

mein onkopedia

Haarzell - Leukämie

Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie



in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie



und der



Haarzell-Leukämie-Hilfe e.V.

Stand : August 2010

Autoren: Bernhard Wörmann, Michael Steurer, Mathias Rummel, Anthony D. Ho

Inhaltsverzeichnis

1. Was ist eine Haarzell - Leukämie?
 1. 1. Wie häufig ist eine Haarzell - Leukämie?
 1. 2. Wie entsteht eine Haarzell - Leukämie?
2. Gibt es Methoden für Vorbeugung und Früherkennung?
3. Welche Krankheitszeichen sind typisch?
4. Wie wird eine Haarzell - Leukämie festgestellt?
 4. 1. Welche Formen gibt es?
 4. 2. Welche Untersuchungen sind erforderlich?
 4. 3. Könnte es sich um eine andere Krankheit handeln?
5. Behandlung
 5. 1. Wie wird die klassische Haarzell - Leukämie behandelt?
 5. 1. 1. Chemotherapie
 5. 1. 1. 1. Cladribin (2-CdA)
 5. 1. 1. 2. Pentostatin
 5. 1. 1. 3. Unterstützende Maßnahmen bei Chemotherapie
 5. 1. 2. Immuntherapie
 5. 1. 2. 1. Interferon alpha (IFN alpha)
 5. 1. 2. 2. Rituximab
 5. 1. 3. Gibt es andere Medikamente?
 5. 1. 4. Wann ist eine Operation der Milz sinnvoll?
 5. 2. Wie wird die Haarzell - Leukämie Variante behandelt?
6. Welche Kontrollen sind sinnvoll? In welchen Abständen? Wie lange?
7. Wie sind die Chancen? Wie ist die Lebenserwartung?
8. Wo bekomme ich weitere Informationen?
9. Anschriften der Verfasser
10. Interessenkonflikte

mein onkopedia richtet sich an Patienten, Angehörige und alle Interessierten. Es basiert auf den aktuellen Leitlinien der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. für Ärzte, zusammengefasst in **onkopedia**. Fachbegriffe und Medikamente sind in einem getrennten Verzeichnis erklärt.

1. Was ist eine Haarzell - Leukämie?

Die Haarzell - Leukämie (HZL) ist eine bösartige Erkrankung der **B Lymphozyten**, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Unter dem Mikroskop zeigen die Leukämiezellen kleine Ausläufer, wie Haare. Daher stammt der Name dieser Leukämie. Die Krankheit verläuft bei den meisten Patienten langsam.

1. 1. Wie häufig ist eine Haarzell - Leukämie?

Die Haarzell - Leukämie ist sehr selten. In jedem Jahr erkranken in Deutschland etwa 3 Personen auf 1.000.000 Einwohner. Das mittlere Alter der Patienten liegt zwischen 50 und 55 Jahren. Die Krankheit kann aber in jedem Alter auftreten, außer bei Kindern. Männer sind vier- bis fünfmal häufiger betroffen als Frauen.

1. 2. Wie entsteht eine Haarzell - Leukämie?

Die Ursache der Haarzell - Leukämie ist nicht geklärt. Diskutiert wird ein Zusammenhang mit Insekten- und mit Unkrautvertilgungsmitteln, bestimmten Virusinfektionen (Epstein-Barr Virus) oder organischen Stäuben (Holzarbeiten, Landwirtschaft).

2. Gibt es Methoden für Vorbeugung und Früherkennung?

Bisher gibt es keine wirksamen Maßnahmen, wie man eine Haarzell - Leukämie verhindern oder wie man sie frühzeitig erkennen kann.

