

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.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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

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	5
2.4 Risikofaktoren	5
3 Vorbeugung und Früherkennung	6
4 Klinisches Bild	6
4.1 Symptome	6
5 Diagnose	6
5.2 Diagnostik	6
5.2.1 Erstdiagnose	6
5.2.2 Krankheitsverlauf	7
5.3 Klassifikation	8
5.4 Differenzialdiagnose	8
5.5 Prognostische Faktoren	9
6 Therapie	9
6.1 Therapiestruktur	9
6.1.1 Klassische HZL	10
6.1.1.1 Erstlinientherapie	11
6.1.1.1.1 Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA)	11
6.1.1.1.2 Pentostatin (Deoxycoformicin)	12
6.1.1.1.3 Alternativen bei Kontraindikationen gegen Purin-Analoga	12
6.1.1.2 Rezidiv / Refraktärität	13
6.1.1.2.1 Purin-Analoga	13
6.1.1.2.2 Anti-CD20-Antikörper	13
6.1.1.2.3 Chemoimmuntherapie	14
6.1.1.2.4 BRAF-Inhibitoren	14
6.1.1.2.5 Interferon alpha (IFN alpha)	15
6.1.1.2.6 Moxetumumab Pasudotox	16
6.1.1.2.7 Bruton-Tyrosin-Kinase - Inhibitoren (BTKi)	16
6.1.1.2.8 Splenektomie	16
6.1.1.3 Supportive Maßnahmen bei Purin-Analoga	17
6.1.2 HZL Variante (HZL-V)	17
6.3 Besondere Situationen	17
6.3.1 COVID-19	17
7 Rehabilitation	18

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	19
8.1 Verlaufskontrolle	19
8.2 Nachsorge.....	19
9 Literatur	19
11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle	24
13 Zulassungsstatus	24
14 Links	24
15 Anschriften der Experten	24
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	25

Haarzell-Leukämie (HZL)

ICD-10: C91.4

Stand: Oktober 2022

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Bernhard Wörmann, Jan-Paul Bohn, Sascha Dietrich, Nadine Jirse, Korinna Jöhrens, Bärbel Krause, Philipp le Coutre, Marc Seifert, Philipp Bernhard Staber, Thorsten Zenz

Vorherige Autoren: Max Solenthaler, Michael Steurer, Anthony D. Ho, Mathias J. Rummel

1 Zusammenfassung

Die HZL (HZL) ist eine seltene lymphoproliferative Erkrankung und gehört zu den indolenten B-Zell-Lymphomen. Etwa 95% der Patientinnen und Patienten (Pat.) haben eine klassische HZL. Sie ist klinisch durch Zytopenien, Splenomegalie, Allgemeinsymptome und einen langsamen Verlauf charakterisiert. Die Therapie mit Purin-Analoga erzielt Remissionsraten >95%. Weitere wirksame Arzneimittel sind monoklonale Anti-CD20-Antikörper, Interferon alpha, Zytostatika sowie gezielt wirksame Inhibitoren von BRAF, MEK und BTK. Die HZL ist eine chronische Erkrankung. Bei gutem Ansprechen auf die Therapie hat die Mehrzahl der Pat. eine fast normale Lebenserwartung. Von der klassischen HZL wird die HZL-Variante als biologisch eigenständige Entität mit aggressiverem, klinischem Verlauf und schlechterem Ansprechen auf eine Standardtherapie abgegrenzt.

2 Grundlagen

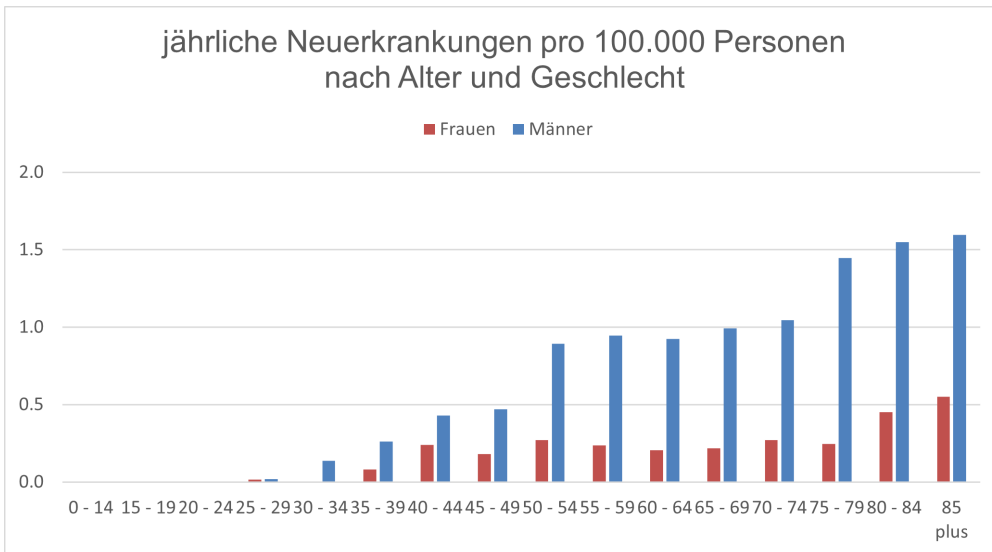
2.1 Definition und Basisinformation

Die HZL (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 [10], die jedoch nicht in den Knochenmarksbiopsien nachweisbar sind. Die HZL manifestiert sich in erster Linie im Knochenmark, der Milz und im Blut. Selten sind die Lymphknoten, Leber oder Haut befallen.

