

Vortrag Prof. Dr. Wörmann – 12.09.2021 – HZL Entstehung und Therapie

Die Haarzell-Leukämie

Die Bandbreite unter Ihnen als Patienten und Angehörige ist groß, angefangen von denen, die ganz neu mit der Krankheit konfrontiert sind, bis hin zu denen, die ihre Erkrankung bereits sehr gut kennen und den Vortrag unter Umständen auch selbst halten könnten. Ich möchte Sie alle mitnehmen. Von daher beginnen wir mit den Grundlagen der HZL und gehen aber auch in die Tiefe, was unter Umständen sehr anstrengend sein kann.

Wir beginnen mit den Grundlagen der Erkrankung Haarzell-Leukämie, die Ihren Namen daher hat, dass es im Blutausstrich unter dem Mikroskop so aussieht, als ob die Zellen lauter Haare haben. Es ist der reine mikroskopische Aspekt, der der Krankheit ihren Namen gegeben hat.

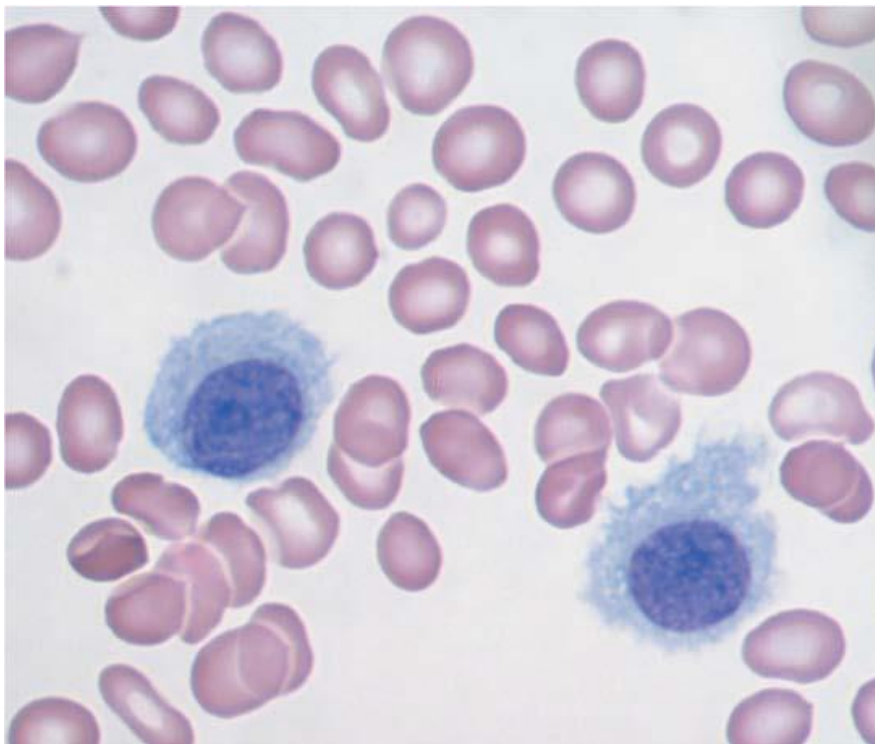


Abb. Blutausstrich (Mirkoskopisch)

Zum ersten Mal wurde die Erkrankung 1958 durch eine sehr versierte Kollegin aus den USA, nämlich Bertha Bouroncle beschrieben. Sie hatte erkannt, dass die HZL nicht in das Muster der bereits bekannten Leukämien fällt. Es ist zwar eine langsam fortschreitende Erkrankung, wie andere chronische Leukämien. Aber sie verhält sich anders. Diese Erstbeschreibung führte dann auch dazu, dass überhaupt Zahlen erhoben wurden und man dann erkannte, dass diese Krankheit sich nicht nur anders verhält was den Verlauf angeht, sondern auch, was die Behandelbarkeit angeht und zuletzt im positiven Sinne, dass sie auch besser behandelbar ist als manch andere Leukämien.

Haarzell - Leukämie

Allgemeines

Erkrankung der B Lymphozyten

Erstbeschreibung 1958 durch Bertha Bouroncle



langsam fortschreitende Erkrankung

Jetzt zu den Zahlen. Es ist eine seltene Leukämie. Von allen Leukämien im Jahr macht diese etwa 1% aus. Ungewöhnlich, denn die meisten Leukämien sind Erkrankungen des höheren Lebensalters. Von einem höheren Lebensalter sprechen wir ab 70 Jahren. Die Haarzell-Leukämie tritt eher bei etwas jüngeren Menschen auf. Laut Statistik liegt hier das Erkrankungsalter bei etwa 50 - 55 Jahren und es stellt sich ganz klar heraus, dass mehr Männer als Frauen davon betroffen sind. Männer sind 4-mal häufiger betroffen als Frauen. Zu den Risikofaktoren werde ich mich jetzt nicht weiter äußern, es hat sich nicht viel neues ergeben. Es gibt ein paar Ansatzpunkte, die besagen, dass Menschen, die mit organischen Lösungsmitteln etwas zu tun hatten, eine berufliche Exposition, also ein höheres Risiko haben. Wir merken aber auch, dass die Schwellenwerte dafür sehr hoch liegen und es immer wieder sehr intensive Diskussionen mit den Berufsgenossenschaften gibt, ob diese Krankheit als Berufskrankheit dann auch anerkannt wird. Diese Abbildung zeigt die allgemeinen Faktoren zur Erkrankung, wie sie auch vor zehn Jahren gesichert waren. Die darunter liegende Abbildung, mit den rot dargestellten Fakten zeigt, was sich über die Jahre wahrscheinlich verändert hat.

Haarzell - Leukämie

Allgemeines

● Häufigkeit	0,3 / 100.000
	1% aller Leukämien
● mittleres Alter	50 – 55 Jahre
● Geschlecht M : F	4 : 1
● Risikofaktoren	?

Haarzell - Leukämie

Algemeines

- **Häufigkeit** **0,3 / 100.000**
1% aller Leukämien
- **mittleres Alter** **45 – 55 Jahre**
- **Geschlecht M : F** **4 : 1**
- **Risikofaktoren** **?**

andere indolente Lymphome

Abb. Erkrankung „neu“ - jetzt

Als erstes sei hier zu benennen, dass wir den Eindruck haben, dass das Erkrankungsalter etwas nach vorn gerückt ist. Wir denken aber auch, dass es nicht einer Änderung der Erkrankung an sich ist, sondern dass sie etwas eher festgestellt wird. Wir gehen grundsätzlich davon aus, dass der Ursprung einer HZL im Körper mindestens 10 Jahre vorher im Körper passiert sein muss, bevor sich die Krankheit so ausprägt, dass Sie davon krank werden. Da aber zunehmend auch jüngere Menschen heutzutage in Vorsorgeprogramme hineinkommen, wo auch ein Blutbild Bestandteil ist, wird eher auch schon bei den Jüngeren im Blutbild festgestellt, dass da etwas nicht stimmt. Das war früher nicht so üblich. Das führt dazu, dass heute etwas eher, so etwa 5 Jahre früher, bereits eine HZL festgestellt wird. Deswegen ist das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland etwas nach vorn gerückt. Als nächstes, das betrifft die Frauen, haben wir den Eindruck, dass die HZL bei ihnen etwas anders und vielleicht etwas aggressiver in den jüngeren Lebensjahren verläuft. Das ist derzeit intensiver Forschungsgegenstand in den USA. Wir versuchen jetzt Daten zusammen zu tragen, um die Unterschiede herauszufinden und ob diese Einfluss auf die Behandlung haben. Ob also z. B. Frauen zu einem bestimmten Zeitpunkt eine andere Therapie oder eventuell aggressiver behandelt werden sollten. Die Lebenserwartung ist dieselbe, aber der Verlauf ist etwas anders. Ganz unten, das ist jetzt nicht rot markiert aber dazu gesetzt ist, dass je mehr Patienten wir sehen und Daten dazu sammeln, sich herausstellt, dass Einzelne von Ihnen doch mehr als eine bösartige Erkrankung haben, z. B. ein anderes Lymphom. Auch da wissen wir noch nicht wer das ist und wie das zusammenhängt. Es gibt auf jeden Fall zwei Patienten unter Ihnen, von denen ich weiß, dass auch in der Familie ähnliche Erkrankungen da waren, wo wir schauen, ob wir aus dem Stammbaum heraus-bekommen, ob eine genetische Belastung vorliegt. Hier möchte ich darauf hinweisen, dass wir daran hochinteressiert sind, auch solche kleinen Gruppen innerhalb der schon seltenen Haarzell-Leukämie besser zu charakterisieren, um sie auch besser beraten zu können. Wir gehen im Moment davon aus, dass so eine Erkrankung nicht vererbbar ist, aber vielleicht gibt es in der einen oder anderen Familie doch einen Risikofaktor. Das wüssten wir gern. Wir sind also hochinteressiert, dass Sie sich dann auch in Zentren vorstellen.

