

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik III - Grosshadern der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. Hiddemann

Fludarabin in der Erstlinien-Therapie der CLL: Vergleichende Untersuchung zwischen älteren und jüngeren Patienten, sowie frühen und späten Stadien im Hinblick auf das Ansprechen, die Nebenwirkungen und das progressionsfreie Überleben.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Posse

aus
München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Hallek
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. G. Meinhardt
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Barbara Eichhorst
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	02.12.2004

Meinen Eltern in tiefer Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Chronische lymphatische Leukämie	6
1.1.1	Definition/Epidemiologie	6
1.1.2	Pathogenese.....	6
1.1.3	Klinische Symptome	8
1.1.4	Diagnose.....	8
1.1.5	Stadieneinteilung	10
1.1.6	Andere Risikofaktoren/Prognose	12
1.1.7	Therapie	13
1.2	Fragestellung.....	19
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Rekrutierte Patienten, aus den Studien der DCLLSG, die mit Fludarabin behandelt wurden.....	20
2.1.1	CLL-1-Protokoll.....	25
2.1.2	CLL-4-Protokoll.....	27
2.1.3	CLL-5-Protokoll.....	29
2.2	Gruppenbeschreibung	31
2.3	Statistische Analyse.....	36
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Allgemeinzustand der rekrutierten Patienten	37
3.2	Begleiterkrankungen der rekrutierten Patienten	38
3.3	Dosisreduktion und Therapieabbruch der Fludarabintherapie	40
3.4	Ansprechen unter Fludarabintherapie.....	42
3.5	Nebenwirkungen der Fludarabintherapie	44
3.5.1	Infektionen	45
3.5.2	Hämatologische Nebenwirkungen	49
3.5.3	Gastrointestinale Nebenwirkungen	56
3.5.4	Neurologische Nebenwirkungen	58
3.6	Progressionsfreies Überleben nach Fludarabintherapie	59
4	Diskussion	62
4.1	Ansprechen unter Fludarabintherapie.....	62
4.2	Nebenwirkungen der Fludarabintherapie	64
4.2.1	Hämatologische Nebenwirkungen	64
4.2.2	Infektionen	68
4.2.3	Gastrointestinale Nebenwirkungen	70
4.2.4	Neurologische Nebenwirkungen	71

4.3	Progressionsfreies Überleben nach Fludarabintherapie	72
5	Zusammenfassung	74
6	Literaturverzeichnis.....	75
7	Danksagung	81
8	Lebenslauf	82

1 Einleitung

1.1 CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE

1.1.1 DEFINITION/EPIDEMIOLOGIE

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist ein leukämisch verlaufendes Non-Hodgkin-Lymphom niedrigen Malignitätsgrades. Nach der Definition der WHO gehört die B-CLL zu den „peripheral b-cell diseases“ (Stein et al. 1999). Die B-CLL stellt in der westlichen Hemisphäre mit einer Inzidenz von 3/100 000 Einwohnern die häufigste Leukämieform im Erwachsenenalter dar. Männer sind 2-3-mal so häufig betroffen wie Frauen.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 65 Jahren, jedoch steigt der Anteil junger Patienten stetig. Grund dafür ist die bessere medizinische Versorgung mit häufigeren Blutbildkontrollen (Hallek et al 1999).

1.1.2 PATHOGENESE

Bei der B-CLL kommt es zu einer monoklonalen Expansion morphologisch reifer, jedoch immunologisch inkompetenter B-Zellen. An der Zelloberfläche werden die reifen B-Zellantigene (CD23+, CD19+) exprimiert, sowie CD5+, welches auf T-Zellen zu finden ist. Diese Antigene charakterisieren eine typische B-CLL (Keating 1999). Die CLL-Zellen akkumulieren im Knochenmark, Blut, Lymphknoten und Milz und sind für die Organvergrößerung und die Knochenmarkinsuffizienz verantwortlich.

In 82% der Fälle findet man in den CLL-Zellen chromosomale Aberrationen. Die Deletion des Chromosoms 13q ist mit 55% am häufigsten. Es folgen Deletion des Chromosoms 11q (18%) und Trisomie 12q (16%). Relativ selten sind Deletionen der Chromosomen 17p (7%) und 6q (6%). Am günstigsten auf das Überleben des Patienten wirkt sich der Nachweis einer strukturellen Aberration des Chromosoms 13 q aus. Die Patienten mit chromosomalen Aberrationen von 11q- und 17p- haben die schlechteste Prognose (Döhner et al 2000).

Bei 50% aller Tumorerkrankungen ist das Proteinprodukt des p53 Tumorsuppressorgens (ein Transkriptionsfaktor) mutiert, welches sich auf dem Chromosom 17p befindet. Es reguliert Signalproteine, die verschiedene zelluläre Prozesse wie Proliferation (p21), DNA-Reparatur (GADD45) und Apoptose (Fas, Bax, Bcl-2) steuern (Oduncu et al 2000). Bei 10-17% aller CLL-Patienten ist dieses Gen mutiert. Es ist der stärkste negative prognostische Faktor für das Überleben und findet sich überwiegend im Stadium Binet C. Das Progressionsrisiko der Patienten mit p-53-Mutation ist wesentlich erhöht (Döhner et al 2000)

Von wichtiger prognostischer Bedeutung sind die Ergebnisse neuerer Studien, bei denen der Mutationsstatus der Ig V_H-Gene evaluiert wurde: Die B-CLL kann aus naiven Präkeimzentrumszellen und Postkeimzentrums-Gedächtniszellen entstehen. Die Patienten, die unmutierte Ig V_H Gene besitzen, bei denen die CLL also am ehesten aus der nativen Präkeimzentrumszelle entstanden ist, haben eine deutlich kürzere Überlebenszeit als die mit mutierten Genen (Damle et al 1999). Die mediane Überlebenszeit im Stadium Binet A mit unmutierten Ig V_H-Genen lag bei 95 Monaten, verglichen mit 293 Monaten bei Patienten mit mutierten Ig V_H-Genen (Hamblin et al 1999).

Zum klinischen Bild der CLL kommt es durch Akkumulation maligner B-Zellen, die durch eine Hemmung der Apoptose hervorgerufen wird. Hierfür sind verschiedene anti-apoptotisch wirkende Mechanismen verantwortlich. Zum Beispiel ist bei der Mehrzahl der Patienten das die Apoptose hemmende Protein Bcl-2 erhöht exprimiert. Die Ursache hierfür ist jedoch noch nicht bekannt. Wichtig scheint jedoch das Verhältnis Bcl-2/Bax, da es mit der Fludarabin-assoziierten-Chemotherapiesensitivität korreliert. Ein weiteres wichtiges Protein ist Mcl-1, bei dessen erhöhter Expression die therapierten Patienten nur selten in eine Remission kommen (Hallek et al 1999, Meinhardt et al 1999).

Zusätzlich zu den Proteinen zeigen auch Zytokine spezifische apoptosemodulierende Funktionen: IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 und IFN-g inhibieren pro-apoptotische Signale und führen so zur Resistenz der CLL-Zellen (Meinhardt et al 1999).

1.1.3 KLINISCHE SYMPTOME

Die CLL ist eine Krankheit mit schleichendem Verlauf, die bisher nicht geheilt werden kann. Die Leitsymptome der Erkrankung sind: Lymphknotenschwellungen, Leber- und Milzvergrößerungen sowie eine Leukozytose. Des Weiteren können durch die Verdrängung im Knochenmark eine Anämie und eine Thrombozytopenie bestehen. Viele der Patienten leiden an unspezifischen Symptomen, wie Müdigkeit und Infekte, hervorgerufen durch die hämatopoetische Insuffizienz. Eine B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust findet sich bei 20% der Patienten bei Diagnosestellung.

Haupttodesursachen sind Infektionen (Pneumonie und Sepsis) und Blutungen.

An weiteren Komplikationen können im Verlauf der Erkrankung eine autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) (10-15% der Fälle), Autoimmunthrombozytopenien und die „pure red cell“ Anämie auftreten (Mauro et al 2000).

Selten findet sich eine Transformation in ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (Richter-Syndrom), oder in eine akute lymphoblastische Leukämie.

Des Weiteren zeigen CLL-Patienten eine erhöhte Neigung, Zweitneoplasien wie Bronchialkarzinom, malignes Melanom oder Karzinome des Gastrointestinaltrakts zu entwickeln (Travis et al 1992, Dighiero et al 1998).

1.1.4 DIAGNOSE

Nach den Empfehlungen der „National Cancer Institute-sponsored Working Group“ (Cheson 1996) müssen folgende Kriterien zu Diagnosestellung erfüllt sein:

1. Blutlymphozytose mit $\geq 5000/\mu\text{l}$ Zellen
2. Nachweis des B-CLL Immunphänotyps (CD5, CD19, CD23)
3. Leichtkettenrestriktion (Kappa oder Lambda)

Zur Diagnosestellung sind Blutbild und Differentialblutbild und eine durchflusszytometrische Immunphänotypisierung der peripheren Blutlymphozyten obligat.

Zur weiteren Abschätzung der Prognose, Krankheitsstadium und Begleiterkrankungen werden folgende Untersuchungen empfohlen (Hallek et al 1999):

1. Körperliche Untersuchung mit Lymphknotenstatus
2. Knochenmarkpunktion mit Zytologie und Histologie (ist zur Diagnose nicht notwendig, jedoch sinnvoll, da das Infiltrationsmuster eine Aussage über die Prognose geben kann)
3. Laboruntersuchungen:
 - a) Serum: LDH, β 2-Mikroglobulin, Thymidinkinase, Bilirubin, Leberwerte, Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, Immunglobuline und Serum-Elektrophorese
 - b) Coombstest, Immunelektrophorese in Serum und Urin
4. Zytogenetische Untersuchung
5. Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie
6. Quantitative Ig-Bestimmung zur Abschätzung des Antikörpermangels

Im Blutaussstrich sind kleine Lymphozyten mit schmalem Zytoplasmasaum, dichtem Kern und teilweise verklumptem Chromatin ohne Nukleolen typischerweise nachweisbar. Charakteristisch sind die Gumprecht'schen Kernschatten, Zelltrümmer, die neben gesunden Zellen vorkommen (Hallek et al 1999).

In der Immunphänotypisierung ist die Koexpression von CD5 mit einem typischen B-Zell-Marker (CD19 oder CD20) plus eine deutliche Expression von CD23 und das Fehlen des FMC7-Antigens charakteristisch. Durch den Nachweis einer Leichtkettenrestriktion wird die Monoklonalität der B-Zellen nachgewiesen (Hallek et al 1999).

Die histologische Untersuchung der Lymphknoten ist nicht unbedingt erforderlich, da die Durchflusszytometrie eine hohe Sensitivität besitzt. Jedoch ermöglicht die Histologie als einziges eine deutliche Abgrenzung zum Mantelzell-Lymphom und dem Marginalzelllymphom, sowie die Differenzierung plasmazytoider, bzw

plasmozystischer Lymphome. Histologisch sind die vorherrschenden Zellen in befallenen Lymphknoten kleine Lymphozyten, mit verklumpten Chromatin und gelegentlichen Nukleolen (Hallek et al 1999).

1.1.5 STADIENEINTEILUNG

An einer CLL erkrankte Patienten können in drei unterschiedliche Krankheitsstadien eingeteilt werden. Für die Stadieneinteilung sind die körperliche Untersuchung, das Hämoglobin und der Thrombozytenwert notwendig. Die Ermittlung des Krankheitsstadiums ermöglicht eine grobe Abschätzung der Prognose und ist wichtig für die Wahl der Therapie. In Europa ist die Stadieneinteilung nach Binet (Tab. 1) in Nordamerika hingegen die Einteilung nach Rai (Tab. 2) verbreitet. In der Niedrigrisikogruppe (Binet A und Rai 0) beträgt die mediane Überlebenszeit über 10 Jahre, in der intermediären Risikogruppe (Binet B, Rai I und II) fünf bis sieben Jahre und in der Hochrisikogruppe (Binet C, Rai III und IV) zwei bis dreieinhalb Jahre (Binet et al 1981, Rai et al 1975).

Eine Ausnahme ist die „Smouldering CLL“ (Montserrat et al 1988), die eine besonders günstige Verlaufsform des Binet Stadiums A darstellt. Sie kennzeichnet sich durch:

- noduläres Knochenmarkinfiltrationsmuster
- Hb > 12 g/dl
- Lymphozytenverdopplungszeit > 12 Monate
- absolute Lymphozytenzahl < 30 000/ μ l

Etwa ein Drittel aller Patienten im Stadium Binet A hat eine Smouldering CLL und bedarf keiner Therapie. Ihre Lebenserwartung unterscheidet sich kaum zur Normalbevölkerung (Montserrat et al 1988).

Tab.1: Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981)

Stadium	Definition	Medianes Überleben
Niedriges Risiko A	Hb > 10,0g/dl Thrombozytenzahl normal < 3 vergrößerte Lymphknotenregionen*	> 10 Jahre
Intermediäres Risiko B	Hb > 10,0g/dl Thrombozytenzahl normal ≥ 3 vergrößerte Lymphknotenrgionen	7 Jahre
Hochrisiko C	Hb < 10,0g/dl und/oder Thrombozytenzahl < 100 000 x 10 ⁹ /l unabhängig von der Zahl der befallenen Regionen	2-3,5 Jahre

*zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen (≥ 1cm) unilateral oder bilateral sowie Leber und Milzvergrößerungen gelten je als eine Region

Tab. 2: Stadieneinteilung der CLL nach RAI (1975)

Stadium	Definition	Medianes Überleben
Niedriges Risiko 0	Lymphozytose > 15 000/mm ³ Knochenmarksinfiltration > 40%	> 10 Jahre
Intermediäres Risiko I II	Lymphozytose und Lymphadenopathie Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie (mit/ohne Lymphadenopathie)	7 Jahre
Hochrisiko III IV	Lymphozytose und Anämie (Hb > 11,0 g/dl) (mit/ohne Lymphadenopathie und /oder Organomalie) Lymphozytose und Thrombozytopenie (<100 000/mm ³) (mit/ohne Anämie, Lymphadenopathie, Organomegalie)	2-3,5 Jahre

1.1.6 ANDERE RISIKOFAKTOREN/PROGNOSE

Die Einteilungen von Binet und Rai sind sehr wichtig um das initiale Krankheitsstadium sowie die Prognose festzulegen. Um jedoch eine weitere Einschätzung der Krankheitsprogression und des Überlebens zu erlauben, bedarf es weiterer Prognoseparameter. Insbesondere für Patienten in den frühen Stadien ist eine bessere Prognoseabschätzung wichtig, da diese Patienten am meisten von neuen Therapiestrategien profitieren können. Die wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf sind derzeit folgende (Hallek et al 2002, Döhner et al 2000, Keating et al 2000):

- initialer Lymphozytenwert über $50 \times 10^9/l$ (Montserrat et al 1988)
- Lymphozytenverdopplungszeit unter 12 Monaten (Montserrat et al 1986)
- diffuse, bzw. nicht-noduläre Knochenmarksinfiltration (Rozman et al 1981)
- erhöhte Serum-Thymidinkinase (Hallek et al 1999)
- erhöhtes Serum- β 2-Mikroglobulin (Molica et al 1999)
- erhöhte Serum-LDH (Lee et al 1987)
- erhöhte Serum CD-23-Spiegel (Safati et al 1996)
- CD38-Positivität der CLL-Zellen (Zupo et al 1996, Damle et al 1999)
- Zytogenetische Aberrationen: 11q- und 17p-, bzw. komplexe, kombinierte chromosomale Aberrationen (Döhner et al 2000)
- schlechter körperlicher Allgemeinzustand (Lee et al 1987)
- fehlendes Ansprechen auf die erste Chemotherapie mit Alkylanzien (Catovsky et al 1989)
- Fehlen von somatischen Hypermutationen der Immunglobulin-V_H-Genregion (Hamblin et al 1999)
- Expression von ZAP-70 (Crespo et al 2003)

1.1.7 THERAPIE

1.1.7.1 Allgemein

Die Behandlung der CLL war bis vor 15 Jahren rein palliativ. Inzwischen gibt es mehrere neue Ansätze wie zum Beispiel die Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation oder die Antikörpertherapie, die einen kurativen Ansatz bei der Behandlung der CLL haben. Inzwischen sind auch im Rahmen der konventionellen Chemotherapie durch die Etablierung neuer Chemotherapeutika und Kombinationstherapien länger anhaltende Remissionen der CLL möglich.

1.1.7.2 Chemotherapie

Chlorambucil

Das Alkylans Chlorambucil ist die bisher am häufigsten eingesetzte Substanz bei der Behandlung der CLL. Chlorambucil wird entweder intermittierend oder kontinuierlich oral verabreicht. Standardtherapie ist die intermittierende Monotherapie mit Chlorambucil, da hier das Auftreten myelotoxischer Nebenwirkungen geringer ist (Knospe et al 1974). Die Dosierung erfolgt pro Kilogramm Idealkörpergewicht alle 2 Wochen mit 0,4mg/kg an Tag 1 (Wiederholung an Tag 15). Die Dosis wird um jeweils 0,1mg/kg/d gesteigert bis zu einer Maximaldosis von 0,8mg/kg/d oder Eintreten myelotoxischer Nebenwirkungen. Bei kontinuierlicher Gabe werden 0,08mg/kg/d gegeben, aber eine Maximaldosis von 15mg sollte nicht überschritten werden. Bei vorher unbehandelten Patienten können Remissionen zwischen 30 und 70% erreicht werden, die aber selten komplett sind und meistens nur von kurzer Dauer (Sawitsky et al 1977).

Polychemotherapie

Die konventionellen Polychemotherapien mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison (COP), mit Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison (mini-CHOP) oder mit Cyclophosphamid, Adriamycin und Prednison (CAP) zeigten in den meisten Studien keinen Überlebensvorteil gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie (Raphael et al 1991).

Purinanaloga

Fludarabin (2-Fluoro-ara-AMP) und Cladribin (2-Chloro-2'-desoxyadenosin) sind die am meisten untersuchten Substanzen in der Behandlung der CLL (Keating 1999).

Fludarabin wird in einer Dosierung von 25mg/m² Körperoberfläche über fünf Tage intravenös mit einer Wiederholung alle 4 Wochen für 4-6 Zyklen verabreicht. Die Ansprechraten liegen bei unbehandelten Patienten zwischen 70-80% mit 23-37% kompletten Remissionen und bei vorbehandelten Patienten zwischen 13-67% mit 0-37% kompletten Remissionen (Cheson et al 1998). Im Vergleich mit Chlorambucil zeigte sich unter der Fludarabintherapie ein signifikant höheres Ansprechen und ein längeres krankheitsfreies Überleben (Rai et al 2000), aber keine Beeinflussung des Gesamtüberlebens (Cheson et al 1998, Leparrier et al 2001).

Die häufigste Nebenwirkung unter Fludarabintherapie ist eine Myelosuppression mit Neutropenie, Thrombopenie und Lymphopenie. Selten sind dagegen ein Tumorlyse-Syndrom (Cheson et al 1998), Autoimmunzytopenien (5% der Fälle) (FCLLG et al 1996) und Autoimmunhämolysen (AIHA; in 10-15% der Fälle) (Mauro et al 2000).

Das zweite Purinanalogen, Cladribin, zeigt bei vorbehandelten Patienten Ansprechraten von 56-82%, komplette Remissionen werden jedoch nur in 10-47% der Fälle erreicht (Robak 2001). Hauptnebenwirkungen sind schwere Neutropenien, Fieber und bakterielle Infekte. Die Effektivität von Cladribin und Fludarabin in der Therapie der CLL ist wahrscheinlich fast identisch, vergleichende Studien lagen jedoch nicht vor.

Pentostatin, ein weiteres Purinanalogen, wird zwar erfolgreich bei der Haarzelleukämie eingesetzt, hat aber bei der CLL aufgrund der geringen Ansprechrate keine Bedeutung (Dillman et al 1989)

Fludarabin-Kombinationen:

Die Frage, ob Fludarabin alleine effektiver ist als in der Kombination mit anderen Zytostatika, wird zurzeit in verschiedenen Studien geprüft. Die alleinige Kombination von Fludarabin mit entweder Prednison, Doxorubicin oder Mitoxantron ergab keine bessere Ansprechrate als Fludarabin alleine (Keating 1998).

Jedoch in der Kombination mit Cyclophosphamid (FC) konnten bei bereits vorbehandelten Patienten noch Ansprechraten bis zu 80% erzielt werden (Hallek et al 1999, O'Brien et al 1996). Bei nicht vorbehandelten Patienten zeigten sich sogar Ansprechraten von 94%, mit 44% komplette Remission (O'Brien et al 1998).

Da Mitoxantron zusätzlich synergistisch zu Fludarabin mit Cyclophosphamid wirkt, wurden mit der Kombination FCM Ansprechraten von 61% mit einem sehr hohen Anteil an kompletten Remissionen (44%) erreicht (Bosch 2002). Unter dieser Therapie traten an Nebenwirkungen vor allem ausgeprägte Neutropenien und schwerwiegende Infektionen auf.

Besonders bei Patienten, die refraktär gegen Fludarabin sind, stellen diese purinanaloga-haltige Kombinationstherapien eine therapeutische Möglichkeit dar.

Ähnlich effektiv wie die Kombination Fludarabin und Cyclophosphamid ist wahrscheinlich die Therapie mit Fludarabin und Epirubicin. In einer kleinen Studie mit 38 Patienten konnte mit der Kombination Fludarabin-Epirubicin Ansprechraten von 82% mit 32% kompletten Remissionen erreicht werden (Rummel et al 1999).

1.1.7.3 Andere Therapiemöglichkeiten

Bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) mit ungünstigen Prognoseparametern kann eine myeloablative Hochdosischemotherapie mit allogener Knochenmarkstransplantation (KMT) von einem HLA-identischen Spender durchgeführt werden. Diese aggressive Therapie stellt die zurzeit einzige kurative Therapieoption bei der CLL dar. Zwar konnten in bis zu 70% der Fälle Remissionen erreicht werden, jedoch lag auch die therapieassoziierte Mortalität bei über 40% (Waselenko et al 1999). Unter der dosisreduzierten Konditionierung konnte die Mortalität auf 20% gesenkt werden (Dreger et al 2003).

Die autologe periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT) ist deutlich weniger toxisch als die allogene KMT. Mit diesem Verfahren können in bis zu 90% der Fälle Remissionen erreicht werden (Waselenko et al 1999). Allerdings ist die Rezidivrate nach autologer peripherer Blutstammzelltransplantation deutlich erhöht, es handelt sich hier also bisher um eine nicht-kurative Therapie (Dreger et al 2002).

Immuntherapie

Derzeit stehen zwei monoklonale Antikörper zur Therapie der CLL zur Verfügung: Rituximab und CAMPATH-1H.

