

Chronische lymphatische Leukämie – Teil 2: Therapie

M. Hallek¹, B. Schmitt¹, B. Emmerich², H. Stein³

¹ Medizinische Klinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München, Großhadern

² Medizinische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Innenstadt

³ Institut für Pathologie, Klinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

Die Behandlungsoptionen der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) wurden im letzten Jahrzehnt erheblich erweitert. In diesem Teil sollen zunächst die wesentlichen Bausteine und Neuerungen der Therapie dargestellt werden. Anschließend wird auf die Therapieindikation und -strategie eingegangen.

Bausteine der Therapie

Chemotherapie

Chlorambucil: Die bisher am häufigsten eingesetzte Substanz ist das Alkylans Chlorambucil, das sich auch aufgrund der oralen Applikationsform sehr gut für eine palliative Therapie älterer Patienten eignet. Es haben sich verschiedene Dosierungsschemata entwickelt. Die Dosierung von Chlorambucil erfolgt am besten pro Kilogramm Idealkörpergewicht, da die Verteilung im Körper das Fettgewebe ausspart. Chlorambucil wird entweder kontinuierlich gegeben in einer Dosis von 0,08mg/kg pro Tag oder diskontinuierlich alle 2 Wochen in einer Dosis von 0,4mg/kg an einem Tag 1 (Wiederholung an Tag 15). In der diskontinuierlichen Gabe ist eine Dosissteigerung um 0,1mg/kg pro Tag (an einem Tag) vorgesehen bis zur Maximaldosis von 0,8mg/kg pro Tag, bzw. bis zum Eintreten myelotoxischer Nebenwirkungen. Bei kontinuierlicher Chlorambuciltherapie sollte die Tagesdosis 15mg nicht überschreiten. Die Chlorambucil-Therapie sollte bis zum maximalen Ansprechen durchgeführt werden. Dies dauert in der Regel einige Wochen bis Monate. Bei myelotoxischen Nebenwirkungen sollte zunächst die Dosis reduziert werden. Mit Chlorambucil werden bei unvorbehandelten Patienten zwischen 30 und 70% Remissionen erzielt, die aber nur selten (3%) komplett sind und meist nicht lange anhalten (39).

Cyclophosphamid: Bei Unverträglichkeit von Chlorambucil, kann das Alkylans Cyclophosphamid in einer Dosierung von 1–5mg/kg Körpergewicht p.o. täglich über 4 Wochen oder 10–15mg/kg Körpergewicht i.v. alle 10–14 Tage verabreicht werden.

Steroide: Die intermittierende Gabe von Chlorambucil wurde häufig mit Glukortikoiden kombiniert; für diese Kombination ist aber kein therapeutischer Vorteil nachgewiesen (12,18), auch wenn Steroide eine eigene zytolytische Wirkung bei der CLL besitzen. Steroide sind dagegen sinnvoll bei der Behandlung CLL-assoziiierter Autoimmunerkrankungen. Mit der Gabe von Glukortikoiden sollte man insbesondere beim Auftreten von bakteriellen, viralen oder Pilz-Infektionen sowie bei bestehendem Diabetes mellitus und Osteoporose zurückhaltend sein.

Fludarabin: Das Fludarabin ist das bestuntersuchte Purinanalogen bei der CLL und erzielt als Einzelsubstanz häufiger und länger anhaltend komplette Remissionen als die Monotherapie mit Alkylanzien. Fludarabin zeigt neben seinen Eigenschaften als Antimetabolit auch proapoptotische Aktivität. Fludarabin wird gewöhnlich in einer Dosis von 25mg/m² Körperoberfläche von Tag 1 bis Tag 5 intravenös verabreicht (Wiederholung alle 4 Wochen für 4–6 Zyklen). Mit Fludarabin können Ansprechraten von 13–67% bei der vorbehandelten CLL (davon 0–37% komplette Remissionen) und von 70–80% (davon

23–37% komplette Remissionen) bei der nicht-vorbehandelten CLL erreicht werden (7,24). In einer randomisierten Studie erzielte Fludarabin signifikant höhere Ansprechraten als Chlorambucil (63% vs 43%; 20% vs 3% komplette Remissionen) und ein längeres krankheitsfreies Überleben (36). Kontrollierte Studien zum Vergleich von Fludarabin gegen CAP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Prednison)- oder CHOP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison)-Chemotherapie zeigten, dass die Monotherapie mit Fludarabin den Kombinationstherapien bezüglich des Ansprechens ebenbürtig war (16,27). Sichere Aussagen zum Einfluss der Fludarabin-Therapie auf das Gesamtüberleben können noch nicht gemacht werden. Wenn Fludarabin nach Ansprechen in der Ersttherapie beim Rezidiv nochmals eingesetzt wird, dann sprechen zwischen 67% und 83% der Fälle erneut auf Fludarabin an (7,24,40).

Hauptnebenwirkung von Fludarabin ist die Myelosuppression mit Neutropenie und Lymphopenie, die v.a. die CD4-positiven T-Zellen betrifft. Eine prophylaktische Antibiotikagabe ist in der Regel ebenso wenig notwendig wie der Einsatz des Wachstumsfaktors G-CSF. Wie bei anderen Chemotherapien sollte G-CSF entsprechend den Richtlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) nur bei einer 5–7 Tage dauernden Neutropenie unter 500 Neutrophile/μl oder bei einer Infektion während der neutropenen Phase unter 1000 Neutrophile/μl eingesetzt werden (1,2). Zwei weitere seltene Nebenwirkungen von Fludarabin sind ein Tumorlyse-Syndrom (11) sowie in ca. 5% Autoimmunzytopenien (11). Besonders bedeutsam sind die durch Fludarabin getriggerten Autoimmunhämolysen (AIHA), die in ca. 2% unter Therapie auftreten (16). Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der durch Fludarabin ausgelösten, vorübergehenden Immunsuppression (14).