3. Welche Krankheitszeichen sind typisch?

Typisch für Patienten mit Haarzell - Leukämie ist die Kombination eines Mangels von Blutzellen und einer Vergrößerung der Milz. Bei den meisten Patienten steht der Mangel an Blutzellen im Vordergrund. Die Zellen des Blutes werden in drei Gruppen eingeteilt: Erythrozyten (rote Blutkörperchen), Leukozyten (weiße Blutkörperchen) und Thrombozyten (Blutplättchen). Diese Blutzellen werden im Knochenmark hergestellt. Bei Patienten mit Haarzell - Leukämie entwickelt sich eine zunehmende Schwäche des Knochenmarks. Diese wird verursacht durch die Ausbreitung der Haarzellen im Knochenmark, dadurch werden die normalen Zellen verdrängt und unterdrückt. Typisch für die Haarzell - Leukämie ist auch die Bildung von Bindegewebe im Knochenmark (**Fibrose**), dadurch wird die Bildung von normalen Blutzellen zusätzlich behindert. Folgen dieser Schwäche des Knochenmarks sind

- allgemeine Müdigkeit, Schwäche und Blässe der Haut durch den Mangel an **Erythrozyten**, auch als **Anämie** (Blutarmut) bezeichnet
- Entzündungen durch den Mangel an **Leukozyten**
- Blutungsneigung mit Blutergüssen ohne erkennbare Ursache, Nachblutung bei kleinen Verletzungen, kleinen flohstichartigen Blutpünktchen vor allem an den Beinen und Füßen durch den Mangel an **Thrombozyten**

Etwa 70% der Haarzell - Leukämien haben einen Mangel in allen drei Zellreihen, es können aber auch nur eine oder zwei Gruppen der Blutzellen betroffen sein.

Weitere Krankheitszeichen sind

- Druckgefühl im linken Oberbauch (linke Flanke) und Seitenstiche bei Vergrößerung der Milz
- Druckgefühl im rechten Oberbauch (rechte Flanke) bei Vergrößerung der Leber
- vergrößerte, nicht schmerzhafte Lymphknoten
- **Autoimmunkrankheiten**
- Gewichtabnahme von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten
- Fieber > 38,3⁰C ohne erkennbare Ursache
- nächtliches Schwitzen ohne erkennbare Ursache, typischerweise zwischen 2 und 5 Uhr morgens

Der Verlauf einer Haarzell - Leukämie ist unterschiedlich von Patient zu Patient. Die Krankheit verläuft langsam und wellenförmig. Das bedeutet, dass Krankheitszeichen mal stärker, mal schwächer ausgeprägt sind - auch ohne Behandlung.

4. Wie wird eine Haarzell - Leukämie festgestellt?

4. 1. Welche Formen gibt es?

Neben der klassischen Haarzell - Leukämie gibt es eine seltenere [Haarzell - Leukämie Variante](#). Die beiden Formen unterscheiden sich in den Krankheitszeichen, den Laborbefunden und in der Behandlung, siehe Tabelle 1. Während Patienten mit der klassischen Haarzell - Leukämie einen Mangel an [Leukozyten](#) im Blut haben, ist die Zahl der [Leukozyten](#) bei der Variante erhöht und kann bis zu 400.000 / µl ansteigen. Unterschieden werden die beiden Formen unter dem Mikroskop und vor allem in der [Immunphänotypisierung](#).

Tabelle 1: Formen der Haarzell - Leukämie

	Klassische Haarzell - Leukämie	Haarzell - Leukämie Variante
Häufigkeit (%)	90 – 95	5 - 10
Geschlechtsverteilung	4 : 1 (Männer : Frauen)	1 - 2 : 1 (Männer : Frauen)
Alter (Mittelwert, Jahre)	50 – 55	> 70
Lymphozyten	erniedrigt oder normal	erhöht
Monozyten	erniedrigt	normal
Hämoglobin	erniedrigt	häufig normal
Thrombozyten	erniedrigt	häufig normal
Immunphänotyp ¹	reifer B Lymphozyt, CD11c +, CD103 +, CD25 +	reifer B Lymphozyt, CD11c +, CD103 +, CD25 -

¹ nach CD Klassifikation - Cluster of Differentiation

Eine zweite Variante wurde in Japan beschrieben, ist aber nicht Bestandteil dieser Leitlinie.