2.2 Epidemiologie

Die HZL ist selten mit einer Inzidenz von etwa 0,3-0,4/100.000 Personen (rohe Erkrankungsrate). In Deutschland erkranken jährlich etwa 70 Frauen und 220 Männer. Inzidenz und Verteilung entsprechend den Daten aus anderen Ländern [36]. Die Erkrankung macht in der aktuellen Auswertung gut 3% der lymphatischen Leukämien aus. Das mittlere Erkrankungsalter lag in Deutschland zuletzt zwischen 62 (Männer) und 65 (Frauen) Jahren. Erstdiagnosen vor dem 30. Lebensjahr sind sehr selten, Männer sind in allen Altersgruppen deutlich häufiger betroffen als Frauen, siehe [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Jährliche Neuerkrankungen (Deutschland)

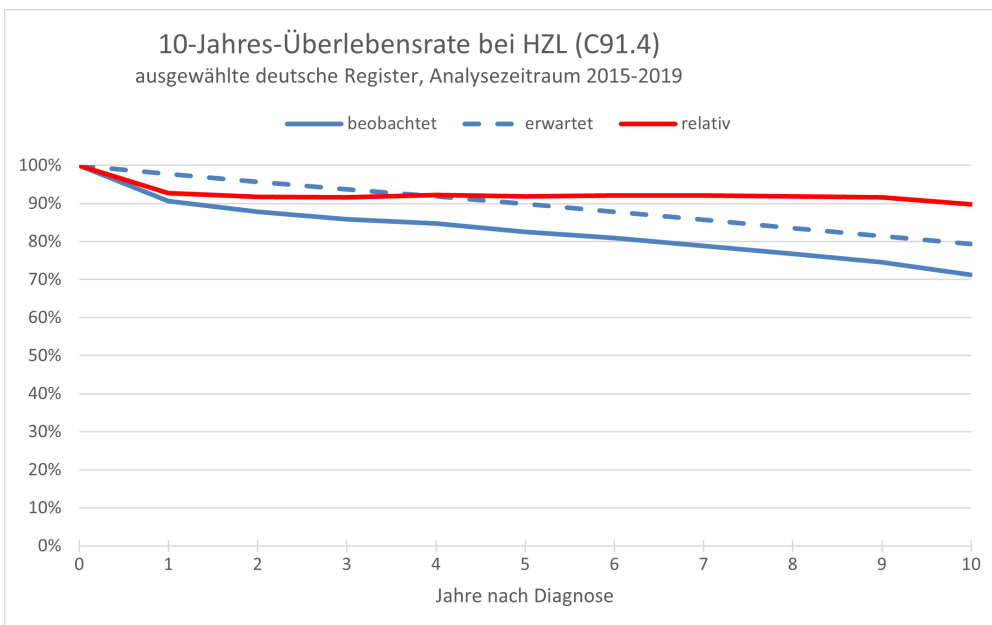


Legende:
 Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI, auf Grundlage der Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland

Im letzten Jahrzehnt zeigte sich in den Zentren 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.

Die Überlebensaussichten sind besser als bei der CLL: 10 Jahre nach Erstdiagnose liegen die Überlebenschancen im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung (relatives Überleben) bei 90% (CLL: 72%), siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: 10-Jahres-Überlebensrate jährliche Neuerkrankungen (Deutschland)



Legende:
 Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI, auf Grundlage der Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland

Eine Verschlechterung der Lebenserwartung zeigt sich vor allem im ersten Jahr nach Diagnosestellung, danach ist die relative Lebenserwartung sogar überdurchschnittlich. Auch in anderen Auswertungen haben Pat. mit HZL nach Therapie mit Purin-Analoga eine Lebenserwartung, die etwa der Normalbevölkerung entspricht [5, 25, 52]

