

Haarzell-Leukämie

**Ein Ratgeber für Patienten
und Angehörige**



Haarzell-Leukämie-Hilfe e.V.

**Herausgeber:**

Haarzell-Leukämie-Hilfe e.V.
Postfach 3001
38630 Goslar

Telefon (0211) 43 69 54 84
E-Mail info@haarzell-leukaemie.de
Home www.haarzell-leukaemie.de

Vereinsregister: AG Braunschweig VR 200082

Autor: Prof. Bernhard Wörmann

Redaktion: Bärbel Krause, Ragnhild Krüger, Barbara Garte

Gestaltung: Inge Prestele

Druck: Druckerei Braackmann, Ilsede

2. Auflage: Februar 2018

Diese Broschüre wird mit Spendengeldern finanziert.

Das Finanzamt Goslar hat den Verein wegen Förderung der öffentlichen Gesundheitspflege als gemeinnützige Organisation anerkannt. Mitgliedsbeiträge und Zuwendungen (Spenden) sind steuerlich begünstigt lt. Freistellungsbescheid des Finanzamtes Goslar, Steuernummer 21/215/00345 vom 17. 7. 2017.

Bankverbindung

Haarzell-Leukämie-Hilfe e.V.
Volksbank Nordharz
Konto 301 632 7700, BLZ 268 900 19
BIC: GENODEF1VNH, IBAN: DE43 2689 0019 3016 3277 00



Wir danken der Deutschen Leukämie und Lymphom-Hilfe, Bonn für die freundliche Unterstützung.

Vorwort

Die Haarzell-Leukämie (HZL) ist eine seltene Erkrankung. Umso schwieriger ist es für Betroffene und Angehörige, umfassende und aktuelle Informationen zu erhalten. Die Haarzell-Leukämie-Hilfe e. V. hat sich seit ihrem Bestehen unter ihren Vorsitzenden, zuerst Frau Eble, jetzt Frau Krause, unschätzbare Verdienste erworben. Die jährlichen Treffen in Goslar sind für viele Patienten und ihre Angehörigen ein Fixpunkt geworden. Auch diese Broschüre ist durch die Initiative der Haarzell-Leukämie-Hilfe entstanden.

Die Haarzell-Leukämie ist gut behandelbar, sie bleibt aber bisher eine chronische Erkrankung. Trotz möglicher Rückfälle haben viele Patienten heute eine normale Lebenserwartung. Betroffene müssen lernen, die Leukämie in ihr Leben zu integrieren. Umfassende Informationen versetzen sie die Lage, positiv mit der Erkrankung umzugehen und sich auch in Entscheidungen, z. B. über Zeitpunkt und Art einer Behandlung, aktiv einzubringen.

Keine Informationsvermittlung ist perfekt. Wir freuen uns über Rückmeldungen zu dieser Broschüre.

Allen Patienten wünsche ich ein langes und gutes Leben!

Prof. Dr. Bernhard Wörmann

Haarzelleukämie-Sprechstunde
Ambulantes Gesundheitszentrum der Charité
Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Augustenburger Platz 1, 13344 Berlin
Telefon: (030) 450 55 32 19
E-Mail: bernhard.woermann@charite.de

Inhaltsverzeichnis

Haarzell-Leukämie 7

Was ist eine Haarzell-Leukämie? 7

Haarzell-Leukämie, klassisch 8

Wie entsteht eine klassische Haarzell-Leukämie? 8

Wie häufig ist eine klassische Haarzell-Leukämie? 10

Zu welcher Gruppe von Krankheiten gehört die
klassische Haarzell-Leukämie? 10

Gibt es Maßnahmen zur Vorbeugung/Früherkennung? 10

Welche Krankheitszeichen sind typisch für die klassische
Haarzell-Leukämie? 11

• Rote Blutkörperchen 11

• Weiße Blutkörperchen 11

• Blutplättchen 12

• Vergrößerung der Milz 12

• Andere Krankheitszeichen 13

Wie wird eine klassische Haarzell-Leukämie festgestellt? 13

• Immunphänotypisierung 14

• Knochenmarkpunktion 14

• Molekularbiologische Untersuchung 14

Könnte eine andere Krankheit vorliegen? 15

Wie wird eine klassische Haarzell-Leukämie behandelt? 15

• Wann muss eine klassische Haarzell-Leukämie
behandelt werden? 15

• Chemotherapie: Cladribin oder Pentostatin 16

• Unterstützende Maßnahmen bei Chemotherapie 17

• Interferon alpha 18

• Rituximab 19

• Ist eine Operation der Milz sinnvoll? 19

• BRAF-Hemmer 19

• Neue Arzneimittel 20

• Wann wird welches Medikament eingesetzt? 20

Wie verläuft die Krankheit nach einer erfolgreichen
Behandlung? Wie ist die Prognose? 21

Welche Kontrollen sind sinnvoll?