4. 2. Welche Untersuchungen sind erforderlich?

Die Krankengeschichte und eine komplette körperliche Untersuchung sind Grundlage der weiteren Untersuchungen. Der Ablaufplan kann in Basis - und Spezialuntersuchung unterteilt

werden, siehe Tabelle 2. Bei den meisten Patienten sind Haarzellen im Blut mit empfindlichen Methoden nachweisbar. Standard ist eine [multiparametrische Immunphänotypisierung](#).

Tabelle 2: Untersuchungen bei Verdacht auf Haarzell - Leukämie

	Material / Methode	Untersuchung
Basis	Blut	großes Blutbild automatisiert und mikroskopisch
		LDH , Vitamin B12, Folsäure
	Ultraschall	Bauch
Spezial	Blut	Immunphänotypisierung
	Knochenmarkaspirat	mikroskopisch Immunphänotypisierung
	Knochenmarkbiopsie	mikroskopisch Immunhistochemie Faserfärbung

4. 3. Könnte es sich um eine andere Krankheit handeln?

Viele andere Krankheiten können zu einem Mangel an Blutzellen oder zu einer Vergrößerung der Milz führen. Die Kombination dieser beiden Krankheitszeichen ist relativ selten. Entscheidend sind die Blutuntersuchungen und das Ergebnis der Knochenmarkpunktion. Bei einem unklaren Befund kann es auch sinnvoll sein, Proben an einen weiteren Experten oder ein anderes Institut zu schicken (Referenzbegutachtung, Zweitmeinung).

5. Behandlung

5. 1. Wie wird die klassische Haarzell - Leukämie behandelt?

Die klassische Haarzell - Leukämie ist eine gut behandelbare Erkrankung. Es stehen mehrere, wirksame Medikamente zur Verfügung. Die Behandlung soll erst beim Auftreten von Krankheitszeichen begonnen werden. Bei einigen Patienten wird eine Haarzell - Leukämie zufällig entdeckt, z. B. weil ein Blutbild aus einem anderen Grund gemacht wurde. Wenn die Patienten keine Beschwerden haben, ist eine Behandlung nicht erforderlich. Sie könnte in diesem Stadium mehr Schaden als Nutzen bewirken. Das Blutbild wird bei diesen Patienten regelmäßig, spätestens alle drei Monate, kontrolliert. Eine Behandlung sollte begonnen werden, wenn sich die Blutwerte verschlechtern. Grenzen sind

