

Nieuwe inzichten betreffende de chronische lymfatische leukemie

M. M. F. FICKERS

Chronische lymfatische (lymfocyttaire) leukemie (CLL) is de meest voorkomende leukemie bij volwassenen in de westerse wereld. CLL komt vooral voor op oudere leeftijd (90% van de patiënten is ouder dan 50 jaar bij diagnose), bij uitzondering bij jonge volwassenen en zeer zelden bij kinderen.¹⁻³

PATHOGENESE

CLL met morfologisch rijpe, kleine lymfocyten is een B-celmaligniteit.⁴ Tot voor enkele jaren dacht men dat CLL door een differentiatiestilstand ontstond uit een onrijpe intermediaire B-cel.⁵ Heden denkt men dat er sprake is van een maligne, klonale expansie van een subpopulatie van B-cellen, de CD5⁺-B-cellen.^{4,6} In meer dan 90% van de B-CLL-gevallen wordt CD5, een merkstof van rijpe T-cellen, tot uitdrukking gebracht. Deze CD5⁺-B-cellen worden in kleine aantallen aangetroffen in het bloed van gezonde volwassenen, maar worden in grotere aantallen vastgesteld in het bloed van patiënten met reumatoïde artritis, van patiënten die allogene beenmergtransplantatie hebben ondergaan en van patiënten met auto-immune trombocytopenie.⁷⁻¹¹ CD5⁺-B-cellen spelen dus mogelijk ook een rol bij bepaalde auto-immune reacties.

Naast de maligne expansie van de CD5⁺-B-cellen bestaat bij CLL een verstoring van het aantal T-helper (T4⁺)- en T-suppressor (T8⁺)-lymfocyten; met het voortschrijden van de CLL via de verschillende stadia vermindert het aantal T4⁺-lymfocyten en neemt het aantal T8⁺-lymfocyten toe, waardoor in het bloed een omkering van de T4/T8-verhouding optreedt.¹² Ook is bij CLL de capaciteit van de afwijkende B-cellen tot synthese van immunoglobulinen verminderd door een intrinsieke stoornis in hun functie. Beide mechanismen zouden een verklaring kunnen vormen voor de welbekende hypogammaglobulinemie bij de B-CLL.

Genetische veranderingen. In een retrospectief multicentrisch onderzoek geëntameerd door de Internationale Werkgroep CLL (IWCLL) bleek 40% van 433 patiënten een normaal karyotype van de lymfocyten te hebben, bij 10% was dit niet te evalueren en 50% had cytogenetische afwijkingen, vooral van chromosoom 12 (15%), chromosoom 13 (12%) en chromosoom 14 (9%).¹³ Trisomie 12 – hetzij enkelvoudig, hetzij in combinatie met andere afwijkingen – was de meest gevonden klonale afwijking. Chromosoom 13 en 14 werden getroffen door structurele veranderingen, zoals deletie van band 13q14 (dat is de plaats van het retinoblastoma-anti-oncogen) en translocaties op band 14q32 (de plaats van het zware-ketengen).

Deze genetische veranderingen spelen waarschijnlijk een rol in de pathogenese van CLL.¹

DIAGNOSE

In tegenstelling tot vroeger worden voor de diagnose CLL thans strenge criteria aangewend. Het lijkt ons het best in dezen de criteria van de IWCLL aan te houden:¹⁴

– Een aanhoudend ongewoon groot absoluut aantal kleine rijpe lymfocyten in het bloed (minstens 4 weken meer dan 10 lymfocyten/nl).

– In het beenmerg maken de lymfocyten meer dan 30% van alle gekernde cellen uit.

– De meeste lymfocyten dragen B-celmerkstoffen.