In welchen Abständen? Wie lange? 21

Haarzell-Leukämie, Variante 22

Was ist eine Haarzell-Leukämie Variante? 22

Wie häufig ist die Haarzell-Leukämie Variante? 23

Welche Krankheitszeichen sind typisch? 23

Wie wird eine Haarzell-Leukämie Variante festgestellt? 23

Könnte eine andere Krankheit vorliegen? 23

Wie wird eine Haarzell-Leukämie Variante behandelt? 23

• Chemotherapie 24

• Interferon alpha (IFN alpha) 24

• Rituximab 24

• Ist eine Operation der Milz sinnvoll? 24

• Neue Arzneimittel 24

Wie verläuft die Krankheit nach einer erfolgreichen
Behandlung? Wie ist die Prognose? 25

Allgemeine Empfehlungen 26

Welche weitere Unterstützung braucht der Patient? 26

Was muss ich als Haarzell-Leukämiepatient beachten? 26

Welche Ärzte sind für die Haarzell-Leukämie zuständig? 27

Weitere Informationsquellen 27

Autor 27

Haarzell-Leukämie

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. Diese können wie Haare aussehen, daher der Name dieser Leukämie. Abbildung 1 zeigt ein typisches Bild aus dem Blut eines Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie.

Die Haarzell-Leukämie wurde zuerst 1958 von Prof. Bertha A. Bouroncle beschrieben. Sie existierte sicherlich schon früher, war aber von anderen Erkrankungen nicht unterscheidbar. Die weitere Beobachtung von Patienten führte zur Aufteilung der Haarzell-Leukämie in zwei Formen.

Die Unterscheidung ist sinnvoll, weil Patienten mit der Haarzell-Leukämie-Variante einen anderen Krankheitsverlauf haben und anders auf die typischen, bei der klassischen Haarzell-Leukämie eingesetzten Arzneimittel ansprechen.

Wir stellen zuerst die häufigere Form, die klassische Haarzell-Leukämie, vor.

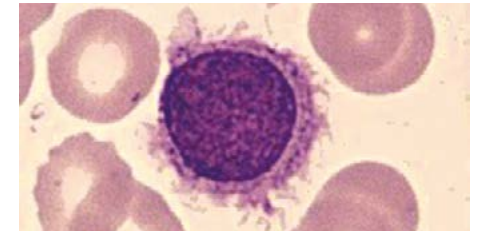


Abbildung 1: Mikroskopisches Bild einer Haarzell-Leukämiezelle

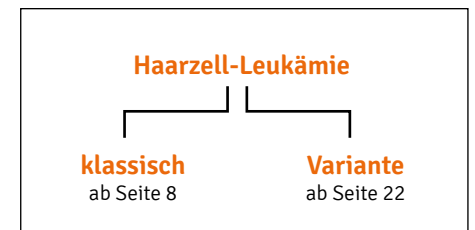


Abbildung 2: Einteilung der Haarzell-Leukämie

Haarzell-Leukämie, klassisch

Wie entsteht eine klassische Haarzell-Leukämie?

Die Ursache und der genaue Entstehungsweg der Haarzell-Leukämie sind nicht geklärt. Bei den Ursachen wird ein möglicher Zusammenhang mit Insekten- und mit Unkraut-vertilgungsmitteln diskutiert. Bei den meisten Haarzell-Leukämiepatienten in Mitteleuropa ist keine eindeutige Ursache identifizierbar. Die Aussage „Pech gehabt“ ist zwar nicht befriedigend, aber ehrlich. Wichtig ist es trotzdem, in der Vorgeschichte jedes Patienten sorgfältig nach möglichen Risikofaktoren zu fahnden. Nach unserem heutigen Wissensstand ist eine Haarzell-Leukämie nicht vererblich. Kinder und Verwandte haben kein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Haarzell-Leukämie zu erkranken.

Die Haarzell-Leukämie entsteht wahrscheinlich im Knochenmark, dem Ort der Blutbildung bei Erwachsenen. Das aktuelle Krankheitsmodell zur Haarzell-Leukämie geht davon aus, dass im Erbgut einer Vorläuferzelle Fehler entstanden sind. Solche Veränderungen führen zu genetischer Instabilität und dazu, dass sich die Nachfolgezellen nicht wie normale Zellen des Immunsystems verhalten. Bei fast allen Patienten mit der klassischen Haarzell-Leukämie ist eine Mutation im BRAF-Gen nachweisbar. BRAF spielt eine wichtige Rolle in der Signalübertragung innerhalb von Zellen. Die Mutation BRAF V600E-Mutation wird auch bei anderen Krebserkrankungen, z. B. beim Melanom (schwarzer Hautkrebs) oder bei Dickdarmkrebs, gefunden. Das bedeutet nicht, dass Patienten mit Haarzell-Leukämie auch diese anderen bösartigen Krankheiten häufiger bekommen.

Haarzell-Leukämiezellen teilen sich entweder schneller oder leben länger als normale Zellen. Graphisch sind die zunehmenden Veränderungen in den Abbildungen 3A-D dargestellt.

