

Vortrag von Herrn Dr. Steffen Neumann beim HZL-Treffen 2009

Ich freue mich sehr über die Einladung zu dem diesjährigen Treffen. Kurz zu meiner Person: Ich bin Oberarzt an der Universitätsklinik in Göttingen, mein Schwerpunkt dort ist die Behandlung von Patienten mit bösartigen Lymphdrüsenkrebserkrankungen, von malignen Lymphomen. Zu dieser Gruppe von Erkrankungen wird auch im weiteren Sinne die Haarzell-Leukämie gezählt. Im Folgenden möchte ich deswegen zunächst eingehen auf diese Gruppe der malignen Lymphome und Ihnen aufzeigen, wo dort die Haarzell-Leukämie ihren Platz hat.

Dann fangen wir einfach mal an. Das Thema des Vortrags ist: Die Klassifikation maligner Lymphome und hier die Abgrenzung der Haarzell-Leukämie von der Vielzahl der anderen indolenten Lymphome, die es ebenfalls noch gibt.

Zunächst einmal: Was sind maligne Lymphome?

Es sind bösartige Erkrankungen, die ihren Ursprung in Zellen aus dem Lymphatischen System haben. Das Lymphatische System ist ein wichtiger Teil des Immunsystems und des Lymphsystems. Es durchzieht den Körper, ähnlich wie die Blutgefäße. Innerhalb des Lymphsystems gibt es wichtige Sammel-punkte, das sind zum einen die Lymphknoten und zum anderen auch die Milz. In diesen Organen finden sich natürlicherweise Ansammlungen von sogenannten Lymphozyten. Die Lymphknoten und die Milz dienen als Filterstationen für bakterielle oder auch virale Eindringlinge im mensch-lichen Körper. Von den Lymphzellen gibt es eine Vielzahl unterschied-licher Zellen.

Die wesentliche Unterscheidung ist die Unterscheidung in B-Lymphozyten und T-Lymphozyten. Die Aufgabe der B-Lymphozyten ist im wesentlichen, sogenannte Antikörpern, Einweiße zu bilden, mit denen Bakterien erkannt und vernichtet werden können. Die Aufgabe der T-Zellen ist im wesentlichen die Kontrolle von Viren und viralen Infektionen, die Aufgaben dieser Zellen unterscheiden sich somit ganz elementar.

Wie entstehen nun maligne Lymphome? Genaues weiß man bis heute nicht. Man geht davon ausgeht, dass es in einer Lymphzelle zu einem genetischen Defekt kommt, und dass es dadurch dieser lymphatischen Zelle gelingt, einen Wachstumsvorteil über die restlichen Lymphzellen zu ergattern. Normalerweise ist das Wachstum und die Zellteilung dieser Lymphzellen ganz eng kontrolliert. Sie teilen sich nur dann, wenn auch Bakterien oder Viren im Körper sind. Bei malignen Lymphomen ist es nun so, dass diese Zellen sich ohne Grund teilen. Wenn sie sich teilen,

kommt es zu einer Zellvermehrung, und je nach dem, wo diese Zellen sitzen, kommt es zu einer Vergrößerung dieser Organe. Das kann ein Lymphknoten sein, wie das bei den meisten malignen Lymphomen der Fall ist, aber auch die Milz, wie es vor allem bei der Haarzell-Leukämie der Fall ist. Die Ursachen für eine solche Genschädigung und warum diese bei einzelnen Patienten auftritt, bei der Mehrheit der Menschen aber nicht, ist bis heute unklar.

Maligne Lymphome sind eine große Gruppe von bösartigen Erkrankungen, bei denen man im wesentlichen die große Gruppe der sogenannten Non-Hodgkin-Lymphome unterscheidet, die über 90 % der malignen Lymphome ausmacht. Die relativ kleine Gruppe des sogenannten Morbus Hodgkin, macht weniger als 10 % der Fälle aus. Hier sind häufig, aber nicht immer, jüngere Patienten um das 20. bis 30. Lebensjahr betroffen. Die Non-Hodgkin-Lymphome kommen sowohl bei jungen als auch bei älteren Patienten vor.

