

III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel)

**2-CDA-Therapie bei 8 Patienten mit Haarzell-Leukämie im Klinikum rechts der  
Isar/München**

Angela Grömmner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. J. Rastetter (i.R.)
2. Univ.- Prof. Dr. Chr. Peschel

Die Dissertation wurde am 17.02.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2000 angenommen.

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1. Historisches	5
1.2. Ätiologie und Pathogenese	5
1.3. Klinisches Bild	6
1.4. Laborbefunde	6
1.5. Pathologische Anatomie	7
1.6. Verlauf und Prognose	7
1.7. Therapie	7
1.7.1 Splenektomie	7
1.7.2 Interferon- $\alpha$	8
1.7.3 Purinanaloga	10
<b>2. Patientengut und Methodik</b>	<b>18</b>
<b>3. Darstellung der acht Kasuistiken</b>	<b>19</b>
3.1. Patient I	19
3.2. Patient II	21
3.3. Patient III	23
3.4. Patient IV	25
3.5. Patient V	27
3.6. Patient VI	29
3.7. Patient VII	31
3.8. Patient VIII	33
<b>4. Anamnese und prätherapeutische Befunde der 8 Patienten</b>	<b>35</b>
<b>5. Resultate</b>	<b>38</b>
5.1. Therapieverlauf und Komplikationen	38
5.2. Weiterer Verlauf und Effizienz der Chemotherapie	39
<b>6. Diskussion</b>	<b>41</b>
6.1. Allgemeines	41
6.2. Pathogenese	41
6.3. Effizienz	41
6.4. Nebenwirkungen	43
6.5. Spätfolgen	46
6.6. Vergleich der Ergebnisse mit IFN- $\alpha$ und Pentostatin	46
6.7. Prognostische Faktoren und prätherapeutische Hinweise auf ein Ansprechen von 2- CDA	47
6.8. Vorschlag einer Stadieneinteilung von HCL-Patienten	50
6.9. Ausblick	51
6.10. Schlußfolgerungen	51
<b>7. Lichtmikroskopische Aufnahmen</b>	<b>53</b>
<b>8. Abbildungen</b>	

---

<b>9. Tabellen</b>	<b>54</b>
<b>10. Zusammenfassung</b>	<b>85</b>
<b>11. Literaturverzeichnis</b>	<b>93</b>
<b>12. Erklärung</b>	<b>94</b>
<b>13. Lebenslauf</b>	<b>101</b>
<b>14. Danksagung</b>	<b>102</b>
	<b>103</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ADA	<b>A</b> denosin <b>d</b> esaminase
AP	<b>a</b> lkalische <b>P</b> hoshatase
ATP	<b>A</b> denosin <b>t</b> ri <b>p</b> hosfat
BKS/BSG	<b>B</b> lutr <b>k</b> örperchensenkungsgeschwindigkeit
CAFdA	2- <b>C</b> hloro-2- <b>A</b> rabino <b>f</b> luoro-2- <b>D</b> eoxy <b>a</b> denosin
2-CDA	2- <b>C</b> hloro <b>d</b> eoxy <b>a</b> denosin/Leustatin
CldATP	<b>C</b> hloro <b>d</b> eoxy <b>a</b> denosin- <b>T</b> ri <b>p</b> hosfat
CLL	<b>C</b> hronisch lymphatische <b>L</b> eukämie
dADP	2- <b>D</b> eoxy <b>a</b> denosin- <b>D</b> iphosphat
dAMP	2- <b>D</b> eoxy <b>a</b> denosin- <b>M</b> onophosphat
dATP	2- <b>D</b> eoxy <b>a</b> denosin- <b>T</b> ri <b>p</b> hosfat
DCF	2- <b>D</b> eoxyc <b>o</b> formycin/Pentostatin
dCK	<b>D</b> eoxycytidin- <b>K</b> inase
G-CSF	<b>G</b> ranulozyten- <b>K</b> ononie-stimulierender- <b>F</b> aktor
HCL	<b>H</b> airy cell leucemia/Haarzell-Leukämie
HCL-V	<b>H</b> airy cell leukemia-variant/HCL-Variante
IFN- $\alpha$	<b>I</b> nterferon $\alpha$
ih	<b>i</b> mmun <b>h</b> istologisch
LAP	<b>L</b> eucinamino <b>p</b> eptidase
MCL	<b>M</b> edio- <b>C</b> lavicular- <b>L</b> inie
MHC	<b>M</b> ajor <b>H</b> istocompatibility <b>C</b> omplex
MRI	Klinikum rechts der Isar, München
MRD	<b>M</b> inimal residual <b>d</b> isease=geringe HCL-Reste
NAD	<b>N</b> icotinamid- <b>A</b> denin- <b>D</b> inucleotid
NHL	<b>N</b> on- <b>H</b> odgkin- <b>L</b> ymphom
5`-NT	5`- <b>N</b> ucleotidase
PNP	<b>P</b> urin- <b>N</b> ucleosid- <b>P</b> hosphorylase
TNF	<b>T</b> umor- <b>N</b> ekrose- <b>F</b> aktor
TRAP	<b>T</b> artrat resistant <b>a</b> cid <b>p</b> hosphatase/Tartratresistente saure Phosphatase

## 1. Einleitung

### 1.1. Historisches

Die Haarzell-Leukämie wurde erstmals 1958 von Bertha A. Bouroncle als eigenständiges Krankheitsbild unter dem Begriff „leukämische Retikuloendotheliose“ erwähnt und konnte damit von der bis dahin unklar definierten Gruppe der Retikulosen abgesondert werden. 1966 tauchte bei Schrek u. Donelli aufgrund der typischen Zellmorphologie (s. u.) die Bezeichnung „Haarzellen“ auf und 1974 erschien in der „*Deutschen medizinischen Wochenschrift*“ unter dem Titel „*Die Haarzellhämoblastose*“ die erste Publikation über diese Erkrankung im deutschen Sprachraum.

**Definition:** Die Haarzell-Leukämie ist eine maligne, langsam fortschreitende Erkrankung des Erwachsenenalters, die durch eine beherrschende Splenomegalie bei geringer oder fehlender Lymphadenopathie sowie einer Panzytopenie geprägt ist.

Das krankheitsspezifische Zellsubstrat weist eine typische Morphologie auf und ist der B-Zellreihe zuzuordnen (s. u.).

Die Haarzell-Leukämie kommt mit 2-4 % aller Leukämien und einer jährlichen Inzidenz von 6:1000000<sup>23</sup> eher selten vor und betrifft überwiegend Männer mit einem durchschnittlichen Manifestationsalter von 50-55 Jahren, nie jedoch Kinder oder Jugendliche.

Sie zeigt fast immer einen chronisch progressiven, höchstens in Einzelfällen subakuten oder akuten Verlauf. Ohne Behandlung beträgt die mittlere Überlebenszeit der Patienten 3 - 5 Jahre.

### 1.2. Ätiologie und Pathogenese

Die *Ätiologie* der Haarzell-Leukämie ist nach wie vor nicht bekannt. Epidemiologische Studien stellen aber Zusammenhänge her mit vorausgegangener Mononucleosis infectiosa, chronischer Anämie, Daueranwendung von Aspirin, Beruhigungsmitteln, früherer Chemikalien- und Strahlenexposition<sup>30</sup> oder bestimmten Berufsgruppen (Waldarbeiter, Landwirte). Haglund et al.<sup>23</sup> fanden bei 67 % der von ihnen untersuchten HCL-Patienten Chromosomenaberrationen, von denen einige typisch für die Haarzell-Leukämie zu sein scheinen. Auch genetische Ursachen werden diskutiert<sup>4</sup>.

**Herkunft der Haarzellen:** Immunophänotypische Analysen der Haarzellen zeigen, daß es sich dabei überwiegend um monoklonal entartete Zellen B-lymphozytären Ursprungs handelt, da sie auf ihrer Oberfläche die typischen B-Lymphozyten-Antigene CD 19, CD 20 und CD 22 exprimieren. Andere Oberflächen-Antigene sind der Interleukin-2-Rezeptor CD 25 und das Monozyten-Antigen CD 11c<sup>50</sup>. Nur sehr selten findet man T-Zell-Varianten mit entsprechend anderem Antigenmuster.

Die entarteten Zellen stellen ein Spektrum verschiedener Differenzierungsgrade der B-Lymphozytenhierarchie dar. Es handelt sich hierbei aber ausschließlich um unmittelbare und hoch differenzierte B-Lymphozyten-Vorläufer mit der Fähigkeit zur Immunglobulinproduktion. Aufgrund der Milzdominanz der Erkrankung erscheint es durchaus möglich, daß in diesem Organ der Primärsitz dieser Zellpopulation zu suchen ist.

**Pathogenetisch** kommt es zu einer langsamen Reduktion der Hämatopoese durch Markinfiltration. Gleichzeitig ist durch progrediente Vergrößerung von Milz und Leber ein verstärkter Zellabbau gegeben. Die resultierende Panzytopenie ist unmittelbar auf diese beiden Mechanismen zurückzuführen. Auf einen möglichen dritten Mechanismus deuten

in-vitro-Versuche hin, welche zeigten, daß einerseits die Haarzellen Hämatopoese-Hemmstoffe (z.B. Tumor-Nekrose-Faktor TNF) produzieren, und andererseits bei dieser Krankheit weniger Hämatopoese-Wachstumsfaktoren vorhanden sind.

### 1.3. Klinisches Bild

Erste Symptome sind oft körperliche Schwäche, Mattigkeit oder Gewichtsverlust. Es treten jedoch auch Fieber, abdominelle Druckbeschwerden oder -schmerzen, vermehrte Blutungsneigung und gehäufte Infekte auf.

Klinisch zeigt sich fast immer eine Splenomegalie mit Milzgewichten bis zu 4500 g. Gelegentlich reicht die Milz sogar bis zum Beckenkamm. Sie ist derb in ihrer Konsistenz mit einem relativ scharfen palpablen Rand. Eine Hepatomegalie findet sich bei 50 % der Patienten. Symptomatische Lymphknotenvergrößerungen, d.h. Lymphknoten > 5 cm sind selten. Bei fast 75 % aller Fälle läßt sich jedoch bei intensiver Diagnostik (Computertomogramm) im Retroperitonealraum eine Lymphadenopathie nachweisen - allerdings ohne therapeutische Konsequenz. Sehr selten sind infiltrative erythematöse Läsionen der Haut.

### 1.4. Laborbefunde

**Blutbild:** Entsprechend der pathophysiologisch im Vordergrund stehenden Reduktion der Zellbildung im Knochenmark bei gleichzeitig vermehrtem Abbau in der vergrößerten Milz (und Leber) steht die immer vorhandene Panzytopenie im Vordergrund, wobei vor allem Thrombozyten (<80000/ $\mu$ l) sowie neutrophile Granulozyten und Monozyten verringert sind. In 50-60 % der Fälle liegt die Leukozytenzahl unter 4000/ $\mu$ l, dagegen wird eine Leukozytose (>10000/ $\mu$ l) nur bei ca. 15-20 % vorgefunden<sup>51</sup>. Meist zeigt sich eine normochrome Anämie (Hb 7-10 g/dl).

Die im *Differentialblutbild* in unterschiedlichen Anteilen von 3-70 % vorkommenden Haarzellen sind etwa 10-15  $\mu$ m groß und enthalten einen exzentrisch liegenden, bohnenförmigen, oft eingedellten Kern sowie ein graublaues, weites Zytoplasma. Dieses besitzt feinhaarige Fortsätze oder Villi, welche den Haarzellen ihren Namen verleihen. Die heterogenen Kerne zeigen nur selten Nucleoli. Ihr Chromatin ist fein und unruhig strukturiert. Elektronenmikroskopisch werden im Zytoplasma typische Ribosomen-Lamellenkomplexe sichtbar (s.a. Abb. 1).

Als Proliferationsmarker lymphatischer Aktivität kann mittlerweile die Serum-Thymidinkinase bestimmt werden. Nach Untersuchungsergebnissen von Hallek et al.<sup>26</sup> liegt dieser Serum-Parameter bei Gesunden bei durchschnittlich 2,4 U/l, während Serum-Thymidinkinase-Werte von  $\geq 5$  nach Hallek et al. als erhöht angesehen werden müssen. Bei der Haarzell-Leukämie ist die Serum-Thymidinkinase meist erhöht.

Unter den übrigen Laborparametern fallen nur gelegentlich eine Hypergammaglobulinämie auf<sup>47, 50</sup>, vereinzelt auch erhöhte LAP- und Transaminasenwerte.

Typisch für die Haarzell-Leukämie ist in 20-100 % der Fälle der *zytochemisch* positive Nachweis einer tartratresistenten sauren Phosphatase (TRAP) im Zytoplasma der Tumorzellen, ein Befund, der für das Vorliegen des Isoenzym V der sauren Phosphatase spricht.

### 1.5. Pathologische Anatomie

Die Diagnose einer Haarzell-Leukämie läßt sich in der Regel aus der Klinik und der Morphologie und Zytologie der ins Blut ausgeschwemmten Zellelemente stellen.

Das histologische Bild der krankheitsdominanten *Milz* zeigt eine diffuse Durchsetzung der roten Pulpa mit leukämischem Infiltrat, während die weiße Pulpa fast völlig verschwunden ist. Die ursprüngliche Architektur der Sinus ist zugunsten mit Erythrozyten angefüllter „Pseudosinus“ aufgehoben.

In den *blutbildenden Knochen* sind die Markräume oft vollständig mit locker aneinanderliegenden Haarzellen infiltriert. Das Knochenmark ist bei meist deutlich reduzierter Hämatopoese stark fibrosiert. Aufgrund der daraus recht häufig resultierenden sog. *Punctio sicca* bei Knochenmarksaspiration, d.h. einem Mangel an verwertbarem Zellmaterial, welches vom ausgedehnten Faserwerk zurückgehalten wird, ist man neben dem Knochenmarksausstrich meist auf die Beckenkammbiopsie angewiesen. In der Knochenmarkshistologie kann meist zwischen „ovoidem“, „indented“ und „convoluted“-Typ unterschieden werden.

In der *Leber* sind ausschließlich die Intermediärsinus betroffen. In den *Lymphknoten* beginnt die Infiltration offenbar in der B-Zell-Region unterhalb des Randsinus.

### 1.6. Verlauf und Prognose

Obwohl die Haarzell-Leukämie eine chronische Erkrankung ist, zeigt sie doch eine stetige Progredienz mit individueller Dynamik. So stehen den günstigen Verläufen mit Überlebenszeiten von 10 Jahren und mehr jene weniger günstigen Verläufe gegenüber, in denen die Patienten bereits nach zwei Jahren sterben.

Das Fortschreiten der Erkrankung zeigt sich klinisch in zunehmender Infektneigung, Anämie und Thrombozytopenie bei anwachsender Milz.

Durch die sehr erfolgreichen neuen Chemotherapeutika (s. u.), welche in jedem Krankheitsstadium u. U. sogar unter kurativem Ansatz eingesetzt werden, haben heute Versuche einer genauen Stadieneinteilung der Haarzell-Leukämie (Hairy cell leukemia, HCL) mittels verschiedener Staging-Schemata (z.B. nach *Jansen u. Hermans*<sup>2</sup>) völlig an Bedeutung verloren.

### 1.7. Therapie

Aufgrund des chronischen und niedrig malignen Charakters der HCL ist eine Behandlung der Krankheit nicht in jedem Stadium notwendig. Indikationen für eine Behandlungseinstellung sind jedoch: - Hb < 10 g/dl

- Neutropenie ( Granulozyten < 100000/ $\mu$ l )
- Thrombozyten < 100000/ $\mu$ l
- symptomatische Splenomegalie
- wiederholte Infektionen
- extralymphatische Erkrankungen
- Autoimmunkomplikationen

#### 1.7.1. Splenektomie:

Die Behandlung der HCL hat innerhalb der letzten 20 Jahre einen außerordentlichen Wandel erfahren. Als Anfang der siebziger Jahre diese Leukämieart im deutschen Sprachraum bekannt wurde, war als einzige Therapie die *Splenektomie* bekannt. Es zeigte sich nämlich, daß nach operativer Entfernung der meist stark vergrößerten Milz vor allem Thrombozyten und neutrophile Granulozyten deutlich ansteigen und als Folge davon schwere Komplikationen wie Infektionen oder hämorrhagische Diathesen zurückgehen. Die Lebenserwartung und -qualität der Patienten kann so fast immer verbessert

werden. Zwischen Behandlungserfolg und präoperativem Blutbild besteht zwar kein Zusammenhang, die Wirksamkeit der Splenektomie hängt jedoch entscheidend vom Grad der Knochenmarksinfiltration ab, da Rückfälle immer von dort verbliebenen und proliferierenden Tumorzellen ausgehen. So weisen Patienten mit präoperativ weniger als 85 % Haarzellen im Knochenmark und mehr als 60000 Thrombozyten postoperativ eine längere Remissionsdauer auf als solche mit stärkerer Infiltration. 90 % der Patienten zeigen nach Splenektomie eine Normalisierung wenigstens eines und 40-77 % eine Normalisierung aller hämatologischer Parameter. Aber nur etwa 20 % der splenektomierten Patienten kommen langjährig ohne weitere Behandlung aus.

Außerdem fand man heraus, daß eine Entfernung der Milz bei gutartigen Verläufen (= Hb > 12,5 g/dl; Neutrophile > 500/ $\mu$ l; Haarzellen < 500/ $\mu$ l; Thrombozyten > 100000/ $\mu$ l) sowie bei älteren Patienten über 60 Jahre keine Überlebensvorteile bringt. Unklarheit herrscht darüber, welche Patientengruppe am meisten von einer Entfernung der Milz profitiert. Berichte über Vorteile für Patienten mit Splenomegalie konnten von anderen Studien nicht bestätigt werden<sup>30</sup>.

Aufgrund der Wirksamkeit verschiedener systemischer Therapien ist die Splenektomie heute nicht mehr Therapie der Wahl. Sie wird jedoch in folgenden Fällen immer noch durchgeführt<sup>7</sup>:

- a) Bei Patienten mit Milzruptur als Notfallmaßnahme.
- b) In den seltenen Fällen, in denen die Krankheit auf die Milz beschränkt bleibt.
- c) Bei Patienten mit Splenomegalie und ernsthafter Thrombozytopenie, welche zu akut lebensbedrohlichen hämorrhagischen Diathesen führt.

Weil sich zeigte, daß die Splenektomie eine Progression der Erkrankung meist nicht verhindern kann, wurde nach anderen Therapieformen gesucht. Versuche mit **Chemotherapeutika** wie Chlorambucil (4 mg/d oral für sechs Monate), Cytosin-Arabinosid, Daunorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid u.ä. oder Antibiotika- und Glukokortikoidgaben führten insgesamt nur zu enttäuschenden Ergebnissen und wiesen starke Nebenwirkungen auf, z.B. ernsthafte Myelosuppression, Auslösung sekundärer Leukämien, Infektionen etc.

Versuche mit hochdosierter **Radiochemotherapie** und anschließender syngener Knochenmarkstransplantation, Abdomenganzbestrahlung oder lokaler Milzbestrahlung blieben meist ebenfalls erfolglos oder nur selten durchführbar, so daß Strahlen- und Chemotherapie schließlich nur noch bei Fortschreiten des Krankheitsprozesses nach Splenektomie als letztes Mittel der Wahl eingesetzt wurden.

#### 1.7.2. Interferon- $\alpha$ :

Ein großer Fortschritt in der Behandlung der HCL gelang 1984 Quesada et al. mit der Entdeckung der antilymphoproliferativen Wirkung von Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Dabei handelt es sich um eine Gruppe von Glykoproteinen mit einander ähnlicher biologischer Wirkung. Haarzellen exprimieren wie viele „normale“ Zellen an ihrer Oberfläche Interferon-Rezeptoren. An diesen bindet das Protein und wirkt damit direkt antiproliferativ auf die Zellen, indem es die Expression von Onkogenen modifiziert, die Synthese spezifischer Proteine induziert und die Zytokinproduktion moduliert<sup>30</sup>.



Außerdem führt  $\alpha$ -IFN zu einer Expression von MHC-Klasse-II-Proteinen [Major Histocompatibility Complex: Eine das Humane Leukozyten Antigen (HLA-)System kodierende und damit das Immunsystem steuernde Gengruppe des Chromosoms 6] auf den Haarzellen, so daß diese von zytotoxischen T-Lymphozyten leichter erkannt und lysiert werden können. Durch eine Anregung der Differenzierung von pluripotenten lympho-myeloischen Stammzellen kommt es zu einer weiteren Aktivierung des zellulären Immunsystems. Zusätzlich hemmt  $\alpha$ -IFN die Wirkung eines von den Tumorzellen selbst produzierten Wachstumsfaktors, welcher über die chemische Modifikation des Haarzell-Oberflächen-Antigens CD 20 ihre Aktivierung steuert.

Offensichtlich ist Interferon- $\alpha$  also in der Lage, autokrine Regelkreise der leukämischen Zellen zu unterbrechen bzw. parakrine Wachstumssignale zu blockieren. Durch fehlende Expression des IFN-Rezeptors entwickelt sich gelegentlich eine Resistenz gegenüber Interferon<sup>36</sup>.

Es existieren zwei Typen von rekombinantem Interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha_{2a}$  und IFN- $\alpha_{2b}$ , welche beide im Einsatz sind. IFN- $\alpha_{2a}$  wird in einer Dosis von 3 Mill. E/m<sup>2</sup>/Tag s.c. und IFN- $\alpha_{2b}$  in einer Dosis von 2 Mill. E/m<sup>2</sup> 3x wöchentlich s.c. für die Dauer von mindestens 12 Monaten verabreicht. Wird es vom Patienten toleriert, kann die Behandlung auf bis zu 18 Monate ausgedehnt werden. Ob die Rückfallrate durch eine Verlängerung der Behandlungszeit gesenkt werden kann, wird zwar in verschiedenen Studien unterschiedlich beurteilt. Platanius et al.<sup>46</sup> berichten jedoch, daß nach Beendigung der 18-monatigen Behandlung die Remissionsdauer zwar nicht verlängert, für die Dauer der Therapie die Rückfallrate aber verringert werden kann. Diese Ergebnisse werden in einer Langzeitstudie der Italian Cooperative Group of Hairy Cell Leukemia (ICGHCL)<sup>29</sup> über IFN-Behandlung bestätigt. Eine Dauertherapie mit einer Erhaltungsdosis von 3 Mill. E/m<sup>2</sup>/Woche konnte dort Rückfälle deutlich hinauszögern<sup>29</sup>.

Insgesamt ist bei 70-90 % der Patienten ein Behandlungserfolg zu verzeichnen, unabhängig von Stadium der Krankheit oder der vorausgegangenen Therapie<sup>29</sup>. Bereits nach sechs Monaten weisen 70-80 % davon eine teilweise Remission mit Normalisierung aller Blutwerte und Reduktion der Haarzellen im Knochenmark um 50% auf. Bei 5-10 % bleibt die Wirkung mit Normalisierung nur eines Blutwertes gering. Lediglich 5-10 % (!) der Patienten erfahren jedoch eine komplette Remission mit Verschwinden aller leukämischen Befunde aus Blut und Knochenmark, Normalisierung der Organomegalie sowie der Blutwerte auf Hb > 12 g/dl, der absoluten Granulozytenzahl auf > 1500/ $\mu$ l und der Thrombozyten auf > 130000/ $\mu$ l.

Trotz erreichter kompletter Remission ist diese meist nur von kurzer, höchstens mittelfristiger Dauer, so daß Rückfälle nach Beendigung der Therapie die Regel sind (durchschnittlich nach 6-25 Monaten)<sup>30</sup>. Begründet ist dies in den fast immer nachweisbaren Restbefunden leukämischer Infiltrate in der Milz und vor allem im Knochenmark.

Werden nach Unterbrechung der Therapie durch ein Wiederaufflammen oder Fortschreiten der HCL weitere IFN-Zyklen nötig, so spricht die Mehrzahl der Patienten erneut gut darauf an. Allerdings gibt es Hinweise, daß das rückfallfreie Intervall bei weiteren Zyklen kürzer wird<sup>29</sup>.

In den gängigen Dosierungsschemata (s.o.) wird  $\alpha$ -Interferon generell gut vertragen<sup>30,50,24</sup>. Zu den häufigsten *Nebenwirkungen* zählen chronische Müdigkeit, vorübergehende Myelosuppression, Mundtrockenheit und grippeähnliche Symptome mit Unwohlsein, Fieber, Frösteln, Myalgien, Kopfschmerzen und Tachykardien. Letztere treten bei nahezu allen Patienten nach den ersten IFN-Applikationen auf, bessern sich aber im Verlauf der Therapie zusehends.

Seltener treten passagere Hautrötungen und -reizungen, asymptomatische Hepatitis, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit), ZNS-toxische Wirkungen, reversible periphere Neuropathien (z.B. Parästhesien) oder Libidoverlust auf. Niedrigere Dosen ( IFN- $\alpha_{2a}$  mit  $2 \times 10^5$  E/m<sup>2</sup>/Tag bzw. IFN- $\alpha_{2b}$  mit  $2 \times 10^5$  E/m<sup>2</sup>/3x/Woche ) zeigen zwar kaum Nebenwirkungen, aber auch weniger therapeutischen Effekt<sup>30</sup>.

Gut geeignet ist IFN- $\alpha$  vor allem für Patienten mit ernsthafter Immunsuppression oder opportunistischen Infekten, welche mit anderen Chemotherapeutika (s. u.) initial oft nicht behandelt werden können<sup>46</sup>.

Ein Problem stellt die manchmal auftretende Bildung von Antikörpern gegen IFN- $\alpha_{2a}$  dar. Da dies jedoch meist nur vorübergehend ist, sollte in solchen Fällen eine Behandlung nicht unterbrochen, sondern höchstens auf IFN- $\alpha_{2b}$  ausgewichen werden, wogegen Antikörper nicht bekannt sind.

Obwohl Heilungen durch IFN- $\alpha$  nicht bekannt sind, häufige Rückfälle lange und kostspielige Behandlungen erfordern und die Nebenwirkungen z.T. recht einschneidend sind, zeugt eine Vierjahresüberlebensrate von  $91 \pm 4$  % doch von seiner hervorragenden Fähigkeit, den fortschreitenden Krankheitsprozeß zumindest zeitweilig zum Stillstand zu bringen.

### 1.7.3. Purinanaloga:

Wirkungsmechanismus:

Bereits Anfang der 80er Jahre begann die Entwicklung einer anderen Substanzklasse von Chemotherapeutika, den Purinanaloga. Zur Bekämpfung der Haarzell-Leukämie werden der Adenosin-Desaminase-Inhibitor (s. u.) 2-Deoxycoformycin (DCF, Pentostatin) sowie das gegenüber Adenosin-Desaminase (ADA) resistente (s. u.) 2-Chlorodeoxyadenosin (2-CDA, Leustatin, Cladribin) mit großem Erfolg eingesetzt (s.a. Fig. 1). Beide zeigen große Ähnlichkeit mit Adenosin. Die dritte Substanz in dieser Gruppe, Fludarabin, hemmt nach seiner Transformation in der Zelle die DNA-Synthese und beeinflusst die DNA-Ligase. In Einzelfällen erbrachte auch Fludarabin gute Ergebnisse bei der Behandlung der Haarzell-Leukämien<sup>22,8,39</sup>.

Pentostatin und Leustatin gelangen über ein Transportsystem in die Zelle und greifen in entscheidender Weise in den Purinmetabolismus der leukämischen Zellen ein (s.a. Fig. 2).

Pentostatin, ein Produkt des *Streptomyces antibioticus*, beeinflusst diese metabolischen Vorgänge, indem es eine irreversible Bindung mit Adenosin-Desaminase (ADA) eingeht und damit dessen Aktivität hemmt. 2-CDA ist aufgrund der Chlorierung des Purinrings resistent gegen ADA (s.a. Fig. 3). Das nicht mehr umgebaute 2-Deoxyadenosin bzw. 2-Chlorodeoxyadenosin wird durch die in lymphoiden Zellen in größerer Aktivität als 5'-

Nukleotidase vorhandene Desoxycytidin-Kinase zu Deoxyadenosin-Triphosphat (dATP)/Chlorodeoxyadenosin-Triphosphat (CldATP) phosphoryliert.

In teilenden Zellen kommt es durch die stark angereicherten Deoxynukleotide zu einer allosterischen Inhibition des DNA-Syntheseenzym Ribonukleotid-Reduktase, dessen wichtigster allosterischer Inhibitor dATP ist. Intrazelluläre Deoxynukleotid-Pools werden so erschöpft und die DNA-Synthese beeinträchtigt. Wahrscheinlich wird CldATP sogar in die DNA teilender Zellen eingebaut<sup>54</sup>.

In ruhenden Zellen kommt Ribonukleotid-Reduktase nicht vor. Dort bewirken dATP und CldATP Doppelstrangbrüche und verhindern eine DNA-Reparatur, evtl. durch Inhibition der DNA-Reparaturenzyme DNA-Polymerase und DNA-Ligase. Durch die Strangbrüche wird möglicherweise als weiteres DNA-Reparaturenzym die sog. *Polyadenosin-diphosphat-Ribosesynthetase* aktiviert, welches zelluläre NAD- und ATP-Reservoirs entleert und so den programmierten Zelltod beschleunigt. Pentostatin und Leustatin sind damit gleichermaßen wirksam gegen ruhende und sich teilende Zellen<sup>54</sup>.

Die selektiv toxische Wirkung der beiden Chemotherapeutika gegen die Haarzellen setzt einige begünstigende Faktoren voraus<sup>54</sup>:

- Hohe Desoxycytidin-Kinase-Aktivität,
- niedrige 5'-Nukleotidase-Aktivität,
- geringe Deoxyribonukleotid-Vorräte und
- hoher 2-CldATP-Import der Zellen.

### **2-Deoxycoformycin/Pentostatin:**

Pentostatin wird meist in einer Dosis von 4 mg/m<sup>2</sup> entweder als Bolusinjektion oder verdünnt intravenös alle zwei Wochen verabreicht, üblicherweise so lange, bis eine maximale Antwort, also wenn möglich eine komplette Remission, erreicht ist. Erste Zeichen einer beginnenden Remission sind bereits nach 24 bis 48 Stunden als signifikantes Absinken der Zahl zirkulierender Haarzellen meßbar. Nach durchschnittlich vier bis sechs Monaten und acht bis zehn Zyklen<sup>60</sup> ist eine maximale Antwort erreicht. Pentostatin ist zu ca. 4 % an Plasmaproteine gebunden und zeigt nur geringe ZNS-Penetration. Es wird zu 90 % unverändert oder als Metabolit über die Niere ausgeschieden mit einer Eliminationshalbwertszeit von 5,7 h. Diese Zeit verlängert sich bei eingeschränkter Nierenfunktion (=Kreatinin-Clearance <50 ml/min) auf 18 Stunden<sup>16</sup>.

Bei einer Ansprechrate von bis zu 97 % beträgt die Rate der kompletten Remissionen 60-70 %. Im Vergleich mit Interferon kommen Rückfälle, wenn überhaupt, dann erst nach viel längerer Zeit vor. In einer Lanzeitstudie mit 159 HCL-Patienten waren nach 4 Jahren 84 % der Patienten in kompletter oder partieller Remission rückfallfrei.

Allerdings lassen nach langdauernder, kontinuierlicher Nachsorge von DCF-Patienten Berichte über im Knochenmark persistierende HCL-Reste und die allmähliche zahlenmäßige Zunahme von Haarzellen aus verbliebenen Zellen vermuten, daß in diesen Fällen trotz kompletter klinischer Remission eine Heilung nicht erfolgt ist<sup>64</sup>.

Obwohl die überwiegende Mehrzahl der Patienten nicht oder kaum unter *Nebenwirkungen* zu leiden hat, sind diese für eine Minderheit doch beträchtlich, mitunter sogar lebensbedrohlich.

Während oder unmittelbar nach Verabreichung von Pentostatin treten gehäuft Übelkeit, Erbrechen, Hautausschläge, Keratokonjunktividen, Fieber und Granulozytopenie auf. Außerdem nimmt die Zahl der CD4- und CD8-Lymphozyten, der T-Lymphozyten-assoziierten Proliferationen sowie die Aktivität der natürlichen Killerzellen ab<sup>51</sup>. Vor allem die Werte der CD4- und CD8- Zellen normalisieren sich bisweilen erst Jahre nach Beendigung der Therapie<sup>51</sup>.

Es gibt gegenwärtig jedoch noch keine Anhaltspunkte für ein vermehrtes Auftreten von Sekundärmalignomen und opportunistischen Infektionen nach einer Therapie mit Pentostatin. Dennoch ist Pentostatin bei Patienten mit aktiven Infektionen oder schlechtem Allgemeinzustand kontraindiziert. Hier ist eventuell eine Vorbehandlung mit IFN- $\alpha$  zur Verbesserung des hämatologischen und klinischen Status sinnvoll<sup>28</sup>.

