebedürftigkeit das Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur ersten Therapie als prognostisch bedeutsam, wobei statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde ($p=0.053$). Außerdem wurde das Gesamtüberleben beeinflusst von der Zeitspanne von der ersten Therapie bis zur Wiederbehandlung, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen

($p=0.082$), sowie vom Alter bei Erstdiagnose ($p=0.01$) und vom VH-Mutationsstatus ($p=0.04$). Die übrigen untersuchten Variablen (Binet-Stadium, genetische Aberrationen) zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ab der Erstdiagnose ergab sich eine prognostische Bedeutung für die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zur ersten Therapie ($p<0.0001$), für den VH-Mutationsstatus ($p<0.0001$) und den FISH-Karyotyp ($p<0.001$) sowie für das Binet-Stadium ($p=0.003$).

Die Zeit bis zur Wiederbehandlung wird signifikant beeinflusst von der Intensität der Primärtherapie; intensivere Therapieformen wie Fludarabin, Rituximab-Kombinationstherapien oder die Stammzelltransplantation zeigten einen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Alkylanzien ($p=0.003$).

In der multivariaten Analyse, für die aufgrund von Datenlücken nur 145 Patienten berücksichtigt werden konnten, zeigten sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ab der 1. Therapie das Alter ($p=0.0016$) sowie die Ansprechdauer der ersten Therapie ($p=0.0006$) als prognostisch bedeutsam. Das Gesamtüberleben ab der Erstdiagnose wurde vom Alter ($p=0.0056$), dem Zeitintervall von Erstdiagnose bis zur ersten Therapie ($p<0.0001$), sowie von der Ansprechdauer der ersten Therapie ($p=0.0064$) prognostisch beeinflusst, und zwar jeweils in dem Sinne, dass höheres Alter mit einer ungünstigen und längere Zeitintervalle mit einer günstigen Prognose vergesellschaftet waren.

In der vorliegenden Untersuchung wird erstmals für ein unausgewähltes Kollektiv von Patienten mit CLL gezeigt, dass das Zeitintervall bis zur ersten Behandlungsnotwendigkeit tatsächlich prognostisch bedeutsam ist, d.h. dass Patienten mit raschem Eintritt der Therapiebedürftigkeit eine ungünstige Prognose haben. Entsprechendes gilt für Patienten, die nach einer wie auch immer gearteten Primärtherapie rasch wieder behandlungsbedürftig werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können dazu beitragen, auf der Basis klinischer Verlaufsinformationen, ggf. unter Einbeziehung des FISH-Karyotyps, einen prognostischen Score für die CLL zu erstellen, welcher das Vorgehen im Rezidiv steuern helfen könnte. Insbesondere könnte es möglich sein, Patienten zu identifizieren, die von einer frühzeitigen Stammzelltransplantation oder aggressiven Therapien profitieren. Aufgrund relevanter Datenlücken hinsichtlich der biologischen Faktoren, speziell des Mutationsstatus, im untersuchten Kollektiv sowie ihres retrospektiven Charakters bietet die vorliegende Untersuchung jedoch noch keine ausreichende Basis zur Etablierung eines derartigen Prognoseinstruments; hier bedarf es der Validierung durch prospektive Studien.