De diagnose CLL wordt gesteld wanneer voldaan is aan criterium 1 en 2, of criterium 1 en 3, of criterium 2 en 3 indien de lymfocytose minder is dan 10/nl. Helaas worden in dit verband ook nog iets andere richtlijnen gevolgd, waardoor voorlopig een wereldwijde uniformiteit ontbreekt.¹⁵

Bij laboratoriumonderzoek dienen de volgende bepalingen te gebeuren: bloedbezinkingsnelheid, hemoglobineconcentratie, reticulocyten- en leukocytenaantal, differentiatiebeeld en trombocytenaantal; verder dient een volledig urine-onderzoek te worden verricht. In het serum moeten de waarden worden bepaald van creatinine, calcium, urinezuur, bilirubine, alkalische fosfatase, γ -glutamyltranspeptidase, alanine-aminotransferase, lactaatdehydrogenase en haptoglobine, en in het bloed die van glucose. Een serum-elektroforese en -immuno-elektroforese moeten worden gedaan, en tevens een kwantitatieve bepaling van de immunoglobulinen. Het beenmerg moet cytologisch en histologisch worden onderzocht.

Er moet een thoraxröntgenfoto worden gemaakt; deze kan dienen als referentiebeeld bij luchtweginfecties, die later frequent optreden, en kan worden gebruikt ter uitsluiting van een oude longtuberculose. Beeldvormend onderzoek van abdominale klieren is overbodig omdat deze stations, evenals de mediastinale, zeer zelden bij het begin van de ziekte zijn aangedaan. Tegenwoordig lijkt het ons ook haast noodzakelijk de diagnose CLL ondubbelzinnig te bevestigen door een immunologisch profiel te bepalen van de bloedlymfocyten met behulp van monoklonale antilichamen.¹⁶ Deze typering is van belang voor de differentiële diagnostiek. Een dergelijke typering kost ongeveer f 250,-.

Differentiële diagnose. De ziektebeelden die in de differentiële diagnose moeten worden betrokken zijn: leukemisch non-Hodgkin-lymfoom (centrocytaire leukemie, lymfoplasmacytoïde leukemie), prolymfocytenleukemie, haarcellenleukemie en de zeer zeldzame T-celleukemie.^{16,17} Meestal wordt de morfologische diagnose door de immunologische typering bevestigd, soms echter

De Wever Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Postbus 4446, 6401 CX Heerlen.
M.M.F. Fickers, internist-hematoloog.

lukt het zelfs met optimale diagnostiek niet de aandoe-ning exact te klasseren, waarschijnlijk wegens de grote heterogeniteit van het lymfatische systeem. De lymfocyt van de klassieke CLL is klein (6-10 µm diameter). De kern is rond en toont een klontig gecondenseerd chromatinepatroon. Een smalle cytoplasmazoom kan worden gezien. Het vóórkomen van kapotgestreken kernen (Gumprecht-Schollen) in een uitstrijkje is kenmerkend. In twijfelgevallen is een klierbiopsie noodzake-lijk, evenals wanneer bij morfologisch en immunologisch onderzoek van het bloed een leukemisch non-Hodg-kin-lymfoom wordt aangetoond. Het juiste type van een maligne lymfoom kan slechts door middel van histolo-gisch onderzoek worden bepaald; bovendien kunnen de beelden in bloed, beenmerg en lymfeklier van elkaar verschillen. Het meestal diffuus groeiende centrocytaire non-Hodgkin-lymfoom is CD5⁺ en heeft een duidelijk slechtere prognose dan de B-CLL.¹⁸

PROGNOSE

De prognose bij CLL wordt, net als bij andere malignitei-ten, bepaald door 3 groepen factoren: patiëntafhankelij-ke factoren (leeftijd, soms geslacht, algemene toestand, sociaal-economische status),¹⁹ tumoraafhankelijke facto-ren (tumormassa, agressiviteit van de tumor, reactie op de behandeling) en therapie-afhankelijke factoren (ef-fectiviteit, intensiteit, vroege en late complicaties).