2.3 Pathophysiologie

Der zelluläre Ursprung und die frühe Pathogenese der HZL sind ungeklärt. Gesichert ist, dass die HZL von reifen B Zellen abstammt [24]. Morphologisch und phänotypisch unterscheiden sich HZL-Zellen jedoch deutlich von allen bisher bekannten B-Zell-Populationen. Die gehäufte Ausprägung somatisch mutierter Immunglobulin-Genumlagerungen [37] und klassengewechselter Immunglobulin-Isotypen [48] bei der HZL sind ein Indiz für eine Reifung der Ursprungszellen in Keimzentrums-Reaktionen vor oder während der frühen Pathogenese. Eine Besonderheit der HZL 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 [24]. Gleichzeitig fehlen reziproke chromosomale Translokationen [8, 60]. Das ist ein starker Hinweis darauf, dass die Ursprungszelle der HZL erst nach Abschluss einer Keimzentrumsreaktion entartet. Diese Annahme wird unterstützt durch vergleichende Analysen von Transkriptom- und epigenetischen Profilen von HZL 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 [71]. Das erklärt die einzigartige Disseminierung von HZL-Zellen und deren Interaktion mit akzessorischen Zellen und den Matrixproteinen des Knochenmarksstroma [62].

Pathophysiologisch werden die klassische HZL und Varianten unterschieden. Die klassische HZL ist durch variable Immunglobulingenschwerketten-Genumlagerungen (IGHV), durch Aktivierung bestimmter Signalübertragungswege und die Mutation *BRAF* V600E charakterisiert [67]. Letztere ist bei fast allen Pat. mit klassischer HZL nachweisbar. Selten werden andere Mutationen im *BRAF*-Gen nachgewiesen. Die *BRAF*-Mutation führt zur Aktivierung des RAS-RAF-MAPK-Signalübertragungswegs. *BRAF*-mutierte Stammzellen von HZL-Pat. können in immundefizienten Mäusen ein HZL-ähnliches Krankheitsbild induzieren [15]. Gleichwohl reicht eine alleinige *BRAF*-Mutation nicht zur vollständigen neoplastischen HZL-Transformation, was weitere genetische und/oder epigenetische Veränderungen vermuten lässt. Die zweithäufigsten genetischen Aberrationen bei der HZL sind inaktivierende Mutationen von *CDKN1B* (ca. 16%). Weiterhin sind vermehrt Gene der epigenetischen Maschinerie wie *KMT2C*, *ARID1A/ARID1B*, *EZH2* und *KDM6A* mutiert. Der funktionelle Kontext mit *BRAF* V600E bleibt hier allerdings vorerst unklar [22].

Bei <5% der Pat. mit klassischer HZL liegt ein *BRAF*-Wildtyp vor. Molekulargenetisch ist diese Subgruppe mit dem IGHV 4-34 Genotyp und einem unmutierten IGHV-Status assoziiert [72], klinisch mit einem aggressiveren Verlauf und schlechterem Ansprechen auf die Therapie mit Purin-Analoga [24].

Die HZL 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 *MAP2K*-, *KMT2C*- oder *TP53*-Mutationen [22].

2.4 Risikofaktoren

Die Ursache der HZL ist nicht geklärt. Eine hereditäre Belastung ist sehr selten, weltweit wurden <20 Familien mit 2 oder mehr betroffenen Pat. beschrieben. Die bisher in diesen Familien identifizierten, genetischen Aberrationen sind unterschiedlichen Signalübertragungswegen zuzuordnen [54].

Als exogener Risikofaktor wird die Exposition gegenüber Insektiziden, Herbiziden, organischen Lösungsmitteln und ionisierenden Strahlen diskutiert [51, 64]. Berufstätige im landwirtschaftlichen Bereich haben ein höheres Erkrankungsrisiko [49, 51].

3 Vorbeugung und Früherkennung

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

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Charakteristisch für die HZL 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 Muster der Zytopenie ist individuell unterschiedlich, verändert sich aber bei der Mehrzahl der Pat. 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 Pat. mit HZL stellt eine Panzytopenie das Leitsymptom dar. Druckgefühl im linken Oberbauch kann Symptom der Splenomegalie sein. Pat. mit sehr ausgeprägter Splenomegalie sind in den letzten Jahren seltener geworden, möglicherweise aufgrund einer früheren Diagnosestellung bei Pat. mit inzidentell diagnostizierter, mäßiggradiger, hämatologischer Zytopenie.

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

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

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

5.2.1 Erstdiagnose

Der diagnostische Algorithmus ist in Basis- und Spezialuntersuchungen unterteilt, siehe [Tabelle 1](#). Trotz der typischen Lymphozytopenie sind bei den meisten Pat. Haarzellen im peripheren Blut nachweisbar [46], 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 [74].

Eine molekulargenetische Untersuchung zum Nachweis einer *BRAF* V600E-Mutation wird empfohlen zur Sicherung der Diagnose und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Non-Hodgkin Lymphomen und der HZL Variante durchgeführt. Der Nachweis einer *BRAF* V600E-Mutation ist Therapie-steuernd bei der Option des Einsatzes eines *BRAF*-Inhibitors.