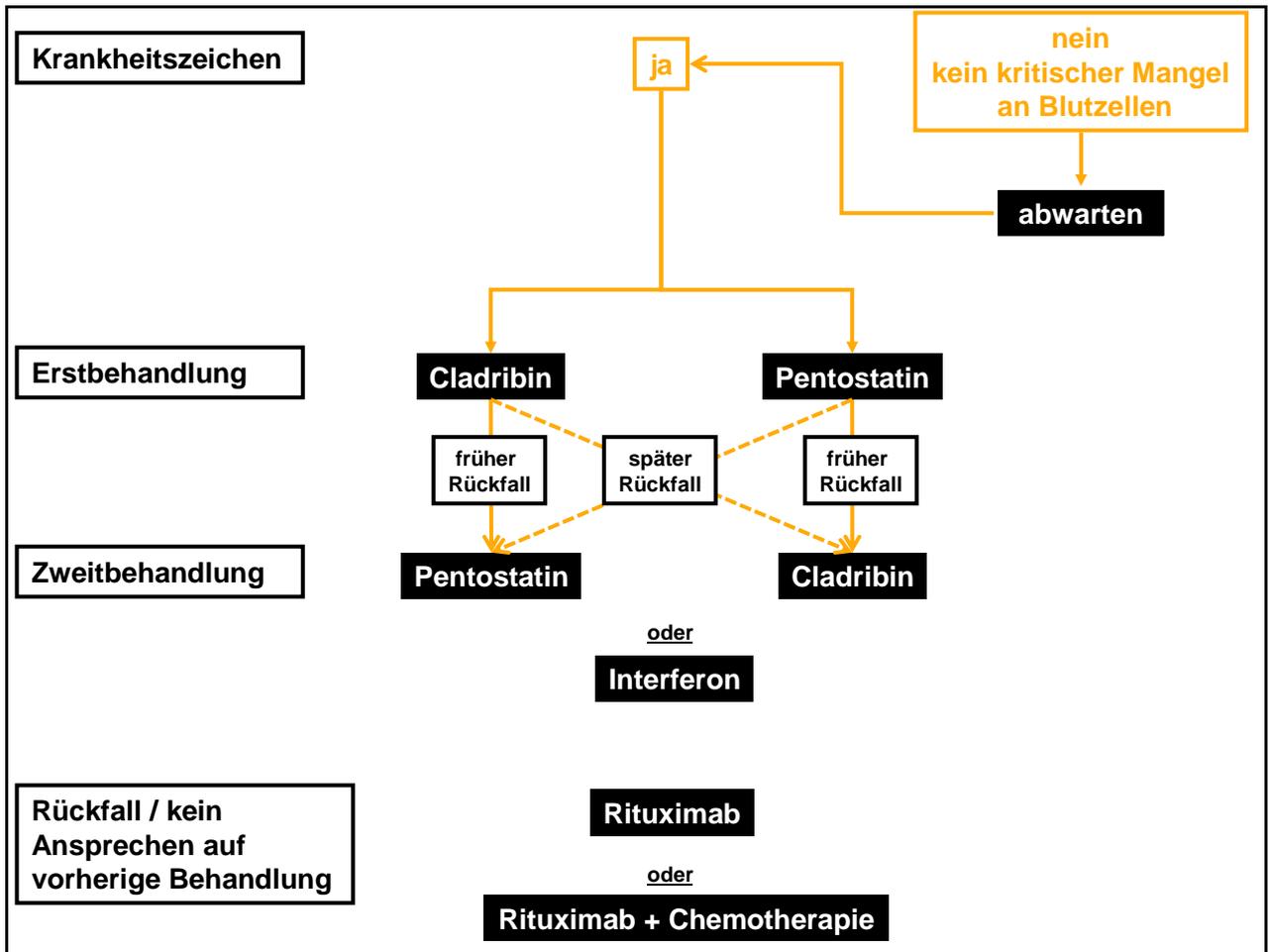
- [neutrophile Granulozyten](#) < 1000 / µl und / oder

- **Thrombozyten** < 100.000 / µl und / oder
- **Hämoglobin** < 11 g / dl.

Eine Vergrößerung der Milz ist nur dann ein Grund für den Beginn einer Behandlung, wenn der Patient dadurch deutliche Beschwerden hat.

Ein Schema für die Entscheidungen über die Behandlung ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Entscheidung über die Behandlung



Erstes Ziel der Behandlung ist ein normales **Blutbild**. Wenn bei einem Patienten mit normalem Blutbild noch Reste der Haarzell - Leukämie im Knochenmark gefunden werden, spricht man von einer **partiellen Remission**, d. h. einer teilweisen Rückbildung. Wenn keine Haarzellen mehr gefunden werden und wenn sich eine vergrößerte Milz zurückgebildet hat, spricht man von einer **kompletten Remission**, d. h. einer vollständigen Rückbildung. Patienten mit einer **kompletten Remission** haben eine höhere Chance, dass die Krankheit in den ersten Jahren nach der Behandlung nicht wieder auftritt. Ein Rückfall kann sich aber bei Patienten mit partieller und bei Patienten mit kompletter Rückbildung ereignen. Die wirksamen Medikamente sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

5. 1. 1. Chemotherapie

Am wirksamsten bei der Haarzell - Leukämie sind **Cladribin** (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA) und **Pentostatin** (Dexoycoformicin). Es gibt leider keine Studie, in der diese beiden Medikamente direkt miteinander verglichen wurden. In Deutschland und Österreich hat sich Cladribin durchgesetzt.