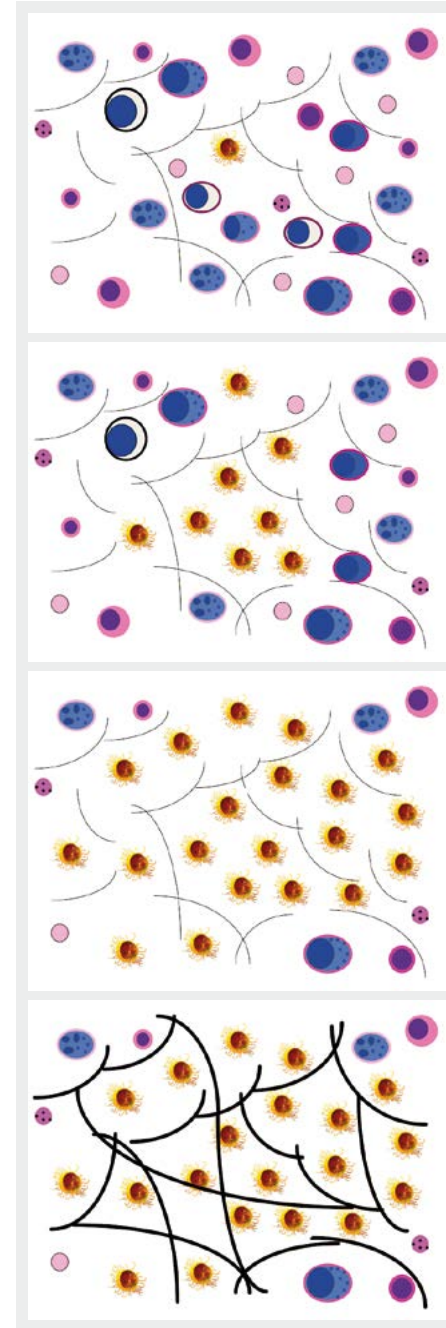


Abbildung 3:
Entstehung einer
Haarzell-Leukämie

3A:
Transformation einer
einzelnen Haarzell-
Leukämiezelle im
„bunten“ Knochen-
mark

3B:
Ausbreitung von Haar-
zell-Leukämiezellen
im Knochenmark

3C:
Zunehmende Verdrän-
gung der normalen
Knochenmarkszellen

3D:
Fibrosierung des
Knochenmarks

Je mehr sich die Haarzell-Leukämiezellen ausbreiten, umso stärker verdrängen sie die normalen Knochenmarkzellen. Eine Besonderheit der Haarzell-Leukämie ist die Reaktion des Knochenmarkstroma. Das Bindegewebe vermehrt sich und führt zu einer Fibrosierung (Vernarbung). Auch diese Fibrosierung trägt zum Rückgang der normalen Knochenmarkzellen bei. Die Fibrosierung ist der Grund, warum bei Knochenmarkpunktionen von Haarzell-Leukämiepatienten oft kein flüssiges Knochenmark gewonnen werden kann. Haarzell-Leukämien entstehen sehr langsam. Wir gehen davon aus, dass mehrere Jahre bis Jahrzehnte von einer ersten Veränderung im Knochenmark bis zu den ersten Krankheitszeichen vergehen.

Wie häufig ist eine klassische Haarzell-Leukämie?

Die Haarzell-Leukämie ist selten. Sie macht 1 bis 2 % aller Leukämien aus. In Deutschland erkranken in jedem Jahr etwa drei Personen auf 1.000.000 Einwohner an einer Haarzell-Leukämie. Das mittlere Alter der Patienten liegt zwischen 50 und 55 Jahren. Die Altersspanne ist sehr breit. Die Krankheit kann bei Erwachsenen in jedem Lebensalter auftreten. Männer sind vier- bis fünfmal häufiger als Frauen betroffen.

Zu welcher Gruppe von Krankheiten gehört die klassische Haarzell-Leukämie?

Die Haarzell-Leukämie ist eine bösartige Erkrankung und gehört damit zu den Krebskrankheiten. Innerhalb der bösartigen Erkrankungen wird sie in die Gruppe der malignen B-Zell-Lymphome eingeordnet und dort in die Untergruppe der indolenten Lymphome.

Gibt es Maßnahmen zur Vorbeugung oder zur Früherkennung?

Es gibt keine Maßnahmen zur Vorbeugung. Wegen der Seltenheit der Haarzell-Leukämie gibt es auch keine Empfehlungen zur Früherkennung.

Welche Krankheitszeichen sind typisch für die klassische Haarzell-Leukämie?

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 menschlichen Blutes werden in drei Gruppen eingeteilt: rote Blutkörperchen (Erythrozyten), weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten). Die Folgen eines Mangels wirken sich bei den jeweiligen Blutzellen unterschiedlich aus. Etwa 70 % der klassischen Haarzell-Leukämien haben einen Mangel in allen drei Zellreihen, es können aber auch nur eine oder zwei Gruppen der Blutzellen betroffen sein.

Rote Blutkörperchen

(Erythrozyten, englisch: Red Blood Cells)

Aufgabe von Erythrozyten ist der Transport von Sauerstoff.

Krankheitszeichen sind allgemeine Müdigkeit, Leistungsknick, Schwäche, Luftnot bei Belastung, Blässe von Haut und Schleimhäuten. Der Mangel an Erythrozyten wird als Blutarmut oder als Anämie bezeichnet.

Entscheidende Laborwerte zur Messung der roten Blutkörperchen sind:

- Zahl der Erythrozyten: in Laborberichten auch als RBC (Red Blood Cells) aufgeführt
- Hämoglobingehalt: in Laborberichten als Hb entweder in g/dl oder in mmol/L angegeben
- Hämatokrit: in Laborberichten als Hkt in % angegeben

Weißer Blutkörperchen

(Leukozyten, englisch: White Blood Cells)

Leukozyten gehören zum Immunsystem. Eine kritische Aufgabe ist die Abwehr von Bakterien, Viren und Pilzen. Bei einem kritischen Mangel von Leukozyten kann es vermehrt zu Infektionen kommen. Dazu gehören Lungenentzündungen (Pneumonie), Entzündungen der Schleimhäute aber auch das Auftreten von Herpes- und anderen Infektionen.