Jetzt sehen Sie ein „schrecklich“ buntes Bild eines Knochenmarks. So sieht es unter dem Mikroskop aus, wenn ein Knochenmark punktiert ist. Dieses ist nicht von einem Patienten, sondern von einem gesunden Menschen, also ein normales Knochenmark. Es ist komplett bunt und fast keine Zelle sieht aus wie die andere. Ein paar sehen Sie, die öfter auftauchen, aber insgesamt ist das Knochenmark eine Fabrik für alle Blutzellen. Da alles an Blutzellen hier hergestellt werden muss, ist es eine vielfältige, sehr bunte Fabrik. Daneben habe ich Ihnen das mal als vereinfachte Grafik dargestellt. Darin sehen Sie die verschiedenen Zellen, die im Knochenmark entstehen. Die schwarzen Linien dazwischen stellen das Bindegewebe im Knochenmark dar. Dieses führt dazu, dass so eine Art Nischen entstehen, in denen sich Zellen anhaften können und nicht wie Blut hin und her fliesen können, sonst könnten sie sich nicht vermehren. Sie brauchen diese Nischen, um zu existieren. Diese Vielfalt ist typisch für ein Knochenmark. Jeder Mensch braucht dieses bunte Knochenmark.

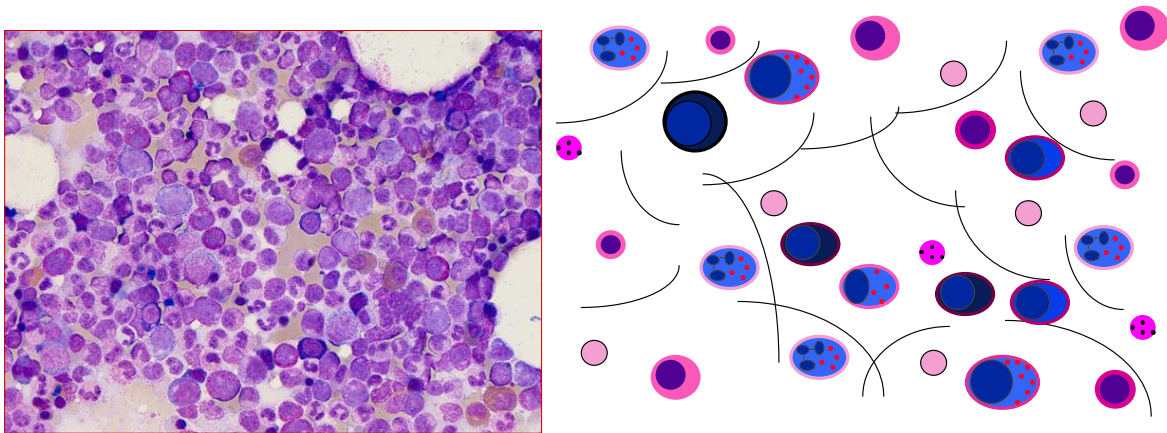


Abb. Knochenmark normal (mikroskopisch)+ grafische Darstellung

Was passiert jetzt bei einem HZL-Patienten?

Bei einem HZL-Patienten hat eine von diesen Zellen, die im Immunsystem notwendig sind, einen Fehler. Einen Fehler dahingehend, dass diese Zellen sich auf einmal stärker vermehren als andere Zellen. Ich habe hier B-Lymphozyten genannt, weil die HZL aus einer bestimmten Gruppe des Immunsystems kommt, den Zellen, die wir als B-Lymphozyten bezeichnen. Das führt dann mit diesem Fehler dazu, dass aus dieser Zelle ein kleines Nest aus diesen fehlerhaften B-Lymphozyten entsteht, und das ist der Beginn einer Haarzell-Leukämie. All das sehen wir in der Wirklichkeit nicht, das ist Theorie, da niemand wahllos zum Punktieren des Knochenmarkes angehalten wird, nur um mal zu schauen, ob sich vielleicht so ein Nest gebildet hat.

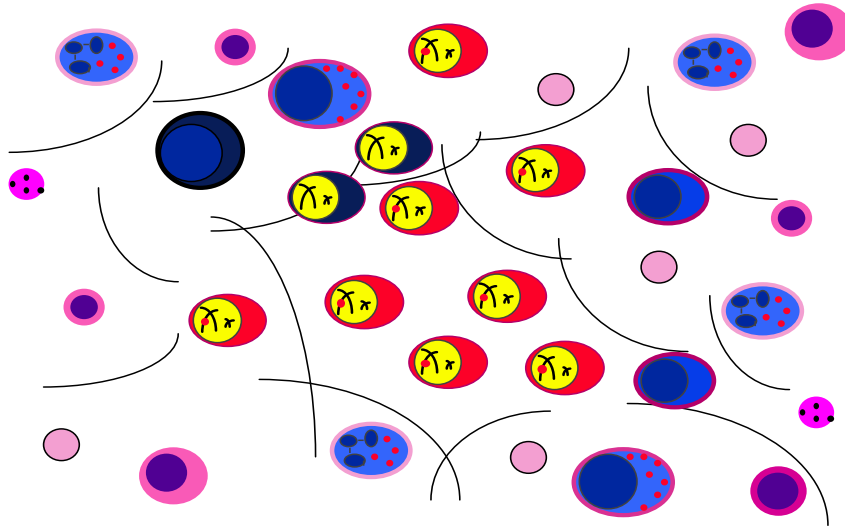


Abb. Grafik mit HZL-Zellen

Was wir aber bei der HZL ganz sicher wissen ist, dass wenn sich so eine bösartige Zelle gebildet hat, sie auch ein hohes Verbreitungsrisiko hat und sie führt eben bei der HZL dazu, dass diese Zellen nicht einfach nur existieren, sondern, dass sie alle anderen verdrängen. Das ganz Kritische bei der HZL ist eben, dass all das nicht irgendwo Schmerzen macht und Sie es merken wie einen tastbaren Knoten. Die HZL wird am ehesten daran bemerkt, dass die normalen Blutzellen auf einmal nicht mehr da sind. Das heißt, das Knochenmark ist überwuchert von Haarzellen und was wir vorher beim gesunden Menschen an buntem Knochenmark gesehen haben, wird auf einmal durch eine ganz einheitliche Population von diesen Haarzellen ersetzt. Eine zweite Besonderheit bei der HZL ist, dass gibt es fast ausschließlich bei dieser Erkrankung, dass das Bindegewebe (schwarze Linien) sich massiv verstärkt. Diese Vermehrung des Bindegewebes sehen Sie in Ihren Knochenmarksbefunden unter dem Begriff Knochenmark-Fibrose. Fibrose steht für Bindegewebsvermehrung und führt dazu, dass manchmal bei Knochenmarkspunktionen es vorkommt, dass es dem Arzt gar nicht möglich ist, flüssiges Knochenmark herauszuziehen, sondern es sich um eine sogenannte trockene Knochenmarkspunktion handelt. Diese trockene Punktion bedeutet, dass die Fibrose so ausgeprägt ist, dass man nur mit einer Biopsie wirklich Material zur gesicherten Diagnose für eine HZL bekommt. Das ist eine Besonderheit und auch gleichzeitig für uns ein Anzeichen, dass es sich um eine HZL handeln könnte. Auf dem mikroskopischen Bild des Knochenmarks einer geschätzten Pathologin Dr. Korinna Jöhrens, die mittlerweile Professorin in Dresden ist, können Sie ganz deutlich die vielen einzelnen Nischen mit jeweils darin eingeschlossenen Haarzellen und auch den Unterschied, zu dem vorab schon gesehenen buntem Knochenmark sehen.

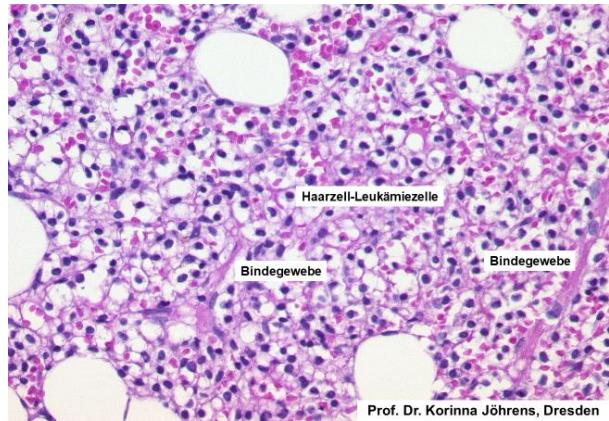
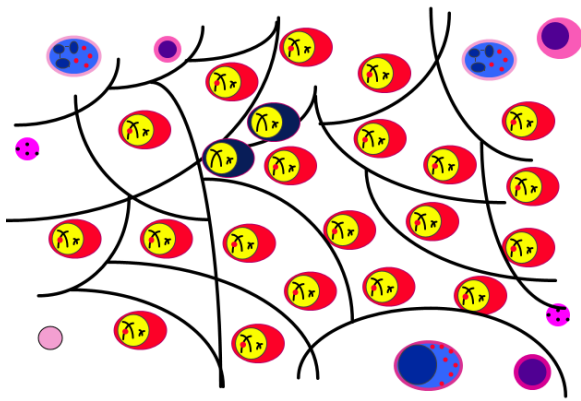


Abb. HZL mit Fibrose (Grafik), daneben mikroskopisch von Prof. Dr. Jöhrens

Wenn nun ein Verdacht auf eine HZL da ist, was sichert uns dann die Diagnose? Zum einen, die vorgenannte Knochenmarksbiopsie, zum anderen werden heute an den Zellen verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Die erste Untersuchung ist die sogenannte Immunphänotypisierung (FACS-Analyse). Hier sehen wir uns an, wie die Oberfläche der Zellen aussieht. Die HZL hat hier ein ganz bestimmtes Muster, welches sie von allen anderen bösartigen Erkrankungen unterscheidet. Es gibt hier bestimmte Marker, die man nicht auswendig wissen muss. Man muss einfach nur wissen, wo man das nachschauen kann. Ein wichtiger Marker, den viele von Ihnen bereits aber auswendig können, der typisch für die HZL ist, ist der Marker CD103. Diese Immunphänotypisierung wird an einem Gerät durchgeführt, aus dem amerikanischen abgekürzt FACS genannt, deswegen werden auch beide Begriffe von Ihren Ärzten benutzt.