Het stadium van de CLL geeft een indruk van de tumormassa. Verschillende stadiumindelingen voor de CLL zijn gepubliceerd; die van Rai et al. en van Binet et al. zijn eenvoudig en makkelijk te gebruiken in de kliniek en hebben een goede, maar nog niet bevredigende prognostische waarde.^{20,21} De IWCLL heeft in 1981 voor-gesteld de classificatie van Binet en Rai te integreren (tabel 1).²²

TABEL 1. Stadiumindeling van chronische lymfatische leukemie volgens de Internationale Werkgroep Chronische Lymfatische Leukemie²²

stadium	criteria	patiënten (in %)	mediane over- levingsduur (in maanden)
A A(0), A(I) of A(II)	geen anemie (Hb 6,2 mmol/l) of trombocytopenie ($< 100/\text{nl}$), minder dan 3 gebieden van lymfatische vergroting	60	> 120
B B(I) of B(II)	geen anemie of trombo- cytopenie, 3 of meer gebieden van lymfatische vergroting	30	61
C C(III) of C(IV)	anemie en (of) trombo- cytopenie, onafhanke- lijk van het aantal gebieden van lymfatische vergroting	10	32

* Volgens Rai:²⁰ = lymfocytose in bloed en beenmerg; I = idem + vergrote klieren; II = vergrote milt of lever, klieren al dan niet vergroot; III = lymfocytose + anemie (hemoglobineconcentratie $< 6,8 \text{ mmol/l}$); IV = lymfocytose + trombocytopenie (trombocytenaantal $< 100 \times 10^9/\text{l}$).

Men onderscheidt 5 lokalisatiegebieden van lymfati-sche vergroting of infiltratie: milt, lever, lymfeklieren van de hals, oksels en liezen; daarbij maakt het voor de classificatie niet uit of de klieren uni- of bilateraal zijn aangedaan. In 1989 werd deze stadiumindeling voor klinisch gebruik aanbevolen, tevens gaf de IWCLL criteria voor respons op therapie.¹⁴

De prognose van patiënten in klinisch stadium C is slecht en zij dienen na diagnose meteen te worden behandeld. De meeste patiënten verkeren echter in klinisch stadium A of B. Bij hen is behoefte aan additio-nele prognostische indicatoren die een agressief beloop kunnen voorspellen en daardoor een behandeling recht-vaardigen. Het patroon van de beenmerginfiltratie bij histologisch onderzoek lijkt hiervoor nuttig te zijn.²³ Wanneer het beenmerg diffuus vol is geïnfiltrerd, heeft de patiënt een slechte prognose; dit is een factor die bij het stellen van de indicatie voor behandeling dient te worden betrokken. De prognostische waarde van het aantal lymfocyten bij diagnose, een statisch gegeven, is controversieel.^{23,24} Daarentegen heeft de verdubbelings-tijd van de lymfocyten als dynamische graadmeter zeker prognostische betekenis.²⁵ Een verdubbelingstijd van minder dan 12 maanden na diagnose wijst op een slechte prognose en wettigt mede het instellen van een behande-ling.

De aanwezigheid van chromosomale afwijkingen van de lymfocyten is naast leeftijd van de patiënt, behoren tot het mannelijk geslacht en Binet-stadium een onafhan-lijke prognostische variabele.¹³ Patiënten met een nor-maal karyotype hebben een globale mediane overle-vingsduur van meer dan 15 jaar; die periode is 7,7 jaar bij patiënten met klonale afwijkingen. Hoe complexer de cytogenetische afwijkingen, en hoe meer metafasen deze afwijkingen laten zien, des te slechter de prognose.

BEHANDELING

Patiënten in klinisch stadium C komen altijd voor behan-deling in aanmerking, degenen in klinisch stadium A of B bij 2 of meer factoren die wijzen op een slechte prognose (beenmerg diffuus vol, korte verdubbelingstijd van het aantal lymfocyten, chromosomale afwijkingen) en bij verschijnselen van actieve ziekte. Verschijnselen van actieve ziekte zijn:¹⁵

- vermagering met meer dan 10% in het voorafgaande halfjaar;
- extreme moeheid met een algemene gezondheidstoe-stand van graad II of slechter volgens de indeling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO);
- 38°C koorts gedurende 2 weken of langer, zonder aanwijzing voor een infectie;
- 's nachts zweten zonder aanwijzing voor een infectie;
- splenomegalie waarbij de milt meer dan 6 cm onder de ribbenboog uitkomt; of
- lymfeklieren groter dan 10 cm (langste afmeting).