Entscheidende Laborwerte sind die Zahl der Leukozyten und ihrer verschiedenen Untergruppen:

Leukozyten (gesamt)

- Granulozyten
 - neutrophil
 - Segmentkernige
 - eosinophil
 - basophil
- Monozyten
- Lymphozyten
 - T Lymphozyten (auch T-Zellen genannt)
 - CD4 Zellen
 - CD8 Zellen
 - B Lymphozyten
 - NK Zellen

Blutplättchen (Thrombozyten, englisch: Platelets)

Blutplättchen sind Bestandteil der Blutgerinnung. Typische Krankheitszeichen sind Blutungsneigung mit Blutergüssen ohne erkennbare Ursache, Nachblutung bei kleinen Verletzungen, kleine Blutpünktchen an den Beinen und am Fußrücken.

Vergrößerung der Milz (Splenomegalie)

Die Vergrößerung der Milz ist typisch für eine Haarzell-Leukämie. Die Milz sitzt im linken Oberbauch, unmittelbar unterhalb des Zwerchfells. Sie ist Teil des Immunsystems. Eine leichte Vergrößerung der Milz wird von den meisten Patienten nicht gespürt. Erst wenn die Milz auf ein Mehrfaches ihrer normalen Größe wächst, kann es zu einem Druckgefühl im linken Oberbauch kommen. Manchmal treten Beschwerden wie Seitenstiche auf.

Andere Krankheitszeichen

Allgemeine Krankheitszeichen sind Müdigkeit (Fatigue), Gewichtsabnahme, Fieber und Nachtschweiß. Der Nachtschweiß tritt typischerweise in den frühen Morgenstunden auf. Seltener sind Vergrößerung der Leber, Vergrößerung von Lymphknoten, Knochenveränderungen und Autoimmunphänomene. Als Autoimmunphänomene werden Erkrankungen bezeichnet, die durch eine Überreaktion des Immunsystems gegen den eigenen Körper hervorgerufen werden. Dazu gehören rheumatische Erkrankungen oder Hautveränderungen.

Der Verlauf einer Haarzell-Leukämie ist unterschiedlich von Patient zu Patient. Die Krankheit verläuft langsam und wellenförmig. Krankheitszeichen können mal stärker, mal schwächer ausgeprägt sein – auch ohne Behandlung.

Wie wird eine klassische Haarzell-Leukämie festgestellt?

Zur sicheren Feststellung einer klassischen Haarzell-Leukämie sind folgende Untersuchungen durch einen erfahrenen Hämatologen (Spezialist für Blutkrankheiten) durchzuführen oder zu veranlassen:

- Krankengeschichte
- körperliche Untersuchung
- Blutuntersuchung
 - großes Blutbild
 - mikroskopische Untersuchung der Blutzellen
 - Immunphänotypisierung
- Ultraschall des Bauchs
 - Milzgröße
- Knochenmarkpunktion
 - Aspirat mit Immunphänotypisierung
 - Biopsie mit Immunhistochemie und Faserfärbung
 - ggf. Molekularbiologie zum Nachweis einer BRAF V600E-Mutation.

Immunphänotypisierung

Unter dem Mikroskop sind Haarzell-Leukämiezellen nicht immer eindeutig identifizierbar. Eine sichere Methode zur Feststellung einer Haarzell-Leukämie ist die multiparametrische Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie. Dabei werden Zellen aus dem Blut oder aus dem Knochenmark mit Antikörpern gefärbt und analysiert. Die typischen Merkmale von Haarzellen sind in Abbildung 4A und 4B dargestellt, auch in der Unterscheidung der beiden Formen der Haarzell-Leukämie.

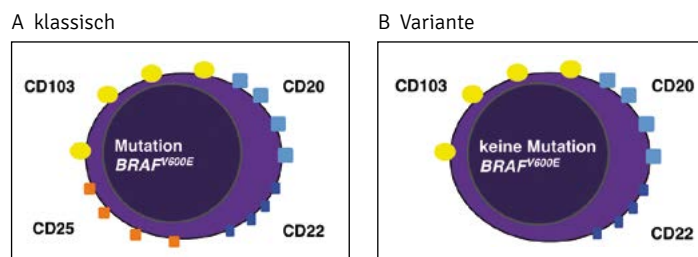


Abb. 4:
Immunphänotyp der
Haarzell-Leukämie

Knochenmarkpunktion

Die Knochenmarkpunktion wird in örtlicher Betäubung am hinteren Beckenkamm durchgeführt. Ein Video zur Ausbildung und für Patienten wurde im Krankenhaus der Elisabethinen in Linz erstellt und von der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie ins Internet gestellt, <https://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/laboratorium/film-knochenmarkpunktion>. Bei Verdacht auf eine Haarzell-Leukämie muss bei der Punktion versucht werden, sowohl ein Aspirat (flüssig) als auch eine Biopsie aus dem Knochenmark zu gewinnen. Allerdings ist die Aspiration wegen der typischen Fibrose des Knochenmarks bei der Haarzell-Leukämie nicht immer erfolgreich.

Molekularbiologische Untersuchung

Die molekularbiologische Untersuchung zum Nachweis der BRAF V600E-Mutation kann zusätzlich durchgeführt werden, um die Diagnose einer Haarzell-Leukämie zu erhärten und die klassische Form von der Variante zu unterscheiden.

Könnte eine andere Krankheit vorliegen?