Außerdem können vorkommen<sup>16</sup>:

Herz: Arrhythmien, Vorhofflimmern, EKG-Auffälligkeiten, Herzinsuffizienz

Magen-Darm-Trakt: Obstipation, Dysphagie, Ulzerationen, Flatulenz, rektale Beschwerden

Hämatopoese: häufig: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

gelegentlich: hypochrome/aplastische Anämie, Panzytopenie, Petechien

Lunge: Hustenreiz, Lungenfunktionsstörungen, Pneumonie (häufig)

Haut: Herpes simplex, Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut

Selten kommen Lethargie, Myalgien sowie ernsthafte Leber- und Nierenschäden vor. Trotzdem sollte von einer Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Funktion dieser Organe (z.B. Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) Abstand genommen werden. Während Schwangerschaft oder Stillzeit ist Pentostatin kontraindiziert<sup>16</sup>.

Obwohl die hohen Raten der kompletten Remissionen nur nach mehreren Zyklen erreicht werden, bei Patienten mit schlechtem hämatologischen und klinischen Zustand die Effekte geringer, die Nebenwirkungen bisweilen aber ernsthaft sind und der Umfang der therapeutischen Wirksamkeit offensichtlich doch etwas geringer ist als nach den anfänglich euphorischen Hoffnungen, stellt Pentostatin ein hoch effektives Chemotherapeutikum mit hohen Ansprechraten, vielen kompletten Remissionen und evtl. sogar Heilungen (5-Jahres-Überlebensraten von 97 %) sowie deutlich kürzeren und begrenzten Behandlungszeiten dar.

### **2-Chlorodeoxyadenosin (2-CDA):**

Trotz der ermutigenden Ergebnisse mit Pentostatin wird dieses gegenwärtig bereits abgelöst von dem bei der HCL noch wirksameren 2-CDA. Da 2-CDA mindestens für 48 Stunden auf die Lymphozyten einwirken muß, um über verschiedene metabolische Vorgänge (s.o.) eine Wachstumshemmung zu erreichen, wird es als 7-Tage-Dauerinfusion in einer Dosis von 0,1 mg/kg/Tag verabreicht.

Innerhalb von ein bis zwei Tagen werden gleichmäßige Serumwerte von ca. 6 ng/ml erreicht<sup>50</sup>. Das Verteilungsvolumen beträgt  $9,2 \pm 5,4$  l/kg<sup>22</sup>. 2-CDA wird also stark im Körper angereichert. Das Purinanalogen, welches zu 20 % an Plasmaproteine gebunden ist, überschreitet die Blut-Hirn-Schranke und erreicht dort 25 % der Blutwerte<sup>45</sup>. Die Ausscheidung von 2-CDA erfolgt vermutlich mittels tubulärer Sekretion in zwei Phasen<sup>45,50</sup>: In der ersten schnellen Phase beträgt die Halbwertszeit etwa eine halbe Stunde und in der zweiten Phase etwa sieben Stunden.

Richtungsweisend für die Zukunft sind gegenwärtige Versuche mit täglichen 1- oder 2-Stunden-Bolusinjektionen oder subkutaner Applikation von 2-CDA, welche mit der Dauerinfusion vergleichbare Ergebnisse erbrachten. Allerdings waren hierzu höhere Dosen von 0,14 mg/kg/Tag mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen nötig<sup>22</sup>.

Das CDA-Analogon 2-Chloro-2-Arabinofluoro-2-Deoxyadenosin (CAFdA) hat einen dem 2-CDA ähnlichen Wirkungsmechanismus, ist jedoch säurestabil und stellt deshalb vielleicht eine Grundlage dar für eine zukünftige orale Chemotherapie.

2-CDA wird auch angewendet zur Therapie chronisch-lymphoproliferativer Erkrankungen (B-CLL, niedrig maligne B-NHL, kutane T-Zell-Lymphome). Die Dosis beträgt 6 mg/m<sup>2</sup> /d, verabreicht als zweistündige Infusion über jeweils 5 Tage im Abstand von 28 Tagen<sup>53</sup>.

In verschiedensten Studien liegen die Ansprechraten auf 2-CDA bei 90 %. Mit steigender Anzahl der Vorbehandlungen sinkt dieser Prozentsatz jedoch wahrscheinlich<sup>31,50,2,3</sup>. Komplette Remissionen werden in 75-85 %, partielle Remissionen in etwa 20 % erreicht.

Die Zahl der Haarzellen nimmt bereits am 3. bis 4. Tag nach Beginn der Therapie ab. Nach zwei Wochen ist das Knochenmark meist hypozellulär ohne morphologisch erkennbare Haarzellen<sup>3</sup>. Innerhalb von neun Tagen kommt es zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahl, nach etwa 30 Tagen der Neutrophilen sowie des Hb-Wertes. Eine Remission von Splenomegalie und Lymphadenopathie, d.h. ein maximales Ansprechen ist allerdings erst nach vier Monaten oder später zu erwarten<sup>31</sup>. Gelegentlich ist initial ein Überschießen der Thrombo- und Leukozytenwerte zu beobachten.

In vereinzelten Fällen wird von einer Resistenz gegenüber 2-CDA berichtet. Dabei handelt es sich offenbar stets um HCL-Varianten (HCL-V) mit einer andersartigen Morphologie der Haarzellen (Expression des T-Lymphozyten-Antigens CD 25)<sup>31</sup>, einer negativen Reaktion der tartratresistenten Sauren Phosphatase<sup>14</sup> oder einer niedrigen Aktivität des Enzyms Deoxycytidin-Kinase (dCK)<sup>34</sup>. Blasinska-Morawiec et al.<sup>6</sup> sowie Copeland et al.<sup>9</sup> berichten von verschiedenen HCL-Varianten (HCL-Typ II, HCL/B-Prolymphozyten-Leukämie-Zwischenstufe, blastische HCL-V, multilobuläre HCL-V, HCL-V mit biklonaler Gammopathie), deren gemeinsames Kennzeichen eine ausgeprägte Splenomegalie, eine deutliche Leukozytose und ein durch Aspiration leicht zu gewinnendes Knochenmark ist. Das hyperzelluläre Knochenmark ist mit atypischen villösen Zellen der B-Zell-Reihe infiltriert. Des Weiteren ist die TRAP-Reaktion negativ und die Oberflächen-Antigene CD 25 und CD 11c werden nicht exprimiert.

Diese HCL-Varianten zeigen nur ein geringes Ansprechen auf 2-CDA und in 100 % der Fälle frühe Rückfälle innerhalb des ersten Jahres<sup>9, 28</sup>.

Aufgrund des außergewöhnlichen Wirkungsmechanismus von 2-CDA konnte bislang keine Kreuzresistenz mit anderen Chemotherapeutika, insbesondere mit Pentostatin, festgestellt werden.

Rückfälle nach erreichter Remission treten frühestens nach einem Jahr auf. Sie sind charakterisiert durch ein mit konventionellen Möglichkeiten (Blutausstrich, Beckenkamm-biopsie) nachvollziehbares Wiedererscheinen von Haarzellen. Mit zunehmender Beob-

achtungsdauer steigt die Rückfallquote an. So berichten Hoffman et al.<sup>28</sup> von 20 % Rückfällen bei ihren Patienten nach einer Beobachtungszeit von 55 Monaten, Lauria et al.<sup>38</sup> von 17 % nach 48 Monaten und Tallman et al.<sup>62</sup> von 14 % nach 24 Monaten.

In einer erst kürzlich von Lauria et al. veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, daß nach einem Rückfall ein zweiter Zyklus 2-CDA sehr effektiv ist und nicht selten bessere Ergebnisse als der erste erzielt<sup>39</sup>. Zum selben Ergebnis kommen Hoffman et al.<sup>28</sup>, die von einer 100 %igen Ansprechrate auf eine Wiederholungstherapie mit 2-CDA berichten.

Saven und Piro berichten jedoch zur gleichen Zeit von drei nach dem ersten Zyklus gegenüber 2-CDA resistenten Patienten, welche auch auf einen zweiten Behandlungsversuch nicht ansprachen<sup>54</sup>. Offensichtlich ist also ein zumindest teilweises Ansprechen nach der ersten Applikation Voraussetzung für eine erfolgreiche Wiederholung der Chemotherapie. Auch eine Weiterbehandlung mit IFN- $\alpha$  ist möglich. Bei anhaltender Remission sind weitere Maßnahmen aber meist nicht erforderlich.

Mit Hilfe hochsensitiver molekularbiologischer Methoden (PCR, Southern Blot) ist es gelungen, bei einem hohen Prozentsatz von Patienten in klinischer Vollremission minimale Restinfiltrate leukämischer Zellen im Knochenmark nachzuweisen<sup>38,13</sup>. Bereits früher waren mittels immunhistochemischer Antigen-Antikörper-Reaktionen hinter anderen Knochenmarkszellen verborgene einzelne Haarzellen entdeckt worden<sup>25,13</sup>. Diese geringen Tumor-Zellreste blieben trotz anhaltender kompletter Remission in ihrem Umfang konstant<sup>13</sup>.

In einer Studie von Wheaton et al.<sup>65</sup> wurden bei 13 % der Patienten mit immunhistochemischen Methoden Restinfiltrate im Knochenmark nachgewiesen. Nach 3 Jahren hatten 50 % dieser Patienten einen Rückfall erlitten, hingegen nur 4 % der Patienten ohne Restinfiltrate. Diese Ergebnisse deuten möglicherweise darauf hin, daß Patienten mit minimalen HCL-Residuen früher Rückfälle erleiden könnten.

Diese Befunde werfen die Frage auf, ob mit einem zweiten Zyklus 2-CDA eine morphologische Eradikation aller Tumorzellen und damit eine Heilung möglich ist oder ob eine Heilung der Haarzell-Leukämie auch trotz weniger verbliebener Haarzellen eingetreten sein kann<sup>35</sup>. Offensichtlich scheinen jedoch in Vollremission mehr Patienten als bislang angenommen derartige Zellüberreste aufzuweisen.

Insgesamt erzielt 2-CDA gegenüber IFN- $\alpha$  und Pentostatin die am längsten andauernden Remissionen (nach Tallman et al.<sup>62</sup> sind 72 % der Patienten nach 4 Jahren rückfallfrei, nach Hoffman et al.<sup>28</sup> 80 % nach mehr als 4 Jahren). Wegen der geringen Zahl an Rückfällen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Aussage über eventuelle Heilungen oder über die endgültige Dauer der Remissionen kaum möglich.

Nebenwirkungen von 2-CDA:

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, daß die Nebenwirkungen von 2-CDA von dessen aktiven Metaboliten CldATP hervorgerufen werden<sup>14</sup>.

**Auswirkungen auf das Blutbild:** Als die häufigste Nebenwirkung tritt bei nahezu 100 % der Patienten eine Myelosuppression auf, in deren Folge vor allem die Zahl der neutrophilen Granulozyten und der Monozyten absinkt<sup>14,31,45</sup>. Diese wahrscheinlich auf einer Überempfindlichkeitsreaktion beruhende Stammzelltoxizität führt nicht selten auch zu einer u. U. transfusionsbedürftigen Thrombozytopenie und Anämie mit Entwicklung einer lang anhaltenden Makrozytose<sup>5</sup>.

Die Thrombozytenzahlen sind am niedrigsten in den ersten beiden Wochen nach der Chemotherapie, die der Neutrophilen in den ersten drei Wochen. Innerhalb von vier bis fünf Wochen normalisieren sich jedoch alle diese Werte.

Wie Pentostatin ist auch 2-CDA immunsuppressiv und verursacht ein ernsthaftes Absinken der CD4- und - in geringerem Maße - der CD8- Lymphozyten<sup>22</sup>. Erst nach sechs bis zwölf Monaten, evtl. noch später, werden die vor der 2-CDA-Therapie bestandenen Ausgangswerte wieder erreicht<sup>22,55,57,58</sup>. Die klinische Bedeutung der CD4- und CD8-Lymphozytopenie bleibt bislang unklar, da in verschiedenen Studien ein gesteigertes Infektionsrisiko oder das Auftreten sekundärer Non-Hodgkin-Lymphome während dieser Zeit nicht festgestellt werden konnte. Da das Ausmaß der Knochenmarkssuppression mit der Dosis ansteigt, sollten pro Tag 0,1 mg/kg 2-CDA nicht überschritten werden.

Es besteht auch kein Zusammenhang zwischen niedrigen CD4-Lymphozytenzahlen und der Rückfallquote. Es wird jedoch deutlich, daß auch „gesunde“ Lymphozyten angegriffen werden. Ob oder inwieweit diese ihre Funktion verändern oder verlieren, bleibt unklar<sup>3</sup>.

Eventuell wird der toxische Effekt des 2-CDA auf die leukämischen Zellen durch den CD4- und CD8-Lymphozyten-Mangel sogar positiv beeinflusst, da so weniger Zytokine produziert werden, welche das Haarzellwachstum fördern<sup>15</sup>.

Außerdem führt 2-CDA innerhalb von zwei Monaten zu einer Normalisierung vorher erniedrigter Zahlen von natürlichen Killerzellen (NK) und erhöhter Interleukin-2-Rezeptor-Serumwerte<sup>40,56</sup>. Die trotz der niedrigen CD4-Spiegel geringe Infektionsrate ist also vielleicht bedingt durch einen kompensatorischen Anstieg der Aktivität der natürlichen Killerzellen<sup>40</sup>.

**Infektionen:** An Infektionen erkranken insgesamt etwa 15 % der CDA-Patienten<sup>3</sup>. Schwere oder tödliche Verläufe mit Pneumonien oder Septikämien (z.B. durch *E. coli*, *Staphylococcus aureus*) sind selten. Die überwiegende Anzahl ist mild und gut beherrschbar<sup>14</sup>.

Das Erregerspektrum umfaßt dabei beinahe alle opportunistischen Keime. Am häufigsten sind *Candida albicans* und Herpes simplex-Viren. Daneben treten aber auch Varizella- und Cytomegalieviren, Toxoplasmen, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, *Sporotrix* und bakterielle Erreger auf<sup>3,35</sup>.

Die kritische Phase für das Auftreten von Infektionen ist der erste Monat nach der Chemotherapie<sup>15</sup>, die Zeit der Neutropenie. Nach dieser Zeit ist kaum mehr mit neuen Infektionen zu rechnen. Das Infektionsrisiko steigt umso mehr, je niedriger Neutrophile und Lymphozyten am 1. und/oder 14. Tag sind<sup>3</sup>.

Die größte Infektionsgefahr besteht, wenn eine Panzytopenie oder eine Knochenmarks-suppression schon vor Behandlungsbeginn vorliegt. Deshalb ist eine genaue Abklärung von Risikofaktoren, so z. B. des Lympho- und Granulozytenstatus vor der Therapieeinleitung unbedingt erforderlich<sup>3</sup>. Vor diesem Hintergrund ist auch eine prophylaktische Gabe z. B. von Trimethoprim, Fluconazol und/oder Aziklovir erwägenswert<sup>3</sup>.

Besteht eine aktive Infektion, ist 2-CDA solange kontraindiziert, bis diese völlig ausgeheilt ist, nicht zuletzt auch, um eine Verzögerung der Remission durch die Infektion zu vermeiden.

**Andere Nebenwirkungen:** Die neben der Myelosuppression am häufigsten vorkommende Nebenwirkung ist leichtes Fieber. Dieses tritt meistens zwischen dem zweiten und zehnten Behandlungstag auf. Nur in etwa einem Drittel der Fälle sind Infektionen die Ursache. Häufiger entsteht Fieber vermutlich durch Pyrogene, die beim Zerfall der Haarzellen freigesetzt werden<sup>22</sup>.

Andere unspezifische Nebenwirkungen<sup>50</sup> während der Dauerinfusion und in den Tagen danach sind Müdigkeit, *Frösteln*<sup>1</sup>, *Schwitzen*, *Unbehagen* und *körperliche Schwäche*. Im Bereich des Gastrointestinaltraktes treten auf: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, *Obstipation*, *Leibschmerzen*.

Blut, Lymphe: *Purpura*, *Petechien*, *Nasenbluten*

kardiovaskuläres System: *Ödeme*, *Phlebitis der punktierten Venen*<sup>22,15</sup>

respiratorisches System: abnorme Atemgeräusche, Husten, *Kurzatmigkeit*

Haut/ subkutanes Gewebe: Hautausschlag, Überempfindlichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle, *Juckreiz*, *Erythem*<sup>22,15</sup>

Muskeln/Knochen: *Myalgien*, *Arthralgien*

Außerdem wurden in der Literatur erhöhte Transaminasenwerte und Hepatitis erwähnt<sup>3</sup>. Nach mehr als 15 Tagen werden von den unmittelbaren Nebenwirkungen nur noch Müdigkeit, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Husten und Schwitzen von mehr als 5 % der Patienten genannt. Alle anderen aufgetretenen Symptome verschwinden meist.

Wegen eventueller Nephrotoxizität sollte bei Patienten mit Serum-Kreatininwerten über 2 mg/dl die Serumkonzentration von 2-CDA ständig kontrolliert werden. Allerdings muß betont werden, daß akute Nierenschäden bislang nur bei Dosen beobachtet wurden, welche um das Vier- bis Neunfache über der empfohlenen Dosis von 0,1 mg/kg/Tag lagen<sup>50</sup>.

Etwa 15 % der Patienten entwickeln neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Lethargie, Sehstörungen oder progressive motorische Schwäche mit Para- oder Quadriparesen<sup>50,8</sup>. Zum großen Teil handelt es sich um vorübergehende Erscheinungen. In den seltensten Fällen (1 %) sind sie schwer oder lebens-

---

<sup>1</sup> kursiv gedruckte Symptome bei weniger als 10 % der Patienten



bedrohlich<sup>8</sup>. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Neuropathie besteht evtl. für Diabetiker oder bei Verabreichung mehrerer Zyklen<sup>8</sup>. Die Ursachen für die erhöhte Empfindlichkeit des Nervengewebes gegenüber 2-CDA sind rein spekulativ<sup>8</sup>: In tierischen Zellen bewirkten Adenosinanaloga eine Hemmung präsynaptischer Bereiche. Außerdem finden sich im Gehirn hohe Spiegel von Adenosin-Desaminase, die von 2-CDA gehemmt wird (s.o.).

Kurzrock et al.<sup>37</sup> berichten von einer erhöhten Inzidenz von Sekundärmalignomen bei 350 HCL-Patienten nach einer Beobachtungsdauer von 6 Jahren. Die Zahlen erwiesen sich jedoch als statistisch nicht signifikant, es zeigte sich auch kein kausaler Zusammenhang mit der durchgeführten Therapie (IFN- $\alpha$ , 2-CDA, Pentostatin). Auch Hoffman et al.<sup>28</sup> fanden in ihrer Studie keine signifikante Zunahme von Sekundärmalignomen.

Da in Tierversuchen bei leicht erhöhten Dosen ein Anstieg fetaler Fehlbildungen zu verzeichnen war, wird von einer Anwendung von 2-CDA während Schwangerschaft und Stillzeit abgeraten.

Bei Beachtung der Dosierungs- und Anwendungsvorschriften wird 2-CDA sehr gut toleriert. Die Nebenwirkungen sind fast immer mild, gut beherrschbar und weniger gravierend als bei IFN- $\alpha$  und Pentostatin. Im Vergleich dazu hat 2-CDA zwar den Nachteil, über sieben Tage hinweg kontinuierlich infundiert werden zu müssen, seine Vorteile sind jedoch zwingend:

Die Applikationsdauer beträgt insgesamt nur eine Woche. 2-CDA ist somit erheblich kostengünstiger und angenehmer für den Patienten.

Der Wirkungseintritt erfolgt sehr schnell. Es hat von allen zur HCL-Therapie eingesetzten Chemotherapeutika die geringste Toxizität, die niedrigste Rückfallquote und den höchsten Prozentsatz langanhaltender kompletter Remissionen.

2-CDA ist somit das bislang erfolgreichste Mittel zur Bekämpfung der typischen Haarzell-Leukämie.

## **2. Patientengut und Methodik:**

Zwischen dem 09. 09. 1993 und dem 06. 02. 1996 wurden in der Hämatologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar in München acht an Haarzell-Leukämie erkrankte Patienten (1 weiblich, 7 männlich; Altersmedian 57 Jahre) mit 2-CDA = Leustatin (Firma Jansen-Cilag) behandelt. Die letzten Daten wurden im November 1997 erfaßt.

2-CDA wurde als 7-Tage-Dauerinfusion in einer Dosierung von 0,1 mg/kg/Tag verabreicht.

Diagnosestellung und nachfolgende Verlaufskontrollen erfolgten mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor, Immunhistologie, Serum-Thymidinkinase als Proliferationsmarker lymphatischer Aktivität bzw. lymphatischer Neoplasien, Knochenmarksbiopsie, Abdomen-Ultraschall und Thorax-Röntgenaufnahmen.

Die Verlaufskontrollen erfolgten hinsichtlich Nebenwirkungen der Chemotherapie, Ausmaß des Ansprechens und Remissionsdauer.

Die Zeitangaben der Verlaufskontrollen sind bezogen auf den Beginn der 2-CDA-Therapie.

Als Rückfall wurde eine anhaltende Infiltration des Knochenmarks mit Haarzellen, eine Ausschwemmung leukämischer Zellen ins periphere Blut, das erneute Abfallen der hämatologischen Parameter unter die Normalgrenze sowie das Wiederauftreten einer Splenomegalie definiert.

### 3. Darstellung der acht Kasuistiken

#### 3.1. Patient I (M., R., geb. 2.11.1943)(s.a. Fig. 4-6):

3.1.1. Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (11.3.1985; auswärtiges Krankenhaus):

<b>Alter</b>	42 Jahre
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Gelblich-blasser Haut mit mäßig durchbluteten Schleimhäuten ohne sichtbare Blutungszeichen. Bei der Palpation des Abdomens leicht vergrößerte Leber, erhebliche druck- und klopfschmerzhaftes Splenomegalie. Keine vergrößerten Lymphknoten
<b>Labor</b>	Hb 8,6 g/dl, Erythrozyten 2,84 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 2.220/ $\mu$ l, Thrombozyten 33.000/ $\mu$ l, Neutrophile 660/ $\mu$ l bzw. 30%, Gesamtprotein 8,4 g/dl, Gamma-Globuline 21,2%, IgG 2.303 mg/dl
<b>Oberbauchsonogramm</b>	Milz 16×10×9 cm, Leber 14 cm in der MCL
<b>Knochenmarkszytologie</b>	Typisches Bild einer Haarzell-Leukämie mit vollständiger, diffuser Infiltration der Markräume durch kleine, über Zytoplasmaausläufer in Verbindung stehende lymphoide Zellen mit ovoiden Zellkernen. Außerdem eine feinnetztige Retikulinfasersklerose. Die Hämatopoese ist mit einzelnen Granulo- und Erythropoesenestern deutlich reduziert

→ Diagnose: Haarzell-Leukämie

3.1.2. Therapie und Verlauf:

4/1985: Beginn einer Interferon- $\alpha$ -Therapie bis zum Erreichen einer Vollremission.

1986: Zervikale Lymphadenopathie.

1987: Chronisch-asthmoide Bronchitis.

1988: Schmerzhaftes Schulter-Arm-Syndrom.

1986-1991: Intermittierend weitere Zyklen Interferon- $\alpha$  aufgrund wiederholter Befundverschlechterung.

1992: Weitere Progredienz der Erkrankung.

**Labor** (27.10.1993): Hb 11,3g/dl, Erythrozyten 3,71 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 1.890/ $\mu$ l, Thrombozyten 73.000/ $\mu$ l (s.a. Tab.1), IgG 1730 mg/dl. Serum-Thymidinkinase 4,1 U/l.

**Oberbauchsonogramm:** Milz 10,9 × 5,4 cm, Leber 13 cm in der MCL.

**27.10.-2.11.1993: 7-tägige Leustatin-Chemotherapie in einer Dosierung von 0,1 mg/kg.**

#### **Nebenwirkungen:**

Ab dem 5. Tag Fieber bis 39,6 °C. Daher eintägige Unterbrechung der Chemotherapie am 6. Tag sowie Umkehrisolation. Außerdem prophylaktisch Antibiotika bis zum 15. Tag.

Am 7. Tag Beinödeme, unter Furosemid-Gabe schnell rückläufig. Ab dem 9. Tag starke Kurzatmigkeit und auffallende körperliche Schwäche.

Am 12. Tag Exanthem des gesamten Körpers, außerdem Kopfschmerzen, Myalgien und Arthralgien der Beine.

Während und nach der Chemotherapie in zunehmendem Maß Gangstörungen.

### 3.1.3. Klinischer Verlauf der 2-CDA-Therapie:

Die folgende Tabelle zeigt die **Auswirkungen** der 2-CDA-Therapie **auf das Blutbild** bei Patientin 1:

	Nadir	erreicht am	Normalwerte	erreicht am
Hb	7,4 g/dl	11. Tag	12,5 g/dl	7.3.94 (4. Monat)
Erythrozyten	2,49 Mio./ $\mu$ l	11. Tag	4,24 Mio./ $\mu$ l	7.3.94 (4. Monat)
Leukozyten	250/ $\mu$ l	9. Tag	4.230/ $\mu$ l	19.6.95 (20. Monat)
Neutrophile	350/ $\mu$ l	5. Tag	2.250/ $\mu$ l	7.3.94 (4. Monat)
Lymphozyten	185/ $\mu$ l	6. Woche	1.150/ $\mu$ l	19.6.95 (20. Monat)
Thrombozyten	46.000/ $\mu$ l	8. Tag	145.000/ $\mu$ l	7.3.94 (4. Monat)

### *Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Blutbildveränderungen nach der 2-CDA-Therapie bei Patientin I*

Am 11. Tag Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten.

Aufgrund der extremen Leukopenie Gabe des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden-Faktors (G-CSF) Filgrastim/Neupogen. Als weitere supportive Maßnahme prophylaktisch Antibiotika in Form von Imipenem/Zienam und Netilmicin/Certomycin sowie in Umkehrisolation.

### 3.1.4. Weiterer Verlauf:

19.8.1994:

**Knochenmarkszytologie:** Knochenmark mit Hyperplasie der Erythropoese, ausreifender Granulopoese, unauffälligen Megakaryozyten und ausgeprägten reaktiven Veränderungen (Stromaödem, lymphoides Infiltrat), wie bei einem infektiös-toxischen bzw. Tumorzustand sehr häufig. Die Faserarchitektur war unauffällig.

**Immunhistochemie:** Unter CD 20-Markierung normaler Gehalt an B-Lymphozyten. Keinerlei Hinweis auf Restinfiltrate der Haarzell-Leukämie.

**Oberbauchsonogramm:** Milz 13x4,5 cm, Leber 15-16 cm in der MCL. Keine Lymphknotenvergrößerungen.

**Neurologisches Konsil:** Klinik: Seit 10 Jahren progrediente Gangstörungen, Fallneigung, Bewegungseinschränkung des linken Armes seit 2-3-Jahren, lumboschialgiforme Schmerzen, Dysarthrie.

Befund: Parkinsonartiges Syndrom (Basalganglienerkrankung), bei kernspintomographisch nachgewiesener Kleinhirn-, Brücken- und Mittelhirnatrophie Verdachtsdiagnose einer Multisystematrophie. Außerdem zerebelläre Minderperfusion.

19.6.1995:

**Labor:** Hb 13,9 g/dl, Erythrozyten 4,55 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 4.230/ $\mu$ l, Thrombozyten 143.000/ $\mu$ l, Neutrophile 2.760/ $\mu$ l, Lymphozyten 1.150/ $\mu$ l, Serumthymidinkinase 4,7 U/l.

22.9.1997: progrediente Neuropathie, Patientin jetzt auf den Rollstuhl angewiesen

### 3.2. Patient II (J., U., geb. 15.4.1944)(s.a. Fig. 7-9):

3.2.1. Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (4.10.1993; auswärtiges Krankenhaus):

<b>Alter</b>	49 Jahre
<b>Erstsymptome</b>	gesteigerte Infektneigung, Müdigkeit, mangelnde Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe, Schweißausbrüche, Schüttelfrost, Fieber bis 38,5°C, Appetitlosigkeit, Oberbauchvöllegefühl
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Blasses Hautkolorit, anämische Konjunktiven
<b>Labor</b>	Hb 9,6 g/dl, Erythrozyten 3,06 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 1.600/ $\mu$ l, Thrombozyten 55.000/ $\mu$ l, BKS 102/112 mm n.W. (s.a. Tab. 1), AP 252 U/l, GOT 21 U/l, GPT 47 U/l, $\gamma$ -Globuline 20,5 rel. %
<b>Oberbauchsonogramm</b>	Milz 15 $\times$ 9cm, Leber 16 $\times$ 11 cm, keine Lymphknotenvergrößerungen
<b>Röntgen-Thorax</b>	Milchig-graue Schleierung hilär rechts, aufgrund einer deutlichen Rückbildungstendenz innerhalb von zwei Wochen möglicherweise einer atypischen zentralen Pneumonie entsprechend
<b>Knochenmarkszytologie</b>	Neben vielen kleinen reifen Lymphozyten nur einige Normoblasten und vereinzelte Vorstufen der Granulopoese, jedoch keine Megakaryozyten
<b>Zytochemie</b>	Deutlich positive Reaktion auf tartratresistente saure Phosphatase
<b>Immunphänotypisierung</b>	Positive Reaktion auf das B-Zell-Antigen CD 20

3.2.2. Therapie und Verlauf:

**Labor** (27.12.1993): Hb 7,5 g/dl, Erythrozyten 2,31 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 1.370/ $\mu$ l, Thrombozyten 46.000/ $\mu$ l, Neutrophile 9,1%, Lymphozyten 85,4%. Serum-Thymidinkinase 7,9 U/l.

**Oberbauchsonogramm:** Milz 16 cm, kein Anhalt für vergrößerte Lymphknoten.

Vor Therapiebeginn symptomatische Behandlung mit einem Eisenpräparat sowie Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten.

**30.12.1993-5.1.1994: 7-tägige Leustatin-Chemotherapie in einer Dosierung von 0,09 mg/kg.**

**Nebenwirkungen:**

Ab dem 6. Tag hohes Fieber bis 40°C, Entfieberung bis 11. Tag unter Antipyretikagabe.

Bei der mikrobiologischen Untersuchung pathologische Keime in Sputum, Rachenabstrich und aerober Blutkultur, daraufhin entsprechend dem Antibiotogramm Behandlung mit Vancomycin und Ofloxacin/Tarivid.

Als weitere supportive und prophylaktische Maßnahme Umkehrisolation ab dem 2. Zyklustag.

Daneben allerdings problemlos abheilende entzündliche Reizungen der venösen Zugänge.

Am 3.1.1994 (8. Tag) Anstieg des cholestaseanzeigenden Urobilinogens und Bilirubins im Urin sowie von Bilirubin, GPT, AP und  $\gamma$ -GT im Serum. Normalisierung bis zur Entlassung nach drei Wochen.

Kurzfristig ein nicht juckender Hautausschlag.

### 3.2.3. Klinischer Verlauf der 2-CDA-Therapie:

Die folgende Tabelle zeigt die **Auswirkungen** der 2-CDA-Therapie **auf das Blutbild** bei Patient 2:

	Nadir	erreicht am	Normalwerte	erreicht am
Hb	7,5 g/dl	8. Tag	15,3 g/dl	12.1.96 (25. Monat)
Erythrozyten	2,31 Mio./ $\mu$ l	8. Tag	5,3 Mio./ $\mu$ l	12.1.96 (25. Monat)
Leukozyten	150/ $\mu$ l	8. Tag	6.420/ $\mu$ l	12.1.96 (25. Monat)
Neutrophile	50/ $\mu$ l	13. Tag	5.100/ $\mu$ l	12.1.96 (25. Monat)
Lymphozyten	20/ $\mu$ l	20. Tag		
Thrombozyten	24.000/ $\mu$ l	11. Tag	203.000/ $\mu$ l	12.1.96 (25. Monat)

### *Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Blutbildveränderungen nach der 2-CDA-Therapie bei Patient II*

Die Lymphozyten hatten am 12.1.96 ihren Normalwert noch nicht wieder erreicht und zählten zu diesem Zeitpunkt 560/ $\mu$ l.

Wegen erheblicher Schwankungen von Erythrozytenzahl und Hb-Wert wurde am 13. und am 18. Tag erneut die Transfusion von jeweils 2 Erythrozytenkonzentraten nötig.

Ab dem 13. Tag Gabe des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) Filgrastim/Neupogen.