De huidige behandelingsvormen zijn: chemotherapie, radiotherapie, splenectomie en algemeen ondersteunen-de maatregelen.

Chloorambucil. Chloorambucil, in gebruik sedert 1952, is nog steeds het middel van eerste keuze als

chemotherapie wordt gegeven. Het kan continu of intermitterend worden toegediend. Bij continue toediening (0,1-0,2 mg/kg/dag) is subjectieve toxiciteit afwezig of zeer gering. Bij intermitterende toediening (0,4-0,8 mg/kg verdeeld over 2-4 dagen, om de 3-4 weken) worden misselijkheid en braken waargenomen; de hematologische toxiciteit is echter geringer wegens de kleinere totale dosis. De behandeling wordt voortgezet tot een maximale respons is bereikt en kan dan worden gestaakt.

Het verdient nu aanbeveling de responscriteria van de IWCLL aan te houden (tabel 2).¹⁴ Volgens de richtlijnen van het National Cancer Institute zouden beenmergpunctie en botbiopsie 2 maanden na het bereiken van een klinisch complete remissie met een normaal bloedbeeld moeten plaatsvinden om een eventuele histologische remissie te documenteren.¹⁵

Aan patiënten die met chloorambucil worden behandeld en bij wie progressie optreedt of bij wie geen partiële remissie na 1 jaar is bereikt, kan cyclofosfamide-doxorubicine-vincristine-prednison (CHOP) worden gegeven.²⁶ Toevoeging van prednison aan chloorambucil vindt nog vaak plaats, maar lijkt het therapeutisch effect niet te verbeteren; bovendien bestaat er een relatieve contra-indicatie voor prednison bij de grotendeels oudere patiënten. Pas recentelijk is in 2 prospectieve onderzoeken aangetoond dat toevoeging van prednison aan alkylerende middelen het therapeutisch resultaat niet verbetert.²⁷ Een hoge dosering prednison (40-60 mg/m²/dag) is wel aangewezen gedurende 1-2 weken bij pancytopenie, auto-immune hemolytische anemie en auto-immune trombocytopenie. Nadien kan chloorambucil aan prednison worden toegevoegd en kan toediening van corticosteroiden eventueel worden gestaakt. De meestal snelle vermindering van de pancytopenie bij een hoge dosering prednison wijst op een immunologisch gebeuren, want de menselijke lymfocyten zijn op zich resistent tegen corticosteroiden, in tegenstelling tot die van proefdieren als rat, muis en konijn.²⁸

Nieuwe geneesmiddelen actief bij CLL zoals fludarabine, pentostatine en chlorodeoxyadenosine zijn nog niet algemeen beschikbaar en worden nu in fase III-onderzoeken bestudeerd.

TABEL 2. Criteria volgens de Internationale Werkgroep Chronische Lymfatische Leukemie voor respons op de therapie bij patiënten met chronische lymfatische leukemie¹⁴

respons	criteria
complete remissie	geen klachten en normale bevindingen bij algemeen lichamelijk onderzoek; bloedlymfocytenaantal < 4/nl, granulocytenaantal > 1,5/nl, trombocytenaantal > 100/nl; de uitslagen van beenmergcytologisch en -histologisch onderzoek moeten normaal zijn; de aanwezigheid van nodulaire of focale lymfocyteninfiltratie is verenigbaar met een complete remissie
partiële remissie	stadiumregressie van C naar A of B of van B naar A
stabiele ziekte	geen verandering in het stadium
progressieve ziekte	stadiumverandering van A naar B of C, of van B naar C

Interferon α . Interferon α heeft een gunstig effect in stadium A, waarin meestal geen behandeling nodig is.²⁹ In de stadia B en C lijkt het niet actief te zijn; bij sommige patiënten kan de ziekte zelfs worden verergerd.³⁰ Verder onderzoek van interferon α in combinatie met chemotherapie, vooral met fludarabine, wordt verricht en zal hopelijk ertoe bijdragen dat de juiste plaats van dit middel bij de behandeling van CLL wordt bepaald.

