

- 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, Mancke 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/ μ l 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 Leu-

kozytose von 54 000/ μ l, mit 95% Lymphozyten im **Differentialblutbild**, sowie eine normochrome Anämie von 8,9 mg/dl und eine Thrombozytopenie von 97 000/ μ l. Im Blutausschrieb ließen sich Gumprecht'sche Kernschatten nachweisen. Die Serumchemie war bis auf erniedrigte IgG-, IgM- und IgA-Spiegel unauffällig, der ebenfalls durchgeführte Coombstest 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 **Knochenmarkhistologie** fand sich eine diffuse Infiltration durch kleine lymphatische Zellen. Im **Ultraschall** des Abdomens zeigten sich Lymphknotenvergrößerungen beidseits paraaortal sowie eine leichte Splenomegalie von $14 \times 10 \times 5$ 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/ μ l, bei stabilem Hämoglobinwert und Thrombozyten. beider körperlichen Untersuchung sowie im Ultraschall ließ sich jedoch eine geringe Zunahme der Lymphknotenvergrößerungen verzeich-

nen. 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