Die Diagnose Haarzell-Leukämie muss ganz sicher sein, bevor das Behandlungskonzept entwickelt wird. Zahlreiche andere Erkrankungen können zu einem Mangel an Blutzellen oder zu einer Vergrößerung der Milz führen. In Onkopedia, einem offenen Leitlinienportal für die Hämatologie und Onkologie, sind andere mögliche Ursachen aufgeführt: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/haarzell-leukaemie-hzl/@@view/html/index.html>

Wie wird eine klassische Haarzell-Leukämie behandelt?

Vor dieser wichtigen Frage muss erst eine andere Frage beantwortet werden:

Wann muss eine klassische Haarzell-Leukämie behandelt werden?

Patienten mit der klassischen Haarzell-Leukämie haben oft einen langsamen Verlauf. Die Krankheit wird auch nicht immer bei typischen Krankheitszeichen festgestellt, sondern zufällig anlässlich einer Blutuntersuchung aus anderer Ursache. Wenn dabei ein mäßiggradiger Mangel an Blutzellen und eine leichte Vergrößerung der Milz festgestellt werden, kann dies zur Knochenmarkpunktion und zur Diagnose einer Haarzell-Leukämie führen. Diese Patienten fühlen sich nicht körperlich krank, sind eigentlich nur „laborkrank“. Bei diesen Patienten ist eine sofortige 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. Vorübergehend kann es auch zu einer Besserung des Blutbildes kommen. Diese Schwankungen der Blutwerte sind typisch für den Krankheitsverlauf.

Auf einem unsicheren Fundament kann man kein Haus bauen.

Wir behandeln keine Laborwerte, sondern Patienten.

Eine Behandlung sollte begonnen werden, wenn sich die Blutwerte verschlechtern. In Leitlinien wurden folgende Grenzwerte festgelegt, ab denen eine Behandlung der Haarzell-Leukämie sinnvoll ist:

- neutrophile Granulozyten $<1000/\mu\text{l}$ und/oder
- Thrombozyten $<100.000/\mu\text{l}$ und/oder
- Hämoglobin $<11\text{g/dl}$

Das sind Richtwerte. Entscheidend sind die Situation des Patienten und seine Beschwerden.

Chemotherapie: Cladribin oder Pentostatin

Cladribin (2-CdA) und Pentostatin sind die wirksamsten Medikamente zur Behandlung einer Haarzell-Leukämie. Beide gehören zur Gruppe der Chemotherapie und sind chemisch verwandt. Cladribin ist in Deutschland populärer, beide sind gleich wirksam. 95 bis 98 % der Patienten mit einer klassischen Haarzell-Leukämie sprechen auf die Behandlung mit Cladribin oder Pentostatin an, davon erreichen über 75 % der Patienten eine vollständige Normalisierung der Blutwerte und eine Rückbildung der Milzgröße. Die Medikamente werden unterschiedlich gegeben:

Cladribin (die drei Möglichkeiten sind gleichwertig)

subkutan (Spritze unter die Haut)

täglich einmal an fünf aufeinander folgenden Tagen

intravenös (Infusion in die Vene)

täglich über zwei Stunden an fünf bis sieben aufeinanderfolgenden Tagen

intravenös (Infusion in die Vene)

einmal pro Woche über sechs Wochen

Pentostatin

intravenös (Infusion in die Vene)

einmal alle zwei Wochen über zwei Stunden über 12 Wochen

Bei den meisten Patienten ist nur ein Behandlungskurs erforderlich. Da sich die Blutwerte nach Chemotherapie oft erst langsam erholen, wird frühestens drei Monate nach Behandlungsbeginn entschieden, ob ein zweiter Behandlungskurs erforderlich ist. Diese Entscheidung richtet sich vor allem nach dem Blutbild und dem Befinden des Patienten. In der Regel ist hierfür keine erneute Knochenmarkpunktion erforderlich. Auch molekularbiologische Untersuchungen sind zur Kontrolle nicht erforderlich.

Kritisch wird diskutiert, ob Patienten mit Haarzell-Leukämie nach einer Chemotherapie ein höheres Risiko für eine zweite Krebskrankheit haben. Einige Studien haben dieses höhere Risiko gefunden, andere nicht. Entsprechend gibt es zurzeit für Haarzell-Leukämiepatienten kein besonderes Krebsfrüherkennungsprogramm. Wir empfehlen aber, die Angebote der gesetzlichen Krankenversicherungen zur Früherkennung von Brust-, Darm-, Gebärmutterhals-, Haut- und Prostatakrebs unbedingt in Anspruch zu nehmen. Die allgemeinen Empfehlungen zur Vorbeugung von Krebs wie regelmäßige Bewegung und Sport, abwechslungsreiche Ernährung mit Vitaminen und Ballaststoffen, Nicht-Rauchen und Vermeiden von Übergewicht gelten auch für Haarzell-Leukämiepatienten.