Bestraling. De bestralingsmethoden die nu nog worden aangewend zijn miltbestraling en bestraling van grote klierpakketten die klachten veroorzaken. De totale lichaamsbestraling heeft niet aan de verwachtingen voldaan en kan niet meer worden aanbevolen bij CLL. In het verleden werd miltbestraling toegepast als tweede behandeling bij een splenomegalie die klachten veroorzaakte en niet meer reageerde op cytostatica, verder ook bij patiënten bij wie chemotherapie niet meer hielp en bij oudere patiënten met voornamelijk beenmerginfiltratie.³¹

Inmiddels zijn ook resultaten bekend van de primaire miltbestraling. Deze gaf een iets betere overleving in de eerste CLL-trial van de Medical Research Council (MRC; 1978-1984, 660 patiënten) waarin deze therapie werd vergeleken met toediening van chloorambucil en de combinatie cyclofosfamide-vincristine-prednison (COP) bij CLL-patiënten in progressief stadium II, stadium III en IV volgens Rai (zie tabel 1).³² Bij de miltbestraling werd 1 Gy per week gegeven gedurende 10 weken; de totale dosis bedroeg 10 Gy. Chloorambucil werd toegediend in een dosis van 20 mg/m²/dag gedurende 3 dagen om de 4 weken tot een maximale respons was bereikt, en niet langer dan 1 jaar. COP was niet beter dan chloorambucil. De langere overlevingsduur na primaire miltbestraling in het CLL-1-onderzoek werd niet bevestigd in het CLL-2-onderzoek; de overlevingsduur in de bestraalde groep verschilde niet van die in de chloorambucil-groep.²⁷ Miltbestraling is selectiever dan chemotherapie en heeft meestal geen of slechts geringe bijwerkingen. Het is nog onvoldoende onderzocht of na primaire miltbestraling een goed immunologisch herstel optreedt.^{33 34}

Splenectomie. Splenectomie vormt onzes inziens een reële mogelijkheid voor patiënten met cytopenie bij wie andere behandelingen niet meer helpen, vooral als de milt vergroot is; verder voor patiënten bij wie te veel prednison (meer dan 15 mg/dag) nodig is om een auto-immune hemolytische anemie of auto-immune trombocytopenie te bestrijden.^{35 36} Sommigen bevelen ook een splenectomie aan als de CLL resistent is tegen chloorambucil.^{37 38} Na splenectomie verdwijnt soms de maligne kloon uit het bloed.³⁷ Blijkbaar herbergt de milt bij CLL ook T-suppressorcellen die het beloop ongunstig beïnvloeden; na splenectomie werd een drastische vermindering van het percentage T-suppressorcellen in het bloed vastgesteld.³⁹

Beenmergtransplantatie. Voor patiënten jonger dan 50 jaar biedt een allogene beenmergtransplantatie een kans op genezing als deze transplantatie bij een refractaire CLL relatief vroeg wordt toegepast. Van 20 patiënten van wie de gegevens door de Europese Beenmergtrans-

plantatiegroep (EBMTG) werden verzameld, waren 10 in leven met complete remissie na een mediane follow-up-duur van 30 maanden (uitersten: 4-58).⁴⁰