Haarzell - Leukämie

klassisch - Immunphänotypisierung (FACS Analyse)

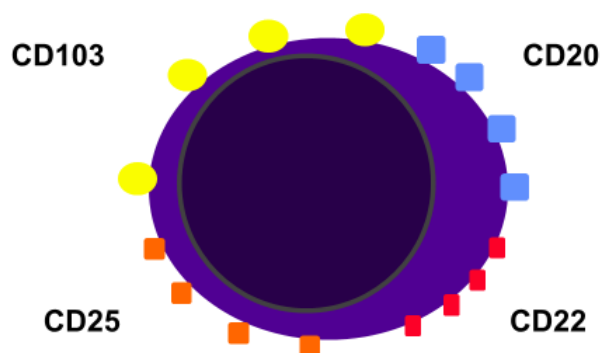


Abb. HZL klassisch – Immunphänotypisierung

Da aber meist nicht alles gleich ist, gibt es auch bei der HZL noch eine Unterform dieser Erkrankung. Neben der sogenannten klassischen HZL (siehe oben), gibt es noch eine kleine Gruppe von Patienten, die ebenfalls den Marker CD103 haben, aber der Marker CD25 fehlt bei ihnen. Da haben wir gelernt, dass sich diese Variante der HZL aggressiver verhält als die

klassische HZL. Deshalb ist es nicht nur interessant zu wissen was man hat, sondern eben auch relevant. Ein Patient mit der Variante wird engmaschiger überwacht und bekommt häufig auch eher einen Rückfall als jemand mit der klassischen HZL. Die Unterscheidung zwischen klassischer HZL und der Variante lässt sich feststellen durch die Immunphänotypisierung, weil man hier erkennt, welche Marker da sind und welche nicht.

Haarzell - Leukämie

Variante - Immunphänotypisierung (FACS Analyse)

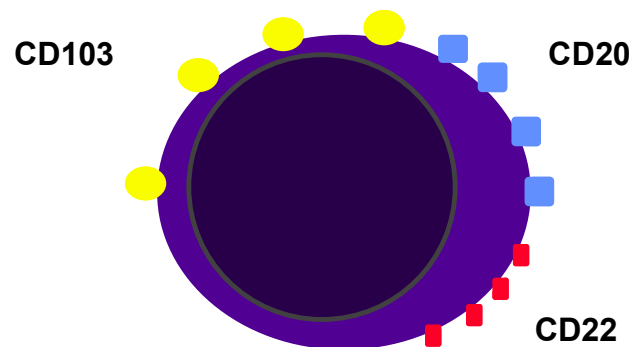


Abb. HZL Variante – Immunphänotypisierung

Dazu hat sich vor gut zehn Jahren ein zweiter Marker gesellt. Das ist für uns immer sehr hilfreich, da es für Sie so wichtig ist, dass die Diagnose genau stimmt. Ist es eine Haarzell-Leukämie? Ist es eine klassische HZL oder die Variante? Die Diagnose muss auf festem Fundament stehen, um auch die richtigen Behandlungsmöglichkeiten herauszustellen. Deswegen ist es für uns in den letzten Jahren sehr hilfreich, dass wir noch eine zweite Methode, die genetische Analyse oder molekulargenetische Analyse dazu bekommen haben. Patienten mit einer klassischen HZL haben einen bestimmten Marker, eine Mutation im BRAF V600E – Gen. Diese Mutation, dass sei hier ganz ausdrücklich genannt, ist eine erworbene Mutation, keine vererbte. Diese Mutation gibt es ausschließlich in den Haarzellen der Patienten. Das ist kein genetischer Marker, den mal als Krankheit an seine Kinder weitergeben könnte, sondern er ist direkt mit der Krankheitsentstehung assoziiert. Dieser Marker führt in diesen Lymphozyten zur Ausprägung der klassischen HZL. Ich habe das jetzt so ausführlich benannt, weil bei der Variante diese Mutation nicht da ist. Wir lassen heute, um die Diagnose richtig abzusichern, die Immunphänotypisierung und die Molekulargenetik durchführen.

Haarzell - Leukämie

klassisch – genetische Analyse (Molekulargenetik)



Abb. HZL-Klassisch -BRAFV600E

Mit der nächsten Abbildung folgt noch einmal eine Zusammenfassung zwischen der klassischen HZL und ihrer Variante. Das Auftreten der beiden ist unterschiedlich. Die klassische HZL ist die häufigere und mein persönlicher Eindruck ist, dass die Häufigkeit inzwischen bei etwa 95 % liegt und die Variante eher seltener diagnostiziert wird. Das mittlere Erkrankungsalter und das Geschlechtsverhältnis der bei der klassischen HZL hatte ich vorab schon genannt. Ganz wichtig noch einmal ist, dass im Blut bei der klassischen HZL häufig die Zellen niedrig sind. Im Verhältnis zur Variante ist das mittlere Erkrankungsalter wesentlich älter und auch das Verhältnis von Männern und Frauen ist hier fast gleich. Bei der Variante zeigen sich häufig hohe Lymphozyten-Zahlen, was aber nicht automatisch heißt, dass jemand mit hohen Lymphozyten die Variante hat. Dies kommt gelegentlich auch bei der klassischen HZL vor.

Haarzell - Leukämie

Zusammenfassung

	klassisch	Variante
Häufigkeit (%)	90 – 95	5 - 10
Alter (median, Jahre)	50 - 55	> 70 Jahre
Geschlecht M : F	4 : 1	1 – 2 : 1
Lymphozytose (%)	< 10	≥ 90
Anämie (%)	85	häufig normal
Thrombozytopenie (%)	80	häufig normal
Immunphänotyp	reife B Zelle, CD103+, CD25+	reife B Zelle, CD103+, CD25-
Genotyp <i>BRAF</i>	V600E (98%)	Wildtyp
<i>IGH</i>		V4-34

Abb. Vgl. klassisch/Variante

Die Botschaft ist, die HZL-Diagnose muss sich sein. Dies lässt sich mit den vorgenannten Untersuchungen gut feststellen. Oft bekomme ich Anfragen von Ihnen: „Ich habe HZL, was soll ich jetzt machen?“, dann frage ich nach den Untersuchungsergebnissen und bitte darum, sie mir zu senden und oft fehlt dann etwas. Dann bekommen Sie von mir vorerst die zurückhaltende Antwort: „Ich baue mit Ihnen kein Haus, wenn das Fundament nicht solide steht. Wir kümmern uns also erst um das Fundament, das heißt, die noch fehlenden Untersuchungsergebnisse müssen nachgeholt werden und dann stehen wir gern beratend zur Seite, was die bestmögliche Behandlung für Sie ist.“

Als nächstes kommen wir zu den Krankheitszeichen und da werden sich die meisten wiederfinden. Was hat also dazu geführt, um festzustellen, dass Sie überhaupt krank sind? Bei ganz vielen tritt eine allgemeine Müdigkeit, die sogenannte Fatigue-Symptomatik auf. Nicht selten sind Infektionen wie z. B. eine Lungenentzündung am Anfang aufgetreten. Auch eine ausgeprägte Gürtelrose (Herpes) kann anfangs auftreten. Niedrige Blutplättchen (Thrombozyten) führen zu Blutungszeichen (z. B. Zahnfleisch, Blutergüsse). Wenn eine Blutarmut herrscht, dann verstärkt das auch nochmal die Müdigkeit. Die vergrößerte Milz ist auch ein Anzeichen, von dem aber viele noch nichts merken. Bei manchen Patienten ist die Milz dann aber schon so groß, dass sie einen Druckschmerz im linken Oberbauch und manchmal auch Seitenstechen verspüren. Nicht häufig, aber auch gelegentlich, können sich Haarzellen nicht nur in der Milz, sondern auch in den Lymphknoten wohlfühlen. Diese Patienten haben dann vergrößerte Lymphknoten, z. B. im Bauchraum. Man fühlt sie nicht, sondern sieht sie nur auf Bildern. Eine kleine Gruppe unter Ihnen haben auch Hautveränderungen, die zurück gehen, wenn die Leukämie zurück geht. Einige von Ihnen, die meisten kenne ich auch persönlich, haben eine Osteoporose entwickelt. Das ist wirklich selten und als Ausnahme hat sich durch die Aktivität der HZL im Knochenmark auch der Knochen verändert. Für diese Patienten ist es aber wichtig das zu wissen, weil wir hier die Osteoporose extra behandeln müssen. Die Pünktchen am Ende der Abbildung stehen dafür, dass keine zwei Patienten gleich sind. Auch wenn wir die Krankheit gut beschreiben können und ich Ihnen zeigen kann, wie es unter dem Mikroskop aussieht, wie die Immunphänotypisierung und die Molekulargenetik sind, hat doch jeder Patient seine eigene Leukämie.