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf HZL

	Methode / 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
	Knochenmark – Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> • Histologie • Immunhistochemie (CD20, CD11c, CD103, CD25, CD123, TBET, Annexin A1) • 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)

Im Rahmen klinischer Studien wird die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) mittels immunphänotypischer und/oder molekulargenetischer Verfahren eingesetzt. Sie erlaubt

eine frühere Beurteilung des Therapieansprechens und kann prognostische Relevanz haben [9]. Die Methoden sind noch nicht international standardisiert [56].

5.3 Klassifikation

Es werden zwei HZL-Formen unterschieden, die sog. klassische HZL und die Variante, siehe [Tabelle 3](#). Die Variante der HZL (HZL-V) unterscheidet sich sowohl klinisch als auch zytologisch, immunologisch und immunphänotypisch von der klassischen HZL [17, 27, 34, 47]. Die HZL-V geht typischerweise mit einer Leukozytose zwischen 15.000 und bis über 400.000 / μ l 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 unterschiedlich ausgeprägt sein. Die *BRAF* V600E Mutation ist bei >95% der Pat. mit klassischer HZL nachweisbar, nicht bei der HZL Variante [17, 67]. Eine besondere Form der HZL sind Pat. mit dem Immunphänotyp der klassischen HZL, *BRAF* V600E Wildtyp und Nachweis der Immunglobulin-Genumlagerung IGHV4-34.

Tabelle 3: Klassifikation der HZL

	Klassische Haarzell-Leukämie	HZL Variante
Relative Häufigkeit (%)	95	5
Geschlechtsverteilung	4-5 : 1 (M : W)	1-2 : 1 (M : W)
Alter (median, Jahre)	50 - 75	> 70
Lymphozytose im peripheren Blut (%)	\leq 10	\geq 90
Monozyten im peripheren Blut	erniedrigt	normal
Hämoglobin	Anämie bei 85 % der Pat.	häufig normal
Thrombozytopenie	Thrombozytopenie bei 80 % der Pat.	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 HZL Variante wurde in Japan beschrieben, ist aber nicht Bestandteil dieser Leitlinie.

5.4 Differenzialdiagnose

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

Tabelle 4: Differenzialdiagnose bei Verdacht auf HZL

Differenzialdiagnose	Panzytopenie	Splenomegalie	langsamer Verlauf
Indolente Non-Hodgkin-Lymphome im Stadium IV:			
<ul style="list-style-type: none"> Splenisches Marginalzonen - Lymphom (mit villösen Lymphozyten) 	möglich	häufig	häufig
<ul style="list-style-type: none"> andere: follikuläres Lymphom, lymphozytisches Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Morbus Waldenström u. a. 	möglich	möglich	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

5.5 Prognostische Faktoren

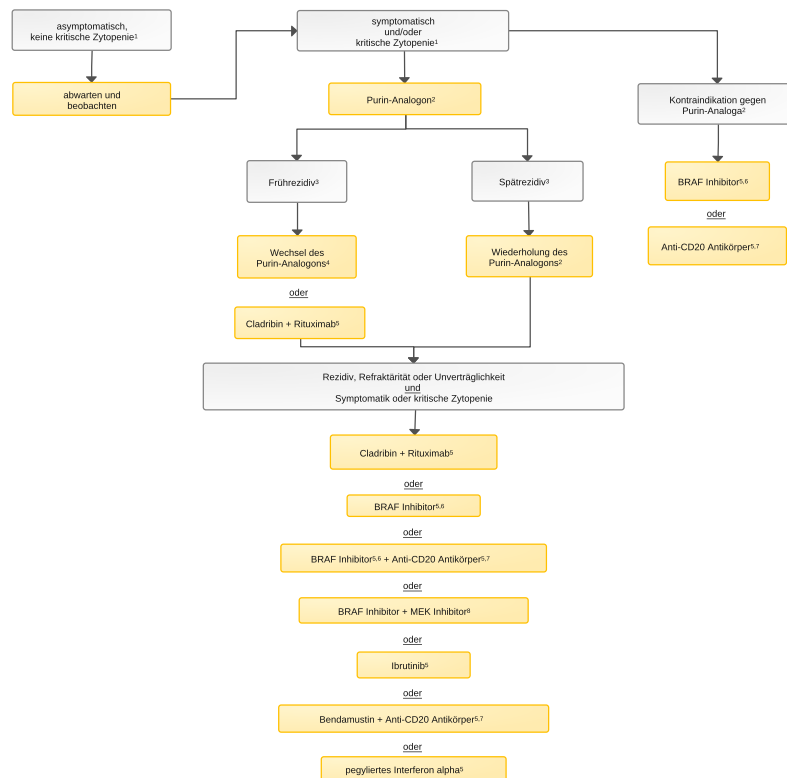
Die Prognose hat sich seit 1980 deutlich verbessert [12, 21, 53]. Etwa 70% der Pat. mit HZL haben eine normale Lebenserwartung. Entscheidend ist das Ansprechen auf die systemische Therapie mit Purin-Analoga. Pat. mit einer kompletten hämatologischen Remission haben eine signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeit als Pat. mit einer partiellen hämatologischen Remission [17, 27, 73].

