



Haarzell-Leukämie (HZL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformation	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathophysiologie	4
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	4
4 Klinisches Bild	5
4.1 Symptome	5
5 Diagnose	5
5.2 Diagnostik	5
5.2.1 Erstdiagnose	5
5.2.2 Krankheitsverlauf	6
5.3 Klassifikation	6
5.4 Prognostische Faktoren	7
5.5 Differenzialdiagnose	7
6 Therapie	8
6.1 Therapiestruktur	8
6.1.1 Klassische Haarzell-Leukämie	9
6.1.1.1 Chemotherapie	10
6.1.1.1.1 Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA)	10
6.1.1.1.2 Pentostatin (Deoxycoformicin)	11
6.1.1.1.3 Weitere Zytostatika	11
6.1.1.1.4 Supportive Maßnahmen bei Purin-Analoga	11
6.1.1.2 Immuntherapie	12
6.1.1.2.1 Interferon alpha (IFN alpha)	12
6.1.1.2.2 Anti-CD20-Antikörper	12
6.1.1.3 Chemoimmuntherapie	12
6.1.1.4 BRAF-Inhibitoren	13
6.1.1.5 Immunkonjugate	14
6.1.1.6 Bruton-Tyrosin-Kinase - Inhibitoren (BTKi)	14
6.1.1.7 Splenektomie	14
6.1.2 Haarzell-Leukämie Variante (HZL-V)	14
6.3 Besondere Situationen	15
6.3.1 COVID-19	15
6.3.1.1 Änderung der Betreuung bei Nachweis von SARS-CoV-2	15
7 Rehabilitation	15

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	16
8.1 Verlaufskontrolle	16
8.2 Nachsorge.....	16
9 Literatur	16
11 Therapieprotokolle	20
12 Studienergebnisse	20
13 Zulassungsstatus	20
14 Links	20
15 Anschriften der Experten	20
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	21

Haarzell-Leukämie (HZL)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

ICD-10: C91.4

Stand: September 2020

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Bernhard Wörmann, Sascha Dietrich, Anthony D. Ho, Korinna Jöhrens, Philipp le Coutre, Marc Seifert, Mathias J. Rummel, Philipp Bernhard Staber, Thorsten Zenz

Vorherige Autoren: Max Solenthaler, Michael Steurer

1 Zusammenfassung

Die Haarzell-Leukämie (HZL) ist eine seltene lymphoproliferative Erkrankung. Etwa 95% der Patienten haben eine klassische HZL, bis zu 5% die HZL-Variante. Klinisch ist die klassische HZL durch Zytopenien, Splenomegalie, Allgemeinsymptome und einen langsamen Verlauf charakterisiert. Die Therapie mit Purin-Analoga erzielt Remissionsraten >95%. Weitere wirksame Arzneimittel sind monoklonale Antikörper, BRAF-Inhibitoren, Interferon alpha, Zytostatika und ein Antikörperkonjugat. Die Haarzell-Leukämie ist eine chronische Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit liegt über 20 Jahre. Bei gutem Ansprechen auf die Therapie hat die Mehrzahl der Patienten eine fast normale Lebenserwartung.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Die Haarzell-Leukämie (HZL) ist eine maligne Erkrankung der B Lymphozyten und gehört zu den indolenten Lymphomen. Die Leukämiezellen sind klein bis mittelgroß und haben einen ovalen bis nierenförmigen, zentralständigen Kern ohne Nukleoli. Das Zytoplasma zeigt in den Blut- und Knochenmarksausstrichen die namensgebenden Haar-artigen Ausziehungen [5], die jedoch nicht in den Knochenmarksbiopsien nachweisbar sind. Die Haarzell-Leukämie manifestiert sich in erster Linie im Knochenmark, der Milz und im Blut. Selten sind die Lymphknoten, Leber oder Haut befallen.

2.2 Epidemiologie

Die Haarzell-Leukämie ist selten mit einer Inzidenz von etwa 0,3-0,4/100.000 Personen. Sie macht etwa 2% der lymphatischen Leukämien aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 55 Jahren. Bei Männern tritt die Erkrankung vier- bis fünfmal häufiger als bei Frauen auf [7, 28]. Die Altersspanne ist sehr breit. Kinder sind nicht betroffen, Jugendliche sehr selten [6]. Im letzten Jahrzehnt zeigt sich ein Trend in Richtung eines etwas früheren Erkrankungsalters. Dies ist vermutlich eine Folge der stärkeren Inanspruchnahme allgemeiner Screening-Maßnahmen durch jüngere Menschen, mit Durchführung eines Blutbildes. Dadurch werden Zytopenien früher, d. h. vor Auftreten einer klinischen Symptomatik, diagnostiziert.

2.3 Pathophysiologie

Der zelluläre Ursprung und die frühe Pathogenese der Haarzell-Leukämie sind ungeklärt. Gesichert ist, dass die Haarzell-Leukämie von reifen B-Zellen abstammt [20]. Morphologisch und phänotypisch unterscheiden sich Haarzell-Leukämie-Zellen jedoch deutlich von allen bisher bekannten B-Zell-Populationen. Die gehäufte Ausprägung somatisch mutierter Immunglobulin-Genumlagerungen [29] und klassengewechselter Immunglobulin-Isotypen [38] bei der Haarzell-Leukämie sind ein starkes Indiz für eine Reifung der Ursprungszellen in Keimzentrums-Reaktionen vor oder während der frühen Pathogenese. Eine Besonderheit der Haarzell-Leukämie unter allen anderen malignen B-Zell-Erkrankungen ist die gleichzeitige Ausprägung mehrerer klonal verwandter Isotypen in etwa 40% der Fälle, teilweise sogar auf einzelnen Tumorzellen [19]. Gleichzeitig fehlen reziproke chromosomale Translokationen [46]. Das ist ein starker Hinweis darauf, dass die Ursprungszelle der Haarzell-Leukämie erst nach Abschluss einer Keimzentrumsreaktion entartet. Diese Annahme wird unterstützt durch vergleichende Analysen von Transkriptom- und epigenetischen Profilen von Haarzell-Leukämie und normalen Keimzentrums-erfahrenen Gedächtnis-B-Zellen, die eine hohe Ähnlichkeit zueinander aufweisen [1].

Darüber hinaus weisen HZL-Zellen ein ähnliches Muster von Zytokinen, Zytokinrezeptoren und Adhäsionsmolekülen wie aktivierte Marginalzonen-B-Zellen der Milz auf [54]. Das erklärt die einzigartige Disseminierung von HZL-Zellen und deren Interaktion mit akzessorischen Zellen und den Matrixproteinen des Knochenmarksstroma [48].

Pathophysiologisch werden die klassische Haarzell-Leukämie und Varianten unterschieden. Die klassische Haarzell-Leukämie ist durch variable Immunglobulinschwerketten-Genumlagerungen (IGHV), durch Aktivierung bestimmter Signalübertragungswege und die Mutation *BRAF* V600E charakterisiert [52]. Letztere ist bei fast allen Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie nachweisbar. Selten werden andere Mutationen im *BRAF*-Gen nachgewiesen. Die *BRAF*-Mutation führt zur Aktivierung des RAS-RAF-MAPK Signalübertragungswegs. *BRAF*-mutierte Stammzellen von Haarzell-Leukämie-Patienten können in immundefizienten Mäusen ein HZL-ähnliches Krankheitsbild induzieren [10].

