

Haarzell-Leukämie

**Ein Ratgeber für Patienten
und Angehörige**



Haarzell-Leukämie-Hilfe e.V.



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 in 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

Herausgeber:

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

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

Vereinsregister: AG Braunschweig VR 200082

Autor: Prof. Bernhard Wörmann

Redaktion: Bärbel Krause, Barbara Garte

Gestaltung: Inge Prestele

Druck: Druckerei Braackmann, Ilsede

3. Auflage: August 2019



Unser Selbsthilfeorganisation wird gefördert durch die DAK-Gesundheit. Für die Inhalte dieser Broschüre ist die Selbsthilfeorganisation verantwortlich. Etwaige Leistungsansprüche gegenüber den Krankenkassen sind hieraus nicht ableitbar.

Diese Broschüre und ihr Versand wird auch 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 17.07.2017.

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

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 oder Früherkennung? 10

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

- Infektionen 11
- Blutarmut 12
- Blutungszeichen 13
- Vergrößerung der Milz (Splénomegalie) 13
- Andere Krankheitszeichen 13

Wie wird eine klassische Haarzell-Leukämie festgestellt? 14

- Immunphänotypisierung (FACS-Analyse) 14
- Knochenmarkpunktion 15
- Molekularbiologische Untersuchung 15

Könnte eine andere Krankheit vorliegen? 16

Wie wird eine klassische Haarzell-Leukämie behandelt? 16

Wann muss eine klassische Haarzell-Leukämie behandelt werden? 16

- Chemotherapie: Cladribin oder Pentostatin 17
- Cladribin 17
- Pentostatin 17
- Unterstützende Maßnahmen bei Chemotherapie 18
- Interferon alpha (IFN alpha) 19
- Rituximab 20

• Ist eine Operation der Milz sinnvoll? 20

• BRAF-Hemmer 21

• Neue Arzneimittel 22

• Wann wird welches Medikament eingesetzt? 22

Wie verläuft die Krankheit nach erfolgreicher Behandlung? 23

Wie sieht die Nachsorge aus? 23

Wie ist die Prognose? 24

Haarzell-Leukämie, Variante 25

Was ist eine Haarzell-Leukämie Variante? 25

Wie häufig ist die Haarzell-Leukämie Variante? 26

Welche Krankheitszeichen sind typisch? 26

Wie wird eine Haarzell-Leukämie Variante festgestellt? 26

Könnte eine andere Krankheit vorliegen? 26

Wie wird eine Haarzell-Leukämie Variante behandelt? 26

- Chemotherapie 27
- Interferon alpha (IFN alpha) 27
- Rituximab 27
- Ist eine Operation der Milz sinnvoll? 27
- Neue Arzneimittel 27

Wie verläuft die Krankheit nach erfolgreicher Behandlung? 28

Wie ist die Prognose? 28

Allgemeine Empfehlungen 29

Welche weitere Unterstützung braucht der Patient? 29

Wie gehe ich mit meinem Umfeld und wie geht mein Umfeld mit mir um? 30

Was muss ich als Haarzell-Leukämiepatient beachten? 30

Welche Ärzte sind für die Haarzell-Leukämie zuständig? 31

Weitere Informationsquellen 31

Autor 31

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, siehe Abbildung 2.

Die Unterscheidung ist sinnvoll, weil Patienten mit der Haarzell-Leukämie-Variante eine andere Entstehung und einen anderen Krankheitsverlauf haben. Sie sprechen auch anders auf die typischen, bei der klassischen Haarzell-Leukämie eingesetzten Arzneimittel an.