Fludarabin-Kombinationen: Die therapeutische Effizienz von Fludarabin lässt sich sehr wahrscheinlich durch die Kombination mit anderen Zytostatika verbessern. Eine der wirksamsten Therapien stellt die Kombination aus Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) dar, mit der in Phase-II-Studien Ansprechraten von über 80% bei vorbehandelten Patienten erzielt wurden (17,34). Die Rationale für diese Kombination lieferten Beobachtungen eines Synergismus von Fludarabin mit Cyclophosphamid in vitro. Eine weitere Therapie mit hoher Wirksamkeit ist die Dreier-Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (FCM). Mit dieser Behandlung konnte in einer kleinen Phase-II-Studie nicht nur eine gute Gesamtansprechrates (61%) bei der rezidierten CLL, sondern auch eine hohe Rate an kompletten Remissionen (44%) erreicht werden (5). Hauptnebenwirkung war die zum Teil ausgeprägte Neutropenie. Es besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen. Auch aus diesem Grund sollte diese Kombination derzeit nur im CLL6-Protokoll der DCLLSG, aber nicht außerhalb dieser Studie eingesetzt werden. Das CLL-6-Protokoll prüft, ob die berichteten, guten Ansprechraten reproduzierbar sind und ob die Zahl der Infektionen durch G-CSF gesenkt werden kann.

Kombinationen von Fludarabin mit Anthrazyklinen wurden ebenfalls getestet. Die Ansprechraten scheinen niedriger zu sein, als die der FC-Kombination (37). Der Stellenwert der Fludarabinkombination mit Anthrazyklinen muss in weiteren Studien geklärt werden (4). Es ist offen, ob der Einsatz von Fludarabin-Kombinationen in der Primärtherapie der CLL erfolgreicher

als eine Fludarabin-Monotherapie ist. Daher wird zur Zeit im CLL4-Protokoll der DCLLSG die FC-Kombination gegen Fludarabin allein verglichen.

Weitere Purinanaloge: Neben Fludarabin stehen auch andere Purinanaloge zur Verfügung. Mit 2-Clorodeoxyadenosin (2-DdA; Cladribin) können bei der rezidierten CLL Ansprechraten zwischen 45 und 60% erreicht werden, jedoch ist die Rate kompletter Remissionen (5 bis 10%) möglicherweise niedriger als bei der Therapie mit Fludarabin (22, 38). Das dritte Purinanalogon, welches zur Behandlung der Haarzellleukämie erfolgreich eingesetzt wird, ist Pentostatin. Pentostatin ist bei der CLL deutlich weniger wirksam als Cladribin oder Fludarabin (Ansprechrate 25–30%), sodass es keine wesentliche Bedeutung hat.

Konventionelle Polychemotherapien: Bei Versagen der oben aufgeführten Monotherapien kommen Polychemotherapien zum Einsatz, die auch bei anderen niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphomen erfolgreich eingesetzt werden, z.B. das CHOP-(Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison), CAP-(Cyclophosphamid, Adriamycin und Prednison) oder COP-Schema (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison). Diese Polychemotherapie-Schemata erzielen gegenüber der Monotherapie mit Fludarabin – sofern keine Resistenz gegen das Purinanalogon besteht – wahrscheinlich keinen Vorteil (16, 27).

Neue Substanzen: In der letzten Zeit wurden eine Reihe neuer Medikamente mit Wirksamkeit bei der CLL getestet, unter anderem auch das Bendamustin. Es ist zu erwarten, dass das Spektrum therapeutischer Optionen der CLL sich in den nächsten 5 Jahren erheblich erweitert. Der Stellenwert dieser Medikamente muss aber durch kontrollierte Studien abgesichert werden.

kurzgefasst: Zur Therapie der CLL wurde bisher am häufigsten Chlorambucil per os eingesetzt. Chlorambucil eignet sich vor allem zur palliativen Therapie, komplette Remissionen kommen nur vereinzelt vor. Mit dem Purinanalogon Fludarabin hingegen lassen sich bei Erst- und Rezidivbehandlung höhere Ansprechraten und höhere Raten an kompletten Remissionen erreichen. Fludarabin-haltige Kombinations-Chemotherapien sind auch noch im Rezidiv effektiv. Daneben stehen zur Behandlung der CLL auch Cladribin sowie konventionelle Polychemotherapien zur Verfügung.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird gelegentlich bei symptomatischer Splenomegalie angewandt sowie zur Verkleinerung solitärer Lymphknotenpakete. Bei Splenomegalie wird eine fraktionierte Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von maximal 500 cGy angewandt. Solitäre Lymphome werden mit einer Gesamtdosis von 24–30 Gy bestrahlt. Größere Bedeutung hat die Ganzkörperbestrahlung, die zur Konditionierung von Hochdosis-Chemotherapie in vielen Protokollen eingesetzt wird.

Splenektomie

Die einzige chirurgische Maßnahme, die bei der Behandlung der CLL indiziert ist, ist eine Splenektomie. Neben dem Hypersplenismus wird sie v.a. bei einer autoimmunhämolytischen Anämie oder Thrombozytopenie, welche mit Steroiden nicht behandelbar ist, angewandt.

Hochdosistherapie und Transplantation hämatopoetischer Progenitorzellen

Bei jüngeren Patienten kann die Möglichkeit einer myeloablativen Hochdosis-Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Diese Therapie sollte stets im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden, da sie noch experimentellen Charakter hat.