Bei <5% der Patienten mit klassischer HZL liegt ein *BRAF*-Wildtyp vor, assoziiert mit dem IGHV 4-34 Genotyp. Weitere Aberrationen wie *CDKN1B* Mutationen sind bei Patienten mit Haarzell-Leukämie nachweisbar [17, 55].

Die Haarzell-Leukämie Variante ist biologisch distinkt. Die Leukämiezellen haben einen *BRAF* Wildtyp. Gehäuft finden sich bei ihnen die Immunglobulinschwerketten-Genumlagerung IGHV4-34 und weitere genetische Aberrationen wie MEK-, KMT2C- oder TP53-Mutationen [17].

2.4 Risikofaktoren

Die Ursache der Haarzell-Leukämie ist nicht geklärt. Eine hereditäre Belastung ist sehr selten, weltweit wurden <20 Familien mit 2 oder mehr betroffenen Patienten beschrieben. Die bisher in diesen Familien identifizierten, genetischen Aberrationen sind unterschiedlichen Signalübertragungswegen zuzuordnen [42].

Als exogener Risikofaktor wird die Exposition gegenüber Insektiziden, Herbiziden, organischen Lösungsmitteln und ionisierenden Strahlen diskutiert [40, 50]. Berufstätige im landwirtschaftlichen Bereich haben ein höheres Erkrankungsrisiko [39, 40].

3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Charakteristisch für die Haarzell-Leukämie sind Zytopenie und Splenomegalie. Die Zytopenie ist bedingt durch eine progrediente Insuffizienz des Knochenmarks, verursacht durch die Kombination aus leukämischer Infiltration, Hämatopoese-supprimierenden Zytokinen, einer Retikulinfaservermehrung und durch die Folgen der Splenomegalie. Die Zytopenie kann sich als Mono-, Bi- oder Trizytopenie manifestieren. Das individuelle Muster der Zytopenie ist individuell unterschiedlich, verändert sich aber bei der Mehrzahl der Patienten im Verlauf der Erkrankung nicht.

Die typischen Krankheitssymptome sind

- allgemeine Schwäche und Müdigkeit (Fatigue)
- vermehrte Infektionen bei Neutropenie
- Blässe und verringerte Belastbarkeit bei Anämie
- Blutungsneigung bei Thrombozytopenie.

Bei ca. 70% der Haarzell-Leukämien stellt eine Panzytopenie das Leitsymptom dar. Druckgefühl im linken Oberbauch kann Symptom der Splenomegalie sein. Patienten mit sehr ausgeprägter Splenomegalie sind in den letzten Jahren seltener geworden, möglicherweise aufgrund einer früheren Diagnosestellung bei Patienten mit inzidentell diagnostizierter, mäßiggradiger, hämatologischer Zytopenie.

Seltener Symptome sind Hepatomegalie (20%), Lymphadenopathie (<10%), Autoimmunphänomene (Vaskulitis, Polyarthrit, Sarkoidose, Sjögren Syndrom, Sweet Syndrom u.a.), Skelettmanifestation (Osteolysen, Osteoporose), Hautbeteiligung (Infiltrate, Erythema nodosum) und B Symptomatik. Von letzterer müssen infektiöse Komplikationen, auch mit ungewöhnlichen Erregern, abgegrenzt werden. Der Verlauf der Haarzell-Leukämie ist langsam mit individuell variabel, häufig undulierendem Verlauf.

5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Der diagnostische Algorithmus ist in Basis- und Spezialuntersuchungen unterteilt, siehe [Tabelle 1](#). Trotz der typischen Lymphozytopenie sind bei den meisten Patienten Haarzellen im peripheren Blut nachweisbar [36], der relative Anteil liegt in der Regel unter 10%, oft unter 1%. Standard in der Diagnostik ist die multiparametrische Immunphänotypisierung mit mindestens 4 Fluoreszenzfarbstoffen und einer Sensitivität von <1/1.000 Zellen.

Standard der Diagnostik ist die Durchführung einer Knochenmarkpunktion mit Aspiration und Biopsie, zur charakteristischen Morphologie siehe Kapitel [2.1](#). Der Nachweis einer (kleinen) Subpopulation lymphatischer Zellen im peripheren Blut mit dem Immunphänotyp von Haarzellen ist nicht ausreichend für die Diagnosestellung. Die HZL gehört zu den hämatologischen Erkrankungen, bei denen häufig eine Punctio sicca auftritt, hier bedingt durch die Faserbildung im Knochenmark [57].

Eine molekulargenetische Untersuchung zum Nachweis einer *BRAF* V600E-Mutation ist in der Regel nicht erforderlich, wird aber zunehmend zur Sicherung der Diagnose und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Non-Hodgkin Lymphomen und der Haarzell-Leukämie Variante durchgeführt.

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf Haarzell-Leukämie

	Methoden / Material	Schwerpunkt
Basis	Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> Dauer der Symptomatik, frühere Blutbilder Exposition gegenüber möglichen Schadstoffen familiäre Belastung
	körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> Splenomegalie, Lymphadenopathie
	peripheres Blut	<ul style="list-style-type: none"> Differenzialblutbild, einschl. Retikulozyten, automatisiert und mikroskopisch
	Serum	<ul style="list-style-type: none"> GOT, GPT, AP, CRP, Ferritin LDH, Vitamin B12, Folsäure
	Sonographie	<ul style="list-style-type: none"> Abdomen, Bestimmung der Milzgröße
Spezial	peripheres Blut	<ul style="list-style-type: none"> durchflusszytometrische Immunphänotypisierung
	Knochenmark – Aspirat	<ul style="list-style-type: none"> panoptische Färbung durchflusszytometrische Immunphänotypisierung (CD11c, CD19, CD20, CD22, CD25, CD103) <i>BRAF</i> V600E – optional bei eindeutiger Diagnose in den vorangehenden Untersuchungen
	Knochenmark – Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> Histologie Immunhistochemie Faserfärbung

5.2.2 Krankheitsverlauf

Auch im Krankheitsverlauf werden Basis- und Spezialuntersuchungen unterschieden, siehe [Tabelle 2](#). Intervalle sind in Kapitel 8 dargestellt.

Tabelle 2: Untersuchungen im Krankheitsverlauf

	Material / Methode	Untersuchung
Basis	peripheres Blut	Differenzialblutbild, automatisiert
	Sonographie	Abdomen, Bestimmung der Milzgröße
Spezial	peripheres Blut	Differenzialblutbild, mikroskopisch durchflusszytometrische Immunphänotypisierung löslicher Interleukin-2 Rezeptor (sIL2R)

5.3 Klassifikation

Es werden zwei HZL-Formen unterschieden, die sog. klassische Haarzell-Leukämie und die Variante, siehe [Tabelle 3](#). Die Variante der Haarzell-Leukämie (HZL-V) unterscheidet sich sowohl klinisch als auch zytologisch, immunologisch und immunphänotypisch von der klassischen HZL [12, 26, 37]. Die HZL-V geht typischerweise mit einer Leukozytose zwischen 15.000 und bis über 400.000 /µl einher. Morphologisch weisen diese Zellen einen zentralen Nukleus mit dichtem Chromatin und einen prominenten Nukleolus auf, wobei die Erscheinungsform einer Mischung aus Haarzelle und Prolymphozyt entspricht. Immunphänotypisch sind die Zellen der HZL-V im Gegensatz zur klassischen HZL CD25-negativ. Die Expression von CD103 kann unter-

schiedlich ausgeprägt sein. Die *BRAF* V600E Mutation ist bei >95% der Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie nachweisbar, nicht bei der Haarzell-Leukämie Variante [12, 52]. Eine besondere Form der HZL sind Patienten mit dem Immunphänotyp der klassischen Haarzell-Leukämie, *BRAF* V600E Wildtyp und Nachweis der Immunglobulin-Genumlagerung IGHV4-34.