Rituximab ist ein Anti-CD20 Antikörper und aktiviert durch Antikörperbindung an das CD20-Antigen das Komplementsystem, welches wiederum zur Zerstörung der Zelle führt. Der Antikörper CAMPATH-1H ist gegen das CD52-Antigen gerichtet. Es zeigte sich, dass CAMPATH -1H eine höhere klinische Aktivität als Rituximab hat und bei vorbehandelten, Fludarabin-refraktären Patienten noch Ansprechraten bis 46% erreicht (O'Brien et al 2003). Beide Antikörper müssen allerdings besonders im Hinblick auf die Nebenwirkungen in weiteren Studien noch besser untersucht werden.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit durch zelluläre Vakzine eine Immunantwort gegen die CLL- Zellen hervorzurufen, oder durch Gentherapie eine zytotoxische T-Zell-Reaktion ebenfalls gegen die CLL-Zellen zu provozieren (Buhmann et al 1999, Kato et al 1998).

1.1.7.3 Infektionen unter Chemotherapie

Infektionen stellen bei CLL-Patienten immer noch eine der Hauptkomplikationen und Haupttodesursachen dar. Die systemische Hypogammaglobulinämie (nach sieben Jahren Erkrankungsdauer bei etwa 70% der Patienten vorhanden), die zu einem Antikörpermangel führt, gilt als vornehmliche Ursache für die Infektneigung (Morrison et al 1998).

Die häufigsten Keime, die unter einer Therapie mit Alkylanzien eine Infektion verursachen, sind Staphylokokkus aureus, Haemophilus influenza, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae und Pseudomonas aeruginosa (Morrison et al 1998).

Mit Einführung der Purinanaloga verschob sich das Erregerspektrum mit vermehrtem Nachweis von Listeria monocytogenes, Pneumocystis carinii, Cytomegalovirus, Herpes-simplex-Virus, Varizella Zoster-Virus und Mykobakterien (Morrison et al 1998). Vor allem die prolongierte T-Zelldepression und die Myelosuppression mit Neutropenien als Nebenwirkung einer Therapie mit Fludarabin bewirken eine hohe Infektionsrate (Bergmann et al 1993).

In randomisierten Studien muss geklärt werden, ob die Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF zur Stimulation der Granulopoese die infektiösen Komplikationen verringert (O'Brien et al 1998).

1.1.7.4 Primärtherapie

Bisher stand die Therapie der CLL unter palliativen Aspekten. Durch die oben dargestellten neuen Therapieoptionen ergaben sich jedoch in den letzten Jahren vor allem auch bei jüngeren Patienten neue Therapieansätze (Cheson et al 1998).

Man unterscheidet bei der Primärtherapie drei verschiedene Möglichkeiten:

1. „watch and wait“ (Beobachtung ohne Therapie)
2. konventionelle Chemotherapie
3. Hochdosistherapie in kurativer Intention (mit Stammzell-Transplantation)

Die Entscheidung zwischen den drei Möglichkeiten erfolgt durch Abwägung der Kriterien Alter und Komorbidität, Stadium und Krankheitsaktivität.

Das mediane Alter der Patienten liegt bei Diagnose um 65 Jahre. Diese Altersgrenze wird häufig, so auch bei den Studienprotokollen der DCLLSG (Deutsche CLL-Studiengruppe), zur Abgrenzung zwischen „alten“ und „jungen“ Patienten verwendet.

Bisher werden Patienten im Stadium Binet A außerhalb von Studien nicht behandelt. Die etwa 30% der Patienten im Stadium Binet A mit einer „smoldering CLL“ sollten aufgrund ihrer guten Prognose auch weiterhin nicht behandelt werden. Von den übrigen 70% Prozent der Binet A Patienten jedoch, zeigt etwa die Hälfte eine hohe Krankheitsaktivität, die sich in einer Erhöhung der Thymidinkinase, des β_2 -Mikroglobulins, des löslichen CD23-Antigens widerspiegelt, und damit eine verkürzte Lebenserwartung haben. Es stellt sich die Frage, ob diese Patienten frühzeitig behandelt werden sollten (Molica et al 1991).

Im Stadium B gelten folgende Punkte als Indikation zur Chemotherapie (Hallek et al 2002, Cheson et al 1996):

- B-Symptome oder schmerzhaft vergrößerte Lymphknoten
- zunehmende Vergrößerung der Lymphknoten und Milz mit Kompressionssymptomen und Schmerzen
- progressive Hyperleukozytose mit Gefahr des Hyperviskositätssyndroms

Im Stadium Binet C besteht immer Behandlungsbedürftigkeit.

Die Entscheidung, ob in der Primärtherapie Chlorambucil oder Fludarabin verwendet werden soll, stellt weiterhin ein Problem dar. In drei großen Studien wurde bewiesen, dass sowohl die Remissionsrate, als auch das progressionsfreie Überleben der Patienten, die Fludarabin erhielten, besser als bei den Patienten die mit Chlorambucil, CAP oder CHOP therapiert worden waren, gewesen ist. Eindeutige Daten, die zeigen, dass Fludarabin das Gesamtüberleben verlängert, liegen bis jetzt nicht vor (FCLLG et al 1996, Rai et al 1996, Lepage et al 2001).

Der aktuelle Konsens zur Therapieempfehlung sieht für CLL-Patienten eine Behandlung ab dem Stadium Binet B vor. Jüngere Patienten werden mit Fludarabin behandelt und ältere Patienten sollen Chlorambucil erhalten (Hallek et al 2002).

1.2 FRAGESTELLUNG

Aufgrund der in den vorangegangenen Abschnitten dargestellten Überlegungen wird deutlich, dass in der Therapie der CLL noch viele Fragen offen sind und es noch einige Zeit dauern wird, bis für jeden Patienten eine optimale risiko- und altersadaptierte Therapie zur Verfügung steht. Diesem Problem hat sich die DCLLSG mit der Initiierung verschiedener Studien, auf die im nächsten Abschnitt noch genauer eingegangen wird, gestellt. Unter Einbeziehung des Alters, Stadiums und der Krankheitsaktivität sollen mit Hilfe der Studien neue Behandlungsempfehlungen erarbeitet werden.

Der Stellenwert von Fludarabin ist noch nicht ganz geklärt. Unklar ist, ob das Purinanalogon auch bei älteren Patienten als Standardtherapie eingesetzt werden kann. Des Weiteren gilt es zu klären welchen Einfluss das Stadium bei Diagnose auf das Ansprechen und die Nebenwirkungen hat.

In der vorliegenden Arbeit wurde aus diesem Grunde eine vergleichende Untersuchung zur Primärtherapie mit Fludarabin bezüglich Binetstadien und Alter und deren Einfluß auf die Nebenwirkungen und das Ansprechen durchgeführt. Mögliche Vor- oder Nachteile einer Fludarabintherapie bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, und bei Patienten, die sich noch im Binet Stadium A befinden, sollen herausgearbeitet werden.

2 Material und Methoden

2.1 REKRUTIERTER PATIENTEN, AUS STUDIEN DER DCLLSG, DIE MIT FLUDARABIN BEHANDELT WURDEN

Die Patienten der vorliegenden Untersuchung wurden im Rahmen von Studien der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) behandelt. Ziel der Studiengruppe ist, die Diagnostik und Therapie der CLL im Rahmen prospektiver Studien zu verbessern.

Im Rahmen der Studiengruppe wurden verschiedene Protokolle für verschiedene Altersgruppen zur Primär- oder Sekundärtherapie erstellt.

Die Abbildung 1 zeigt einen Ausschnitt der Übersicht der laufenden Studien der DCLLSG. Zur Evaluation der hier vorgestellten Daten wurden Patienten aus folgenden Studien rekrutiert.

CLL 1:	21 Patienten
CLL 4:	50 Patienten
CLL 5:	27 Patienten

Alle evaluierten Patienten hatten eine B-CLL nach NCI-Kriterien und zuvor noch keine Chemotherapie erhalten. Zum Studieneinschluss mussten folgende Diagnosekriterien für eine B-CLL erfüllt sein:

1. Permanente (>drei Monate) Erhöhung der absoluten Lymphozytenzahlen im Blut über 5000/ μ l
2. Mehr als 30% reife Lymphozyten Im Knochenmark bei normaler oder erhöhter Zellularität
3. Immunphänotypische Sicherung der Diagnose gemäß den folgenden Kriterien: Niedrige Expression von Oberflächen-Immunglobulin, CD5+, CD19+, CD23+, einschliesslich der Doppelmarkierung von CD5/CD19.

Für alle Studien gelten folgende Einschlußkriterien:

- Erstdiagnose innerhalb von drei Jahren vor Studieneinschluss
- Keine Vortherapie
- Allgemeinzustand nach ECOG 0-2
- Schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme
- Vorliegen der Parameter für die Risikostratifikation
- Durchführung einer Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten im Therapiearm für die Zeit der Therapie

sowie folgende Ausschlusskriterien:

- Allgemeinzustand nach ECOG Kriterien ≥ 3
- Manifeste Immunhämolyse
- Positiver Coombs-Test
- Manifeste Immunthrombozytopenie
- Gleichzeitiges Vorliegen einer anderen Neoplasie, vorherige Durchführung einer Strahlen- oder Chemotherapie
- HIV-Infektion
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung vor und während der Studie
- folgende Begleiterkrankungen:
 - manifeste Herzinsuffizienz
 - Kardiomyopathie
 - Herzinfarkt innerhalb der vorausgegangenen 6 Monate
 - chronische Lungenerkrankung mit Hypoxämie
 - schwerer, nicht einstellbarer Diabetes mellitus
 - schwere, nicht einstellbare Hypertonie
 - nicht kontrollierbare Infektion
 - Einschränkung der Leberfunktion mit Bilirubin $> 2,0$ mg/dl und/oder Transaminasen über dem 3-fachen Normwert
 - Kreatinin $>3,0$ mg/dl
 - klinisch manifeste zerebrale Dysfunktion
 - schwere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, die eine Kooperation nicht erwarten lassen.

Alle Patienten erhielten eine Therapie mit 25mg Fludarabin/m² Körperoberfläche/Tag i.v. über fünf Tagen. Die Therapie wurde alle 28 Tage wiederholt. Maximal sechs Zyklen wurden verabreicht. Eine Antibiotikaphylaxe oder eine prophylaktische Gabe von G-CSF war nicht vorgesehen. Bei Auftreten von toxischen Nebenwirkungen (CTC-Grad 3 oder 4) wurde eine Empfehlung zur Dosisreduktion gegeben.

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte nach den NCI-Kriterien nach drei und sechs Zyklen sowie alle drei Monate nach Therapiebeendigung.

Eine komplette Remission (CR) lag demnach vor, wenn für mindestens zwei Monate folgende Kriterien erfüllt sind:

- vergrößerte Lymphknoten nicht mehr nachweisbar(durch Röntgen-, Thoraxaufnahme und durch Abdomensonographie gesichert)
- keine Hepato- oder Splenomegalie
- keine Krankheitssymptome
- Blutlymphozyten (absolut) $\leq 4 \times 10^9/l$
- Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$
- Hb $> 11g/dl$ (ohne Bluttransfusion)
- Keine Infiltration des Knochenmarks

Eine partielle Remission (PR) lag vor, wenn für mindestens zwei Monate folgende Kriterien erfüllt waren:

- Verminderung der peripheren Lymphozyten um $\geq 50\%$
plus
- Rückbildung der Lymphknotenvergrößerungen um $\geq 50\%$
und/oder
- Rückbildung einer Hepato- und/oder Splenomegalie um $\geq 50\%$
plus mindestens eines der folgenden Kriterien:
 - Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung des Ausgangswertes
 - Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung des Ausgangswertes
 - Hb $> 11g/dl$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung des Ausgangswertes

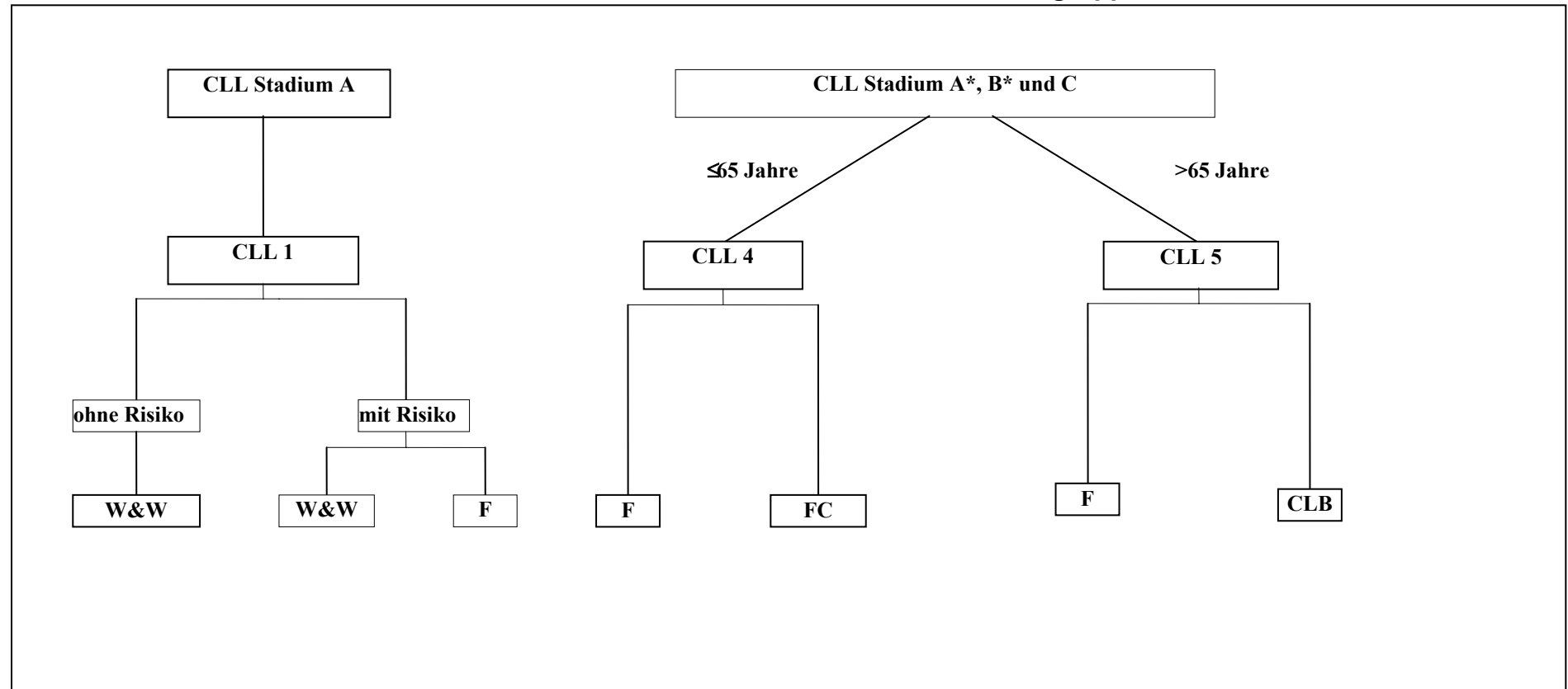
Progression (PD) lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Eindeutige, anderweitig nicht erklärbare Lymphknotenvergrößerung um $\geq 100\%$ an zwei aufeinander folgenden Untersuchungen im Abstand von mindestens zwei Wochen. Einer der Lymphknoten sollte dabei einen Durchmesser von mindestens 2cm haben.
- Auftreten neuer, anderweitig nicht erklärbarer Lymphknotenvergrößerungen (mindestens 1cm Durchmesser) an zwei aufeinander folgenden Untersuchungen im Abstand von mindestens zwei Wochen.
- Sonographisch gemessene Größenzunahme von Leber und/oder Milz von $\geq 25\%$ (mindestens ein Durchmesser). Auftreten einer eindeutigen, vorher nicht nachweisbaren Hepato- oder Splenomegalie (Befund sonographisch gesichert).
- Dauerhafter Anstieg der absoluten Lymphozytenzahlen um $\geq 100\%$ (=Verdopplung)
- Transformation in ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (Richter-Syndrom) oder in eine Prolymphozytenleukämie ($>55\%$ Prolymphozyten)
- Übergang von Stadium A nach B oder C

Eine stabile Erkrankung (SD) lag vor, wenn keiner der oben genannten Sachverhalte erfüllt ist.

Abb.:1

Übersicht über Phase-III-Studien der Deutschen CLL-Studiengruppe



*

F:

FC:

FCM:

w&w:

mit Therapiebedürftigkeit

Fludarabin: 25 mg/m²/d, d1-5Fludarabin: 30 mg/m²/d, d1-3; Cyclophosphamid: 250 mg/m²/d, d1-3Fludarabin: 25 mg/m²/d, d1-3; Cyclophosphamid: 200 mg/m²/d, d1-3; Mitoxantron: 8 mg/m²/d, d1

nur Beobachtung

2.1.1 CLL-1-Protokoll

Im Rahmen des CLL-1 Protokoll wurde geprüft, ob bei Patienten im Binet Stadium A mit hohem Risiko für Krankheitsprogression charakterisiert durch ein hohes β -2 Mikroglobulin oder eine hohe Serum-Thymidinkinase, sowie zusätzlich eine kurze Lymphozytenverdopplungszeit oder ein nicht-noduläres Knochenmarks-infiltrationsmuster, der frühe Einsatz von Fludarabin, randomisiert gegen eine „watch and wait“ Gruppe, das progressionsfreie Überleben verlängert.

Für dieses Protokoll gelten folgende zusätzliche Einschlusskriterien:

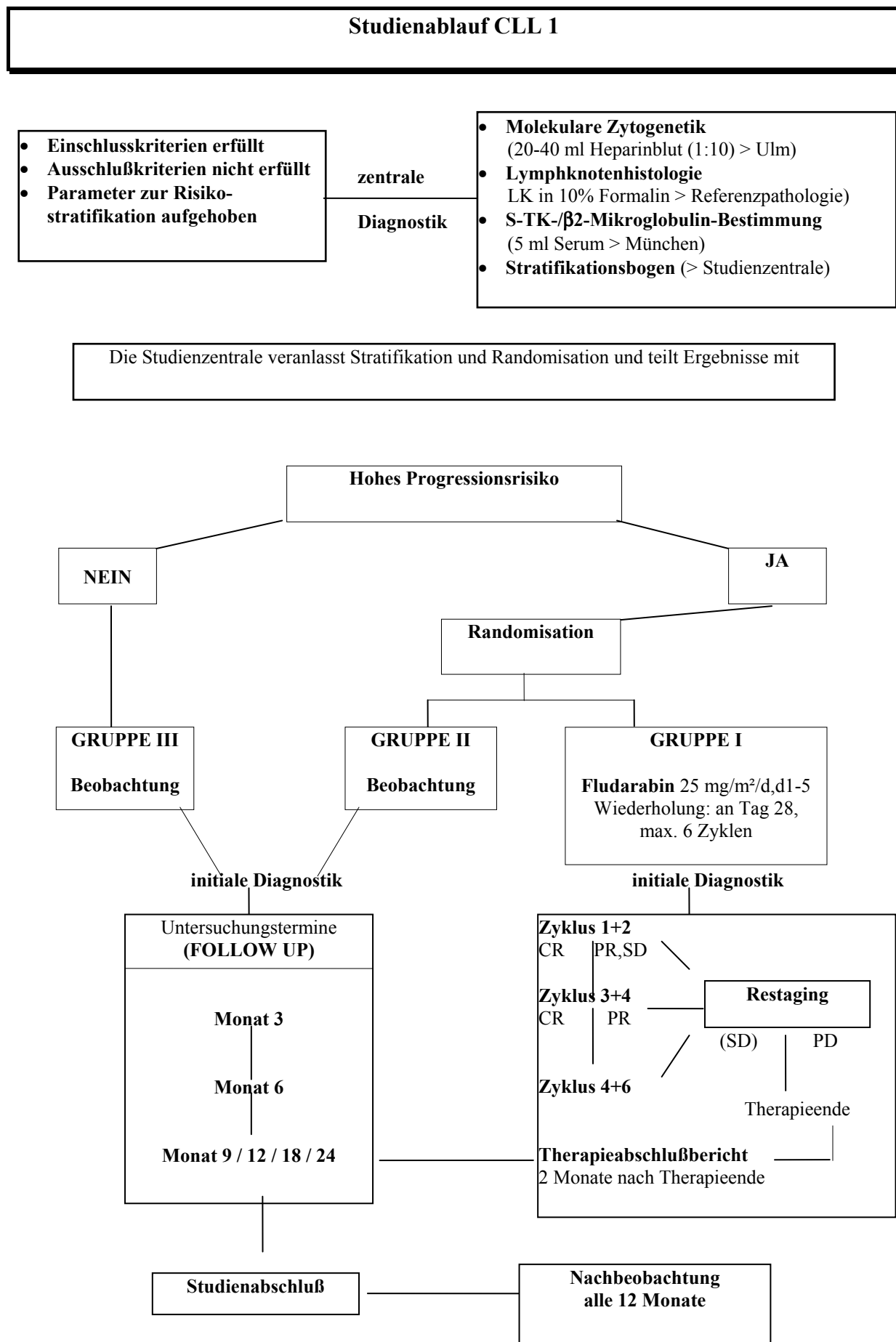
- Gesicherte B-CLL im Stadium Binet A
- Alter zwischen 18 und 75 Jahren

als auch folgendes zusätzliches Ausschlusskriterien:

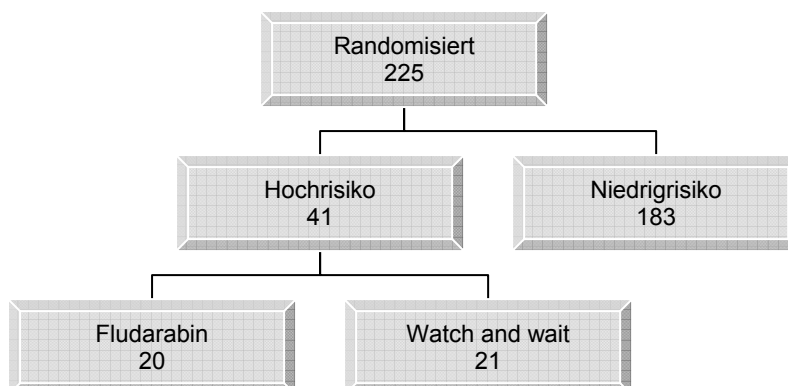
- Alter: jünger als 18, älter als 75 Jahre

Die Abbildung 2 zeigt eine Übersicht über den Studienablauf.

Abb.:2



Das nachfolgende Organigramm 1 zeigt die rekrutierten Patientenzahlen mit Stand vom 01.02.2002:



Organigramm 1

Im Rahmen des Protokolls wurden 109 Zyklen Fludarabin dokumentiert. 14 Patienten beendeten die Studie laut Studienprotokoll, zwei haben die Fludarabintherapie vorzeitig wegen Nicht-Ansprechen und Progress und zwei wegen Toxizität abgebrochen.