Unterstützende Maßnahmen bei Chemotherapie

Hauptnebenwirkung von Cladribin und Pentostatin ist anfänglich ein weiterer Abfall der Blutzellen. Kritisch ist vor allem ein Abfall der Leukozyten mit dem erhöhten Risiko für Infektionen. Die Unterdrückung des Immunsystems kann an der Zahl der Leukozyten und zusätzlich an der Zahl von T-Helferzellen im Blut gemessen werden. Bei einem Abfall der neutrophilen Granulozyten unter $500/\mu\text{l}$ oder einem Abfall der T-Helferzellen unter $200/\mu\text{l}$ besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Lungenentzündung mit *Pneumocystis jirovecii*. Zur Vorbeugung sollten diese Patienten die Antibiotika Cotrimoxazol/Trimethoprim erhalten. Ein weiteres Risiko ist die Aktivierung einer Herpes-Infektion. Im Bauchbereich

Ein Krebs schützt nicht vor einem zweiten.

wird sie als Gürtelrose bezeichnet, kann aber im Brustbereich, im Gesicht oder an anderen Körperteilen auftreten. Bei Risikopatienten ist die Vorbeugung mit Aciclovir sinnvoll. Wenn andere individuelle Risiken vorliegen, können zusätzlich weitere Antibiotika oder eine Vorbeugung gegen Pilzinfektionen erforderlich sein. Eine Anregung des Knochenmarks durch G-CSF ist bei Patienten mit Haarzell-Leukämie nicht routinemäßig sinnvoll, kann aber im Einzelfall erwogen werden. 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 Dosierung der Chemotherapie angepasst.

Bei Patienten mit Kinderwunsch empfehlen wir eine Beratung über Maßnahmen zum Erhalt der Fruchtbarkeit, rechtzeitig vor Beginn einer Chemotherapie.

Einige der typischen und gefürchteten Nebenwirkungen von Chemotherapie wie Übelkeit, Erbrechen oder Haarausfall treten unter Cladribin und Pentostatin nicht oder nur in geringer Ausprägung auf.

Interferon alpha (IFN alpha)

Interferon alpha war in den 80er Jahren die übliche und einzig verfügbare Behandlung. 75 bis 80 % sprechen auf Interferon an, allerdings erreichen weniger als 50 % der Patienten eine komplette Rückbildung. Interferon wird subkutan (unter die Haut) gespritzt, die Dosis liegt bei 2 bis 3 Millionen Einheiten pro Spritze. Das Medikament muss drei bis fünf mal pro Woche gespritzt werden. Interferon wirkt langsam. In den ersten zwei bis drei Monaten nach Beginn der Behandlung kann es vorübergehend zu einer Verschlechterung der Blutwerte kommen. Unmittelbar nach der Interferongabe kann Fieber, manchmal auch Schüttelfrost auftreten. In einer vergleichenden Studie war Pentostatin wirksamer als Interferon.

Bei Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie, die schon bei der Diagnosestellung einen hochgradigen Mangel an neutrophilen Granulozyten mit Blutwerten unter 500/ μ l haben, kann der Beginn einer Behandlung mit Interferon sinnvoll sein. Ziel einer solchen Vorbehandlung ist die Anhebung der Blutzellen, dann folgt die Chemotherapie.

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. Haarzell-Leukämiezellen 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 Rückbildung wird bei 20 bis 50 % erreicht. Diese Erfolge sind jedoch zumeist nicht lang anhaltend. Rituximab wird intravenös alle 4 Wochen über 2 bis 4 Zyklen gegeben. Außerhalb von Studien wird Rituximab nicht bei der ersten Behandlung sondern ggf. bei einem Rückfall eingesetzt. Auch dort wird es nicht allein, sondern in Kombination mit Cladribin oder Pentostatin verwendet. Rituximab ist in Deutschland nicht für die Behandlung der Haarzell-Leukämie zugelassen. Entsprechend muss vorher ein Antrag bei der Krankenkasse gestellt werden.

Ist eine Operation der Milz sinnvoll?

Die Entfernung der Milz (Splenektomie) 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 führt auch zu vermehrter Anfälligkeit gegenüber bestimmten Bakterien. Die Entfernung der Milz kann in Erwägung gezogen werden bei Patienten, die nicht auf die üblichen Medikamente ansprechen, und bei denen eine große Milz Beschwerden macht.

BRAF-Hemmer

Veränderungen im BRAF-Gen tragen zur Entstehung einer Haarzell-Leukämie bei. Dieselbe Veränderung von BRAF findet sich auch bei anderen bösartigen Erkrankungen. 2012 wurde das erste Arzneimittel zu gezielter Hemmung von BRAF in Europa für die Behandlung des schwarzen Hautkrebs zugelassen. Heute stehen mit Vemurafenib und Dabrafenib zwei wirksame Medikamente zur Verfügung. Beide werden in Tablettenform eingenommen. Auf Vemurafenib sprechen mehr als 90 % der Patienten an. Nebenwirkung kann die Entstehung von Hautkrebs sein. Arzneimittel zur Hemmung von BRAF sind in Deutschland nicht für die Behandlung der Haarzell-Leukämie zugelassen. Entsprechend muss vorher ein Antrag bei der Krankenkasse gestellt werden.

Neue Arzneimittel

Eine Weiterentwicklung der Immuntherapie sind Antikörper, an die Giftstoffe gekoppelt werden. Diese werden mit dem Antikörper direkt an die Haarzell-Leukämiezelle herantransportiert. Dadurch werden die Nebenwirkungen der Giftstoffe im Körper vermindert.

Eine weitere Entwicklung sind Arzneimittel, die gezielt in den Stoffwechsel von B-Zellen eingreifen. Diese sind hoch wirksam bei anderen indolenten Lymphomen und könnten auch bei der Haarzell-Leukämie funktionieren.

Wann wird welches Medikament eingesetzt?