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

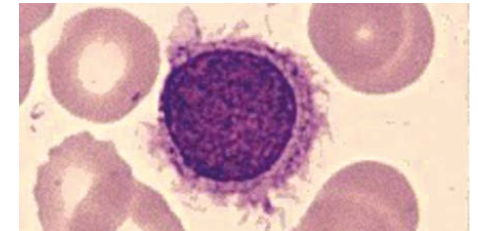


Abbildung 1: Mikroskopisches Bild einer Haarzell-Leukämiezelle

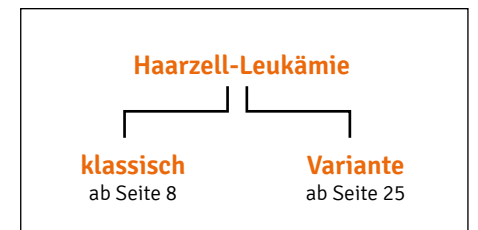


Abbildung 2: Einteilung der Haarzell-Leukämie

Haarzell-Leukämie, klassisch

Wie entsteht eine klassische Haarzell-Leukämie?

Die Ursache und der genaue Entstehungsweg der Haarzell-Leukämie sind noch nicht vollständig geklärt, in den letzten Jahren wurden aber große Fortschritte gemacht.

Bei den Ursachen wird ein möglicher Zusammenhang mit Insekten- und mit Unkrautvertilgungsmitteln 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 Wissenstand 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. Entscheidende genetische Veränderung ist die Mutation BRAF V600E. Diese Mutation führt zur Aktivierung eines wichtigen Signalübertragungswegs. Dadurch teilen sich Haarzell-Leukämiezellen entweder schneller oder leben länger als normale Zellen. Die Mutation BRAF V600E ist bei fast allen Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie nachweisbar.

Graphisch sind die zunehmenden Veränderungen im Knochenmark in den Abbildungen 3A-D dargestellt.

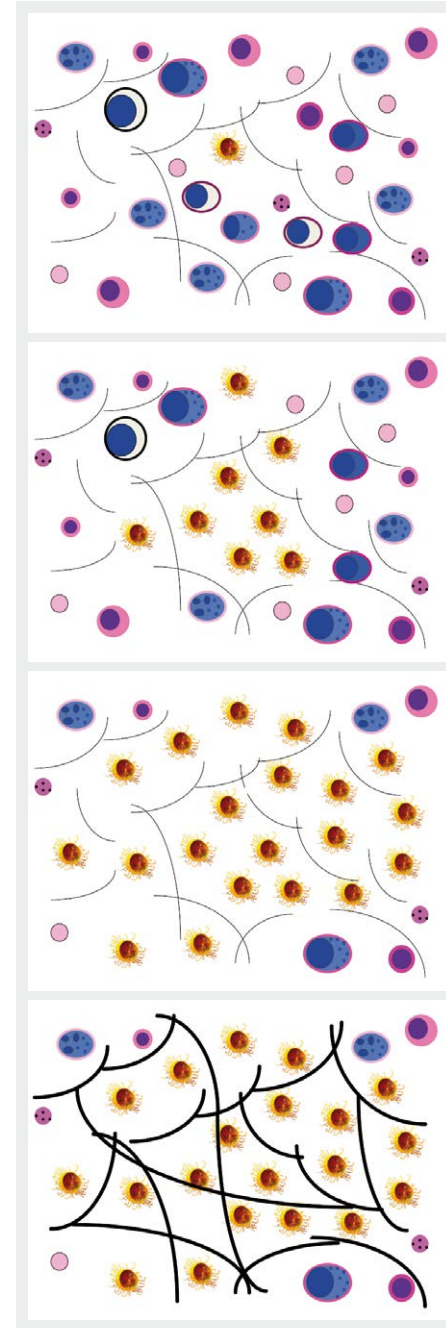


Abbildung 3:
Entstehung einer
Haarzell-Leukämie

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 3 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 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.