Allogene Knochenmarktransplantation: Bei ausgewählten Patienten, die jünger als 55 Jahre sind und ein HLA-identisches Familienmitglied haben, kann eine Hochdosis-Chemotherapie mit allogener Knochenmarktransplantation (Allo-KMT) in Betracht gezogen werden. Zwar können mit dieser Therapie in 70% der Fälle Remissionen erreicht werden. Bislang war die therapieassoziierte Mortalität der allogenen Knochenmarktransplantation bei der CLL zu hoch, um ein solches Vorgehen zu empfehlen (42). Im Gebiet der European Bone Marrow Transplantation Registry (EBMT) starben 46% der CLL-Patienten, meist in der Frühphase nach Therapie, an einer akuten oder chronischen Abstoßungsreaktion (29). Diese Ergebnisse könnten sich durch die Durchführung von verträglicheren »Mini-Transplantationen« mit nicht-myeloablativer Konditionierung verbessern. Für die Patienten, die auf die Induktions-Chemotherapie gut angesprochen haben, beträgt die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 86%.

Autologe Blutstammzelltransplantation: Die autologe Transplantation, insbesondere von peripheren Blutstammzellen (PBSZT), ist im Vergleich zur Allo-KMT bei CLL deutlich weniger toxisch. Sie wird in der Regel bei Patienten unter 60 Jahren durchgeführt. In mehreren Studien wurde die Effektivität der autologen PBSZT nachgewiesen (42). Das Problem der autologen PBSZT besteht in der möglichen Verunreinigung der autologen Progenitorzell-Transplantate durch CLL-Zellen. Vermutlich rezidiert deshalb die Erkrankung nach autologer PBSZT in den meisten Fällen. Deshalb ist eine effiziente zytoreduktive Therapie vor Stammzellgewinnung wichtig. Im CLL3-Protokoll der DCLLSG wird dies mit Fludarabin, Fludarabin-Cyclophosphamid oder CHOP, gefolgt von DEXA BEAM versucht. Darüber hinaus existieren heute Verfahren zur Reinigung (»Purging«) der Stammzellpräparate in vitro, deren endgültiger Stellenwert bei der CLL ebenfalls noch ungeklärt ist. Zur Konditionierung vor der Stammzellretransfusion wird meist eine Kombination aus Ganzkörperbestrahlung und hochdosiertem Cyclophosphamid angewandt. Damit können in nahezu 90% Remissionen erreicht werden (42), die in mehr als 20% der Fälle molekulargenetisch definiert sind (15). Die Rate der therapiebedingten Todesfälle ist niedriger als bei allogener Knochenmarktransplantation und liegt um 5–10% (42).

Aufgrund dieser Datenlage kann bei geeigneten, motivierten, jüngeren Patienten (unter 60 Jahren) eine frühe autologe Transplantation im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Die allogene Transplantation muss nach bisherigem Wissensstand aufgrund der hohen Toxizität jungen, therapierefraktären Patienten vorbehalten bleiben. Ob die Hochdosis-Chemotherapie den konventionellen Therapien wirklich überlegen ist und sich dadurch langanhaltende molekulargenetische Remissionen bzw. sogar Heilungen erreichen lassen, müssen derzeit laufende klinische Studien zeigen.

kurzgefasst: Hochdosis-Chemotherapien mit allogener oder autologer Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation sind der erste möglicherweise kurative Ansatz zur Behandlung der CLL. Zwar können mit einer allogenen Transplantation hohe Remissionsraten erzielt werden, jedoch ist die therapieassoziierte Mortalitätsrate hoch. Die Rate der therapiebedingten Todesfälle ist unter der autologen Transplantation sehr viel niedriger, dafür kann eine Verunreinigung des autologen Transplantats mit Leukämiezellen nicht ganz ausgeschlossen werden.

Monoklonale Antikörper

Der Anti-CD20-Antikörper Rituximab ist zur Therapie von rezidierten niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphomen zugelassen, da bei fortgeschrittenen und zum Teil therapierefraktären Lymphomen Ansprechraten von nahezu 50% erreicht werden konnten. Es handelt sich um einen chimärischen Antikörper, der gegen einen typischen B-Zellmarker (CD20) gerichtet ist. Hauptnebenwirkungen sind unspezifische Reaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen und Juckreiz) auf die Antikörpergabe, die bisher als allergische Nebenwirkung gedeutet wurden, aber vermutlich durch die Zytokin-Freisetzung aus den malignen B-Zellen verursacht werden (44). Deshalb tritt diese Reaktion bei der ersten Antikörperinfusion häufiger auf als bei den nachfolgenden. Erste Erfahrungen mit Rituximab in der CLL-Therapie haben gezeigt, dass dessen Verträglichkeit und Wirksamkeit bei dieser Erkrankung noch gründlicher überprüft werden muss. Insbesondere bei stark ausgeprägter Lymphozytose (über 50000/ μ l) kommt es nach der Gabe von Rituximab zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom, das lebensbedrohlich sein kann. Die Anwendung des Rituximab sollte bei der CLL derzeit nicht außerhalb von Studien erfolgen.

Der zweite Antikörper, der bei CLL Wirkung zeigt, ist der gegen das CD52-Antigen gerichtete Antikörper CAMPATH-1H. Der Wirkmechanismus von CAMPATH-1H ähnelt dem von Rituximab; durch die Bindung von CAMPATH-1H an CD52 werden aber nicht nur B-Zellen, sondern auch T-Zellen zerstört. CAMPATH-1H erzielte in einer Phase-II-Studie bei rezidivierter CLL eine Ansprechrate von 42% (35). Die Hauptnebenwirkungen sind eine ausgeprägte Lymphopenie, mit entsprechendem Infektionsrisiko sowie eine Neutropenie und Thrombozytopenie. Der Nutzen einer Erhaltungstherapie mit diesem Antikörper wird derzeit im CLL4B-Protokoll überprüft.