Haarzell - Leukämie

Krankheitszeichen

Müdigkeit (Fatigue)

Infektionen

Lungenentzündung

Herpes ...

Blutungszeichen

Blutarmut

vergrößerte Milz

vergrößerte Lymphknoten

Hautveränderungen

Knochenveränderungen (Osteoporose)

...

Das war der Einstieg, wo ich alle von Ihnen mitnehmen wollte, die erst kurz mit der Erkrankung konfrontiert sind und jetzt kommen wir zur Behandlung. Die erste Frage bei der Behandlung ist, müssen wir behandeln? Nicht wenige von Ihnen bekommen die Diagnose HZL und die Aussage, wir möchten Sie derzeit nicht behandeln. Das erfordert viel Gespräch. Im Gegensatz zu einer Soap-Opera im Fernsehen, wo jemand der Leukämie diagnostiziert, bekommt entweder stirbt, oder aber es geht ihm wirklich nicht so gut was das Bild einer Leukämieerkrankung prägt, durchbrechen wir dieses bei der HZL. Das hat ganz besonders mit der Haarzell-Leukämie selbst zu tun. Wir gehen weiter davon aus, dass die HZL eine chronische Krankheit ist, mit der man leben muss und auch, und das inzwischen über viele Jahrzehnte, leben kann. Das heißt aber auch, wenn wir wissen, dass die Krankheit so langsam verläuft und bei vielen auch eher zufällig erkannt wird, das man sehr vorsichtig mit den Waffen der Bekämpfung sein muss, die man zu Verfügung hat. Man möchte nicht zu früh alle Waffen einsetzen und sein Pulver verschießen, auf der anderen Seite, möchte man natürlich auch nicht den Zeitpunkt verpassen, wo man behandeln muss. Deswegen haben wir Regeln aufgestellt, um zu sagen, wie wir mit Haarzell-Leukämie-Patienten umgehen? Das erste ist, wir reden so offen wie eben möglich mit Ihnen und wir stellen Ihnen alle Informationen zur Verfügung, die sie brauchen. Das ist auch mein persönliches Thema. Ich bin zutiefst davon überzeugt, dass Sie Ihre Krankheit kennen müssen, um damit umgehen zu können. Ich weiß aber auch von allen, die ich kenne, dass man damit umgehen kann. Manchmal dauert es ein wenig und manchmal braucht es etwas länger, manche schaffen es schneller und andere brauchen auch Jahre, um damit umzugehen. Aber es kann nur dann ein gelungenes Leben für Sie werden, wenn Sie es schaffen, diese Krankheit in Ihr Leben und in das was Sie sonst als Ziele für sich gesetzt haben, zu integrieren. Da gehört dann auch die gesamte Familie oder das Umfeld mit dazu. Das kann auch dazu führen, dass wir natürlich mit Ihnen diskutieren: wann sollen wir anfangen zu behandeln?

Haarzell - Leukämie

Abwarten

Hämoglobin	< 11,0 g/ dl
neutrophile Granulozyten	< 1.000 / µl
Thrombozyten	< 100.000 / µl

Krankheitszeichen

Abb. Beginn der Behandlung

Die Abbildung zeigt die Grenzwerte. Wenn wir sehen, dass die Blutwerte zwar eindeutig sind und auch schlechter werden, sagen wir trotzdem manchmal: man könnte mit der Behandlung noch warten. Dann könnte jemand von Ihnen sagen, das ist aber nicht mehr mein Leben, ich möchte die nächsten Jahre Ruhe haben und wenn es schon möglich ist, zu behandeln, dann möchte ich das auch. Dann gibt es andere, die die Werte sehr tief runter

gehen lassen und die auf gar keinen Fall früher behandelt werden möchten als unbedingt notwendig. Ich halte das für eine heute korrekte und moderne Medizin. Wenn ich das plakativ den Studenten beibringen möchte, dann sage ich ihnen, der Patient hat immer recht. Das stimmt wahrscheinlich nicht und manchmal haben auch wir recht, aber wie Sie mit Ihrer Erkrankung umgehen und wann was für Sie möglich ist, das muss mit Ihnen besprochen werden. Die Werte in der Abbildung sind Grenzwerte. Also bei einem Hämoglobinwert unter 11 g/dl würden wir behandeln. Auch wenn die weißen Blutkörperchen (Granulozyten) runter gehen und das Infektrisiko steigt, würden wir behandeln. Wenn die Blutplättchen (Thrombozyten) runter gehen und die Blutungsneigung steigt, würden wir behandeln. Aber es muss das Gesamtpaket sein. Es gibt aber auch Patienten, die diese Grenzwerte alle nicht erreichen, aber so deutliche Krankheitszeichen wie eine massive Müdigkeit und Schwäche aufweisen und sehr unzufrieden sind, weil sie beruflich und sportlich nicht mehr das leisten können, was sie vorher konnten, dann kann das ein Grund sein, die Behandlung durchzuführen. Deswegen sind die Krankheitszeichen noch einmal ganz deutlich in rot markiert. Sie geben vor! Wir behandeln Patienten, keine Laborwerte.

Jetzt kommen wir zur nächsten Abbildung, dem schönsten Bild. Nämlich, dass sich erfreulicherweise in den letzten 50 Jahren eine Entwicklung für die HZL ergeben hat, die man bei einer so ganz seltenen Erkrankung fast gar nicht sieht. Woran liegt das? Sie sind wirtschaftlich für die Industrie nicht interessant. Die meisten neuen Arzneimittel werden heute nicht in irgendwelchen Grundlagenlaboren erarbeitet, oder in öffentlichen Institutionen, sondern die meisten werden von der pharmazeutischen Industrie entwickelt und damit gibt es ein kommerzielles Interesse. Das kommerzielle Interesse hat auch damit etwas zu tun, wie viele Patienten können dann mit einem neuen Medikament auch behandelt werden? Obwohl Sie so selten sind, hat sich erfreulicherweise ein ganzes Arsenal an Arzneimitteln herauskristallisiert, das eine hohe Wirksamkeit bei der HZL hat, obwohl die meisten davon, erst bei anderen Erkrankungen eingesetzt wurden, dann aber schnell erkannt wurde, dass auch Patienten mit HZL davon profitieren können. Das beginnt 1984 mit Interferon, dann die Chemotherapie mit Pentostatin und Cladribin, dann ab 2000 die Antikörper, die BRAF-Inhibitoren und ganz neu, die B-Zell-Inhibitoren.

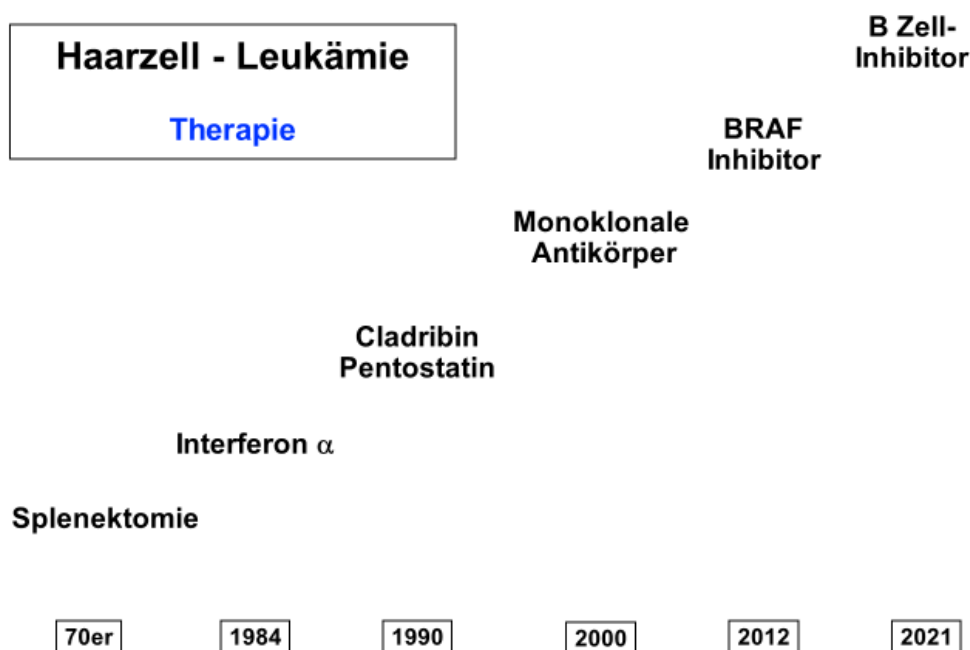


Abb. Therapie-Entwicklung

Ich gehe nun mit Ihnen den Algorithmus, den logischen Aufbau der Therapien für die Haarzell-Leukämie durch:

Es beginnt oben links mit der Fragestellung, ob behandelt werden muss oder nicht. Wenn nicht behandelt werden muss, dann würden wir abwarten und beobachten – „watch and wait“. Beim zweiten Kasten daneben steht die Gruppe, bei der behandelt werden muss. Da gibt es am Anfang zwei Möglichkeiten mit Chemotherapie, zum einen Cladribin und zum anderen Pentostatin: zwei Möglichkeiten der Chemotherapie, die gleich wirksam sind. In Deutschland hat sich vorwiegend Cladribin durchgesetzt, was aber wohl geschichtliche Gründe hat. Es gibt bestimmte Zentren, die Pentostatin bevorzugen, weltweit auch. Beide Medikamente sind gleich wirksam. Wenn es nach vielen Jahren mal zu einem Rückfall (Rezidiv) kommt, dann wirken die gleichen Medikamente auch wieder. Das heißt, wenn ein Patient z. B. Cladribin bekommen hat, die Leukämie ist daraufhin zurück gegangen und irgendwann nach mehr als 5 Jahren kommt die Leukämie wieder, dann kann wieder mit Cladribin behandelt werden. Die Wahrscheinlichkeit ist sehr hoch, dass die Patienten darauf wieder genauso gut ansprechen. Dasselbe trifft auch auf Pentostatin zu. Fünf Jahre sind für uns so eine Art Grenze, um zu sagen, dass ein Medikament gut angeschlagen und gut gewirkt hat. Natürlich sind 5 Jahre unwissenschaftlich. 4,9 und 5,1 Jahre, wie kann man das voneinander trennen? Das sind dann eher Punkte, die wir im Gesamtzusammenhang sehen. Wenn ein Patient zwar angesprochen, die Remission aber nicht lange angehalten hat, dann würden wir wechseln. Das heißt: wir würden dann bei der zweiten Behandlung das andere Chemotherapeutikum ansetzen. Also wenn die Erstbehandlung mit Cladribin war und nach zwei Jahren bereits wieder behandelt werden müsste, würden wir uns da für Pentostatin entscheiden und umgekehrt. Eine spannende Alternative ist in den letzten Jahren eine mögliche Verbesserung der Wirkung einer Chemotherapie durch zusätzliche Gabe eines sogenannten Antikörpers. Es ist vollkommen egal, ob Cladribin oder Pentostatin verabreicht werden, die Therapie wird mit einem Antikörper intravenös ergänzt. Dieser Antikörper hilft dem Immunsystem, Haarzellen zu erkennen. Er setzt sich auf die Haarzelle drauf, markiert sie uns und zeigt dem Immunsystem so, dass diese Zelle der Feind ist, der attackiert und zerstört werden muss. Es hat sich herausgestellt, dass die Kombination von Chemotherapie mit diesem Antikörper (Rituximab) wirksamer ist als die Chemotherapie allein. Eine weitere Möglichkeit, wenn ein Patient einen Rückfall hat, ist, dass man Interferon einsetzt. Und wenn ein Patient überhaupt nicht anspricht oder schon zwei oder drei Mal Chemotherapie bekommen hat und nicht gut reagiert hat, dann haben wir ein kleines Arsenal von Medikamenten, die ich im Anschluss noch vorstelle. Die Botschaft für Sie ist, wir haben heute sehr viele Möglichkeiten, eine HZL zu behandeln. Wir haben nicht nur einen Plan B, sondern auch noch die Pläne C, D, E und F. Wir haben aber auch klare Vorstellungen davon, wann man was einsetzen sollte und können dann jeweils auswählen. Gerade bei Patienten, die in den letzten 1 ½ Jahren mit einer behandlungsbedürftigen HZL kommen, zögern wir am Anfang, eine Chemotherapie einzusetzen. Warum sind wir so zögerlich? Durch eine Chemotherapie gehen in den ersten Wochen nach der Behandlung die Blutzellen noch weiter runter gehen, und zwar insbesondere die Zellen des Immunsystems. Das nehmen wir in Kauf, weil wir wissen, dass sich damit auch die Leukämie selbst zurückbildet und wir wissen, dass man dieses Tal gut überstehen kann. Aber in Zeiten von Covid-19 haben wir noch einmal neu nachgedacht. Wenn manche Patienten gleichzeitig Covid-19 bekommen würden, würden wir eine Lebensgefahr sehen. Das heißt, wir haben zusätzlich überlegt, was wir mit den Patienten machen, bei denen eine Chemotherapie nicht möglich oder z.B. wegen einer Covid-19-Gefährdung nicht sinnvoll ist. Auch da haben wir ein paar Möglichkeiten. Wir können einen BRAF-Inhibitor einsetzen, der sonst nur bei Rückfällen eingesetzt wird. Wir können auch über Interferon nachdenken.

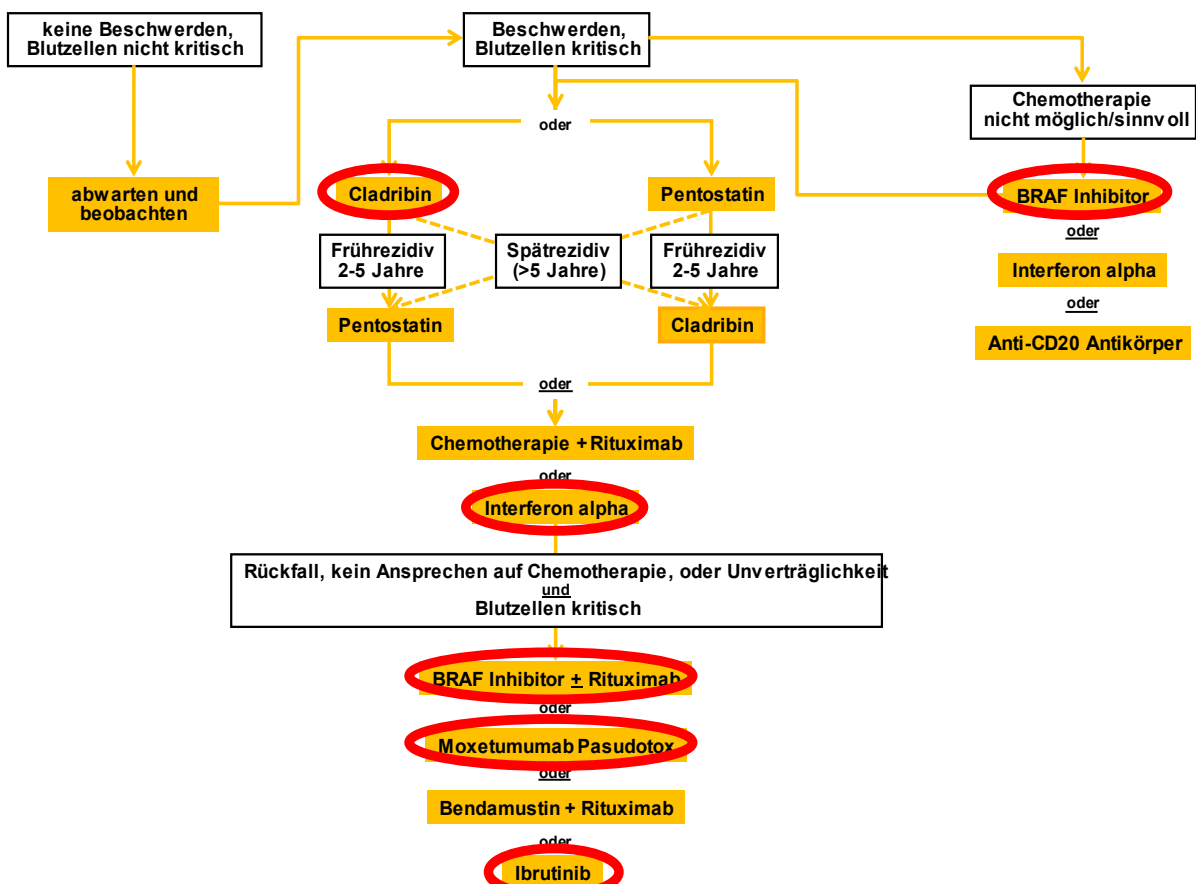


Abb. Algorithmus

Das ist die grobe Richtung und das Thema mit der Behandlung wurde für diesen Vortrag als Schwerpunkt gesetzt, weil es zu einer Mehrzahl von diesen Therapiemöglichkeiten neue Ergebnisse in den letzten Monaten gegeben hat. Neue Ergebnisse, neue Daten zum Teil auch neue Bedingungen, weil sich die Zulassung geändert hat. Deswegen würde ich für diese Punkte kurz beschreiben, wieso wir etwas machen, oder nicht machen und bringe das dann am Ende wieder alles zusammen.

Wir fangen an: die Standardtherapie ist Cladribin und gehört zur Gruppe der Chemotherapeutika. Die Ansprechrate auf diese Therapie ist spektakulär hoch. Sie liegt je nach Gruppe der Patienten und je nach Land und Zentrum, die das Veröffentlichen, zwischen 90 und 100 %. Aber es gibt am Anfang Nebenwirkungen, nämlich, dass die Blutzellen, die am Anfang schon sehr niedrig waren, noch weiter runter gehen und das kann bis zu 4 Wochen dauern, bevor sie sich erholen. Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, die allergisch reagieren und eine Hautreaktion haben.