2.1.2 CLL-4-Protokoll

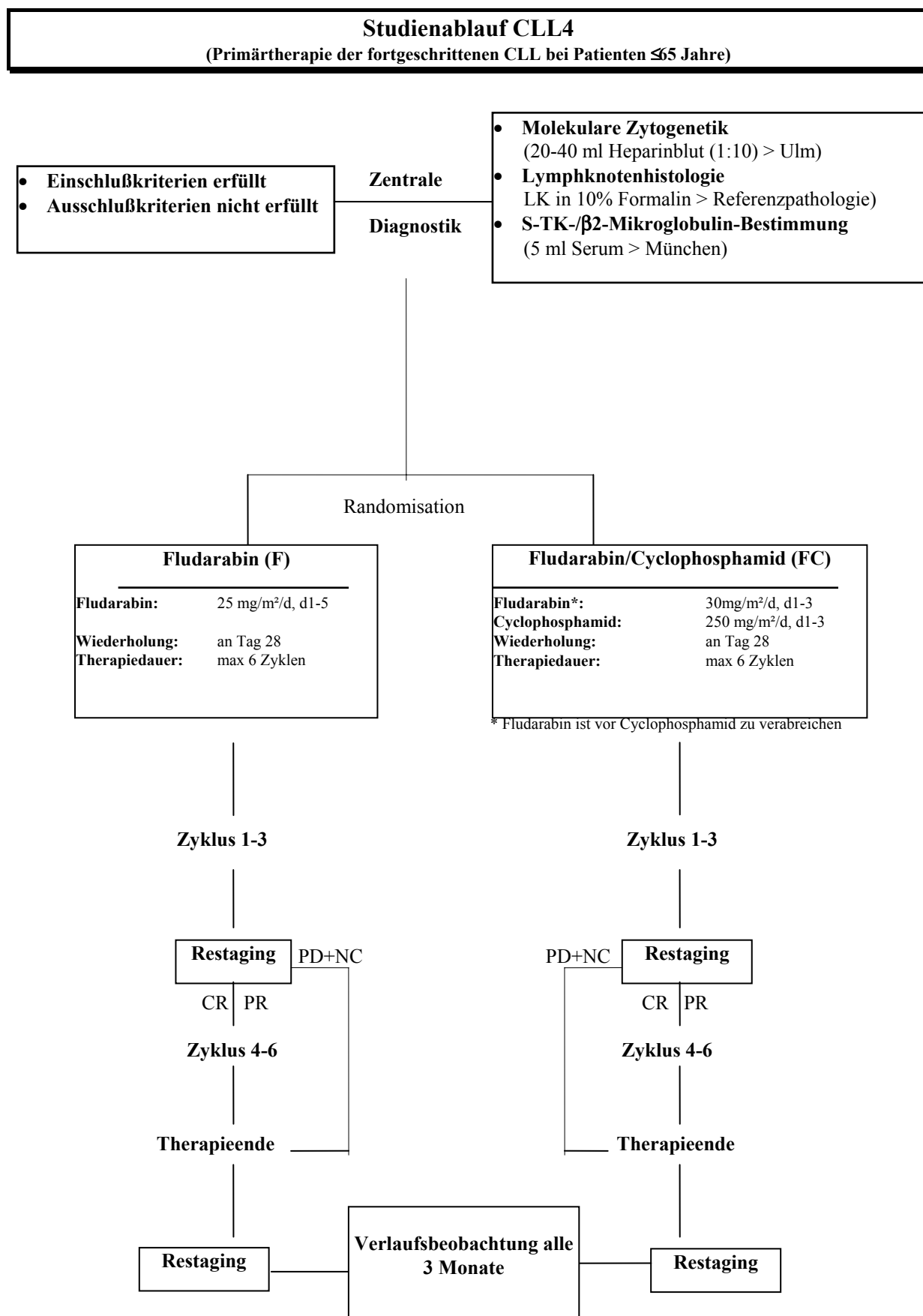
Im CLL4-Protokoll wird die Fludarabin-Monotherapie als Erstlinien-Therapie bei jüngeren Patienten im Stadium Binet B und C sowie Binet A mit therapiebedürftigen B-Symptomen oder starker Leukozyten-Erhöhung gegen eine FC (Fludarabin / Cyclophosphamid)-Kombination getestet.

Für dieses Protokoll gelten folgende zusätzliche Einschlusskriterien:

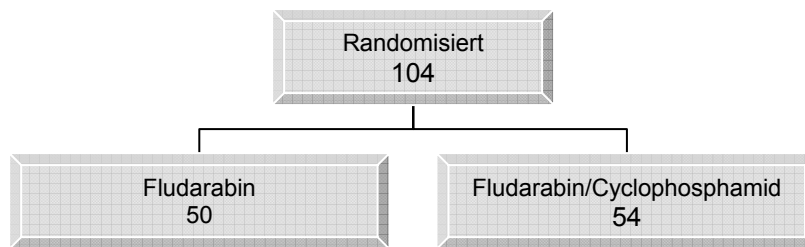
- CLL im Binet Stadium C, Binet Stadium B mit Therapiebedürftigkeit (rasch progredienter Krankheitsverlauf, Gefahr der Organkomplikationen) oder Patienten in den Stadien A oder B mit B-Symptomen oder Hyperviskosität
- Alter 18-65 Jahre

Abbildung 3 zeigt den Studienablauf.

Abb.:3



Bis zum 01.02.2002 wurden folgende Patienten randomisiert:



Organigramm 2

Es wurden 231 Zyklen Fludarabin dokumentiert. 26 Patienten beendeten die Studie laut Studienprotokoll, sechs Patienten mussten die Studie wegen Nicht-Ansprechen, sieben weitere wegen Toxizität abbrechen. Drei Patienten sind vorzeitig verstorben.

2.1.3 CLL-5-Protokoll

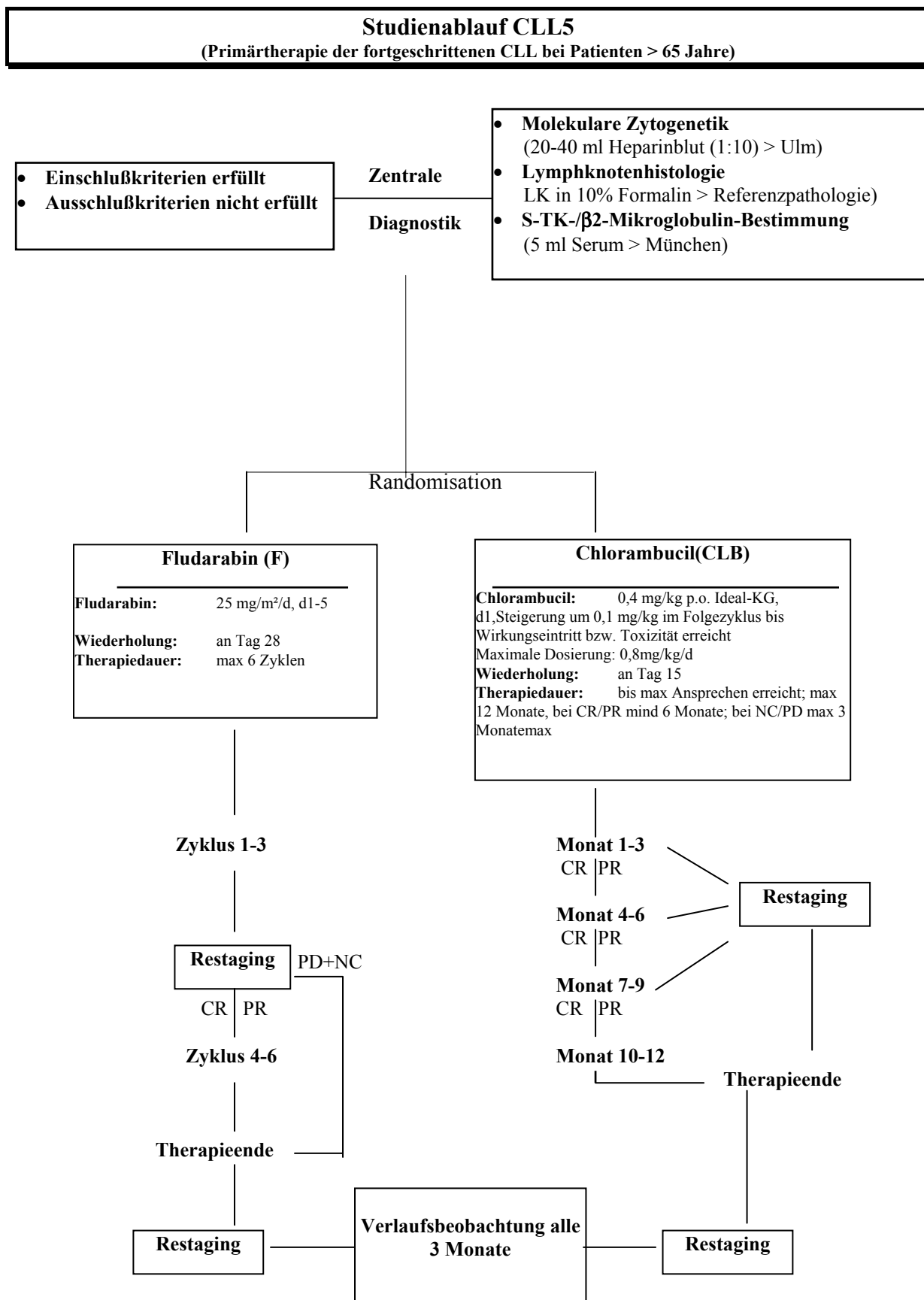
Das CLL 5-Protokoll untersucht randomisiert den Stellenwert der Fludarabin-Monotherapie (F) gegenüber Chlorambucil (CLB) bei älteren Patienten mit einer fortgeschrittenen, unbehandelten CLL.

Für dieses Protokoll gelten folgende zusätzliche Einschlusskriterien:

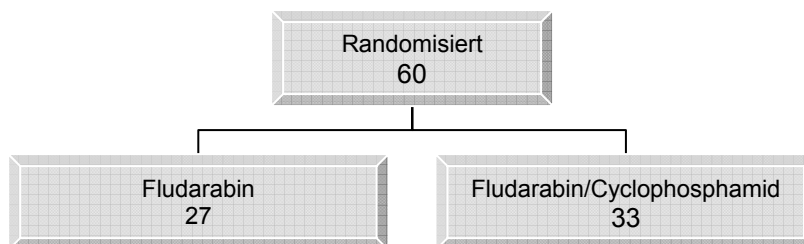
- CLL Binet Stadium C, Stadium B mit Symptomen und Stadium A mit B-Symptomen oder Hyperviskosität, welche einer Therapie bedürfen
- Alter 65 bis 80 Jahre

Abbildung 4 zeigt den Studienablauf.

Abb.:4



Zum Ergebniszeitpunkt am 01.02.2002 waren folgende Patienten eingeschlossen:



Organigramm 3

Es wurden 130 Zyklen Fludarabin dokumentiert. 17 Patienten beendeten die Studie laut Studienprotokoll. Ein Patient musste wegen Nicht-Ansprechens, zwei wegen frühzeitigen Progress und Tod und drei Patienten wegen Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen. Ein Patient hatte einen positiven Coombstest und musste ebenfalls abbrechen.

2.2 GRUPPENBESCHREIBUNG

Für die vorliegende Arbeit wurden nur Patienten, die im Rahmen der CLL 1, 4, 5-Studie eine Fludarabintherapie erhalten haben, ausgewertet. Insgesamt wurden 98 Patienten, die eine Fludarabin-Therapie als Erstlinien-Therapie erhalten haben in die Analyse eingeschlossen. Die Patienten wurden für die Auswertung in je zwei verschiedene Gruppen eingeteilt. Patienten im Stadium Binet A wurden mit Patienten im Stadium Binet B/C verglichen. Patienten, die jünger als 65 Jahre waren wurden mit Patienten die älter als 65 Jahre waren verglichen

Tabelle drei und vier zeigen eine Übersicht über die Aufteilung der Patienten in die beiden Gruppen:

Tab. 3: Patienten mit mindestens einem Zyklus Fludarabin

98 Patienten

Binet A	Binet B/C	<= 65 Jahre	> 65 Jahre
28 Patienten	70 Patienten	68 Patienten	30 Patienten

Tab. 4: Patienten mit sechs Zyklen Fludarabin:

57 Patienten

Binet A	Binet B/C	<= 65 Jahre	> 65 Jahre
20 Patienten	37 Patienten	38 Patienten	19 Patienten

Bei 28 Patienten im Stadium Binet A ist mindestens ein Zyklus Fludarabin dokumentiert worden. 20 Patienten haben sechs Zyklen Fludarabin beendet. Vier Patienten haben die Therapie abgebrochen.

Bei 70 Patienten im Binet Stadium B oder C ist mindestens ein Zyklus Fludarabin dokumentiert worden. Von diesen 70 Patienten haben 37 Patienten sechs Zyklen beendet. 22 Patienten haben die Therapie abgebrochen.

In die Gruppe der jüngeren Patienten (<=65) wurden 68 Patienten eingeschlossen. 38 Patienten haben sechs Zyklen Fludarabin beendet. 19 haben die Therapie abgebrochen.

In die Gruppe der älteren Patienten (>65) wurden 30 Patienten eingeschlossen. 18 hatten sechs Zyklen Fludarabin beendet. Acht Patienten haben die Therapie abgebrochen.

Die maximale Anzahl der Zyklen pro Patient zeigt zwischen der älteren und der jüngeren Gruppe keinen signifikanten Unterschied (Chi-Square=0,5817)

Von den 98 ausgewerteten Patienten waren 31 weiblich und 67 männlich. Das mittlere Alter betrug 60,77 Jahre (39 bis 75 Jahre) 28,5% der Patienten befanden sich im Stadium Binet A, 39,7% im Stadium Binet B und 31,6% im Stadium Binet C.

Der Allgemeinzustand wurde nach den ECOG-Kriterien festgestellt (siehe Tab. 6). 98,0% aller Patienten hatten einen ECOG-Status von null oder eins und 2% der Patienten hatten einen ECOG-Status von zwei.

Die mittlere Anzahl der verabreichten Fludarabin-Zyklen betrug 4,7 und der mittlere Beobachtungsraum 12,6 Monate (sh. Tab. 5).

Tab. 5: Übersicht der Patienten-Charakteristika

Gesamtanzahl der Patienten	98
Männlich	67(68,4%)
Weiblich	31(31,6%)
Mittleres Alter	60,77 Jahre
Stadium A	28 (28,5%)
Stadium B	39 (39,7%)
Stadium C	31 (31,6%)
ECOG 0	59 (60,2%)
1	37 (37,8%)
2	2 (2%)
Mittlere Anzahl der Zyklen	4,7 Zyklen
Mittlerer Beobachtungszeitraum	12,6 Monate

Tab 6: ECOG-Kriterien zur Beurteilung des Allgemeinzustandes

0	Volle Belastbarkeit, kann ohne Einschränkung allen vor der Erkrankung möglichen Aktivitäten nachgehen
1	Anstrengende Tätigkeiten nur mit Einschränkung möglich, kann aber leichten Haus oder Büroarbeiten nachgehen
2	Arbeitsaktivitäten nicht möglich, ist aber ambulant und zur vollständigen Selbstversorgung in der Lage. Weniger als 50% der Wachzeit bettlägerig
3	Teilweise pflegebedürftig, mehr als 50% der Wachzeit bettlägerig
4	Komplett pflegebedürftig, ständig bettlägerig

Tab. 7: Übersicht über alle eingeschlossenen Patienten.

Studie	Zentrum	Geschlecht	Alter	Binet	AZ	N- Zyklen	Resp. overall	PD	PFUE
1	1006	w	59	A	1	6	CR	Nein	10,1
1	13004	m	49	A	0	5	PR	Ja	17,5
1	41006	m	39	A	0	6	PR	Nein	13,3
1	101002	m	47	A	1	2	PR	Ja	27
1	101009	m	60	A	0	6	PR	Nein	8,5
1	107002	m	55	A	0	4	CR	Ja	25,7
1	108005	m	57	A	0	4	SD	nein	22,2
1	187004	w	48	A	0	6	CR	Nein	17,5
1	247001	w	53	A	0	6	CR	Nein	12,2
1	305001	m	52	A	0	6	PR	Ja	17,3
1	305013	m	65	A	0	6	PR	Nein	34,5
1	334003	m	65	A	0	3	SD	Nein	4,6
1	334007	m	66	A	0	3	PR	Nein	20,1
1	336002	w	55	A	0	6	CR	Nein	23,8
1	336011	w	47	A	0	6	PR	Ja	28,8
1	336020	w	72	A	0	6	SD	Ja	19,5
1	336022	m	70	A	0	6	PR	Nein	13,8
1	345002	m	68	A	0	6	PR	Nein	23,5
1	353004	w	71	A	0	6	PR	Nein	15,5
1	425003	m	60	A	0	6	PR	Ja	32,2
4	2003	w	58	B	1	6	PR	Ja	22,8
4	2004	m	64	C	0	6	PR	Ja	23,5
4	11002	w	61	B	0	1			
4	14001	m	59	A	0	6	PR	Nein	9,4
4	14002	m	61	C	0	4	PR	Nein	3
4	15002	m	59	C	1	3	PR	Nein	3
4	15003	w	59	A	0				
4	15004	m	55	B	0				
4	16002	m	60	A	1	6	PR	Nein	21,1
4	16003	m	56	C	2	6	PR	Ja	18,1
4	21001	w	56	C	0	6	PR	Ja	15,3
4	21002	w	62	B	0	1			
4	27004	m	39	B	1	5	PR	Nein	6
4	27005	w	48	C	1	5	PR	Ja	14,7
4	32002	w	64	B	1	1			
4	41002	w	65	B	1	6	CR	Nein	22
4	116001	m	62	B	0	6	PR	Ja	19,8
4	146001	m	57	C	1	6	PR	Ja	13
4	172001	m	58	B	1	6	PR	Ja	20,9
4	177001	m	62	B	1	2	SD	Nein	3
4	177002	m	60	B	4	6	PR	Nein	25,2
4	177005	w	60	B	0	6	PR	Nein	8,1
4	182001	m	56	B	1	2			
4	182003	m	59	B	4	3			
4	187001	m	59	B	0	6	CR	Nein	24,4
4	187002	m	41	B	1	4	PR	Nein	12,7
4	217003	m	54	C	1	3	SD	Nein	3
4	248002	m	48	B	0	4	PR	Ja	13
4	302002	m	59	C	0	6	CR	Nein	8
4	302003	m	50	A	0	4	PR	Ja	4
4	305001	w	55	C	1	6	PR	Nein	12,1
4	305002	m	61	C	1	6	PR	Nein	8,6
4	313001	m	54	B	1	1			
4	316001	w	65	C	1	6	PR	Nein	16,1
4	317001	w	65	C	0	6	PR	Nein	6
4	329001	m	59	C	0	3	SD	Nein	3
4	329002	w	49	B	0	6	CR	Nein	20,8
4	329005	m	51	B	0	2			
4	345001	m	65	C	0	3	PR	Nein	3
4	346001	w	51	A	1	6	CR	Nein	8,9
4	353001	m	55	B	0	4	CR	Nein	13,8
4	353002	m	60	B	0	6	PR	Nein	6
4	357001	w	51	C	0	6	PR	Nein	23,8
4	358003	m	65	C	0	5	PR	Nein	10,5

Studie	Zentrum	Geschlecht	Alter	Binet	AZ	N-Zyklen	Resp. overall	PD	PFUE
4	360001	w	58	B	1	6	PR	Nein	3
4	371003	m	47	B	1	6	PR	Ja	10,5
4	380001	m	52	A	1	6	CR	Ja	27,6
4	387001	m	60	C	1	5	SD	Nein	17,1
4	409001	m	46	B	1	3	SD	Ja	20,8
4	429001	m	61	B	0	6	PR	Ja	6
4	702001	m	60	B	0	3	SD	Nein	14
5	2005	w	75	C	1	1			
5	3001	m	75	B	1	5	PR	Nein	12,4
5	11001	m	68	B	1	6	CR	Nein	13
5	11002	m	73	B	0	6	PR	nein	10,9
5	13001	m	75	C	1	3	PD	Ja	3
5	27001	m	67	B	0	6	CR	Nein	23,7
5	41001	m	74	B	1	6	PR	Nein	6
5	146001	m	71	B	2	3	PR	Ja	9,2
5	187001	m	68	B	0	6	PR	Nein	22,9
5	236002	w	71	C	1	3	PR	Nein	3
5	257001	m	66	C	0	4	PR	Nein	3
5	329001	m	72	B	0	6	PR	Nein	11,3
5	329003	m	67	C	1	6	PR	Nein	14,2
5	336003	w	73	B	1	6	PR	Ja	16,9
5	345001	w	75	A	0	6	PR	Ja	14,7
5	345002	m	65	C	0	6	SD	Ja	16,6
5	346001	w	75	C	0	6	PR	Nein	8,4
5	346003	m	67	A	1	6	CR	Nein	15,8
5	346005	m	66	C	0	4	PR	Nein	3
5	346006	m	69	C	0	3	SD	Nein	3
5	348001	m	69	C	0	6	CR	Nein	17
5	358002	w	71	B	1	6	PR	Ja	16,1
5	367001	w	65	C	1	6	PR	Nein	15,8
5	367002	w	71	B	1	6	PR	Nein	6
5	380001	m	68	B	0	1			
5	425001	m	67	C	0	1			
5	433001	m	74	C	0	6	PR	Nein	6

Binet=Binetstadium

AZ=Allgemeinzustand

N-Zyklen=Anzahl der Zyklen

Resp.overall= Reponse Overall

PD=progressive disease

CR=complete remission

PR=partial remission

SD=stable disease

PFUE=progressionsfreies Überleben

2.3 STATISTISCHE ANALYSE

Bei dem Vergleich der Patientenkollektive „jung“ versus „alt“, beziehungsweise „Binet A“ versus „Binet B oder C“ bezüglich kategorischer Variablen (Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Dosisreduktion, Ansprechen, Nebenwirkungen) wurde der Pearson Chi-Square beziehungsweise der exakte Test von Fisher, abhängig von der erwarteten Fallzahl, verwendet.

Das progressionsfreie Überleben wurde mit der Methode nach Kaplan-Meier berechnet. Als statistischer Test wurde der log rank Test benutzt. Der gleichzeitige Einfluss von Alter und Binetstadium in die Auswertung des progressionsfreien Überlebens wurde mit dem proportional hazard Modell von Cox analysiert.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Wenn nicht anders spezifiziert wurde immer zweiseitig getestet. Es wurde die SPSS Version 11.5 verwendet.