Vorrangiges Ziel ist zu klären, wie effektiv eine Antikörpertherapie als Erhaltungstherapie oder zur Eliminierung einer minimalen Resterkrankung ist. Für CAMPATH-1H wird dies derzeit im CLL 4B-Protokoll der DCLLSG geprüft. Die Antikörper könnten in Zukunft auch eine Rolle bei der Vorbereitung zur autologen Transplantation (In-vivo-Purging) spielen, da insbesondere durch den Anti-CD52-Antikörper das periphere Blut gut von Leukämiezellen gereinigt werden kann.

kurzgefasst: Zur passiven Immuntherapie bei der CLL steht zum einen der Anti-CD-20-Antikörper »Rituximab« zur Verfügung: Ähnlich gute Ansprechraten wie bei anderen niedrigen und hochmalignen Lymphomen lassen sich bei CLL nicht reproduzieren. Der Anti-CD52 zeigt zur Behandlung der CLL mehr Effektivität und könnte sich u.a. als Erhaltungstherapie oder zum In-vivo-Purging bei Hochdosis-Chemotherapie eignen.

Supportive Therapie

Durch supportive Maßnahmen wie die Substitution von Blutprodukten kann die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Der Nutzen weiterer supportiver Maßnahmen ist bei der CLL noch nicht eindeutig bewiesen. Die Wirksamkeit von Wachstumsfaktoren (G-CSF) zur Verkürzung der neutropenen Phase nach Chemotherapie (vor allem mit Purinanaloga), die Gabe von Erythropoetin zur Besserung der Anämie, die Prophylaxe mit Antibiotika oder Virostatika zur Vermeidung von Infektionen sowie die prophylaktische intravenöse Gabe von Immunglobulinen zur Besserung des bei der CLL häufigen Antikörpermangels wurden bisher nicht ausreichend in randomisierten Studien belegt.

Eine wichtige Komplikation der CLL sind Infektionen. Die genaue Inzidenz von Infektionen und die spezifische, infektionsbezogene Mortalität bei der CLL sind nicht bekannt (30). Es wird geschätzt, dass bis zu 80% aller CLL-Patienten im Verlauf der Erkrankung infektiöse Komplikationen erleiden (30). In älteren Studien waren Infektionen in bis zu 60% die Todesursache bei CLL (28,31). Ob dies heute noch gilt, ist unbekannt. Die meisten CLL-Patienten haben eine Hypogammaglobulinämie (nach 7 Jahren Erkrankungsdauer etwa 70%) (30). Die Hypogammaglobulinämie führt zu einem Antikörpermangel, der als eine Ursache für die Infektneigung gilt. Unter Therapie mit alkylierenden Substanzen treten vor allem bakterielle Atemwegsinfekte auf. Die häufigsten Keime sind *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* (30). Unter Therapie mit Fludarabin findet sich ein anderes Keimspektrum, die häufigsten Erreger sind *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*, Cytomegalovirus, Herpes simplex-Virus, Varizella zoster-Virus und Mykobakterien, also Keime die typischerweise mit einer T-Zell-Dysfunktion einhergehen. Dies wird durch die vorübergehende Suppression CD4-positiver T-Zellen erklärt (3,30). Die Infektionshäufigkeit ist wesentlich erhöht bei fortgeschrittenem Stadium und bei vorbehandelten Patienten (3). Unter Therapie mit Fludarabin empfehlen Anaissie et al. daher eine Prophylaxe gegen *Listeria monocytogenes* (Vermeiden von unpasteurisierter Milch und Käse, rohem Gemüse, nicht gekochtem Geflügel) (3). Bei Auftreten von mukokutanen Läsionen wird die Gabe von Aciclovir empfohlen (3). Bei stark erhöhtem Infektionsrisiko (fortgeschrittenes Stadium, Granulozytenzahlen unter 1000/ μ l, vorangegangene Therapie, renale Insuffizienz) ist eine Prophylaxe gegen Pilze mit Itraconazol und gegen *Pneumocystis carinii* mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol anzuraten (3).

Der Einsatz von intravenös verabreichten Immunglobulinen zur Vermeidung und Behandlung von Infektionen brachte in der bislang einzigen randomisierten Studie zu dieser Frage keinen eindeutigen Erfolg (13). Die Zahl der leichten Infektionen konnte zwar insgesamt gesenkt werden. Schwere Infektionen blieben dagegen in ihrer Zahl und in ihrem Verlauf unbeeinflusst von der Immunglobulingabe. Auch in der Kosten-Nutzen-Analyse ergab sich kein Vorteil für die prophylaktische Gabe von Immunglobulinen. Wichtig ist im Falle einer febrilen Episode vor allem die gezielte Erregediagnostik und die schnelle Verabreichung einer Antibiotikatherapie, welche auch opportunistische Keime abdeckt.

Es bleibt in weiteren randomisierten Studien zu klären, ob die prophylaktische Gabe von G-CSF die infektiöse Komplikationen verringert. In einer amerikanischen Analyse an 402 Patienten, die mit Fludarabin therapiert wurden, war das Infektionsrisiko bei Granulozytenwerten unter 1000/ μ l signifikant erhöht. Das CLL6-Protokoll der DCLLSG prüft daher, ob der Einsatz von G-CSF bei der CLL in der Rezidivtherapie sinnvoll ist.

Therapie von Autoimmunzytopenien

Als Standardtherapie der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) gilt die Gabe von Kortikosteroiden, z.B. Prednison (initiale Dosierung 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag). In 90% ist diese Therapie wirksam, und die Dosis kann nach 2 Wochen stufenweise reduziert werden. Spricht diese Behandlung nicht an, wird eine Therapie mit intravenös gegebenen Immunglobulinen (in der Regel 25g über 5 Tage oder etwa 0,3–0,4g pro kg Körpergewicht pro Tag) eingeleitet. Hier besteht eine Ansprechrate von 40%. Als dritte Möglichkeit wird die Gabe von Cyclosporin A empfohlen: Das Medikament sollte initial mit 5–8mg/kg Körpergewicht pro Tag dosiert werden, und bei Ansprechen auf 3mg/kg pro Tag reduziert werden. Cyclosporin-Serumspiegel sollten zur Kontrolle herangezogen werden. Als weitere Therapieoptionen stehen noch Plasmapherese, Immunadsorption, Sple-

nektomie, Cyclophosphamid, Vincristin und Azathioprin zur Verfügung (14). Bei Patienten, die unter Fludarabin eine AIHA entwickeln, sollte nach Versagen der Steroid-Therapie eine Cyclosporin-Therapie eingeleitet werden, da diese in der Regel sehr wirksam ist (L.F. Diehl, pers. Mitteilung, Benediktbeuren, September 1998).