ONDERSTEUNENDE MAATREGELEN

Intraveneuze immunoglobulinen bij bacteriële infecties en hypogammaglobulinemie. Een aanwinst in de ondersteunende therapie was de ontwikkeling van nieuwe, intraveneus toe te dienen immunoglobulinen.⁴¹ Deze zijn aangegeven bij recidiverende ernstige bacteriële infecties en een IgG-concentratie < 2 g/l. De preparaten bevatten haast geen IgA of IgM en zijn gecontraïndiceerd bij een selectieve IgA-deficiëntie waarbij IgA-antilichamen zijn aangetoond. Sommige patiënten met een selectieve IgA-deficiëntie kunnen toch nog antilichamen tegen IgA maken. Intraveneus toe te dienen immunoglobulinen bevatten ten minste 90% IgG, een geringe hoeveelheid IgA en sporen IgM. Bij aanwezigheid van IgA-antilichamen in de patiënt ontstaat dan een anafylactische transfusiëreactie. Het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst beveelt bij secundaire immuundeficiëntie de volgende doseringen van immunoglobulinen 6% aan: aanvangsdosering 300-400 mg/kg i.v., onderhoudsdosering 150-200 mg/kg i.v. per 3 weken. De therapeutische grens ligt bij een IgG-concentratie van 2-3 g/l, volgens sommigen bij een grens van 5 g/l. De minimale IgG-concentratie is mogelijk minder belangrijk dan het vermogen van de patiënt om specifieke antilichamen te vormen. Wegens de hoge kosten zal men een zo klein mogelijke effectieve dosis toedienen. De in Nederland verkochte preparaten hebben een gecontroleerde goede opsonische activiteit. Wekelijks subcutane toediening van immunoglobuline 16% (preparaat bedoeld voor intramusculaire toediening) is ook mogelijk. Deze therapie is relatief goedkoop en kan thuis gebeuren.⁴² Therapeutische spiegels kunnen hiermee echter na verloop van tijd onvoldoende worden bereikt, zodat men de dosis moet vergroten of moet overgaan op intraveneuze toediening.

Aciclovir bij herpes-infectie. Herpes zoster kan gedissemineerd verlopen bij CLL-patiënten. Om dit te voorkomen en de ziekteduur te verkorten moet men zo snel mogelijk starten met aciclovir 800 mg 5 dd p.o. gedurende 7 dagen. Bij ernstige recidiverende mucocutane infecties met herpes simplex-virus is profylactische toediening van aciclovir 200 mg 2-4 dd effectief.

Met dank aan prof.dr.G.Blijham, P.Hupperets en dr.D.van Rhenen, internisten, en Th.Verschueren, radiotherapeut, voor hun suggesties bij de bespreking van een nieuw CLL-protocol voor de regio Integraal Kankercentrum Limburg.

LITERATUUR

- 1 Dighiero G, Travade Ph, Chevret S, et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. *Blood* 1991; 78: 1901-14.
- 2 Montserrat E, Gomis F, Vallespi T, et al. Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults. *Blood* 1991; 78: 1545-51.
- 3 Sonnier JA, Buchanan GR, Howard-Peebles PN, Rutledge J, Graham Smith R. Chromosomal translocation involving the immunoglobulin kappa-chain and heavy-chain loci in a child with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1983; 309: 590-4.