### 3.2.4. Weiterer Verlauf:

12.1.1996: bisher letzte Nachsorgeuntersuchung

**Labor:** Hb 15,9 g/dl, Erythrozyten 5,3 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 6.420/ $\mu$ l, Thrombozyten 203.000/ $\mu$ l, Neutrophile 5.100/ $\mu$ l, Lymphozyten 560/ $\mu$ l, Serum-Thymidinkinase 12 U/l.

**Oberbauchsonogramm:** Milz 12x5 cm.

**Knochenmarkszytologie:** Das Knochenmark nach 25 Monaten normoplastisch mit unauffälligen Megakaryozyten und einer gut durchreifenden Granulopoese sowie Farbstoffmangelzeichen in der Erythropoese-insgesamt das zytologische Bild einer allgemeinen Reaktion des Knochenmarks auf einen infektiös-toxischen Prozeß und/oder Tumorerkrankung. Keine Haarzellen nachweisbar.

19.9.1997: Telefonat mit Patienten: Keine Beschwerden, fühle sich sehr gut

### 3.3. Patient III (R., H., geb. 24.5.1937)(s.a. Fig. 10-12):

#### 3.3.1. Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (2.2.1994; Klinikum r. d. Isar):

<b>Alter</b>	56 Jahre
<b>Erstsymptome</b>	1/94: periphere Thrombozytopenie aufgefallen im Rahmen der Abklärung einer kardiologischen Grunderkrankung im Sinne einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit Verdacht auf Kardiomyopathie oder hypertensive Herzerkrankung 10/94: Gelegentlich Müdigkeit, Gewichtsverlust von 5 kg seit 2/1994, Nachtschweiß und leichte Hämatomneigung
<b>Labor</b>	Erythrozyten 4,34 Mio./ $\mu$ l, Hb 13,9 g/dl, Leukozyten 3.910/ $\mu$ l, Thrombozyten 45.000/ $\mu$ l, Neutrophile 1.500/ $\mu$ l bzw. 38 %, Lymphozyten 1.990/ $\mu$ l bzw. 51 %. Gammaglobuline 19,0 %
<b>Oberbauchsonogramm</b>	2/94: Milz 18 $\times$ 10 cm 10/94: Leber 18 cm in der MCL, Milz > 20 cm
<b>Knochenmarkszytologie</b>	2/94: Lymphatische Infiltration durch ein niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom, am ehesten im Sinne einer Haarzell-Leukämie 10/94: Knochenmark mit hochgradigem Befall durch ein niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom. Zellen relativ groß mit breitem, graublauen, unruhigen Zytoplasma mit fransigen Fortsätzen. Die z. T. bohnenförmigen Zellkerne vom indented-Typ überwiegend exzentrisch mit aufgelockertem Chromatin sowie häufig diskretem Nukleolus. Erythro- und Granulopoese noch vereinzelt nachweisbar, die Megakaryopoese nur geringgradig vermindert
<b>Knochenmarkshistologie</b>	Ausgedehnte Infiltration durch ein niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom, vom histologischen Bild einem Immunozytom entsprechend. Differentialdiagnostisch eine chronisch-lymphatische Leukämie nicht mit Sicherheit auszuschließen. Stark zurückgedrängte Hämatopoese
<b>Zytochemie</b>	Überwiegend positive saure Phosphatase in den lymphatischen Zellen, jedoch mit Tartrat hemmbar
<b>Immunophänotypisierung</b>	Expression der B-Zell-Antigene CD 19 und CD 22, außerdem CD 11c und CD 25

→ Diagnose: Haarzell-Leukämie

#### 3.3.2. Therapie und Verlauf:

**Anamnese/körperliche Untersuchung** (21.11.1994): Subjektiv Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Nachtschweiß. Seit sechs Wochen flüchtige papulöse Erhebungen im Gesicht.

**Labor:** Erythrozyten 3,88 Mio./ $\mu$ l, Hb 12,5 g/dl, Leukozyten 13.330/ $\mu$ l, Thrombozyten von 41.000/ $\mu$ l, Neutrophile 11,5 %, Lymphozyten 57,9,  $\gamma$ -GT 31 U/l, anorganisches Phosphat 2,3 mg/dl, Gesamteiweiß 8,6 g/dl. Serum-Thymidinkinase 93 U/l.

**Oberbauchsonogramm:** Leber 18 cm, Milz 25 $\times$ 11 cm.

**21.-28.11.1994:**

**Siebtägige Leustatin-Therapie in einer Dosierung von 0,09 mg/kg.**

**Nebenwirkungen:**

Entwicklung einer zunehmenden kutanen Follikulitis ab dem 29.11.1994 (9. Tag). Behandlung mit antiseptischen Umschlägen und Fusidinsäure/ Fucidinecreme.

3.3.3. Klinischer Verlauf der 2-CDA-Therapie:

Die folgende Tabelle zeigt die **Auswirkungen** der 2-CDA-Therapie **auf das Blutbild** bei Patient 3:

	Nadir	erreicht am	Normalwerte	erreicht am
Leukozyten	1.000/ $\mu$ l	10. Tag	4.140/ $\mu$ l	26.9.95 (10. Monat)
Neutrophile	420/ $\mu$ l	8. Tag	2.320/ $\mu$ l	4.4.95 (5. Monat)
Lymphozyten	340/ $\mu$ l	3. Woche	1.870/ $\mu$ l	17.4.96 (17. Monat)

*Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Blutbildveränderungen nach der 2-CDA-Therapie bei Patient III*

Erythrozyten und Hb-Wert wurden von der Chemotherapie nicht unmittelbar beeinflusst, ihre Werte stiegen sogar geringfügig an.

Die Leukozytose steigerte sich in den ersten drei Tagen noch weiter und erreichte schließlich einen Höchstwert von 18.930/ $\mu$ l. Danach fielen die Leukozyten jedoch auf ihren Nadir ab (s.o).

Die Thrombozytenzahlen stiegen nach der Chemotherapie an, erreichten jedoch im gesamten Verlauf keine Normalwerte (höchster Wert am 17.4.1996: 109.000/ $\mu$ l). Danach fielen sie wieder ab.

3.3.4. Weiterer Verlauf:

26.9.1995 (10. Monat):

**Oberbauchsonogramm:** Leber 18 cm, Milz 10  $\times$  5 cm.

**Knochenmarkszytologie:** Knochenmark mit Hyperplasie der Erythropoese, regelrechter Granulopoese und Megakaryopoese sowie Infiltrat mittelgroßer lymphoider Zellen mit deutlichen zytoplasmatischen Ausläufern.

**Immunhistochemie:** Expression des B-Zell-Markers CD 20 im Sinne von weiter vorliegenden Haarzellen.

26.8.1997: bisher letzte Nachsorgeuntersuchung

**Labor:** Erythrozyten 3,55 Mio./ $\mu$ l, Hb 11,3 g/dl, Leukozyten 1.800/ $\mu$ l, Thrombozyten 51.000/ $\mu$ l

→ Rückfall der Haarzell-Leukämie



### 3.4. Patient IV (B., L., geb. 6. 6. 1939)(s.a. Fig. 13-15):

#### 3.4.1. Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (2.10.1992; Klinikum r. d. Isar):

<b>Alter</b>	53 Jahre
<b>Erstsymptome</b>	Im Rahmen der Abklärung einer Durchfallepisode sowie akuter Kniebeschwerden Feststellung einer BKS-Beschleunigung. Subjektiv Müdigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Nachtschweiß, Gewichtsverlust (3-4 kg seit 1/1992) und leichte Hämatomneigung
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Kleine Hämatome am linken Oberarm, am Steißbein sowie der linken Gesäßhälfte nach Injektion
<b>Oberbauchsonogramm</b>	Milz 18,7 × 9,6 × 11,6 cm
<b>Labor</b>	Hb 10,0 mg/dl, Erythrozyten 2,72 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 3.810/ $\mu$ l, Thrombozyten 49.000/ $\mu$ l, Neutrophile 22,7 %, Monozyten 0,9 %, Lymphozyten 65,7 %, vor allem Haarzellen, Hämatokrit 29,6 %, BKS 27/60 mm n.W, Serum-Thymidinkinase 14 U/l
<b>Knochenmarkszytologie</b>	aximale Zelldichte mit rasenförmigem Infiltrat von kleinen lymphoiden Zellen in lockerem Muster. Relativ breite optisch leere Räume zwischen den Zellkernen. Diese Zellen besitzen teils rundliche, teils konvultierte und gekerbte Zellkerne. rythro- und Granulopoese relativ weit zurückgedrängt, die Megakaryozyten bei ungleichmäßiger Verteilung und unregelmäßiger Frequenz mit grob gelappten hyperchromatischen Kernen. Daneben ein dicht verzweigtes und dünnfasriges Netz aus argyrophilen Fasern
<b>Zytochemie</b>	In der Enzymreaktion mit tartratresistenter saurer Phosphatase positive Reaktion der atypischen lymphatischen Zellen

→ Diagnose: Haarzell-Leukämie

#### 3.4.2. Therapie und Verlauf:

5.10.1992: Beginn der  $\alpha$ -Interferon-Therapie.

13.10.1992: Splenektomie wegen spontaner Milzruptur.

1 - 11/1993: Fortsetzung der  $\alpha$ -IFN-Therapie bis zum Erreichen einer klinischen Vollremission.

**Körperliche Untersuchung** (1.12.1993): Leicht reduzierter Allgemeinzustand mit flächigem und schuppigen Erythem im Bereich beider Wangen sowie des fazialen Haaransatzes. Außerdem anamnestisch seit einem Jahr kurze Episoden von Parästhesien an den Fingern.

**Oberbauchsonogramm:** Unauffällig bei Z. n. Splenektomie mit Ausnahme mehrerer kleiner Lymphknoten ( $\emptyset$  maximal 1cm) im Bereich des Tr. coeliacus.

**Labor:** Hb 13,2 g/dl, Erythrozyten 3,8 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 2.970/ $\mu$ l, Thrombozyten 128.000/ $\mu$ l, Neutrophile 48,8 %, Lymphozyten 45,6 % (Absolutwerte 1.450 bzw. 1.350/ $\mu$ l), Monozyten 0,9 %. Gesamt-Protein 8,0 g/dl, Serum-Thymidinkinase 3,7 U/l.

### 1.-7.12.1993: 7-tägige Leustatin-Therapie in einer Dosierung von 0,1 mg/kg.

#### Nebenwirkungen:

Nach der stationären Entlassung leichte Fieberschübe mit Heiserkeit und Nachtschweiß, außerdem Zungenbrennen sowie Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

Verschlimmerung des bekannten seborrhoischen Ekzems des Gesichts, deshalb antibiotische Behandlung mit Erythromycin und Metronidazol.

Erneutes Auftreten eines bekannten Hautausschlags am Oberarm und an der Hüfte nach der Entlassung.

#### 3.4.3. Klinischer Verlauf der 2-CDA-Therapie:

Die folgende Tabelle zeigt die **Auswirkungen** der 2-CDA-Therapie **auf das Blutbild** bei Patient 4:

	Nadir	erreicht am	Normalwerte	erreicht am
Hb	12,9 g/dl	6. Tag	15,4 g/dl	14.2.94 (3. Monat)
Erythrozyten	3,53 Mio./ $\mu$ l	6. Tag	4,5 Mio./ $\mu$ l	14.2.94 (3. Monat)
Leukozyten	1.410/ $\mu$ l	8. Tag	6.170/ $\mu$ l	25.1.94 (2. Monat)
Neutrophile	1.190/ $\mu$ l	8. Tag	4.640/ $\mu$ l	25.1.94 (2. Monat)
Lymphozyten	130/ $\mu$ l	8. Tag	1.230/ $\mu$ l	24.1.96 (26. Monat)
Thrombozyten	110.000/ $\mu$ l	6. Tag	131.000/ $\mu$ l	8. Tag

*Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Blutbildveränderungen nach der 2-CDA-Therapie bei Patient IV*

#### 3.4.4. Weiterer Verlauf:

16.6.1994: **Knochenmarkszytologie:** Geringgradig hyperzelluläres blutbildendes Parenchym mit deutlich hyperplastischer Erythropoese, unter geringer Hemmung ausreifend. Die Granulopoese leicht hyperzellulär ebenfalls ausreifend.

Die Megakaryopoese unauffällig, nur vereinzelte lymphatische Zellformen mit einem normalen Gehalt an CD 20-Zellen.

Insgesamt ist das Knochenmark nach der Chemotherapie ausgeprägt verändert, jedoch ohne Restinfiltrate der Haarzell-Leukämie.

24.1.1996:

**Labor:** Hb 15,4 g/dl, Erythrozyten 4,72 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 8.350/ $\mu$ l, Thrombozyten 318.000/ $\mu$ l, Neutrophile 79 %, Lymphozyten 14,8 %, Monozyten 5 %, Serum-Thymidinkinase 3,2 U/l.

**Oberbauchsonogramm:** Abdomen nach Splenektomie ohne Anhalt für pathologisch vergrößerte Lymphknoten.

4.3.1997: bisher letzte Nachsorgeuntersuchung

Patient in sehr gutem Allgemeinzustand, weiterhin bestehende Vollremission bei unauffälligem Blutbild; in der Immunphänotypisierung des peripheren Blutes kein Nachweis von Haarzellen

### 3.5. Patient V (B., F., geb. 17.6.1926)(s.a. Fig. 16-18):

#### 3.5.1. Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (15. 2.1982; Klinikum r. d. Isar):

<b>Alter</b>	55 Jahre
<b>Erstsymptome</b>	10/1981: Feststellung einer Milzvergrößerung und Leukozytose Anfang 1982: Unwohlsein, Druck in der Magengegend und im linken Oberbauch, Fieber, Müdigkeit, Nachtschweiß sowie Gewichtsverlust von 4 kg
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Patient in leicht reduziertem Allgemeinzustand mit zwei etwa kirschgroßen Lymphknoten beidseits submandibulär sowie einer massiven Splenomegalie bei leichter Hepatomegalie; Z. n. Durchschußverletzung des Plexus lumbalis rechts im 2. Weltkrieg
<b>Labor</b>	BKS 95/130 mm n.W., Hb 10,4 g/dl, Erythrozyten 3,36 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 10.100/ $\mu$ l, Thrombozyten 56.000/ $\mu$ l, Lymphozyten 6 %. Differentialblutbild: Stabkernige 1 %, Segmentkernige 6 %, Haarzellen 86 %. Hkt 30,7 %. $\alpha_1$ - und $\alpha_2$ -Globulin-Erhöhung
<b>Knochenmarkszytologie</b>	Bei relativ geringgradiger Markinfiltration ohne Faserung eindeutige Haarzell-Leukämie
<b>Zytochemie</b>	Positiver Nachweis der tartratresistenten sauren Phosphatase in den lymphatischen Zellen

→ Diagnose: Haarzell-Leukämie

#### 3.5.2. Therapie und Verlauf:

26.2.1982: Therapeutische Splenektomie → Rückgang der BSG, Thrombozytenanstieg auf 242.000/ $\mu$ l

4/82 - 3/1983: Stationäre Aufenthalte wegen wiederholter Infekte und einer transfusionsbedürftigen Anämie

8 - 12/1983: Therapieversuch mit dem Androgen Fluoxymesteron, jedoch ohne nennenswerte negative oder positive Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf.

8/1984: Retroperitonealer Lymphknotenbefall im Mittel- und Oberbauch sowie im hinteren unteren Mediastinum, außerdem beginnender intraperitonealer Lymphknotenbefall in Höhe der Mesenterialwurzel

2 - 8/1985:  $\alpha$ -Interferon-Therapie

8/1990 - 7/1991, 4/1993: Weitere IFN- $\alpha$ -Zyklen wegen therapiebedürftiger Reaktivierung der Haarzell-Leukämie.

**Knochenmarkszytologie** (8/1990): Zellarme Ausstriche, neben Normoblasten und Zellen des peripheren Blutes vereinzelt Haarzellen. Diese enthalten ovoide oder eingebuchtete (=indented) Kerne.

**Körperliche Untersuchung** (9/1993): Keine tastbaren Lymphknoten-Vergrößerungen.

**Labor:** Hb 10,7 g/dl, Erythrozyten 3,43 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 6.600/ $\mu$ l, Thrombozyten 211.000/ $\mu$ l, Neutrophile 28,1 %, Lymphozyten 62,8 %. Serum-Thymidinkinase 31 U/l,  $\gamma$ -GT 85 U/l.

**Oberbauchsonogramm:** Fettleber, Z. n. Splenektomie.

**9.-15.9.1993:**

**Teils ambulante, teils stationäre 7-tägigen Chemotherapie mit Leustatin, zunächst in einer Dosierung von 0,1 mg/kg, ab dem 5. Tag Dosisreduktion auf 0,09 mg/kg.**

**Nebenwirkungen:**

Neben Abwehrschwäche traten mäßige passagere Bauchschmerzen auf, die mit Butylscopolamin/Buscopan und Tramadol/Tramal therapiert wurden.

Außerdem Übelkeit und Blutdruckabfall mit Schwindel und Abgeschlagenheit. Daraufhin ab dem 5. Tag Dosisreduktion um 10 % auf 0,09 mg/kg.

Des weiteren anhaltende Fieberschübe bis zu 38,9°C. Wegen vorübergehender bronchitischer Beschwerden antibiotische Behandlung mit Ofloxacin/Tarivid.

Innerhalb von 8 Wochen nach der Chemotherapie 10 kg Gewichtsverlust.

## 3.5.3. Klinische Ergebnisse der 2-CDA-Therapie:

Die folgende Tabelle zeigt die **Auswirkungen** der 2-CDA-Therapie **auf das Blutbild** bei Patient 5:

	Nadir	erreicht am	Normalwerte	erreicht am
Hb	9,5 g/dl	12. Tag	15,3 g/dl	12.4.94 (7. Monat)
Erythrozyten	2,24 Mio./ $\mu$ l	12. Tag	4,85 Mio./ $\mu$ l	12.4.94 (7. Monat)
Leukozyten	1.570/ $\mu$ l	7. Tag	5.300/ $\mu$ l	13.10.93 (1. Monat)
Neutrophile			2.300/ $\mu$ l	13.9.94 (12. Monat)

*Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Blutbildveränderungen nach der 2-CDA-Therapie bei Patient V*

Die Neutrophilen stiegen bis zum 13.9.1993 (5. Tag) auf 2.680/ $\mu$ l (85,2%) an, die Thrombozyten bis zum 30.9.1993 (3. Woche) auf 368.000/ $\mu$ l. Beide Werte waren von der 2-CDA.-Therapie nicht betroffen und stiegen weiter an.

## 3.5.4. Weiterer Verlauf:

13.9.1994:

**Oberbauchsonogramm:** Unauffälliger Befund bei Z. n. Splenektomie

**Knochenmarkszytologie:** Gering hypozelluläres blutbildendes Parenchym.

Die Erythropoese z. T. deutlich hyperzellulär mit Linksverschiebung.

Ausreifende Granulopoese, Megakaryozyten in normaler Frequenz.

Deutlich reaktiv verändertes Knochenmark mit leichtem Stromaödem und einzelnen Stromaeinblutungen.

**Immunhistochemie/Zytochemie:** Positive Färbung einzelner B-Zellen für CD 20. Positive Reaktion auf tartratresistente saure Phosphatase. Zellkerne vom indented-Typ.

→ Minimale Restinfiltrate der Haarzell-Leukämie also nicht mit Sicherheit auszuschließen.

10.7.1995:

**Labor:** Hb 15,2 g/dl, Erythrozyten 4,49 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 6.520/ $\mu$ l, Thrombozyten 173.000/ $\mu$ l, Serum-Thymidinkinase 6,7 U/l.

**Neurologisches Konsil** (19.7.1995): Durchgeführt wegen vom Patienten seit etwa 6 Monaten bemerkter Schwäche des rechten Beins bei Z. n. Schußverletzung im Krieg.

Befund: Z. n. Schädigung des Plexus lumbalis rechts infolge früherer Durchschußverletzung. Chemotherapie als Ursache der Beschwerden eher unwahrscheinlich.

25.11.1997 (57. Monat): letzte Nachsorgeuntersuchung

Patient geht es sehr gut, keine Müdigkeit, kein Fieber; Blutbild unauffällig, Neurologie unverändert

### 3.6. Patient VI (L., A., geb. 10.08.1948; Beruf:Automechaniker)(s.a. Fig. 19-21):

#### 3.6.1. Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (1991; auswärtiges Krankenhaus):

<b>Alter</b>	43 Jahre
<b>Erstsymptomatik</b>	schwere Anämie (Hb 4,8 g/dl) und Thrombozytopenie (22000/ $\mu$ l)
<b>Klinik</b>	Schwindel, leichte Blutungsneigung
<b>Oberbauchsonogramm</b>	Milz 17 $\times$ 6 cm, keine Lymphknotenvergrößerungen
<b>Peripheres Blut</b>	30% Haarzellen mit den typischen Oberflächen-Antigenen CD 11c, CD 19, CD 20 und CD 22
<b>Knochenmarkszytologie</b>	Markräume unterschiedlich dicht ausgefüllt mit Haarzellen bei deutlicher Verdrängung der reifungsgestörten Hämatopoese und ausgeprägter Faservermehrung im Infiltrationsbereich. Die Haarzellen zeigen deutliche Kernlappung

→ Diagnose: Haarzell-Leukämie

#### 3.6.2. Therapie und Verlauf:

Sommer 1991 - März 1994: Interferon- $\alpha$ -Therapie mit Remission bis 8/1993

August 1993: Reaktivierung der Haarzell-Leukämie

März 1994:

Mittel- und Unterlappenpneumonie links, Nasenfurunkel

**Labor:** Hb 10,6 g/dl, Erythrozyten 3,02 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 1.500/ $\mu$ l, Thrombozyten 68.000/ $\mu$ l

→ stationäre Aufnahme im Klinikum r. d. Isar

**Labor** (5/1994): Hb 9,9 g/dl, 1.300 Leukozyten/ $\mu$ l, 31.000 Thrombozyten/ $\mu$ l. Serum-Thymidinkinase 31 U/l.

**Oberbauchsonogramm:** Milzgröße 11 cm

**Knochenmarkszytologie:** In den Binnenräumen hochgradig erhöhte Zellularität mit diffuser Infiltration durch kleine Zellen mit chromatindichten teils rundlichen, teils gebogenen und gekerbten Kernen und breitem unscharf begrenzten Zytoplasma.

Im Infiltrat schlecht erhaltene, unscharf begrenzte Erythropoesenester.

Die Granulopoese hochgradig reduziert mit wenigen residualen Proliferationssäumen und hochgradiger Reduktion ausreifender Zellformen.

Im Infiltrationsbereich ungleichmäßig verdichtetes zartes Retikulinfasernetzwerk.

**Zytochemie:** Schwach positive Reaktion der Infiltratzellen auf tartratresistente saure Phosphatase.

**22.5.1994 - 29.5.1994:**

**Siebtägige Leustatin-Therapie (Dosierung nicht mehr zu ermitteln, jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls nach dem üblichen Protokoll mit 0,09 mg/kg KG)**

**Nebenwirkungen:**

Während des 6-wöchigen Aufenthalts Fieberschübe unklarer Genese, deshalb Amoxicillin/ Augmentan- und Vancomycin-Therapie.

Daraufhin heftigste Exantheme am gesamten Körper.

3.6.3. Klinischer Verlauf der 2-CDA-Therapie:

Die folgende Tabelle zeigt die **Auswirkungen** der 2-CDA-Therapie **auf das Blutbild** bei Patient 6:

	Nadir	erreicht am	Normalwerte	erreicht am
Hb	8,5 g/dl	6. Woche	15,0 g/dl	8.5.95 (12. Monat)
Erythrozyten	2,78 Mio./ $\mu$ l	6. Woche	4,52 Mio./ $\mu$ l	24.4.95 (11. Monat)
Leukozyten	400/ $\mu$ l	4. Woche		
Neutrophile	200/ $\mu$ l	5. Woche	2.010/ $\mu$ l	12.7.95 (14. Monat)
Lymphozyten	240/ $\mu$ l	5. Woche	1.230/ $\mu$ l	8.5.95 (12. Monat)
Thrombozyten	45.000/ $\mu$ l	4. Woche	159.000/ $\mu$ l	8.5.95 (12. Monat)

*Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Blutbildveränderungen nach der 2-CDA-Therapie bei Patient VI*

Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung am 19.10.1995 (17. Monat) nach wie vor leichte Leukozytopenie von 3.980/ $\mu$ l.

3.6.4. Weiterer Verlauf:

Gute Abheilung des bekannten Nasenfurunkels, keine weiteren infektiösen Komplikationen.

3.5.1995:

**Knochenmarkszytologie:** Jetzt normoplastisches Knochenmark mit lebhafter Erythropoese und reaktiv veränderter, aber durchreifender Granulopoese. Die Megakaryozyten unauffällig, vereinzelt atypische Lymphozyten, vereinbar mit Haarzellen.

**Immunhistochemie:** Positive Darstellung in der CD 20-Markierung

→ Geringgradige Restverbände der Haarzell-Leukämie im Knochenmark

2.7.1995: Verdacht auf beginnendes Erythromelalgie-Syndrom mit Schwellung der Finger und Zehen

19.10.1995:

**Körperliche Untersuchung:** Keine Milz-, Leber- oder Lymphknotenvergrößerungen tastbar.

**Labor:** Hb 15,3 g/dl, Erythrozyten 4,54 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 3.980/ $\mu$ l, Thrombozyten 143.000/ $\mu$ l, Serum-Thymidinkinase 7,1 U/l. Alle übrigen Laborparameter unauffällig.

**Oberbauchsonogramm:** Milz 12 × 4,5 × 8,5 cm, Fettleber, Hepatomegalie

9.7.1997: Arterielle Hypertonie, Verdacht auf beginnende hypertensive Herzinsuffizienz

**Labor:** Leukozyten 1.700/ $\mu$ l, Thrombozyten 103.000/ $\mu$ l, Neutrophile 34 %, Lymphozyten 62 %

**Oberbauchsonogramm:** ausgeprägte Fettleber, Hepatomegalie, Milz 13 cm

→ Hinweis auf Reaktivierung der HCL

**3.7. Patient VII** (D., E., geb. 18.5.1938; beschäftigt in der chemischen Industrie)(s.a. Fig. 22-24):

3.7.1. Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (17.8.1995; Klinikum r. d. Isar):

<b>Alter</b>	57 Jahre
<b>Erstsymptomatik</b>	Bei Routineuntersuchung Blutbildveränderungen und Splenomegalie. Subjektiv seit einigen Monaten Müdigkeit, außerdem Fieber bis 38,2 °C sowie Neigung zu Nachtschweiß
<b>Labor</b>	Hb 14,9 g/dl, Erythrozyten 4,48 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 3.130/ $\mu$ l, Neutrophile 20 % bzw. 630/ $\mu$ l, Lymphozyten 69,3 % bzw. 2.170/ $\mu$ l, Monozyten 2 % bzw. 60/ $\mu$ , Thrombozyten 51.000/ $\mu$ l, IgG 1.969 mg/dl, $\beta_2$ -Mikroglobulin 2,9 mg/dl, Serum-Thymidinkinase 13 U/l
<b>Oberbauchsonogramm</b>	Milz 15 × 9 × 14 cm, Leber normal groß, kein Anhalt für Lymphome
<b>Knochenmarkszytologie</b>	Bei mäßig gesteigerter Zelldichte und gering vermehrten argyrophilen Fasern rasenförmiges Infiltrat aus kleinen Lymphozyten mit relativ breitem und hellen Zytoplasma. Die Zellkerne rundlich mit vereinzelt Eindrücken und angedeuteten Kerben. Erythro- und Granulopoese waren deutlich zurückgedrängt
<b>Immunphänotypisierung</b>	Exprimierung der B-Zell-spezifischen Antigene CD 19, CD 22 sowie der Oberflächen-Antigene CD 11c und CD 25
<b>Immunhistochemie</b>	Positive Reaktion für den B-Zell-Marker CD 20
<b>Zytochemie</b>	Fehlende Hemmbarkeit der Reaktion auf saure Phosphatase

→ Bestätigung der Diagnose einer Haarzell-Leukämie

**Labor** (10/1995): Leukozyten 4.840/ $\mu$ l, Lymphozyten 71 % bzw. 3.440/ $\mu$ l, Serum-Thymidinkinase 9 U/l.

**12.-19.10.1995: Siebentägige Leustatin-Therapie in einer Dosierung von 0,09 mg/kg.**

Aufgrund der Neutropenie prophylaktische Antibiotikagaben in Form von Cotrimoxazol/Bactrim und Fluconazol/Diflucan 100, des weiteren Umkehrisolation.

**Nebenwirkungen:**

13. Tag:

Entwicklung eines generalisierten, nicht juckenden Exanthems mit Blasenbildung, deshalb Umstellung der antibiotischen Therapie auf Piperacillin/ Pipril, Sulbactam/ Com-bactam und Netilmicin/ Certomycin. Außerdem lokale Kortikoidbehandlung mit Flucor-ton/ Ultralan-Milch. Gleichzeitig mit dem Exanthem Schüttelfrost und hohes Fieber bis 39,6 °C. Unter Paracetamol/ Ben-u-ron Entfieberung innerhalb von 2 Tagen.

15. Tag:

Aufgrund weiterer Verschlechterung des Exanthems erneutes Umsetzen der Antibiotika auf Vancomycin und Imipenem + Cilastatin/ Zienam.

## 3.7.2. Klinischer Verlauf der 2-CDA-Therapie:

Die folgende Tabelle zeigt die **Auswirkungen** der 2-CDA-Therapie **auf das Blutbild** bei Patient 7:

	Nadir	erreicht am	Normalwerte	erreicht am
Hb	11,2 g/dl	17. Tag	15,6 g/dl	17.11.95 (4. Woche)
Erythrozyten	3,61 Mio./ $\mu$ l	17. Tag	5,09 Mio./ $\mu$ l	17.11.95 (4. Woche)
Leukozyten	370/ $\mu$ l	14. Tag	4.639/ $\mu$ l	17.11.95 (4. Woche)
Neutrophile	230/ $\mu$ l	11. Tag	3.760/ $\mu$ l	17.11.95 (4. Woche)
Lymphozyten	160/ $\mu$ l	20. Tag		
Thrombozyten	48.000/ $\mu$ l	6. Tag	138.000/ $\mu$ l	19. Tag

*Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Blutbildveränderungen nach der 2-CDA-Therapie bei Patient VII*

Vom 13.-20. Tag Gabe des Granulozytenkolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) Fil-grastim/Neupogen aufgrund der ausgeprägten Neutropenie.

## 3.7.3. Weiterer Verlauf:

31.10.1995:

Entlassung aus der stationären Behandlung, danach Müdigkeit, gelegentlich Kopfschmerzen. Kein Hautausschlag mehr.

**Oberbauchsonogramm:** Milz 15 × 9 × 13 cm

**Labor** (17.11.1995): Hb 15,6 g/dl, Erythrozyten 5,09 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 4.639/ $\mu$ l, Neutrophile 81 %, Lymphozyten 8 %, Thrombozyten 213.000/ $\mu$ l, Serum-Thymidinkinase 14 U/l.

11.11.1996: guter Allgemeinzustand

**Labor.** Leukozyten 4.020/ $\mu$ l, Hb 16,3 g/dl, Erythrozyten 5,41 Mio./ $\mu$ l, Thrombozyten 172.000/ $\mu$ l, Neutrophile 69 %, Lymphozyten 19 %; keine Haarzellen nachweisbar.

**Knochenmark-Zytologie:** Kein eindeutiger Hinweis auf Infiltrat durch Haarzellen

**Knochenmark-Histologie:** Geringgradiges, diffuses Infiltrat durch Haarzellen, im Vergleich zum 17.8.1995 deutliche Reduktion.

**Oberbauchsonographie:** Fettleber

→ sehr gute Teilremission der HCL

17.6.1997 (20. Monat): sehr guter Allgemeinzustand



**Labor:** Blutbild unauffällig, deutlich eingeschränkte zelluläre Immunität; keine Haarzellen nachweisbar.

### 3.8. Patient VIII (K., H., geb. 6.12.1933)(s.a. Fig. 25-27):

3.8.1. Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (10/95; Klinikum r. d. Isar):

<b>Alter</b>	62 Jahre
<b>Erstsymptome</b>	Anamnestisch berufsbedingte 2-jährige Benzolexposition, seit etwa eineinhalb Jahren vermehrte Infektanfälligkeit, Müdigkeit und verminderte Belastbarkeit. Frühjahr 1995: Feststellung einer Panzytopenie
<b>Knochenmarkszytologie</b>	Massive, multifokale und flächenhafte Infiltration durch lymphoide Zellelemente, die normale Hämatopoese zurückgedrängt Kontrolle: Massive Infiltration durch kleine reife Lymphozyten, dazwischen auch durch mittelgroße und vereinzelt auch größere lymphatische Zellen mit dichter und scholliger Kernstruktur. Gelegentlich cleaved cells
<b>Zytogenetik</b>	unauffällig, normaler diploider Karyotyp
<b>Immunphänotypisierung</b>	Expression der B-Zell-spezifischen Oberflächen-Antigene CD 19, CD 22, HLA-DR, Oberflächenimmunglobuline vom Typ IgM sowie eine Leichtkettenrestriktion vom Typ $\kappa$ , FMC 7, B-Ly 7, außerdem CD 11c und CD 25
<b>Oberbauchsonogramm</b>	Hepatosplenomegalie, Milz $14 \times 8$ cm in der MCL
<b>Labor</b>	1/1996: Hb 12,6 g/dl, Erythrozyten 4,42 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 3.370/ $\mu$ l, Neutrophile 1.180/ $\mu$ l bzw. 34,9 %, Lymphozyten 54,8 % bzw. 1.850/ $\mu$ l, Thrombozyten 83.000/ $\mu$ l

→ Diagnose: Haarzell-Leukämie

Oktober 1995:

Stationäre Aufnahme ins Klinikum r. d. Isar mit hochfieberhafter, radiologisch nachgewiesener beidseitiger Pneumonie. Bestätigung der Diagnose Haarzell-Leukämie.