Infektionen

Das erhöhte Risiko für Infektionen entsteht durch einen Mangel an weißen Blutkörperchen (Leukozyten; kurz: Leukos, englisch: White Blood Cells, Abkürzung WBC). Leukozyten gehören zum Immunsystem. Eine wichtige Aufgabe ist die Abwehr von Bakterien, Viren und Pilzen. Bei einem kritischen Mangel von Leukozyten kann es vermehrt zu Infektionen kommen. Dazu gehören Lungenentzündung (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

Das typische Zeichen für eine Infektion ist Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl. Wenn die Temperatur über 38°C steigt, sollte ein Arzt aufgesucht werden. Dazu kommen typische Krankheitszeichen wie Husten bei einer Lungenentzündung, Brennen beim Wasserlassen bei einer Blasenentzündung oder Hautbläschen bei einer Herpes-Infektion. Bei niedrigen Leukozyten durch eine aktive HZL oder nach einer Chemotherapie kann eine Infektion rasch und dramatisch verlaufen. Dann können auch Kreislaufbeschwerden auftreten. Das ist ein Notfall, der sofort (auch nachts und am Wochenende) behandelt werden muss.

Blutarmut

Blutarmut entsteht durch einen Mangel an roten Blutkörperchen (Erythrozyten; kurz: Erys, englisch: Red Blood Cells, Abkürzung RBC). Aufgabe von roten Blutkörperchen 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 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

Blutungszeichen

Vermehrte Blutungszeichen entstehen durch einen Mangel an Blutplättchen (Thrombozyten; kurz Thrombos, englisch: Platelets, Abkürzung PLT). Blutplättchen sind Bestandteil der Blutgerinnung. Typische Krankheitszeichen sind Blutungsneigung mit Blutergüssen ohne erkennbare Ursache, Nachblutung bei kleinen Verletzungen, kleine Blutpunkten an den Beinen und am Fußrücken. Eine vermehrte Blutungsneigung tritt allerdings erst bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen, d. h. unter 30.000/ μ l auf.

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. Selten 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?

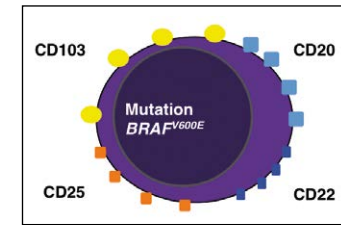
Zur sicheren Feststellung einer klassischen Haarzell-Leukämie sind folgende Untersuchungen durch einen erfahrenen Hämatologen (Spezialist für Blutkrankheiten) durchzuführen oder zu veranlassen:

- Krankengeschichte
- körperliche Untersuchung
- Blutuntersuchung
 - großes Blutbild
 - mikroskopische Untersuchung der Blutzellen
 - Immunphänotypisierung
 - ggf. Bestimmung des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (sIL2R)
- Ultraschalluntersuchung des Bauchs
 - Milzgröße
- Knochenmarkpunktion
 - Aspirat mit Immunphänotypisierung
 - Biopsie mit Immunhistochemie und Faserfärbung
 - ggf. Molekularbiologie zum Nachweis einer BRAF V600E-Mutation.

Immunphänotypisierung (FACS-Analyse)

Unter dem Mikroskop sind Haarzell-Leukämiezellen nicht immer eindeutig identifizierbar. Eine sichere Methode zur Feststellung einer Haarzell-Leukämie ist die multiparametrische Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie. Im angloamerikanischen Sprachgebrauch wird diese Untersuchung als FACS (fluorescence-activated cell scanning)-Analyse bezeichnet. 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.

A klassisch



B Variante

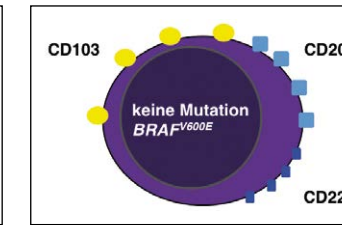


Abb. 4:
Immunphänotyp der
Haarzell-Leukämie

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 Haarzell-Leukämie von der Variante zu unterscheiden.

Auf einem unsicheren Fundament kann man kein Haus bauen.