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Der Unterschied zwischen der klassischen HZL und der Variante liegt vor allem im Ansprechen auf die Therapie und in der Prognose. Ein Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 3](#) dargestellt [17, 27, 50, 58].

Abbildung 3: Therapie - Algorithmus



Legende:

— kurative Therapie; — Therapie in nicht-kurativer Intention;

¹ siehe Kapitel 6. 1. 1.

² Cladribin oder Pentostatin

³ behandlungsbedürftiges Rezidiv innerhalb von 3 Jahren

⁴ von Cladribin auf Pentostatin bzw. von Pentostatin auf Cladribin

⁵ ist in dieser Indikation nicht zugelassen

⁶ die meisten Erfahrungen liegen für Vemurafenib vor

⁷ die meisten Erfahrungen liegen für Rituximab vor

⁸ die meisten Erfahrungen liegen für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib vor

6.1.1 Klassische HZL

Die klassische Haarzell-Leukämie ist eine gut behandelbare Erkrankung. Die Einleitung der Therapie ist bei symptomatischer Erkrankung oder bei ausgeprägter Zytopenie indiziert. Bei asymptomatischen Pat. sollen nach Erstdiagnose regelmäßige Blutbild - Kontrollen in mindestens dreimonatigen Abständen zur Beurteilung der Krankheitsdynamik durchgeführt werden. Nach einem Jahr können die Untersuchungsintervalle bei stabilen Befunden verlängert 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 Pat. 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“.

Relative Kontraindikationen gegen den Beginn einer Therapie mit Purin-Analoga sind unbeherrschte Infekte. In der Regel besteht bei HZL-Pat. ausreichend Zeit für die empirische bzw. gezielte antibiotische Therapie bis zur Beherrschung des Infektes, siehe [Onkopedia Supportive Therapie](#). Nicht selten bildet sich eine ausgeprägte Neutropenie oder Thrombozytopenie nach erfolgreicher antibiotischer Therapie etwas zurück und schafft damit eine bessere Grundlage für den Einsatz der Purin-Analoga. Wenn möglich, sollte eine Therapie mit Purin-Analoga erst nach vollständiger Rückbildung der Infektion begonnen werden.

Die Zeit bis zum Beginn einer Therapie mit Purin-Analoga soll für eine Vervollständigung oder Aktualisierung des Impfstatus genutzt werden. Hierzu gehören insbesondere die Schutzimpfungen gegen humane Herpesviren (Herpes Simplex Virus Typ 1 (HSV-1), Herpes simplex Virus Typ 2 (HSV-2)) und gegen SARS-CoV-2.

Ziele der HZL-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 [9, 42, 61]. Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung ist nicht prädiktiv für die weitere Therapie und keine Standarduntersuchung. Der Zulassungsstatus der Medikamente ist im Anhang [HZL - Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.1.1.1 Erstlinientherapie

Die Standardbehandlung der HZL erfolgt mit Purin-Analoga (PA). Sowohl Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 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-CdA als Purin-Analogen bei der HZL zugelassen.

Zur relativen Kontraindikation einer Therapie mit Purin-Analoga bei unbeherrschten Infekten verweisen wir auf Kapitel [6. 1. 1](#).

6.1.1.1.1 Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA)

Pat. mit der klassischen HZL haben Ansprechraten von 95 - 98%, davon komplette Remissionen bei über 75% der Pat. [Übersicht in 17, 27, 42, 45, 58, 70]. Zur Applikation von Cladribin gibt es verschiedene Möglichkeiten mit vergleichbaren Ansprechraten, siehe [HZL- Therapieprotokolle](#) [57, 58, 76]:

Empfohlen:

- Subkutan - täglich über 5 Tage, Dosis 0,14 mg/kg Körpergewicht (KG) [4]

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 Pat. nicht mehr empfohlen. Informationen zur Zulassung sind im Anhang [HZL-Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

Standard ist die Verabreichung von einem Zyklus. Die Evaluation des Remissionsstatus mittels Knochenmarkpunktion 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 [27]. Bei unzureichendem klinischem Ansprechen in der Evaluation nach 4-6 Monaten kann nach diagnostischer Reevaluation ein zweiter Kurs mit Cladribin erwogen werden.

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

In einer randomisierten Phase-II-Studie zur Erstlinientherapie wurde die gleichzeitige Gabe von Cladribin plus Rituximab gegenüber einer verzögerten Rituximab-Gabe nach Cladribin evaluiert [14]. Hierbei zeigte sich eine Erhöhung der Rate von Pat. ohne Nachweis minimal residueller Resterkrankung (MRD) bei gleichzeitiger Gabe von Cladribin / Rituximab. Unklar ist, ob dieser Effekt nachhaltig ist, ob die Rate von Zweittherapien reduziert werden kann und ob es einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist - vor allem im Vergleich mit einer Cladribin-Monotherapie.