**15.-22.1.1996: 7-tägige Leustatin-Chemotherapie in einer Dosierung von 0,1 mg/kg.**

#### **Nebenwirkungen:**

Suppression von Granulo- und Lymphopoese (s.o.).

5.-9. Tag: Übelkeit, deshalb antiemetische Therapie mit Alizaprid/Vergentan und Ondansetron/Zofran

8. Tag: Grippegefühl mit Gliederschmerzen und Appetitlosigkeit

9. Tag: Fieber bis 38,7 °C ohne Infektnachweis. Trotzdem antibiotische Therapie mit Cefotaxim/Claforan und Ceftriaxon/Rocephin

12.-19. Tag: Nicht juckendes Exanthem an Armen und Stamm, Abheilung unter Dimetinden-/Fenistil-Gabe.

## 3.8.2. Klinischer Verlauf der 2-CDA-Therapie:

Die folgende Tabelle zeigt die **Auswirkungen** der 2-CDA-Therapie **auf das Blutbild** bei Patient 8:

	Nadir	erreicht am	Normalwerte	erreicht am
Hb	8,3 g/dl	13. Tag	14,4 g/dl	17.10.96 (10. Monat)
Erythrozyten	2,83 Mio./ $\mu$ l	13. Tag		
Leukozyten	280/ $\mu$ l	10. Tag	4.020/ $\mu$ l	17.10.96 (10. Monat)
Neutrophile	180/ $\mu$ l	12. Tag		
Lymphozyten	270/ $\mu$ l	21. Tag		
Thrombozyten	68.000/ $\mu$ l	3. Tag	139.000/ $\mu$ l	11. Tag

*Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Blutbildveränderungen nach der 2-CDA-Therapie bei Patient VIII*

## 3.8.3. Weiterer Verlauf:

6.2.1996: Entlassung aus der stationären Behandlung

**Labor:** Hb 11,0 g/dl, Erythrozyten 3,77 Mio./ $\mu$ l, Leukozyten 1.070/ $\mu$ l, Neutrophile 610/ $\mu$ l, Lymphozyten 270/ $\mu$ l, Thrombozyten 275.000/ $\mu$ l

**Labor** (23.3.1996): Leukozyten 2.710/ $\mu$ l, Hb 13,5 g/dl, Thrombozyten 250.000/ $\mu$ l

**Labor** (17.10.1996): Leukozyten 4.020/ $\mu$ l, Hb 14,4 g/dl

**Knochenmark** (27.3.1997): Zytologische, histologische und immunhistologische Vollremission

5/1997: sehr guter Allgemeinzustand, Labor unauffällig, verminderte zelluläre Immunität

19.9.1997: auf telefonische Nachfrage Patient in sehr gutem Allgemeinzustand, beschwerdefrei

#### **4. Anamnese, Krankheitsverlauf und prätherapeutische Befunde der 8 Patienten:**

Die vorliegende Untersuchung umfaßt insgesamt acht Patienten, von denen sieben männlich, einer weiblich (Männer : Frauen = 7 : 1) waren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag der Altersmedianwert bei 54 Jahren (Schwankungsbreite 42 bis 62 Jahre) (*s.a. Tab. 1*).

Prätherapeutischer Krankheitsverlauf und Vorbehandlungen:

Die Krankheit verlief bei den vier bereits langjähriger Erkrankten (I, IV, V, VI) trotz verschiedener Vorbehandlungen (*s. u.*) ohne Ausnahme chronisch progressiv.

Die längsten Intervalle zwischen Diagnosestellung und 2-CDA-Therapie hatten Patient V mit elf und Patientin I mit acht Jahren, gefolgt von Patient VI mit drei Jahren und Patient III mit einem Jahr.

In dieser Zeit hatte Patient V mit Splenektomie, Fluoxymesteron und IFN- $\alpha$  die meisten **Vorbehandlungen** erhalten. Patient IV war mit Splenektomie und IFN- $\alpha$  ebenfalls mehrfach vorbehandelt, während die Patienten I und VI ausschließlich IFN- $\alpha$  erhalten hatten.

Alle Patienten hatten gut auf Interferon angesprochen und Remissionen erreicht. Sie hatten jedoch nach Absetzen von IFN regelmäßig Rückfälle, Patient VI sogar während der laufenden IFN-Therapie.

Zu Beginn der 2-CDA-Therapie zeigte sich die Haarzell-Leukämie bei allen Patienten, auch bei den nicht vorbehandelten (II, III, VII, VIII) in einem (re-) aktivierten bzw. progressiven Zustand. Dieser äußerte sich bei den nicht vorbehandelten Patienten in einer Erstmanifestation der klinischen Symptomatik (*s. u.*), bei den vorbehandelten Patienten in einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens, der hämatologischen Parameter und zum Teil auch in gesteigerter Infektanfälligkeit.

Lediglich Patient IV befand sich bei Behandlungsbeginn in einer Vollremission nach Interferon- $\alpha$ .

Initiale hämatologisch-klinische und histologische Befunde:

Die bei den acht Patienten beobachtete **Erstsymptomatik** umfaßte in abnehmender Häufigkeit Müdigkeit (7 Patienten), Schweißneigung/ Nachtschweiß (5 Patienten), verstärkte Blutungsneigung (4 Patienten), Fieber/ Schüttelfrost, Gewichtsabnahme (je 3 Patienten), gesteigerte Infektneigung (3 Patienten), verminderte Leistungsfähigkeit, Oberbauchvöllegefühl, Atemnot bei Anstrengung (je 2 Patienten) sowie Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel (je 1 Patient) (*s.a. Tab. 2*).

Der beherrschende **klinische Befund** war die Splenomegalie, welche bei allen 8 Patienten vorgefunden wurde. Leichtgradig ( $\geq 11$  cm) war die Milz bei einem, mittelgradig ( $\geq 15$  cm) bei 3 und hochgradig ( $\geq 18$  cm) bei 4 Patienten vergrößert.

Eine begleitende leichte Hepatomegalie lag bei 5 der Patienten vor, Lymphknotenvergrößerungen fanden sich bei 3 Patienten (I, IV, V), mitunter aber erst im Krankheitsverlauf.

Von den **hämatologischen Befunden** war vor allem die Thrombozytopenie besonders auffällig. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde eine Thrombozytopenie bei allen und eine Neutropenie bei 7 Patienten gefunden. Ebenfalls recht häufig waren eine Anämie bei 5 sowie eine Leukozytopenie und Lymphozytose bei 5 Patienten. Nur 2 Patienten hatten bei Diagnosestellung eine Leukozytose (III, V) und ein Patient eine Monozytopenie.

Unter den übrigen Laborparametern fiel bei allen acht Patienten vor allem eine Vermehrung der Gamma-Globuline auf. Bei den Patienten V und VII war lediglich IgG erhöht, bei den anderen die gesamte  $\gamma$ -Globulin-Fraktion. Die Patienten I, II, VI und VIII zeigten auch eine Vermehrung von  $\alpha$ -Globulinen.

In der Knochenmarkshistologie zeigte sich bei 5 Patienten eine massive (I, III, IV, VI, VIII), bei zwei Patienten eine leichte (V, II) und bei einem Patienten eine mittelgradige Infiltration durch Haarzellen (VII). Bei fünf Patienten (II, III, VI, VII, VIII) wurde eine immunhistochemische Oberflächen-Antigen-Markierung des B-Zell-Markers CD 20 durchgeführt. Alle fünf Patienten reagierten darauf HCL-typisch stark positiv.

Bei vier Patienten fand sich auch die für HCL charakteristische fehlende Hemmbarkeit der lymphatischen sauren Phosphatase mit Tartrat = positive TRAP-Reaktion (Patient II, IV, V, VII).

Patient III zeigte als einziger eine negative Reaktion auf tartratresistente saure Phosphatase. Bei ihm hatten die ersten Untersuchungen zunächst auch widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Herkunft der leukämischen Zellen erbracht.

Patient IV erlitt kurz nach dem Beginn der Interferon-Therapie eine spontane Milzruptur und mußte notfallmäßig splenektomiert werden.

Unmittelbar prätherapeutische Befunde:

Bei den vier vorbehandelten Patienten fanden sich unmittelbar vor der 2-CDA-Therapie im Vergleich zu den initialen Befunden einige Veränderungen.

So waren die Patienten V und IV inzwischen splenektomiert worden, bei den Patienten I und VI war die doch erhebliche Splenomegalie während der Interferon-Therapie verschwunden und die Milzgröße im Normbereich. Prätherapeutisch fand sich also nur noch bei den Patienten II, III und VII eine vergrößerte Milz.

Eine unveränderte Panzytopenie lag bei Patientin I vor. Patient VI hatte eine Panzytopenie entwickelt. Verbessert hatte sich die hämatologische Situation bei den Patienten IV und V.

Bei Patient VI hatte sich der Knochenmarksbefall durch die Haarzell-Leukämie trotz kontinuierlicher IFN-Therapie weiter ausgedehnt. Bei den Patienten I, IV und V wurden keine Verlaufskontrollen durchgeführt.

Über Fieber, Gewichtsverlust oder Nachtschweiß klagten unmittelbar prätherapeutisch 5 der 8 Patienten. Keine B-Symptomatik fand sich lediglich bei den Patienten I, II und VIII. Bei Patient VI trat isoliert Nachtschweiß auf. Patient VII litt zusätzlich an Fieberschüben. Bei den Patienten III, IV und V trat neben dem Fieber ein Gewichtsverlust auf.

Nach den Ergebnissen von Hallek et al.<sup>26</sup>, nach denen Serum-Thymidinkinase-Werte  $\geq 5$  U/l als erhöht angesehen werden müssen, war diese prätherapeutisch nur bei Patient IV

im Normbereich. Alle anderen Patienten lagen darüber. Dabei schwankten die Werte zwischen 6,5 U/l bei Patientin I und 93 U/l bei Patient III. Dazwischen lagen die Patienten II mit 7,9 U/l, Patient VII mit 9 U/l sowie die Patienten V und VI mit jeweils 31 U/l. Bei Patient VIII war kein Serum-Thymidinkinase-Wert ermittelt worden.

## 5. Resultate:

### 5.1. Therapieverlauf und Komplikationen (s.a. Tab. 5)

Während der 2-CDA-Therapie mußten bei den Patienten I, II, V und VII supportive Maßnahmen ergriffen werden, nämlich Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei den Patienten I und II, Umkehrisolation sowie Gabe von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) bei I, II und VII sowie eine Dosisreduktion um 10% auf 0,09 mg/ kg/ Tag bei Patient V.

Alle Patienten mit Ausnahme von Patient III und IV wurden unabhängig von Infektionen innerhalb der ersten Wochen systemisch mit Antibiotika behandelt. Die Patienten III und IV erhielten eine lokale antibiotische Behandlung.

Dauer und Verlauf der Therapie wurden im wesentlichen von den aufgetretenen therapieabhängigen und -unabhängigen Beschwerden bestimmt.

Die Mehrzahl dieser Symptome trat bei den acht Patienten innerhalb der ersten beiden Wochen auf. Danach kamen mit Ausnahme eines Harnwegsinfektes bei Patientin I nach vier Wochen keine weiteren Komplikationen mehr vor.

Die meisten Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten Woche sowie auch noch in bereits geringerem Umfang in der zweiten Woche auf.

An **unspezifischen Allgemeinsymptomen** traten ausnahmslos während der siebentägigen Dauerinfusion gastrointestinale Symptome, Kurzatmigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Schwitzen, körperliche Schwäche und Gewichtsabnahme auf.

Daneben zeigten sich Beinödeme, Exantheme der Haut sowie ein erneutes Auftreten von aus der Anamnese des jeweiligen Patienten bereits bekannten Beschwerdebildern (seborrhoisches Ekzem, Hautausschlag bei Patient IV, kutane Follikulitis bei Patient III).

Als eine weitere Nebenwirkung trat mit Ausnahme des Patienten III bei allen Patienten **Fieber** auf. Nach dem Schweregrad konnten drei Abstufungen getroffen werden:

WHO-Grad 0 : kein Fieber ( $< 37,1$  °C): Patient III

WHO-Grad I : leichtes Fieber (  $37,1 - 38,0$  °C): Patient IV

WHO-Grad II : mittelschweres Fieber (  $38,1 - 40,0$  °C): Patient I, II, V, VII, VIII

Das Fieber trat immer innerhalb der ersten beiden Wochen während und nach der Chemotherapie auf. Dabei handelte es sich entweder um rezidivierende Fieberschübe oder kontinuierliche Episoden von maximal sieben Tagen Dauer.

Bei den Patienten II, IV und V trat das Fieber zeitgleich auf mit den Infektionen, bei den Patienten I, VI, VII und VIII konnten zum Zeitpunkt des Fieberausbruchs keine Infektionen festgestellt werden.

**Infektionen** traten bei vier der acht Patienten auf. Noch während des Infusionszyklus kam es bei Patient II zu einem Racheninfekt, bei Patient V zu leichten bronchitischen Beschwerden. In der zweiten Woche trat bei Patient IV eine leichte Erkältungssymptomatik mit Heiserkeit auf, nach vier Wochen bei Patientin I ein Harnwegsinfekt.

Alle Infektionen klangen innerhalb weniger Tage komplikationslos wieder ab.

Bei jedem der acht Patienten kam es im Verlauf der Chemotherapie zu einer WHO-Grad IV-**Myelosuppression** (s.a. Tab. 3-5), wobei allerdings die drei hämatologischen Parameter Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hb-Wert/Erythrozytenzahl in unterschiedlichem Ausmaß betroffen waren.

Bei allen Patienten vorherrschend war die Suppression der Lymphozytenzahlen, die bei allen Patienten unter einer Grenze von 500/ $\mu$ l lagen. Auch der Nadir der Leukozyten lag bei 5 der 8 Patienten (I, II, VI, VII, VIII) unter der Marke von 1000/ $\mu$ l. Lediglich die Patienten III, IV und V lagen darüber.

Die Patienten I, II und VII erhielten die umfangreichsten supportiven Maßnahmen mit Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten, Gabe von G-CSF, Umkehrisolation oder umfassender antibiotischer Therapie.

Insgesamt waren Hb-Wert und Thrombozytenzahl von der Myelosuppression am wenigsten betroffen.

Die Thrombozyten hatten sich nach längstens vier Wochen, der Hb-Wert nach längstens vier Monaten wieder stabilisiert.

Anders bei den Leukozyten: Sie sanken bei jedem Patienten stark ab (s.o. und Tab. 4), erholten sich jedoch ebenfalls innerhalb von vier Wochen bis vier Monaten.

Die Lymphozyten fielen dabei bei allen Patienten am massivsten ab und benötigten zu ihrer Erholung bei jedem Patienten mindestens zehn Monate.

Stark betroffen waren auch die neutrophilen Granulozyten, welche sich jedoch in etwa mit den Gesamtleukozytenzahlen normalisierten.

## **5.2. Weiterer Verlauf und Effizienz der Chemotherapie(s.a. Fig. 28):**

Die Patienten wurden im Anschluß an die Chemotherapie insgesamt zwischen 22 und 50 Monaten beobachtet.

**Klinisch** waren nach der Chemotherapie alle Erstsymptome verschwunden. Insbesondere eine B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß trat nicht mehr auf. Die bei den Patienten II, III und VII prätherapeutisch vergrößerte Milz war nach durchschnittlich vier Monaten normal groß. Pathologische Leber- oder Lymphknotenvergrößerungen fanden sich ebenfalls nicht mehr.

Patientin I hatte bereits vier Monate nach Beendigung der Chemotherapie eine beinahe komplette Normalisierung des **Blutbildes** erreicht, bei den weiteren Verlaufskontrollen zeigten sich die hämatologischen Parameter weiter verbessert und stabilisiert. Auch immunhistochemisch gab es keine Hinweise auf HCL-Reste.

Bei Patient II fanden sich nach nur eineinhalb Monaten bei sehr gutem Allgemeinbefinden bereits sehr deutlich gebesserte hämatologische Parameter mit geringgradiger Erythro- und mittelgradiger Leukozytopenie.

Bereits 4 Monate nach der 2-CDA-Therapie hatte sich bei Patient IV das Blutbild völlig normalisiert, nach 7 Monaten gab es weder hämatologisch noch sonographisch, zytologisch oder immunhistochemisch Hinweise auf verbliebene HCL-Reste.

Patient V erreichte bereits zwei Monate nach der Therapie hämatologischerseits eine vollständige Normalisierung, welche sich im Laufe eines Jahres weiter stabilisierte und inzwischen seit 50 Monaten andauert.

Nur bei den Patienten III und VI war das Blutbild nach 10 bzw. 14 Monaten mit einer leichten Thrombo- bzw. Leukozytopenie noch nicht völlig normalisiert. Eine anhaltende periphere Ausschwemmung leukämischer Zellen konnte in geringem Maß bei Patient III nachgewiesen werden. Nach 36 bzw. 38 Monaten zeigten diese beiden Patienten Hinweise auf einen Rückfall mit (neuerlicher) Entwicklung einer Panzytopenie bei Patient III und einer Leuko- und Thrombozytopenie bei Patient VI.

Die **Serum-Thymidinkinase** als Parameter für die proliferative lymphatische Aktivität schwankte posttherapeutisch bei allen Patienten in etwa derselben Größenordnung. Beinahe immer überstieg sie auch kurzzeitig den prätherapeutischen Ausgangswert.

Bei Patientin I lagen die Werte im Bereich zwischen 3,1 und 7,3 U/l, bei Patient II bei 8,5 bzw. 12,0 U/l. Bei Patient III ergaben sich Werte zwischen 5,2 und 10,0 U/l, bei Patient IV zwischen 2,4 und 5,0 U/l und bei Patient V zwischen 4,4 und 6,7 U/l.

Bei Patient VI lagen die ermittelten Werte zwischen 9,2 und 6,2 U/l. Der erste posttherapeutische Wert von Patient VII betrug 14 U/l. Für Patient VIII wurden keine Werte ermittelt.

Die **Hypergammaglobulinämie** bzw. IgG-Vermehrung war bei den Patienten I, II, IV, VI, VII und VIII völlig verschwunden. Bei Patient V lag die IgG-Fraktion grenzwertig bei 17000 mg/dl, während bei Patient III nach zehn Monaten noch immer eine Vermehrung aller quantitativen Immunglobuline mit einer Hypergammaglobulinämie von 20,2 rel.- % vorgefunden wurde.

Bei der histologischen Untersuchung des **Knochenmarks** zeigten die Patienten III, VI und VII weiterhin einen deutlichen bzw. leichtgradigen Befall mit Haarzellen. Bei Patient V konnten zwar nicht histologisch, aber immunhistochemisch einige wenige verbliebene Haarzellen ausgemacht werden. Bei allen anderen Patienten war das Knochenmark völlig frei von Haarzellen.



## 6. Diskussion:

### 6.1. Allgemeines:

Bei den acht in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten stehen Alters- und Geschlechtsverteilung (Medianwert 54 Jahre bzw. Männer:Frauen=7:1), Erstsymptome (Müdigkeit, Schweißneigung, Blutungsneigung, Fieber, usw.; *s.a. Tab. 2*), Klinik (Spleno -und Hepatomegalie) sowie Labor- (Neutro-, Thrombozytopenie, Anämie) und Knochenmarksbefunde (histologisch zumeist massive Infiltration mit Haarzellen) in Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Fällen.

Auch Krankheitsverlauf und -progression zeigten sich unter den verschiedenen Vorbehandlungen charakteristisch, d. h. trotz Therapie mit Interferon und/oder Splenektomie war die Erkrankung bei allen Patienten langsam progredient.

Patientin I wies klinisch bereits vor der 2-CDA-Chemotherapie eine leichte neurologische Symptomatik in Form von Dysarthrie und Gangstörungen auf, Patient V zeigte ebenfalls schon vor der 2-CDA-Therapie eine leichte Gangstörung. Er hatte im Krieg eine Schußverletzung im Bereich des rechten Beckens erlitten.

### 6.2. Pathogenese:

Im Hinblick auf für die Leukämogenese bekannten Faktoren wie ionisierende Strahlen, Chemikalien, Viren oder genetische Faktoren konnten bei unseren Patienten keine auffälligen Expositionen oder Befunde eruiert werden.

Bei Patient VI könnte eine erhöhte Abgas- und Giftstoffexposition im Rahmen seiner beruflichen Tätigkeit als Automechaniker pathogenetisch eine Rolle spielen, bei Patient VII seine Beschäftigung in der chemischen Industrie sowie bei Patient VIII eine frühere berufsbedingte zweijährige Benzolexposition.

Aus den Anamnesen der Patienten I - VI waren dagegen keinerlei pathogenetischen Hinweise zu erkennen

### 6.3. Effizienz:

Nach der einwöchigen 2-CDA-Therapie konnte bei Patientin I nach 47, Bei Patient II nach 44, bei Patient IV nach 40 und bei Patient VIII nach 22 Monaten Beobachtungszeit eine sich weiter stabilisierende komplette Remission der Haarzell-Leukämie diagnostiziert werden.

Die Patienten V und VII erreichten nach nunmehr 50 bzw. 22 Monaten eine stabile klinisch-hämatologische Remission.

Patient III zeigte 36 Monate nach Durchführung der 2-CDA-Therapie eine Panzytopenie, Patient VI nach 38 Monaten eine sich verschlechternde Leuko- und Thrombozytopenie. Bei beiden Patienten muß deshalb von einer Reaktivierung der Haarzell-Leukämie im Sinne eines Rückfalls ausgegangen und die baldige Durchführung eines 2. Zyklus 2-CDA in Erwägung gezogen werden.

Bei allen anderen Patienten sind derzeit keinerlei weitere therapeutische Maßnahmen nötig.

Trotz der jetzt erfolgten Rückfälle bei den Patienten III und VI nach 36 bzw. 38 Monaten konnte mit vier kompletten, d.h. klinisch-hämatologischen und histologischen Remissionen (Patient I, II, IV, VIII) und zwei klinisch-hämatologischen Remissionen (Patient V, VII) nach einem einzigen Leustatin-Zyklus ein positives Ergebnis erzielt werden.

Nach diesen Resultaten können die acht Patienten in zwei Gruppen eingeteilt werden:

Gruppe A: Gutes Ansprechen mit klinisch-hämatologischer und histologischer

Vollremission: Patienten I, II, IV, VIII

Gruppe B: Mäßig gutes Ansprechen mit noch fortbestehenden hämatologischen und/oder histologischen Hinweisen auf HCL-Residuen bzw. Rückfall: Patienten III, V, VI, VII

Innerhalb dieser beiden Gruppen ist eine weitere Auftrennung der Patienten nach dem Behandlungserfolg möglich:

In der Gruppe A sprach am besten Patient IV an. Es folgen dann Patientin I und dann Patient II. Diese Unterscheidung kann allerdings nur mittels des posttherapeutischen Werts der Serum-Thymidinkinase getroffen werden (fehlt bei Patient VIII), in allen anderen erfaßten Parametern unterschieden sich die vier Patienten nur innerhalb individueller Grenzen.

Anders bei den Patienten der Gruppe B.

Hier sprachen am besten die Patient V und VII an, gefolgt von den Patienten III und VI. Während bei den Patienten V und VII lediglich immunhistochemisch bzw. histologisch minimale Restinfiltrate der HCL bei völlig normalem peripheren Blutbild nachweisbar waren, fanden bei den Patienten III und VI neben lichtmikroskopisch sichtbaren Restverbänden von Haarzellen auch noch eine restliche Thrombo- bzw. Leukozytopenie. Beide Patienten erlitten schließlich einen Rückfall ihrer HCL.

Insgesamt stimmen diese Resultate weitgehend überein mit den Ergebnissen anderer Studien. Bei Estey et al.<sup>15</sup> erreichten 36 von 46 Patienten (=78,3%), bei Juliusson et al.<sup>31</sup> 12 von 16 Patienten (=75%) und bei Lauria et al.<sup>39</sup> 29 von 37 Patienten (=78,4%) eine komplette Remission. Alle diese Autoren berichteten von hohen Ansprechraten, einer hohen Rate kompletter Remissionen sowie von geringen Rückfallquoten nach einer 2-CDA-Therapie.

In unserer Untersuchung muß das Gesamtergebnis allerdings auf nur acht Patienten relativiert werden, weshalb die insgesamt niedrigere Rate kompletter Remissionen ( 4/8 Patienten ), die höhere Rate von allerdings nur zytologisch weiterhin aktiver HCL ( 1/8 Patienten ) und die Rückfallquote ( 1/8 ) nicht vergleichbar sind mit den statistisch auswertbaren und repräsentativen Zahlenangaben großer Patientenkollektive.

Es wird deutlich, daß zwar nicht bei allen Patienten eine klinisch-hämatologische und histologische Vollremission, bei allen aber zumindest eine sehr gute bis gute Teilremission mit einer für lange Zeit stabilen Krankheitslage und guten Lebensqualität erreicht werden kann.

Außerdem deuten die stabilen bzw. sich z. T. noch weiter normalisierenden hämatologischen Parameter der Patienten in Teilremission darauf hin, daß auf längere Sicht eine Verbesserung des klinischen Krankheitsbildes durchaus noch möglich ist. Es bestätigte sich jedoch, daß insbesondere bei diesen Patienten mit einer erhöhten Rate an Rückfällen gerechnet werden muß.

Des weiteren zeigte sich auch innerhalb dieser kleinen Gruppe, daß - wie bereits von Fil-leul et al.<sup>17</sup> und Hakimian et al.<sup>25</sup> berichtet - bei einer gewissen Anzahl von Patienten in Remission nicht alle malignen Zellen zerstört werden, sondern weiterhin residuelle Haarzell-Klone immunhistochemisch nachgewiesen werden können (s. Patient V).

Diese Patienten können nicht als geheilt betrachtet werden und müssen als Patienten mit einem höheren Rückfall-Risiko engmaschiger beobachtet werden.

Der therapeutische Stellenwert des 2-CDA bei der Behandlung der Haarzell-Leukämie steht in unserem kleinen Patientengut in Einklang mit den Ergebnissen in der Literatur. Offensichtlich ist seine Wirkung bei einem Teil der Patienten sehr gut, bei anderen Patienten gut bis zufriedenstellend.

Langfristig ist eine klinische Langzeitremission evtl. sogar eine Heilung zumindest bei den gut ansprechenden Patienten denkbar.

#### 6.4. Nebenwirkungen (s. a. Tab. 5)

Im Therapieverlauf kam es bei allen acht Patienten zu einer deutlichen **Myelosuppression**, welche immer mit langanhaltender Lymphozytopenie, in 6/8 Fällen mit Neutropenie, in vier Fällen mit einem Abfall von Hb-Wert /Erythrozytenzahl und in zwei Fällen mit der Entwicklung einer Thrombopenie einherging.

Die Thrombozytenzahlen erholten sich am schnellsten (8. Tag - 4. Monat). Dann folgten der Hb-Wert (1. - 10. Monat) und die Leukozyten (1. - 20. Monat). Am längsten dauerte die Normalisierung der Lymphozytenzahlen (frühestens nach 10 Monaten). Insgesamt und vor allem bezüglich der langsamen Erholung der Lymphozytenzahlen stimmen unsere Resultate gut überein mit denen von Guchelaar et al.<sup>22</sup> (Thrombozyten, Neutrophile nach 4-5, Lymphozyten nach 6-12 Monaten erholt), Piro et al.<sup>45</sup> (Lymphozyten nach 6-12 Monaten erholt), Juliusson u. Liliemark<sup>31</sup> (Neutrophile nach 4 Wochen, Thrombozyten nach 6 Wochen, Hb-Wert nach 6 Monaten erholt) oder auch Estey et al.<sup>14</sup> (Thrombozyten, Neutrophile und Hb-Wert nach durchschnittlich 9, 32 bzw. 33 Tagen, Lymphozyten nach 6 Monaten erholt).

Es läßt sich ein gewisser Zusammenhang erkennen zwischen dem Ausmaß der bereits existenten Myelosuppression und dem Grad der therapiebedingten Unterdrückung des Knochenmarks. Zwar kam es bei allen Patienten zu einer WHO-Grad-IV-Myelosuppression, doch zeigten nur die bereits panzytopenischen Patienten eine Beeinflussung aller drei hämatologischen Parameter, nämlich Leukozyten, Thrombozyten und Hb-Wert.

Je deutlicher vor der Chemotherapie die Zytopenie, desto ausgeprägter war offensichtlich die Myelosuppression nach der Behandlung. Es ergaben sich aber keine Hinweise für negative Auswirkungen auf die Effizienz der Chemotherapie.

Wie bereits von Betticher et al.<sup>3</sup> in einer Studie mit 80 Patienten festgestellt, zeigte sich auch in unserem Patientenkollektiv, daß das Auftreten von **Infektionen** und das Ausmaß der Knochenmarkssuppression korrelieren.

So waren nur die beiden Patienten mit den manifesten nachgewiesenen Infektionen (Patienten I, II) vor Therapiebeginn panzytopenisch und zeigten im Vergleich (mit Ausnahme von Patient VII) die niedrigsten Werte von Lymphozyten und Neutrophilen.

Auch posttherapeutisch war bei ihnen die Myelosuppression am intensivsten und der Nadir vor allem der Neutrophilen am niedrigsten (s.a. Tab. 3,4).

Ausschlaggebende Faktoren für das Auftreten infektiöser Komplikationen sind also offensichtlich eine Panzytopenie vor Behandlungsbeginn und die Entwicklung einer ausgeprägten Neutropenie im Rahmen einer therapieinduzierten WHO-Grad-IV-Myelosuppression.

Unterstützt werden diese Folgerungen von der Beobachtung, daß das Infektionsrisiko in der Phase der stärksten Neutropenie (2.-4. Woche) am größten war.

Mit beginnender Erholung der Neutropenie sank auch das Infektionsrisiko. Nach vier Wochen traten keine Infektionen mehr auf. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Estey et al.<sup>15</sup> in einer Studie mit 46 Patienten berichtet.

Eine gewisse Ausnahme von dieser Regel stellt Patient VII dar. Trotz einer deutlichen Neutropenie vor und während der Chemotherapie entwickelte er keine Infektion. Jedoch wurde nur bei diesem Patienten aufgrund der starken prätherapeutischen Neutropenie eine Dekontamination mit Sulfamethoxazol + Trimethoprim/ Bactrim durchgeführt. Außerdem war er ab dem 7. Tag in Umkehrisolation genommen worden.

Eine Dekontamination vor Beginn der Chemotherapie scheint also bei Risikopatienten mit vorbestehender Neutropenie ein guter Infektionsschutz zu sein, wie bereits von Betticher et al.<sup>3</sup> vorgeschlagen.

Insgesamt scheint die therapieinduzierte Abwehrschwäche zwar das vermehrte Auftreten von Infektionen zu begünstigen, besonders schwere oder therapieresistente Verläufe haben sich bei unseren Patienten aber nicht gezeigt. Ähnliche Beobachtungen haben 1991 auch Estey et al.<sup>14</sup> gemacht.

**Fieber** trat im Behandlungsverlauf bei sieben der acht Patienten auf. Damit war es neben der Myelosuppression die häufigste Nebenwirkung der 2-CDA-Therapie.

Nur bei vier dieser sieben Patienten lag zum Zeitpunkt des Fiebers gleichzeitig auch eine Infektion vor.

Es ist nicht auszuschließen, daß die durch den massenhaften Zerfall der Haarzellen freigesetzten Pyrogene also in gleichem Maß an der Fieberentstehung beteiligt sind, wie auch schon von Guchelaar et al.<sup>22</sup> sowie Estey et al.<sup>14</sup> vermutet.

Gestützt wird diese Vermutung von der Beobachtung, daß in unserer Patientengruppe die Höhe des Fiebers mit der Wirksamkeit des 2-CDA korreliert.