3 Ergebnisse

In den vorliegenden Ergebnissen wurden verschiedene Binetstadien sowie Altersgruppen nach einer Fludarabin-Erstlinien-Therapie bei CLL in Bezug auf verschiedene Parameter verglichen. Die in dieser Analyse eingeschlossenen 98 Patienten wurden in je zwei Gruppen aufgeteilt. Zum einen wurden die Patienten, die sich bei Studieneinschluss im Stadium Binet A (28 Patienten) befanden mit Patienten im Stadium Binet B oder C (70 Patienten) verglichen. Zum anderen wurden die jüngeren Patienten unter 65 Jahre (68 Patienten) mit den älteren Patienten über 65 Jahren (30 Patienten) verglichen (sh. Tab. 3). Diese zwei Gruppen wurden jeweils miteinander im Hinblick auf Dosisreduktion, Therapieabbruch, Ansprechen, Infektionen, Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen sowie progressionsfreies Überleben über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 12,6 Monaten verglichen.

3.1 ALLGEMEINZUSTAND DER REKRUTIERTEN PATIENTEN

Der Allgemeinzustand wurde vor Beginn der Behandlung bei jedem Patienten nach den ECOG-Kriterien (siehe Tab. 6) bestimmt. Patienten mit einem ECOG-Status von mehr als zwei wurden nach den Ein-/ Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen. Von den ausgewerteten Patienten hatten 98% einen ECOG-Status von null oder eins und nur 2% einen ECOG-Status von zwei. Bei dem Vergleich der vier Gruppen ergab sich, wie Tabellen 8 und 9 zeigen, folgendes Ergebnis:

Es ließ sich kein Unterschied bezüglich des Allgemeinzustandes zwischen den beiden Altersgruppen feststellen (Tab.9). Bei den Binet A Patienten jedoch, zeigte sich eine deutliche Tendenz (Pearson CHI-Square: p-Wert= 0,056) zu einem besseren Allgemeinzustand, ausgedrückt durch ein häufigeres Vorkommen des ECOG-Status 0, verglichen mit den Patienten in einem höheren Binet Stadium (Tab.8), auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war.

Tab. 8: Auswertung des Allgemeinzustands: Vergleich der Binetstadien pro Patient

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
ECOG 0	22	78,6	37	52,9	59	60,2
ECOG 1	6	21,4	31	44,3	37	37,8
ECOG 2	0	0	2	2,9	2	2,0
Total	28	100	70	100	98	100

Chi-Square Test: $p=0,056$

n=Anzahl

Tab. 9: Auswertung des Allgemeinzustands: Vergleich der Altersgruppen pro Patient

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%
ECOG 0	41	60,3	18	60	59	60,2
ECOG 1	26	38,2	11	36,7	37	37,8
ECOG 2	1	1,5	1	3,3	2	2
Total	68	100	30	100	98	100

Chi-Square Test: $p=0,8$

n=Anzahl

3.2 BEGLEITERKRANKUNGEN DER REKRUTIERTEN PATIENTEN

Angaben zu Begleiterkrankungen vor Beginn der Therapie lagen bei 96 Patienten vor. Die älteren Patienten hatten signifikant mehr Begleiterkrankungen als die jüngeren Patienten (53,3% vs. 31,8%; Tab. 11). Zwischen dem Stadium Binet A und den Stadien Binet B oder C zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Auftreten von Begleiterkrankungen. Allerdings waren bei 44,1% der Patienten im fortgeschrittenen Stadium weitere Erkrankungen bekannt verglichen mit 25% der Patienten, die im Binet Stadium A an einer zusätzlichen Erkrankung litten. Die häufigsten angegebenen Begleiterkrankungen stellen Hypertonus, Diabetes mellitus, Struma, Asthma, pAVK, Niereninsuffizienz, KHK dar (siehe Abb. 5). Es lässt sich jedoch kein Zusammenhang für die Tendenz zu einer vermehrten Anzahl von Begleiterkrankungen bei Patienten in höheren Binetstadien erkennen. Bei der Art der Begleiterkrankung zeigte sich kein Unterschied zwischen den verschiedenen Binetstadien oder den verschiedenen Altersgruppen.

Tab. 10: Auswertung der Begleiterkrankungen: Vergleich der Binetstadien pro Patient

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
Begleiterkrankung	7	25,0	30	44,1	37	38,5
Keine Begleiterkrankung	21	75,0	38	55,9	59	61,5
Total	28	100	68	100	96	100

Fisher's Exact Test: $p=0,06$

n=Anzahl

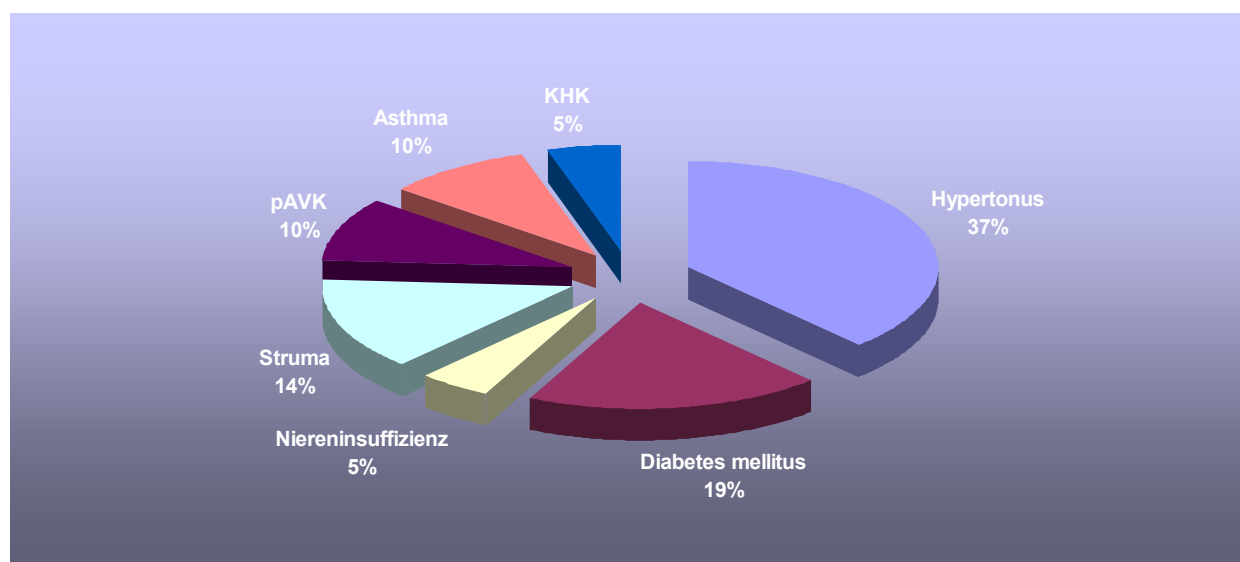
Tab. 11: Auswertung der Begleiterkrankungen: Vergleich der Altersgruppen pro Patient

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%
Begleiterkrankung	21	31,8	16	53,3	37	38,5
Keine Begleiterkrankung	45	68,2	14	46,7	59	61,5
Total	66	100	30	100	96	100

Fisher's Exact Test: $p=0,03$

n=Anzahl

Abb. 5: Die häufigsten Begleiterkrankungen der eingeschlossenen Patienten



KHK: koronare Herzerkrankung

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankung

3.3 DOSISREDUKTION UND THERAPIEABBRUCH DER FLUDARABINTHERAPIE

Im Hinblick auf die später aufgeführten Vergleiche zu Toxizitäten wurde die Häufigkeit von Dosisreduktionen der Fludarabintherapie pro Patient zwischen den verschiedenen Gruppen verglichen. Bei den älteren Patienten über 65 Jahren wurde die Dosis signifikant häufiger reduziert: In dieser Gruppe wurde bei 40 % der Patienten eine Dosisreduktion durchgeführt, verglichen mit 17,6% der Patienten in der Gruppe der unter 65-jährigen ($p=0,02$, Tab.13). Im Vergleich zwischen den frühen oder späten Binetstadien zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die Durchführung von Dosisreduktionen (Tab.12).

Tab. 12: Häufigkeit der Dosisreduktion: Vergleich der Binetstadien

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
Dosisreduktion	6	21,4	18	25,7	24	24,5
Keine Dosisreduktion	22	78,6	52	74,3	74	75,5
Total	28	100	70	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=0,4$

n=Anzahl

Tab. 13: Häufigkeit der Dosisreduktion: Vergleich der Altersgruppen

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%
Dosisreduktion	12	17,6	12	40,0	24	24,5
Keine Dosisreduktion	56	82,4	18	60,0	74	75,5
Total	68	100	30	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=0,02$

n=Anzahl

Im Hinblick auf spätere Evaluationen zu Ansprechen und Toxizität der Fludarabintherapie wurde zusätzlich die Häufigkeit der Therapieabbrüche untersucht. Die Häufigkeit der Therapieabbrüche war in den beiden Altersgruppen fast identisch. Bei den jüngeren Patienten wurde bei 27,9% der Patienten die Therapie vorzeitig abgebrochen, bei den älteren Patienten in 26,7% der Fälle. Bei den Patienten im Stadium Binet A wurde in 17,9% der Fälle die Therapie abgebrochen und bei den

Patienten im Stadium Binet B/C in 31,4%. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nach Fisher's Exact Test nicht signifikant (Tab. 14).

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren:

- Nichtansprechen: 8 Patienten
- Tod: 4 Patienten
- Hämolyse: 4 Patienten

Des Weiteren:

- Thrombozyten-AK: 2 Patienten
- Nebenwirkungen: 2 Patienten
- V. a. hämolyt. Anämie: 1 Patient
- Richtersyndrom: 1 Patient
- Sepsis: 1 Patient
- Pneumonie: 1 Patient
- Posit. Coombstest: 1 Patient
- Progred. Schluckstörungen: 1 Patient
- Progress: 1 Patient

Tab. 14: Häufigkeit der Therapieabbrüche: Vergleich der Binetstadien

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
Therapieabbruch	5	17,9	22	31,4	27	27,6
Kein Therapieabbruch	23	82,1	48	68,6	71	72,4
Total	28	100	70	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=0,1$

n=Anzahl

Tab. 15: Häufigkeit der Therapieabbrüche: Vergleich der Altersgruppen

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%
Therapieabbruch	19	27,9	8	26,7	27	27,6
Kein Therapieabbruch	49	72,1	22	73,3	71	72,4
Total	68	100	30	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=0,5$

n=Anzahl

3.4 ANSPRECHEN UNTER FLUDARABINTHERAPIE

Das Ansprechen auf die Primär-Therapie mit Fludarabin konnte bei 86 Patienten evaluiert werden. 57 Patienten hatten alle sechs Zyklen erhalten. Die mediane Anzahl der verabreichten Zyklen Fludarabin lag bei 4,7 Zyklen.

Die Bestimmung des Ansprechens erfolgte mittels der neuen „National Cancer Institute-Sponsored working group“ (NCI)-Kriterien (Cheson 1996). Das Ansprechen wurde nach drei und sechs Zyklen Fludarabin sowie nach Therapie alle drei Monate im Verlauf evaluiert.

Die Ansprechraten wurden in „Ansprechen insgesamt“ (Ansprechen aller Patienten, also auch der Patienten mit weniger als sechs Zyklen Fludarabin und der Patienten in der Nachbeobachtung) und „bestes“ Ansprechen (Ansprechen nur der Patienten, die sechs Zyklen Fludarabin vollendet haben) unterteilt.

Beim Vergleich der Patientengruppen der frühen und der späten Binetstadien zeigte sich, wie in Tabelle 16 und 17 dargestellt, kein signifikanter Unterschied bezüglich des besten Ansprechens und des Ansprechens insgesamt.

Die Gesamtansprechrates (OR) lag für Patienten im Binet A Stadium bei 88,9% und für Patienten im Binetstadium B oder C bei 84,7% (Tab. 17). Es fällt auf, dass im Binet Stadium A drei Patienten nur eine stabile Erkrankung hatten und dadurch die Ansprechrates nicht 100% beträgt, wie es bei einem niedrigen Tumorstadium möglicherweise zu erwarten gewesen wäre.

Auch bezüglich der Rate der kompletten Remissionen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den frühen und den späten Binetstadien im „insgesamten Ansprechen“ erkennen. Allerdings hatten 29,6% der Patienten im Stadium Binet A im Vergleich zu 11,8% der Patienten im Stadium Binet B oder C eine komplette Remission.

Die Rate der kompletten Remissionen ist im besten Ansprechen nach sechs Zyklen Fludarabin für alle Patienten höher, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Tab. 16: Bestes Ansprechen: Vergleich der Binetstadien

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
CR	7	35	6	16,3	13	22,8
PR	12	60	30	81,0	42	73,7
SD	1	5,0	1	2,7	2	3,5
PD	0	0	0	0	0	0
Total	20	100	37	100	57	100

Fisher's Exact Test: $p=0,25$

n=Anzahl

CR=Komplette Remission

PR=Partielle Remission

SD=Stabile Erkrankung

PD=Progrediente Erkrankung

OR=Gesamtansprechen(CR+PR)

Tab. 17: Ansprechen insgesamt: Vergleich der Binetstadien

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
CR	8	29,6	7	11,8	15	17,4
PR	16	59,3	43	72,8	59	68,6
OR	24	88,9	50	84,7	74	86,0
SD	3	11,1	8	13,6	11	12,8
PD	0	0	1	1,5	1	1,2
Total	27	100	59	100	86	100

Fisher's Exact Test: CR: $p=0,22$

OR: $p=0,44$

n=Anzahl

Auch der Vergleich zwischen den jüngeren und den älteren Patienten zeigte keinen Unterschied im Ansprechen auf Fludarabin, wie Tabelle 18 und 19 zeigen.

Die Gesamtansprechrates (OR) lag bei der jüngeren Gruppe bei 84,7% und bei der älteren Gruppe bei 88,8%. Die jüngeren Patienten hatten in 18,6%, die älteren hingegen nur in 14,8% eine komplette Remission unter Fludarabintherapie erreicht. Dieser Unterschied in der Rate der kompletten Remissionen war nach Fisher's Exact Test nicht signifikant. Auch hier war die Rate der kompletten Remission beim besten Ansprechen nach sechs Zyklen Fludarabin höher als beim Ansprechen insgesamt. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Tab. 18: Bestes Ansprechen bezüglich des Alters

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%
CR	9	23,6	4	21,1	13	22,8
PR	28	73,6	14	73,7	42	73,6
SD	1	2,6	1	5,3	2	3,5
PD	0	0	0	0	0	0
Total	38	100	19	100	57	100

Fisher's Exact Test: $p=1,0$

n=Anzahl

Tab. 19: Insgesamtes Ansprechen bezüglich des Alters

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%
CR	11	18,6	4	14,8	15	17,4
PR	39	66,1	20	74,1	59	68,6
SD	9	15,3	2	7,4	11	12,8
PD	0	0	1	3,7	1	1,2
OR	50	84,7	24	88,8	74	86,0
Total	59		27		86	

Fisher's Exact Test: CR: $p=0,35$ OR: $p=0,44$

n=Anzahl

3.5 NEBENWIRKUNGEN DER FLUDARABINTHERAPIE

Im weitem wurden die Anzahl und der Schweregrad der Nebenwirkungen in den vier Gruppen untersucht.

Die Nebenwirkungen wurden nach jedem Zyklus Fludarabin mit Hilfe der CTC-Kriterien (Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute, Bethesda/USA) evaluiert.

Wie man den Tabellen 20 und 21 entnehmen kann, hatten von 98 Patienten 69 mindestens eine Nebenwirkung (Tab. 20). Die häufigsten Nebenwirkungen waren hämatologische Nebenwirkungen. Infektionen stellten die zweithäufigste Nebenwirkung dar. Insgesamt wurden 35 Infektionen gemeldet. Die übrigen

Nebenwirkungen verteilten sich auf die Epidermis, den Gastrointestinaltrakt und neurologische Komplikationen.

Tab. 20: Nebenwirkungen pro Patient in den verschiedenen Binetstadien

	Alle NW	Infektionen	Häm. NW	GI	Neuro
Binet A	16	1	10	4	4
Binet B/C	53	20	49	14	7
Total	69	21	59	18	11

Epidermis=epidermale Nebenwirkungen

GI=gastrointestinale Nebenwirkungen

Neuro=neurologische Nebenwirkungen

Tab. 21: Nebenwirkungen pro Patient in den verschiedenen Altersgruppen

	Alle NW	Infektionen	Häm. NW	GI	Neuro
<=65	45	16	41	12	8
>65	24	5	18	6	3
Total	69	21	59	18	11

Epidermis=epidermale Nebenwirkungen

GI=gastrointestinale Nebenwirkungen

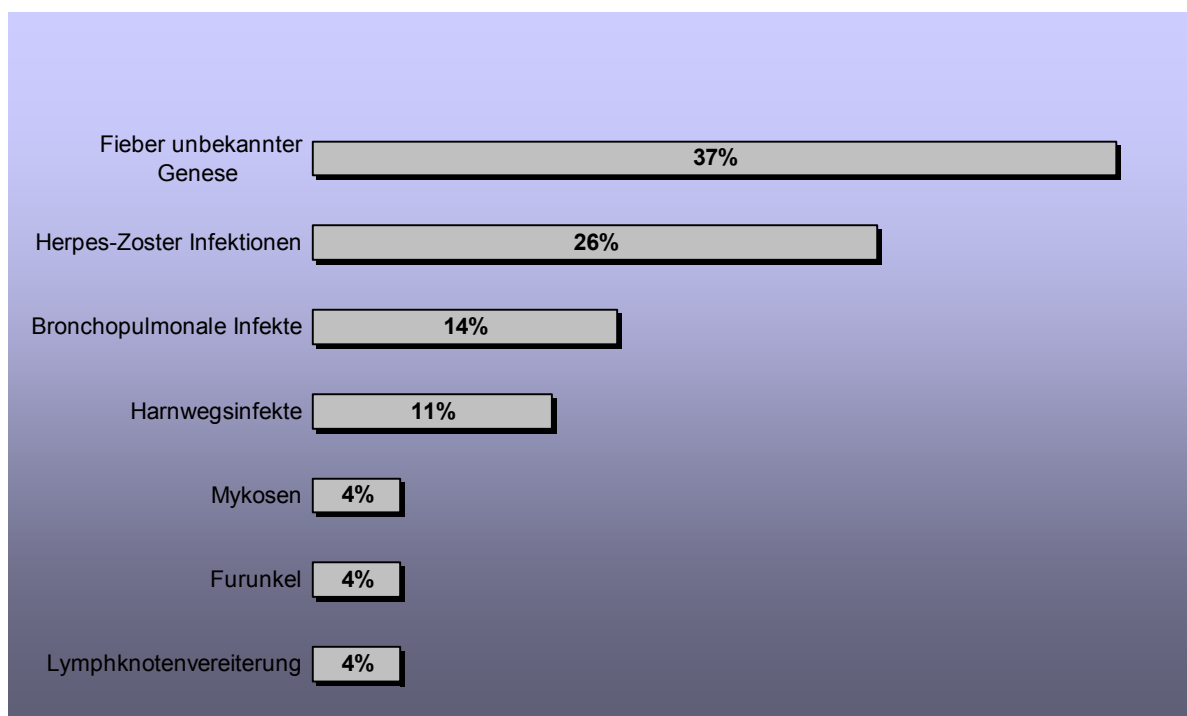
Neuro=neurologische Nebenwirkungen

Auf die Verteilung der Nebenwirkung in den verschiedenen Stadien, sowie in den verschiedenen Altersgruppen, wird im Folgenden eingegangen.

3.5.1 Infektionen

Infektionen sind eine häufige Komplikation unter einer Therapie mit Fludarabin, insbesondere aufgrund der ausgedehnten T-Zelldepression (Bergmann et al 1993, Wijermans et al 1993). Die Häufigkeit sowie die Schwere der Infektion wurden in allen vier Gruppen analysiert. Dabei wurden folgende nach CTC-Kriterien verschlüsselte Symptome zu den Infektionen gezählt: Körpertemperatur, Infektionen und Schüttelfrost. Bei den hier analysierten Patienten zählten Fieber unbekannter Genese und Herpes-Zoster Infektionen, gefolgt von bronchopulmonalen Infekten und Harnwegsinfekten zu den häufigsten Infektionen.

Abb. 6: Häufigkeit der einzelnen Infektionen unter Fludarabintherapie



Bei dem Vergleich der Infektionen aller Schweregrade, die bei Patienten in den früheren Krankheitsstadium (Binet A) auftraten mit denen in höheren Krankheitsstadien (Binet B/C), ergaben sich folgende Ergebnisse:

Von den 28 Patienten im Binet Stadium A hatte ein Patient eine Infektion (3,5%), von den Patienten im Stadium Binet B oder C hatten 20 von 70 Patienten eine Infektion (28,6%). Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen war signifikant mit einem p-Wert 0,006 (Fisher's Exact Test) (Tab.22). Des Weiteren wurde untersucht, wie häufig schwere Infektionen (CTC-Grad 3 oder 4) in den verschiedenen Gruppen auftraten. In der Gruppe der Patienten im Stadium Binet A gab es keine schweren Infektionen. In der Gruppe der Patienten im Stadium Binet B oder C hatten von 20 Patienten vier eine Infektion mit CTC-Grad 3 oder 4 (20%) (Tab.23).

Es wurde weiterhin untersucht, ob sich die Infektionsrate der im Binet Stadium A mit Fludarabin behandelten Patienten von der im Stadium Binet A unbehandelten Patienten unterschied. Dazu wurden die mit Fludarabin behandelten Patienten mit den Patienten im Stadium Binet A verglichen, die im CLL-1 Protokoll (siehe 2.1.1) im

Hochrisikoarm in die Beobachtungsgruppe randomisiert worden sind. Von den 56 Patienten, die in den Hochrisikoarm stratifiziert worden waren, sind 35 beobachtet worden. Von diesen 35 Patienten in der Beobachtungsgruppe hatten sieben (17%) eine Infektion. Vergleicht man diese Infektionsrate mit der Infektionsrate unter Fludarabintherapie von 3,5% (Tab. 22) ergibt sich mit einem p-Wert von 0,0547 (Fisher's Exact Test) ein fast signifikanter Unterschied zu Gunsten der Patienten, die eine Fludarabintherapie erhalten. Daraus kann gefolgert werden, dass mit Fludarabin behandelte Patienten auf keinen Fall mehr Infektionen als unbehandelte CLL-Patienten haben.

Innerhalb der unbehandelten Gruppe zeigten die Niedrig-Risiko Patienten aus dem CLL-1 Protokoll ein Infektionsrisiko von 16% und die Hoch-Risiko Patienten ein Risiko von 20%. Beim Vergleich dieser beiden Gruppen lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. (Fischer Exact: $p=0,5$). Diese Analyse zeigt, dass die Infektionsrate im Stadium Binet A zum einen unabhängig von einer Therapie mit Fludarabin zum anderen von Risikofaktoren für den Krankheitsprogress unabhängig ist.