Entsprechend der verschiedenen Lymphozytenarten, die ich vorhin genannt hatte, die B-Lymphozyten und die T-Lymphozyten, werden diese Non-Hodgkin-Lymphome dann auch unterschieden in die sehr seltenen T-Zell-Lymphome und in die viel häufigeren B-Zell-Lymphome. Bei diesen unterscheidet man dann wieder nach der Wachstumsgeschwindigkeit zwei große Gruppen, nämlich die langsam wachsenden indolenten B-Zell-Lymphome und die schnell wachsenden aggressiven Lymphome.

Der wesentliche Unterschied ist, dass bei den indolenten Lymphomen in der Regel das Wachstum sehr langsam vorangeht. Oft ist es so, dass z.B. bei einem sehr häufigen Subtyp dieser indolenten Lymphome, ein Lymphknotenwachstum über Monate bis Jahre beobachtet werden kann, bis der Patient überhaupt zum Arzt geht. Die häufigsten Vertreter bei den indolenten Lymphomen sind das folliculäre Lymphom, das etwa 40 % dieser Lymphome insgesamt ausmacht, und auch die chronisch-lymphatische Leukämie, die im Alter zunehmend häufiger festgestellt wird und insgesamt die häufigste Leukämieform in Deutschland und weltweit ist.

Diese Begriffe führen häufig auch bei Studenten und Ärzten zu Verwirrung: Ist es denn jetzt ein Lymphom oder eine Leukämie? Dazu muss man wissen, dass der Begriff Leukämie nur heißt: Vermehrung weißer Zellen, sogenannter Leukozyten im peripheren Blut. Wenn man also Blut abnimmt und die Leukozytenzahl, bzw. die Lymphozytenzahl ist vermehrt, dann spricht man von einer Leukämie.

Es gibt nun Erkrankungen, bei denen diese entarteten Lymphzellen überwiegend im Knochenmark sitzen und von dort ins periphere Blut ausgeschwemmt werden. Dieses ist zum Beispiel der Fall bei der chronisch-lymphatischen Leukämie. Und es gibt Lymphome, bei denen eine solche Ausschwemmung ins Blut nur sehr selten auftritt, bei denen die Lymphknotenvergrößerung und die Milzvergrößerung ganz im Vordergrund stehen, dies ist der Fall zum Beispiel beim follikulären Lymphom.

Die Haarzell-Leukämie, eine seltene Erkrankung, nimmt hier eine besondere Stellung ein, denn sie verläuft in der Regel immer leukämisch, sie führt immer zu einer Milzvergrößerung, aber nur selten zu einer Lymphknotenvergrößerung. Das liegt daran, dass diese kranken B-Zellen vorzugsweise immer im Knochenmark und in der Milz sitzen, selten aber in den Lymphknoten. Deshalb kommt es bei dieser Erkrankung zu Knochenmarksbefall mit Ausschwemmung ins Blut sowie zu einer Milzvergrößerung, aber nur sehr selten zu einer Lymphknotenvergrößerung.

Im Folgenden möchte ich auf die Diagnostik und Therapie der Haarzell-Leukämie eingehen. Sie unterscheidet sich nicht nur klinisch ganz elementar von den übrigen malignen Lymphomen, sondern letztendlich auch in der Geschichte und in der Therapie. Die Haarzell-Leukämie wurde das erste Mal 1958 beschrieben, erst in den 60er Jahren wurde der Begriff geprägt.

Warum spricht man von Haarzell-Leukämie? Wenn man ins periphere Blut mit dem Mikroskop hineinschaut, sieht man, das wissen Sie sicher alle, dass diese Zellen haarförmige Ausläufer an der Zelloberfläche haben. Danach ist diese Erkrankung auch benannt worden. Wenn man sich diese Zellen unter dem Mikroskop anguckt, dann sieht man diese eben genannten Ausstülpungen und den Zellkern, der so eine griffelige Oberfläche aufweist, das ist die aufgespülte Erbsubstanz dieser Zelle.