Die »pure red cell«-Aplasie, eine schwere Anämie mit Retikulozytopenie, wird ebenfalls immunsuppressiv behandelt. Im Knochenmark fehlen alle Vorläuferzellen der roten Reihe. Auch hier ist die Therapie der Wahl die Gabe von Kortikosteroiden. Bei unzureichendem Ansprechen soll zusätzlich Cyclosporin A, in einer Dosierung von 7–12 mg/kg Körpergewicht pro Tag, gegeben werden. Eine Besserung sollte innerhalb von 3 Wochen auftreten. Wenn Cyclosporin A abgesetzt wird, kommt es oft zum Rezidiv (14). Immunthrombozytopenien werden wie die idiopathischen Thrombopenien (ITP) behandelt: initial mit Kortikosteroiden, bei ungenügendem Ansprechen mit Splenektomie und intravenös verabreichten Immunglobulinen.

Ziele, Durchführung und Indikation der Primärtherapie

Die Therapie der CLL war bisher vorwiegend palliativ, da durch konventionelle Chemotherapien der maligne Zellklon nicht vollständig beseitigt werden konnte. Durch die oben dargestellte, erfreuliche Zunahme an Therapieoptionen hat sich diese Situation in den letzten 5 Jahren erheblich gewandelt. Inzwischen werden vor allem bei jüngeren Patienten manche Behandlungsansätze wie die Hochdosistherapie in kurativer Absicht angewandt. Durch gegen die Leukämiezellen gerichtete Antikörper oder andere Immuntherapien wird versucht, eine minimale Resterkrankung zu eradizieren. Es besteht Hoffnung, dass durch die Kombination dieser Therapiemodalitäten (neue Chemotherapeutika oder Hochdosistherapie gefolgt von adjuvanter Immuntherapie) bei einer großen Zahl von CLL-Patienten die Überlebensdauer verlängert werden kann. Durch diese Entwicklungen hat sich auch die therapeutische Führung der Patienten mit CLL geändert (7,10,43). Es gilt heute zwischen drei prinzipiell unterschiedlichen Möglichkeiten der Primärtherapie abzuwägen:

1. reine Beobachtung ohne Therapie (»watch & wait«);
2. konventionelle Chemotherapie;
3. Hochdosistherapie in kurativer Intention (mit Stammzelltransplantation).

kurzgefasst: Der Stellenwert verschiedener supportiver Maßnahmen bei der CLL (z.B. Gabe von Wachstumsfaktoren oder Immunglobulinen, prophylaktische Antibiotika- oder Virusstatikagabe) ist noch nicht gesichert. Die Standardtherapie von Autoimmunzytopenien besteht in der Gabe von hochdosierten Steroiden, gefolgt von hochdosierten Immunglobulinen und Cyclosporin A als zweite bzw. dritte Therapieoption.

Entscheidungskriterien

Die Abwägung zwischen den drei therapeutischen Möglichkeiten erfolgt anhand folgender Kriterien:

1. Alter und Komorbidität des Patienten,
2. Stadium und
3. Krankheitsaktivität (Progression, Vorhandensein ungünstiger Prognosefaktoren [siehe oben]).

Alter und Komorbidität: Da das mediane Alter der Patienten bei Diagnose um 65 Jahre liegt und dann häufige andere Erkrankungen vorliegen, müssen diese in die Indikationsstellung zur Chemotherapie mit eingehen. Die unten dargestellten Studienprotokolle der DCLLSG (CLL4, CLL5) betrachten Patienten bis 65 und über 65 Jahre getrennt. Dabei kann nicht genug betont werden, dass diese Altersgrenze natürlich nur ein grober Anhaltspunkt sein kann. Es gilt

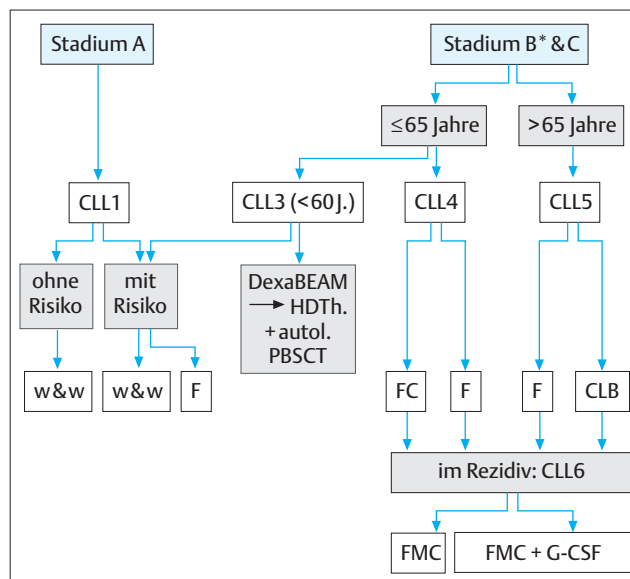


Abb.1 Strategie der Deutschen CLL-Studiengruppe zur Therapie der CLL. * = mit Symptomen. CLL1, CLL3, CLL4, CLL5, CLL6: CLL1-, CLL2-, CLL4-, CLL5- und CLL6-Protokoll der DCLLSG. W&W = »watch and wait«, Beobachtung. F = Fludarabin; FC = Fludarabin und Cyclophosphamid; FMC = FC und Mitoxantron; CLB = Chlorambucil; G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor. DexaBEAM = Polychemotherapie aus Dexamethason, BCNU, Etoposid, Cytosin-Arabinosid. HDTh. = Hochdosistherapie. Autol. PBSCT = autologe Blutstammzelltransplantation. Die Abbildung enthält aus Gründen der Übersichtlichkeit mehrere Vereinfachungen. Detailliertere Informationen finden sich in den Studienprotokollen der DCLLSG (anzufordern bei der Studienzentrale bzw. dem korrespondierenden Autor).

stets, individuelle Abweichungen (Allgemeinzustand, körperliche Fitness, Komorbidität) mit zu berücksichtigen.