Tab. 22: Infektionsraten in den verschiedenen Binetstadien

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
Infektion	1	3,5	20	28,6	21	21,4
Keine Infektion	27	96,5	50	71,4	77	78,6
Total	28	100	70	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=0,006$

n=Anzahl

Tab. 23: Grad 3 und 4 Infektionsraten in den verschiedenen Binetstadien

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
Infektion <Grad 3	1	100	16	80,0	17	81,0
Infektion >=Grad 3	0	0	4	20,0	4	19,0
Total	1	100	20	100	21	100

Fisher's Exact Test: $p=0,8$

n=Anzahl

Des Weiteren wurde analysiert, ob das Alter des Patienten die Infektionsrate unter Fludarabintherapie beeinflusst.

Unter den 68 jüngeren Patienten hatten 23,5% der Patienten eine Infektion, unter den 30 älteren Patienten hingegen erkrankten 16,6%. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war nicht signifikant (Fischer Exact: $p=0,60$)(Tab.24).

Die Häufigkeit der schweren Infektionen (CTC-Grad 3 oder 4) lag in der jüngeren Gruppe bei 18,8% und in der älteren Gruppe bei 20%. Auch beim Vergleich der Inzidenz schwerer Infektionen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen. Zusammenfassend zeigte sich in der hier durchgeführten Analyse, dass zwar das Stadium der Erkrankung, nicht aber das Alter, einen Einfluss auf die Inzidenz der Infektionen hatte.

Tab. 24: Infektionsraten in den verschiedenen Altersgruppen

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	N	%
Infektion	16	23,5	5	16,7	21	21,4
Keine Infektion	52	76,5	25	83,3	77	78,6
Total	68	100	30	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=0,6$

n=Anzahl

Tab. 25: Grad 3 und 4 Infektionsraten in den verschiedenen Altersgruppen

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%
Infektion <Grad 3	13	81,2	4	80,0	17	81,0
Infektion >=Grad 3	3	18,8	1	20,0	4	19,0
Total	16	100	5	100	21	100

Fisher's Exact Test: $p=0,7$

n=Anzahl

3.5.2 Hämatologische Nebenwirkungen

Eine der Hauptnebenwirkungen von Fludarabin ist die Myelosuppression (Bergmann 1993, Wijermans 1993). Des Weiteren können unter Fludarabin bei 4 bis 21% der Patienten gehäuft Autoimmunhämolysen (AIHA) und Autoimmunthrombopenien (AITPs) auftreten (Mauro et al 2000, Hamblin et al 1986, De Rossi et al 1988, Byrd et al 1994, Raimondo et al 1993, Myint et al 1995).

Die Inzidenz hämatologischer Nebenwirkungen unter Fludarabintherapie in den einzelnen Gruppen wurde in einer weiteren Analyse untereinander verglichen. Als hämatologische Nebenwirkung wurde ein Abfall des Hämoglobin-, sowie der Leukozyten- oder Thrombozytenkonzentration gewertet.

Durch die Knochenmarkinfiltration mit CLL-Zellen bestehen schon vor der Therapie bei vielen Leukämiepatienten Anämien und Thrombozytopenien. Die hämatologischen Nebenwirkungen unter der Therapie nach den CTC-Kriterien sind daher nur eingeschränkt beurteilbar, da es sich hierbei um eine Einteilung nach Absolutwerten handelt. Zur Berechnung der hämatologischen Nebenwirkungen wurden daher die NCI-Kriterien herangezogen. Anhand dieser Kriterien wird der prozentuale Abfall des Hämoglobins, der Thrombozyten und der Granulozyten beurteilt, welche dadurch eine wesentlich genauere Analyse der hämatologischen Toxizität der CLL-Therapie erlaubt. Die Auswertung erfolgte hier pro Nebenwirkungsmeldung und nicht pro Patient, da es sich bei den hämatologischen Nebenwirkungen um die häufigste Nebenwirkung handelt, die alle Patienten betraf. Da in den hier untersuchten Studien nur die Leukozytenwerte, nicht jedoch die Granulozytenwerte standardmäßig dokumentiert wurden, sind zur Auswertung der Nebenwirkungen auf die Granulozyten nur unzureichende Daten vorhanden. Granulozytopenien wurden nur in Einzelfällen von den behandelnden Ärzten dokumentiert. Zusätzlich zu der Auswertung der Granulozyten nach NCI-Kriterien wurden daher in der vorliegenden Analyse noch die Leukozyten mit Hilfe der CTC-Kriterien bestimmt.

Im Vergleich der Binetstadien untereinander traten im Stadium Binet A signifikant häufiger hämatologische Nebenwirkungen nach NCI-Kriterien auf (67,1% vs. 40,6%), als in den Stadien Binet B oder C (p-Wert <0,00 Fisher Exact Test; Abb. 7). Dieser

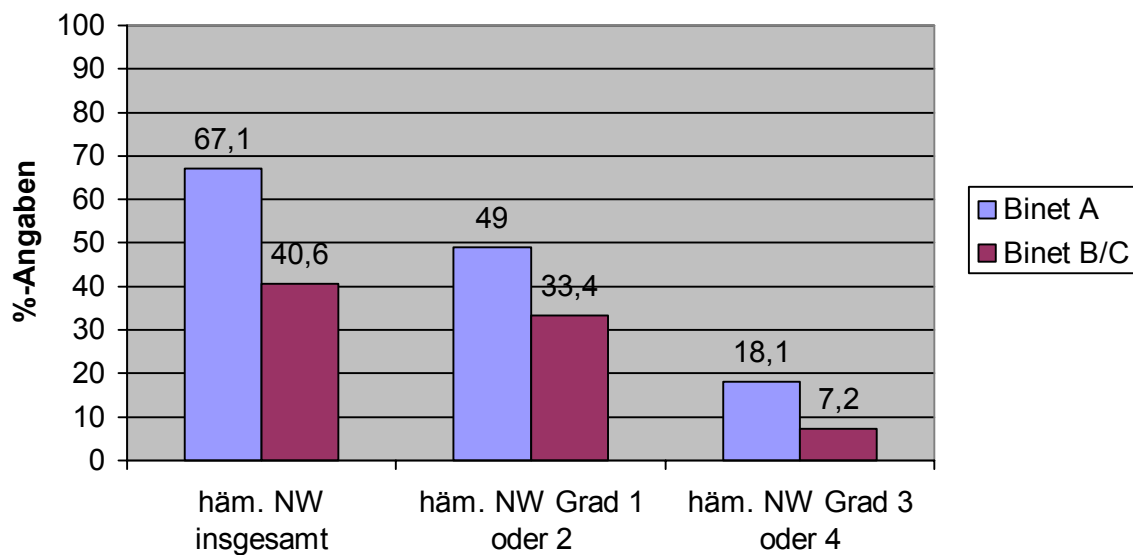
Befund lässt sich am ehestens dadurch erklären, dass die Patienten im Stadium Binet A noch normale Thrombozyten- und Hämoglobinwerte hatten und so der prozentuale Abfall der Thrombozyten und des Hämoglobins durch die Fludarabintherapie höher ausfällt als bei den Patienten im Stadium Binet B oder C, die schon vor Therapie erniedrigte Hämoglobin- und Thrombozytenwerte haben können. Bei den Auswirkungen der Fludarabintherapie auf die Leukozyten lässt sich nach CTC-Kriterien kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Stadien beobachten (Abb. 11). Allerdings wird nach den CTC-Kriterien der absolute Wert der Leukozyten berechnet und nicht der prozentuale Abfall.

Am seltensten traten unter den gemeldeten Nebenwirkungen Anämien mit 15,7 % auf. Nebenwirkungen aufgrund von Leukopenien wurden insgesamt mit 27,3% dokumentiert, Thrombopenien mit 28,1% und Granulopenien mit 57,9%. Alle hämatologischen Nebenwirkungen waren in Bezug auf den Schweregrad bei Patienten im Stadium Binet A signifikant stärker ausgeprägt als bei den Patienten in den späten Binetstadien (p-Werte <0,00; siehe Abb. 8-10).

Insbesondere schwerwiegende Thrombopenien und Neutropenien dritten und vierten Grades nach CTC-Kriterien traten im frühen Binetstadium signifikant häufiger auf. Bei den Anämien und Leukopenien dritten und vierten Grades ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

Abb. 7

Hämatologische Nebenwirkungen in Bezug auf das Binetstadium nach NCI-Kriterien



häm. NW=hämatologische Nebenwirkungen

Abb. 8

Anämien als Nebenwirkung einer Fludarabintherapie (NCI-Kriterien)

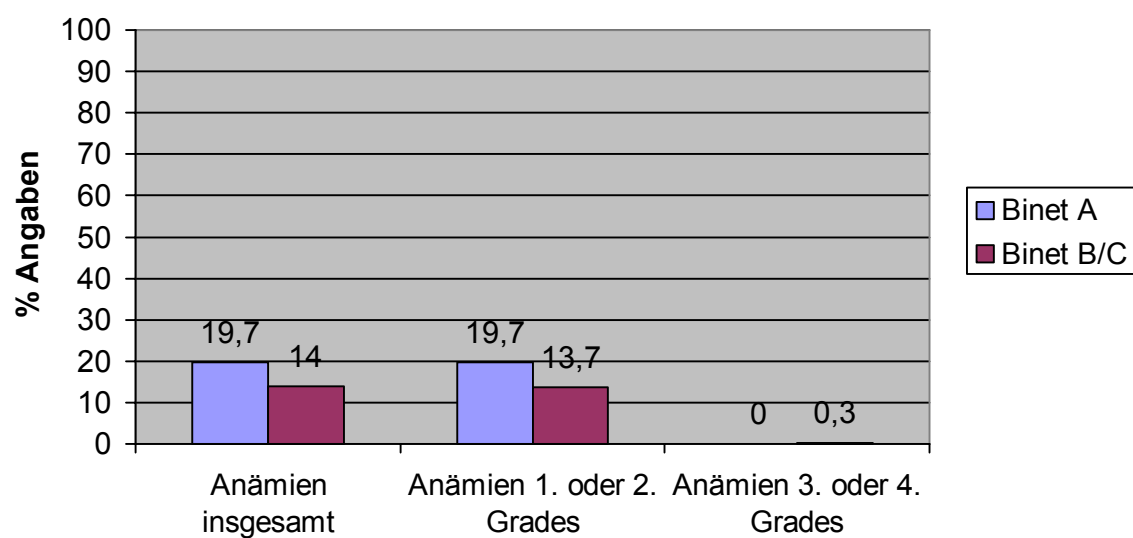


Abb. 9

Thrombopenien als Nebenwirkung einer Fludarabintherapie (NCI-Kriterien)

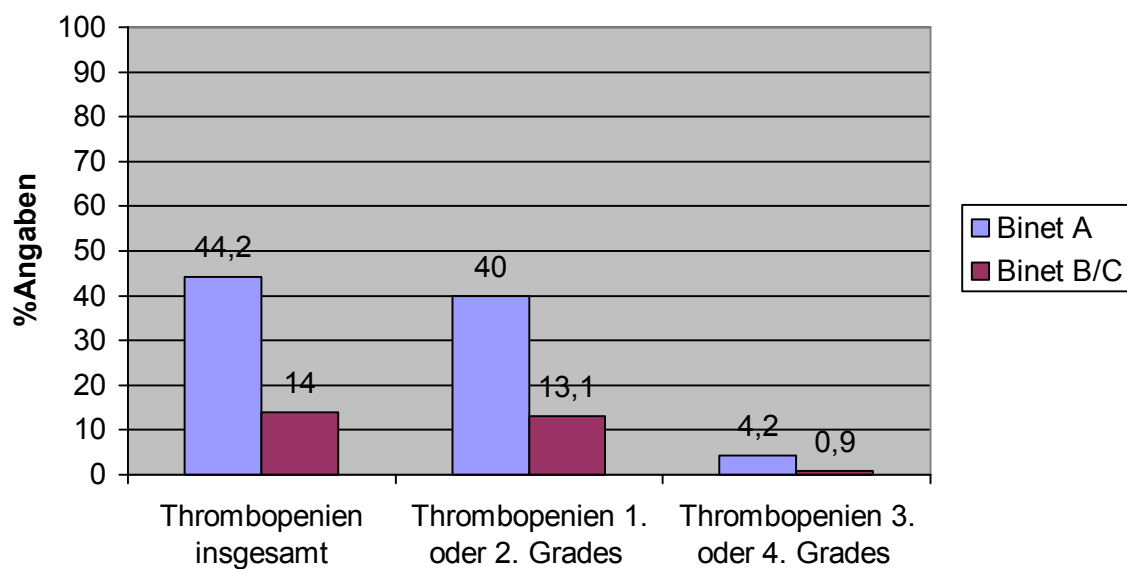


Abb. 10

Neutropenien als Nebenwirkung einer Fludarabintherapie (NCI-Kriterien)

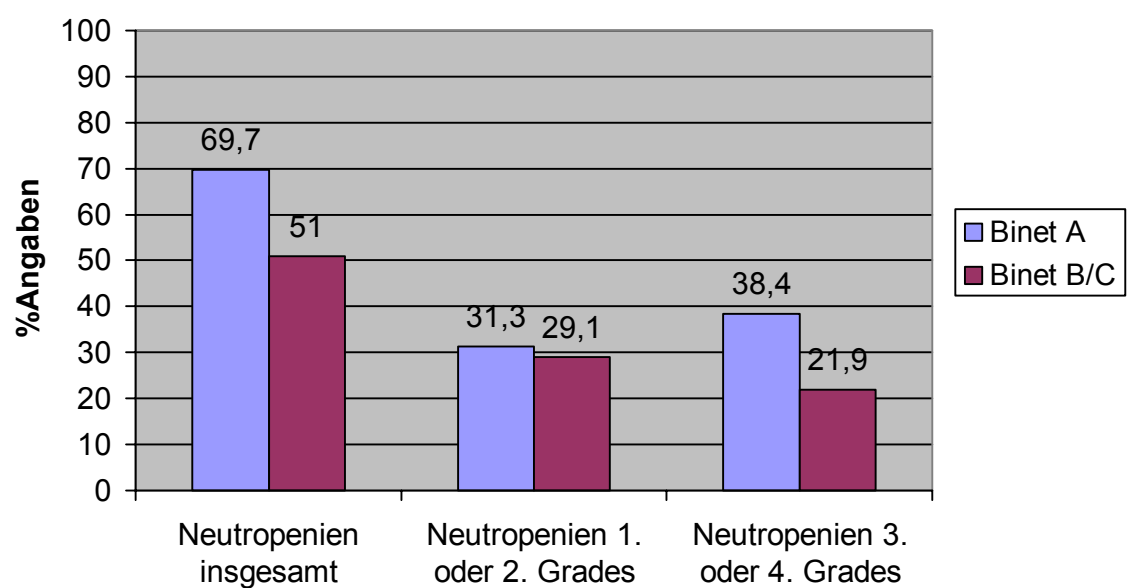
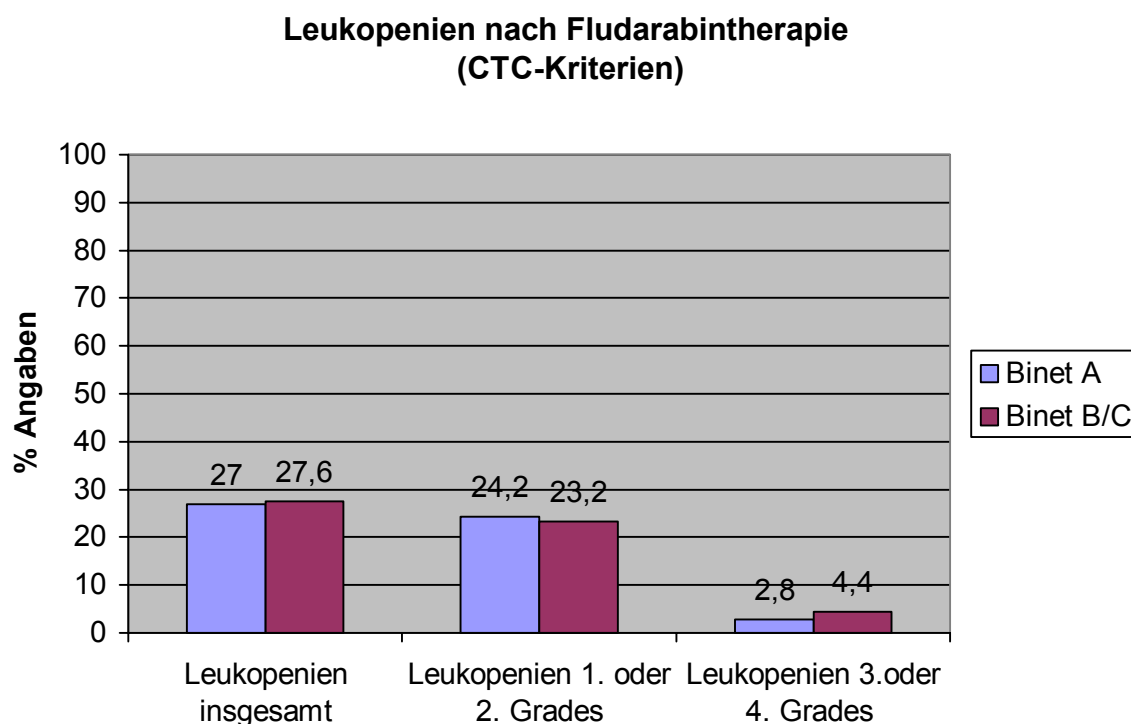


Abb. 11



Im Vergleich der jüngeren mit der älteren Patientengruppe zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen bei den Patienten über 65 Jahren (53,6% vs. 46,5%; p-Wert 0,007 Fisher Exact Test; Abb. 12). Insbesondere Thrombopenien und Leukopenien wurden bei den älteren Patienten signifikant häufiger beobachtet (p-Wert =0,02 und p-Wert< 0,00 Fisher Exact Test; Abb. 14 und 16). Das Auftreten von Anämien und Neutropenien als Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich häufig dokumentiert und schien altersunabhängig zu sein (Abb. 13 und 15), auch wenn sich eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten von Anämien und Neutropenien bei den Patienten über 65 Jahren zeigte. Die Häufigkeit der schweren hämatologischen Nebenwirkungen war eher unabhängig vom Alter (p-Wert 0,12 Fisher Exact Test; Abb. 12). Schwere hämatologische Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 traten nur in Form von Thrombopenien signifikant häufiger bei den Patienten über 65 Jahren auf (p-Wert 0,007 Fisher Exact Test; Abb. 14).

Abb. 12

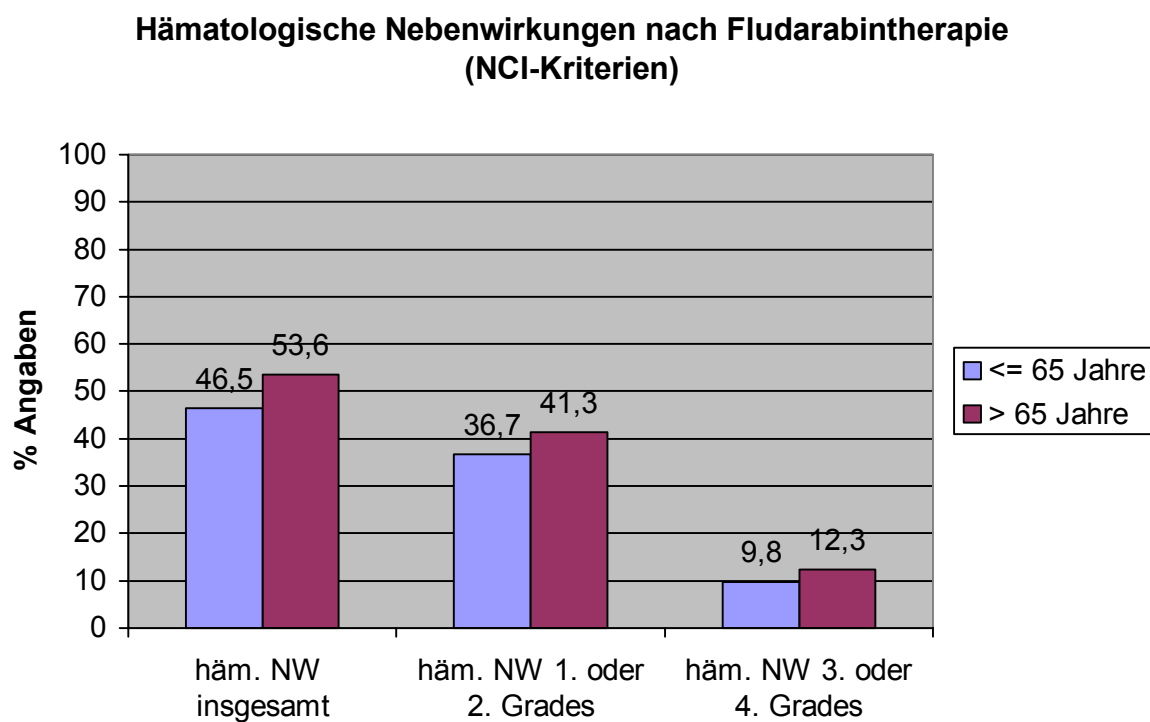


Abb. 13

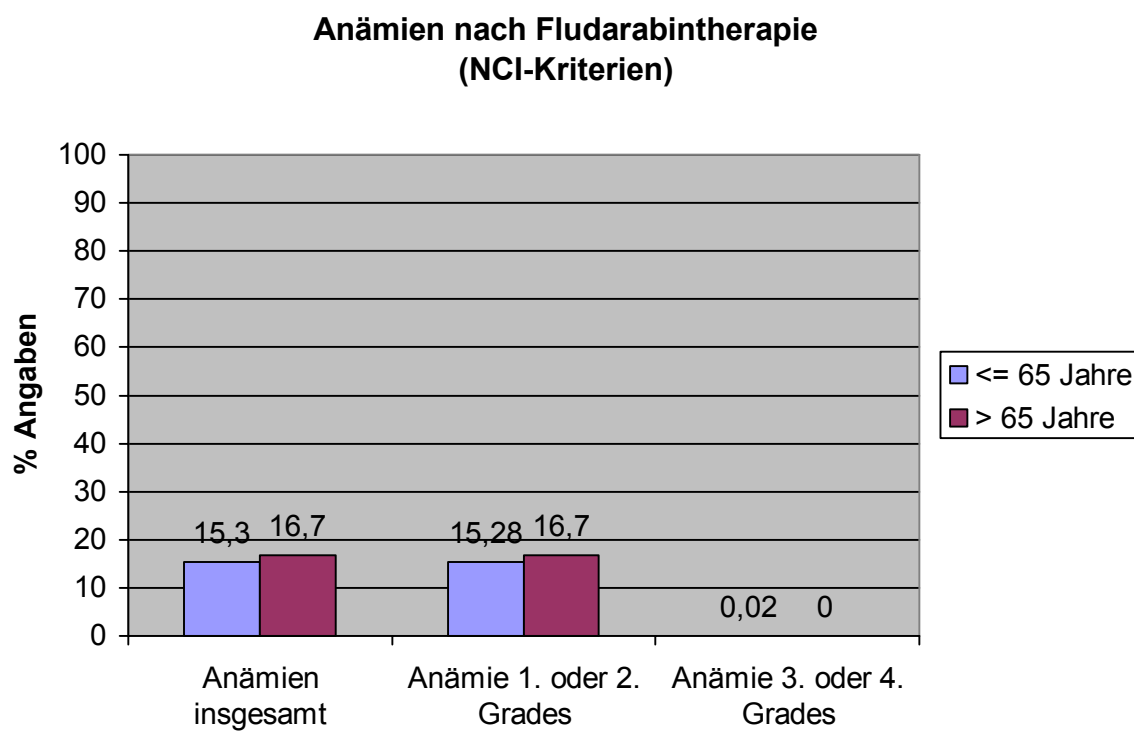


Abb. 14:

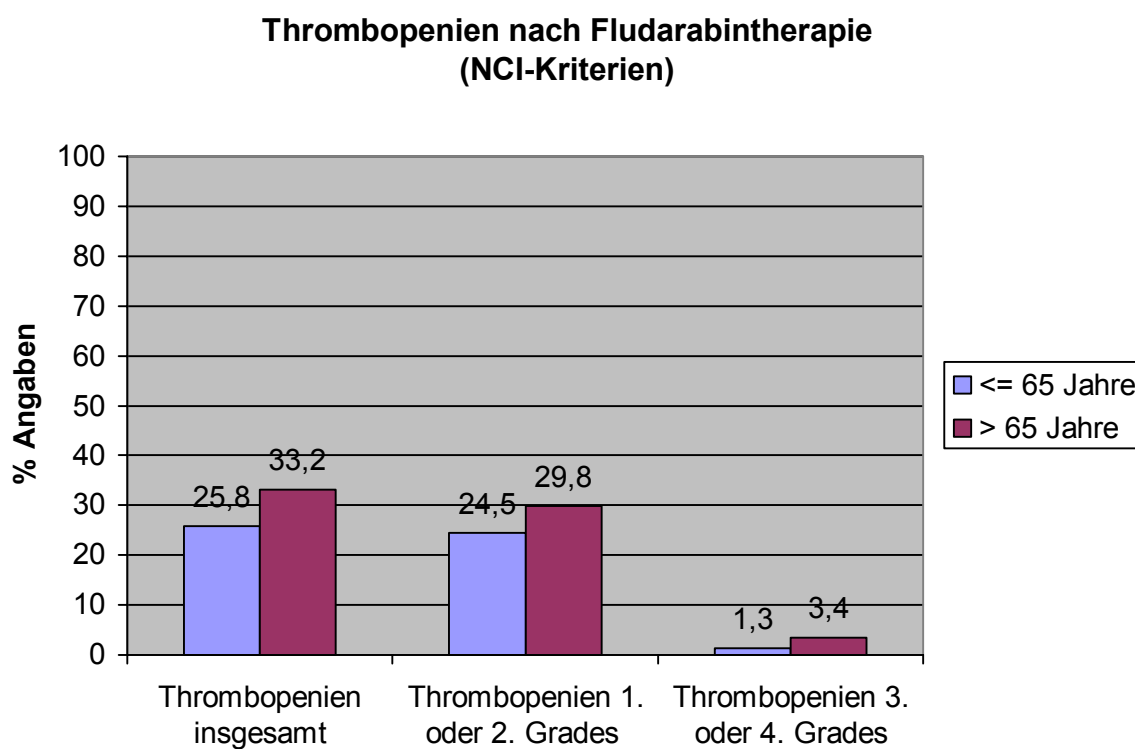


Abb. 15:

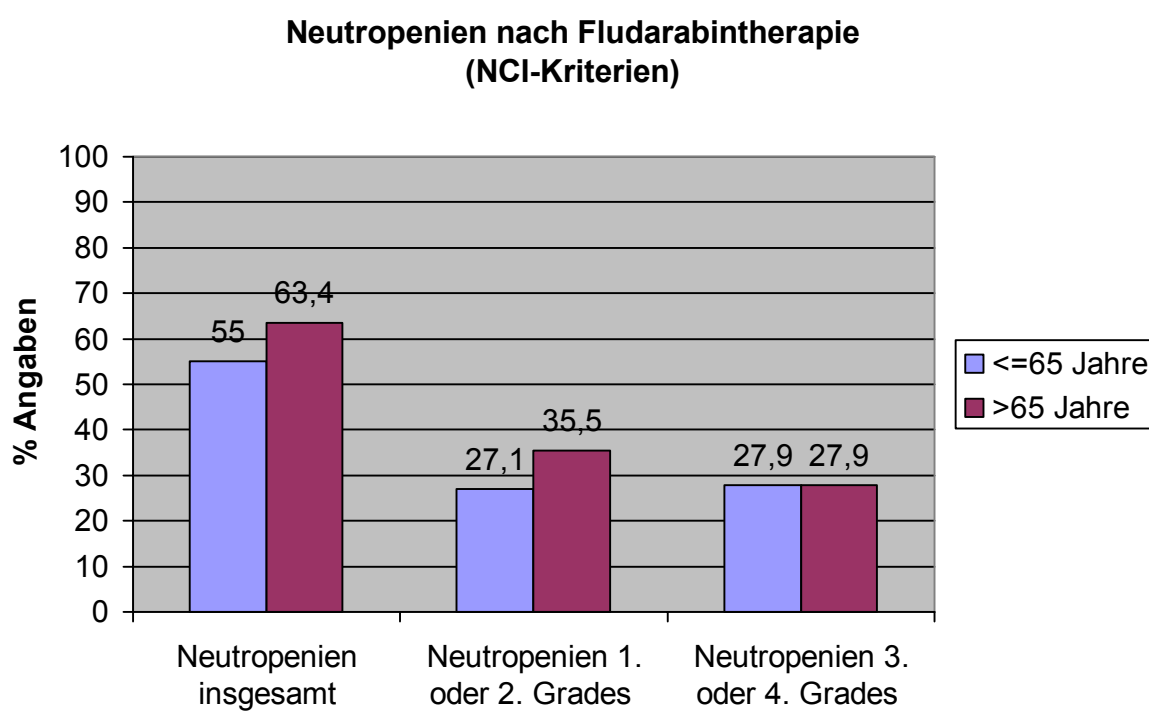
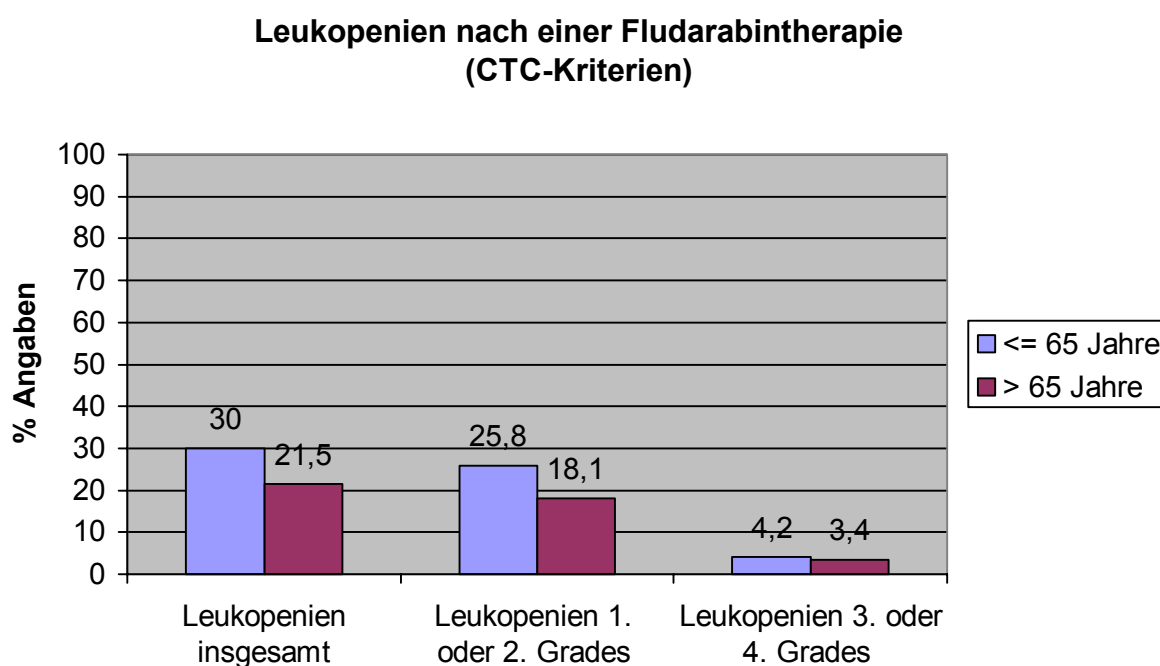


Abb. 16:



3.5.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen stellen eine weniger häufige Nebenwirkung unter Fludarabintherapie (FCLLG et al 1996). Die Inzidenz der gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde in den verschiedenen Stadien- und Altersgruppen verglichen.

Zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde das Auftreten von Übelkeit, Mukositis und Stomatitis, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Ösophagitis/Dysphagie, Gastritis/ Ulkus, Dünndarmobstruktion, intestinale Fistel und Obstipation gezählt.

Patienten im Stadium Binet A entwickelten in 14,2% gastrointestinale Nebenwirkungen, Patienten im Stadium Binet B oder C berichteten in 20% der Fälle über gastrointestinale Nebenwirkungen. Dieser Unterschied war jedoch bei einem p-Wert von 0,58 (Fisher Exact) nicht signifikant.

Diese Analyse bestätigt, dass der Anteil der gastrointestinalen Nebenwirkungen bei einer Fludarabintherapie relativ gering ist.

Schwere gastrointestinale Nebenwirkungen wurden nur in zwei Fällen in den höheren Stadien gemeldet. Im Stadium Binet A gab es keine schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Tab. 26: Gastrointestinale Nebenwirkungen in den versch. Binetstadien *pro Patient*

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
Gastrointes. NW	4	14,2	14	20	18	18,3
Keine GI-NW	24	85,8	56	80	80	81,7
Total	28	100	70	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=0,58$

n=Anzahl

GI-NW=Gastrointestinale Nebenwirkungen

Im Vergleich der jüngeren mit der älteren Gruppe traten bei den unter 66-jährigen Patienten in zwölf Fällen (17,6%) und bei den über 65-jährigen Patienten in sechs Fällen (20%) gastrointestinale Beschwerden auf.

Auch hier wurden in nur zwei Fällen schwere gastrointestinale Nebenwirkungen gemeldet, die in der Gruppe der älteren Patienten auftraten. Im Vergleich mit den Patienten unter 66 Jahren war dieser Unterschied nicht signifikant.

Tab. 27: Gastrointestinale Nebenwirkungen in den versch. Altersgruppen *pro Patient*

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%
Gastrointes. NW	12	17,6	6	20	18	18,3
Keine GI-NW	56	82,4	24	80	80	81,7
Total	68	100	30	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=0,78$

n=Anzahl

GI-NW=Gastrointestinale Nebenwirkungen

Zusammenfassend fand sich bezüglich der gastrointestinalen Nebenwirkungen kein Unterschied zwischen den jüngeren und den älteren Patienten oder den früheren und den späteren Stadien unter Fludarabintherapie bei der CLL.

3.5.4 Neurologische Nebenwirkungen

Das Auftreten von Neurotoxizität unter Fludarabintherapie ist bei der CLL in einigen Fällen beschrieben (Cid 2000, Zabernigg 1994, Johnson 1994).

In der vorliegenden Analyse wurde das Auftreten von neurologischen Komplikationen unter Fludarabinmonotherapie in den verschiedenen Binetstadien sowie bei Patienten über 65 Jahren und bei Patienten unter 66 Jahren untersucht.

Zu den neurologischen Nebenwirkungen wurden die Nebenwirkungen, die unter folgenden CTC-Kriterien gemeldet wurden, gerechnet: Sensorium, Schlafstörungen, Motorik, Bewusstsein, Koordination, Gemütslage, Kopfschmerzen, Verhaltensänderungen, Schwindel/Vertigo, Geschmack, Hörvermögen, Sehvermögen.

Im Stadium Binet A hatten vier Patienten (14,2%) eine neurologische Nebenwirkung (jeden Schweregrades), im Stadium Binet B oder C sieben (10%). Dieser Unterschied zwischen den Studiengruppen war nicht signifikant. Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen CTC Grad 3 oder 4 traten in keinem Binetstadium auf.

Tab. 28: Neurologische Nebenwirkungen in den versch. Binetstadien *pro Patient*

	Binet A		Binet B/C		Total	
	n	%	n	%	n	%
Neurolog. NW	4	14,2	7	10	11	11,2
Keine neurol. NW	24	85,8	63	90	87	88,8
Total	28	100	70	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=0,5$

n=Anzahl

Von den jüngeren Patienten entwickelten acht Patienten (11,8%) eine neurologische Nebenwirkung unter Fludarabintherapie. In der älteren Gruppe erkrankten drei Patienten (10%). Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war nicht signifikant.

Tab. 29: Neurologische Nebenwirkungen in den versch. Altersgruppen *pro Patient*

	<=65		>65		Total	
	n	%	n	%	n	%
Neurolog. NW	8	11,8	3	10	11	11,2
Keine neurol. NW	60	88,2	27	90	80	81,7
Total	68	100	30	100	98	100

Fisher's Exact Test: $p=1,0$

n=Anzahl

Zusammenfassend fand sich kein Unterschied in der insgesamt geringen Inzidenz von neurologischen Nebenwirkungen unter Fludarabintherapie in den verschiedenen Krankheitsstadien oder Altersgruppen.

3.6 PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN NACH FLUDARABINTHERAPIE

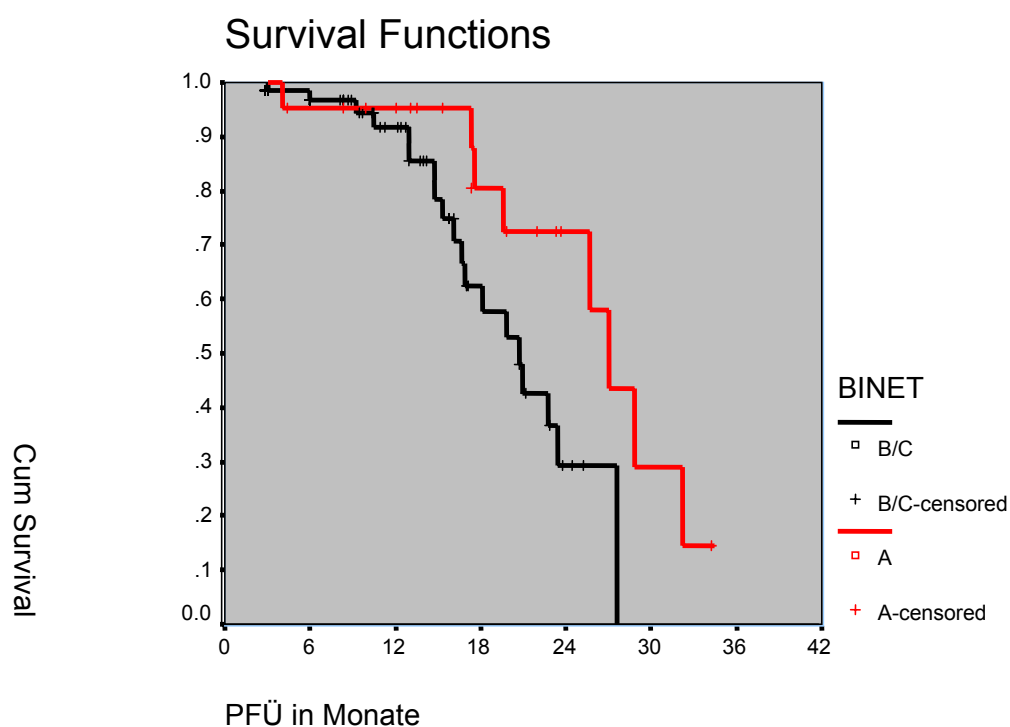
Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in vorausgegangenen Studien 25 Monate nach einer Fludarabin-Erstlinientherapie (Rai et al 2000). Weitere Analysen zu dem Einsatz der Fludarabintherapie im Binetstadium A gibt es nicht.

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) wurde bei den in der vorliegenden Analyse eingeschlossenen Patienten, die mit Fludarabin behandelt worden waren, evaluiert. Zur Ermittlung des progressionsfreien Überlebens konnten 87 der 98 Patienten in die Analyse aufgenommen werden, bei denen eine Nachbeobachtung nach Therapie vorlag. Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Patienten lag bei 13,8 Monaten. Zur Bewertung der Progression wurden die NCI-Kriterien herangezogen (siehe 2.1). Das progressionsfreie Überleben wurde nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet und die Überlebenskurven wurden anhand des Log-Rank-Tests verglichen.

Zunächst wurden die Patienten im frühen Binetstadium mit den Patienten in den späten Binetstadien im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben nach Fludarabintherapie verglichen. Für diese Analyse wurden 20 Patienten im Stadium Binet A und 67 im Stadium Binet B/C eingeschlossen. Erwartungsgemäß zeigte sich für die Patienten im niedrigeren Stadium mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 27 Monaten ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als

für die Patienten im Stadium Binet B oder C mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 20,8 Monaten (log-rank: $p=0,03$).

Diagr. 1

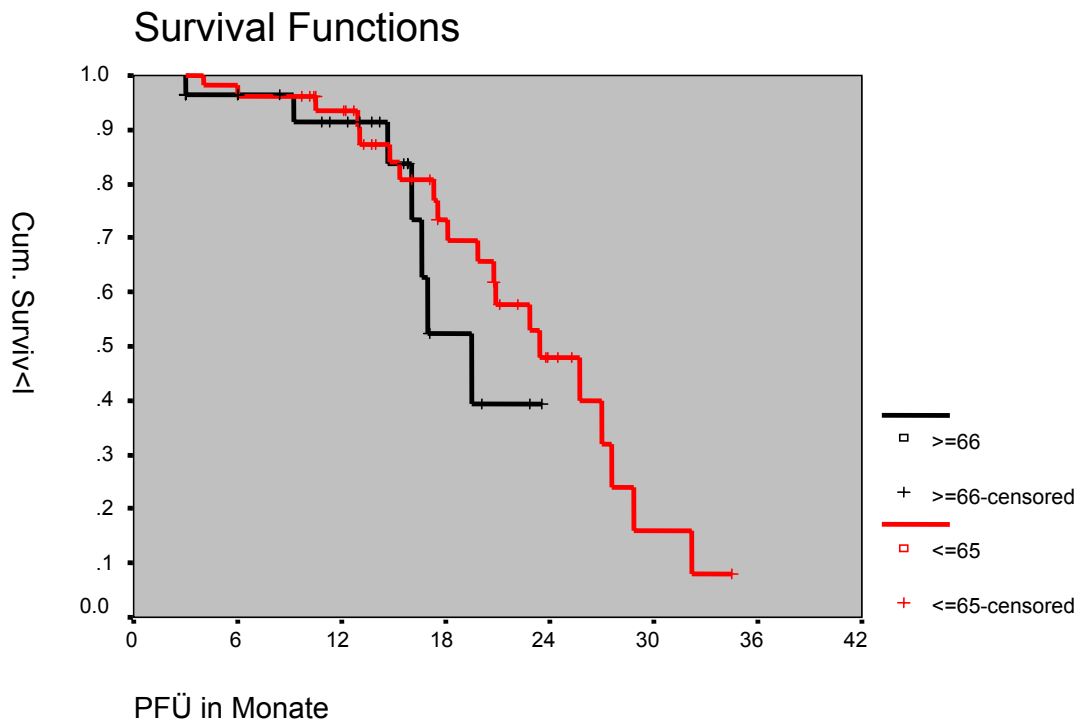


Bei dem Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen den älteren und jüngeren Patienten nach Fludarabintherapie konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (log-rank: $p=0,33$). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei den unter 66-jährigen Patienten bei 23,5 Monaten und bei den über 65-jährigen Patienten bei 19,5 Monaten (Diagr. 2). Es zeigte sich somit, dass die älteren Patienten etwas früher rezidivieren als die jüngeren Patienten. Nach der unten aufgeführten Abbildung (Diagr. 2) verhalten sich beide Altersgruppen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben die ersten 15 Monate gleich. Nach 15 Monaten scheinen jedoch die älteren Patienten schneller zu rezidivieren.

Des Weiteren wurde geprüft, ob das Alter nach Berücksichtigung des Binetstadiums einen möglichen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat. Für diese Evaluation wurde eine multivariante Analyse mit dem Cox Regression Test

durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass das Alter keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat ($p=0,2$)(keine Abbildung).

Diagr. 2



Die mediane Beobachtungszeit von 13,8 Monaten ist derzeit noch zu kurz um Aussagen über das Überleben insgesamt machen zu können. Aufgrund der erhöhten Komorbidität älterer Patienten ist aber davon auszugehen, dass ältere Patienten ein kürzeres Überleben haben.

4 Diskussion

Die Effektivität von Fludarabin bei unbehandelten Patienten mit einer fortgeschrittenen CLL wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen (Keating et al 1993, Rai et al 2000, Leparrier et al 2001). Bei den Patienten in den frühen CLL-Stadien zeigte sich bis jetzt jedoch kein sicherer klinischer Vorteil durch einen vorzeitigen Beginn einer Chemotherapie (Dighiero et al 1997, Brugiattelli et al 1995, FCLLG 1990). Die Frage ist offen, ob die Behandlung mit Fludarabin im Binetstadium A einen Vorteil bringt. Anhand der hier durchgeführten Analyse wurde die Verträglichkeit von Fludarabin in frühen Stadien versus späte Stadien verglichen.

Bei jüngeren Patienten mit einer CLL ist die Fludarabintherapie derzeit Standardtherapie (Leparrier et al 2001, Rai et al 2000, FCLLG 1996). Im Hinblick auf die Tatsache, dass 44% der Patienten mit einer CLL älter sind als 74 Jahre (SEER Report 1998) sind in den veröffentlichten Studien die älteren Patienten unterrepräsentiert (Keating 1998). Das durchschnittliche Alter der Patienten in den Studien von Rai et al und Leparrier et al lag bei 62-64 Jahren (Leparrier et al 2001, Rai et al 2000). In der hier vorliegenden Arbeit wurde ein Trennwert von 65 Jahren gewählt, dem medianen Erkrankungsalter von CLL-Patienten entsprechend (Hallek et al 2002). Deswegen wurde in der vorliegenden Analyse insbesondere die Verträglichkeit einer Fludarabintherapie bei älteren Patienten über 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten unter 65 Jahren überprüft.