Normalerweise sieht diese Zelle ganz kreisrund aus ohne die Ausstülpungen. Das ist das Kennzeichen dieser Haarzellen im Blut und Knochenmark, danach wurde die Erkrankung benannt. Unter dem Elektronenmikroskop, unter dem man diese Zellen sehr viel genauer sehen kann, sieht man die stark gefältete Oberfläche dieser Zellen. Warum das so ist bei dieser Erkrankung, ist noch unbekannt.

Wie Sie alle wissen, handelt es sich bei Haarzell-Leukämie um eine Art chronische Leukämie. Chronisch heißt, ein langsamer klinischer Verlauf, und diese Erkrankung ist mit 1 bis 2 % dieser chronischen Leukämie

insgesamt auch eine sehr seltene Erkrankung, viel häufiger ist zum Beispiel die vorhin genannte Chronisch-Lymphatische Leukämie.

Wir finden bei uns nur etwa 200 Neuerkrankungen pro Jahr, deshalb spricht man auch im Englischen von einer sogenannten Orphan Disease also einer "Waisen"-Erkrankung, einfach, weil sie sehr selten ist. Diese Erkrankung wird in der Regel zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr diagnostiziert, aber es gibt auch deutlich jüngere Patienten mit einer Haarzell-Leukämie. Was noch auffällt, ist, dass Männer in der Regel häufiger betroffen sind, und zwar im Verhältnis 4 zu 1 oder 5 zu 1. Woran das liegt, kann man noch nicht sagen.

Welche Beschwerden treten bei Patienten mit einer Haarzell-Leukämie auf? Häufig ist es eine Zufallsdiagnose, wenn der Patient wegen etwas ganz anderem zum Arzt kommt, eine Blutbilduntersuchung gemacht wird und dann Veränderungen am Blutbild auffallen, die weiter abgeklärt werden. Der Verlauf ist meistens schleichend, häufig klagen die Patienten über unbekannte Müdigkeit, über Leistungsabfall, geringe Belastbarkeit im Beruf oder in der Freizeit. Ein weiteres Symptom, das häufig vorkommt im Verlauf, ist die Milzschwellung. Wenn die Milz sich vergrößert, kann es zu Druckgefühl im Oberbauch kommen, zu Völlegefühl, der Appetit wird geringer, weil einfach nicht mehr so viel Platz im Bauch ist. Auch das sind Beschwerden, die zum Arzt führen können.

Die Müdigkeit und der Leistungsabfall, sind zumindest zum Teil bei diesen Patienten darauf zurückzuführen, dass es eben bei dieser Erkrankung klassischerweise zu einer Blutarmut kommt. Diese kann unterschiedlich ausgeprägt sein. Wir unterscheiden ja im Blut drei Zellreihen.

Das sind zum einen die roten Blutkörperchen, die Erythrozyten, die den Sauerstoff transportieren. Wenn diese Zellen im Blut vermindert gefunden werden, dann wird auch dem Organismus weniger Sauerstoff zur Verfügung gestellt, der Patient klagt dann über schnelle Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Die zweite Zellreihe, die vermindert sein kann, sind die Blutplättchen oder die Thrombozyten, die wir dazu brauchen, dass die Blutgerinnung funktioniert. Wenn diese Blutplättchen unter einen gewissen Wert abfallen, können Blutungszeichen auftreten, zum Beispiel blaue Flecke, gehäuftes Nasenbluten oder ähnliches.