Stadium und Krankheitsaktivität: Ein besonderes Problem sind die Patienten im frühen Stadium (Binet-Stadium A). Die Therapieindikation der Patienten im frühen Stadium A wird heute differenzierter gesehen als noch vor wenigen Jahren. Wichtig ist, dass Patienten im Stadium A nach wie vor nicht immer einer Therapie bedürfen. Insbesondere Patienten mit »Smoldering CLL« (ca. 30%) sollten nicht behandelt werden. Unklar ist die Vorgehensweise bei den übrigen 70% der Fälle im Stadium A: Etwa die Hälfte dieser Patienten zeigen eine hohe Krankheitsaktivität mit frühem Progress. Die Lebenserwartung dieser Patienten ist auf 4 Jahre verkürzt, entspricht also der von Patienten höherer Stadien (30). Besondere Bedeutung hat diese Erkenntnis für junge Patienten, deren Lebenserwartung bei aktiver Erkrankung bei 5 Jahren liegt (28). Es wird derzeit geprüft, ob diese Patienten frühzeitig behandelt werden sollen (CLL1-Protokoll der DCLLSG). In jedem Fall erscheint es gerechtfertigt, angesichts der deutlich schlechteren Lebenserwartung dieser Patientengruppe intensivere Therapieoptionen mit dem Ziel der Lebensverlängerung zu prüfen. Die übrigen Fälle früher Stadien, die weder von der Definition »Smoldering CLL« erfasst werden noch eindeutige Krankheitsaktivität zeigen, haben vermutlich eine bessere Prognose und sollten nicht therapiert werden.

Therapiebedürftigkeit besteht immer im Stadium C. Im Stadium Binet B gilt folgende Symptomatik als Indikation zur Chemotherapie:

- Starke B-Symptome,
- zunehmende Vergrößerung von Lymphknoten, Leber und/oder Milz mit lokalen Kompressionssymptomen, Schmerzen oder Hypersplenismus,
- progressive Hyperleukozytose mit Gefahr eines Hyperviskositätssyndroms.

Was ist die beste Primärtherapie?

Ein weiteres, aktuelles Problem besteht in der Entscheidung, ob in der Primärtherapie zuerst Chlorambucil oder Fludarabin verwendet werden soll. Diese wichtige Frage muss ebenfalls weiter in Studien geprüft werden. Ein Standpunkt ist, man solle die wirksamere Therapie für das Rezidiv aufheben. Im Gegensatz dazu setzt sich auch international immer mehr die Auffassung durch, dass die wirksamste Therapie gerade bei jungen, noch nicht multimorbiden Patienten zuerst verwendet werden soll (10). Aus den Daten der National Cancer Institute (NCI) Group-C-Studie geht hervor, dass vor allem die Fälle auf Fludarabin gut ansprechen, deren Erkrankung noch nicht fortgeschritten ist und die in besserer körperlicher Verfassung sind (41). Eine andere Sorge besteht darin, dass Fludarabin bei wiederholtem Einsatz schnell an Wirkung verliert. Dies erscheint bislang unbegründet, aber die hierzu verfügbare Information stammt nur aus relativ kleinen Studien (siehe oben).

Rezidivtherapie

Bei Patienten mit Rezidiv der CLL nach Primärtherapie beträgt das mittlere Überleben nur noch 2 Jahre. Häufig bestehen dann bereits Teilresistenzen gegen Alkylanzien oder Purinanaloge. Diese Patienten stellen demnach ein besonderes Problem dar. Die derzeitigen Bemühungen gehen in die Entwicklung wirksamerer Rezidivtherapien mit neuen Chemotherapeutika. Auch dies ist derzeit in Therapiestudien zu klären, da zahlreiche neue Substanzen und Therapiekombinationen zur Verfügung stehen.

Therapie nach Versagen der Chlorambucil-Therapie

Für Patienten, die ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Therapie mit Chlorambucil haben, gilt die Fludarabin-Monotherapie als das Chemotherapeutikum der Wahl. Tritt das Rezidiv erst nach 12 Monaten auf, kann erneut mit Chlorambucil therapiert werden. Der Einsatz von höher dosiertem Chlorambucil (15mg Chlorambucil p.o. täglich als Dauertherapie) ist von unsicherer Wirkung und relativ myelotoxisch (21, 17). Weitere Möglichkeiten sind Cyclophosphamid- und Anthrazyklin-haltige Polychemotherapien wie das COP-, CAP- oder CHOP-Schema (siehe oben).

Therapie nach Versagen der Fludarabin-Therapie

CLL-Patienten, deren Erkrankung gegen Fludarabin refraktär ist, stellen ein Problem dar, da sie oft auf Chlorambucil nicht mehr ansprechen. Eine Möglichkeit in dieser Situation ist die Anwendung einer Kombination aus Fludarabin mit Mitoxantron und/oder Cyclophosphamid. Auf die Kombination Fludarabin/Mitoxantron sprachen in einer kleinen Studie 17% der Fälle an, die auf Fludarabin resistent waren (32). Auf die Kombination Fludarabin/Cyclophosphamid sprachen 18% der Fälle an, die auf Fludarabin und alkylierende Substanzen gleichzeitig resistent waren (32). Ob die Verwendung von CHOP in dieser Situation sinnvoll ist, wie ermutigende Berichte an fünf Patienten zeigen, muss ebenfalls in Zukunft geprüft werden (24).

kurzgefasst: Es ist das Ziel, jeden Patienten mit einer CLL im Rahmen einer entsprechenden Studie zu behandeln. Patienten mit einer »Smoldering CLL« dürfen nicht behandelt werden. Jüngere Patienten sollten intensiver, eventuell mit einer Hochdosis-Chemotherapie (nur in Studien!) behandelt werden. Ziel ist das Erreichen einer langanhaltenden kompletten Remission. Bei älteren Patienten steht eine palliative Chemotherapie im Vordergrund.