Die Leitlinien empfehlen, die Behandlung einer Haarzell-Leukämie mit Cladribin oder Pentostatin zu beginnen. Wenn es nach später als zwei Jahren zu einem Rückfall kommt, kann dasselbe Medikament erneut eingesetzt werden. Wenn es zu einem frühen Rückfall kommt, wird das jeweils andere Medikament, also Pentostatin nach Cladribin bzw. Cladribin nach Pentostatin eingesetzt.

Eine Alternative bei einem frühen Rückfall ist die kombinierte Chemoimmuntherapie, d. h. die Kombination von Cladribin

bzw. Pentostatin mit Rituximab.

Interferon alpha wird heute selten bei Erstbehandlung eingesetzt, ist aber weiterhin ein zugelassenes Arzneimittel und auch im Rückfall geeignet.

BRAF-Hemmer sind für wiederholte Rückfälle nach kurzer Zeit geeignet. Der Einsatz ist experimentell.

Wie verläuft die Krankheit nach einer erfolgreichen Behandlung? Wie ist die Prognose?

Rückfälle treten bei etwa der Hälfte der Patienten innerhalb von 7 bis 10 Jahren ein. Rückfälle sind nicht plötzlich, sondern kündigen sich durch ein langsames Absinken der Blutwerte ein. Auch Beschwerden wie Müdigkeit (Fatigue) kommen zurück. Das Besondere an der Haarzell-Leukämie ist, dass die meisten Patienten nach einem späten Rückfall wieder sehr gut auf eine erneute Behandlung ansprechen.

Die Prognose der Haarzell-Leukämie ist heute sehr gut. Etwa 70 % der Patienten haben eine normale Lebenserwartung. Entscheidend ist das Ansprechen auf die Behandlung. Je besser Patienten auf die Behandlung ansprechen, umso besser die Prognose.

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

Haarzell-Leukämie, Variante

Was ist eine Haarzell-Leukämie Variante?

Die Variante der Haarzell-Leukämie wurde zu Ende der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts entdeckt. Genau genommen wurden inzwischen drei Varianten beschrieben, von denen eine Form nur in Japan vorkommt. Heute können wir die Haarzell-Leukämie Variante mit Hilfe der Immunphänotypisierung und der Molekularbiologie gut von der klassischen Haarzell-Leukämie unterscheiden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die typischen Unterschiede.

Tabelle 1: Unterschiede zwischen der klassischen Haarzell-Leukämie und der Variante

	Klassische Haarzell-Leukämie	Haarzell-Leukämie Variante
Häufigkeit (%)	90 - 95	5 - 10
Geschlechtsverteilung	4 : 1 (Männer : Frauen)	2 : 1 (Männer : Frauen)
Alter (Mittelwert, Jahre)	50 - 55	> 70
Weißer Blutkörperchen	erniedrigt oder normal	erhöht
Rote Blutkörperchen	erniedrigt	häufig normal
Blutplättchen	erniedrigt	häufig normal
Immunphänotyp	CD19, CD20, CD22, CD25, CD103	Wie bei der klassischen Haarzell-Leukämie, aber kein CD25
BRAF	Mutation V600E	keine Mutation (sog. Wildtyp)

Wie häufig ist die Haarzell-Leukämie Variante?

Die Haarzell-Leukämie Variante ist sehr selten. Sie macht in Deutschland etwa 5 % aller Haarzell-Leukämien aus. Das mittlere Alter der Patienten liegt über 70 Jahre. Die Krankheit tritt bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auf.

Welche Krankheitszeichen sind typisch?

Im Vordergrund der Beschwerden stehen allgemeine Krankheitszeichen wie Müdigkeit (Fatigue), Gewichtsabnahme, Fieber und Nachtschweiß. Die Milz kann deutlich vergrößert sein, macht aber oft keine Beschwerden.

Wie wird eine Haarzell-Leukämie Variante festgestellt?

Die Untersuchungen sind dieselben wie bei dem Verdacht auf eine klassische Haarzell-Leukämie, siehe Seite 13. Erforderlich sind die Immunphänotypisierung und ggf. auch eine BRAF-Analyse.

Könnte eine andere Krankheit vorliegen?

Die Haarzell-Leukämie Variante ähnelt in ihrem Verlauf und ihrem Auftreten anderen indolenten Lymphomen, insbesondere dem splenischen Marginalzonen-Lymphom. Zur sicheren Diagnosestellung kann auch eine Zweitmeinung in einem Referenzzentrum für Pathologie erforderlich sein.

Wie wird eine Haarzell-Leukämie Variante behandelt?

Patienten mit der Haarzell-Leukämie Variante haben oft einen aggressiveren Verlauf als Patienten mit der klassischen Haarzell-Leukämie. Die meisten Patienten haben Beschwerden bei der Diagnosestellung und müssen kurzfristig behandelt werden.

Chemotherapie

Die bei der klassischen Haarzell-Leukämie hoch wirksamen Medikamente Cladribin (2-CdA) und Pentostatin werden auch bei der Haarzell-Leukämie-Variante eingesetzt. Allerdings liegen die Ansprechraten niedriger, und die Rückfallraten sind höher. Nur bei etwa der Hälfte der Patienten normalisieren sich die Blutwerte durch die Behandlung. Wenn Cladribin oder Pentostatin gegeben, sind die Dosierung, das Behandlungsschema und die unterstützenden Maßnahmen dieselben wie bei der klassischen Haarzell-Leukämie.