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. Die Behandlung 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. 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/µl und/oder
- Thrombozyten < 100.000/µl und/oder
- Hämoglobin < 11g/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. 95–98% 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 5 aufeinander folgenden Tagen
- intravenös (Infusion in die Vene)
täglich über 2 Stunden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen
- intravenös (Infusion in die Vene)
einmal pro Woche über 6 Wochen

Pentostatin

- intravenös (Infusion in die Vene)
einmal alle 2 Wochen über 2 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 3 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

Wir behandeln keine Laborwerte, sondern Patienten.

ist hierfür keine erneute Knochenmarkpunktion erforderlich. Auch molekularbiologische Untersuchungen sind zur Kontrolle nicht erforderlich.

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/ μ l oder 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. Ein weiteres Risiko ist die Aktivierung einer Herpes-Infektion. Im Bauchbereich 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 besondere Isolation von HZL-Patienten ist in der Regel nicht erforderlich, auch nicht das Tragen eines Mundschutzes oder ähnliche Schutzmaßnahmen. Das betrifft auch die Unterbringung im Krankenhaus. Wie immer, kann es auch hier Ausnahmen geben, z. B. die Isolation bei einer Infektion mit ansteckenden Krankenhauskeimen.

Eine Anregung der Leukozyten im Knochenmark 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. Durch eine neue gesetzliche Regelung werden die Kosten für den Erhalt der Fruchtbarkeit seit dem 1. Mai 2019 von den Krankenkassen übernommen. Das umfasst die Entnahme von Eizellen, das Einfrieren sowie die Lagerung von Spermien bzw. Eizellen.

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 – 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 1,5 bis 3 Millionen Einheiten pro Spritze. Das Medikament muss 3 - 5mal 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 – 80% der Patienten mit Haarzell-Leukämie sprechen auf eine Behandlung mit Rituximab an, eine komplette Rückbildung wird bei 20 – 50% erreicht. Diese Erfolge sind jedoch zumeist nicht lang anhaltend. Rituximab wird intravenös alle 4 Wochen über 2 – 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 oder als Erhaltungstherapie nach der Chemotherapie verwendet. Rituximab kann auch mit einem BRAF-Inhibitor kombiniert werden.

Rituximab ist in Deutschland nicht für die Behandlung der Haarzell-Leukämie zugelassen, sog. Off-Label-Use. Um zu vermeiden, dass die Krankenkassen die Kosten für die Behandlung nicht übernehmen oder zurückfordern, kann eine vorherige Kontaktaufnahme mit der Krankenkasse sinnvoll sein.

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

Die BRAF V600E-Mutation ist die entscheidende, genetische Veränderung bei der klassischen Haarzell-Leukämie. Die Hemmung von BRAF ist eine gezielte Therapie. Inzwischen sind drei BRAF-Hemmer in Deutschland zugelassen: Vemurafenib, Dabrafenib und Encorafenib. Diese Zulassung betrifft allerdings nicht die Behandlung der Haarzell-Leukämie, sondern des Melanoms (schwarzer Hautkrebs), bei Dabrafenib auch für Lungenkrebs.

Alle drei BRAF-Hemmer werden in Tablettenform eingenommen. Die meisten Erfahrungen bei der Haarzell-Leukämie gibt es mit Vemurafenib. Auf Vemurafenib sprechen mehr als 90% der HZL-Patienten an. Rückfälle sind häufig und scheinen früher als nach Cladribin oder Pentostatin aufzutreten. Inzwischen gibt es auch Erfahrungen mit Dabrafenib. Die erforderliche Dosis von Vemurafenib und von Dabrafenib ist niedriger als bei Melanom-Patienten. Ein Vorteil der BRAF-Hemmer gegenüber der Chemotherapie ist, dass die Blutzellen durch die Behandlung nicht weiter sinken. Nebenwirkungen der BRAF-Hemmer können allergische Reaktionen, Gelenksbeschwerden und die Entstehung eines sog. weißen Hautkrebses sein.