Haarzell - Leukämie

Cladribin

Klasse von Arzneimitteln **Chemotherapie**

Ansprechrates **91 - 100%**

Nebenwirkungen

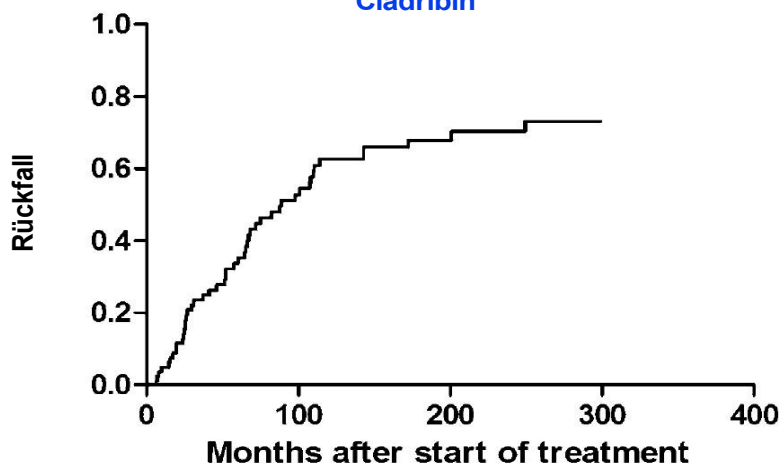
Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Exanthem

Abb. Cladribin

Das ist die Chemotherapie. Da zuckt der ein oder andere schon zusammen, aber es ist eine Chemo, die ambulant durchgeführt werden kann, bei der die Haare nicht ausfallen, es ist eine hochwirksame und im Verhältnis zu anderen Chemotherapien keine sehr, sehr giftige Therapie. Aber es ist trotzdem eine Chemotherapie. Warum empfehlen wir diese Therapie trotz allem so deutlich an erster Stelle? Anhand von Statistiken, diese ist aus London, lässt sich erkennen, dass etwa die Hälfte der Patienten, die mit Cladribin behandelt wurden, erst nach einem Mittelwert von ca. 7 Jahren überhaupt einen Rückfall erleiden. Ca. 30 Prozent der untersuchten Patienten aus der Statistik haben nie einen Rückfall bekommen. Das ist der Grund, warum wir Cladribin empfehlen. Es wirkt lange und es gibt eine relativ große Gruppe von Patienten, die, obwohl ich gesagt habe, dass die HZL chronisch ist, keinen Rückfall bekommen. Offensichtlich gibt es eine Gruppe von Patienten, bei denen die Chemotherapie so wirksam ist, dass der Körper dann mit dem Rest allein zurechtkommt. Wir wissen sogar, dass einige von diesen Patienten noch Haarzell-Leukämie im Körper haben, aber sie bricht nicht aus und macht keinen Rückfall. Also etwa 30 % bekommen nie einen Rückfall.

Haarzell - Leukämie

Cladribin



Rosenberg, 2014

Abb. Statistik

Wäre das in Deutschland auch möglich? Die nächste Abbildung zeigt die Auswertung der Umfrage, die wir im März mit Ihnen gemacht haben. In dieser Umfrage haben ebenfalls knapp 70 % von Ihnen angekreuzt, dass sie auch noch nie einen Rückfall hatten. Das wirkt sehr ähnlich. Vor kurzem habe ich versucht, meine eigenen Daten mit Hilfe einer Doktorandin von den Patienten, die ich sehe, aufzuarbeiten. Da liege ich im Ergebnis sogar etwas höher als 30 % von den Betroffenen, die nie eine zweite Therapie gebraucht haben.

COVID-19

HLH – Umfrage 3/2021 Verlauf der HZL - Rückfall

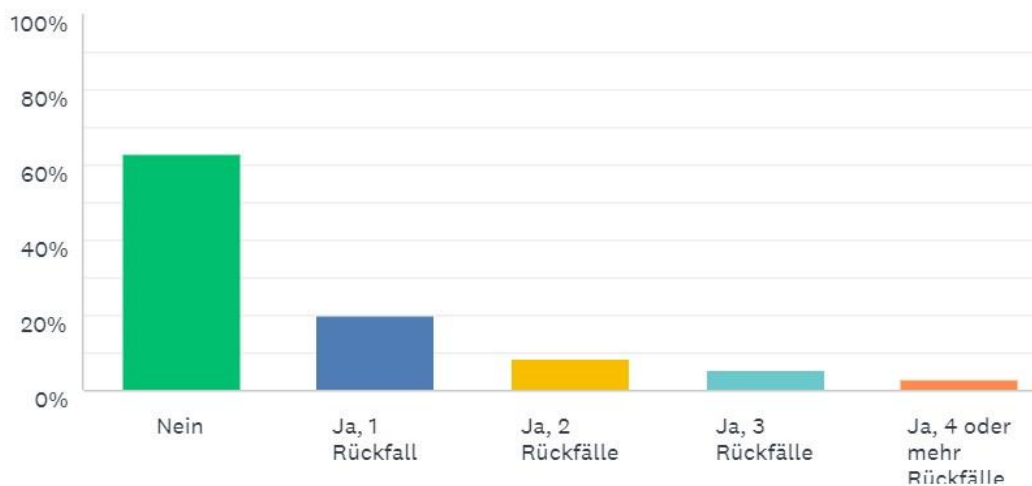


Abb. Covid-19 Umfrage

Warum erkläre ich das so deutlich? Da ist ein neuer „Mitspieler im Team“. Es handelt sich um ein gezieltes Medikament, das auf die genetische Veränderung bei der klassischen HZL zielt, die gerade bei der Diagnosestellung beschrieben wurde. Es hemmt das mutierte BRAF und erreicht ebenfalls eine Ansprechrate, wie im Bereich der Chemotherapie, nämlich 90 – 100 %. Das ist eine gezieltere Tablettentherapie, allerdings muss sie über drei Monate täglich eingenommen werden. Wir diskutieren derzeit, ob wir bei den bisher empfohlenen Chemotherapien bleiben oder ob wir auf die gezieltere Tablettentherapie wechseln sollten. Ich hatte Ihnen an einer vorangegangenen Folie gezeigt, dass wir weiterhin an erster Stelle die Chemotherapie empfehlen. Die Begründung dafür ist, dass die Rate kompletter Rückbildungen deutlich niedriger als bei Cladribin ist und dass es Nebenwirkungen gibt, vor denen wir im Moment große Achtung haben. Es handelt sich um ein neues Medikament, wir können noch nicht über 20 Jahre Beobachtung reden und wir wissen noch nicht, ob das so bleiben wird. Es gibt zum Beispiel Beobachtungen, dass Zweittumore der Haut entstehen, also Basaliome bzw. Basalzellkarzinome. Es handelt sich zwar um eine gezielte Therapie aber eben auch nicht um Wasser, das Ihnen verabreicht wird. Es ist ein hochwirksames Medikament, das dadurch auch Nebenwirkungen hat. Wer das von Ihnen schon bekommen hat, wir haben schon einige von Ihnen behandelt, weiß, dass dadurch z. B. auch Allergien entstehen können. Ein Riesenvorteil von Vemurafenib gegenüber Cladribin oder Pentostatin ist, dass die weißen Blutkörperchen nicht abfallen. Bereits nach ein bis zwei Wochen steigen hier die Blutkörperchen schon an. Zuerst die Thrombozyten, dann die Leukozyten, speziell die neutrophilen Granulozyten. Was heißt, es gibt auch deutliche Vorteile von dieser gezielteren Tablettentherapie. Unfreundlich ist die Zahl der Rückfälle. Im Durchschnitt hält der Effekt von Vemurafenib nur 12 – 18 Monate an und nicht ca. 7 Jahre wie bei Cladribin.

Haarzell – Leukämie

Vemurafenib

Klasse von Arzneimitteln **BRAF Inhibitor**

Ansprechrate **95 – 100%**

Komplette Remissionsrate **35%**

Nebenwirkungen

Appetitlosigkeit, Fatigue, Hautallergie, Geschmacksveränderung,

Zweitumore der Haut

Kein Abfall der neutrophilen Granulozyten!

Abb. Vemurafenib

Kann man das verbessern? Ja, vielleicht! Es gibt inzwischen schon zwei Nachfolgepräparate nach Vemurafenib. Das eine heißt Dabrafenib und das andere Encorafenib. Das Interessante an Dabrafenib scheint zu sein, dass die Rate von Hautallergien viel weniger ist und wir sind inzwischen so weit, dass wir mit Vemurafenib beginnen und wenn ein Patient eine Hautallergie entwickelt, dann wechseln wir auf Dabrafenib, so dass die Behandlung weitergeführt werden kann. Wir nehmen das Vemurafenib aber trotzdem am Anfang, weil wir damit mehr Erfahrung haben. Dafür scheint es einige Patienten zu geben, die unter Dabrafenib mehr unter Gelenkschmerzen leiden. Es ist immer ein Abwägen, was für den einzelnen Patienten tolerabel ist.