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 Pat. [Übersicht in 17, 27, 42, 45, 58, 70].

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 [26].

Auch wenn alle Purin-Analoga ein ähnliches Wirkungsspektrum aufweisen, deuten klinische Studien auf eine relativ spezifische Lymphozytotoxizität von Pentostatin bei geringer Myelosuppression hin [32, 33].

6.1.1.1.3 Alternativen bei Kontraindikationen gegen Purin-Analoga

Die mit der Gabe von Purin-Analoga assoziierte, manchmal protrahierte Myelosuppression kann bei Pat. mit nicht beherrschten Infekten oder hohem Risiko für den schweren Verlauf von Infektionen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen. Diese Diskussion wurde auch zu Beginn der COVID-19-Pandemie geführt [28].

Eine kurzfristig wirksame Option bei Pat. mit infektiologischen Komplikationen ist der Einsatz eines BRAF-Inhibitors. Die meisten Erfahrungen liegen für Vemurafenib vor [7]. Vemurafenib führte bei vorbehandelten Pat. zu einer Rate hämatologischer Remissionen von >95%, siehe Kapitel 6. 1. 1. 2. 4. In Deutschland wurde Vemurafenib während der COVID-19-Pandemie in der Erstlinientherapie von Pat. mit aktiven Infektionen und/oder hohem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 in einer Dosierung von 2 x 240 mg/Tag über 3 Monate eingesetzt. 8 von 12 Pat. erreichten eine komplette hämatologische Remission [persönliche Mitteilung]. Neutro- und Thrombozytopenie bilden sich innerhalb von 2 Wochen zurück. Die mittlere Remissionsdauer lag bei 12-18 Monaten. Die Therapie mit Vemurafenib kann die Zeit bis zu einer Therapie

mit Purin-Analoga überbrücken (Bridging). Vemurafenib ist in dieser Indikation nicht zugelassen.

Andere, wirksame Arzneimittel sind Anti-CD20-Antikörper. Die meisten Erfahrungen liegen mit Rituximab vor [29, 66]. Mit dem Einsatz von Rituximab kann die Zeit bis zu einer Therapie mit Purin-Analoga überbrückt werden. Die Impfantwort wird durch Anti-CD20-Antikörper unterdrückt, so dass das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 bei diesen Pat. erhöht ist. Anti-CD20-Antikörper sind in dieser Indikation nicht zugelassen.

Eine weitere Option war Interferon alpha. Allerdings haben der Hersteller die zugelassene Präparate (Intron A®, Roferon®) vom Markt genommen. Daten zum frühen Einsatz von pegyliertem Interferon alpha beschränken sich auf Fallberichte [25].

6.1.1.2 Rezidiv / Refraktärität

6.1.1.2.1 Purin-Analoga

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.

Pat., die nach initialer Pentostatin-Therapie rezidivieren oder resistent werden, können auf Cladribin gut ansprechen. Auch Pat., die nach initialer Pentostatin-Therapie rezidivieren oder resistent werden, können auf Cladribin gut ansprechen. Dasselbe trifft vice versa auf Pat. zu, die in der Erstlinie mit Pentostatin behandelt wurden und bei denen im Rezidiv oder bei Refraktärität auf Cladribin gewechselt wird.

Zur Kombination von Purin-Analoga mit Rituximab verweisen wir auf Kapitel [6. 1. 1. 2. 3.](#)

Die klassische HZL hat nur eine geringe Sensitivität gegenüber den üblichen Medikamenten der anderen indolenten Non- Hodgkin Lymphome. Bendamustin wurde erfolgreich im Rezidiv der klassischen HZL [11, 42] und bei HZL-V eingesetzt, siehe Kapitel [6. 1. 2.](#)

6.1.1.2.2 Anti-CD20-Antikörper

Die HZL 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 Pat. erreicht [Übersicht in 17, 27, 42, 45, 58, 70]. Die Remissionen sind jedoch zumeist nicht langanhaltend. Rituximab wird intravenös alle 1-2 Wochen mit 4-8 Applikationen gegeben.

Rituximab kann eine Option bei Pat. mit Kontraindikationen gegen Purinanaloga sein, siehe [Abbildung 3.](#)

In Einzelbeobachtungen wurden auch andere Anti-CD20-Antikörper wie Obinutuzumab erfolgreich bei Pat. mit refraktärer HZL eingesetzt [6].