Die höchsten Temperaturen traten nämlich bei den Patienten I und II mit kompletter Remission auf, während Patient III mit einem Rückfall nach 36 Monaten fieberfrei blieb. Das könnte bedeuten, daß bei diesem Patienten die Menge der freigewordenen Pyrogene und damit der zerstörten Haarzellen niedriger war als etwa bei den Patienten I oder II.

Bei Patient VII trat das hohe Fieber zeitgleich mit dem massiven Arzneimittlexanthem auf. Die wahrscheinlichste Ursache für sein Fieber ist deshalb die hochakute entzündlich-allergische Reaktion der Haut auf die verabreichten Antibiotika.

Neben den drei häufigsten Komplikationen Myelosuppression, Fieber und Nebenwirkungen traten nur wenige weitere mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Chemotherapie zurückzuführende **Nebenwirkungen** auf.

So kam es bei den Patienten I, IV, V und VIII zu vegetativen Beschwerden in Form von Kopfschmerzen, Schwitzen, körperlicher Schwäche, Schwindel und Müdigkeit. Bei Patient V trat ein beachtlicher Gewichtsverlust von 10 kg auf.

Ebenfalls therapiebedingt z. B. im Sinne einer direkten toxischen Schleimhautschädigung dürften die gastrointestinalen Symptome der Patienten V und VIII gewesen sein, da sie unmittelbar während der Leustatin-Applikation auftraten und sich (bei Patient V) auf Dosisreduktion umgehend besserten.

2-CDA als Auslöser für die Beinödeme bei Patientin I kann nicht ausgeschlossen werden<sup>50</sup>, da dieses Symptom bei der Patientin vorher noch nicht bekannt war und auch hinterher nicht wieder auftrat.

Inwieweit die ebenfalls bei Patientin I beobachtete Kurzatmigkeit Nebenwirkung der Behandlung oder Auswirkung der bekannten chronisch-asthmoiden Bronchitis bzw. einer - angesichts des Fiebers - leichten Infektion der Atemwege war, ist schwer abzuschätzen. Gegen eine Infektion sprechen die unauffälligen Befunde von Röntgen-Thorax, Auskultation und Mikrobiologie. Auch sprachen Bronchospasmolytika und Kortikosteroide gut an.

Da Kurzatmigkeit als eine seltene Nebenwirkung von Leustatin aber durchaus bekannt ist, erscheint jedoch - auf dem Boden der pulmonalen Vorerkrankung der Patientin - ein gewisser ( Bronchospasmen fördernder? ) Einfluß des Chemotherapeutikums möglich. Die ebenfalls aufgetretene körperliche Schwäche ist z. T. wahrscheinlich auf die ausgeprägte Anämie, z.T. aber auch auf die zu diesem Zeitpunkt sicherlich schon vorhandene zerebrale Multi-System-Atrophie zurückzuführen, welche später diagnostiziert wurde (s. u.). Inwieweit Leustatin diese komplexe Symptomatik eventuell additiv verstärkte, ist nur äußerst schwer zu beurteilen.

Daß der Anstieg der Leberenzyme bei Patient II durch 2-CDA hervorgerufen wurde, ist eher unwahrscheinlich, da der Patient bereits bei Diagnosestellung eine leichte Erhöhung von AP, GOT und GPT aufgezeigt hatte.

Ein ätiopathogenetischer Zusammenhang damit wäre eher mit Famotidin/Pepdul denkbar (verabreicht ab dem 5. Tag), welches gelegentlich eine Erhöhung von Leberenzymaktivitäten auslösen kann.

Bei drei Patienten (III, IV, VI) kam es im Verlauf der Therapie zum erneuten, z. T. verstärkten Auftreten bereits aus der Anamnese bekannter Symptome. Dabei handelte es sich ausschließlich um Infektionen der Haut bzw. ihrer Anhangsgebilde ( Follikulitis, seborrhoisches Ekzem, Furunkel). Diese Reaktivierung chronischer Krankheitsherde ist wohl als akute Exazerbation bereits schwelender Infekte in der Phase der akuten Abwehrschwäche zu sehen.

Insgesamt war nach dem Knochenmark die Haut das von der Chemotherapie direkt oder indirekt am meisten betroffene Organ.

So könnte die Ursache für den Hautausschlag bei Patient II durchaus im Leustatin liegen, da Vancomycin und Ofloxacin/Tarivid, welche für allergische Hautreaktionen bekannt sind, zu diesem Zeitpunkt noch nicht verabreicht wurden.

Besonders auffallend sind daneben die doch recht häufigen und zum Teil massiven Exantheme ( Patient I, VI, VII, VIII) auf Arzneimittel, vor allem auf Antibiotika.

So hatte Patientin I mit Netilmicin, Allopurinol, Furosemid und Paracetamol gleich vier potentiell allergen wirksame Substanzen erhalten, Patient VI war u.a. mit Vancomycin und Amoxicillin, Patient VIII mit Cefotaxim und Ceftriaxon und umfassendst Patient VII mit Cotrimoxazol, Piperazillin, Sulbactam, Vancomycin, Imipenem mit Cilastatin und Netilmicin behandelt worden.

### **6.5. Spätfolgen**

Während der Chemotherapie und vor allem im nachfolgenden Beobachtungszeitraum traten bei zwei Patienten neurologische Beschwerdebilder auf, welche möglicherweise Spätfolgen der durchgeführten 2-CDA-Therapie sind:

Die von Patientin I zunehmend beklagte neurologische Symptomatik mit Fallneigung, Sprachstörungen, linksbetontem Rigor sowie einer neurogenen Blasenentleerungsstörung

beruhen ausgedehnten neurologischen Untersuchungen zufolge auf einer Kleinhirn-, Brücken und Mittelhirnatrophie im Sinne einer Multisystematrophie.

Kausale Zusammenhänge mit der hämatologischen Grunderkrankung oder der Leustatin-Therapie erscheinen unwahrscheinlich, da sowohl die Sprachstörungen als auch die Blasenentleerungsstörung z.T. schon lange vor der Chemotherapie beschrieben worden waren.

Auch ergaben die Untersuchungen, daß die Atrophie z.B. des Kleinhirns durch eine diffuse zerebelläre Minderperfusion hervorgerufen worden und als langwieriger Prozeß durch eine Chemotherapie nicht auslösbar ist.

Seit Anfang 1995 von Patient V beklagte leichte neurologische Beschwerden mit geringgradiger Funktionseinschränkung des rechten Knies beruhen offensichtlich auf einer Schädigung des Plexus lumbalis durch eine Kriegsverletzung.

Eine spättoxische Schädigung durch die 2-CDA-Therapie ist zwar unwahrscheinlich, kann mit letzter Sicherheit allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend ergeben sich zum jetzigen Zeitpunkt bei keinem der acht Patienten eindeutige Hinweise auf mögliche Spätschäden der 2-CDA-Therapie. Langfristig sind jedoch Auswirkungen auf das Immunsystem denkbar.

Auch eine vermehrte toxische Wirkung des 2-CDA vor allem auf vorgeschädigtes Nervengewebe wie bei den Patienten I und V kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Zwar lag bei beiden Patienten bereits vor Therapiebeginn eine eindeutig diagnostizierte neurologische Grunderkrankung vor, jedoch klagten beide Patienten über eine Verschlimmerung der Symptomatik im Anschluß an die 2-CDA-Therapie.

### **6.6. Vergleich der Ergebnisse mit IFN- $\alpha$ und Pentostatin nach der Literatur**

Das vor 2-CDA erfolgreichste Therapeutikum bei der Behandlung der Haarzell-Leukämie ist nach der Literatur Pentostatin. Im Vergleich mit 2-CDA hat Pentostatin eher geringere Raten kompletter Remissionen, ungünstigere Langzeitergebnisse (16% Rückfälle in 4 Jahren vs. 1,6-2,7% unter 2-CDA; 60-70% komplette Remissionen vs. 75-80% unter 2-CDA) und gelegentlich ernsthaftere, mitunter sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Störungen von Herz, Magen-Darm-Trakt, Hämatopoese und Lunge sowie Leber- und Nierenschäden;<sup>54,30,50,36,27</sup>).

Im Gegensatz zu der bei Pentostatin vorgezogenen Langzeittherapie muß 2-CDA sowohl nach der Literatur<sup>22,50,31,3</sup> als auch nach unseren vorliegenden Erfahrungen nur in einem, maximal in zwei siebentägigen Zyklen verabreicht werden. Trotzdem werden höhere Ansprechraten bei niedrigeren Rückfallquoten erreicht<sup>43</sup>. Außerdem sind die Nebenwirkungen<sup>22, 50, 14, 3</sup> von 2-CDA, im Vergleich zu Pentostatin eher milder und weniger bedrohlich.

Ein alternativer Einsatz von Pentostatin käme evtl. in Frage, wenn eine schwere vorübergehende Myelosuppression nach einer Stoßtherapie mit 2-CDA vermieden und eher ein langsames und allmähliches Ansprechen auf eine niedriger dosierte Pentostatin-Therapie mit geringeren Nebenwirkungen vorgezogen würde.

Im Vergleich der Interferon-Therapie mit der Leustatin-Therapie hat Interferon aufgrund seiner niedrigen Dosierung von 1 Mio. E./m<sup>2</sup> 3× wöchentlich nur sehr wenige Nebenwirkungen (Müdigkeit, grippeähnliche Symptome;<sup>30, 50, 7, 29</sup>) und stellt auch heute noch ein

Standard-Therapeutikum zur Behandlung der Haarzell-Leukämie dar. Aufgrund der Notwendigkeit zur Daueranwendung und der subkutanen Applikationsweise ist aber nicht selten die Lebensqualität der Patienten doch beeinträchtigt.

Darüberhinaus sind komplette Remissionen unter IFN- $\alpha$  selten<sup>30, 50, 7, 29</sup> und nach Absetzen von IFN- $\alpha$  meist nur von kurzer Dauer<sup>50</sup>.

Im Vergleich mit IFN- $\alpha$  sind die unmittelbaren Nebenwirkungen von 2-CDA schwerwiegender, vor allem die Myelosuppression mit nachfolgender Infektabwehrschwäche. Bei engmaschiger Überwachung des Patienten und nötigenfalls unter Einsatz supportiver Maßnahmen ist diese Phase aber meist schnell überwunden.

2-CDA ist deshalb insgesamt sowohl Pentostatin als auch IFN- $\alpha$  an Effizienz überlegen und stellt damit nicht nur eine Alternative, sondern mehr und mehr das Mittel der Wahl bei der Therapie der Haarzell-Leukämie dar.

### **6.7. Prognostische Faktoren und prätherapeutische Hinweise auf ein Ansprechen von 2-CDA**

Keinerlei prognostische Bedeutung scheint in unserer Patientengruppe die **Dauer der Erkrankung** auf den Ausgang der 2-CDA-Therapie zu haben.

So war in der Gruppe A Patientin I vor der Chemotherapie bereits acht Jahre lang krank, Patient VIII hingegen nur wenige Monate. Auch in der Gruppe B war bei Patient V bereits elf Jahre, bei Patient III erst wenige Monate vor der Chemotherapie die Diagnose gestellt worden.

Ebenfalls ohne Einfluß auf die Wirksamkeit von 2-CDA zeigten sich bei unseren Patienten **Art, Dauer und Anzahl der Vorbehandlungen**.

Sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B fanden sich jeweils zwei nicht vorbehandelte und zwei vorbehandelte Patienten; sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B hatte jeweils einer der beiden vorbehandelten Patienten bei Behandlungsbeginn schon mindestens zwei andere Therapieversuche hinter sich.

Das schlechteste Ergebnis erreichte (neben Patient VI) gerade Patient III, der nicht vorbehandelt war und das beste Patient IV, der sowohl mit einer Splenektomie als auch mit Interferon vorthera­piert worden war.

Damit in Einklang steht das Ergebnis einer Untersuchung von Juliusson und Liliemark<sup>31</sup>, wonach Patienten mit nur einer Vorbehandlung ebenso hohe Remissionsraten erreichen wie nicht vorbehandelte; Juliusson und Liliemark machten außerdem die Beobachtung, daß die Behandlungsergebnisse mit 2-CDA bei ihren HCL-Patienten schlechter ausfielen, wenn sie bereits zwei- oder mehrmals anderweitig vorbehandelt waren. Bei unseren Patienten fanden sich jedoch keine Hinweise, daß sich bei zwei oder mehr Vorbehandlungen die Ergebnisse verschlechtern.

**B-Symptomatik sowie prätherapeutischer Blut- und Knochenmarksstatus** sind isoliert betrachtet ebenfalls als Prognosefaktoren nicht aussagekräftig. Wenn eine B-Symptomatik vorliegt und gleichzeitig Blutbild und Knochenmark pathologisch verändert sind, dann lassen sich gewisse Hinweise auf die Progredienz der Erkrankung erkennen. So hatten alle Patienten der Gruppe B neben einem pathologischen Blutbild Nachtschweiß, Fieber oder/und Gewichtsverlust sowie eine massive Knochenmarksinfiltration.

In der Gruppe A zeigten zwar auch alle Patienten ein pathologisches Blutbild, mit Ausnahme des Patienten IV jedoch keine B-Symptomatik und eine weniger stark ausgeprägte Beteiligung des Knochenmarks.

Ohne Unterschied für den Ausgang der Leustatin-Therapie ist offensichtlich das Ausmaß der prätherapeutischen Hyperglobulinämie. Mit Ausnahme der Patienten V und VII waren bei allen Patienten die  $\gamma$ -Globuline, z. T. zusätzlich auch die  $\alpha$ -Globuline erhöht.

Bezüglich der Auswirkungen der Splenomegalie auf den Erfolg der 2-CDA-Therapie läßt sich nur schwer eine Aussage treffen, da nur noch die nicht vorbehandelten Patienten II, III, VII und VIII vor der 2-CDA-Behandlung eine Milzvergrößerung aufwiesen. Allerdings stellt die massive Splenomegalie des Patienten III mit Sicherheit einen Parameter für das weit fortgeschrittene Stadium seiner Erkrankung dar.

Offensichtlich wirkt 2-CDA umso besser, je weniger vor der Therapie das Blutbild verändert ist und je geringer ausgeprägt Splenomegalie, B-Symptomatik und Knochenmarksbefall sind.

Auf ein günstigeres Ansprechen der 2-CDA-Therapie scheinen bei unseren Patienten am ehesten die unmittelbar vor der Therapie vorliegenden Befunde und weniger die frühere Anamnese hinzuweisen.

Die sichersten Angaben über einen Erfolg der 2-CDA-Therapie können nur mittelfristig aus dem **posttherapeutischen Verlauf** der Parameter **Blutbild und Knochenmarksinfiltration**, aber auch der **Entwicklung der  $\gamma$ -Globulin-Fraktion** gemacht werden.

Als prognostisch ungünstig muß zum einen das Ausbleiben einer völligen Normalisierung des Blutbildes gewertet werden.

Bei den Patienten III und VI mit zunächst persistierender Thrombo- und Leukozytopenie fanden sich als zusätzlicher Beleg für die aus dem Blutbild zu vermutende anhaltende Aktivität der Haarzell-Leukämie residuelle maligne Zellverbände im Knochenmark. Auch Patient V wies bei völlig normalisiertem Blutbild noch Haarzell-Überreste auf.

Des weiteren stellt eine anhaltende Erhöhung der IgG- bzw. der gesamten Gamma-Globulin-Fraktion einen weiteren Hinweis auf eine gewisse Restaktivität der Erkrankung dar.



**TRAP-Reaktion:**

In prognostischer Hinsicht nur spekulativen Wert hat die Beurteilung der Hemmbarkeit der sauren Phosphatase durch Tartrat (TRAP-Reaktion) in den Haarzellen der sieben Patienten.

Obwohl eine positive TRAP-Reaktion nicht unbedingt obligat ist, fällt auf, daß gerade Patient III mit dem ungünstigsten klinischen Verlauf als einziger eine negative TRAP-Reaktion zeigte. Diese Beobachtung steht mit der Vermutung von Estey et al.<sup>14</sup> in Einklang, welche bereits 1991 von einer eventuellen Resistenz von 2-CDA gegenüber nicht tartratresistenten saure Phosphatase-positiven Haarzellen berichteten. Ob dieser Befund im Sinne einer atypischen HCL-Variante mit eingeschränkter Wirksamkeit von 2-CDA gedeutet oder als verlässlicher Prognosefaktor bezüglich des Ausgangs der Leustatin-Therapie genutzt werden kann, ist unklar.

**Serum-Thymidin-Kinase:**

Einen wichtigen Anhaltspunkt für die Effektivität der Chemotherapie, vor allem im Hinblick auf die Qualität und Stabilität der erreichten Remissionen scheint der posttherapeutische Verlauf der Serum-Thymidinkinase darzustellen.

So lag in der Gruppe B (s. Einteilung S. 74) der Durchschnittswert der Serum-Thymidinkinase der Patienten III, V und VI mit 7,6 U/l um 16 % höher als der Durchschnittswert der Patienten I, II und IV in Gruppe A (s. Einteilung S. 74), der 6,4 U/l betrug (keine Werte für die Patienten VII und VIII vorhanden).

Die erhöhten Werte in Gruppe B deuten wohl zum Einen auf eine anhaltend vorhandene oder erhöhte Aktivität der Haarzell-Leukämie bei weiterhin existenten HCL-Residuen hin. Zum Anderen könnten erneut ansteigende Werte der Serum-Thymidinkinase eine Progredienz der Erkrankung anzeigen. Ein Anstieg der Serum-Thymidinkinase nach der Therapie könnte somit möglicherweise einen Risikofaktor für einen späteren Rückfall darstellen.

Bei dem prätherapeutischen Vergleich der verschiedenen Laborparameter unter dem Gesichtspunkt des späteren Ausgangs der 2-CDA-Therapie läßt sich der Serum-Thymidinkinase ebenfalls besondere Bedeutung beimessen.

Bei den Patienten der Gruppe A (s. Einteilung S. 74) lagen nach Hallek et al.<sup>26</sup> die Ausgangswerte von Patientin I mit 4,1 U/l und Patient IV mit 3,7 U/l noch im Normbereich (<5 U/l). Bei Patient II war die Serum-Thymidinkinase mit 7,9 U/l geringfügig über 5 U/l erhöht.

Im Gegensatz dazu standen die deutlich höheren Ausgangswerte in Gruppe B (s. Einteilung S. 74): Patient III mit 93 U/l, Patient V und auch Patient VI mit jeweils 31 U/l. Lediglich bei Patient VII lag die Serum-Thymidinkinase bei 9 U/l.

Die bei Therapiebeginn hohen Serum-Thymidinkinase-Werte in Gruppe B weisen bei diesen Patienten auf eine hohe proliferative Aktivität der leukämischen Zellen hin.

Im Gegensatz dazu scheinen sich bei den Patienten der Gruppe A die Haarzellen in einer inaktiven Phase befunden zu haben.

Man könnte daher zwei verschiedene Wirkungsmechanismen von 2-CDA diskutieren:

1. Haarzellen sind in einer solchen „Ruhephase“ vulnerabler gegenüber 2-CDA als solche mit hoher proliferativer Aktivität.

2. Wird 2-CDA in einer hoch teilungsaktiven Phase der Haarzellen eingesetzt, hat es gegen die große Masse der ständig neu produzierten Tumorzellen eine geringere Wirkungskraft.

Im Gegensatz zu den unter 1. und 2. diskutierten Wirkungsmechanismen von 2-CDA konstatieren Estey et al.<sup>14</sup>, daß die Wirksamkeit von 2-CDA sowohl gegen ruhende als auch gegen sich teilende Zellen gerichtet ist. Demnach wäre ein möglichst niedriger Aktivitätsstatus der Haarzell-Leukämie anzustreben, wie er in niedrigen Serum-Thymidinkinase-Werten zum Ausdruck kommt.

Unter dem Gesichtspunkt eines kurativen Ansatzes, also einer Vollremission ohne Nachweis residueller Haarzellen und mit nachfolgender Heilung, wären aufgrund dieser dargelegten Kriterien zwei Modifikationen der 2-CDA-Therapie denkbar:

1. Vorbehandlung der Patienten mit Interferon- $\alpha$  mit dem Ziel der Überführung der Haarzellen in eine Ruhephase.

2. Durchführung zweier sequentielle Kuren mit 2-CDA.

Unklar wäre dabei der optimale Zeitpunkt des 2. Zyklus. Zu einem frühen Zeitpunkt mit gutem Allgemeinbefinden bei Teilremission könnten sich Probleme der Patienten-Compliance ergeben. Zu einem späteren Zeitpunkt könnte sich im Falle einer Reaktivierung der Erkrankung erneut die Ansprechbarkeit von 2-CDA verschlechtert haben.

### 6.8. Vorschlag von Prognosekategorien für HCL-Patienten im Hinblick auf die Ansprechbarkeit von 2-CDA

Im Hinblick auf die Ansprechbarkeit auf 2-CDA können unsere Patienten in drei verschiedene Kategorien ihrer Erkrankung eingeteilt werden:

1.: Serum-Thymidinkinase im Normbereich ( $\leq 5$  U/l)

2.: Serum-Thymidinkinase nur leicht erhöht (5-10 U/l)

3.: Serum-Thymidinkinase stark erhöht ( $\gg 10$  U/l)

Innerhalb dieser Kategorien spielt noch das Ausmaß der Veränderungen von Blutbild, Milzgröße und Knochenmarksbefall sowie das Auftreten von B-Symptomatik eine Rolle (s. nachfolgende Tabelle):

a: geringe Veränderung von Blutbild, Knochenmark oder Milzgröße, keine B-Symptomatik;

b: deutlichere Veränderung von Blutbild, Knochenmark oder Milzgröße, B-Symptomatik

Entsprechend ihrer Befunde unmittelbar vor der 2-CDA-Therapie konnten unsere Patienten den 3 Kategorien wie folgt zugeordnet werden (Patient VIII ohne Serum-Thymidinkinase-Werte):

Stadium 1a		Stadium 1b:	Patient IV
Stadium 2a:	Patientin I	Stadium 2b:	Patienten II, VII
Stadium 3a:	Patient V	Stadium 3b:	Patienten III, VI

*Einteilung der Patienten in Prognosekategorien 1-3 entsprechend des Werts der Serum-Thymidinkinase; Unterteilung nach a=geringe Veränderungen von Blutbild, Knochenmark oder Milzgröße, keine B-Symptomatik; b=deutliche Veränderungen von Blutbild, Knochenmark, Milzgröße, B-Symptomatik*

Es bestand dabei eine direkte Korrelation zwischen den einzelnen Kategorien und dem Ausmaß des Ansprechens.

Die Chancen, eine komplette Remission zu erreichen, scheinen also umso besser, je früher das Stadium der Erkrankung zu Beginn der Behandlung ist. Die größten Aussichten bestehen offensichtlich in den Kategorien 1 und 2, wogegen in Kategorie 3 die Aussichten auf eine komplette Remission nach dem ersten Zyklus 2-CDA etwas schlechter zu sein scheinen.

Die Serum-Thymidinkinase scheint im Hinblick auf das Ansprechen der 2-CDA-Therapie bei Haarzell-Leukämie einen wichtigen prognostischen Parameter darzustellen, während Laborwerte, Milzgröße, Knochenmarksbefall und Klinik den von der Serum-Thymidinkinase bestimmten Ausgang der 2-CDA-Therapie nur geringfügig in die eine oder andere Richtung beeinflussen können. So erreichte z. B. Patient V in Kategorie 3a eine sehr stabile klinisch-hämatologische Remission mit nur noch geringen HCL-Residuen im Knochenmark, während z. B. Patient VI in Kategorie 3b zunächst auch eine Teilremission, aber mit zusätzlichen geringen Blutbildveränderungen zeigte und später einen Rückfall erlitt.

Insgesamt sind nach unseren Ergebnissen vor allem Patienten in Kategorie 3 als Risikopatienten für ein eventuelles schlechteres Ansprechen anzusehen, während bei Patienten in den Kategorien 2 und 1 ein guter Erfolg der Chemotherapie offenbar viel wahrscheinlicher ist.

### **6.9. Ausblick**

Wie von Lauria et al.<sup>8, 39</sup> sowie Tallman et al.<sup>62</sup> berichtet, ist die Durchführung eines 2. Zyklus 2-CDA nach einem Rückfall sehr effektiv und zeigt nicht selten bessere Ergebnisse als der erste. Aufgrund der hohen Zahlen langanhaltender Remissionen nach dem 1. Therapiezyklus ist diese Möglichkeit eines 2. Zyklus 2-CDA bisher allerdings noch kaum erprobt. Ein erneuter Einsatz von 2-CDA wäre immer dann in Erwägung zu ziehen, wenn es nach einer ersten 2-CDA-Behandlung zu einer Verschlechterung der Klinik kommen würde, wie sie vor dem ersten Zyklus bestanden hat.

Bei der Indikationsstellung zu einem zweiten 2-CDA-Zyklus könnte die Serum-Thymidinkinase u. U. eine wichtige Hilfestellung leisten.

### **6.10. Schlußfolgerungen:**

1. Die Therapie der Haarzell-Leukämie mit 2-CDA führte bei allen Patienten zu einem sehr guten Ansprechen in Form einer kompletten Remission bzw. einer guten Teilremission mit lange Zeit stabiler Krankheitslage. Alle Patienten sprachen auf die 2-CDA-Therapie an. Bei vier Patienten fanden sich im Knochenmark noch residuelle Haarzell-Klone. Zwei dieser Patienten erlitten nach 36 bzw. 38 Monaten einen Rückfall.

2. Die häufigsten Nebenwirkungen waren z. T. schwere Myelosuppression, milde Infektionen und Fieber, das nur bei einem Teil der Patienten gemeinsam mit Infektionen auftrat. Auffallend häufig waren Arzneimittlexantheme.

3. Es zeigten sich keine eindeutig durch 2-CDA ausgelösten Spätfolgen. Möglicherweise kommt es jedoch zu einer toxischen Wirkung von 2-CDA auf bereits vorgeschädigtes Nervengewebe.

4. Die Effizienz der 2-CDA-Therapie wird möglicherweise beeinflusst von der Höhe der Serum-Thymidinkinase-Werte vor der Chemotherapie. Patienten in der Prognosekategorie I (Serum-Thymidinkinase  $\leq 5$  U/l) könnten eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen guten Therapieerfolg haben als Patienten der Kategorien II (Serum-Thymidinkinase 5-10 U/l) und III (Serum-Thymidinkinase  $\gg 10$  U/l). Weitere mögliche Einflußfaktoren auf die 2-CDA-Wirksamkeit sind Blutbild-Veränderungen, Knochenmarksinfiltration und B-Symptomatik.

## **7. Lichtmikroskopische Aufnahmen**

**Aufn. 1:** Lichtmikroskopische Abbildung eines typischen Knochenmarksbefundes bei Haarzell-Leukämie mit diffuser Infiltration durch Haarzellen

<b>8. Abbildungen</b>	<b>Seite</b>
<b>Abb. 1:</b> Chemische Struktur von 2- Deoxycoformycin und 2- Chlorodeoxyadenosin	<b>56</b>
<b>Abb. 2:</b> Metabolische Abbauwege von Adenosin	<b>57</b>
<b>Abb. 3:</b> Wirkungsmechanismus von 2- Deoxycoformycin (DCF) und 2-Chlorodeoxyadenosin (2-CDA)	<b>58</b>
<b>Abb. 4:</b> Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patientin I im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>59</b>
<b>Abb. 5:</b> Entwicklung des Hb-Wertes bei Patientin I im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>60</b>
<b>Abb. 6:</b> Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patientin I im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>61</b>
<b>Abb. 7:</b> Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient II im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>62</b>
<b>Abb. 8:</b> Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient II im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>63</b>
<b>Abb. 9:</b> Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient II im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>64</b>
<b>Abb. 10:</b> Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient III im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>65</b>
<b>Abb. 11:</b> Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient III im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>66</b>
<b>Abb. 12:</b> Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient III im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>67</b>
<b>Abb. 13:</b> Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient IV im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>68</b>
<b>Abb. 14:</b> Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient IV im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>69</b>
<b>Abb. 15:</b> Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient IV im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>70</b>
<b>Abb. 16:</b> Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient V im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>71</b>
<b>Abb. 17:</b> Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient V im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>72</b>
<b>Abb. 18:</b> Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient V im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>73</b>
<b>Abb. 19:</b> Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient VI im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>74</b>
<b>Abb. 20:</b> Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient VI im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>75</b>
<b>Abb. 21:</b> Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient VI im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>76</b>
<b>Abb. 22:</b> Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient VII im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>77</b>
<b>Abb. 23:</b> Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient VII im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>78</b>
	<b>79</b>

<b>Abb. 24:</b> Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient VII im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>80</b>
<b>Abb 25:</b> Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient VIII im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>81</b>
<b>Abb. 26:</b> Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient VIII im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>82</b>
<b>Abb. 27:</b> Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient VIII im Krankheits- und Therapieverlauf	<b>83</b>
<b>Abb. 28:</b> Posttherapeutische Entwicklung der Parameter Thrombozyten- und Neutrophilenzahlen sowie des Hb-Wertes der acht Patienten im Durchschnitt	<b>84</b>
<b>Abb. 29:</b> Vergleich der prätherapeutischen Serum-Thymidinkinase-Werte der Patienten in Gruppe A und Gruppe B	

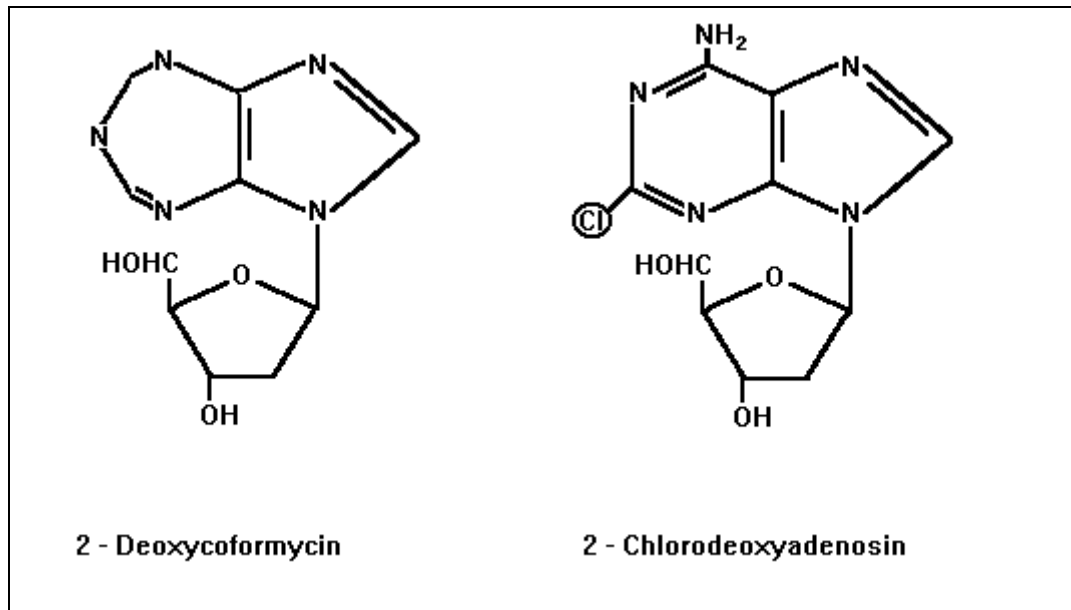


Abb. 1: Chemische Struktur von 2 - Deoxycoformycin und 2 - Chlorodeoxyadenosin



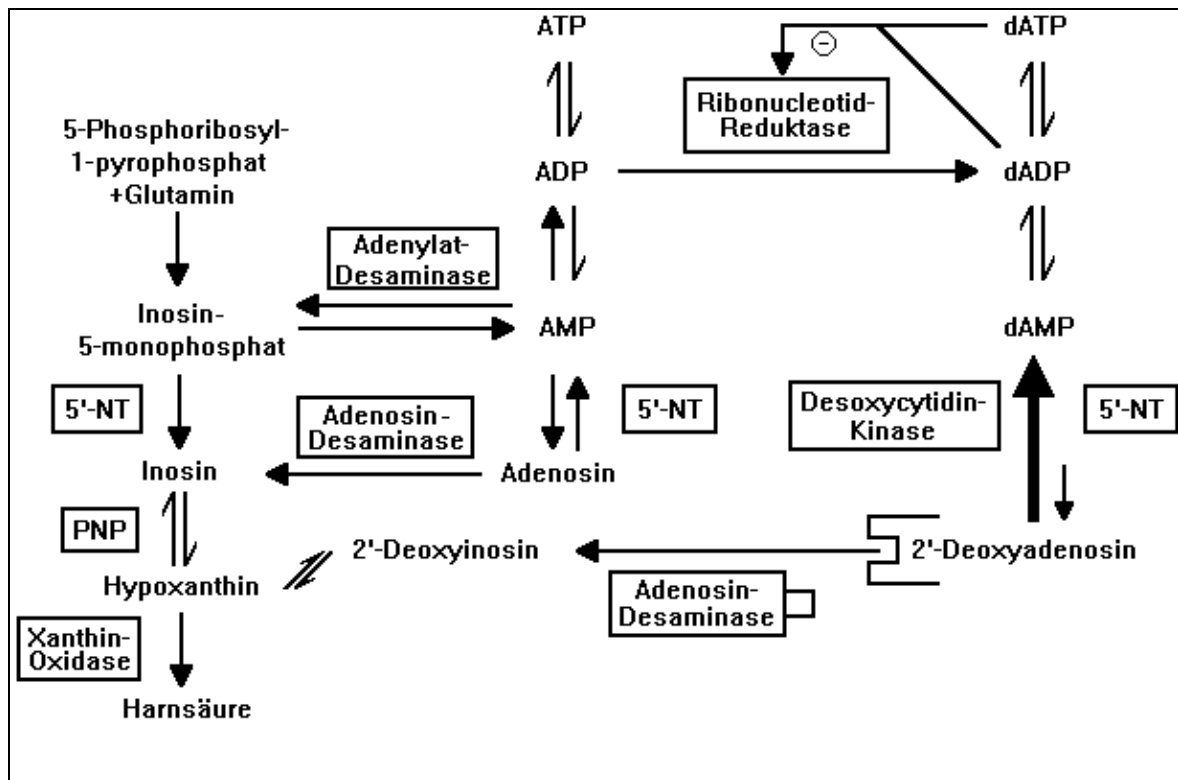


Abb. 2: Metabolische Abbauwege von Adenosin

**ADA:** Adenosin-Desaminase; katalysiert die Desaminierung von 2-Deoxyadenosin bzw. Adenosin zu 2-Deoxyinosin bzw. Inosin