Arzneimittel zur Hemmung von BRAF sind in Deutschland nicht für die Behandlung der Haarzell-Leukämie zugelassen, also liegt ein sog. Off-Label-Use vor. Um zu vermeiden, dass die Krankenkassen die Kosten für die Behandlung nicht übernehmen oder zurückfordern, kann eine vorherige Kontaktaufnahme mit der Krankenkasse sinnvoll sein.

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. Das erste Arzneimittel aus dieser Gruppe für Haarzell-Leukämie ist das Moxetumumab Pasudotox. Es wurde im September 2018 in den USA zugelassen, für Europa gibt es bisher keine Zulassung. Das Medikament kann importiert werden. Die Behandlung soll stationär in Kliniken erfolgen, die mit dieser Behandlung bereits Erfahrung haben.

Es gibt eine ganz neue Gruppe von Arzneimitteln, die gezielt in den Stoffwechsel von B-Lymphozyten eingreifen. Hierzu gehört Ibrutinib. Ibrutinib wird in Tablettenform eingenommen. Ibrutinib ist hochwirksam bei der chronischen lymphatischen Leukämie und bei anderen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe. Einzelbeispiele zeigen, dass diese Arzneimittel 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 2 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 bei Patienten mit wiederholten Rückfällen nach kurzer Zeit geeignet. Sie können als Sonderfall auch

vor einer Chemotherapie bei Patienten eingesetzt werden, die bereits bei der Diagnosestellung sehr niedrige Leukozyten und Infektionen haben. Durch den BRAF-Hemmer steigen die Leukozyten nach kurzer Zeit. Dann kann eine Chemotherapie durchgeführt werden, um die Haarzell-Leukämie langfristig zu beherrschen.

Wie verläuft die Krankheit nach einer erfolgreichen Behandlung?

Rückfälle treten bei etwa der Hälfte der Patienten innerhalb von 7 – 10 Jahren ein. Rückfälle kommen 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.

Wie sieht die Nachsorge aus?

Die Haarzell-Leukämie ist eine chronische Erkrankung. Rückfälle können auch nach vielen Jahren passieren. Ein festgelegtes Schema für Nachuntersuchungen gibt es nicht. Die Nachsorge ist individuell. Die Kontrollen orientieren sich am Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten, an seinem Rückfallrisiko und dem Therapieansprechen. Eckpunkte der Nachsorge sind:

- In den ersten 6 Monaten nach erfolgreicher Behandlung
 - großes Blutbild
d. h. mit Differenzialblutbild, alle 4 Wochen
 - 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.

Kritisch wird diskutiert, ob Patienten mit Haarzell-Leukämie nach einer Chemotherapie ein höheres Risiko für eine zweite Krebserkrankung haben. Einige Studien haben dieses höhere

Ein Krebs schützt nicht vor einem zweiten.

Risiko gefunden, andere nicht. Es gibt für Haarzell-Leukämiepatienten kein eigenes 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.

Wie ist die Prognose?

Die Prognose der Haarzell-Leukämie ist heute sehr gut. Patienten mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie mit Cladribin oder Pentostatin haben eine normale Lebenserwartung. Entscheidend ist das Ansprechen auf die Behandlung. Je besser Patienten auf die Behandlung ansprechen, umso besser die Prognose.

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 allerdings 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)	1 - 2 : 1 (Männer : Frauen)
Alter (Mittelwert, Jahre)	50 - 55	> 70
Weiße Blutkörperchen	erniedrigt oder normal	erhöht
Rote Blutkörperchen	erniedrigt	häufig normal
Blutblättchen	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 14. Erforderlich sind die Immunphänotypisierung und ggf. auch eine BRAF-Analyse. Wenn eine BRAF V600E-Mutation vorliegt, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine klassische Haarzell-Leukämie vor.