6.1.1.2.3 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 HZL wird die Kombination in zwei unterschiedlichen Formen eingesetzt [13, 42, 55]:

- Cladribin, kombiniert mit Rituximab (Beginn mit Chemotherapie, dann wöchentlich über 8 Wochen)
- In einer randomisierten Phase-II-Studie mit 68 Pat. wurde eine initiale Cladribin-Rituximab-Kombination mit einer verzögerten Rituximab-Gabe nach ≥ 6 Monaten bei Nachweis von Minimal Residual Disease (MRD) verglichen [14]. Die Rate kompletter Remissionen bei den 34 Pat. im Kombinationsarm lag bei 100%, auch im peripheren Blut waren alle Pat. 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 Pat. (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 [17].

In der Therapie von Pat. 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. In der randomisierte Phase-II-Studie war die Rate von Pat. ohne Nachweis von MRD höher bei der gleichzeitigen (concurrent) als bei der verzögerten (delayed) Gabe [14].

6.1.1.2.4 BRAF-Inhibitoren

Der Nachweis der *BRAF* V600E Mutation bei fast allen Pat. mit klassischer HZL bietet einen neuen Angriffspunkt für molekular-gezielte Therapie [19, 67]. In den beiden größten Phase-II-Studien zum Einsatz von Vemurafenib bei Pat. im Rezidiv nach Purin-Analoga oder bei Refraktärität erreichten 96-100% eine hämatologische Remission [19, 67]. Die Raten kompletter Remissionen lagen bei 35-42%, die mediane Zeit bis zum Rezidiv bei 12-19 Monaten [20, 30, 68]. Bei Pat. mit klassischer HZL scheint eine Dosierung von 480 mg / Tag ausreichend (2 x 240 mg), eine höhere Dosis verbessert das Ergebnis möglicherweise nicht [20]. Die optimale Dosierung ist aktuell unklar.

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 Pat. auch mit niedrigen Dosierungen erneut an [30]. Offen ist das optimale Therapieschema für Vemurafenib in der Monotherapie. Bei Pat. mit nur kurzzeitiger Remission nach einer zeitlich begrenzten Vemurafenib-Therapie ohne die anschließende Möglichkeit einer Salvagetherapie mit Purin-Analoga, z. B. aufgrund wiederholter

infektiologischer Komplikationen, kann bei guter Verträglichkeit auch die kontinuierliche Gabe von BRAF-Inhibitoren bis zum Progress geeignete Therapieoption [44].

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-Pat. 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 wurde auch die Kombination von BRAF-Inhibitoren mit Rituximab untersucht. In der größten Studie bei intensiv vorbehandelten Pat. erreichten 26 von 30 Pat. (87%) eine komplette Remission, bei 65% war keine minimale Resterkrankung (MRD) nachweisbar. Die Thrombozytopenie bildete sich im Median nach 2 Wochen, die Neutropenie nach 4 Wochen zurück. Das progressionsfreie Überlebensrate nach 37 Monaten lag bei 78% [69].

Eine weitere Option zur Überwindung einer BRAF-Inhibitor-Resistenz ist die Kombination mit MEK-Inhibitoren [41, 43]. In einer offenen Phase-II-Studie bei 55 *BRAF* V600E-positiven Pat. mit mindestens 2 Vortherapien erzielte die Kombination Dabrafenib plus Trametinib eine Remissionsrate von 89%. 65,5% der Pat. erreichten eine Remission ohne Nachweis von MRD. Die Rate des progressionsfreien Überlebens nach 24 Monaten lag bei 94,4%.

Voraussetzung für den Einsatz von BRAF-Inhibitoren ist der Nachweis der *BRAF* V600E-Mutation. Die Analyse kann im peripheren Blut erfolgen, wenn ausreichend HZLzellen 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.

6.1.1.2.5 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 HZL ermöglicht. Die Ansprechraten betragen 75-80 %, wobei <20 % der Pat. eine komplette Remission erreichen [2, 3, 17, 27, 42, 45, 58, 70]. Interferon wird subkutan appliziert. Die Wirkung des Interferons tritt langsam ein, teilweise erst nach einer vorübergehenden Verschlechterung der Blutbildparameter in den ersten 2-3 Monaten. In einer randomisierten Studie war 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 [26]. Charakteristische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Grippesymptome, Depression und die Verstärkung von Autoimmunphänomenen.

Aufgrund von Marktrücknahmen der für die HZL-Therapie zugelassenen Interferon alpha-Präparate (Intron A®, Roferon®) steht derzeit kein Präparat zur Verfügung. Bei Pat., die z. T. langjährig im Sinne einer Erhaltungstherapie mit Interferon alpha behandelt wurden, musste diese Behandlung abgebrochen werden. Hierbei zeigte sich bisher keine erhöhte Rezidivrate bei Pat. in kompletter hämatologischer Remission. Bei einem Rezidiv wird die Umstellung auf eine der anderen, in diesem Kapitel 6. 1. 1. 2. besprochenen Therapieoptionen empfohlen.