Tabelle 3: Klassifikation der Haarzell-Leukämie

	Klassische Haarzell-Leukämie	Haarzell-Leukämie Variante
Relative Häufigkeit (%)	90 - 95	5 - 10
Geschlechtsverteilung	4-5 : 1 (M : W)	1-2 : 1 (M : W)
Alter (median, Jahre)	50 - 55	> 70
Lymphozytose im peripheren Blut (%)	≤ 10	≥ 90
Monozyten im peripheren Blut	erniedrigt	normal
Hämoglobin	Anämie bei 85 % der Patienten	häufig normal
Thrombozytopenie	Thrombozytopenie bei 80 % der Patienten	häufig normal
Immunphänotyp ¹	reife B Zelle (CD19+, CD20+, CD22+) CD11c+, CD103+, CD25+	reife B Zelle (CD19+, CD20+, CD22+) CD11c +/-, CD103 +/-, CD25 -
Immunhistochemie	reife B Zelle CD72 (DBA.44)+, Cyclin D1+ Annexin A1+	reife B Zelle CD72 (DBA.44)+, Cyclin D1+ Annexin A1-
Genotyp	<i>BRAF</i> V600E Mutation	<i>BRAF</i> Wildtyp

Legende:

¹ nach CD Klassifikation - Cluster of Differentiation, bestimmt in der multiparametrischen durchflusszytometrischen Immunphänotypisierung

Eine weitere Haarzell-Leukämie Variante wurde in Japan beschrieben, ist aber nicht Bestandteil dieser Leitlinie.

5.4 Prognostische Faktoren

Die Prognose hat sich seit 1980 deutlich verbessert [7, 16, 41]. Etwa 70% der Patienten mit Haarzell-Leukämie haben eine normale Lebenserwartung. Entscheidend ist das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie. Patienten mit einer kompletten hämatologischen Remission haben eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit einer partiellen Remission [12, 22, 56].

5.5 Differenzialdiagnose

Die Differentialdiagnostik von Zytopenie und Splenomegalie ist umfangreich. Die häufigeren Erkrankungen sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Differenzialdiagnose bei Verdacht auf Haarzell-Leukämie

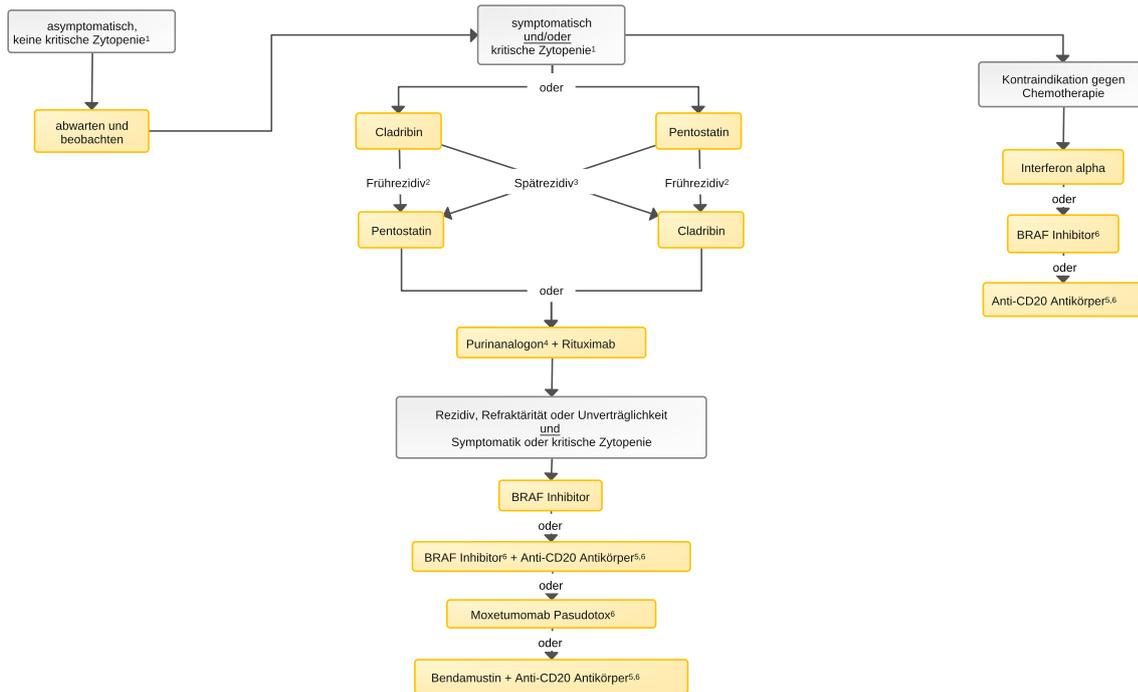
Differenzialdiagnose	Panzytopenie	Splenomegalie	langsamer Verlauf
Indolente Non-Hodgkin-Lymphome im Stadium IV: <ul style="list-style-type: none"> • Splenisches Marginalzonen - Lymphom (mit villösen Lymphozyten) • andere: follikuläres Lymphom, Lymphozytisches Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Morbus Waldenström u. a. 	möglich möglich	häufig möglich	häufig häufig
Akute Leukämie	möglich	möglich	selten
Myelodysplastisches Syndrom	häufig	selten	häufig
Primäre / sekundäre Myelofibrose	möglich	häufig	häufig
Aplastische Anämie	häufig	selten	häufig
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	möglich	nein	möglich
Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)	häufig	häufig	selten
Hämolytische Anämie / Evans-Syndrom	häufig	häufig	möglich
Felty-Syndrom	selten	häufig	häufig
Vitamin-B12-Mangel	möglich	nein	nein
Folsäure-Mangel	möglich	nein	häufig
Leberzirrhose mit portaler Hypertension	möglich	häufig	häufig
Budd - Chiari - Syndrom	möglich	häufig	selten
Pfortaderthrombose	möglich	häufig	möglich
Morbus Gaucher	möglich	häufig	häufig

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Der Unterschied zwischen der klassischen Haarzell-Leukämie und der Variante liegt vor allem im Ansprechen auf die Therapie und in der Prognose. Ein Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [12, 22, 45, 56].

Abbildung 1: Therapie - Algorithmus



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie;

¹ siehe Kapitel 6. 1. 1;

² erneute Therapieindikation innerhalb von 3 Jahren;

³ erneute Therapie > 3 Jahre;

⁴ Cladribin oder Pentostatin;

⁵ die meisten Erfahrungen liegen für Rituximab vor;

⁶ ist in dieser Indikation nicht zugelassen

6.1.1 Klassische Haarzell-Leukämie

Die klassische Haarzell-Leukämie ist eine gut behandelbare Erkrankung. Die Einleitung der kausalen Therapie ist bei symptomatischer Erkrankung indiziert. Bei asymptomatischen Patienten sollen regelmäßige Blutbild - Kontrollen in mindestens dreimonatigen Abständen zur Beurteilung der Krankheitsdynamik durchgeführt werden.