- 4 Foon KA, Rai KR, Gale RP. Chronic lymphocytic leukemia: new insights into biology and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 525-39.
- 5 Gale RP, Foon KA. Chronic lymphocytic leukemia. Recent advances in biology and treatment. *Ann Intern Med* 1985; 103: 101-20.
- 6 Freedman AS. Immunobiology of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4: 405-29.
- 7 Freedman AS, Boyd AW, Bieber FR, et al. Normal cellular counterparts of B cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1987; 70: 418-27.
- 8 Plater-Zyberk C, Maini RN, Lam K, Kennedy TD, Janossy G. A rheumatoid arthritis B cell subset expresses a phenotype similar to that in chronic lymphocytic leukemia. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 971-6.
- 9 Antin JH, Ault KA, Rapoport JM, Smith BR. B lymphocyte reconstitution after human bone marrow transplantation. Leu-1 antigen defines a distinct population of B lymphocytes. *J Clin Invest* 1987; 80: 325-32.
- 10 Mizutani H, Furubayashi T, Kashiwagi H, et al. B cells expressing CD5 antigen are markedly increased in peripheral blood and spleen lymphocytes from patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1991; 78: 474-9.
- 11 Harst D van der, Jong D de, Limpens J, et al. Clonal B-cell populations in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1990; 76: 2321-6.
- 12 Hautekeete ML, Bock RF de, Bockstaele DR van, Colpin GC, Berneman ZN, Peetermans ME. Flow cytometric analysis of T-lymphocyte subpopulations in B-cell chronic lymphocytic leukemia: correlation with clinical stage. *Blut* 1987; 55: 447-52.
- 13 Juliusson G, Oscier DG, Fitchett M, et al. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl J Med* 1990; 323: 720-4.
- 14 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Recommendations for diagnosis, staging and response criteria. *Ann Intern Med* 1989; 110: 236-8.
- 15 Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, et al. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group. *Am J Hematol* 1988; 29: 152-63.
- 16 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. The French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol* 1989; 42: 567-84.
- 17 Ottolander GJ den. Chronic B-cell leukemia: diagnosis and classification. Leiden, 1987. Proefschrift.
- 18 Lennert K, Feller AC. Histopathologie der non-Hodgkin Lymphome (nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation). 2. Auflage. Berlin: Springer, 1990: 91-9.
- 19 Cella DF, Orav EJ, Kornblith AB, et al. Socioeconomic status and cancer survival. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1500-9.
- 20 Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-34.
- 21 Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
- 22 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Proposals for a revised prognostic staging system. *Br J Haematol* 1981; 48: 365-7.
- 23 Geisler C, Ralfkiaer E, Mork Hansen M, Hou-Jensen K, Olesen-Larsen S. The bone marrow histological pattern has independent value in early stage chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1986; 62: 47-54.
- 24 Rozman C, Montserrat E, Felú E, et al. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 150 cases. *Blood* 1982; 59: 1001-5.
- 25 Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol* 1986; 62: 567-75.
- 26 Hanssen MM, Andersen E, Christensen BE, et al. CHOP versus prednisolone + chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia (CLL): preliminary results of a randomized multicenter study. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30: 433-6.
- 27 Catovsky D, Richards S, Fooks J, Hamblin TJ. The Medical Research Council CLL trials 1, 2 and 3. *Leukemia/Lymphoma* 1991 (Suppl): 105-12.

- ²⁸ Meuleman J, Katz P. The immunologic effects, kinetics and use of glucocorticosteroids. *Med Clin North Am* 1985; 69: 805-16.
- ²⁹ Ziegler-Heitbrock HWL, Schlag R, Flieger D, Thiel E. Favorable response of early stage B CLL patients to treatment with IFN-alpha 2. *Blood* 1989; 73: 1426-30.
- ³⁰ Foon KA, Bottino GC, Abrams PG, et al. Phase II trial of recombinant leukocyte A interferon in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1985; 78: 216-20.
- ³¹ Roncadin M, Arcicasa M, Trovo MG, et al. Splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. A 10-year experience at a single institution. *Cancer* 1987; 60: 2624-8.
- ³² Catovsky D, Fooks J, Richards S. The UK Medical Research Council CLL trials 1 and 2. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30: 423-7.
- ³³ Terstappen LWMM, Grooth BG de, Berkel W van, Napel CHH ten, Reijn M van, Greve J. The effects of splenic irradiation on lymphocyte subpopulations in chronic B-lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1988; 41: 496-505.
- ³⁴ McCann SR, Whelan CA, Breslin B, Temperly IJ. Lymphocyte subpopulations following splenic irradiation in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1982; 50: 225-9.
- ³⁵ Burghouts J, Prüst E. Prognostische factoren bij chronische lymfatische leukemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1979; 123: 2013-9.
- ³⁶ Delpero JR, Gastaut JA, Letreut YP, et al. The value of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987; 59: 340-5.
- ³⁷ Pegourie B, Sotto JJ, Hollard D, Michallet M, Sotto MF. Splenectomy during chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987; 59: 1626-30.
- ³⁸ Schrek R. Essential in vitro test before treatment of patients with intractable chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol* 1990; 84: 104-5.
- ³⁹ Kay NE, Howe RB, Douglas SD. Effect of therapy on T-cell subpopulations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 1982; 6: 345-8.
- ⁴⁰ Michallet M, Molina L, Corront B, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukemia: 20 cases. Report from the EBMTG ISH 1991 (Abstract 289). *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121 (suppl 43): 154.
- ⁴¹ Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 319: 902-7.
- ⁴² Roord JJ, Meer JWM van der. Substitutietherapie bij agammaglobulinemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 1417-9.