Konsensusempfehlungen zur Therapie der CLL

Aufgrund der in den vorangegangenen Abschnitten dargestellten Überlegungen hat eine Konsensuskonferenz deutschsprachiger Spezialisten am 3.10.1999 in Erfurt die Empfehlung verabschiedet, *alle* Patienten mit CLL nach Möglichkeit in Studien zu behandeln, um die zahlreichen offenen Fragen zur Therapie der CLL zu beantworten. Diese Studien (Abb. 1) müssen neue Behandlungsempfehlungen unter Einbeziehung der oben genannten Entscheidungskategorien (Alter, Stadium, Krankheitsaktivität) erarbeiten. Das Vorgehen der DCLSG steht dabei in weitgehender Übereinstimmung mit vor kurzem in den USA veröffentlichten Empfehlungen (10). Nur durch die sorgfältige Evaluation der verschiedenen Therapieoptionen in kontrollierten Studien wird es möglich sein, den Erkenntnisfortschritt umzusetzen zum Wohle der Patienten, das heißt zur Verbesserung ihrer Lebenserwartung und Lebensqualität.

Literatur

- 1 American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2471–2508
- 2 American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic growth factors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1957–1960
- 3 Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, Keating MJ. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 559–566
- 4 Bergmann L et al. Fludarabine versus fludarabine plus epirubicin in the treatment of chronic lymphocytic leukemia – preliminary results of a randomized phase III multicenter study. *Ann Oncol* 1999; 10: 126 (suppl 3)
- 5 Bosch F, Perales M, Cobo F et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FMC) therapy in resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) or follicular lymphoma (FL) abstr. *Blood* 1997; 90: 2360 (Suppl 1)
- 6 Buhmann R, Nolte A et al. CD40-Activated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Cells for Tumor Immunotherapy. *Blood* 1999; 93: 1992–2002
- 7 Byrd JC, Rai KR, Sausville EA, Grever M. Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1998; 25: 65–74
- 8 Byrd JC, Rai KR, Sausville EA, Grever MR. Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1998; 25: 66–74
- 9 Cheson BD. New prospects in the treatment of indolent lymphomas with purine analogues. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: S27–36
- 10 Cheson BD. Therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: a reevaluation. *Semin Hematol* 1998; 35: 14–21
- 11 Cheson BD, Frame JN, Vena D, Quashu N, Sorensen JM. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2313–2320
- 12 CLL trialists' collaborative group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 861–868
- 13 Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 902–907
- 14 Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 1998; 25: 80–97
- 15 Dreger P, von Neuhoff N, Sonnen R, Kuse R, Viehmann K, Glass B, Kneba M, Schmitz N. Factors determining feasibility and outcome of autologous stem cell transplantation for CLL (abstr.) *Ann Oncol* 1999; 10: 25 (Suppl 3)
- 16 Johnson S, Smith AG, Löffler H French Cooperative Group on CLL. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukemia. *Lancet* 1996; 347: 1432–1438
- 17 Hallek M et al. GCLSG. Fludarabine plus cyclophosphamide (FC) and dose-intensified chlorambucil (DIC) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 1999; 10: 67 (Suppl 3)
- 18 Han T et al. Chlorambucil vs combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1973; 31: 502–508
- 19 Hansen MM. Chronic lymphocytic leukaemia. *Scand J Haematol* 1973; 18: 283–286 (Suppl)
- 20 Hudson RP, Wilson SL. Hypogammaglobulinemia and chronic lymphatic leukemia. *Cancer* 1960; 13: 200–204
- 21 Jakšic B, Brugiattelli M, Krc I et al. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1997; 79: 2107–2114
- 22 Juliusson G, Liliemark J. High complete remission rate 2-chloro-2'-deoxyadenosine in previously treated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1993; 11: 679–689
- 23 Kato K, Cantwell MJ, Sharma S, Kippis TJ. Gene transfer of CD40-ligand induces autologous immune recognition of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 1133–1141

- 24 Keating MJ, O'Brien S, Lerner S et al. Long-term follow up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998; 92: 1165–1171
- 25 Kipps T, Wierda WG, Woods S, Cantwell MJ, Prussak C, Rassenti LZ. Gene therapy of leukemias and lymphomas. *Ann Oncol* 1999; 10: 37(Suppl 3)
- 26 Langenmayer I, Nerl C, Knauf W et al. Interferon alpha 2b in the treatment of early stage CLL with risk for progression. Results of a randomized multicenter study. *Br J Haematol* 1996; 94: 362–369
- 27 Leporrier M, Chevret S, Cazin B et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP and ChOP, in 695 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Blood* 1997; 90: 529a(Suppl 1)
- 28 Mauro FR, Foa R et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 1999; 94: 448–454
- 29 Michallet M, Archimboud E, Bandini G et al. HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 124: 311–315
- 30 Molica S. Progression and survival studies in early chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1991; 78: 895–899
- 31 Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1998; 25: 98–106
- 32 O'Brien S. Clinical challenges in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 1998; 35: 22–26
- 33 O'Brien S, del Giglio A, Keating M. Advances in the Biology and Treatment of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 1995; 85: 307–318
- 34 O'Brien S, Kantarjian H, Beran M et al. Fludarabine (FAMP) and cyclophosphamide (CTX) therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL) (abst.). *Blood* 1996; 88: 480a (Suppl 1)
- 35 Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D, Mellsstedt H. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1567–1574
- 36 Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threette GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1759–1757
- 37 Robertson LE, O'Brien S et al. Fludarabine plus doxorubicin in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1995; 9: 943–945
- 38 Rondelli D et al. 2-Chlordeoxyadenosine in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic disorders. *Eur J Hematol* 1997; 58: 46–50
- 39 Sawitsky A, Rai KR, Glidewell O, Silver RT. Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1977; 50: 1049–1059
- 40 Seymour JF et al. Survival of young patients with chronic lymphocytic leukemia failing fludarabine therapy. *Leuk Lymphoma* 1995; 18: 493–496
- 41 Sorensen JM, Vena DA et al. Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1997; 15: 458–465
- 42 Waselenko JK, Flynn JM, Byrd JC. Stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1999; 26: 48–61
- 43 Wendtner C-M, Schmitt B, Wilhelm M et al. Redefining the therapeutic goals in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 1999; 10: 505–509
- 44 Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999; 94: 2217–2223