Kriterien für die Entscheidung zum Therapiebeginn sind

- HZL-assoziierte Symptomatik (z. B. Fatigue, B Symptomatik, rezidivierende Infekte) und/oder
- neutrophile Granulozyten <1.000/µl und/oder
- Thrombozyten <100.000/µl und/oder
- Hämoglobin <11g/dl

Bei Patienten mit ausgeprägter Symptomatik kann die Einleitung einer Therapie indiziert sein, auch wenn die Laborgrenzwerte nicht unterschritten werden. Bei dem langen, chronischen Verlauf der HZL können Laborwerte schwanken. Bei unerwarteten Werten sind kurzfristige Kontrollen sinnvoll: „ein Wert ist kein Wert“.

Wenn möglich, sollte eine Chemotherapie nicht während, sondern nach einer schweren Entzündung, z. B. einer Pneumonie, initiiert werden.

Ziele der Therapie sind Linderung der Symptomatik, hämatologische Remission und normale Lebenserwartung. Das Erreichen einer kompletten hämatologischen Remission ist mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert, die Gesamtüberlebenszeit wird jedoch dadurch nicht beeinflusst. Der Einfluss einer zusätzlichen Therapie zur Eradikation von minimaler Resterkrankung auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht gesichert [33, 47]. Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung ist nicht prädiktiv für die weitere Therapie und keine Standarduntersuchung. Der Zulassungsstatus der Medikamente ist im Anhang [Haarzell-Leukämie - Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.1.1.1 Chemotherapie

Die höchste Wirksamkeit haben Purin - Analoga (PNA). Sowohl 2-Chlorodeoxyadenosin (Cladribin, 2-CdA) als auch Dexoycoformicin (Pentostatin, DCF) sind wirksam. Eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Substanzen wurde bisher nicht durchgeführt. In Deutschland hat sich 2-CdA stärker durchgesetzt, in Österreich und in der Schweiz ist nur 2-Chlorodeoxyadenosin als Purin-Analogon bei der Haarzell-Leukämie zugelassen.

6.1.1.1.1 Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA)

Patienten mit der klassischen HZL haben Ansprechraten von 95 - 98%, davon komplette Remissionen bei über 75% der Patienten (Übersicht in [12, 22, 33, 35, 45]). Zur Applikation von Cladribin gibt es verschiedene Möglichkeiten mit vergleichbaren Ansprechraten, siehe [HZL- Therapieprotokolle](#) [44, 45, 59]:

Empfohlen subkutan: täglich über 5 Tage, Dosis 0,14 mg/kg Körpergewicht (KG) [3]

Alternativ intravenös über 2 Stunden: täglich über 5 Tage, Dosis 0,12 mg/kg KG

intravenös über 2 Stunden: wöchentlich über 6 Wochen, Dosis 0,12 mg/kg KG

Die früher empfohlene Dauerinfusion über 24 Stunden wird aufgrund des erhöhten Risikos für Entzündungen des venösen Zugangs und der stärkeren Belastung für den Patienten nicht mehr empfohlen. Informationen zur Zulassung sind im Anhang [HZL-Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

Standard ist die Verabreichung von einem Zyklus. Die Evaluation des Remissionsstatus soll erst 4-6 Monate nach Abschluss des Cladribin-Zyklus erfolgen, weil die Zeitdauer bis zur optimalen hämatologischen Remission bei der HZL typischerweise lange dauert [22]. Bei unzureichendem klinischem Ansprechen in der Evaluation nach 4-6 Monaten kann ein zweiter Kurs erwogen werden.

Etwa 50 % der Patienten rezidivieren innerhalb von 15 Jahren. 20-30% der Patienten rezidivieren langfristig nicht.

Im Rezidiv ist eine erneute Therapie mit Purin-Analoga möglich, insbesondere dann, wenn die vorausgegangene Remission langanhaltend gewesen war (>3 Jahre). Die Raten kompletter Remissionen liegen in der Zweitlinientherapie bei 40-70%, in der Drittlinientherapie bei 20-50%. Bei identischer Therapie wird die Remissionsdauer nach jedem Zyklus tendenziell kürzer.

Patienten, die nach initialer Pentostatin-Therapie rezidivieren oder auf Interferon resistent werden, können auf Cladribin gut ansprechen. Auch Patienten, die nach initialer Pentostatin- oder

Interferon-Therapie rezidivieren oder auf Interferon resistent werden, können auf Cladribin gut ansprechen.

6.1.1.1.2 Pentostatin (Deoxycoformicin)

Pentostatin ist ein spezifischer Adenosin-Deaminase (ADA) - Inhibitor. Das Enzym ADA ist für die Entwicklung von T- und B- Lymphozyten unentbehrlich, die Inhibition von ADA wirkt daher lymphozytotoxisch. Durch die Therapie mit Pentostatin werden Remissionsraten von >90% erreicht, komplette hämatologische Remissionen bei >75% der Patienten (Übersicht in [12, 22, 33, 35, 45]).

Die Applikation erfolgt intravenös in zwei- bis dreiwöchentlichen Abständen über mindestens 3 Monate (insgesamt 6 - 9 Zyklen). In einer randomisierten Studie war Pentostatin gegenüber Interferon alpha überlegen [21].

Auch wenn alle Purin-Analoga ein ähnliches Wirkungsspektrum aufweisen, deuten klinische Studien auf eine relativ spezifische Lymphozytotoxizität von Pentostatin bei geringer Myelosuppression hin [24, 25].

Auch bei Pentostatin ist eine erneute Behandlung nach langanhaltender Remission (>3 Jahre) möglich. Bei identischer Therapie sinken die Raten kompletter Remissionen und die jeweiligen Remissionsdauern. Nach mangelhaftem Ansprechen auf Cladribin oder auf Interferon ist eine Therapieumstellung auf Pentostatin meistens erfolgversprechend.

6.1.1.1.3 Weitere Zytostatika

Die klassische Haarzell-Leukämie hat nur eine geringe Sensitivität gegenüber den üblichen Medikamenten der anderen indolenten Non- Hodgkin Lymphome. Bendamustin wurde erfolgreich im Rezidiv der klassischen HZL [6, 33] und bei HZL-V eingesetzt, siehe Kapitel 6. 1. 2

6.1.1.1.4 Supportive Maßnahmen bei Purin-Analoga

Sowohl Cladribin als auch Pentostatin werden renal eliminiert, so dass besonderes Augenmerk auf die Überwachung der Nierenfunktionsparameter gelegt werden soll. Durch entsprechende Dosisadaptation können eine Überdosierung und eine eventuell daraus resultierende prothrombierte Zytopenie vermieden werden.

Patienten mit Haarzell-Leukämie haben bei Erstmanifestation und nach Therapie mit Purin-Analoga ein erhöhtes Risiko für Infektionen. 50-60% der Patienten entwickeln nach Cladribin-Therapie eine Neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ [13]. Nach Pentostatin-Therapie ist eine Myelosuppression seltener zu beobachten [24, 25]. Das Risiko für Therapie-assoziierte Infektionen liegt bei etwa 20-30% [30, 49].

Bei einem Abfall der T-Helferzellen (CD4+) auf $<200/\mu l$ wird eine kontinuierliche Pneumocystis jirovecii Prophylaxe mit Cotrimoxazol/Trimethoprim (2-3x/Woche) empfohlen, siehe auch [Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie - Prophylaxe](#).

Wegen des erhöhten Risikos für die Reaktivierung von Herpes-Simplex-Virus-Infektionen (HSV) wird die Prophylaxe z. B. mit Aciclovir (3x200 mg/Tag) empfohlen, siehe auch [Onkopedia - Antivirale Prophylaxe](#). Bei Patienten mit Haarzell-Leukämie wird eine Impfung mit dem Totimpfstoff Shingrix® empfohlen, siehe auch [Onkopedia - Impfungen bei Tumorkranken](#).