5. 1. 1. 1. Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA)

95 - 98 % der Patienten mit einer klassischen Haarzell - Leukämie sprechen auf die Behandlung mit Cladribin an, davon erreichen über 75% der Patienten eine **komplette Remission**. Cladribin kann auf verschiedene Weise gegeben werden, die Ergebnisse sind jeweils gleich gut:

1. **subkutan** täglich an 5 aufeinander folgenden Tagen
2. **intravenös** täglich an 5 bis 7 aufeinander folgenden Tagen
3. **intravenös** einmal pro Woche über 6 Wochen

Bei der **subkutanen** Behandlung wird Cladribin einmal am Tag unter die Haut gespritzt. Die **intravenöse** Behandlung kann entweder langsam als Dauertropf über einen ganzen Tag, d. h. über 24 Stunden, oder schneller, d. h. in 2 Stunden, durchgeführt werden. Patienten erhalten einen Behandlungszyklus. Bei der Haarzell - Leukämie erholen sich die Blutwerte langsam. Erst nach 4 Monaten wird entschieden, ob die Behandlung erfolgreich war. Nur wenn sich die Blutwerte dann nicht erholt haben, wird ein zweiter Behandlungszyklus durchgeführt.

Etwa die Hälfte der Patienten erleiden innerhalb von 15 Jahren einen Rückfall. Dann ist eine erneute Behandlung mit denselben Medikamenten möglich, vor allem wenn sich der Rückfall spät ereignet, d. h. nach mehr als drei Jahren.

Patienten, die zuerst eine Behandlung mit Interferon erhalten haben, können bei einem Rückfall mit Cladribin behandelt werden und sprechen ebenfalls sehr gut an.

Cladribin ist eine sehr gut verträgliche Chemotherapie. Typische Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen oder Haarausfall treten in der Regel nicht auf. Die Behandlung kann ambulant oder stationär durchgeführt, abhängig vom Allgemeinzustand der Patienten.

5. 1. 1. 2. Pentostatin (Deoxycoformicin)

Mehr als 90 % mit einer klassischen Haarzell - Leukämie sprechen auf eine Behandlung mit Pentostatin an, mehr als 75 % erreichen eine **komplette Remission**. Das Medikament wird **intravenös** in Abständen von zwei bis drei Wochen gegeben. Die Behandlung dauert mindestens drei Monate. In einer vergleichenden Studie war Pentostatin wirksamer als Interferon. Wenn es zu einem späten Rückfall nach Pentostatin kommt, ist eine erneute Behandlung mit demselben Medikament. Bei Patienten, die auf Cladribin nicht ansprechen,

kann die Behandlung auf Pentostatin umgestellt werden.

Pentostatin ist ebenfalls sehr gut verträglich. Auch hier treten Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen oder Haarausfall in der Regel nicht auf.

5. 1. 1. 3. Unterstützende Maßnahmen bei Chemotherapie

Hauptnebenwirkung der Chemotherapie ist anfänglich ein weiterer Abfall der Blutzellen. Kritisch ist vor allem ein Abfall der **Leukozyten** mit dem erhöhten Risiko für Infektionen. Cladribin und Pentostatin werden über die Nieren und den Urin ausgeschieden. Deshalb muss die Nierenfunktion vor und während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion wird die Menge der Chemotherapie angepasst.