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Medizinische Klinik III
Klinikum der Universität München Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Chronische lymphatische Leukämie – Teil 3: Der konkrete Fall

Anamnese: Ein 70-jähriger Patient wurde vom Hausarzt zur Abklärung einer zunehmenden Müdigkeit und Abgeschlagenheit zugewiesen. Der Hausarzt hatte bereits eine Blutbilduntersuchung vorgenommen, bei der eine **Leukozytose** von 52 000/µl sowie eine **Anämie** von 9,5 g/dl auffiel. Neben der seit 9 Monaten zunehmenden Müdigkeit und Abgeschlagenheit berichtete der Patient, vor 3 Monaten erstmals **Lymphknotenvergrößerungen** beidseits axillär sowie vor einem Monat auch rechts inguinal bemerkt zu haben. B-Symptome, insbesondere Fieberepisoden, wurden von dem Patienten verneint, er berichtete jedoch, innerhalb des letzten Jahres gehäuft grippale Infekte gehabt zu haben. An Vorerkrankungen ist seit 6 Jahren ein arterieller Hypertonus bekannt, der medikamentös eingestellt ist. Die Medikation bei Vorstellung bestand in Enalapril 10mg täglich.

Untersuchungen: Bei der **körperlichen Untersuchung** fanden sich ein etwas blaues Hautkolorit sowie Lymphknotenvergrößerungen beidseits zervikal von 1–2 cm, beidseits axillär von 3 cm und rechts inguinal von 2 cm Größe. Die Lymphknoten waren weder druckdolent noch verschieblich. Hepato- oder Splenomegalie war nicht tastbar. Die Laboruntersuchung bestätigte **Blutbildveränderungen**, die vom Hausarzt berichtet wurden: eine Leukozytose von 54 000/µl, mit 95% Lymphozyten im **Differentialblutbild**, sowie eine normochrome Anämie von 8,9 mg/dl und eine Thrombozytopenie von 97 000/µl. Im Blutausschrieb ließen sich Gumprecht'sche Kernschatten nachweisen. Die Serumchemie war bis auf erniedrigte IgG-, IgM- und IgA-Spiegel unauffällig, der ebenfalls durchgeführte Coombs-Test war negativ. In der **immunzytologischen Untersuchung** fand sich auf 89% der Lymphozyten eine Koexpression von CD5 und CD19 sowie von CD19 und CD23; 99% der B-Zellen exprimierten monoklonale Leichtketten kappa. In der **Knochenmarkshistologie** fand sich eine diffuse Infiltration durch kleine lymphatische Zellen. Im **Ultraschall** des Abdomens zeigten sich Lymphknotenvergrößerungen beidseits paraaortal sowie eine leichte Splenomegalie von 14 × 10 × 5 cm.

Therapie und Verlauf: Bei dem Patienten wurde eine Therapie mit Chlorambucil 0,4 mg/kg Idealkörpergewicht am Tag 1 p.o. begonnen. Die Therapie wurde alle 14 Tage wiederholt. Nach 3 Monaten Therapie mit Chlorambucil zeigte sich lediglich eine geringe Reduktion der Leukozyten auf 28 000/µl, bei stabilem Hämoglobinwert und Thrombozyten. beider körperlichen Untersuchung sowie im Ultraschall ließ sich jedoch eine geringe Zunahme der Lymphknotenvergrößerungen verzeichnen. Die Therapie wurde deswegen auf Fludarabin 25mg/m² über 5 Tage intravenös, mit Wiederholung alle 4 Wochen, umgestellt. Unter dieser Therapie zeigte sich ein gutes Ansprechen mit rascher Leukozytenreduktion und deutlicher Abnahme der Lymphknotenvergrößerungen. Nach dem 3. Zyklus Fludarabin trat im Rahmen der Leukopenie ein fieberhafter Infekt auf, der stationär für 5 Tage mit einer i.v.-Antibiose behandelt wurde. Die folgenden Zyklen Chemotherapie wurden mit einer Dosisreduktion auf 25% verabreicht. Nach 6 Zyklen Fludarabin fand sich eine komplette Remission mit einer Normalisierung des Blutbildes, kompletten Rückgangs der Lymphknotenvergrößerungen und Splenomegalie. Im Knochenmark fand sich keine Infiltration mehr durch die CLL.

Prognose: Dieser Patient war im fortgeschrittenen Stadium Binet C. In diesem Stadium beträgt das mittlere Überleben derzeit 2–3 Jahre. Ob diese Prognose durch den Einsatz neuer Therapien (Antikörper, Hochdosis-Chemotherapie, neue Medikamente, Immuntherapie) weiter verbessert werden kann, wird in Studien geprüft.

Dr. B. Schmitt, Prof. Dr. M. Hallek,
München