4.1 ANSPRECHEN UNTER FLUDARABINTHERAPIE

Fludarabin ist in der Dosierung von $25\text{mg}/\text{m}^2$ pro Tag intravenös für fünf Tage mit einer Wiederholung am 28. Tag zurzeit die effektivste Monotherapie in der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. In verschiedenen Studien, in denen Fludarabin als Erstlinien-Therapie gegeben wurde, wurden Gesamtansprechraten zwischen 63% und 80% mit 20-46% kompletten Remissionen beschrieben (Leparrier et al 2001, Spriano et al 2000, Rai et al 2000, O'Brien et al 1998, FCLLG 1996).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde nach einer Primärtherapie mit Fludarabin eine Gesamtansprechraten von 86%, sowie 18,6% komplette Remissionen ermittelt. Die

evaluierte Rate an Gesamtansprechen entspricht den veröffentlichten Ansprechraten. Die relativ niedrige komplette Remissionsrate lässt sich dadurch erklären, dass einige Patienten mit einer kompletten Remission nach klinischen Kriterien eine erneute Knochenmarkpunktion verweigerten, welche nach den NCI-Kriterien zu fordern ist. Diese zwei Patienten wurden somit als partielle Remission bewertet. Bei zwei weiteren Patienten bestand nach der Therapie noch eine Splenomegalie im Ultraschall, während alle übrigen Kriterien zum Erreichen einer kompletten Remission erfüllt waren. Auch diese Patienten wurden als partielle Remission klassifiziert. Insgesamt können also noch vier weitere Patienten eine komplette Remission nach Fludarabintherapie gehabt haben. Die Rate der kompletten Remissionen wäre damit dann 29,8%.

Rai et al ermittelten 2000 in einer Studie in die 170 Patienten eingeschlossen wurden und mit Fludarabin als Erstlinien-Therapie in frühen Krankheitsstadien (Rai Stage I oder II) behandelt wurden eine Gesamtansprechraten von 65% mit einer kompletten Remissionsrate von 25,2%. Die Patienten in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien (Rai stage III oder IV) zeigten Gesamtansprechraten von 85% und komplette Remissionsraten von 14,9%.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei den Patienten im Stadium Binet A eine Gesamtansprechraten von 88,9% und eine komplette Remissionsrate von 29,6% nach Fludarabintherapie festgestellt. Die Patienten im Stadium Binet B oder C hatten eine Gesamtansprechraten von 84,7%, der Anteil der kompletten Remissionen nach NCI-Kriterien lag bei 11,8%. Bei den durchgeführten Auswertungen zeigte sich zwischen den früheren und den späteren Stadien einer CLL kein signifikanter Unterschied im Gesamtansprechen oder der Rate der kompletten Remissionen,

Das vergleichsweise schlechte Ansprechen der Patienten im Stadium Binet A lässt sich wohl auch darauf zurückführen, dass diese Patienten eine geringere Ausgangslymphadenopathie haben, so dass die Kriterien für eine partielle Remission schwerer zu erreichen sind. Insgesamt sind die Ergebnisse zu einer Fludarabintherapie im Stadium Binet A positiv zu werten, da es sich bei diesen Patienten um Hochrisiko-Patienten mit einer hohen Progressions-Wahrscheinlichkeit handelt.

Bei den Patienten unter 65 Jahren lag das Gesamtansprechen in der hier durchgeführten Analyse bei 84,7%, bei den Patienten über 65 Jahren bei 88,8%. In der jüngeren Gruppe hatten 20,3% der Patienten eine komplette Remission, bei den älteren Patienten waren es 14,8%. Auch hier ist wieder zu berücksichtigen, dass in der vorgestellten Studie das Knochenmark für eine komplette Remission nicht mehr befallen sein durfte.

Obwohl das mittlere Alter in der vorliegenden Arbeit höher ist als in den meisten publizierten Studien gewählt wurde, gibt es keinen Unterschied in der Ansprechrate zwischen den jüngeren und den älteren Patienten bei der Fludarabin-Erstlinientherapie. Somit können auch Patienten über 65 Jahre von dieser effektiven Therapie profitieren.

Da bisher keine weiteren Veröffentlichungen zu Ansprechraten unter Fludarabintherapie bei älteren, nicht vorbehandelten CLL-Patienten vorliegen, stellt die vorliegende Arbeit zu diesem Aspekt die erste Veröffentlichung dar.

4.2 NEBENWIRKUNGEN DER FLUDARABINTHERAPIE

4.2.1 Hämatologische Nebenwirkungen

Die Myelosuppression mit verlängerter Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie ist eine häufige Nebenwirkung der Fludarabintherapie (Bergmann et al 1993, Wijermans et al 1993). Martell et al beschrieb 2002, dass bei 79% der Patienten bereits nach einem Zyklus hämatologische Nebenwirkungen auftraten. Davon waren 20% schwerwiegende Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Studie waren 48,7% aller gemeldeten Nebenwirkungen hämatologischen Nebenwirkungen nach NCI-Kriterien. In 10,5% der Fälle handelte es sich um schwere hämatologische Nebenwirkungen. Die Berechnung pro Patient ergab, dass in der vorliegenden Analyse 60% der Patienten eine hämatologische Nebenwirkung hatten. Die Rate der hämatologischen Nebenwirkungen ist somit in der vorliegenden Analyse deutlich niedriger.

Am stärksten sind die Auswirkungen der Fludarabintherapie auf die neutrophilen Granulozyten: Die French Cooperative Study Group on CLL (FCLLG) fand 1996 bei

45% der Patienten nach Fludarabintherapie in der Erstlinien- oder Rezidivtherapie eine Neutropenie. 19% der Patienten hatten eine schwere Neutropenie. In den Studien von Rai wurden in 27% der Fälle schwerwiegende Neutropenien beobachtet. In der hier durchgeführten Analyse waren 57,1% der gemeldeten Nebenwirkungen Neutropenien, davon waren 17,9% schwere Neutropenien (CTC-Grad 3-4).

Beim Vergleich der beiden Altersgruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit der Neutropenien feststellen. Zu demselben Ergebnis kamen auch schon Martell et al im Jahr 2002. 37% der Patienten jünger als 70 Jahre und 36% der Patienten älter als 70 Jahre zeigten eine Neutropenie. Allerdings traten in der hier durchgeführten Analyse bei den jüngeren Patienten signifikant häufiger Leukopenien auf.

Die Patienten im Binetstadium A hatten in der vorliegenden Arbeit signifikant niedrigere Neutrophilenwerte unter Therapie mit Fludarabin als die Patienten in den höheren Krankheitsstadien. Auch schwerwiegende Neutropenien traten in den früheren Stadien signifikant häufiger auf. Allerdings zeigte sich keine Korrelation mit dem Auftreten von Infektionen, da im Stadium Binet A unter Fludarabintherapie nicht mehr Infektionen auftreten als bei CLL-Patienten im Binet Stadium A, die nicht therapiert werden (weitere Erläuterungen: siehe unten). Es bleibt hier jedoch zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Studienprotokolle nur die Leukopenie Bestandteil der standardmäßigen Erhebung war und nicht die Neutropenie. Somit ist der Wert der Neutropenie im Vergleich zu den anderen hämatologischen Nebenwirkungen nur bedingt repräsentativ. Allerdings ergab sich auch bei der Auswertung der Leukopenien nach CTC-Kriterien ein signifikant häufigeres Auftreten in den frühen Binetstadien.

Die zweithäufigste hämatologische Nebenwirkung unter Fludarabintherapie stellen die Thrombopenien dar. Die FCLLG beobachtete 1996 Thrombopenien bei 32% der Patienten unter Fludarabintherapie. Schwere Thrombopenien fanden sich in 14% der Fälle. Rai et al berichtete im Jahr 2000 über 13% schwerwiegende Thrombopenien. In der vorliegenden Studie kam es in 28,1% zu Thrombopenien. Allerdings war der Anteil der schweren Thrombopenien mit 0,02% sehr gering. Ursache hierfür sind

wahrscheinlich die Protokoll-gerechten Dosisreduktionen und Therapieverzögerungen.

Im Vergleich der verschiedenen Binetstadien traten Thrombopenien, sowie schwerwiegende Thrombopenien bei den Patienten im Stadium Binet A signifikant häufiger auf. Die Inzidenz der schwerwiegenden Thrombopenien ist mit 4,2% immer noch unter der von Rai et al und der FCLLG beobachteten Werte von 13% und 14% (Rai 2000, FCLLG 1996).

Erwartungsgemäß traten auch bei den älteren Patienten signifikant häufiger Thrombopenien auf, da deren hämatopoetische Reserve deutlich geringer ist, Dies widerspricht den Ergebnissen von Martell et al., die keine vermehrten Thrombopenien bei den älteren Patienten feststellen konnten (Martell et al 2002): Bei 58% der Patienten unter 70 Jahren im Vergleich zu 50% der Patienten über 70 Jahren war eine Thrombopenie zu beobachten. In der hier vorliegenden Arbeit traten Thrombopenien bei Patienten unter 65 Jahren in 25,8% im Vergleich zu 33,2% bei Patienten über 65 Jahren auf. Es bleibt zu berücksichtigen, dass in der Studie von Martell die Evaluation nach einem Zyklus Fludarabin durchgeführt wurde, während in der hier vorliegenden Arbeit die Auswertung der Nebenwirkungen nach bis zu 6 Zyklen Fludarabin durchgeführt wurde.

Auch hier ist die Protokoll-gemäss durchgeführte Dosisreduktion (24,5% der Patienten) am ehesten für die geringere Toxizitätsrate als Ursache anzusehen.

Durch die Fludarabintherapie bedingte Anämien kamen in dieser Studie mit 15% am seltensten von allen hämatologischen Nebenwirkungen vor. Die FCLLG konnte Anämien bei 35% der Patienten, die eine Fludarabintherapie erhielten, feststellen, also fast doppelt so häufig (FCLLG 1996). Das Auftreten von schweren Anämien lag in der hier durchgeführten Analyse mit 0,01% deutlich unter den bisher publizierten Werten. Leporrier et al beobachteten in 18% der Fälle schwere Anämien (mindestens Grad 3) (Leporrier et al 2001) und in der Studie der FCLLG lag die Häufigkeit der schweren Anämien bei 7% (FCLLG 1996). Ursache könnte einerseits die unterschiedlichen Bewertungssysteme der Nebenwirkungen sein: NCI-Kriterien in der vorliegenden Arbeit und WHO-Kriterien in der Arbeit der FCLLG. Andererseits könnten beim Auftreten von schweren Nebenwirkungen vermehrt durchgeführte

Dosisreduktionen einen weitere mögliche Ursache für diese unterschiedlichen Ergebnisse sein.

Bei den älteren Patienten zeigte sich - wie auch bei Martell et al. - kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Anämien unter Fludarabintherapie im Vergleich zu den jüngeren Patienten (Martell et al 2002).

Im Stadium Binet A traten mit 19,7% signifikant häufiger Anämien auf als in den Stadien Binet B oder C mit 14%. Leporrier et al beobachteten in 18% der Fälle Anämien bei Patienten im Stadium Binet B oder C (Leporrier et al 2001). Daten zum Vergleich der Inzidenz von Anämien unter Fludarabintherapie im Binet Stadium A lagen nicht vor.

In diesem Zusammenhang ist besonders auf die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) einzugehen. In der Literatur wird ein erhöhtes Auftreten von autoimmunhämolytischen Anämien im Zusammenhang mit der Fludarabintherapie bei der CLL beschrieben (di Raimondo et al 1993, Myint et al 1995, Robak et al 1997, Chasty et al 1998, Fleischmann et al 1995). Die Ursache besteht am ehesten in der T-Zellsuppression und – Alteration durch Fludarabin (Weiss et al 1998). Die Inzidenz der autoimmunhämolytischen Anämien unter Fludarabintherapie wurde zwischen 11 und 21% angegeben (Byrd et al 1994, Raimondo et al 1993, Myint et al 1995). Jedoch häufen sich die Berichte, dass das Auftreten einer autoimmunhämolytischen Anämie, zumindest bei einer Fludarabin-Erstlinien Therapie, nicht erhöht ist: Die Wahrscheinlichkeit für einen CLL-Patienten eine autoimmunhämolytischen Anämie zu bekommen (mit und ohne Therapie) liegt zwischen 4-6% (Mauro et al 2000, Hamblin et al 1986, De Rossi et al 1988). In einer Studie von Mauro et al. lag das Auftreten einer AIHA bei 4,3 % (Mauro et al 2000). 75% der Patienten waren beim Auftreten der AIHA noch nicht behandelt worden (Mauro et al 2000). Das Auftreten einer AIHA unter Fludarabin-Erstlinien Therapie wird in neueren Studien mit 1,5-2,5% angegeben. Das heißt die Wahrscheinlichkeit auch ohne Therapie im Rahmen der CLL eine AIHA zu bekommen, ist ähnlich hoch der mit Therapie. (Mauro et al 2000, FCLLG 1999)

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit erkrankte ein Patient unter Fludarabintherapie an einer autoimmunhämolytischen Anämie. Leider verstarb dieser Patient daraufhin an kardialen Komplikationen. Ein weiterer Patient musste

die Therapie auf Grund eines Verdachtes auf AIHA abbrechen. Somit liegt die Inzidenz einer AIHA unter Fludarabin hier bei 2,0%. Die Inzidenzrate von Mauro et al und der FCLL in Bezug auf das Auftreten einer AIHA unter Fludarabin-Erstlinien Therapie können von den hier vorliegenden Daten bestätigt werden. Unter Fludarabin-Erstlinien Therapie besteht folglich für einen Patienten mit einer CLL kein erhöhtes Risiko, eine autoimmunhämolytische Anämie zu entwickeln.

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen, dass zumindest in Bezug auf das Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen, eine Fludarabin-Erstlinien Therapie bei Patienten über 65 Jahren zu befürworten ist. Das im Vergleich mit andern Studien geringere Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen ist am ehesten auf eine stringente Protokoll-gemässe Dosisreduktion zurückzuführen.

Im Stadium Binet A traten signifikant häufiger hämatologische Nebenwirkungen als in den höheren Stadien auf. Dies lässt sich evtl. darauf zurückführen, dass bei einer Auswertung nach NCI-Kriterien bei den Patienten im Stadium Binet A durch die meist höheren hämatologischen Ausgangswerte vor Beginn der Therapie der prozentuale Abfall unter Therapie dann höher ist. Zu Bedenken bleibt allerdings, dass auch das Auftreten von schwerwiegenden hämatologischen Nebenwirkungen im Stadium Binet A signifikant erhöht ist. Eine Erstlinien-Therapie mit Fludarabin im Stadium Binet A sollte als unter engmaschigen Blutbildkontrollen, bzw. bisher nur im Rahmen von Studien erfolgen.

4.2.2 Infektionen

Im Laufe einer Fludarabintherapie kann sich, zusätzlich zur Neutropenie, das Verhältnis der CD4+/CD8+-T-Zellen bis zu einer Dauer von 24 Monaten deutlich verringern (Bergmann et al 1993, Wjermans et al 1993). Hinzu kommt, dass CLL-Patienten, abhängig von der Dauer ihrer Krankheit, oft auch unter einer Hypogammaglobulinämie leiden (Molica et al 1994, Rai et al 1987). Diese Faktoren führen dazu, dass unter einer Fludarabintherapie gehäuft Infektionen auftreten.

Morrison et al beobachteten Infektionen bei 77% der mit Fludarabin behandelten Patienten (Morrison et al 2001). 29% der Patienten hatten eine schwere Infektion

vom CTC-Grad 3 oder 4. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Fludarabin zum Teil bis zu einer Länge von einem Jahr gegeben wurde. Rai et al beschrieb bei 16% der Patienten unter Fludarabintherapie Infektionen dritten und vierten Grades (Rai et al 2000). Anaissie et al konnte 1998 bei 37% der Patienten unter Fludarabintherapie Infektionen feststellen. 1993 wurden von der FCLLG 23% Infektionen unter Fludarabintherapie beobachtet. In keiner der genannten Studien wurde im Protokoll eine Infektionsprophylaxe oder Gabe von Wachstumsfaktoren vorgeschrieben.

Die Ergebnisse dieser Studien konnten durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Es traten bei 21% der Patienten Infektionen auf, bei 19% der Infektionen handelte es sich um schwere Infektionen vom CTC-Grad 3 oder 4. Ein Patient musste wegen einer Sepsis die Therapie abbrechen und ein andere wegen einer Pneumonie. Zwei Patienten starben an einer Sepsis, da trotz einer Neutropenie vierten Grades, die Therapie ohne Dosisreduktion weiter geführt wurde.

In den höheren Stadien lag die Infektionsrate bei 28%, davon waren 20% schwere Infektionen. Bei den Binet A Patienten dagegen zeigten sich nur bei 3,5% der Patienten Infektionen und bei keinem Patienten kam es zu einer schweren Infektion.

Bis jetzt gibt es in der Literatur keine Angaben über die Infektionsraten bei Patienten in niedrigen CLL-Stadien. Deshalb wurde hier die Infektionsrate der Patienten im Stadium Binet A unter Fludarabintherapie mit der Infektionsrate der Patienten im Stadium Binet A unter Beobachtung aus dem Hochrisikoarm der CLL1-Studie verglichen. Hierbei stellte sich heraus, dass Patienten mit einer CLL durch eine Therapie mit Fludarabin keinem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt sind als Patienten die ein hohes Progressionsrisiko haben und nicht behandelt werden. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Patienten im Stadium Binet A, die sich unter Beobachtung in der Hochrisikogruppe befinden, kein höheres Infektionsrisiko haben als Patienten unter Beobachtung in der Niedrigrisikogruppe. Eine Therapie mit Fludarabin im Stadium Binet A steigert somit das Auftreten von Infektionen nicht.

Martell et al. und Perkins et al konnten in ihren Studien beweisen, dass es zwischen dem Alter und der Anzahl der Infektionen keinen Zusammenhang gibt (Martell 2002, Perkins 2002). Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls belegt werden: Bei den jüngeren Patienten traten in 23,5% der Fälle Infektionen auf. Davon waren 18,8% schwere Infektionen. Die älteren Patienten hatten nur in 16,7% der

Fälle Infektionen mit 20% schweren Infektionen. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Dieses Ergebnis überrascht, da bei den älteren Patienten, auch aufgrund der höheren Anzahl von Begleiterkrankungen, eher erhöhte Infektionsraten zu erwarten gewesen wären. Aber auch Molica et al. kamen 1994 in ihrem Vergleich von jüngeren mit älteren CLL-Patienten zu demselben Ergebnis: Die Patienten unter 50 Jahren hatten mit 54% mehr Infektionen als die älteren Patienten mit 32%. Allerdings bleibt zu berücksichtigen, dass in dieser retrospektiven Studie Patienten mit verschiedenen Therapieregimen eingeschlossen wurden.

Es wurde die Vermutung geäußert, dass jüngere Patienten evtl. aggressiver behandelt werden als ältere Patienten, das heißt, dass bei jüngeren Patienten weniger häufig eine Dosisreduktion durchgeführt werden konnte. In der vorliegenden Studie konnte diese Vermutung durch die signifikant höhere Anzahl von Dosisreduktionen bei den älteren Patienten (40% bei den älteren Patienten gegenüber 17,6% bei den jüngeren Patienten) bestätigt werden. Berücksichtigt man dabei das immer noch sehr gute Ansprechen (88,8%) der älteren Patienten unter Fludarabintherapie, so spricht dieses Ergebnis sehr für eine Behandlung von älteren Patienten mit Fludarabin. Daher sollte bei älteren Patienten eventuell ein dosisreduziertes Schema mit $3 \times 30 \text{ mg/m}^2$ Fludarabin in Erwägung gezogen werden.

4.2.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind Übelkeit und Erbrechen, die vor allem subjektiv für den Patienten sehr belastend sind.

Unter einer Monotherapie mit Fludarabin kam es jedoch bisher nur in 0,5-1% der Fälle zu schwerwiegenden gastrointestinalen Beschwerden (Leporrier et al 2001, FCLLG 1996). Dieses Ergebnis kann durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen, zu denen nicht nur Erbrechen und Übelkeit sondern auch Diarrhoe, Stomatitis, Ösophagitis/Dysphagie, Gastritis/ Ulkus, Dünndarmobstruktion, intestinale Fistel und Obstipation gezählt wurden, traten bei 18,2% der Patienten auf. Es ließ sich kein Unterschied zwischen den verschiedenen Binetstadien oder den verschiedenen Altersgruppen feststellen. Schwere

gastrointestinale Nebenwirkungen traten nur bei zwei Patienten (0,2%) in den höheren Stadien auf.

Somit ist Fludarabin eine sehr gut verträgliche Chemotherapie mit wenigen gastrointestinalen Nebenwirkungen für die Patienten.

4.2.4 Neurologische Nebenwirkungen

Schwere neurologische Nebenwirkungen (Visusverlust, Enzephalopathie oder Koma) unter Fludarabintherapie waren in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts bei höherer Dosierung (96-150mg/m²) eine häufig gesehene Komplikationen (Warrel et al 1986, Chun et al 1986, Spriggs et al 1986, Merkel et al 1986). Zur Behandlung der CLL werden nun wesentlich niedrigere Dosen (25-30mg/m²) benutzt. Hierbei treten in den meisten Fällen nur neurologische Nebenwirkungen ersten Grades auf (Keating MJ, Puccio 1991).

Keating beobachtete bei 481 mit Fludarabin (30mg/m²) behandelten Patienten keinen einzigen Fall mit schweren neurologischen Nebenwirkungen (persönliches Gespräch S. Kornblau mit M. Keating, Kornblau et al 1993). Jedoch gibt es in der Literatur immer wieder einzelne Fälle mit schweren neurologischen Komplikationen nach Fludarabintherapie bei CLL wie z.B. das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (Cid et al 2000, Zabernigg et al 1994) oder einer demyelinisierenden peripheren Neuropathie (Johnson et al 1994).

Im Rahmen der hier vorliegenden Studie zeigten insgesamt 11,2% der Patienten neurologische Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen waren hauptsächlich Schwindel und Kopfschmerzen. Schwere neurologische Nebenwirkungen ließen sich bei keinem Patienten feststellen. Das Binetstadium oder das Alter scheint keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von neurologischen Nebenwirkungen zu haben.

Fludarabin ist also bei der Behandlung der CLL im Hinblick auf das Auftreten von schweren neurologischen Nebenwirkungen gut verträglich. Es bleibt zu überprüfen, ob die einzelnen in der Literatur aufgetretenen Fälle nicht auch dem Auftreten von neurologischen Erkrankungen bei unbehandelten CLL-Patienten entsprechen.

Neurologische Symptome bei der CLL könnten schließlich auch durch hohe Lymphozytenwerte oder das Vorliegen eines Paraproteins bedingt sein.