Das für uns und auch für den Patienten Wichtigste ist aber die verringerte Zahl der weißen Blutkörperchen= Leukozyten. Diese sind typischerweise verringert. Man unterscheidet hier zum einen die Granulozyten von den Lymphozyten. Die Lymphozyten sind in der

Regel sogar normal oder sogar vermehrt, denn unter diesen Lymphozyten befinden sich die Haarzell-Leukämiezellen. Die Granulozyten, brauchen wir, um mit bakteriellen Infekten fertig zu werden. Sie sind in der Regel irgendwann im Verlauf der Erkrankung vermindert, und das kann zu schwerwiegenden Infektionen führen. Das war auch die Ursache, woran Patienten noch vor einigen Jahrzehnten letztendlich im Krankheitsverlauf verstorben sind, bevor eine effektive Therapie zur Verfügung gestanden hat.

Der klassische Befund, bei dem eigentlich der erfahrene Arzt an diese Diagnose denken sollte, ist also die Kombination aus Blutarmut und einer vergrößerten Milz. (Die normale Größe ist ca. 12 cm). Bei diesen Beschwerden ist zunächst immer an eine Haarzell-Leukämie zu denken. Diese Beschwerden sind nicht spezifisch für die Erkrankung, allerdings gilt es dann eben, die Diagnose durch eine Knochenmarksuntersuchung zu bestätigen oder auszuschließen.

Wenn die Diagnose gestellt ist, gibt es verschiedene therapeutische Möglichkeiten. Zunächst einmal muss man überlegen, ob eine Therapie überhaupt notwendig ist. Heutzutage empfehlen wir eine Therapie, wenn die Verminderung der Blutzellen sehr ausgeprägt ist, also eine deutliche Verminderung aller drei Blutzellreihen vorliegt, oder wenn die Milzvergrößerung sehr ausgeprägt ist, wenn hier Beschwerden bestehen. Das nächste ist dann das Auftreten gehäufter Infektionen. Diese drei Indikationen veranlassen uns, eine Therapie einzuleiten.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es nun heutzutage? Vor 30 Jahren hat man sich geholfen, indem man bei diesen Patienten die Milz entfernt hat. Dies führte in der Regel zu einer Besserung der Blutarmut, allerdings war der Effekt häufig nur vorübergehend zu beobachten. Dieser Effekt hat oft nicht lange angehalten, so dass diese Therapie heutzutage Gott sei Dank auch nur noch selten durchgeführt werden muss. Man muss dazu auch sagen, dass eine Milzentfernung zu einer erhöhten Infektanfälligkeit dieser Patienten führte. Die Milz hat als Aufgabe, u.a. die Bekämpfung von bakteriellen Erregern, so dass vor einer Milzentfernung eine Impfung gegen Pneumokokken empfohlen wird.

Vor etwa 20 Jahren wurde dann der erste Wirkstoff für die Behandlung der Haarzell-Leukämie zugelassen, das ist das Interferon, das auch heute noch immer wieder zum Einsatz kommt. Interferone sind körpereigene Gewebshormone aus letztendlich guten Stoffen im Organismus. Diese Hormone haben unterschiedliche Wirkungen und Effekte, sie wirken zum Teil immunstimulierend, antiviral und zum Teil eben auch antitumoral.

Der genaue Wirkmechanismus in der Behandlung der Haarzell-Leukämie ist aber bis heute unbekannt. Man vermutet, dass zum Beispiel T-Zellen, die im Körper vorhanden sind, durch die Interferone aktiviert werden und dass sie die Haarzell-Leukämiezellen zerstören.

Die Ansprechrate bei den Interferonen liegt etwa bei 80 %, wobei jedoch die Rate kompletter Remissionen relativ gering ist. Komplette Remission heißt, dass die Erkrankung im Blut und anhand der Milzvergrößerung nicht mehr nachweisbar ist. Das heißt, meist erreicht man mit Interferon nur eine teilweise Remission, ein teilweises Ansprechen der Erkrankung. Die übliche Dosierung ist dreimal die Woche 2 – 3 Millionen Einheiten, diese Therapie erfolgt in der Regel über ein bis eineinhalb Jahre. Das Problem bei der Behandlung mit Interferon ist, dass nach Absetzen der Therapie in der Regel die Erkrankung wieder auftritt, so dass man üblicherweise eine Erhaltungstherapie mit Interferon durchführen muss.