Aanvaard op 23 juli 1992

Levensverzekeringsgeneeskunde: overlijdensrisicoverzekering

E. BOSCH

Levensverzekeringen zijn te onderscheiden in verzekeringen die een uitkering garanderen bij overlijden (overlijdensrisicoverzekering), verzekeringen die gedurende het leven recht geven op een uitkering (lijfrenteverzekering) en combinaties daarvan.

Bij de invoering en de ontwikkeling van levensverzekeringen in het begin van de 19e eeuw bleek dat de levensduur van verzekerden met een overlijdensrisicoverzekering korter was dan de levensduur van degenen, die een lijfrenteverzekering hadden afgesloten. Ook bleek toen dat de sterfte in de eerste jaren na het sluiten van de overlijdensrisicoverzekering groter was dan op grond van de statistiek werd verwacht. Dit was een voorspelbaar verschijnsel: mensen met een korte levensverwachting zijn eerder geneigd een overlijdensrisicoverzekering te sluiten dan gezonde kandidaten. Door deze zelfselectie ontstaat een verzekerd bestand met een gemiddelde levensverwachting die niet meer in overstemming is met de ontvangen premies. De verzekeraar kan in deze situatie ten slotte niet meer aan zijn verplichtingen voldoen en gaat bankroet, hetgeen niet alleen ten nadele van de maatschappij maar ook ten nadele van de reeds verzekerden is. Zo kan de onverwachte toeloop onlangs in de USA van verzekerden die positief bevonden waren voor het human immunodeficiency virus (HIV) een voorbeeld genoemd worden van zelfselectie, die een ernstige bedreiging heeft gevormd voor het levensverzekeringsbedrijf.¹ Deze selectie werd een halt

toegeroepen door de invoering van het onderzoek naar de aanwezigheid van antistoffen tegen HIV. Om de onevenredige aanzuiging van verhoogde risico's tegen te gaan zijn de verzekeraars genoodzaakt geweest van hun kant ook selectie uit te oefenen met een onderzoek naar de gezondheidstoestand van de kandidaat-verzekerde. Uit de noodzaak van dit onderzoek en de hiermee samenhangende schatting van sterftetekansen en levensverwachting is het specialisme 'levensverzekeringsgeneeskunde' voortgekomen.

DE NOODZAAK VAN EEN MEDISCH ADVIES

De premie voor een overlijdensrisicoverzekering wordt bepaald volgens het equivalentieprincipe. Hierbij worden verzekerden in homogene risicogroepen ingedeeld (risicoclassificatie), waarbij ieder de premie betaalt die evenredig is aan zijn levensverwachting. Deze risicoclassificatie en de hieruit voortvloeiende differentiatie van de premiebedragen voorkomt ongeremde toestroom van cliënten met een verminderde levensverwachting. Het medische onderzoek heft de eenzijdigheid van informatie over gezondheidsgegevens op en maakt een indeling in risicoklassen mogelijk. In dit tijdschrift hebben Arnold en Van de Vathorst een uitvoerige uiteenzetting gegeven over de verzekeringstechnische achtergronden van medische selectie.²

Bepaling van levensverwachting. De levensverwachting wordt bepaald door leeftijd, geslacht, anamnese, actuele gezondheidstoestand en risicofactoren (tabel 1).

Medische waarborgen. De medische informatie waarover de verzekeraar wenst te beschikken wordt aangeduid met de term 'medische waarborgen'. Aanvankelijk