Die Chemotherapie führt auch zu einer Unterdrückung des normalen Immunsystems. Dies kann an der Zahl von **T-Helferzellen** im Blut gemessen werden. Bei einem Abfall der **T-Helferzellen** unter 200 / μ l besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Lungenentzündung mit *Pneumocystis jirovecii*. Zur Vorbeugung sollten diese Patienten die Antibiotika Cotrimoxazol/Trimethoprim erhalten. Wenn besondere Risiken vorliegen, können zusätzlich andere Antibiotika erforderlich sein. Eine Anregung des Knochenmarks durch **G-CSF** ist bei Patienten mit Haarzell - Leukämie nicht routinemäßig sinnvoll, eine solche unterstützende Behandlung kann aber im Einzelfall erwogen werden.

5. 1. 2. Immuntherapie

5. 1. 2. 1. Interferon

Interferon alpha war in den 80er Jahren die übliche und einzig verfügbare Behandlung. 75 - 80 % sprechen auf Interferon an, allerdings erreichen weniger als 20 % der Patienten eine **komplette Remission**. Interferon wird **subkutan** gespritzt, die Dosis liegt bei 2 bis 3 Millionen Einheiten pro Spritze. Das Medikament muss 3 bis 5 mal pro Woche gespritzt werden. Interferon wirkt langsam, in den ersten zwei bis drei Monaten nach Beginn der Behandlung kann es sogar vorübergehend zu einer Verschlechterung der Blutwerte kommen. Mehr als 50 % der Interferon - Patienten erleiden innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall. In einer vergleichenden Studie war Pentostatin wirksamer als Interferon.

Interferon kann auch zuerst eingesetzt werden bei Patienten mit Haarzell - Leukämie, die einen starken Mangel an **neutrophilen Granulozyten** mit Blutwerten unter 500 / μ l haben. Ziel einer solchen Vorbehandlung ist eine Anhebung der Blutzellen, dann folgt die Chemotherapie.

5. 1. 2. 2. Rituximab

Rituximab ist ein **monoklonaler Antikörper**, zugelassen für die Behandlung von anderen **indolenten Lymphomen**. Voraussetzung für die Wirksamkeit von Rituximab ist der Nachweis der CD20 Struktur. Haarzellen haben CD20 auf ihrer Oberfläche und sind empfindlich für

Rituximab. 50 bis 80 % der Patienten mit Haarzell - Leukämie sprechen auf eine Behandlung mit Rituximab an, eine **komplette Remission** wird bei 20 bis 50 % erreicht. Diese Erfolge sind jedoch zumeist nicht lang anhaltend. Rituximab wird intravenös alle 4 Wochen über 2 - 4 Zyklen gegeben. In Studien wird Rituximab mit Chemotherapie kombiniert.

5. 1. 3. Gibt es andere Medikamente?

Andere Chemotherapie - Medikamente sind bei der klassischen Haarzell - Leukämie wenig wirksam. Eine viel versprechende Weiterentwicklung der Immuntherapie ist die Kombination mit Toxinen, Giftstoffe aus Bakterien oder Pflanzen.

Tabelle 4: Medikamente und Zulassungsstatus

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Cladribin (Leustatin®)		Haarzell - Leukämie intravenöse Dauerinfusion über 24 h über 7 Tage
Cladribin (Litak®)		Haarzell - Leukämie subkutaner Bolus über 5 Tage
Interferon alpha2a (Roferon®)		Haarzell - Leukämie
Interferon alpha2a, pegyliert (Pegaysys®)		
Interferon alpha2b (IntronA®)		Haarzell - Leukämie
Interferon alpha2b, pegyliert (PegIntron®)		
Pentostatin (Nipent®)	 	Haarzell – Leukämie In Österreich nicht zugelassen; Bezug nur über das Ausland möglich

Rituximab (Mabthera®)	 in Studien wirksam
--------------------------	--

 zugelassen  nicht zugelassen

5. 1. 4. Wann ist eine Operation der Milz sinnvoll?

Die Entfernung der Milz war die erste wirksame Behandlung von Patienten mit Haarzell - Leukämie. Kurzfristig verbessern sich die Blutwerte dadurch bei bis zu 70 % der Patienten. Allerdings erleiden über 90 % einen Rückfall. Bei Patienten mit klassischer Haarzell - Leukämie ist die Operation der Milz keine Standardbehandlung. Sie kann aber in Erwägung gezogen werden bei Patienten, die nicht auf Chemotherapie oder Interferon ansprechen und bei denen eine große Milz Beschwerden macht.