4.3 PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN NACH FLUDARABINTHERAPIE

Angesichts der bisher relativ kurzen medianen Nachbeobachtungszeit von 13,8 Monaten konnte in der hier vorliegenden Arbeit nur das progressionsfreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben beurteilt werden. In den bisher veröffentlichten Studien wurde das progressionsfreie Überleben bei bisher unbehandelten Patienten mit fortgeschrittener CLL, die Fludarabin als Erstlinien-Therapie erhalten haben, zwischen 25 und 30 Monaten angegeben (Rai et al 2000, Spriano et al 2000, FCLLG 1999). Daten für ein progressionsfreies Überleben für Patienten im Stadium Binet A, die mit Fludarabin therapiert wurden liegen bis jetzt nicht vor.

In der hier vorliegenden Auswertung ergab sich für Patienten in den Stadien Binet B oder C ein medianes progressionsfreies Überleben nach 20,76 Monaten. Für die Patienten im Stadium Binet A lag das progressionsfreie Überleben bei 26,97 Monaten. Es ist jedoch zu erwarten, dass sich diese Ergebnisse zu einem späteren Auswertungszeitpunkt mit einer höheren Patientenzahl und einem längeren Beobachtungszeitraum noch verbessern.

Bei der Untersuchung der beiden Altersgruppen zeigte sich, dass die älteren Patienten mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 19,54 Monaten etwas früher rezidivieren als die jüngeren Patienten mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 23,45 Monaten. Ein Grund für dieses Ergebnis könnte sein, dass bei den älteren Patienten signifikant häufiger Dosisreduktionen durchgeführt wurden und so die insgesamt verabreichte Dosis Fludarabin niedriger als bei den jüngeren Patienten ist. Weiterhin bleibt zu beachten, dass ein fortgeschrittenes Alter bisher als ein negativer Parameter für die Prognose einer CLL gewertet wurde (Rozman et al 1982, Mandelli et al 1987, Lee et al 1987). In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass das Alter, nach Berücksichtigung des Binetstadiums, kaum einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat. Der Tod wegen anderer Begleiterkrankungen stellt eine weitere Ursache für das kürzere progressionsfreie Überleben bei älteren Patienten dar.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass eine Fludarabin-Erstlinien Therapie sowohl bei älteren Patienten als auch bei Patienten im Stadium Binet A mit hoher Progressionswahrscheinlichkeit als positiv zu bewerten ist.

Ob die Therapie lebensverlängernd ist, muss erst noch beurteilt werden. Beide Patientengruppen können von dieser neuen effektiven Therapie der CLL profitieren, ohne einem höheren Nebenwirkungsrisiko als jüngere Patienten oder Patienten in einem höheren Binetstadium ausgesetzt zu sein. Besonders das Infektionsrisiko wird durch eine Fludarabintherapie für Binet A Patienten oder Patienten über 65 Jahren nicht erhöht. Die hohen Ansprechraten in beiden Gruppen beweisen die Effektivität von Fludarabin. Für die Evaluation des Gesamtüberlebens und evtl. einer erneuten Berechnung des progressionsfreien Überlebens sind weitere Auswertungen in der Zukunft notwendig. Ebenso muss intensiv weiter nach einer effektiven Therapie für Patienten, die nach einer Fludarabintherapie progredient geworden sind, geforscht werden.

5 Zusammenfassung

Die chronische lymphatische Leukämie kann bisher mit konventionellen Therapien nicht geheilt werden. Die Therapie mit Fludarabin ist bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren sowie in den Binetstadien B und C aufgrund der Verbesserung der Ansprechraten und Remissionsdauer inzwischen etabliert. Es fehlen jedoch bisher Daten zur Therapie der CLL mit Fludarabin bei älteren Patienten (über 65 Jahren), sowie zu einer Therapie im Stadium Binet A bei Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko der CLL. Diese beiden Patientengruppen wurden in der vorliegenden Arbeit nach einer Fludarabin-Erstlinien-Therapie im Hinblick auf das Ansprechen, die Nebenwirkungen und das progressionsfreie Überleben untersucht. In der vorliegenden Studie wurden Patienten, die in drei verschiedenen Phase III-Studien mit Fludarabin behandelt wurden, verglichen. Von 98 in die Analyse eingeschlossenen Patienten befanden sich 20 im Stadium Binet A, 19 Patienten waren älter als 65 Jahre. Sowohl die älteren Patienten, als auch die Patienten im frühen Stadium zeigten unter Fludarabin ähnliche Ansprechraten, wie jüngere Patienten mit einer fortgeschrittenen CLL. Die älteren, über 65-jährigen Patienten zeigten unter der Fludarabintherapie keine signifikant höhere Rate an schweren hämatologischen Nebenwirkungen als CLL-Patienten mit Fludarabintherapie, die jünger als 65 Jahre waren. Die Rate der Infektionen unter Fludarabintherapie war bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, im Vergleich zu jüngeren Patienten, nicht signifikant erhöht. Bei Patienten im Stadium Binet A traten im Vergleich zu Patienten im Stadium Binet B oder C nach Fludarabintherapie signifikant häufiger hämatologische Nebenwirkungen auf. Es konnte zudem beobachtet werden, dass Patienten im Stadium Binet A, die eine Fludarabintherapie erhalten, kein höheres Infektionsrisiko haben als Patienten im Stadium Binet A, die keine Therapie erhalten. Das progressionsfreie Überleben der älteren Patienten war nach einer Nachbeobachtungszeit von 13,8 Monaten mit 19,5 Monaten kürzer als das der jüngeren Patienten. Die Patienten im Stadium Binet A hatten mit 27 Monaten ein längeres medianes progressionsfreies Überleben als Patienten in den Stadien Binet B oder C mit 20,8 Monaten. Zusammenfassend ist eine Fludarabin-Erstlinien-Therapie bei älteren Patienten oder Patienten im Stadium Binet A mit hoher Progressionswahrscheinlichkeit sehr gut durchführbar.

6 Literaturverzeichnis

Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantrjian H, Robertson L, Lerner S, Keating MJ. "Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine". *Ann Int Med* 1998, 129:559-566

Bergmann L, Fenchel K, Jahn B, Mitrou PS and Hoelzer D. "Immunosuppressive effects and clinical response of fludarabine in refractory chronic lymphocytic leukemia". *Ann Oncol* 1993, 4:371-375

Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piquet H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, BElabbes S, Gremy F. "A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis." *Cancer* 1981, 48_:198-206

Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A, Gine E, Bellosillo B, Villamor N, Colomer D, Cobo F, Perales M, Esteve J, Altes A, Besalduch J, Ribera JM, Montserrat E. "Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone on the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia". *Br J Haematol* 2002; 119:976-984

Bruggiatelli M, Jaksic B, Planinc-Peraica A, Kusec R, Ostojic S, Callea V, Iacopino P, Morabito F, Stelitano C, Lutz D. "Treatment of chronic lymphocytic leukemia in early and stable phase of the disease: Long-term results of a randomized trial". *Eur J Haematol* 1995, 55, 158-163

Buhmann R, Nolte A, Westhaus D, Emmerich B, Hallek M. „CD40-activated B-cell chronic lymphocytic leukemia cells for tumor immunotherapy: stimulation of allogeneic versus autologous T cells generates different types of effector cells". *Blood* 1999; 93:1992-2002

Byrd JC; Weiss RB, Kweeder SL, Diehl LF. "Fludarabine therapy for lymphoid malignancies is associated with haemolytic anemia". *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:304

Catovsky D, Fooks J, Richard S. "Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia – the importance of age, sex, and response to treatment and survival. A report from the MRC CLL1 trial". *Br J Haematol* 1989; 72:141-149

Chasty RC, Myint H, Oscier DG, Orchard JA, Bussutil DP, Hamon MD, Prentice AG, Coplestone JA. "Autoimmune haemolysis in patients with B-CLL treated with chlorodeoxyadenosine (CDA)". *Leuk Lymphoma* 1998; 29:391-398

Cheson BD "Therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: A reevaluation". *Sem. Hematol.* 1998, 35 (Suppl. 3): 14-21

Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, Rai KR. „National cancer institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment". *Blood* 1996; 87: 4990-4997

Chun HG, Leyland-Jones BR, Clark SM, Hoth DF. "Central nervous system toxicity of fludarabine phosphate" *Cancer Treat Rep* 1986;70: 1225-1228

Crespo M, Vosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman MI, Marce S, Lopez-Guillermo A, Campo E, Montserrat E. "ZAP-70 expression as a surrogate for

immunoglobulin-variable region mutations in chronic lymphocytic leukemia". *N Engl J Med* 2003; 348:1764-75

Damle R, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen S, Buchbinder A, Budman D, Dittmar K, Kolitz J, Lichtman S, Schulman P, Vinciguerra V, Rai K, Ferrarini M, Chiorazzi N. "Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia". *Blood* 1999; 94:1840-1847

De Lima M, O'Brien S, Lerner S, Keating MJ. "Chronic lymphocytic leukemia in the young patient". *Semin Oncol* 1998; 25; 107-116

De Rossi G, Granati L, Girelli G et al. "Incidence and prognostic significance of autoantibodies against erythrocytes and platelets in chronic lymphocytic leukemia (CLL)". *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30:403

Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, Leporrier M, Jaubert J, Lepeu G, Dreyfus B, Binet J, Travarde P. "Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia." *New Engl J Med* 1998; 338: 1506-1514

Dighiero G. "Chronic lymphocytic leukemia treatment". *Hematol Cell Ther* 1997; 39 Suppl. 1:S31-40

Dillman RO, Mick R, McIntyre OR. "Pentostatin in chronic lymphocytic leukemia: a phase II trial of Cancer and Leukemia group B". *J Clin Oncol* 1989; 7: 433-438

Di Raimondo F, Guistolisi R, Cacsola E, Kantajian H, Robertson LB, Keating M. "Autoimmune haemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia patients treated with fludarabine". *Leuk Lymphoma* 1993; 11:63-68

Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. "Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia". *New Engl J Med* 2000; 343:1910-1916

Dreger P, Montserrat E. "Autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia". *Leuk* 2002; 16: 985-992

Fleischmann RA, Croy D. "Acute onset of severe autoimmune haemolytic anaemia after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for chronic lymphocytic leukaemia". *Am J Haematol* 1995; 48:293

French cooperative group on chronic lymphocytic leukemia. "Natural History of stage A chronic lymphocytic leukemia untreated patients". *Brit J Haematol* 1990; 76, 45-57

French cooperative group on chronic lymphocytic leukemia. "Effects of chlorambucil and therapeutic decision in initial forms of chronic lymphocytic leukemia (stage A): result of a randomized clinical trial on 612 patients". *Blood* 1990, 75: 1414-1421

French cooperative group on chronic lymphocytic leukemia, Johnson S, Smith AG, Löffler H, Ösby E, Juliusson G, Emmerich B, Wyld PJ, Hiddemann W. "Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicine and prednisone (CAP) for treatment of advanced -stage chronic lymphocytic leukemia". *Lancet* 1996, 347:1432-1438

Hallek M, Schmitt B, Emmerich B, Stein H. "Chronische lymphatische Leukämie: Wandel der diagnostischen und therapeutischen Konzepte". *Medizinische Klinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München* 1999; 1-28

Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D, Ostwald M, Busch R, Kuhn-Hallek I, Thiel E, Emmerich B. „Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia”. *Blood* 1999; 93: 1732-1737

Hallek M, Bergmann M, Brittinger G, Döhner H, Dreger P, Herold M, Hopfinger G, Jäger U, Knauf W, Nerl C, Rummel M, Schmitt B, Wendtner CM, Emmerich B. „Chronische lymphatische Leukämie und verwandte Leukämien: aktuelle Therapiekonzepte“. *Internist* 2002; 43: 1245-1254

Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. “Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia”. *Blood* 1999; 94: 1848-1854

Hamblin TJ, Oscier DG, Young BJ. “Autoimmunity in chronic lymphocytic leukemia”. *J Clin Pathol* 1986; 39:713

Johnson PWM, Fearnley J, Domizio P, Goldin J, Nagendran K, Gawler J, Rohatiner AZS, Lister TA. “Neurological illness following treatment with fludarabine”. *Br J Cancer* 1994;70:966-968

Juliusson G, Liliemark J. „High complete remission rate from 2-chloro-2'-deoxyadenosine in previously treated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response predicted by rapid decrease of blood lymphocyte count”. *J Clin Oncol* 1993; 11: 679-689

Kato K, Cantwell MJ, Sharma S, Kipps TJ. “Gene transfer of CD40-ligand induces autologous immune recognition of chronic lymphocytic leukemia B cells”. *J Clin Invest* 1998; 101: 1133-1141

Keating M. „Chronic Lymphocytic Leukemia”. *Sem Hematol* 1999; 26:107-114

Keating MJ. “Chronic lymphocytic leukemia in the next decade: where do we go from here?”. *Sem Hematol* 1998; 35 Suppl 3: 27-33

Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H, Plunkett W, Estey E, Koller C, Beran M, Freireich EJ. „Long Term Follow up of patients with Chronic Lymphocytic leukaemia treated with fludarabine as a single agent”. *Blood* 1993; 81:2878-2884

Keating MJ, Kantarjian H, O'Brien S, Koller C, Talpaz M, Schachner J, Childs CC, Freireich EJ, McCredie KB. „Fludarabine: a new agent with marked cytoreductive activity in untreated chronic lymphocytic leukemia”. *J Clin Oncol* 1991; 9:44-49

Knospe WH, Loeb V Jr, Huguley CM Jr. “Proceedings: Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia”. *Cancer* 1974; 33:555-562

Kornblau SM, Cortes-Franco J, Estey E. “Neurotoxicity associated with Fludarabine and Cytosine Arabinoside chemotherapy for acute leukemia and myelodysplasia”. *Leukemia* 1993, 7:378-383

Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. “Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients”. *Blood* 1987; 69: 929-936

Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, Rapp MJ, Jaubert J, Autrand C, Divine M, Dreyfus B, Maloum K, Travade P, Dighiero G, Binet JL, Chastang C.

“Randomized comparison of fludarabine, CAP and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients”. *Blood* 2001, 98: 2319-2325

Mandelli F, De Rossi, G, Mancini P, Alberti A, Cajozzo A, Grignani F, Leoni P, Liso V, Martelli M, Neri A, Resegotti L, Torlontano G. “Prognosis in chronic lymphocytic leukemia: a retrospective multicentric study from the GIMEMA group”. *J Clin Oncol* 1987; 5:398-406

Martell ER; Peterson BL, Cohen HJ, Petros WP, Rai KR, Morrison VA, Elias L, Shepherd L, Hines J, Larson RA, Schiffer CA, Hurwitz HI. “Analysis of age, estimated creatinine clearance and pre-treatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study”. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002, 50:37-45

Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone I, Crescenzi S, Pescarmona E, Sala R, Cerretti R, Mandelli F. “Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: A single institution study of 204 cases”. *Blood* 1999; 94; 448-454

Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, Girelli G. “Autoimmune haemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic and prognostic features”. *Blood* 2000; 95:2786-2792

Meinhardt G, Wendtner CM, Hallek M. „Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: factors and signaling pathways regulating cell growth and survival”. *J Mol Med* 1999; 77:282-293

Merkel DE, Griffin NL, Kagan-Hallet K, Von Hoff DD. „ Central nervous system toxicity with fludarabine“. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1449-1450

Molica S, Levato D, Cascavilla N et al. “Clinico-prognostic implications of simultaneous increased serum levels of soluble CD23 and beta2-microglobulin in B-cell chronic lymphocytic leukemia”. *Eur J Haematol* 1999; 62: 117-122

Molica S. “Infections in chronic lymphocytic leukemia :risk factors, and impact on survival and treatment.” *Leuk Lymphoma* 1994, 13:203-214

Molica S, Bruggiatelli M, Callea V, Morabito F, Levato D, Nobile F, Alberti A. “Comparison of younger versus older B-Cell chronic lymphocytic leukemia patients for clinical presentation and prognosis. A retrospective study of 53 cases”. *Eur J Haematol* 1994; 52; 216-221

Montserrat E, Vinolas N, Reverter JC, Rozman C. „Natural history of chronic lymphocytic leukemia: on the progression and progression and prognosis of early clinical stages”. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30:359-361

Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. “Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance”. *Brit J Hematol* 1986, 62, 567-575

Morrison VA, Rai KR; Peterson B, Kolitz JE, Sheperd L, Larson RA, Schiffer CA. “Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and leukemia Group B9011”. *J Clin Oncol* 2001, 19:3611-3621

Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, Hamon MD, Oscier DG, Hamblin TJ. “Fludarabine related autoimmune haemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia”. *Br J Haematol* 1995;91:341-344

O'Brien S. "Clinical challenges in chronic lymphocytic leukemia". *Semin Hematol*. 1998, 35 (Suppl. 3): 22-26

O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, Koller C, Cortes J, Giles FJ, Lerner S, Keating M. "Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia". *J Clin Oncol* 2001;19:1414-1420

O'Brien SM, Kantarjian HM, Thomas DA; Cortes J, Giles FJ, Wierda WG, Koller CA, Ferrajoli A, Browning M, Lerner S, Albitar M, Keating MJ. "Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia." *Cancer* 2003; 98: 2657-63

Oduncu F, Nerl C, Meinhardt G, Danhauser-Riedl S, Langenmayer I, Schneller F, Hallek M, Emmerich B. "Lymphozytische Lymphome und Immunozytom". *Manual Maligne Lymphome* 2000; p57-75

Perkins JG; Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. "Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma". *Cancer* 2002, 94:2033-2039

Puccio CA, Mittelman A, Lichtman SM, Silver RT, Budman DR, Ahmed T, Feldman EJ, Coleman M, Arnold PM, Arlin ZA. "A loading dose/continuous infusion schedule of fludarabine phosphate in chronic lymphocytic leukemia". *J Clin Oncol* 1991;9:1562-1569

Rai KR, Montserrat E. "Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia" *Semin Hematol* 1987, 24:252-256

Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Sheperd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA. "Fludarabine compared with Chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic Leukemia". *The New England journal of medicine* 2000; 343 1750-1757

Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. "Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia." *Blood* 1975 46: 219-34

Raphael B, Andersen JW, Silber R, Oken M, Moore D, Bennett J, Bonner H, Hahn R, Knospe WH, Mazza J et al. "Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial". *J Clin Oncol* 1991; 9: 770-776

Robak T, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E, Hellmann A, Konopka L. "Autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine)" *Eur J Haematol* 1997; 58:109-113

Robak T. "Cladribine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia". *Leuk Lymphoma* 2001 40: 551-64

Rondelli D, Lauria F, Zinzani PL, Raspadori D, Ventura MA, Galienucci P, Birtolo S, Forconi F, Algeri R, Tura S. "2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphoproliferative disorders". *Eur J Haematol* 1997; 58: 46-50.

Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R, Rios A, Morey M, Gomis F, Alcalá A, Gutierrez M, Maldonado J, Gonzalez C, Giralto M, Hernandez-Metz L, Cabrera A, Fernandez-Ranada JM. "Bone marrow histologic pattern- the best single

prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases". *Blood* 1984; 64:642-648

Rozman C, Montserrat E, Feliu E, GRanena A, Marin P, Nomdedeu B, Vives-Corrans JL. "Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 150 cases". *Blodd* 1982; 59:1001-1005

Safati M, Chavret S, Chastang C, et al. "Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia ".*Blood* 1996; 88: 4259-4264

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

Spriano M, Chiurazzi F, Liso V, Mazza P, Molica S, Gobbi M. "Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus chlorambucil and prednisone in previously untreated patients with active B-CLL: final report". *Hematol Cell Ther* 2000; 42: 93 Abstr P 086

Schulz H, Winkler U, Staak JO, Engert A. „The Monoclonal Antibodies Campath-1H and Rituximab in theTherapy of Chronic Lymphocytic Leukemia". *Onkologie* 2000; 23: 526-532

Spriggs DR, Stopa E, Mayer RJ, Schoene W, Kufe DW. „Fludarabine phosphate (NSC 312878) infusions for the treatment of acute leukemia: phase I and neuropathological study" *Cancer Res* 1986; 46:5953-5958

Stein H, Hiddemann W. „Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome". *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 49: 2550-2557

Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, Fraumeni JF. "Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia". *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1422-1427

Warrell RP, Berman E. "Phase I-II study of fludarabin phosphate in leukemia: Therapeutic efficacy with delayed central nervous system toxicity" *J Clin Oncol* 1986; 4:74-79

Waselenko JK, Flynn JM, Byrd JC. „Stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the time for designing randomized studies has arrived". *Semin Oncol* 1999; 26:48-61

Wijermans PW, Gerrits WB, Haak HL, "Severe immunodeficiency in patients treated with fludarabine monophosphate". *Eur J Haematol* 1993, 50:292-296

Zabernigg A, Maier EO, Katz DA, Kufta CV, Sever JL, Roberts JR, Gitt J, Saini N, Lux W. „Involvement of JC virus-infected mononuclear cells from the bone marrow and spleen in the pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy". *N Engl J Med* 1988;318:301-305

Zupo S, Isnardi L, Megna M et al. "CD38 expression distinguishes two groups of B-cell chronic lymphocytic leukemia with different responses to anti-IgM antibodies and propensity to apoptosis". *Blood* 1996; 88: 1365-1374

7 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen der Deutschen CLL Studiengruppe an der Medizinischen Klinik III des Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Hallek für die freundliche Aufnahme in seine Studiengruppe, die Überlassung des Themas, seine stets wohlwollende Unterstützung meiner Arbeit und die Möglichkeit, vier Jahre lang bei der Studiengruppe mitarbeiten zu dürfen.

Besonders herzlicher Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Barbara Eichhorst. Sie war eine unersetzliche Hilfe bei der Planung, Durchführung und Auswertung meiner Arbeit, sowie bei der kritischen Interpretation der Ergebnisse. Ihr Engagement sowie Ihre konsequente Hilfsbereitschaft und freundschaftliche Art hatten entscheidenden Anteil am Gelingen der vorliegenden Arbeit.

Bei Frau Dipl.-Math. Raymonde Busch vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie möchte ich mich für die unerschöpfliche Geduld im Auswerten der statistischen Daten sowie deren Interpretation sehr herzlich bedanken.

Allen Mitarbeitern der Deutschen CLL Studiengruppe danke ich für Ihre grosse Hilfsbereitschaft.

8 Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Katharina Posse
 Geburtstag und –ort: 11.06.76 in München
 Staatsangehörigkeit: Deutsch
 Eltern: Dr. med. Peter Posse, Internist
 Hanne Posse, geb. Müller, Krankengymnastin

Schulbildung:

1982-1986: Rotbuchen-Grundschule in München
 1986-1995: Theodolinden-Gymnasium. München

Studium:

1997-2003: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berufserfahrung:

10/02-09/03 Praktisches Jahr:
 Chirurgie: Royal North Shore Hospital, Sydney,
 Australia
 Klinikum Grosshadern
 Innere Medizin: Geriatrie, Krankenhaus Neuperlach
 Radiologie: Klinikum Grosshadern
 Seit 01/04 Ärztin im Praktikum, Innere Medizin, Krankenhaus
 Agatharied, Hausham