**dCK:** Deoxycytidin-Kinase; katalysiert die Phosphorylierung von 2-Deoxyadenosin zu 2-Deoxyadenosin-Monophosphat (dAMP), 2-Deoxyadenosin-Diphosphat (dADP), 2-Deoxyadenosin-Triphosphat (dATP)

**5'-NT:** 5'-Nukleotidase; katalysiert die Hydrolyse der 5'-Monophosphatverbindung

**PNP:** Purinnukleosid-Phosphorylase; katalysiert die reversible Phosphorolyse von Inosin und 2-Deoxyinosin zu Hypoxanthin

**Adenylat-Desaminase:** katalysiert die Desaminierung von Adenosin-Monophosphat (AMP) u Inosinmonophosphat (IMP)

**Ribonucleotid-Reduktase:** katalysiert die Reduktion von Adenosin-Diphosphat (ADP) zu Deoxyadenosin-Diphosphat (dADP), entscheidend für DNA-Biosynthese, da sie die Zelle während der Replikation mit Deoxyribonucleotiden versorgt; sie ist allosterisch reguliert

**Adenosin-Kinase:** katalysiert die Phosphorylierung von Adenosin zu AMP, ADP, ATP

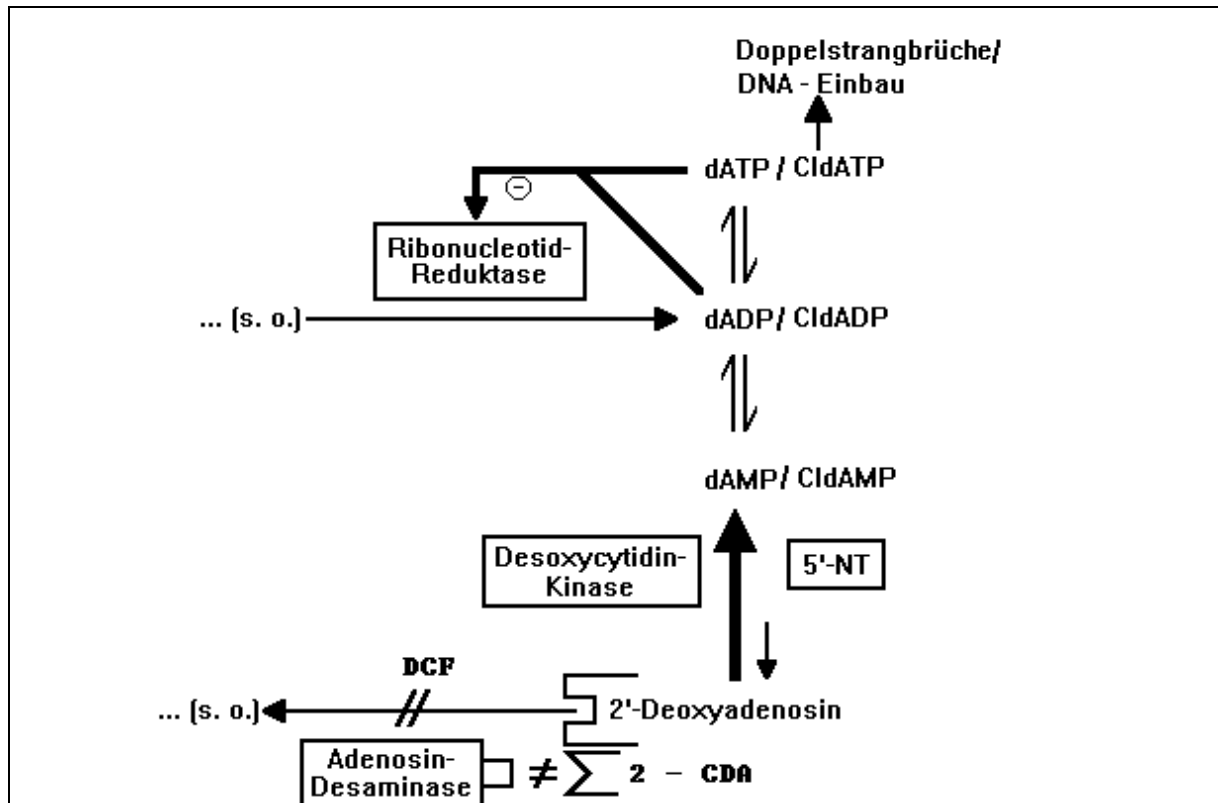


Abb. 3: Wirkungsmechanismus von 2 - Deoxycoformycin ( $\rightarrow$  DCF) und 2 - Chlordeoxyadenosin ( $\rightarrow$  2-CDA)

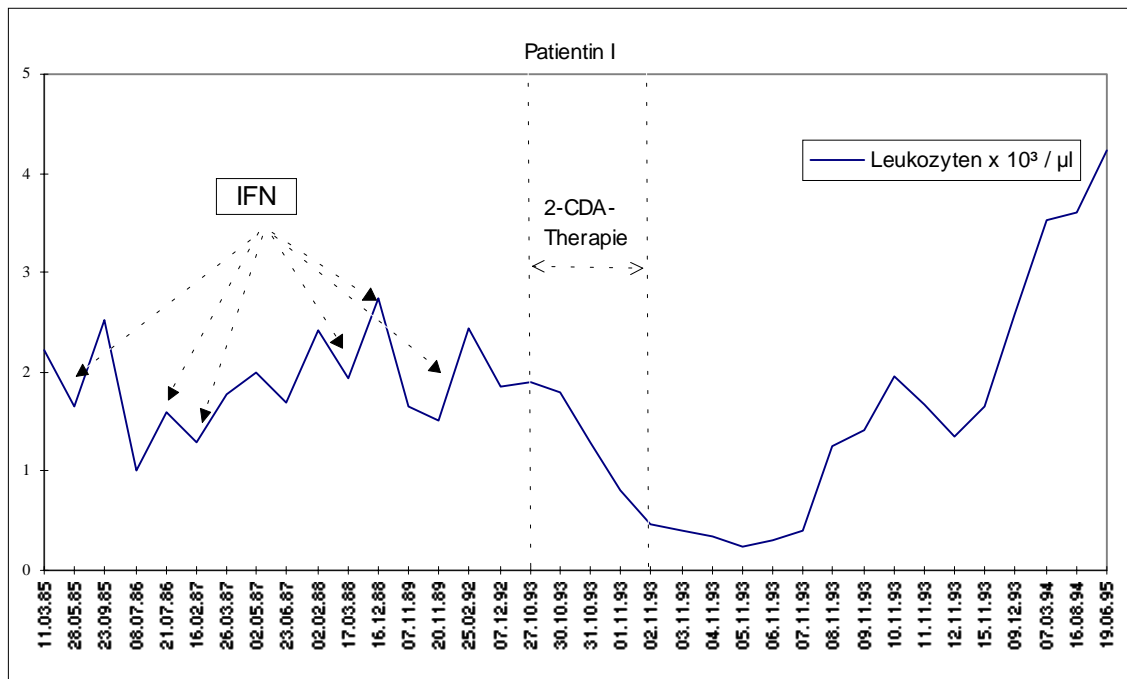


Abb. 4: Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patientin I im Krankheits- und Therapieverlauf

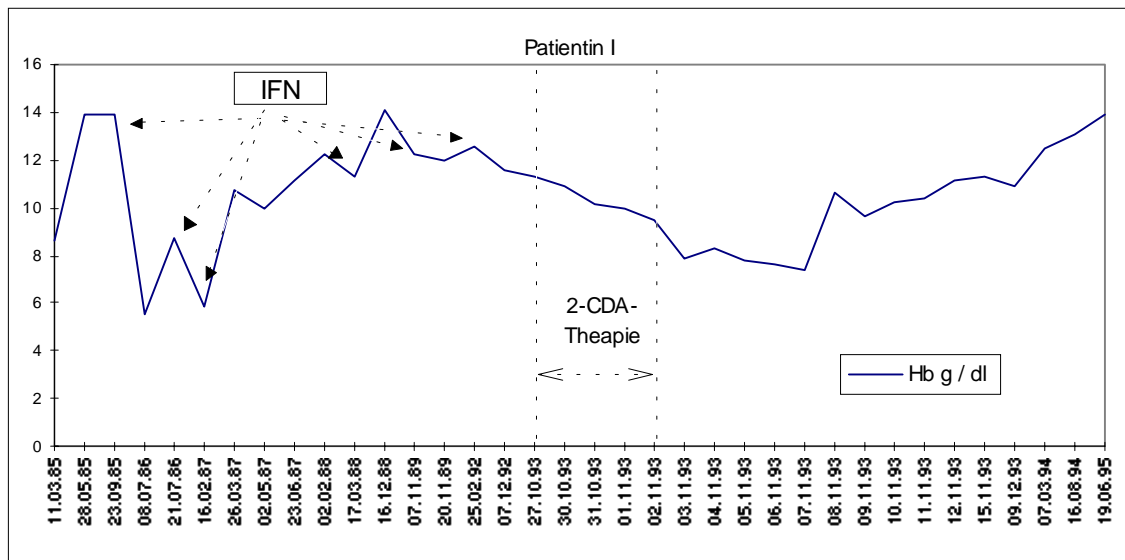


Abb. 5: Entwicklung des Hb-Wertes bei Patientin I im Krankheits- und Therapieverlauf

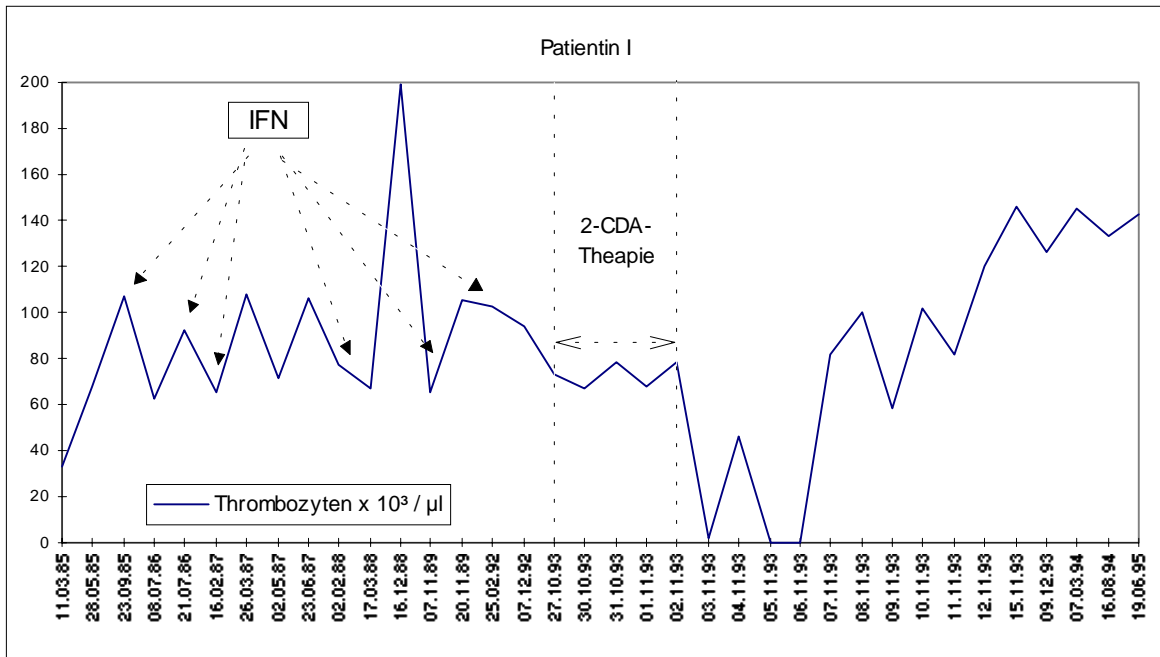


Abb. 6: Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patientin I im Krankheits- und Therapieverlauf

Abb. 4-6: Entwicklung der 3 Blutzellreihen bei Patientin I im Krankheitsverlauf

Unter 8 Jahre langer IFN-Behandlung (1985-1993) anhaltende Panzytopenie; nach 2-CDA-Therapie zunächst schwere Leuko- und Thrombozytopenie, dann nach 4 Monaten (3/94) langsam Normalisierung der Blutbildwerte in allen drei Zellreihen

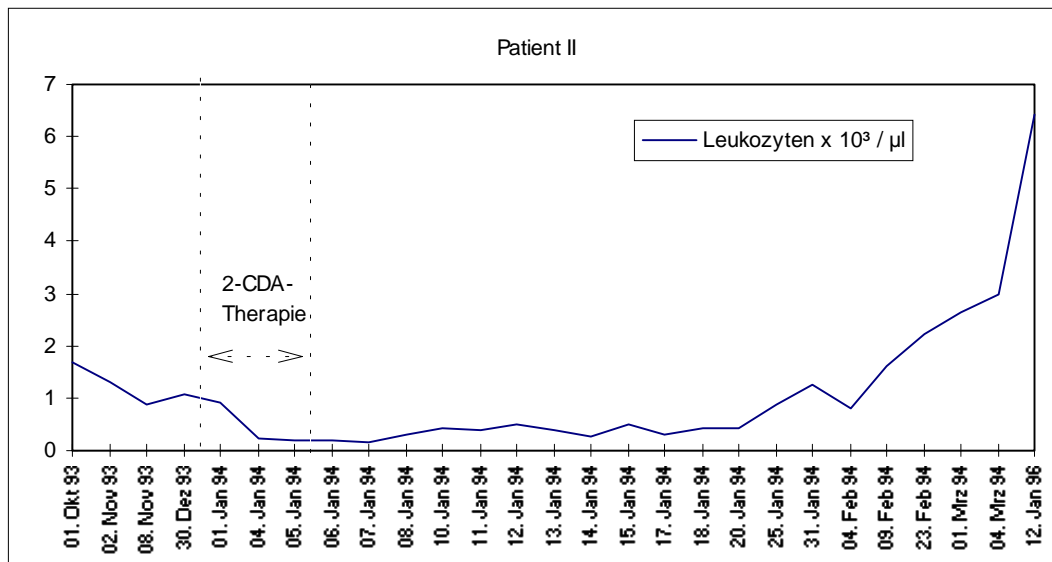


Abb. 7: Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient II im Krankheits- und Therapieverlauf

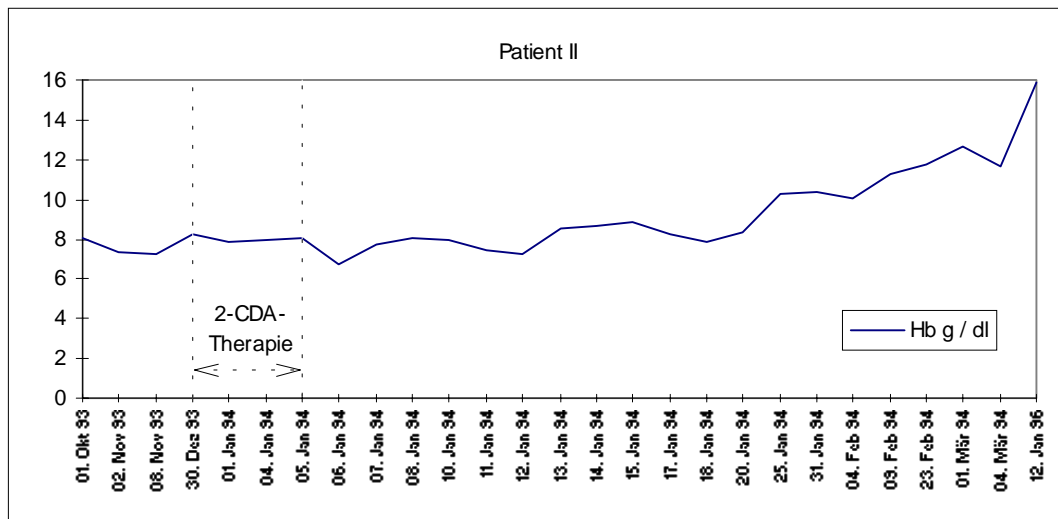


Abb. 8: Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient II im Krankheits- und Therapieverlauf

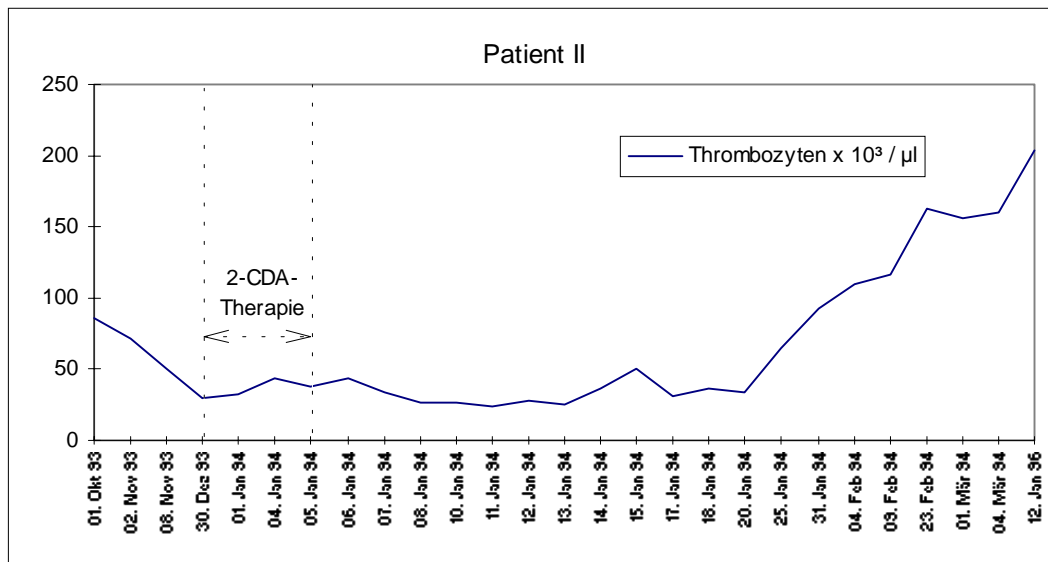


Abb. 9: Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient II im Krankheits- und Therapieverlauf

Abb. 7-9: Entwicklung der 3 Blutzellreihen bei Patient II im Krankheitsverlauf  
Vor der Therapie Panzytopenie; nach 2-CDA-Therapie zunächst Zunahme der Panzytopenie, nach 25 Monaten (1/96) Normalisierung der Blutbildwerte in allen Zellreihen



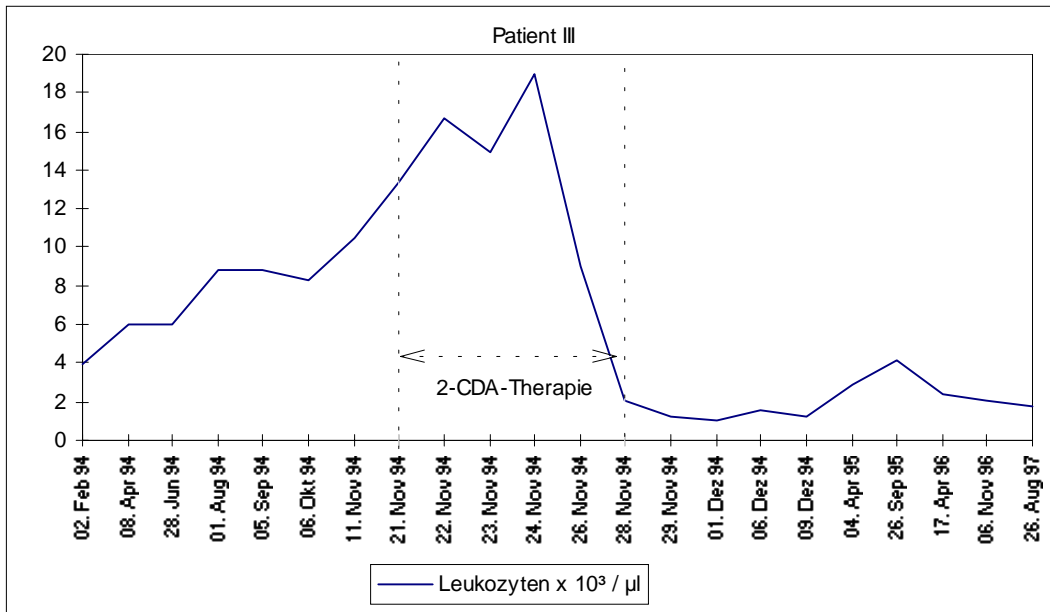


Abb. 10: Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient III im Krankheits- und Therapieverlauf

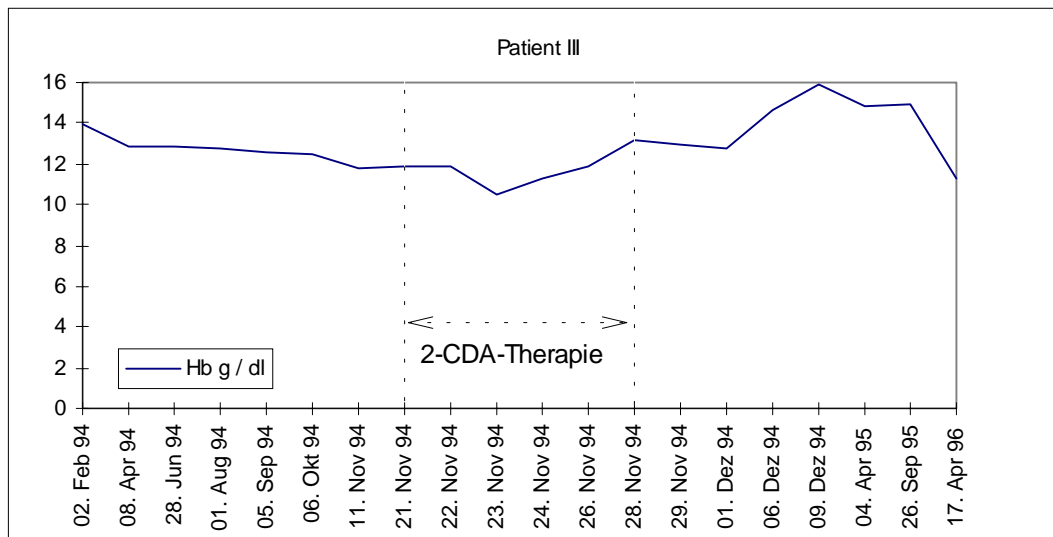
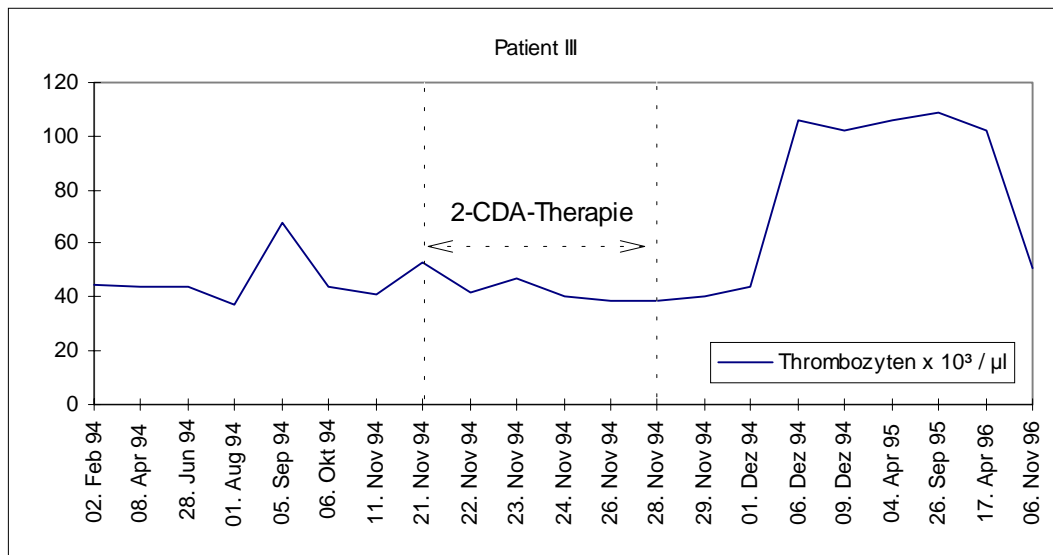


Abb. 11: Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient III im Krankheits- und Therapieverlauf



*Abb. 12: Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient III im Krankheits- und Therapieverlauf*

*Abb. 10-12: Entwicklung der 3 Blutzellreihen bei Patient III im Krankheitsverlauf*

*Vor Behandlungsbeginn Leukozytose und schwere Thrombozytopenie; nach 2-CDA-Therapie schwere Leukozytopenie, nach 10 Monaten (9/95) Normalisierung; keine negativen Auswirkungen der Chemotherapie auf Hb-Wert und Thrombozytenzahlen*

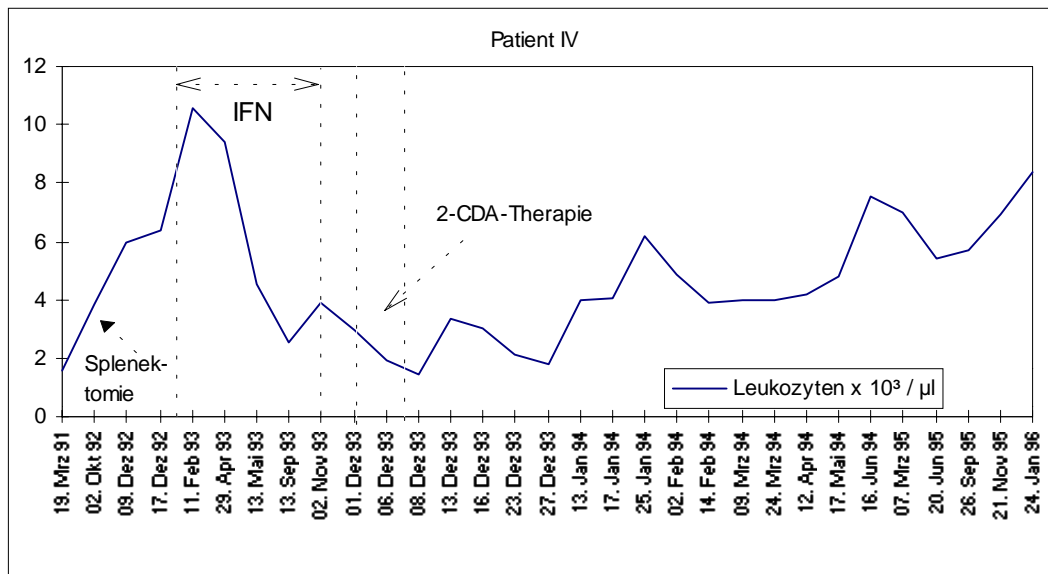


Abb. 13: Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient IV im Krankheits- und Therapieverlauf

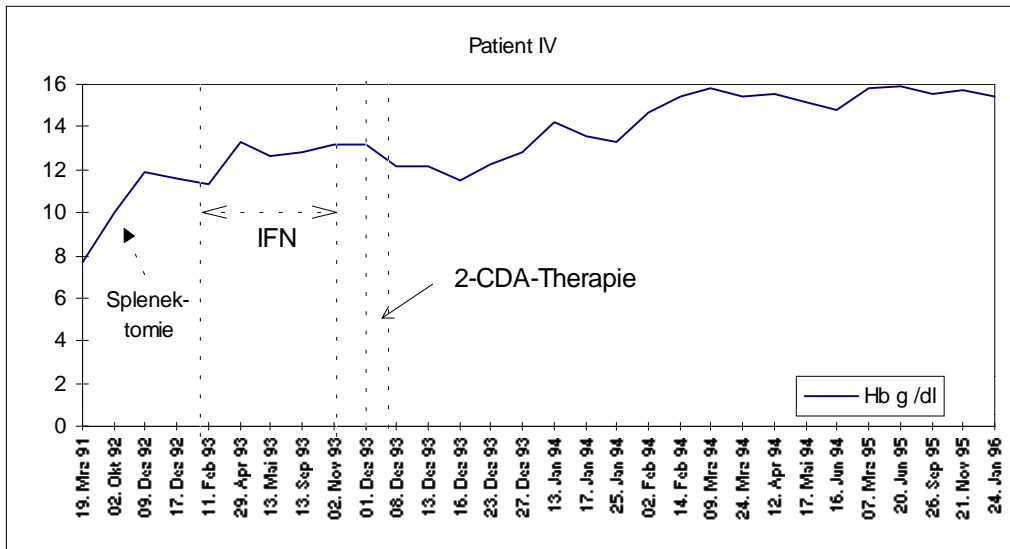


Abb. 14: Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient IV im Krankheits- und Therapieverlauf

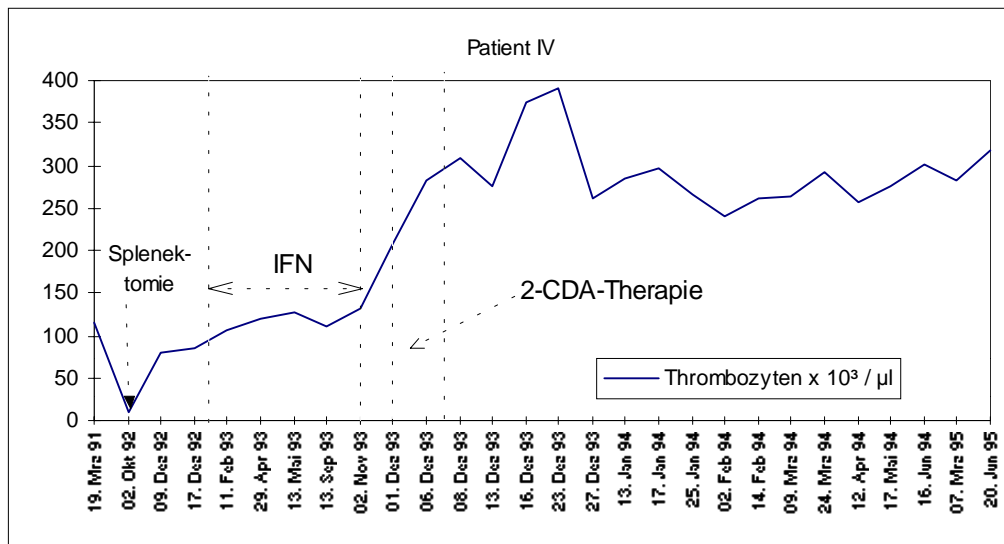


Abb. 15: Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient IV im Krankheits- und Therapieverlauf

Abb. 13-15: Entwicklung der 3 Blutzellreihen bei Patient IV im Krankheitsverlauf  
Vor Therapiebeginn Anämie und Thrombozytopenie; nach 2-CDA-Therapie v. a. Leukozytopenie, Normalisierung der Blutbild-Werte in allen 3 Zellreihen nach 11 Wochen (2/94)

