

**Zusammenfassung des Vortrags von
Prof. Dr. med. Mathias Rummel
Universitätsklinikum Giessen
zum Thema „Haarzellenleukämie“
am 29. Mai 2010 in Goslar**

HZL -die Erkrankung

Die Haarzellenleukämie (HZL) ist eine seltene chronische Erkrankung der B-Lymphozyten, einer Unterform der weißen Blutkörperchen.

Die erste klare Beschreibung einer HZL als eigenständige Erkrankung erfolgte 1958 durch Frau Professor Bertha Bouroncle. Sie erkannte durch Anfärbung von Blutaussstrichen von 26 Patienten das spezielle Aussehen der Haarzellen mit ihren typischen an Haare erinnernden Ausläufern.

Mit etwa 150–200 neu erkrankten Menschen pro Jahr in Deutschland beläuft sich die Häufigkeit der HZL auf nur 1–2 % unter allen Leukämien des Erwachsenenalters.

Die HZL ist eine Erkrankung des mittleren Lebensalters, bei Diagnosestellung sind die Patienten durchschnittlich 52 Jahre alt. Trotzdem kann die HZL auch schon bei jungen Menschen unter 30 Jahren beobachtet werden, nur bei Kindern und Jugendlichen wurde die Erkrankung bisher noch nie beschrieben.

Männer erkranken viermal häufiger als Frauen. Da die Erkrankung einen langsamen Verlauf hat, beträgt die Überlebenszeit nach Erstdiagnose bei den meisten Patienten selbst ohne Therapie viele Jahre. Bei fast allen Betroffenen ist im Verlauf der Erkrankung jedoch eine Therapie aufgrund einer zunehmenden Milzschwellung oder Verschlechterung des Blutbildes und zum Teil immer wieder auftretenden Infekten notwendig.

Der „klassischen“ HZL steht eine andere Form der Haarzellenleukämie gegenüber, die man als Haarzellenleukämie-Variante HZL-V bezeichnet. Das Alter der Patienten ist mit durchschnittlich etwa 70 Jahren deutlich höher als bei der klassischen HZL. Die HZL-V wird im Allgemeinen begleitet mit einer starken Vermehrung der weißen Blutkörperchen (medizinisch Leukozytose) mit Werten bis zum Teil über 100.000 pro tausendstel Milliliter Blut. Mittlerweile sind 4 variante Formen identifiziert worden.

Im Gegensatz zur klassischen HZL, die einen chronisch-schleichenden Verlauf nimmt, präsentiert sich die HZL-V aggressiv mit schlechterem Ansprechen auf die bei der HZL eingesetzten Therapieformen.

Warum Menschen an einer Haarzell-Leukämie erkranken ist unbekannt.

In Studien hat man keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der Erkrankung und bestimmten Giftstoffen erkennen können.

Klinisches Bild und Diagnostik

Ein Patient mit einer Haarzellen-Leukämie präsentiert sich seinem Arzt typischerweise mit Symptomen wie Müdigkeit, Neigung zu blauen Flecken und Blutungen sowie vermehrt auftretenden Infektionen. Manche Patienten klagen über ein Völlegefühl, was auf die Vergrößerung der Milz zurückzuführen ist. Oft wird die HZL im Rahmen von Routineuntersuchungen diagnostiziert (bis zu 20%).

Bei Erstdiagnose weisen viele der Patienten eine Milzvergrößerung auf. Der Befall des Skelettsystems mit Schmerzen und Brüchen ist eine ausgesprochen seltene Komplikation der Haarzellenleukämie.

Zur Diagnostik der Haarzellenleukämie gehören viele unterschiedliche Untersuchungen. Allen voran steht die genaue Befragung des Patienten (Anamnese) nach seinen individuellen Problemen.

Im Anschluss daran erfolgen die gründliche körperliche Untersuchung und ein umfassendes Blutbild mit genauester Analytik in einem modernen Labor.

Eine so genannte Knochenmarkpunktion gibt weitere entscheidende Aufschlüsse.

Die Punktion erfolgt nach örtlicher Betäubung mit Hilfe einer Hohlnadel am hinteren Beckenkamm (Beckenkammpunktion). Eine deutliche Verfärbung des Knochenmarkes mit darin locker verteilten „Nestern“ aus Haarzellen ist typisch.

Die Untersuchung des ausgestanzten Knochenmarkzylinders durch einen erfahrenen Pathologen sichert die Diagnose vollständig und hilft vor allem, die Erkrankung von anderen möglichen Erkrankungen des blutbildenden Systems abzugrenzen.

Therapie

Immer wieder stellen Patienten die Frage, ab wann man sich medikamentös behandeln lassen müsse und bringen dazu ihre Untersuchungsergebnisse mit, um dann besorgt auf den einen oder anderen Wert zu verweisen.