Der Nachteil der Interferone sind in der Regel doch die relativ ausgeprägten Nebenwirkungen. Das ist jedoch von Patient zu Patient unterschiedlich, klassische Nebenwirkungen sind insbesondere: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, grippeähnliche Symptome und ähnliches, so dass in der Regel eine dauerhafte Therapie mit Interferon in ausreichender Dosierung nicht möglich ist. Häufig wird die Therapie früher oder später von dem Großteil der Patienten abgebrochen.

Wie sieht die Therapie der Haarzell-Leukämie nun heute aus? Es ist so, dass in den 80er die sogenannten Purinanaloga entwickelt wurden. Das sind Zytostatika. Der Wirkmechanismus ist folgendermaßen: In jeder Zelle, die sich teilt, ist eine Erbsubstanz, die sogenannte DNA enthalten. Wenn eine Zelle sich teilen will, muss sie diese DNA vervielfältigen, dazu braucht sie letztendlich diese Bausteine. Für den Bau dieser einzelnen Bausteine ist das Purin notwendig. Purin ist letztendlich eine Base, die um diese Erbsubstanz eingebaut wird. Und das Prinzip dieser Purinanaloga ist nun, dass sie so ähnlich aussehen wie der natürliche Baustoff, aber nicht ganz. Sie werden dann auch in diese Erbsubstanz eingebaut, da sie aber falsche Bausteine sind, wird an dieser Stelle, wo sie eingebaut wurden, die Bildung dieser Erbsubstanz verhindert, die Zelle stirbt ab und kann sich nicht mehr teilen.

Von diesen Purinanaloga werden in der Therapie der Haarzell-Leukämie im wesentlichen zwei Medikamente genannt und eingesetzt, das ist zum einen das Pentostatin und zum zweiten das viel häufiger eingesetzte Cladribin. Beide haben im Großen und Ganzen einen ähnlichen

Wirkansatz. Daher drängt sich dann die Frage auf, welches dieser Medikamente sollte man geben. Hierzu ist zu sagen, dass sich die Therapie mit beiden Medikamenten letztendlich doch deutlich unterscheidet. Während bei Cladribin in der Regel ein Zyklus dieser Therapie über 5 – 7 Tage ausreichend ist, muss die Therapie mit dem Pentostatin wiederholt werden. Diese Therapie wird dann alle 14 Tage wiederholt, und je nach Ansprechen führt man sie 6 – 12 mal durch. Die Dauer verlängert sich in der Regel somit auf ein halbes Jahr. Der Therapieerfolg ist laut der vorliegenden Studien in etwa vergleichbar. Also keine Unterschiede in der Wirksamkeit, aber letztendlich spricht der Komfort der Therapie doch deutlich für das Cladribin.

Des Weiteren dann die Therapiekosten, die heutzutage auch eine große Rolle spielen. Diese Gabe über 5 Tage kostet etwa 1.600,00 € , während die Therapie mit Pentostatin durch die wiederholten Gaben doch teurer ist. Cladribin ist jetzt seit fast 13 Jahren in Deutschland zugelassen, der Handelsname ist Leustatin. Die ursprüngliche Dosierung war knapp 0,1 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht an 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Man hat das damals über eine 24stündige Dauerinfusion verabreicht, dazu war stationärer Aufenthalt notwendig.

Später hat man Wege gesucht, wie man diese Applikationsart verbessern kann, und man ist dann auf die Idee gekommen, dass man das Medikament auch subkutan ins Bindegewebe verabreichen kann. Die Frage ist dann natürlich, ob die Wirkung und die Ergebnisse der subkutanen Gabe vergleichbar sind mit der Gabe über die Venen. Hier wurde untersucht, wie die Konzentration dieser Wirkstoffe im Blut aussieht, zum einen nach der subkutanen Gabe und zum anderen nach der intravenösen Gabe. Man hat festgestellt, dass die Konzentrationen des Wirkstoffs vergleichbar sind.