Abhängig vom individuellen Risikoprofil kann eine zusätzliche antibiotische und/oder antimykotische Prophylaxe sinnvoll sein.

Der Einsatz von G-CSF führt in einer retrospektiven Studie nicht zur Senkung der Rate febriler Neutropenien oder zur Verkürzung der Dauer des Nadirs neutrophiler Granulozyten [51].

6.1.1.2 Immuntherapie

6.1.1.2.1 Interferon alpha (IFN alpha)

Interferon alpha war in den 80er Jahren die übliche und einzig verfügbare Therapie, und hat erstmals die erfolgreiche, medikamentöse Behandlung der Haarzell-Leukämie ermöglicht. Die Ansprechraten betragen 75-80 %, wobei <20 % der Patienten eine komplette Remission erreichen ([2], Übersicht in [12, 22, 33, 35, 45]). Interferon wird subkutan appliziert. Die wirksame Dosierung beträgt 2-3 Mio Einheiten 3-5 x/Woche über eine Dauer von 18 bis 24 Monaten, aber zum Teil auch über einen sehr viel längeren Zeitraum. Die Wirkung des Interferons tritt langsam ein, teilweise erst nach einer vorübergehenden Verschlechterung der Blutbildparameter in den ersten 2-3 Monaten. Die Rezidivrate liegt bei weit >50 % innerhalb von 10 Jahren. In einer randomisierten Studie wurde die Überlegenheit von Pentostatin gegenüber IFN alpha bei den Remissionsraten und bei der Zeit bis zum Rezidiv gezeigt. Bezüglich der Gesamtüberlebenszeit gibt es keine Unterschiede [21].

Charakteristische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Grippe-symptome, Depression und die Verstärkung von Autoimmunphänomenen.

Mögliche Indikationen für eine Interferon alpha-Therapie sind relative Kontraindikationen gegen Purin-Analoga bei nicht beherrschten Infektionen durch hochgradiger Neutropenie, atypische Mykobakterien-Infektion sowie Krankheitsprogression nach Refraktärität auf Therapie mit Purin-Analoga und Rituximab. Aufgrund von Marktrücknahmen der in Deutschland zugelassenen Interferon alpha-Präparate ist die langfristige Versorgungssituation derzeit ungeklärt, und muss möglicherweise durch Importe aus dem Ausland kompensiert werden.

6.1.1.2.2 Anti-CD20-Antikörper

Die Haarzell-Leukämie hat den Immunphänotyp reifer B-Zellen und insbesondere eine sehr hohe Expression von CD20. Die meisten klinischen Erfahrungen zum Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern in der Therapie liegen mit Rituximab vor. In Phase-II-Studien zur Monotherapie wurde Remissionsraten von 50 - 80 %, komplette hämatologische Remissionen bei 20 - 50 % der Patienten erreicht (Übersicht in [12, 22, 33, 35, 45]). Die Remissionen sind jedoch zumeist nicht langanhaltend. Rituximab wird intravenös alle 1-2 Wochen mit 4-8 Applikationen gegeben.

Rituximab kann eine Option bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Purinanaloga und Interferon alpha sein, siehe [Abbildung 1](#).

In Einzelbeobachtungen wurden auch andere Anti-CD20-Antikörper wie Obinutuzumab erfolgreich bei Patienten mit refraktärer Haarzell-Leukämie eingesetzt.

6.1.1.3 Chemoimmuntherapie

Die kombinierte Chemoimmuntherapie von Purinanaloga und Rituximab ist bei anderen indolenten B Zell Lymphomen effektiver als die Chemotherapie in Bezug auf die Remissionsraten,

das progressionsfreie Überleben und in einigen Entitäten auf die Gesamtüberlebenszeit. Bei der klassischen Haarzell-Leukämie wird die Kombination in zwei unterschiedlichen Formen eingesetzt [8, 34, 43]:

- Cladribin, kombiniert mit Rituximab (Beginn mit Chemotherapie, dann wöchentlich über 8 Wochen)
In einer randomisierten Phase-II-Studie mit 68 Patienten wurde eine initiale Cladribin-Rituximab-Kombination mit einer verzögerten Rituximab-Gabe nach ≥ 6 Monaten bei Nachweis von Minimal Residual Disease (MRD) verglichen [9]. Die Rate kompletter Remissionen bei den 34 Patienten im Kombinationsarm lag bei 100%, auch im peripheren Blut waren alle Patienten MRD-frei. Die Kombination war mit einer tieferen Neutropenie und Thrombozytopenie assoziiert.
- Cladribin, gefolgt von Rituximab (Beginn ~ 1 Monat nach Chemotherapie, wöchentlich über 8 Wochen)
In der größten Studie mit 73 Patienten (59 Erstdiagnose, 14 Rezidiv) erreichten 100% eine komplette hämatologische Remission. Bei 94% war keine minimale Resterkrankung nachweisbar.
- Pentostatin, kombiniert mit Rituximab
Auch die Kombination von Pentostatin mit Rituximab führt zu hohen Remissionsraten, die Datenbasis ist allerdings schmaler [12].

In der Therapie von Patienten mit frühem Rezidiv ist die Kombination von Purinanaloga mit Rituximab eine hochwirksame Option. Die Gabe von Rituximab kann gleichzeitig oder in kurzem zeitlichem Abstand (1-3 Monate) nach Cladribin erfolgen.

6.1.1.4 BRAF-Inhibitoren

Der Nachweis der *BRAF* V600E Mutation bei fast allen Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie bietet einen neuen Angriffspunkt für molekular-gezielte Therapie [14, 52]. In den beiden größten Phase-II-Studien zum Einsatz von **Vemurafenib** bei Patienten im Rezidiv nach Purin-Analoga oder bei Refraktärität erreichten 96-100% eine hämatologische Remission [15, 53]. Die Raten kompletter Remissionen lagen bei 35-42%, die mediane Zeit bis zum Rezidiv bei 12-18 Monaten. Bei Patienten mit klassischer HZL ist eine Dosierung von 480 mg / Tag ausreichend (2 x 240 mg). Die Therapiedauer liegt im Durchschnitt bei 3 Monaten. Ein Vorteil der BRAF-Inhibitoren besteht im raschen Ansprechen auf die Therapie ohne transiente Verschlechterung der HZL-assoziierten Zytopenie. Ein Rückgang der kritischen Zytopenie kann schon nach wenigen Tagen oder Wochen auftreten.

Bei Wiederaufnahme der Therapie sprechen die Patienten auch mit niedrigen Dosierungen erneut an [15].

Vemurafenib wird oral appliziert. Es ist insgesamt gut verträglich. Hauptnebenwirkung sind hyperproliferative Hautveränderungen einschl. Plattenepithelkarzinomen und Keratoakanthomen, sowie allergische Hautreaktionen. Im Vergleich zum Einsatz von **Vemurafenib** beim Melanom (1920 mg / Tag) scheinen die hyperproliferativen Hautveränderungen bei HZL-Patienten seltener, allergische Hautreaktionen aber häufiger aufzutreten.

Eine Alternative zum Einsatz von **Vemurafenib** ist Dabrafenib, dann in einer Dosierung von 100 mg / Tag (2 x 50 mg). Beim Melanom sind **Vemurafenib** und Dabrafenib äquieffektiv.

In klinischen Studien wird die Kombination von BRAF-Inhibitoren mit Anti-CD20 Antikörpern und mit MEK-Inhibitoren getestet [12, 32].