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. Werden 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 4–6 Behandlungszyklen im Abstand von 3 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 Medikamente wie der kombinierte Antikörper Moxetumomab Pasudotox und oder gezielte Hemmer des B-Zell-Stoffwechsels wie Ibrutinib sind auch bei der Haarzell-Leukämie Variante wirksam.

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

Rückfälle treten bei etwa der Hälfte der Patienten innerhalb von 2 – 5 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

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.

Viele Patienten erleben, dass sie auch nach einer erfolgreichen Behandlung nicht „wie früher“ sind. Sie sind weniger belastbar, sind leichter erschöpfbar und haben Beschwerden, die man unter dem Begriff „Fatigue“ oder chronisches Müdigkeitssyndrom zusammenfasst. Es gibt keine spezielle Behandlung von Fatigue. Patienten benötigen Unterstützung, u. a. sind regelmäßige Bewegung und Sport sinnvoll. 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 bei der Bewerbung, 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.

Glück
im Unglück

Wie gehe ich mit meinem Umfeld und wie geht mein Umfeld mit mir um?

Eine Leukämiediagnose trifft nicht nur den Patienten, sondern auch sein gesamtes Umfeld, vor allem die Familie. Es gibt kein Patentrezept zum Umgang mit anderen, jeder muss seinen eigenen Weg finden. Wir empfehlen aber, offen mit der Diagnose umzugehen. Informieren Sie Ihr Umfeld darüber, dass Sie zwar eine Leukämie, aber eben eine Haarzell-Leukämie haben. Dann kann jeder nachlesen, dass Sie eine gute Prognose haben und man sich nicht von Ihnen verabschieden muss. Das trifft auch auf die Information von Kindern und das Umfeld am Arbeitsplatz zu. Die meisten Patienten machen positive Erfahrungen mit einer solchen Offenheit.

Was muss ich als Haarzell-Leukämiepatient noch beachten?

Die meisten Komplikationen entstehen durch Infektionen. Patienten mit normalem Blutbild und mehr als 6 Monaten Zeitabstand zur letzten Behandlung haben keine deutlich erhöhte Infektionsrate. Dennoch bleiben sie Risikopatienten. Impfungen sind auch bei Haarzell-Leukämiepatienten sinnvoll. Es gelten die Empfehlungen der Ständigen Impfkommissionen (STIKO) beim Robert-Koch-Institut, <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.html>

Allerdings muss unterschieden werden:

- Totimpfstoffe: Haarzell-Leukämiepatienten können problemlos mit allen Totimpfstoffen (z. B. Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten, Hepatitis B und einer der beiden Herpes-Impfstoffe) geimpft werden. Besonders werden die Impfungen gegen Grippe und Pneumokokken (Lungenentzündung) empfohlen. Bei einem schwachen Immunsystem durch die Leukämie oder eine Chemotherapie kann der Impferfolg allerdings vermindert sein oder ausbleiben.
- Lebendimpfstoffe: Grundsätzlich können Haarzell-Leukämiepatienten auch mit Lebendimpfstoffen (z. B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken und einer der beiden Herpes-

Impfstoffe) geimpft werden, aber nicht bei einer aktiven Haarzell-Leukämie mit niedrigen Leukozyten, und auch nicht nach einer Chemotherapie. Aus Sicherheitsgründen wird empfohlen, eine Impfung mit Lebendimpfstoffen erst zwei Jahre nach einer Chemotherapie durchzuführen, wenn die Leukozytenzahl über 1500/ml liegt.

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: PD Dr. S. Dietrich

Weitere Informationsquellen

Haarzell-Leukämie-Hilfe 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

Tel. (030) 450 55 32 19

bernhard.woermann@charite.de

■ **Geschäftsstelle:**

Haarzell-Leukämie-Hilfe e.V.

Postfach 3001, 38630 Goslar

E-Mail info@haartzell-leukaemie.de

Internet www.haartzell-leukaemie.de