Die Konzentration eines Wirkstoffs ist gut, sagt allerdings noch nichts über die klinische Wirkung aus, deshalb gibt es auch Studien, die diese beiden Medikamente verglichen haben, das Ergebnis: Die subkutane Anwendung ist zu 97% identisch mit der Gabe über die Vene. Auch die Rate der kompletten Remissionen, das sind 76 und 73 %, gleicht ebenso der Rate des teilweisen Ansprechens, so dass man hier keinen deutlichen Unterschied zwischen der intravenösen und der subkutanen Gabe erkennen kann.

2004 wurde das Cladribin dann also auch als subkutane Darreichungsform zugelassen. Der Handelsname ist Litak, die Dosierung ist etwas höher als bei der intravenösen Gabe, 0,14 Milligramm pro Kilo Körpergewicht an 5 Tagen, und diese Therapie wird einfach subkutan

verabreicht, das hat den Vorteil, dass man sie auch ambulant durchführen kann. Und aufgrund dieser vergleichbaren Therapieeffektivität und der wesentlich einfacheren Handhabung hat sich das Litak heutzutage als Goldstandard, also als Therapie der Wahl bei der Haarzell-Leukämie etabliert. Zur Verabreichung von Litak ist es so, dass der Patient sich diese Spritzen auch selbst –daheim- geben kann, wenn er sich das zutraut. Die besten Stellen zu spritzen sind hier unterhalb des Nabels am Bauchfettgewebe und an den Oberschenkeln, also dort, wo man in der Regel das meiste Fettgewebe zur Verfügung hat.

Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Cladribin sind insgesamt sehr gering. Es führt nicht zu Haarausfall wie viele andere Zytostatika, es macht kaum Übelkeit oder Erbrechen. Und es führt auch selten zu Schleimhautveränderungen. Es kann unter der Therapie mit Cladribin allerdings zu Fieber kommen, wobei dieses in der Regel ein medikamentenbezogenes Fieber ist, das heißt, es liegt hier keine bakterielle Infektion vor, es ist eine Reaktion des Körpers auf dieses Medikament. Weitere Nebenwirkungen sind Hautausschläge, wobei das in der Regel auch mit dem Antibiotika zusammenhängt, welches man Patienten mit Haarzell-Leukämie neben dieser Therapie häufig verabreicht. Im Einzelfall kann schlecht initiiert werden, kommt das jetzt vom Cladribin oder von den Antibiotika, das muss man dann im Einzelfall entscheiden.

Das nächste: Müdigkeit, auch hier ist es so, dass diese in der Regel nicht vom Medikament selbst kommt, sondern im Zusammenhang mit der Erkrankung besteht. Diese Müdigkeit kann unterschiedlich ausgeprägt sein, bei einem gewissen Teil der Patienten ist das auch noch nach erfolgreicher Therapie ein Beschwerdebild, das weiterhin bestehen bleibt und den Patienten am meisten beeinträchtigt. Weiterhin können noch unter der Therapie Kopfschmerzen auftreten. Die wichtigsten Nebenwirkungen der Therapie aus unserer Sicht ist die Tatsache, dass die Behandlung mit Cladribin dazu führt, dass leider nicht nur die kranken Haarzell-Leukämiezellen zerstört werden, sondern vorübergehend auch die gesunden Blutzellen.

Das kann in unterschiedlichem Ausmaße auftreten. Wenn es die Blutplättchen betrifft, dann kann es auch zu Blutungen kommen. Die Blutarmut, die Erythrozyten, sind in der Regel durch Bluttransfusionen beim Blut zu kontrollieren.

Das wesentliche Problem auch heute noch ist die Immunschwäche, die im Zuge dieser Behandlungen auftritt. Dadurch, dass auch die gesunden Blutzellen vorübergehend zerstört werden, kommt es zu einer deutlich

erhöhten Infektanfälligkeit der Patienten. Wichtig ist es daher, dass man das Blutbild regelmäßig kontrolliert, um eine solche Blutarmut rechtzeitig zu erkennen und ggf. dann auch eine Bluttransfusion durchzuführen, und dass man bei Fieber sich sofort beim Arzt vorstellt. Dann ist in der Regel eine rasche antibiotische Therapie notwendig.