Eine besonders hohe Wirksamkeit bei der Haarzell-Leukämie Variante hat die Kombination von Bendamustin und Rituximab.

Interferon alpha (IFN alpha)

Interferon alpha ist bei der Haarzell-Leukämie Variante nur wenig wirksam.

Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, zugelassen für die Behandlung von anderen indolenten Lymphomen. In Kombination mit Bendamustin wird es über vier bis sechs Behandlungszyklen im Abstand von drei Wochen eingesetzt.

Ist eine Operation der Milz sinnvoll?

Bei der Haarzell-Leukämie Variante ist eine Operation der Milz eine Behandlungsmöglichkeit, wenn die Milz deutlich vergrößert ist, die Patienten nicht auf Chemotherapie ansprechen oder einen frühen Rückfall erlitten haben.

Neue Arzneimittel

Da die Haarzell-Leukämie Variante so selten ist, fehlen größere Studien. Neue und gezielte, bei anderen indolenten Lymphomen hochwirksame Hemmer des B-Zell-Stoffwechsels können experimentell auch bei Patienten mit Haarzell-Leukämie Variante eingesetzt werden.

Wie verläuft die Krankheit nach einer erfolgreichen Behandlung? Wie ist die Prognose?

Rückfälle treten bei etwa der Hälfte der Patienten innerhalb von zwei bis fünf Jahren ein. Rückfälle sind nicht plötzlich, sondern kündigen sich durch eine Verschlechterung der Laborwerte und ein Wiederauftreten von Krankheitszeichen wie Müdigkeit (Fatigue) an. Die Prognose von Patienten mit Haarzell-Leukämie Variante ist insgesamt schlechter als die von Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie. Aber auch Patienten mit einer Haarzell-Leukämie Variante können über Jahrzehnte mit der Erkrankung leben.

Allgemeine Empfehlungen

Glück
im Unglück

Welche weitere Unterstützung braucht der Patient?

Eine Diagnose mit dem Wort „Leukämie“ ist ein Schock, auch wenn man eine Haarzell-Leukämie als „**Glück im Unglück**“ bezeichnen könnte. Die Mehrzahl der betroffenen Patienten steht im Berufsleben, hat eine Lebenserwartung von Jahrzehnten vor sich und muss es schaffen, diese Krankheit in Ihr Leben zu integrieren. Wichtige Bausteine sind ein intaktes Umfeld und zuverlässige, seriöse Informationen. Wir ermutigen alle Patienten, sich bei Unsicherheit eine Zweitmeinung in einem Zentrum einzuholen. Das ist kein Vertrauensbruch gegenüber den behandelnden Ärzten, sondern steht jedem Patienten zu.

Zu dieser Unterstützung gehört auch die Psychoonkologie. Professionelle Gespräche erleichtern die Verarbeitung des Diagnoseschocks und setzen Kräfte zum aktiven Umgang mit der Krankheit frei.

Eine weitere Herausforderung sind die sozialen und finanziellen Belastungen einer Haarzell-Leukämie. Patienten steht ein Schwerbehindertenausweis zu. Entlastungen und Umstrukturierungen am Arbeitsplatz, Härtefallregelungen, steuerliche Erleichterungen u. a. können wirksam helfen.

Sollten Ihnen die psychoonkologischen und sozialmedizinischen Angebote nicht aktiv gemacht werden, fragen Sie bei den betreuenden Ärzten, Praxen oder Krankenhäusern nach.

Was muss ich als Haarzell-Leukämiepatient beachten?

Die meisten Komplikationen entstehen durch Infektionen. Patienten mit normalem Blutbild und mehr als sechs Monaten Zeitabstand zur letzten Behandlung haben keine deutlich erhöhte Infektionsrate. Dennoch bleiben sie Risikopatienten. Empfohlen wird die Teilnahme an der jährlichen Grippe-schutzimpfung. Auch andere Impfungen wie Tetanus u. a. sollten regelmäßig durchgeführt bzw. aufgefrischt werden.

Welche Ärzte sind für die Haarzell-Leukämie zuständig?

Zuständig sind die Ärzte für Hämatologie und Onkologie. Die Betreuung erfolgt in Praxen oder in spezialisierten Krankenhausambulanzen. Einen besonderen Schwerpunkt für Haarzell-Leukämien haben die Universitätskliniken in

- **Berlin, Charité Universitätsmedizin Campus Virchow**
Haarzell-Leukämiesprechstunde
Ansprechpartner: Prof. Dr. B. Wörmann
- **Gießen, Universitätsklinik**
Ansprechpartner: Prof. Dr. M. Rummel
- **Heidelberg, Universitätsklinik**
NCT Nationales Krebszentrum
Ansprechpartner: Prof. Dr. A. Ho.

Weitere Informationsquellen

Haarzell-Leukämie Selbsthilfegruppe e. V.

www.haarzell-leukaemie.de

Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V.

www.leukaemie-hilfe.de

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<https://www.onkopedia.com/>

Autor

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Haarzell-Leukämie-Sprechstunde

Ambulantes Gesundheitszentrum der Charité

Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie

Augustenburger Platz 1, 13344 Berlin

Telefon: (030) 450 55 32 19

E-Mail: bernhard.woermann@charite.de

■ **Geschäftsstelle:**

Haarzell-Leukämie-Hilfe e.V.

Postfach 3001, 38630 Goslar

E-Mail buero@haartzell-leukaemie.de

Internet www.haartzell-leukaemie.de