Haarzell – Leukämie

Vemurafenib

Alternativen

Dabrafenib **weniger Hautallergien,**
mehr Gelenkschmerzen
Fieber

(Encorafenib)

Abb. Dabrafenib

Was jetzt ganz neu ist und einige von Ihnen haben mich auch schon deswegen angeschrieben, weil Ihre behandelnden Ärzte es gelesen haben, man kann jetzt auch das Vemurafenib mit einem Antikörper kombinieren. Den Antikörper hatte ich vorab schon im Schaubild erklärt. Mit seiner Hilfe wird das Immunsystem besser angeleitet, die zu bekämpfenden Zellen besser zu erkennen. Wenn man Vemurafenib mit Rituximab kombiniert, steigt die Rate der kompletten Remission auf fast 90 %. Das heißt, die Wirksamkeit von Vemurafenib kann durch ein Medikament gesteigert werden, das bei Lymphomen schon seit vielen Jahren eingesetzt wird und von dem wir auch bei der Haarzell-Leukämie wissen, dass es die Wirksamkeit von anderen Behandlungen verstärken kann, von Chemotherapie und auch von Vemurafenib. Diese Daten sind im Mai 2021 im populärsten medizinischen Journal weltweit veröffentlicht worden und werden deshalb verstärkt wahrgenommen. Die Nebenwirkungen gehen dabei nicht weg, sie bleiben dieselben.

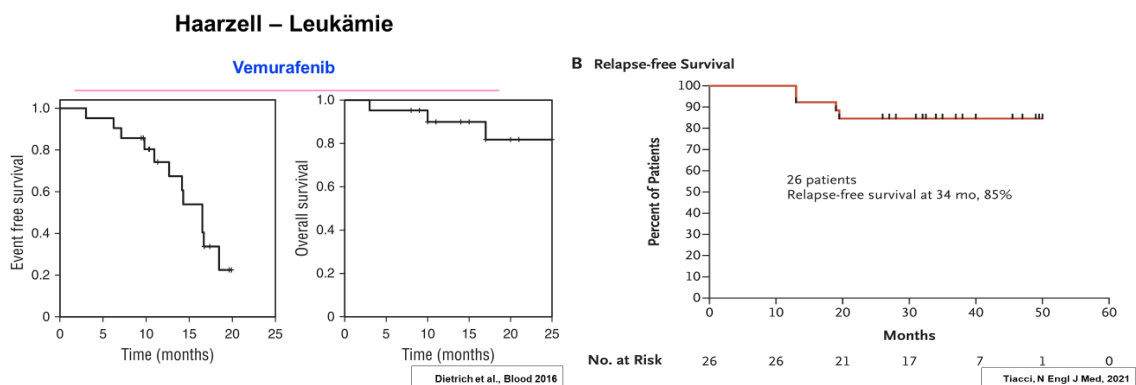
Haarzell – Leukämie

Vemurafenib + Rituximab

Klasse von Arzneimitteln	BRAF Inhibitor
	Antikörper
Ansprechrage	95 – 100%
Komplette Remissionsrate	87%
Nebenwirkungen	
	Appetitlosigkeit, Fatigue, Hautallergie, Geschmacksveränderung,
	Zweitumore der Haut; Infusionsreaktion

Abb. Vermurafinib + Rituximab

Warum bin ich trotzdem eher der Meinung das diese Kombination sehr gut ist, obwohl ich mich vorher ja sehr vorsichtig ausgedrückt hatte, was die Gabe von Vemurafenib allein angeht? Weil die Rückfallrate viel besser aussieht.



Vgl. Abbildung Rückfälle Vemurafenib solo und Vemurafenib in Kombi Rituximab (rechts)

Wir haben hier offensichtlich eine neuere Behandlung in der Hand, bei der man eine gezielte Therapie mit einem Immunpräparat kombinieren kann, dabei hohe Ansprechraten erzielt und auch nachhaltige Wirkung erzielt. Es wird in der Zukunft auf jeden Fall eine der Therapien sein, die wir diskutieren müssen. Warum bin ich trotzdem noch zurückhaltend? Weil beide Medikamente nicht zugelassen sind. In Deutschland ist weder Vemurafenib noch Rituximab für die HZL zugelassen. Wenn es eingesetzt werden soll, bedarf es immer einer besonderen Kostenzusage der Krankenkassen. Die Kosten für die Therapie liegen fast 100fach höher als die Therapie mit Cladribin und da noch keine Langzeitdaten vorliegen, wird es noch etwas dauern, bis man sehen kann, ob die Daten am Ende wirklich gleichwertig sind. Aber für Sie, nehmen Sie die Botschaft bitte mit, dass die Perspektiven wirklich sehr gut sind und es eine deutliche Behandlungsalternative für Patienten gibt, bei denen wir eine Chemotherapie aus bestimmten Gründen nicht einsetzen möchten.

Jetzt folgt ein Thema, was einige von Ihnen vielleicht schon erwarten. Das erste Medikament, das uns gezeigt hat, dass eine Immuntherapie bei Patienten mit HZL wirksam ist, war Interferon alpha.

Haarzell - Leukämie

Interferon alpha

Klasse von Arzneimitteln **Immuntherapie**

Ansprechrate **30 – 50%**

Nebenwirkungen

Müdigkeit, Grippe-symptome, Depression, Leukozytopenie

Abb. Interferon alpha

Interferon alpha ist ein körpereigener Stoff, der zur Abwehr von Feinden wie bösartigen Zellen vom Körper produziert wird. Es wurde in den 80er Jahren als Medikament auch für die HZL entdeckt. Interferon alpha gehört zu den Immuntherapien. Die Ansprechraten sind bei weitem nicht so gut wie bei der Chemotherapie, deshalb ist es auch nie auf Platz 1 der Therapien gelandet. Es war trotzdem ein Medikament, das je nach Patienten auch über viele Jahre eingesetzt wurde. Wir haben immer auf die Nebenwirkungen hingewiesen, weil das für die Patienten so wichtig ist. Interferon kann zu Depressionen führen. Wir haben sehr frühzeitig gelernt, dass eine kleine Gruppe von Patienten unter Interferon psychische Veränderungen bekommt. Dann muss sofort damit aufgehört werden. Nachdem Interferon in den 80er Jahren so populär geworden ist, hat es eine Vielzahl von Erkrankungen gegeben, bei denen sich zeigte, dass Interferon alpha ein sehr wirksames Medikament ist, was dazu führte, dass viele pharmazeutische Konzerne es gentechnisch in großen Mengen hergestellt haben. Das war in den 80ern und 90ern. Inzwischen haben die Weiterentwicklung und Forschung von Medikamenten dazu geführt, dass Interferon nicht mehr das Mittel der Wahl ist und schon gar nicht das Mittel der ersten Wahl. Für alle Erkrankungen, bei den früher

Interferon alpha eingesetzt wurde, gibt es heute andere und deutlich gezieltere Medikamente und dabei oft nicht nur ein neues Medikament, sondern eine Vielzahl wirksamer Medikamente. Diese Entwicklung ist nun zum Problem für die mit Interferon alpha behandelten HZL-Patienten geworden. Die folgende Abbildung zeigt die Interferone, die auf dem Markt verfügbar waren. „Waren“ deshalb, weil die Interferon alpha Präparate von den Herstellern vor 2 Jahren aus der Produktion genommen wurden. Die Herstellung lohnt sich leider nicht mehr. Über die letzten zwei Jahre haben Patienten, die Interferon alpha genommen haben, immer noch welches bekommen, weil es noch Chargen gab, die in den Apotheken und Großhandeln verfügbar waren, aber inzwischen sind die meisten dieser Vorräte aufgebraucht. Derzeit stehen wir ohne ein in Deutschland zugelassenes Präparat Interferon alpha da. Es hat sogar dazu geführt, dass Weiterentwicklungen mit einem länger haltbaren Präparat von Interferon alpha ebenfalls von einer der Firmen eingestellt wurden. Welche Alternativen gibt es? Diese sind auf der Abbildung unten auch nur in grau und nicht in schwarz geschrieben. Es gibt Interferon im Ausland, ein Präparat aus Kuba (INFrec) und es gibt ein genetisch designtes, anders strukturiertes Interferon-Präparat aus China. Beide sind in Deutschland und Europa nicht zugelassen und beide sind außerdem nicht für die HZL zugelassen. Was gibt es in Deutschland noch? Es gibt noch zwei Präparate, die aber nicht dem Original entsprechen, sondern die chemisch so verändert sind, dass man sie nicht mehr so häufig spritzen muss, sondern maximal einmal die pro Woche oder noch längeren Abständen. Es handelt sich hier um Pegasys® und Besremi®. Auch auf die trifft zu, was ich eben schon erwähnt hatte, sie sind für HZL nicht zugelassen und die Krankenkasse muss die Kosten dafür nicht per se übernehmen.