Vernünftiges Verhalten nach der Therapie, was heißt das?..

Hier ist es so, dass sich über die Jahre auch zum Teil Änderungen in unseren Hinweisen ergeben haben. Wir sehen das heute insgesamt nicht mehr so streng, wie vielleicht noch vor 10 oder 15 Jahren.

Was wir empfehlen, ist, dass man größere Menschenmassen meidet, wenn es irgendwie geht, dass man einfach unvernünftige Dinge läßt. Es gibt z.B. Keime und Sporen im Katzenklo oder dem Vogelkäfig, diese Erreger könnten zu schweren Infektionen führen. Ähnlich ist es mit der Biotonne. Auch Softeis, rohe Eier, rohes Fleisch, z. B. Mett oder ähnliches, darauf sollte man dann auch verzichten für diese Zeit. Tapetenabziehen und ähnliches ebenfalls.

Im Großen und Ganzen sind das einfache Dinge, die man mit dem gesundem Menschenverstand sowieso eigentlich erfasst. Eine übertriebene Vorsicht ist auf jeden Fall von unserer Seite aus nicht angebracht. Das heißt, man sollte weiterhin auch Freunde und Angehörige treffen, sich nicht zu Hause zurückziehen oder gar Haustiere abschaffen. Sport in Maßen ist auf jeden Fall zu empfehlen, das hat auch meiner Erfahrung nach einen deutlichen Einfluss auf die Entwicklung eines Fatigue-Syndroms, dieser chronischen Müdigkeit nach der Therapie. Die sehen wir bei Patienten, die regelmäßig körperliche Betätigung haben, deutlich seltener als bei den Patienten, die sich möglicherweise übertrieben körperlich schonen.

Wie gesagt, ausser den genannten Ausnahmen können Sie alles essen, und ebenso sind Reisen in der Regel durchaus möglich. Wenn an Ihrem Urlaubsort Kontrollen erfolgen können, dann kann man in diese Länder auch hinfahren.

Was kann man tun, wenn diese Erkrankung trotz erfolgreicher Therapie wieder auftritt? Man spricht dann von einem Rezidiv, also von einem Rückfall der Erkrankung. Es ist so, dass man mittlerweile über die Jahre schon gute Erfahrung hat mit der Gabe von Cladribin bei einem erneuten Auftreten der Erkrankung, wir wissen, dass dann die Ansprechphasen bei dieser Erkrankung ebenfalls sehr gut sind, insbesondere im Vergleich zu anderen Erkrankungen dieser Art, bei denen bei einem Rückfall eine schlechtere Prognose erstellt wird.

Bei der Haarzell-Leukämie ist es natürlich auch individuell verschieden, aber hier sind die Therapiemöglichkeiten deutlich besser als bei den anderen malignen Lymphomen. In aller Regel ist deshalb die Therapie im Rezidiv eine erneute Behandlung mit Cladribin, und dies im allgemeinen auch mit sehr gutem Erfolg.

Sie wissen sicherlich alle, dass es in Deutschland zur Zeit noch zwei aktive Studien zur Haarzell-Leukämie gibt, in denen untersucht wird, wie man die Therapie noch weiter verbessern kann. Die eine Studie untersucht die Frage, ob ein zweiter Zyklus mit Cladribin nach Durchführung des ersten eine weitere Therapieverbesserung mit sich bringt.

Es ist so, dass in dieser Studie nach 6 Monaten eine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt wird, wenn dann noch Zeichen einer geringen Resttumorlast zu finden sind, wird ein erneuter Zyklus mit Cladribin durchgeführt, mit der Hoffnung, dass die Ergebnisse mit dieser Behandlung besser sind, als wenn man es bei dem einen Zyklus belässt.