Als Richtwerte zur Einleitung einer Behandlung dienen im Allgemeinen folgende Werte:

- Verminderung der Anzahl der Zellen im Blut (Zytopenie)
- roter Blutfarbstoff (Hämoglobin) unter 10 g/dl
- Blutplättchen (Thrombozyten) unter 100.000/ μ l
- weiße Blutkörperchen (Granulozyten) < 1.000/ μ l
- wiederkehrende oder schwere Infektionen
- Milzvergrößerung mit Beschwerden oder krankhafte Lymphknotenschwellung
- Knochenerkrankungen durch die HZL

Es sei aber ausdrücklich betont, dass dies lediglich Richtwerte sind.

Die Behandlung der Haarzellenleukämie ist eine sehr individuelle Entscheidung, und die gewählten therapeutischen Maßnahmen müssen vor allem vom Allgemeinbefinden und den persönlichen Problemen des Patienten abhängig gemacht werden.

Es wäre grundverkehrt, nur einzelne Blutwerte zu betrachten und daraus irgendwelche medizinischen Handlungen abzuleiten.

Bei einigen Patienten nimmt die HZL einen sehr milden Verlauf mit jahrelanger Beschwerdefreiheit und stabilem Blutbild und bedarf daher anfangs gar keiner Therapie. Bei beschwerdefreien Patienten sollte daher zuerst der Verlauf beobachtet werden, bevor man zu einer therapeutischen Maßnahme greift.

Die Entfernung der Milz (Splenektomie) war – historisch gesehen - die erste effektive Behandlung bei der HZL. Der Eingriff führt nicht zu einem dauerhaften Verschwinden der Krankheit (Remission), konnte aber in 40 –70% der Patienten zu einer vorübergehenden Verbesserung oder gar Normalisierung des Blutbildes führen. Sie wird heute allerdings nur noch bei Patienten mit Milzriss und Nichtansprechen auf Therapie durchgeführt, da der Eingriff Risiken birgt und mittlerweile sehr effektive Medikamente zur Verfügung stehen. Zu diesen Medikamenten gehören Alpha-Interferon und Cladribin.

Interferon (IFN):

Studien haben gezeigt, dass IFN sowohl als Erstlinientherapie als auch bei Krankheitsfortschreiten nach Milzentfernung wirksam ist. Ein Ansprechen auf die Therapie äußert sich meist im Laufe von zwei Monaten mit Rückgang der Milzvergrößerung sowie einem langsamen Anstieg der Blutplättchenwerte (Thrombozyten).

Ein Abfall der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) wird im Laufe der ersten Wochen registriert, während eine allmähliche Verbesserung des Hämoglobinwertes und der Abwehrzellen (neutrophilen Granulozyten) häufig erst nach längerer Therapiedauer erreicht werden kann. Während des ersten Therapiemonats kann es zu einem vorübergehenden Abfall der Blutzellen kommen, was eine zusätzliche Einnahme von Medikamenten notwendig machen kann.

Zwar beobachtet man nach einer erfolgreichen Interferon-Therapie einen deutlichen Rückgang der Haarzellen im Knochenmark, doch auch nach lang andauernder Behandlung sind die Haarzellen häufig noch nachweisbar. Da eine Resterkrankung trotz erfolgreicher IFN-Therapie wohl noch weiter bestehen bleibt, ist davon auszugehen, dass trotz Interferon-Therapie bei den meisten Patienten ein Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) zu erwarten ist.

Eine langjährige IFN-Erhaltungstherapie bewahrt zwar eine große Anzahl der Patienten vor einem Voranschreiten der Erkrankung (Progression), veranlasst viele jedoch aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen wie chronische Müdigkeit, Muskel und Gelenkschmerzen, dauerndem Krankheitsgefühl etc. zum Abbruch der Therapie. Ein weiteres Problem bei der Langzeit-Interferon-Therapie ist, dass es zur Entwicklung neutralisierender Antikörper kommen kann und der Patient nicht mehr auf die Therapie anspricht.

Cladribin bei HZL

Die klassischen chemotherapeutischen Substanzen, die zur Behandlung verschiedener Arten von „Blutkrebs“ eingesetzt werden, hatten entweder keine oder nur eine geringe Wirksamkeit bei der HZL.

Als neue, attraktive Substanz fand Cladribin im Jahr 1990 Eingang in die Behandlung der HZL. Die Substanz wirkt sowohl auf sich teilende als auch auf ruhende Zellen.

Weltweit durchgeführte klinische Studien zeigen die exzellente Wirkung von Cladribin bei der Haarzellenleukämie. 90% der behandelten Patienten sprachen in diesen Studien auf einen Zyklus Cladribin an und zeigten bei der Behandlung der HZL eine Rate kompletter Krankheitsrückbildungen (CR) zwischen 75 und 85%

Während früher Cladribin meist als intravenöse Infusion (in die Vene) verabreicht wurde, ermöglicht heute die subkutane (unter die Haut) Verabreichung von Cladribin eine problemlose ambulante und zeitsparende Behandlung der Patienten. Das hierfür zugelassene Präparat LITAK[®] von der Firma LIPOMED ist in ganz Europa seit dem Jahr 2004 zugelassen.