5. 2. Wie wird die Haarzell - Leukämie Variante behandelt?

Die Haarzell - Leukämie Variante verläuft aggressiver als die klassische Haarzell - Leukämie. Patienten mit der Variante sprechen schlechter auf Chemotherapie mit Cladribin oder Pentostatin an. Nur bei etwa 50 % normalisieren sich die Blutwerte durch die Behandlung. Auch Interferon oder andere Medikamente der Chemotherapie sind wenig wirksam. Bei Patienten mit der Haarzell - Leukämie Variante ist eine Operation der Milz eine Behandlungsmöglichkeit, wenn sie nicht auf Chemotherapie ansprechen oder einen frühen Rückfall erleiden.

6. Welche Kontrollen sind sinnvoll? In welchen Abständen? Wie lange?

Die Haarzell - Leukämie ist eine chronische Erkrankung. Rückfälle können auch nach vielen Jahren passieren. Ein festgelegtes Schema für Nachuntersuchungen gibt es nicht. Eine routinemäßige Knochenmarkpunktion nach einer Behandlung wird nicht empfohlen. Die Punktion ist dann erforderlich, wenn sich die Blutwerte nicht normalisiert haben oder wenn weiterhin Krankheitszeichen bestehen.

Die weiteren Kontrollen sollen sich am einzelnen Patienten und seinem Rückfallrisiko orientieren: In den ersten 6 Monaten nach Erreichen einer **Remission** sind Kontrollen des Blutbildes in vierwöchentlichen Abständen sinnvoll, eine Ultraschalluntersuchung zur Kontrolle der Milzgröße alle 3 Monate. Wenn die Blutwerte stabil sind, können die Abstände der Blutbildkontrollen auf 3 Monate und für die Ultraschalluntersuchung auf 6 Monate verlängert werden.

7. Wie sind die Chancen? Wie ist die Lebenserwartung?

Etwa 70% der Patienten mit Haarzell - Leukämie haben eine normale Lebenserwartung. Entscheidend ist das Ansprechen auf die Behandlung. Je besser Patienten auf die Behandlung ansprechen, umso besser die Prognose. In einigen Langzeitstudien wurden vermehrt Fälle von anderen Krebserkrankungen bei Patienten mit Haarzell - Leukämie beobachtet. Da die Ergebnisse nicht einheitlich sind, gibt es bisher keine Empfehlung für ein besonderes Vorsorgeprogramm bei Patienten mit Haarzell - Leukämie.

8. Wo bekomme ich weitere Informationen?

www.haarzell-leukaemie.de

9. Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Hämatonkologische Schwerpunktpraxis
Parkallee 41 - 45
28209 Bremen
Tel.: 0421 / 320464

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Berolinahaus
Alexanderplatz 1
10178 Berlin (Mitte)
Tel.: 030 / 27 87 60 69 - 0
E-Mail: woermann@dgho.de

Ao Univ. Prof. Dr. Michael Steurer
Universitätsklinik für Innere Medizin V
Hämatologie und Onkologie
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck/Austria
Tel: 0043 / 512 / 504-81386
Fax: 0043 / 512 / 504-25615
E-Mail: Michael.Steurer@i-med.ac.at

Prof. Dr. Mathias Rummel
Klinikum der Justus-Liebig-Universität
Medizinische Klinik IV
StiL-Studienzentrale
Klinikstr. 36
35392 Gießen
Tel.: 0641 / 99-42600
Fax: 0641 / 99-42609
E-Mail: Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Anthony D. Ho
Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 / 56-8001

Fax: 06221 / 56-5813

E-Mail: anthony_ho@med.uni-heidelberg.de

14. Interessenkonflikte