Die zweite Studie untersucht die Kombination von Cladribin mit einem monoklonalen Antikörper, dem sogenannten Rituximab. Desweiteren werden in dieser Studie dann die Sicherheitsdaten erfasst, das heißt, die Nebenwirkungen werden untersucht und vor allen Dingen auch Spätfolgen der Therapie 7 oder 15 Jahren nach Durchführung der Therapie. Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gentechnisch hergestellt wird. Monoklonal heißt, dass er sich nur an ein einziges Oberflächeneiweiß anheftet, und das ist das sogenannte CD20-Antigen. Durch die Anheftung an dieses CD20-Antigen wird dann diese Zielzelle zerstört. Wir wissen aus Laboruntersuchungen, dass die Zellen bei der Haarzell-Leukämie dieses Oberflächeneiweiß CD20 in sehr hoher Konzentration haben und dass deshalb der Antikörper durch Bindung an dieses Oberflächeneiweiß zur Zerstörung der Zelle führt.

Die Anwendung von Rituximab allein wurde bei der Haarzell-Leukämie untersucht, hier sind die Ansprechraten eher moderat, so dass man sich jetzt umso größere Erfolge verspricht durch die Kombination aus Rituximab und Cladribin.

Diese Studie wird in Deutschland durchgeführt von Herrn Dr. Mathias Rummel, der auch voriges Jahr hier zu Gast war. Die Studiengruppe für indolente Lymphome führt diese beiden Studien durch, der Sitz ist in Gießen. Die Studiendaten werden dort gesammelt und ausgewertet. Wichtig ist aber, dass man als Patient in der Regel nicht nach Gießen fahren muss, sondern dass man sich für diese Studien auch bei anderen Onkologen anmelden kann, Voraussetzung ist, dass diese Krebs-

spezialisten in Gießen auch als Teilnehmer dieser Studien gemeldet sind. Das muss man dann eben erfragen.

Wie sieht es aus mit neuen Substanzen? Bei der Haarzell-Leukämie hat sich hier in den letzten Jahren nicht viel getan. Das liegt sicher daran, dass es a) eine sehr seltene Krankheit ist und b) eine Erkrankung, bei der die Therapieergebnisse auch jetzt schon sehr gut sind.

Immer wieder taucht dieses sogenannte immune Toxin BL 22 auf, das wird nun schon seit sicherlich 10 – 15 Jahren erforscht. Hier handelt es sich auch um einen Antikörper, ähnlich wie bei dem genannten Rituximab. Allerdings ist an diesen Antikörper noch ein Bakteriengift gekoppelt, ein Toxin, welches von dieser Zelle dann aufgenommen wird. Die solchermaßen infiltrierte Zelle wird durch das Bakteriengift zerstört.

Die Wirkung wurde jetzt noch mal untersucht in einer kürzlich erschienenen Publikation. Die Ansprechraten und auch die Wirkdauer bestätigen sich in etwa 80 % , es kann also mit einem Ansprechen gerechnet werden. Das Medikament ist aber nach wie vor nicht zugelassen.

Zusammenfassend und abschließend kann man sagen, dass die Haarzell-Leukämie eine seltene Erkrankung ist, die in der Regel aber sehr gut behandelbar ist und dass man eigentlich bei keiner anderen Krebserkrankung so gute Therapieerfolge hat wie bei den meisten Patienten mit dieser Erkrankung. Und dass man selbst bei einem Rückfall relativ gute Ergebnisse mit der erneuten Gabe von Cladribin erzielen kann. Auch hier stellt die Haarzell-Leukämie letztendlich eine besondere Erkrankung dar. Die Ergebnisse beim Rückfall sind bei keiner anderen Erkrankung, die wir kennen, so gut wie in diesem Fall, so dass man im Großen und Ganzen sagen kann, dass Sie trotz dieser Diagnose Haarzell-Leukämie in der Regel gute Chancen haben, alt zu werden.

Ich beende meinen Vortrag und stehe Ihnen für Fragen zur Verfügung.