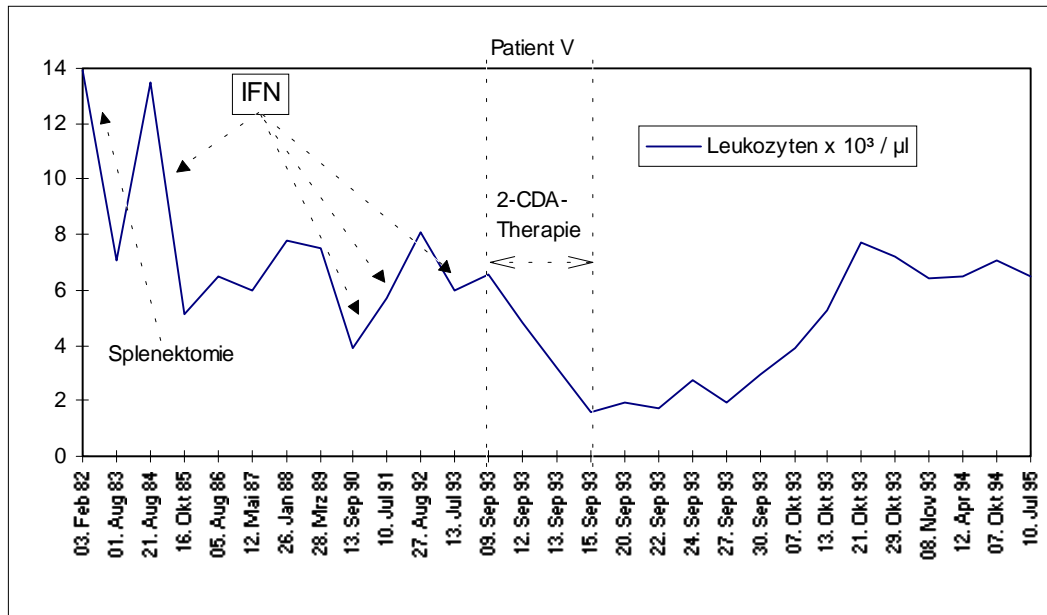


Abb. 16: Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient V im Krankheits- und Therapieverlauf

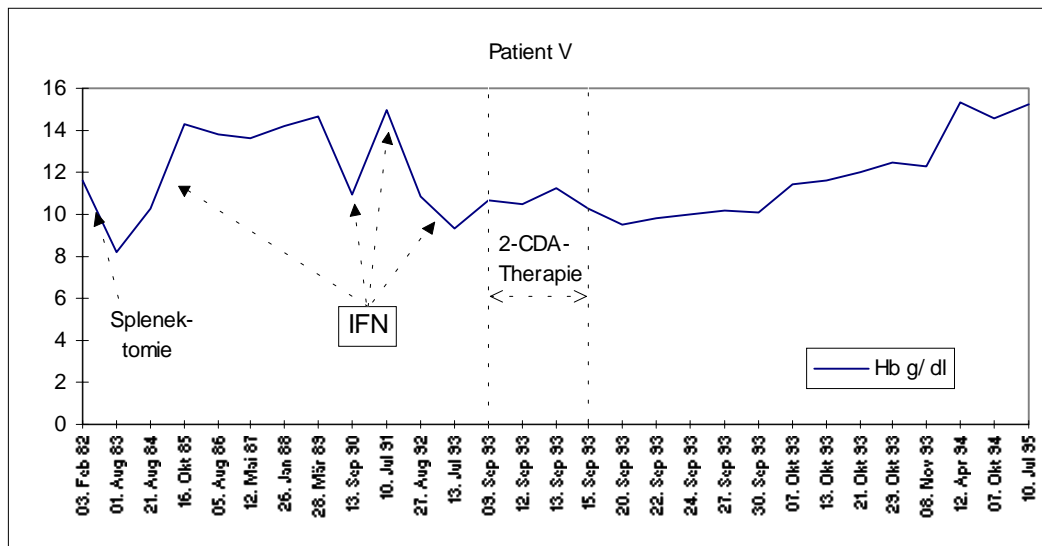


Abb. 17: Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient V im Krankheits- und Therapieverlauf



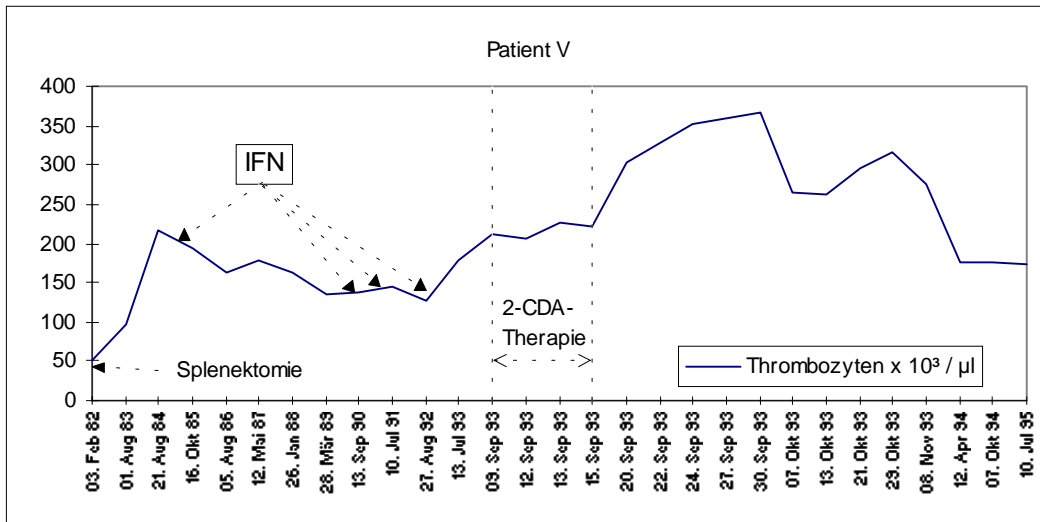


Abb. 18: Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient V im Krankheits- und Therapieverlauf

Abb. 16-18: Entwicklung der 3 Blutzellreihen bei Patient V im Krankheitsverlauf

Nach 11-jähriger Vorbehandlung mit Splenektomie, Fluoxymesteron und IFN (1982-1993) leichte Anämie; nach 2-CDA-Therapie zunächst Anämie und Leukozytopenie, dann in 7 Monaten (4/97) Normalisierung der Blutbildwerte aller 3 Zellreihen

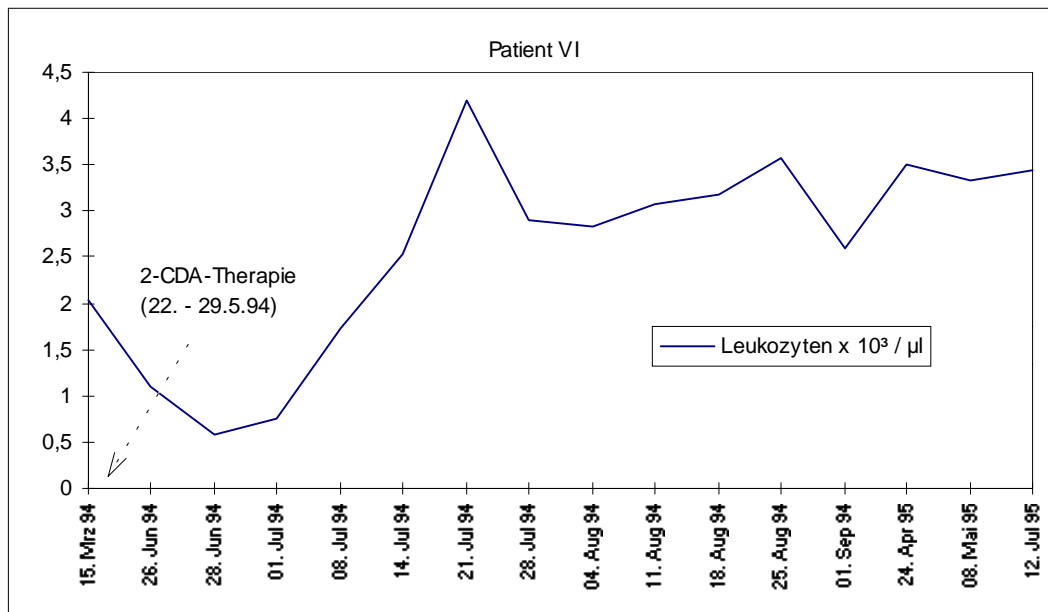


Abb. 19: Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient VI im Krankheits- und Therapieverlauf

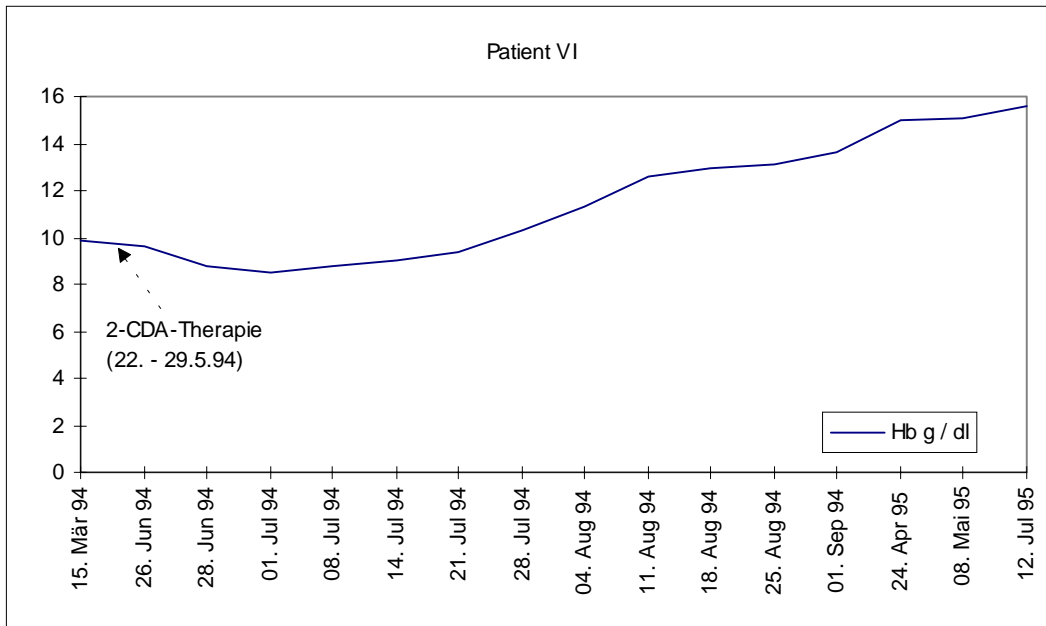
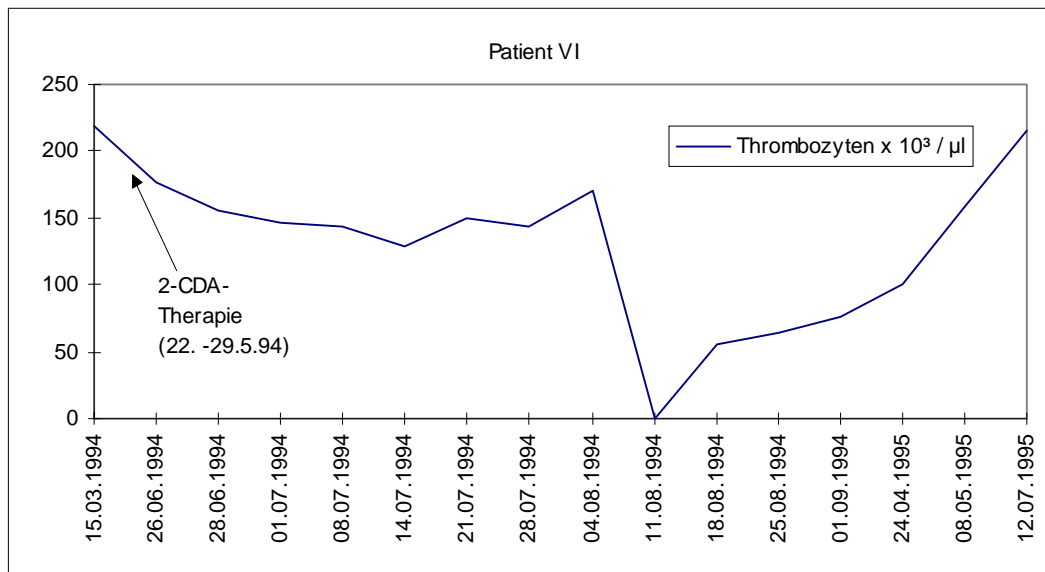


Abb. 20: Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient VI im Krankheits- und Therapieverlauf



*Abb. 21: Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient VI im Krankheits- und Therapieverlauf*

*Abb. 19-21: Entwicklung der 3 Blutzellreihen bei Patient VI im Krankheitsverlauf Nach 3-jähriger IFN-Therapie (1991-1994) Panzytopenie; nach 2-CDA-Therapie Verstärkung von Anämie und Leukozytopenie, danach Normalisierung von Hb-Wert und Thrombozytenzahlen in 9 Wochen (8/94), aktuell persistierende geringe Leukozytopenie*

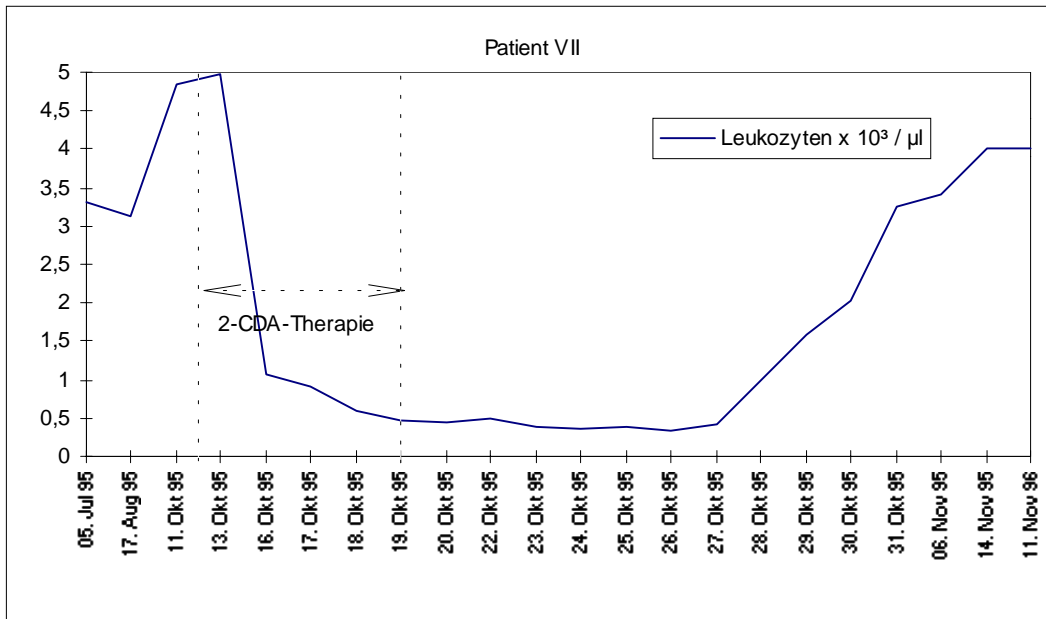


Abb. 22: Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient VII im Krankheits- und Therapieverlauf

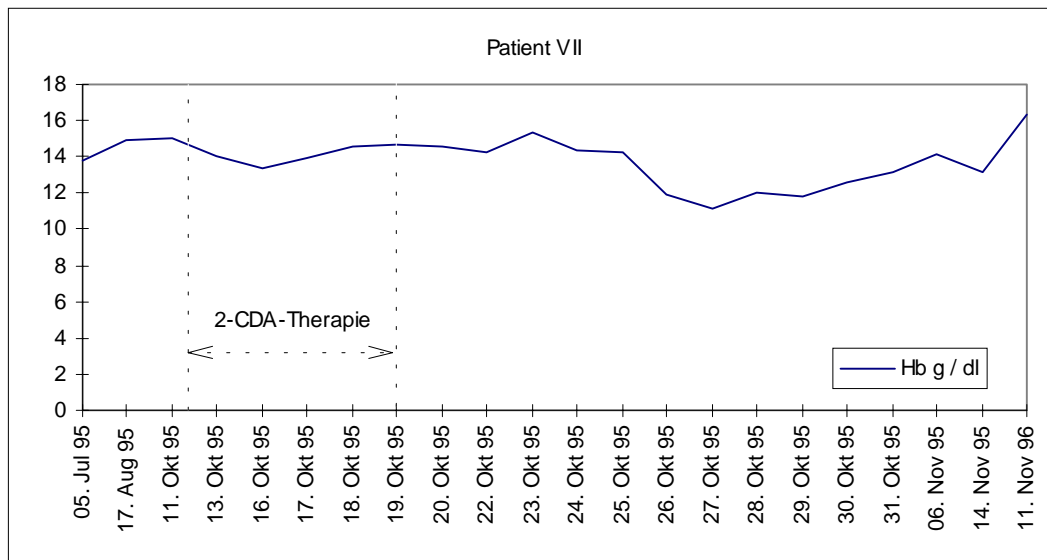


Abb. 23: Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient VII im Krankheits- und Therapieverlauf

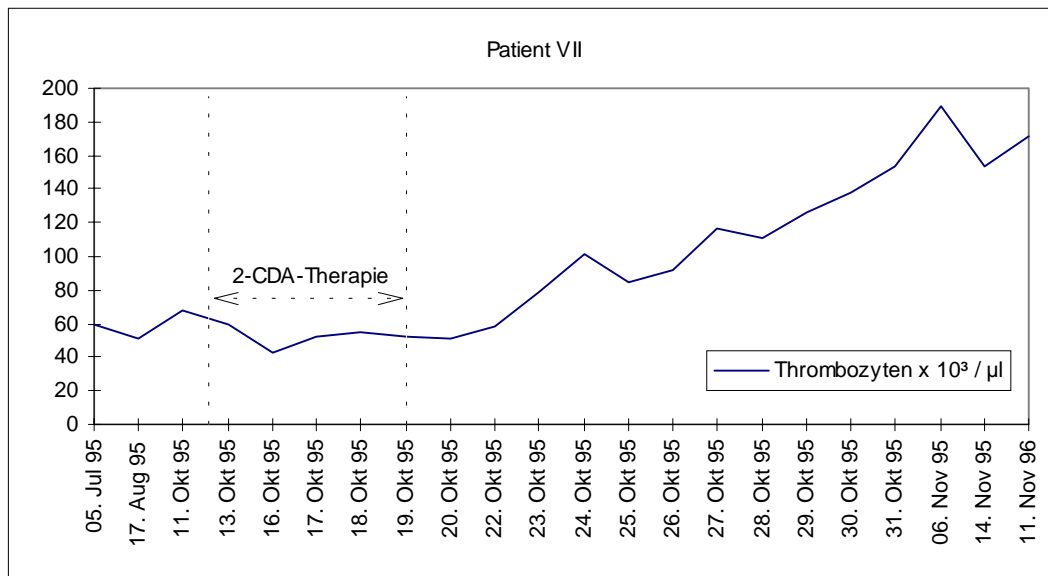


Abb. 24: Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient VII im Krankheits- und Therapieverlauf

Abb. 22-24: Entwicklung der 3 Blutzellreihen bei Patient VII im Krankheitsverlauf  
Vor Therapiebeginn Leuko- und Thrombozytopenie, nach 2-CDA-Therapie schwere Leukozytopenie, nach 4 Wochen (11/95) Normalwerte aller 3 Blutzellreihen

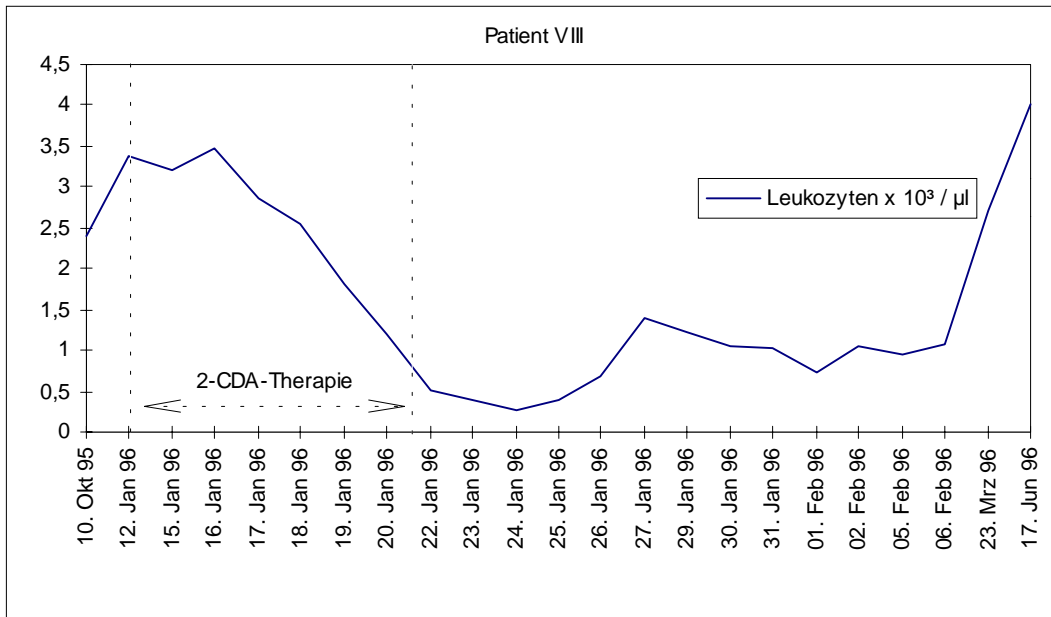


Abb. 25: Entwicklung der Leukozytenzahlen bei Patient VIII im Krankheits- und Therapieverlauf



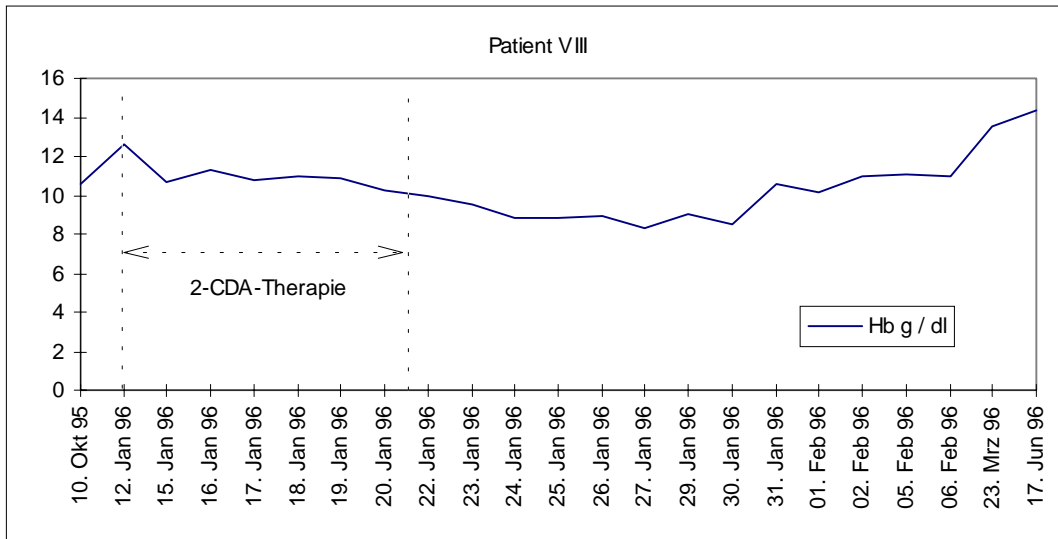
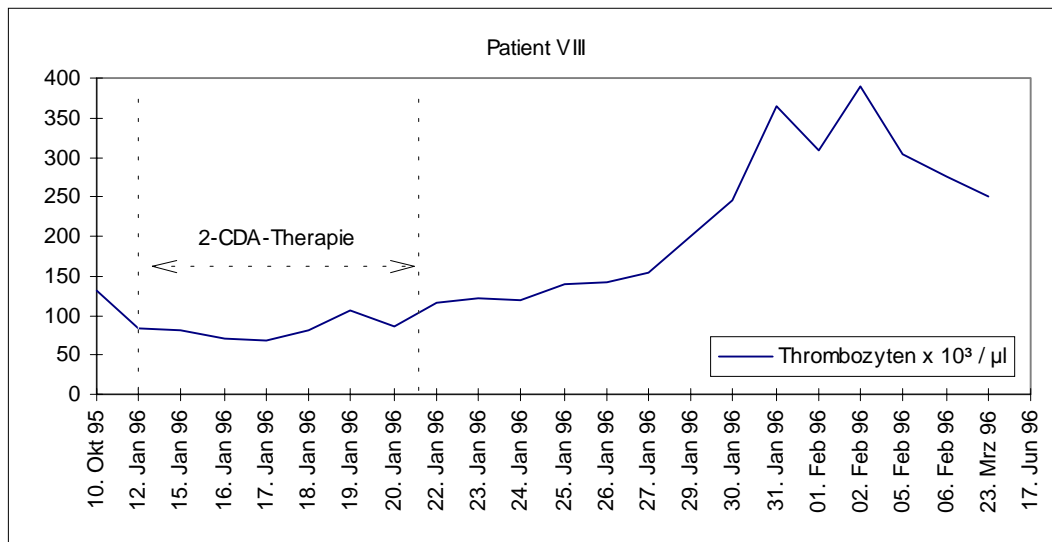


Abb. 26: Entwicklung des Hb-Wertes bei Patient VIII im Krankheits- und Therapieverlauf



*Abb. 27: Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei Patient VIII im Krankheits- und Therapieverlauf*

*Abb. 25-27: Entwicklung der 3 Blutzellreihen bei Patient VIII im Krankheitsverlauf  
Vor Therapiebeginn leichtgradige Panzytopenie; nach 2-CDA-Therapie schwere Leukozytopenie, bei Entlassung nach 3 Wochen (2/96) normale Thrombozytenzahlen, geringe Anämie sowie persistierende Leukozytopenie*

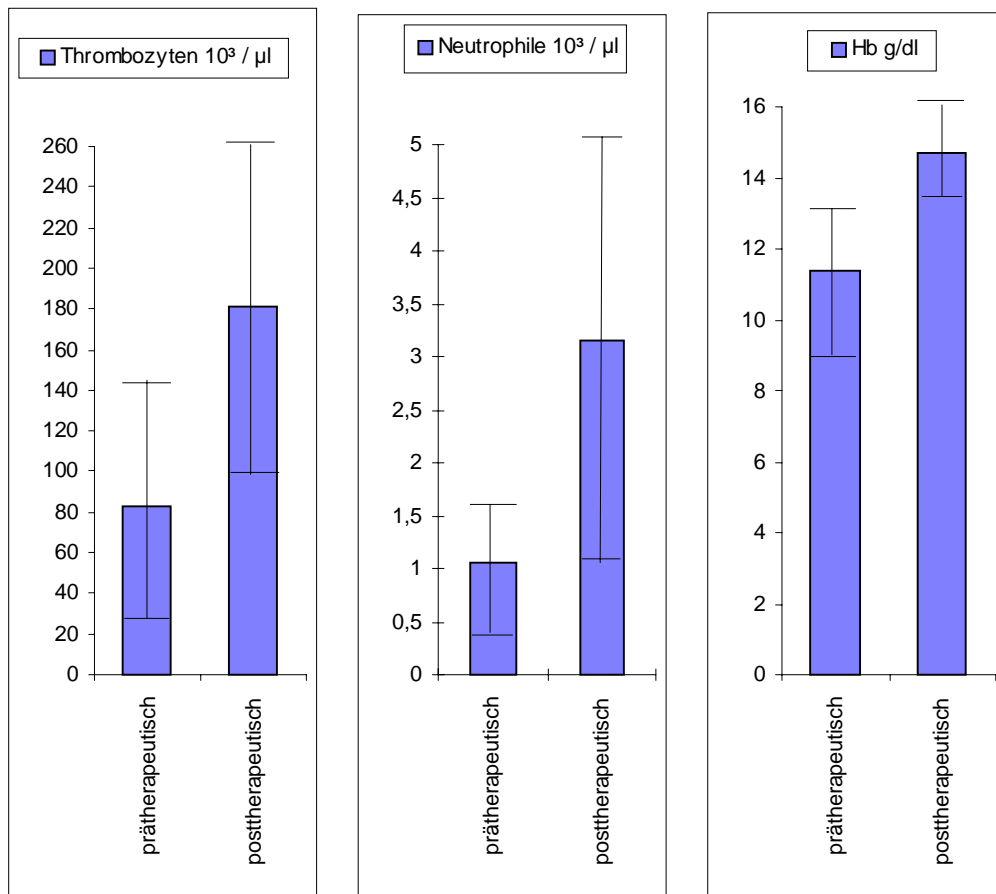


Abb. 28: Posttherapeutische Entwicklung der Parameter Thrombozyten- und Neutrophilenzahlen sowie des Hb-Werts der acht Patienten im Durchschnitt

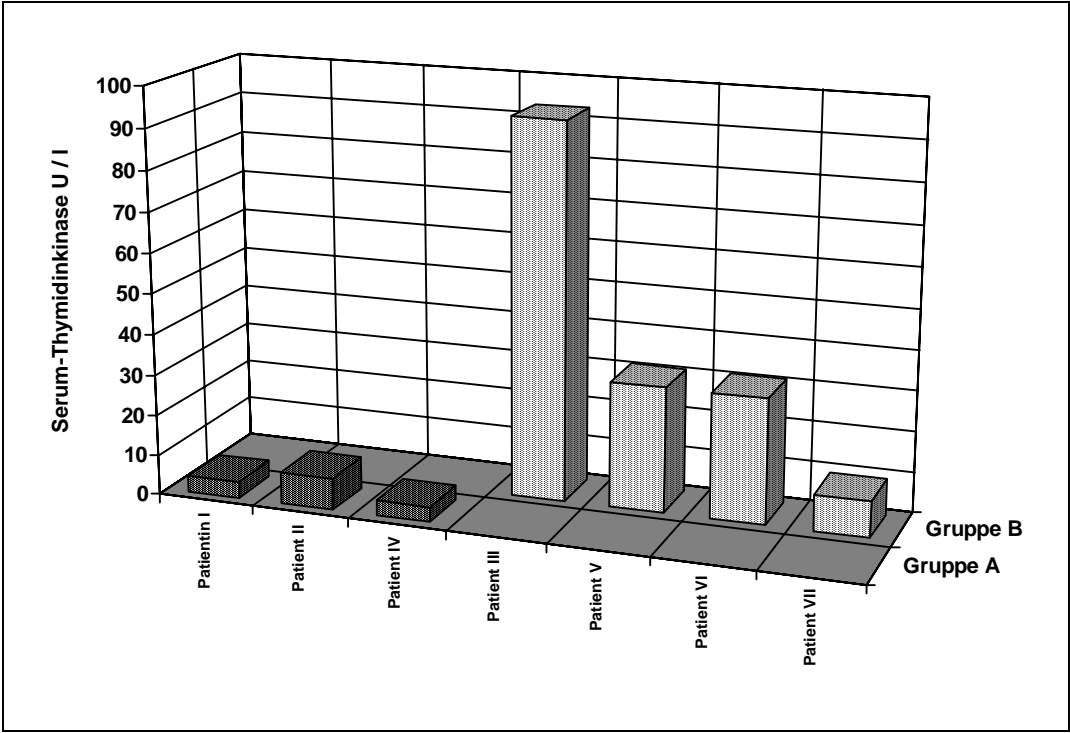


Abb. 29: Vergleich der prätherapeutischen Serum-Thymidinkinase-Werte der Patienten in Gruppe A und Gruppe B (kein Wert für Patient VIII vorhanden)

<b>9. Tabellenverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>Tab. 1:</b> Alter, Geschlecht, Blut- und Knochenmarksstatus, Milzgröße sowie Vorbehandlungen der acht Patienten	<b>86</b>
<b>Tab. 2:</b> Erstsymptome der acht Patienten nach Häufigkeit des Auftretens	<b>87</b>
<b>Tab. 3:</b> Klassifikation der Myelosuppression nach WHO-Kriterien (Common Toxicity Criteria CTC; Stand 7/1995)	<b>88</b>
<b>Tab. 4:</b> Ausmaß der Myelosuppression bei den acht Patienten in Absolutwerten	<b>89</b>
<b>Tab. 5:</b> Übersicht über die bei den acht Patienten während der Chemotherapie aufgetretenen Nebenwirkungen	<b>90</b>
<b>Tab. 6:</b> Einteilung der HCL der 8 Patienten nach der Morphologie des Zellkerns	<b>91</b>
<b>Tab. 7:</b> Infiltration des Knochenmarks mit Haarzellen in % vor und nach der 2-CDA-Therapie	<b>92</b>