Voraussetzung für den Einsatz von BRAF-Inhibitoren ist der Nachweis der *BRAF* V600E-Mutation. Die Analyse kann im peripheren Blut erfolgen, wenn ausreichend Haarzell-Leukämiezellen nachweisbar sind. Bei einem negativen Ergebnis (BRAF Wildtyp) ist eine Bestätigung am Knochenmarkspräparat erforderlich. Wegen des erhöhten Risikos für Sekundärmalignome der Haut ist eine engmaschige dermatologische Überwachung erforderlich.

6.1.1.5 Immunkonjugate

Immunkonjugate bestehen aus monoklonalen Antikörpern und Toxinen, und sind inzwischen bei unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen und beim Mammakarzinom zugelassen. Bei der Haarzell-Leukämie wurde das Immunkonjugat Moxetumomab Pasudotox getestet. Es besteht aus einem Anti-CD22-Antikörper und einem Fragment des Pseudomonas-Exotoxins. Bei 80 Patienten mit rezidivierender/refraktärer HZL (77 klassische HZL, 3 HZL-Variante) erreichten 80% eine hämatologische Remission, 41% eine komplette hämatologische Remission und 36% eine dauerhafte komplette Remission über >180 Tage [31, 32]. Häufigste Nebenwirkungen waren Übelkeit, Ödeme, Kopfschmerzen und Fieber. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Lymphozytopenie (20%), Hypophosphatämie (10%), Anämie (10%), Hypertonie (7,5%), Thrombozytopenie (6%), febrile Neutropenie (5%) und hämolytisch-urämisches Syndrom (5%). Diese Daten führten zur Zulassung durch die FDA im September 2018. In Deutschland, Österreich und der Schweiz steht Moxetumomab Pasudotox über ein Expanded Access-Programm zur Verfügung (Stand August 2020).

6.1.1.6 Bruton-Tyrosin-Kinase - Inhibitoren (BTKi)

Eine hochwirksame Therapieoption bei der chronischen lymphatischen Leukämie, aber auch bei anderen indolenten B-NHL wie dem Morbus Waldenström, ist **Ibrutinib**. **Ibrutinib** ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. BTK wird auch bei der HZL hoch exprimiert. In der ersten Publikation einer fortlaufenden Phase-II-Studie bei 28 Patienten mit rezidivierender HZL (17 klassische HZL, 11 HZL-Variante) erreichten 46% eine Remission, 14% eine komplette hämatologische Remission (CR) [27]. Alle CR-Patienten hatten eine klassische HZL. **Ibrutinib** wird oral appliziert. Es ist insgesamt gut verträglich. Schwere Nebenwirkungen sind Neutropenie, Pneumonie, Diarrhoe und Anämie. Eine anfänglich auftretende Diarrhoe ist oft selbstlimitierend. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind intrakutane Blutungen und Vorhofflimmern.

6.1.1.7 Splenektomie

Die Splenektomie war die erste effektive Therapie der Haarzell-Leukämie und führte bei bis zu 70% der Patienten zu hämatologischen Remissionen [58]. Allerdings liegt die Rezidivrate >90%. Bei Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie gehört die Splenektomie nicht mehr zur Standardtherapie, sie kann jedoch in Einzelfällen bei mit Cladribin und Interferon alpha vorbehandelten und therapierefraktären Patienten sowie bei symptomatischer Splenomegalie in Erwägung gezogen werden. Vor der Splenektomie sind prophylaktische Impfungen empfohlen, siehe [Onkopedia Asplenie und Hyposplenismus](#).

6.1.2 Haarzell-Leukämie Variante (HZL-V)

Die Haarzell-Leukämie Variante ist biologisch und klinisch distinkt von der klassischen Haarzell-Leukämie, siehe [Tabelle 3](#). Im Unterschied zur klassischen HZL, die einen chronisch-schleichenden Verlauf nimmt, präsentiert sich die HZL-V aggressiv mit kürzeren Überlebenszeiten und schlechterem Ansprechen auf herkömmliche Therapieformen (Übersicht in [12, 22, 25, 37]). Die

Ansprechraten auf Purin - Analoga liegen bei etwa 50%. Sie werden deutlich gesteigert durch Kombinationstherapien wie Rituximab/Purin-Analoga, siehe Kapitel [6. 1. 1. 3](#) oder Rituximab/Bendamustin [6].

Weitere wirksame Therapieoptionen sind [Ibrutinib](#) und Moxetumomab Pasudotox. Die Zahl der untersuchten Patienten ist allerdings klein. Die Splenektomie ist eine Therapieoption bei Patienten, die nicht auf Purin-Analoga ansprechen oder ein kurzfristiges Rezidiv erleiden.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 COVID-19

Patienten mit länger andauernder Neutropenie (<1.000 Neutrophile/ μ l) und/oder Lymphozytopenie (CD4 Zellen <200/ μ l) gelten als Risikopatienten für den schweren Verlauf einer COVID-19-Infektion, siehe [Onkopedia Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen](#). Bei Patienten in stabiler, hämatologischer Remission sind keine Daten für ein erhöhtes Risiko bekannt.

Auch bei der HZL gilt, dass die Angst vor einer Infektion mit SARS-CoV2 nicht zu einer schlechteren Behandlung der malignen Grunderkrankung führen darf. Bei Indikation zur Einleitung einer systemischen Therapie, siehe Kapitel [6. 1. 1](#), soll die Therapie zum frühestmöglichen Zeitpunkt beginnen. Eine Alternative zum Standard einer längerfristig immunsuppressiven Therapie mit Purin-Analoga ist der zeitlich begrenzte Einsatz von niedrig-dosierten BRAF-Inhibitoren (Off-Label-Use). Eine weitere Alternative ist Interferon alpha. Allerdings sind die Remissionsraten deutlich niedriger.

Routinekontrollen in stabiler Remission können ggf. ausgesetzt werden.

6.3.1.1 Änderung der Betreuung bei Nachweis von SARS-CoV-2

Die Therapie mit Purin-Analoga ist beim Nachweis von SARS-CoV-2 nicht indiziert. Bei dringender Therapieindikation ist der Einsatz eines BRAF-Inhibitors möglich.

7 Rehabilitation

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. 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. Entlastungen und Umstrukturierungen am Arbeitsplatz, Härtefallregelungen, steuerliche Erleichterungen u.a. können wirksam helfen. HZL-Patienten steht ein Schwerbehindertenausweis zu. Der Grad der Behinderung orientiert sich an der chronischen lymphatischen Leukämie. Besonders relevant sind Auswirkungen der Erkrankungen und Therapiebedarf.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Die Haarzell-Leukämie ist eine chronische Erkrankung. Auch Spätrezidive sind möglich. Ein prospektiv evaluiertes Kontrollprogramm gibt es nicht. Empfohlen wird ein risikoadaptiertes Vorgehen: In den ersten 6 Monaten nach Erreichen des optimalen Ansprechens sind 4 wöchentliche Blutbildkontrollen sinnvoll, Sonographie Abdomen zur Kontrolle der Milzgröße alle 3 Monate. Bei stabiler hämatologischer Remission können die Untersuchungsintervalle für die Blutbilder auf 3 Monate bzw. für die Sonographie auf 6 Monate und mehr verlängert werden. Blutbildveränderungen legen wieder kürzere Kontroll-Intervalle nahe. Ein geeigneter, ergänzender Parameter ist die Bestimmung des löslichen Interleukin-2-Rezeptors im peripheren Blut. Knochenmarkbiopsien sind in der Regel nicht erforderlich.