Cladribin ist eine gut verträgliche Substanz und verursacht nicht die üblichen, chemotherapiebedingten Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Haarverlust oder Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Trotz Einschränkung des Immunsystems durch die zielgerichtete Chemotherapie ist die Infektionsrate eher niedrig.

Cladribin bei der HZL-Variante:

Die Ergebnisse der Behandlung der HZL-Varianten waren bisher unbefriedigend. Die Untersuchungsergebnisse mit Cladribin zeigten nicht die Erfolge wie bei der „klassischen“ HZL Form. Auch bei Ansprechen auf eine Therapie ist die Rückfallrate weitaus höher als bei der typischen HZL.

Zum Einsatz kommen auch neue Therapieansätze wie die Kombination von Cladribin und Rituximab. Zu dieser Therapiekombination wird zurzeit eine Studie der StiL (Studiengruppe indolente Lymphome) durchgeführt (siehe unten).

Infektionen unter Therapie

Der klinische Verlauf der HZL wird zumeist durch die Infektionskomplikationen bestimmt. Jede Chemotherapie beeinträchtigt die bereits durch die Erkrankung beeinträchtigte Infektionsabwehr vorübergehend noch weiter.

Ein bestehender Infektionsherd (Zahn, Furunkel, Hautpilz) sollte deshalb, wenn irgend möglich, vor der Therapieeinleitung behandelt werden.

Im Falle des Auftretens von Fieber muss bis zum Beweis des Gegenteils immer von einer Infektion ausgegangen werden. Patienten mit Körpertemperaturen über 38°C müssen unbedingt immer ihren Arzt informieren und sich unverzüglich in medizinische Betreuung begeben. Am Wochenende sollte die Ambulanz eines Krankenhauses aufgesucht werden.

Die Gabe von Antibiotika (Cotrimoxazol) oder die Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) kann dann sinnvoll sein.

StiL-Studiengruppe

Die Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) ist ein deutschlandweiter Zusammenschluss von hämatologisch- onkologischen Praxen und Kliniken. Derzeit bringen 55 Praxen, 38 Kliniken sowie 9 Unikliniken, ihre Patienten in die Studien der StiL ein.

Schwerpunkt der wissenschaftlichen Bemühungen ist die Durchführung von Therapieoptimierungsstudien, die ein Höchstmaß an Wirksamkeit aufweisen, gleichzeitig bestmöglich verträglich sind und eine niedrige Rate an Nebenwirkungen aufweisen.

Die Studienzentrale befindet sich im Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen und koordiniert die gemeinsamen Forschungsprozesse.

Gegenstand aktueller Studie der StiL bei der Erkrankung HZL ist, die Frage, ob zusätzliche Zyklen von Cladribin nach Erreichen der kompletten Remission zu einer vollständigen Entfernung der leukämischen Zellen führen könnten. Dazu wird untersucht, ob die Patienten mit nicht optimalem Ansprechen auf einen Zyklus mit LITAK[®], also Patienten mit noch nachweisbarer Resterkrankung von einem zweiten Zyklus Cladribin profitieren.

Auch die Kombination mit dem Antikörper Rituximab in Kombination mit subkutan zu verabreichenden Cladribin als Therapie von Rezidiven der Haarzellenleukämie und der Haarzellenleukämie-Variante wird derzeit in einem aktuellen Studienprotokoll der StiL geprüft. Rituximab ist wirksam in der Behandlung der rezidierten Haarzellenleukämie, kann aber nur in einem geringeren Prozentsatz zu Remissionen und kompletten Remissionen führen. Eine Kombination von Rituximab und Cladribin erscheint bei Patienten mit rezidivierter Haarzellenleukämie oder insbesondere der Haarzellenleukämie-Variante daher sinnvoll.

Zusammenfassung und Ausblick

- Die Indikation zur Therapie sind keine starren Laborwerte, sondern das individuelle Befinden und die Problematik des betroffenen Patienten.
- Therapie der Wahl ist die subkutane Gabe von Cladribin.
- Eine Zusammenarbeit mit dem Hämatologen vor Ort und das Einbringen der Patienten in die Studienprotokolle der StiL ist ausdrücklich erwünscht.
- Eine „Vortherapie“ mit Interferon vor Therapie mit Cladribin kann bei einzelnen Patienten sinnvoll sein.
- Infektherde sollten vor Therapiebeginn saniert werden.
- Der Antikörper Rituximab kann in Kombination mit Cladribin bei einem Rückfall (Rezidiv) der HZL und bei der HZL-Variante eingesetzt werden.



Professor Dr. med. Mathias J. Rummel