Haarzell - Leukämie

Interferon alpha – Alternativen

Interferon alpha

alpha 2a	Roferon
alpha 2b	Intron A
	INFrec (Kuba)
Design	Novaferon (China)

pegyliertes Interferon alpha

alpha 2a	PegIntron
alpha 2b	Pegasys 180 µg
	Besremi 50 µg - Steigerung

Abb. Interferon – alte Präparate und Alternativen

Wie gehen wir jetzt mit Interferon alpha um? Mein Vorschlag ist, bei Patienten, die bisher Interferon bekommen haben, die jetzt aber eindeutig und aktuell nochmal nachgewiesen in einer stabilen Remission sind (stabile Remission heißt: keine Haarzellen im Blut und Knochenmark nachweisbar und einen normalen Blutmarker (Interleukin-2 Rezeptor) den man bestimmen kann, um die Aktivität der HZL nachzuweisen) – jetzt den Mut haben,

Interferon alpha abzusetzen. Es handelt sich hier nicht um viele Patienten in Deutschland, ca. 10-20, aber es gibt eine kleine Gruppe von Ihnen, die weiter langfristig Interferon gespritzt haben und auch keine Rückfälle erlitten haben. Wenn wir jetzt aber in der Situation sind, dass Interferon nicht mehr verfügbar ist und Sie auch nicht krank sind von der Leukämie, also sich in einer stabilen Phase befinden, dann ist der richtige Zeitpunkt, es abzusetzen. Das ist nicht leicht für jemanden, der auch für sich davon sehr überzeugt ist, dass er nie einen Rückfall bekommen hat, weil er das Medikament genommen hat, und jetzt wird ihm das Medikament aus kommerziellen Gründen aus der Hand genommen. Diese Situation ist sehr schwierig und erfordert viel Gespräch. Medizinisch halte ich das für vertretbar und ich habe in den letzten Jahren auch schon einige von Ihnen genau darüber informiert. Zusammen haben wir entschieden, diese Pause zu machen und es gab bisher keine Rückfälle. Ich traue mich daher, dass als Vorschlag an Sie heranzutragen.

Haarzell - Leukämie

Interferon alpha – Vorgehen

Stabile Remission

- keine Haarzellen im Blut und im Knochenmark
- löslicher Interleukin -2 Rezeptor normal

Absetzen - Beobachten

Abb. Vorgehen (Stabilität)

Was machen wir mit den Patienten, die eine aktive Erkrankung haben? Also die, die niedrige Blutwerte haben, bei denen Haarzellen im Blut oder Knochenmark zu finden sind und / oder bei denen der Interleukin-2-Rezeptor erhöht ist. Da muss von Interferon umgesetzt werden. Die Alternativen wären zu versuchen, eines von den beiden zugelassenen pegylierten Interferon-Präparaten einzusetzen oder auf ein komplett anderes Molekül zu wechseln. Wenn man ein pegyliertes Interferon-Präparat nimmt, muss man das vorher mit der Krankenkasse abklären und ich neige im Moment dazu, Besremi® zu versuchen, und zwar deshalb, weil es niedriger dosiert werden kann. Das kann bei Bedarf gesteigert werden, während Pegasys® eine relativ hohe Dosis beinhaltet. Das ist unwissenschaftlich, weil wir keine großen Studien haben, die diese beiden Präparate miteinander vergleichen. Von der Handhabbarkeit neige ich derzeit dazu, Ihnen die niedrigere Dosis zu empfehlen.

Haarzell - Leukämie

Interferon alpha – Vorgehen

Aktive Erkrankung

- niedrige Blutwerte
- Haarzellen im Blut oder im Knochenmark
- löslicher Interleukin -2 Rezeptor erhöht

Therapiewechsel
pegyliertes Interferon alpha
andere Medikamente

Abb. Vorgehen aktive Erkrankung

Fast am Schluss des Vortrages angelangt, muss ich noch von einem ebenso unerfreulichen Kapitel berichten. Einer der großen Hoffnungsträger der letzten 4 -5 Jahre ist ein Antikörper (Moxetumomab) gewesen, der sich ganz speziell auf Haarzellen draufsetzt. Er ist gekoppelt an einen Giftstoff (Pasudotox) und dieser Giftstoff tötet die Haarzelle. Das heißt, man nimmt einen Antikörper, spritzt ihn und er funktioniert wie ein LKW. Der LKW lädt den Giftstoff an der Haarzelle ab und bringt die Haarzelle um. Ein hochintelligentes, hochwirksames Konzept, extrem teuer. Die Studien gibt es schon seit ein paar Jahren. Wir haben an der Charité 2016/2017 an der Zulassungsstudie teilgenommen. Es hat aber, weil die Gruppe der Patienten so klein ist, sehr lange gedauert alles zu organisieren. Die erste Zulassung gab es vor drei Jahren in den USA und im März 2021 erst die Zulassung für Europa. Das Präparat heißt Lumoxiti®. Es ist für uns deswegen so attraktiv, weil in der Studie nur Patienten behandelt wurden, die auf nichts mehr angesprochen haben. Auch unsere Patienten in der Charité, die wir in die Studie reingebracht haben, waren alles Patienten, die auf nichts mehr angesprochen haben. Bei dieser Behandlung gab es dann eine Ansprechrate von immerhin 75 %. Das sind 3 von 4 Patienten, die angesprochen haben. In der Studie waren 70 Patienten involviert. Die Rate von kompletter Remission ist gut, bei einer Reihe von Patienten hat es angehalten. Wir haben etwas bessere Daten, wir haben danach auch noch weitere Patienten behandelt. Bei uns sprachen 9 von 10 Patienten an. Deshalb sind wir davon überzeugt, dass es ein tolles Medikament ist. Allerdings muss es stationär gegeben werden. Die Nebenwirkungen sind nicht unerheblich. Eine kritische Nebenwirkung ist, dass es Wassereinlagerungen gibt, was sehr belastend sein und dazu führen kann, dass man große Pausen machen muss. Warum habe ich das Medikament mit den tollen Daten anfangs als unerfreuliches Kapitel benannt? Die Firma, die im März 2021 die Zulassung bekommen hat, hat im Juli 2021 entschieden, diese wieder zurückzugeben. Das sind rein kommerzielle Überlegungen gewesen. Der Hintergrund ist der, dass die Anzahl von Patienten auch in Deutschland, die wir damit behandeln wollen und könnten, sehr niedrig ist. Damit kann man nur wenig Geld verdienen. Der Aufwand für die Herstellung des Präparates ist relativ hoch und die Firma hatte große Sorgen nach Vordiskussionen, dass der Preis, den sie sich davon erwünscht haben, er lag ca. zwischen 300.000 und 400.000 EUR pro Patienten, nicht von den Kassen zu bekommen war. Von daher haben sie die Zulassung zurückgegeben und damit haben wir keine Zulassung in Europa für Lumoxiti®. Das ist für mich ein Horror, weil ich einige Patienten schon voraufgeklärt und alles in die Wege geleitet hatte und nun dastehe und an das Präparat nicht rankomme. Mögliche Optionen werden mit

Anwälten diskutiert, aber derzeit ist die Situation dazu unklar. Ein tolles Präparat, aber wir kommen nicht dran.

Haarzell - Leukämie

Moxetumomab Pasudotox

Klasse von Arzneimitteln	Antikörperkonjugat
Ansprechrate	75%
CR Rate	17%
andauernde CR Rate	30%
Charitäre	90%
Nebenwirkungen	Ödeme, Übelkeit, I

Situation unklar
derzeit nicht verfügbar
Gespräche mit Hersteller

Abb. Lumoxiti

Damit Sie jetzt aber nicht zu deprimiert sind, gibt es aber noch eine gute Nachricht. Es gibt eine neue Tabletten Therapie, die auch für die HZL funktioniert. Das Medikament heißt Ibrutinib und ist eine Tabletten Therapie, die ursprünglich für die chronische lymphatische Leukämie (CLL) entwickelt wurde. Es ist ein sogenannter BTK-Inhibitor. Leider ist die Ansprechrate bei Patienten, die sonst auf nichts angesprochen haben, nicht so hoch wie bei Lumoxiti®. Aber immerhin spricht zumindest 1/3 der Patienten darauf an und es ist eine Tabletten Therapie. Es hat Nebenwirkungen, aber es gibt inzwischen tausende von Patienten mit CLL, die mit diesem Präparat erfolgreich behandelt worden sind. Wir kennen die Dosierung und wir wissen, wie wir mit den Nebenwirkungen umzugehen haben und das ist der kleine Silberstreif am Horizont. Ibrutinib ist grundsätzlich in Deutschland zugelassen, zwar nicht für die HZL aber andere Erkrankungen. Die aktuelle Datenlage gibt uns genug Substanz, um mit den Kassen über eine Kostenübernahme diskutieren zu können.

Haarzell - Leukämie

Ibrutinib

Klasse von Arzneimitteln	BTK Inhibitor
Ansprechrate	36%
CR Rate	19%
Nebenwirkungen	
Thrombozytopenie, Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit, Fatigue,	
Herzrhythmusstörungen und Herzschwäche	Rogers et al., Blood 2021

Abb. Ibrutinib

Ich gebe Ihnen hier noch mal meine Erreichbarkeit an. Insgesamt habe ich das Gefühl, dass die Zahl von denen, die sich bei mir melden, ansteigend ist. Deshalb sehen Sie es mir bitte nach, wenn ich nicht, wie ich es eigentlich versuche, Ihnen innerhalb kürzester Zeit antworte. Manchmal kann es auch sein, dass mal eine Mail untergeht. Bitte haben Sie dann den Mut, wenn Sie nichts von mir gehört haben, diese noch einmal zu senden. Bitte nutzen Sie das.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Abb. Charité

Verfasser Textform: Nadine Jirse (gem. Audio), Folien und Autorisierung Prof. Dr. B. Wörmann