	Alter/ Geschlecht	Thrombozyten/ $\mu$ l	Leukozyten/ $\mu$ l	Hb (g/dl)	Infiltration des Kno- chenmarks mit leu- kämischen Zellen	Milzgröße (cm)	Vorbehandlung
Patient I	t <sub>1</sub> : 42 t <sub>2</sub> : 50 w t <sub>3</sub> : 51	33.000 67.000 143.000	2.220 1.890 4.230	8,6 11,1 13,9	vollständig  keine Restinfiltrate	16 × 10 × 9  13 × 4,5	$\alpha$ - Interferon
Patient II	t <sub>1</sub> : 49 t <sub>2</sub> : 49 m t <sub>3</sub> : 51	55.000 46.000 203.000	1.600 1.370 6.420	9,6 7,5 15,9	beginnend  keine Restinfiltrate	15 × 9  12 × 5	—
Patent III	t <sub>1</sub> : 56 t <sub>2</sub> : 57 m t <sub>3</sub> : 58	45.000 41.000 51.000	3.910 13.330 1.800	13,9 12,5 11,3	fast vollständig  rückläufige Infiltrate	> 20  10 × 5	—
Patient IV	t <sub>1</sub> : 53 t <sub>2</sub> : 54 m t <sub>3</sub> : 56	49.000 128.000 318.000	3.810 2.970 8.350	10,0 13,2 15,4	vollständig  keine Restinfiltrate	—	$\alpha$ - Interferon Splenektomie
Patient V	t <sub>1</sub> : 55 t <sub>2</sub> : 67 m t <sub>3</sub> : 69	56.000 211.000 173.000	10.100 6.600 6.520	10,4 10,7 15,2	locker-diffus  geringe Restinfiltrate	—	Splenektomie Fluoxymesteron $\alpha$ - Interferon
Patient VI	t <sub>1</sub> : 43 t <sub>2</sub> : 45 m t <sub>3</sub> : 49	22.000 55.000 103.000	? 2.030 1.700	4,8 9,9 ?	vollständig  geringe Restinfiltrate	17 × 6  12 × 4,5 × 8,5	$\alpha$ - Interferon
Patient VII	t <sub>1</sub> :57 t <sub>2</sub> :57 m t <sub>3</sub> :58	59.000 59.000 172.000	3.300 3.300 4.020	13,8 13,8 16,3	fortgeschritten  geringe Restinfiltrate	15 × 9 × 14  normal	—
Patient VIII	t <sub>1</sub> :62 t <sub>2</sub> :62 m t <sub>3</sub> :62	83.000 83.000 250.000	3.370 3.370 2.710	12,6 12,6 13,5	massiv  keine Restinfiltrate	14 × 8  —	—

Tab. 1: Alter, Geschlecht, Blut- und Knochenmarksstatus, Milzgröße sowie Vorbehandlungen der acht Patienten

t<sub>1</sub>: Zeitpunkt der Diagnosestellung

t<sub>2</sub>: Zeitpunkt unmittelbar vor 2-CDA-Therapie

t<sub>3</sub>: Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung

<b>Symptomatik</b>	<b>Zahl der Patienten</b>
Müdigkeit	7
Schweißneigung/ Nachtschweiß	5
Blutungsneigung	4
Fieber/ Schüttelfrost	3
Gewichtsabnahme	3
abnehmende Belastbarkeit	3
gesteigerte Infektneigung	3
Oberbauch - Völlegefühl	2
Atemnot bei Anstrengung	2
Appetitlosigkeit	1
Kopfschmerzen	1
Schwindel	1

*Tab. 2: Erstsymptome der acht Patienten nach Häufigkeit des Auftretens*

<b>Toxizität/Grad</b>	<b>I=gering</b>	<b>II=mäßig</b>	<b>III=stark</b>	<b>IV=lebensbedrohlich</b>
<b>Leukozyten (x 10<sup>9</sup>/l)</b>	< 4,0-3,0	<3,0-2,0	<2,0-1,0	<1,0
<b>Thrombozyten (x 10<sup>9</sup>/l)</b>	normal-75,0	<75,0-50,0	<50,0-25,0	<25,0
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	normal-10,0	<10,0-8,0	<8,0-6,5	<6,5
<b>Granulozyten (x 10<sup>9</sup>/l)</b>	<2,0-1,5	<1,5-1,0	<1,0-0,5	<0,5
<b>Lymphozyten (x 10<sup>9</sup>/l)</b>	<2,0-1,5	<1,5-1,0	<1,0-0,5	<0,5

*Tab. 3: Klassifikation der Myelosuppression nach WHO-Kriterien (Common Toxicity Criteria CTC; Stand 7/1995)*



	Patient I		Patient II		Patient III		Patient IV		Patient V		Patient VI		Patient VII		Patient VIII	
	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N	A	N
Leukozyten/ $\mu$ l	1.890	250	1.370	150	13.330	1.000	2.970	1.440	6.600	1.570	2.030	400	3.130	370	3.370	280
Lymphozyten/ $\mu$ l	1.050	185	1.170	30	7.720	340	1.350	130	4.140	400	1.480	240	2.170	110	1.850	270
Neutrophile/ $\mu$ l	770	370	120	50	1.530	420	1.450	1.190	1.850	-	420	240	630	230	1.180	180
Thrombozyten/ $\mu$ l	73.000	46.000	46.000	24.000	41.000	-	128.000	110.000	211.000	-	55.000	45000	51.000	43.000	83.000	68.000
Hb g/dl	11,3	7,4	7,5	6,7	12,5	-	13,2	-	10,7	9,5	9,9	8,5	14,9	11,2	12,6	8,3
Erythrozyten Mio./ $\mu$ l	3,71	2,49	2,31	2,08	3,88	-	3,8	-	3,43	2,24	2,77	2,69	4,48	3,63	4,42	2,83
Grad der Myelo- suppression	IV		IV		IV		IV		IV		IV		IV		IV	
Infektion	X		X		-		X		X		-		-		-	

*Tab. 4: Ausmaß der Myelosuppression (nach WHO-Kriterien, vgl. Tab. 3) in Absolutwerten sowie Auftreten von Infektionen während/nach der Chemotherapie bei den acht Patienten*

*A: Ausgangswerte vor Beginn der Chemotherapie*

*N: Nadir des jeweiligen Parameters während/nach der Chemotherapie*

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
<u>Myelosuppression</u>								
-Leukozytenabfall	X	X	X	X	X	X	X	X
Lymphozyten	X	X	X	X	X	X	X	X
Neutrophile	X	X	X	X	X	X	X	X
Monozyten	X	X		X	X	X	X	X
-Thrombozytenabfall	X	X					X	
-Abfall von Hb-Wert/ Erythrozytenzahl	X	X				X	X	X
Grad der Myelo- suppression	IV	IV	III	II	II	III	III	III
Fieber (> 37,5 °C)	X	X		X	X	X	X	X
Infektionen	X	X		X	X			
<u>gastrointestinale Sym- ptome</u>								
-Übelkeit					X			X
-Bauchschmerzen					X			
<u>respiratorisches Sy- stem</u>								
-Kurzatmigkeit	X							
<u>Haut</u>								
-Exanthem	X	X	X			X	X	X
-kutane Follikulitis								
<u>Vegetative Beschwer- den</u>								
-Kopfschmerzen	X			X			X	
-Schwitzen	X							
-körperl. Schwäche				X	X			X
-Schwindel					X			
-Müdigkeit							X	
<u>Sonstiges</u>								
-Beinödeme	X							
-erneutes Auftreten bekannter Symptome			X	X		X		
- Gewichtsabnahme					X			

Tab. 5: Übersicht über die bei den acht Patienten während der Chemotherapie aufgetretenen Nebenwirkungen

	HCL-Typ nach Zellkern-Morphologie
Patientin I	ovoid
Patient II	(unbekannt)
Patient III	indented
Patient IV	convoluted
Patient V	ovoid
Patient VI	indented
Patient VII	indented
Patient VIII	indented

*Tab. 6: Einteilung der HCL der 8 Patienten  
nach der Morphologie des Zellkerns*

Patient	vor der 2-CDA-Therapie			nach der 2-CDA-Therapie		
	Aspiration	TRAP-positiv in %	Biopsie	Aspiration	TRAP-positiv in %	Biopsie
I	90, diffus	n.d.	n.d.	0	0	0
II	„sicca“	n.d.	Sklerosierung, diffuses lymphozytäres Infiltrat	0	0	0
III	95	0	80-90, TRAP-negativ	10	n.d.	lymphoide Infiltrat
IV	92	5	90	0	0	0
V	„sicca“, ca. 2-5	n.d.	80-90, Sklerosierung	„sicca“	n.d.	0
VI	10, ca. 60 % Lymphozyten	25	80-90	10	0	0, ih MRD
VII	ca. 10, „sicca“	ca. 10	ca. 90	5?	n.d.	0, ih diffuses Infiltrat
VIII	59	n.d.	ca. 60-80	0	n.d.	0, ih MRD

Tab. 7: Infiltration des Knochenmarks mit Haarzellen in % vor und nach Durchführung der 2-CDA-Therapie  
Abkürzungen: n.d.: nicht durchgeführt, ih: immunhistologisch

## 10. Zusammenfassung:

Acht an Haarzell-Leukämie erkrankten Patienten wurden zwischen September 1993 und November 1997 mit 2-CDA in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht behandelt.

Vor dieser Therapie bestanden die häufigsten Erstsymptome in Müdigkeit (7/8), Nachtschweiß (5/8) und Blutungsneigung (5/8). Vier der acht Patienten waren mit Interferon  $\alpha$  vorbehandelt. Bei einem Patienten war eine therapeutische Splenektomie durchgeführt worden, bei einem anderen Patienten wurde eine Splenektomie nach einer spontanen Milzruptur notwendig.

Nach der 2-CDA-Therapie erzielten 4 Patienten eine Vollremission. Zwei weitere Patienten erreichten eine klinisch-hämatologische Remission, wiesen jedoch noch minimale Restinfiltrate in der Knochenmarks-Histologie auf. Zwei Patienten erreichten zunächst eine stabile Teilremission, nach einer Beobachtungszeit von 29 bzw. 33 Monaten kam es dann aber zu einem Rückfall. Die gesamte Beobachtungszeit betrug 40 Monate (Bereich 22-50 Monate).

Patienten mit niedrigen Serum-Thymidinkinase-Werten scheinen besser auf 2-CDA anzusprechen. Besonders gut sind offenbar die Erfolgsaussichten bei Werten  $< 5$  U/l, Werte  $\gg 10$  U/l erscheinen prognostisch eher ungünstig.

Die Effizienz der 2-CDA-Therapie wurde weder von der Krankheitsdauer noch von der Art oder Anzahl der Vorbehandlungen beeinflusst. Es ergaben sich jedoch gewisse Hinweise auf ein schlechteres Ansprechen von 2-CDA bei Patienten mit B-Symptomatik und/oder pathologischen Blutbild- und/oder Knochenmarksveränderungen.

In Übereinstimmung mit der Literatur erreicht 2-CDA im Vergleich zu Interferon- $\alpha$  höhere Ansprechraten und eine längere Remissionsdauer. Gegenüber Pentostatin zeigt 2-CDA höhere Ansprechraten und niedrigere Rückfallquoten. Auch sind die Nebenwirkungen milder.

Die häufigste Nebenwirkung der 2-CDA-Therapie war eine z. T. schwere Myelosuppression. Relativ häufig waren auch Fieber, leichte Infektionen und eine deutliche Neigung zu Arzneimittellexanthenen. Zwei Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum eine zunehmende neurologische Symptomatik. Einer der Patienten zeigte Sprachstörungen, der andere eine Beinschwäche. Da beide Patienten diese Symptomatik lediglich in geringerer Ausprägung bereits vor der Chemotherapie gezeigt hatten, ergeben sich keine eindeutigen kausalen Zusammenhänge zwischen der 2-CDA-Therapie und den neurologischen Ausfällen. Es erscheint jedoch möglich, daß 2-CDA negative Auswirkungen auf bereits vorgeschädigtes Nervengewebe hat.

In Übereinstimmung mit der Literatur erwies sich 2-CDA bei der Behandlung der Haarzell-Leukämie als sehr effektives Chemotherapeutikum

## 11. Literaturverzeichnis

1. **Barak, V., Nisman, B., Dann, E. J., Kalickman, I., Ruchlemer, R., Bennett, M. A., Polliack, A.** (1994).  
Serum Interleukin 1 $\beta$  Levels as a Marker in Hairy Cell Leukemia: Correlation With Disease Status and sIL-2R Levels.  
Leukemia and Lymphoma, Vol. 14, Suppl. 1, pp. 33-39
2. **Begemann, H., Rastetter, J.** (1993).  
Klinische Hämatologie. 4. Auflage, S. 738-741; Thieme-Verlag Stuttgart/New York
3. **Betticher, D. C., Fey, M. F., von Rohr, A., Tobler, A., Jenzer, H., Gratwohl, A., Lohri, A., Pugin, P., Hess, U., Pagani, O., Zulian, G., Cerny, T.** (1994).  
High incidence of infections after 2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA) therapy in patients with malignant lymphomas and chronic and acute leukaemias.  
Annals of Oncology, 5: 57-64
4. **Kipps, Thomas J., Bruce A. Robbins:** Hairy-cell leukemia. In: Beutler, E., M. A. Lichtman, B. S. Coller and T. J. Kipps (Eds.), William Hematology, Fifth ed. (1995) McGraw-Hill, Inc., pp. 1040-1047
5. **Beutler, E., Koziol, J. A., McMillan, R., Sipe, J. C., Romine, J. S., Carrera, C. J.** (1994).  
Marrow Suppression Produced by Repeated Doses of Cladribine.  
Acta Haematologica, 91: 10-15
6. **Blasinska-Morawiec, M., Robak, T., Krykowski, E., Hellmann, A., Urbanska-Rys, H.** (1997).  
Hairy Cell Leukemia-Variant Treated with 2-Chlorodeoxyadenosine-A Report of Three Cases.  
Leukemia and Lymphoma; Vol. 25, pp. 381-385
7. **Bouroncle, B. A.** (1994).  
Thirty-Five Years in the Progress of Hairy Cell Leukemia.  
Leukemia and Lymphoma, Vol. 14, Suppl. 1, pp. 1-12
8. **Cheson, B. D., Vena, D. A., Foss, F. M., Sorensen, J. M.** (1994).  
Neurotoxicity of Purine Analogs: A Review.  
Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, No. 10, pp 2216-2228
9. **Copeland, A., Bueso-Ramos, C., Liu, F., Kornblau, S., Huh, Y., Albitar, M.** (1997).  
Molecular Study of Hairy Cell Leukemia Variant With Biclinal Paraproteinemia.  
Arch Pathol Lab Med-Vol. 121
10. **Dann, E. J., Gillis, S., Rachmilewitz, E. A., Barak, V., Cass, Y., Ruchlemer, R., Polliack, A.** (1994).  
Hairy Cell Leukemia: Results of 2-Chlorodeoxyadenosine Therapy in Jerusalem.  
Leukemia and Lymphoma, Vol. 14, Suppl. 1, pp. 127-131

11. **Deicher, H., Poliwoda, H., Wussow, P.v.** (1987).  
Haarzelleukämie und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit durch Interferone.  
Klinische Wochenschrift, 65: 677-680
12. **Düllmann, J., Wulfhekel, U., Großschupff, G., Kühl, M., Bartelt, D., Hausmann, K.** (1983).  
Die Haarzell-Leukämie.  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 108, 46-52
13. **Ellison, D., Sharpe, R., Robbins, B., Spinosa, J., Leopard, J., Saven, A., Piro, L.** (1994).  
Immunomorphologic Analysis of Bone Marrow Biopsies After Treatment With 2-Chlorodeoxyadenosine for Hairy Cell Leukemia.  
Blood, Vol. 84, No. 12, pp. 4310-4315
14. **Estey, E. H., Kurzrock, R., Kantarjian, H. M., Koller, C. J., O'Brien, S., Beran, M., Keating, M. J., McCredie, K., Freireich, E. J.** (1991).  
2-Chlorodeoxyadenosine: A New Anticancer Agent in Lymphoid Malignancies.  
The Cancer Bulletin, Vol. 43, No. 253
15. **Estey, E. H., Kurzrock, R., Kantarjian, H. M., O'Brien, S., McCredie, K. B., Beran, M., Koller, C., Keating, M. J., Hirsch-Ginsberg, C., Huh, Y. O., Stass, S., Freireich, E. J.** (1992).  
Treatment of Hairy Cell Leukemia With 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA).  
Blood, Vol. 79, No. 4, pp. 882-887
16. **Fachinformation** (1993).  
Nipent-Lederle. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.  
Fachinfo-Service Postfach 1255 88322 Aulendorf
17. **Filleul, B., Delannoy, A., Ferrant, A., Zenebergh, A., Van Daele, S., Bosly, A., Mineur, P., Glorieux, P., Driesschaert, P., Sokal, G., Martiat, P., Michaux, J. L.** (1994).  
A Single Course of 2-Chloro-Deoxyadenosine Does Not Eradicate Leukemic Cells in Hairy Cell Leukemia Patients in Complete Remission.  
Leukemia, Vol. 8, No. 7, pp. 1153-1156
18. **Genot, E., Valentine, M.A., Degos, L., Sigaux, F., Kolb, J. P.** (1991). Hyperphosphorylation of CD 20 in Hairy Cells - Alteration by Low Molecular Weight B Cell Growth Factor and IFN- $\alpha$ .  
The Journal of Immunology, Vol. 146, 870-878, No. 3
19. **Genot, E. M., Meier, K. E., Licciardi, K. A., Ahn, N. G., Uittenbogaart, C. H., Wietzerbin, J., Clark, E. A., Valentine, M. A.** (1993).  
Phosphorylation of CD 20 in Cells from a Hairy Cell Leukemia Cell Line.  
The Journal of Immunology, Vol. 151, No. 1, 71-82

20. **Golde, D.W.** (1982).  
Therapy of Hairy-cell Leukemia.  
The New England Journal Of Medicine, Vol. 307, No. 8
21. **Golomb, H. M., Ellis, E.** (1991).  
Treatment Options for Hairy-Cell Leukemia.  
Seminars in Oncology, Vol. 18, Suppl. 7, pp. 7-11
22. **Guchelaar, H.-J., Richel, D. J., Schaafsma, M. R.** (1994).  
Clinical and Toxicological aspects of the antineoplastic drug cladribine: a review.  
Annals of Hematology, 69: 223-230
23. **Haglund, U., Juliusson, G., Stellan, B., Gahrton, G.** (1994).  
Hairy Cell Leukemia Is Characterized by Chromosome Abnormalities Clustered to Specific Regions.  
Blood, Vol. 83, No. 9, pp. 2637-2645
24. **Hakimian, D., Tallman, M. S., Hogan, D. K., Rademaker, A. W., Rose, E., Nemcek, A. A.** (1994).  
Prospective Evaluation of Internal Adenopathy in a Cohort of 43 Patients With Hairy Cell Leukemia.  
Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, No. 2, pp. 268-272
25. **Hakimian, D., Tallman, M. S., Kiley, C., Peterson, L.** (1993).  
Detection of Minimal Residual Disease by Immunostaining of Bone Marrow Biopsies After 2-Clorodeoxyadenosine for Hairy Cell Leukemia.  
Blood, Vol. 82, No. 6, pp. 1798-1802
26. **Hallek, M., Wanders, L., Ostwald, M., Busch, R., Senekowitsch, R., Stern, S., Schick, H., Kuhn-Hallek, I., Emmerich, B.** (1995)  
Serum  $\beta_2$ -Microglobulin and Serum Thymidine Kinase are Independent Predictors of Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia and Immunocytoma.  
Leukemia and Lymphoma, Vol. 18, pp. 179-184
27. **Hill, W., Kettner, G., Burkhardt, R.** (1987).  
Die Diagnose und Prognose der Haarzell-Leukämie.  
Klinische Wochenschrift, 65: 691-698
28. **Hoffman, M., Janson, D., Rose, E., Rai, K.** (1997).  
Treatment of Hairy-Cell Leukemia With Cladribine: Response, Toxicity and Long-Term Follow-Up.  
Journal of Clinical Oncology, Vol.15: pp. 1138-1142
29. **Italian Cooperative Group of Hairy Cell Leukemia (ICGHCL)** (1994).  
Long Term Results of Interferon Treatment in Hairy Cell Leukemia.  
Leukemia and Lymphoma, Vol. 14, pp. 457-464
30. **Jaiyesimi, I. A., Kantarjian, H. M., Estey, E. H.** (1993).



- Advances in Therapy for Hairy Cell Leukemia.  
Cancer, Vol. 72, No. 1
31. **Juliusson, G., Liliemark, J.** (1992).  
Rapid Recovery From Cytopenia in Hairy Cell Leukemia After Treatment With 2- Chloro-2'-Deoxyadenosine (CdA): Relation to Opportunistic Infections.  
Blood, Vol. 79, No. 4, pp. 888-894
32. **Juliusson, G., Lenkei, R., Liliemark, J.** (1994).  
Flow Cytometry of Blood and Bone Marrow Cells From Patients With Hairy Cell Leukemia: Phenotype of Hairy Cells and Lymphocyte Subsets After Treatment With 2-Chlorodeoxyadenosine.  
Blood, Vol. 83, No. 12, pp. 3672-3681
33. **Kampmeier, P., Spielberger, R., Dickstein, J., Mick, R., Golomb, H., Vardiman, J. W.** (1994).  
Increased Incidence of Second Neoplasms in Patients Treated With Interferon  $\alpha$  2b for Hairy Cell Leukemia: A Clinicopathologic Assessment.  
Blood, Vol. 83, No. 10, pp. 2931-2938
34. **Kawasaki, H., Carrera, C. J., Piro, L. D., Saven, A., Kipps, T. J., Carson, D. A.** (1993).  
Relationship of Deoxycytidine Kinase and Cytoplasmatic 5'-Nucleotidase to the Chemotherapeutic Efficacy of 2-Chlorodeoxyadenosine.  
Blood, Vol. 81, No. 3, pp. 597-601
35. **Kumar, S., Dumar, D., Gourley, W. K., Alperin, J. B.** (1994).  
Sporotrichosis as a Presenting Manifestation of Hairy Cell Leukemia.  
American Journal of Hematology, 46: 134-137
36. **Kurzrock, R., Talpaz, M., Gutterman, J. U.** (1991).  
Hairy cell leukaemia: review of treatment.  
British Journal of Haematology, 79, Suppl. 1, 17-20
37. **Kurzrock, R., Strom, S., Estey, E., O'Brien, S., Keating, M., Jiang, H., Adams, T., Talpaz, M.** (1997).  
Second Cancer Risk in Hairy Cell Leukemia: Analysis of 350 Patients.  
Journal of Clinical Oncology, Vol. 15, No. 5: pp. 1803-1810
38. **Lauria, F., Rondelli, D., Zinzani, PL., Bocchia, M., Marotta, G., Raspadori, D., Salvucci, M., Ventura, MA., Birtolo, S., Forconi, F., Tura, S.** (1997).  
Long-lasting complete remission in patients with hairy cell leukemia treated with 2-CdA: a 5-year survey  
Leukemia 11, 629-632
39. **Lauria, F., Benfenati, D., Raspadori, D., Rondelli, D., Ventura, M. A., Pileri, S., Sabattini, E., Poggi, S., Benni, M., Tura, S.** (1994).  
Retreatment with 2-CdA of Progressed HCL Patients.

- Leukemia and Lymphoma, Vol. 14, Suppl. 1, pp. 143-145
40. **Lauria, F., Rondelli, D., Raspadori, D., Benfenati, D., Tura, D.** (1994).  
Rapid restoration of natural killer activity following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine in 22 patients with hairy-cell leukemia.  
European Journal of Haematology, 52: 16-20
41. **Lee, Bithell, Foerster, Athens, Lukens** (1993).  
Wintrobe's Clinical Hematology.  
9th edition; chapter 82, pp. 2170-2180, Lea &Febinger Philadelphia/London
42. **Link, H., Maschmeyer, G., Meyer, P., Hiddemann, W., Stille, W., Helmerking, M., Adam, D.** (1994).  
Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients.  
Annals of Hematology 69; 231-243
43. **Mercieca, J., Catovsky, D.** (1993).  
Hairy cell leukaemia.  
Cancer topics, Vol. 9, No. 6
44. **Pileri, S., Sabattini, E., Poggi, S., Merla, E., Raspadori, D., Benfenati, D., Rondelli, D., Benni, M., Ventura, M. A., Falini, B., Delsol, G., Lauria, F.** (1994). Bone-Marrow Biopsy in Hairy Cell Leukemia (HCL) Patients. Histological and Immunohistological Analysis of 46 Cases Treated with Different Therapies.  
Leukemia and Lymphoma, Vol. 14, Suppl. 1, pp. 67-71
45. **Piro, L. D.** (1993).  
Clinical Applications of 2-Chlorodeoxyadenosone.  
American Society of Clinical Oncology-Educational Symposia May 16-18, 1993
46. **Platanias, L. C., Ratain, M. J.** (1991).  
Hairy Cell Leukaemia: The Role of Alpha Interferon.  
European Journal of Cancer, Vol. 27, Suppl. 4, pp. 53-55
47. **Platanias, L. C., Pfeffer, L. M., Barton, K. P., Vardiman, J. W., Golomb, H. M., Colamonici, O. R.** (1992).  
Expression of the IFN $\alpha$  receptor in hairy cell leukaemia.  
British Journal of Haematology, 82, 541-546
48. **Platanias, L. C., Golomb, H. M.** (1993).  
Hairy cell leukaemia.  
Bailliere's Clinical Haematology, Vol. 6, No. 4, pp. 887-898
49. **Pott-Hoeck, C., Hiddemann, W.** (1995).  
Purine analogs in the treatment of low-grade lymphomas and chronic lymphocytic leukemias.  
Annals of Oncology, 6: 421-433

50. **Product Information** (1993).  
Leustatin (cladribine) Injection.  
Ortho Biotech Inc., Raritan, New Jersey 08869
51. **Product Monograph** (1993).  
Nipent-Pentostatin for Injection-Treatment for Hairy Cell Leukemia.  
Warner-Lambert Company
52. **Reiter, Z., Tomson, S., Ozes, O. N., Taylor, M. W.** (1993).  
Combination Treatment of 2-Chlorodeoxyadenosine and Type I Interferon on Hairy Cell Leukemia-like Cells: Cytotoxic Effect and MHC-Unrestricted Killer Cell Regulation.  
*Blood*, Vol. 81, No. 7, pp. 1699-1708
53. **Rondelli, D., Lauria, F., Zinzani, PL., Raspadori, D., Ventura, MA., Galieni, P., Birtolo, S., Forconi, F., Algeri, R., Tura, S.** (1997).  
2-Chlorodeoxyadenosine in treatment of relapsed/refractory chronic lymphoproliferative disorders.  
*European Journal of Haematology*: 58:46-50
54. **Saven, A., Piro, L.** (1994).  
Newer Purine Analogues for the Treatment of Hairy Cell- Leukemia.  
*The New England Journal of Medicine*, Vol. 330, No. 10
55. **Saven, A., Emanuele, S., Kosty, M., Koziol, J., Ellison, D., Piro, L.** (1995).  
2-Chlorodeoxyadenosine Activity in Patients With Untreated, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma.  
*Blood*, Vol 86, No. 5, pp. 1710-1716
56. **Schirmer, M., Hilbe, W., Geisen, F., Thaler, J., Konwalinka, G.** (1997).  
T Cells and Natural Killer Cells after Treatment of Hairy Cell Leukemia with 2-Chlorodeoxyadenosine.  
*Acta Haematologica*; 97: 180-183
57. **Seymour, JF., Talpaz, M., Kurzrock, R.** (1997).  
Response duration and recovery of CD4<sup>+</sup> lymphocytes following deoxycoformycin in interferon- $\alpha$ -resistant hairy cell leukemia: 7-year follow-up.  
*Leukemia* 11, 42-47
58. **Seymour, J. F., Kurzrock, R., Freireich, E. J., Estey, E. H.** (1994).  
2-Chlorodeoxyadenosine Induces Durable Remissions and Prolonged Suppression of CD4<sup>+</sup> Lymphocyte Counts in Patients With Hairy Cell Leukemia.  
*Blood*, Vol. 83, No. 10, pp. 2906-2911
59. **Sorensen, J. M., Vena, D. A., Montello, M. J., Christian, M. C., Cheson, B. D.** (1993).  
Treatment of Hairy Cell Leukemia (HCL) with 2-Chlorodeoxyadenosine (CDA) Under the Group C Protocol Mechanism.  
ASCO, 988

60. **Spiers, A., Moore, D., Cassileth, P. A., Harrington, D. P., Cummings, F. J., Neiman, R. S., Bennet, J. M., O'Connell, M. J.** (1987).  
Remissions in Hairy-cell Leukemia with Pentostatin (2'-Deoxycoformycin).  
The New England Journal Of Medicine, Vol. 316, No. 14
  
61. **Stroup, R., Sheibani, K.** (1991).  
Antigenic Phenotypes of Hairy Cell Leukemia and Monocytoid B-Cell Lymphoma: An Immunohistochemical Avaluation of 66 Cases.  
Human Pathology, Vol. 23, No. 2
  
62. **Tallman. M., Hakimian, D., Rademaker, A., Zanzig, C., Wollins, E., Rose, E., Peterson, L.** (1996).  
Relaps of Hairy Cell Leukemia After 2-Chlorodeoxyadenosine: Long-Term Follow-Up of the Northwestern University Experience.  
Blood, Vol. 88, No. 6: pp. 1954-1959
  
63. **Tallman, M. S., Hakimian, D.** (1995).  
Purine Nucleoside Analogs: Emerging Roles in Indolent Lymphoproliferative Disorders.  
Blood, Vol. 86, No. 7, pp. 2463-2474
  
64. **Thaler, J., Grünewald, K., Gattringer, K., Ho, A. D., Weyrer, K., Dietze, O., Stauder, R., Fluckinger, T., Lang, A., Huber, H.** (1993).  
Long-term folow-up of patients with hairy cell leucaemia treated with pentostatin: lymphocyte subpopulations and residual bone marrow infiltration.  
British Journal of Haematology, 84, 75-82
  
65. **Wheaton, S., Tallman, M., Hakimian, D., Peterson, L.** (1996).  
Minimal Residual Disease May Predict Bone Marrow Relapse in Patients With Hairy Cell Leukemia Treated With 2-Chlorodeoxyadenosine.  
Blood, Vol. 87, No. 4: pp. 1556-1560
  
66. **Wussow, P.v, Freund, M., Diedrich, H., Schmoll, H., Poliwoda, H., Deicher, H.** (1987).  
Niedrigdosierte IFN- $\alpha$ -Behandlung der Haarzell-Leukämie.  
Klinische Wochenschrift, 65: 681-684

**12. Erklärung:**

Ich erkläre an Eides statt, daß ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

2-CDA-Therapie bei 8 Patienten mit Haarzell-Leukämie im Klinikum rechts der Isar/München

in der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mit der Unterstützung durch Herrn Univ. Prof. Dr. J. Rastetter emer. und Herrn Univ. Prof. Dr. Christian Peschel unter der Betreuung durch Herrn Dr. med. Hermann Dietzfelbinger ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 4 Abs. 5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe die Dissertation in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt. Die Dissertation oder Teile von ihr wurden als Abstract in der Zeitschrift „Blood“ veröffentlicht.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

Edt, den 18.11.00

.....

(Angela Grömmner)

**13. Lebenslauf:**

Name	Angela Grömmer
Geburtsdatum	8. September 1971
Geburtsort	Fürstenzell
Eltern	Josef Grömmer, geb. 05.12.1938 Therese Grömmer, geb. 25.05.1946
Religion	römisch-katholisch
Schulbildung	1977 - 1981 Grundschule Engertsham 1981/1982 Hauptschule Fürstenzell 1982 - 1991 Maristengymnasium Fürstenzell
Hochschulbildung	1991 - 1993 Universität Regensburg 1993 - 1997 Technische Universität München  Praktisches Jahr: 1. Terial: Neurologie (Klinikum r. d. Isar) 2. Terial: Chirurgie (Klinikum Passau) 3. Terial: Innere Medizin (Klinikum Passau)
Berufsausbildung	1/1998 – 6/1999 Ärztin im Praktikum Kardiologie Klinikum Passau, Chefarzt Prof. Dr. Sebening seit 7/1999 Assistenzärztin Kardiologie Klinikum Passau, Chefarzt Prof. Dr. Sebening

## **14. Danksagung:**

Herrn Univ. Prof. Dr. med. J. Rastetter emer. sowie Herrn Univ. Prof. Dr. med. Christian Peschel möchte ich recht herzlich danken für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Hermann Dietzfelbinger für die hervorragende Betreuung bei der Erstellung der Doktorarbeit und die immer vorhandene Bereitschaft zur Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich herzlich danken Frau Ingrid Bodmayr von der Hämatologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar, die mit ihrer stets hilfsbereiten und freundschaftlichen Art viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Außerdem danke ich meinen Brüdern Werner und Gerhard für ihre geduldige Unterstützung bei der Erstellung von Text, Tabellen und Abbildungen.