8.2 Nachsorge

Es gibt Hinweise, dass Patienten mit Haarzell-Leukämie ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome haben. Die publizierten Daten aus Langzeitbeobachtungen divergieren. Beschrieben wurde eine signifikant erhöhte Rate hämatologischer Neoplasien. Das Muster der sekundär auftretenden, soliden Tumore unterscheidet sich nicht substanziell von den Malignomen, die bei Männern und Frauen im Alter >60 Jahre auftreten [11, 18, 23, 60]. Umstritten ist auch, ob ein Zusammenhang mit der Purinanaloga-Therapie besteht. Bei Therapie mit BRAF Inhibitoren besteht ein erhöhtes Risiko für Hauttumore.

Patienten mit Haarzell-Leukämie sollen an den anerkannten und von den Kostenträgern finanzierten Maßnahmen der Vorbeugung und Früherkennung teilnehmen.

9 Literatur

1. Arribas AJ, Rinalid A, Chiodin G et al.: Genome-wide promoter methylation of hairy cell leukemia. *Blood Adv* 3:384-396, 2019. DOI:10.1182/bloodadvances.2018024059
2. Benz R, Siciliano RD, Stussi G et al.: Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia. *Eur J Haematol* 82:194-200, 2009. DOI:10.1111/j.1600-0609.2008.01190.x
3. Benz R, Arn K, Andres M et al.: Prospective long-term follow-up after first-line subcutaneous cladribine in hairy cell leukemia: a SAKK trial. *Blood Adv* 4:3699-3707, 2020. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002160
4. Bosma M, Bartels M: Hairy cell leukemia in a child?! *Blood* 132:1216, 2018. DOI:10.1182/blood-2018-06-857938
5. Bouroncle B, Wiseman BK, Doan CA: Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 16:609-630, 1958. PMID:13560561
6. Burotto M, Stetler-Stevenson M, Arons E et al.: Bendamustine and rituximab in relapsed and refractory hairy cell leukemia. *Clin Cancer Res* 19:6313-6322, 2013. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-1848
7. Chandran R, Gardiner SK, Smith SD, Spurgeon SE: Improved survival in hairy cell leukaemia over three decades: a SEER database analysis of prognostic factors. *Br J Haematol* 163:407-409, 2013. DOI:10.1111/bjh.12490
8. Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S et al.: Long-term Durable Remission by Cladribine Followed by Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukaemia: Update of a Phase II Trial. *Br J Haematol* 174:706-766, 2016. DOI:10.1111/bjh.14129

9. Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M et al.: Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol* 38:1527-1538, 2020. DOI:10.1200/JCO.19.02250
10. Chung SS, Kim E, Park JH et al.: Hematopoietic stem cell origin of BRAF V600E mutations in hairy cell leukemia, *Sci Transl Med* 238ra71, 2014. DOI:10.1126/scitranslmed.3008004
11. Cornet E, Tomowiak C, Tanguy-Schmidt A et al.: Société Française d'Hématologie. Longterm follow-up and second malignancies in 487 patients with hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 166:390-400. 2014. DOI:10.1111/bjh.12908
12. Cross M, Dearden C: Hairy cell Leukaemia. *Curr Oncol Rep* 22:42, 2020. DOI:10.1007/s11912-020-00911-0
13. Damaj G, Kuhnowski F, Marolleau JP et al.: Risk factors for severe infection in patients with hairy cell leukemia: a long-term study of 73 patients. *Eur J Haematol* 83:246-50, 2009. DOI:10.1111/j.1600-0609.2009.01259.x
14. Dietrich S, Glimm H, Andrulis M et al.: BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 366:2038-2040, 2012. DOI:10.1056/NEJMc1202124
15. Dietrich S, Pircher A, Endris V et al.: BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low dose vemurafenib. *Blood* 127:2847-2855, 2016. DOI:10.1182/blood-2015-11-680074
16. Dinmohamed AG, Posthuma EFM, Visser O et al.: Relative Survival Reaches a Plateau in Hairy Cell Leukemia: A Population-Based Analysis in The Netherlands. *Blood* 131:1380-1383, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-12-820381
17. Durham BH, Getta B, Dietrich S et al.: Genomic Analysis of Hairy Cell Leukemia Identifies Novel Recurrent Genetic Alterations. *Blood* 130:1644-1648, 2017. DOI:10.1182/blood-2017-01-765107
18. Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK et al.: Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood* 96:2981-2986, 2000. PMID:11049974
19. Forconi F, Sahota SS, Raspodori D et al.: Tumor cells of hairy cell leukemia express multiple clonally related immunoglobulin isotypes via RNA splicing. *Blood* 98:1174-1181, 2001. DOI:10.1182/blood.v98.4.1174
20. Golomb H, Davis S, Wilson C, Vardiman J: Surface immunoglobulins on hairy cells of 55 patients with hairy cell leukemia. *Am J Hematol* 12:397-401, 1982. DOI:10.1002/ajh.2830120411
21. Grever MR, Kopecky K, Foucar MK, et al.: Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol* 13:973-982, 1995. PMID:7707126
22. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA et al.: Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Classic Hairy Cell Leukemia. *Blood* 553-560, 2017. DOI:10.1182/blood-2016-01-689422
23. Hisada M, Chen BE, Jaffe ES et al.: Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. *J Natl. Cancer Inst* 99:215-222, 2007. DOI:10.1093/jnci/djk030
24. Ho AD, Thaler J, Mandelli F, et al.: Response to Pentostatin in Hairy-Cell Leukemia refractory to interferon-alpha. *J. Clin. Oncol.*7:1533-1538, 1989. DOI:10.1200/JCO.1989.7.10.1533
25. Ho AD, Hensel M: Pentostatin and purine analogs for indolent lymphoid malignancies. *Future Medicine* 2:169-183, 2006. DOI:10.2217/14796694.2.2.169

26. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B et al.: Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. Compiled on Behalf of the clinical Task Force of the British Committee for standards in Haematology. *Br J Haematol* 156:186-195, 2012. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x
27. Jones J, Andritsos SL, Kreitman RJ et al.: Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Patients with Hairy Cell Leukemia: Stage 1 Results of a Phase 2 Study. American Society of Hematology, Annual Meeting, Abstract 1215, 2016. <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/1215/96013/Efficacy-and-Safety-of-the-Bruton-Tyrosine-Kinase>
28. Juliusson G, Samuelsson H: Hairy cell leukemia: epidemiology, pharmacokinetics of cladribine, and long-term follow-up of subcutaneous therapy. *Leuk Lymphoma* 52:46-49, 2011. DOI:10.3109/10428194.2011.565842
29. Korsmeyer SJ, Greene WC, Cossman J et al.: Rearrangement and expression of immunoglobulin genes and expression of Tac antigen in hairy cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4522-4526, 1983. DOI:10.1073/pnas.80.14.4522
30. Kraut EH: Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 52 Suppl 2:50-52, 2011. DOI:10.3109/10428194.2011.570819
31. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL et al.: Moxetumomab Pasudotox in relapsed/refractory Hairy Cell Leukemia. *Leukemia* 32:1768-1777, 2018. DOI:10.1038/s41375-018-0210-1
32. Kreitman RJ, Dearden CE, Zinzani PL et al.: Moxetumomab Pasudotox-Tdfk in Heavily Pretreated Patients with Relapsed/Refractory Hairy Cell Leukemia (HCL): Long-Term Follow-up from the Pivotal Phase 3 Trial. American Society of Hematology, Annual Meeting Abstract 2808, 2019. https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2808/423347/Moxetumomab-Pasudotox-Tdfk-in-Heavily-Pretreated
33. Kreitman RJ: Hairy Cell Leukemia: Present and Future Directions. *Leuk Lymphoma* 60:2869-2879, 2019. DOI:10.1080/10428194.2019.1608536
34. Lauria F, Forconi F: Combination therapies to improve the long-term outcome in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 50(Suppl. 1):18-22, 2009. DOI:10.3109/10428190903142273
35. Maitre E, Cornet E, Troussard X: Hairy Cell Leukemia: 2020 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Treatment. *Am J Hematol* 94:1413-1422, 2019. DOI:10.1002/ajh.25653
36. Matutes E: Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 20:1051-1063, 2006. DOI:10.1016/j.hoc.2006.06.012
37. Matutes E, Martínez-Trillos A, Campo E.: Hairy cell leukemia-variant: disease features and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 28:253-263, 2015. DOI:10.1016/j.beha.2015.09.002
38. Miranda RN, Cousar JB, Hammer RD et al.: Somatic mutation analysis of IgH variable regions reveals that tumor cells of most parafollicular (monocytoid) B-cell lymphoma, splenic marginal zone B-cell lymphoma, and some hairy cell leukemia are composed of memory B lymphocytes. *Hum Pathol* 30:306-312, 1999. DOI:10.1016/s0046-8177(99)90010-2
39. Monnereau A, Slager SL, Hughes AM et al.: Medical History, Lifestyle, and Occupational Risk, for Hairy Cell Leukemia: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 48:115-124, 2014. DOI:10.1093/jncimonographs/lgu004
40. Orsi L, Delabre L, Monnereau A et al.: Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med* 66:291-298, 2009. DOI:10.1136/oem.2008.040972

41. Paillassa J, Cornet E, Noel S et al.: Analysis of a Cohort of 279 Patients With Hairy-Cell Leukemia (HCL): 10 Years of Follow-Up. *Blood Cancer J* 10:62, 2020. DOI:[10.1038/s41408-020-0328-z](https://doi.org/10.1038/s41408-020-0328-z)
42. Pemov A, Pathak A, Jones SJ et al.: In Search of Genetic Factors Predisposing to Familial Hairy Cell Leukemia (HCL): Exome-Sequencing of Four Multiplex HCL Pedigrees. *Leukemia* Jan 28, 2020. DOI:[10.1038/s41375-019-0702-7](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0702-7)
43. Ravandi F: Chemoimmunotherapy for hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 28:230-235, 2015. DOI:[10.1016/j.beha.2015.09.005](https://doi.org/10.1016/j.beha.2015.09.005)
44. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J et al.: Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 109:3672-3675, 2007. DOI:[10.1182/blood-2006-08-042929](https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-042929)
45. Robak T, Matutes E, Catovsky D et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hairy cell leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl. 5): v100-107, 2015. DOI:[10.1093/annonc/mdv200](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv200)
46. Seifert M, Scholtysik R, Küppers R: Origin and Pathogenesis of B Cell Lymphomas. *Methods Mol Biol* 1956:1-33, 2019. DOI:[10.1007/978-1-4939-9151-8_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9151-8_1)
47. Sigal D, Sharpe R, Burian C, Saven A: Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia after a single course of cladribine. *Blood* 115:1893-1896, 2010. DOI:[10.1182/blood-2009-10-251645](https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-251645)
48. Sivina M, Burger JA: The importance of the tissue microenvironment in hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 208-216, 2015. DOI:[10.1016/j.beha.2015.09.006](https://doi.org/10.1016/j.beha.2015.09.006)
49. Tadmor T: Purine analog toxicity in patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 52 Suppl 2:38-42, 2011. DOI:[10.3109/10428194.2011.565097](https://doi.org/10.3109/10428194.2011.565097)
50. Tadmor T, Polliack A: Epidemiology and Environmental Risk in Hairy Cell Leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 28:175-179, 2015. DOI:[10.1016/j.beha.2015.10.014](https://doi.org/10.1016/j.beha.2015.10.014)
51. Tadmor T, Levy I, Herishanu Y et al.: Primary Peg-Filgrastim Prophylaxis Versus Filgrastim Given "On Demand" for Neutropenia During Therapy With Cladribine for Hairy Cell Leukemia. *Leuk Res* 82:24-28, 2019. DOI:[10.1016/j.leukres.2019.05.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.05.006)
52. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G et al.: BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 364:2305-2315, 2011. DOI:[10.1056/NEJMoa1014209](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014209)
53. Tiacci E, Park JH, DeCarolis L et al.: Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med* 373(18):1733-47, 2015. DOI:[10.1056/NEJMoa1506583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506583)
54. Vanhentenrijk V, de Wolf-Peeters C, Wlodarska I, Belgian Programme of Interuniversity Poles of Attraction: Comparative expressed sequence hybridization studies of hairy cell leukemia show uniform expression profile and imprint of spleen signature. DOI:[10.1182/blood-2004-01-0181](https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0181)
55. Waterfall JJ, Arons E, Walker RL et al.: High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34 expressing hairy-cell leukemia. *Nat Genet* 46:8-10, 2014. DOI:[10.1038/ng.2828](https://doi.org/10.1038/ng.2828)
56. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS et al.: Hairy Cell Leukemia, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 15:1414-1427, 2017. DOI:[10.6004/jnccn.2017.0165](https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0165)
57. Wotherspoon A, Attygalle A, Mendes LS: Bone marrow and splenic histology in hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 28:200-207, 2015. DOI:[10.1016/j.beha.2015.10.019](https://doi.org/10.1016/j.beha.2015.10.019)

58. Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS: Splenectomy and treatments of historical interest. Best Pract Res Clin Haematol 16:57-68, 2003. DOI:10.1016/S1521-6926(02)00083-X
59. Zenhäusern R, Schmitz SF, Solenthaler M et al.: Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma 50:1501-1511, 2009. DOI:10.1080/10428190903131755
60. Zheng G, Chattopadhyay S, Sud A et al.: Types of Second Primary Cancers Influence Survival in Chronic Lymphocytic and Hairy Cell Leukemia Patients. Blood Cancer J 9:40, 2019. DOI:10.1038/s41408-019-0201-0

11 Therapieprotokolle

- [Haarzell-Leukämie - medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Haarzell-Leukämie - Studienergebnisse](#)

13 Zulassungsstatus

- [Haarzell-Leukämie - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

<http://www.haarzell-leukaemie.de>

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
sascha.dietrich@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Anthony D. Ho

Otto-Meyerhof-Zentrum (OMZ)
Im Neuenheimer Feld 350
69120 Heidelberg
anthony_ho@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Korinna Jöhrens

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Institut für Pathologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Korinna.Joehrens@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Philipp le Coutre

Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
philipp.lecoutre@charite.de

PD Dr. rer. nat. Marc Seifert

Universitätsklinikum Essen
Institut für Zellbiologie
Virchowstr. 173
45122 Essen
marc.seifert@uni-due.de

Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel

Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen
Medizinische Klinik IV
StiL-Studienzentrale
Klinikstr. 36
35392 Gießen
Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Philipp Bernhard Staber

Medizinische Universität Wien
Klinische Abteilung für Hämatologie
und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
philipp.staber@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Thorsten Zenz

UniversitätsSpital Zürich
Zentrum für Hämatologie und Onkologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
thorsten.zenz@usz.ch

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).