Eine Weiterentwicklung von Interferon alpha ist die Applikation in pegylierter Form. Durch die längere Halbwertszeit ermöglicht pegyliertes Interferon größere Applikationsintervalle. Zulassungen für die EU bestehen nur für die Behandlung der chronischen Hepatitis B und C. Das einzige, für die Therapie einer hämatologischen Erkrankung zugelassene Präparat ist Ropeginterfe-

ron alpha-2b (Besremi®), indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie. Erfahrungen bei der HZL sind auf Einzelberichte begrenzt.

6.1.1.2.6 Moxetumumab Pasudotox

Immunkonjugate bestehen aus monoklonalen Antikörpern und Toxinen, und sind inzwischen bei unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen und bei soliden Tumoren zugelassen. Bei der HZL wurde das Immunkonjugat Moxetumomab Pasudotox getestet. Es besteht aus einem Anti-CD22-Antikörper und einem Fragment des Pseudomonas-Exotoxins. Bei 80 Pat. 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 [39, 40]. 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 und für die EU im Frühjahr 2021. Im August hat der pharmazeutische Unternehmer die Zulassung aus wirtschaftlichen Gründen zurückgegeben, damit ist Moxetumomab Pasudotox in der EU nicht mehr verfügbar.

6.1.1.2.7 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 bei der HZL hoch exprimiert. In der ersten Publikation einer im Jahr 2013 gestarteten und fortlaufenden Phase-II-Studie wurden bisher 37 Pat. mit rezidivierender HZL (28 klassische HZL, 9 HZL-Variante) ausgewertet [35, 59]. Nach 32 Wochen erreichten 24% der Pat., nach 48 Wochen 36% der Pat. eine Remission. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren lag bei 73%, die Gesamtüberlebensrate bei 85%. Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Fatigue, Myalgie und Übelkeit. Bei 16% der Pat. wurde ein Vorhofflimmern, bei ebenfalls 16% eine Sinusbradykardie dokumentiert. Publierte Daten zum Einsatz anderer BTK-Inhibitoren wie Acalabrutinib oder Zanubrutinib bei der HZL liegen bisher nicht vor.

6.1.1.2.8 Splenektomie

Die Splenektomie war die erste effektive Therapie der HZL und führte bei bis zu 70% der Pat. zu hämatologischen Remissionen [74, 75]. Allerdings liegt die Rezidivrate >90%. Bei Pat. mit klassischer HZL gehört die Splenektomie nicht mehr zur Standardtherapie, sie kann jedoch in Einzelfällen bei therapierefraktären Pat. sowie bei symptomatischer Splenomegalie in Erwägung gezogen werden. Vor der Splenektomie sind prophylaktische Impfungen empfohlen, siehe [Onkopedia Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie](#).

6.1.1.3 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 prothrombotische Zytopenie vermieden werden.

Pat. mit HZL haben bei Erstmanifestation und nach Therapie mit Purin-Analoga ein erhöhtes Risiko für Infektionen. 50-60% der Pat. entwickeln nach Cladribin-Therapie eine Neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ [18]. Nach Pentostatin-Therapie ist eine Myelosuppression seltener zu beobachten [32, 33]. Das Risiko für Therapie-assoziierte Infektionen liegt bei etwa 20-30% [38, 63].

Eine routinemäßige, kontinuierliche *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie-Prophylaxe (PjP) mit Gabe von Cotrimoxazol / Trimethoprim (2-3x/Woche) wird nicht mehr empfohlen, weil diese infektiöse Komplikation bei HZL-Pat. sehr selten auftritt. Da es andererseits bei HZL-Pat. häufig zu belastenden, vor allem kutanen Nebenwirkungen kommt, ist die Indikation zurückhaltend zu stellen. Ein Entscheidungsparameter für den Einsatz einer PjP-Prophylaxe kann ein Abfall der T-Helferzellen (CD4+) auf $<200/\mu l$ sein, 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 Pat. mit HZL wird eine Impfung mit dem Totimpfstoff Shingrix® empfohlen, siehe auch [Onkopedia - Impfungen bei Tumorpatienten](#).

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

Der Einsatz von G-CSF führte in einer retrospektiven Studie nicht zur Senkung der Rate febriler Neutropenien oder zur Verkürzung der Dauer des Nadirs neutrophiler Granulozyten [65].

6.1.2 HZL Variante (HZL-V)

Die HZL Variante ist biologisch und klinisch distinkt von der klassischen HZL, 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 17, 27, 42, 45, 58, 70]. 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 [11].

Weitere wirksame Therapieoptionen sind BTK-Inhibitoren. Die Zahl der untersuchten Pat. ist allerdings klein. Die Splenektomie ist eine Therapieoption bei Pat., die nicht auf Purin-Analoga ansprechen oder ein kurzfristiges Rezidiv erleiden.

Bei rezidierten/refraktären Pat. mit eingeschränkten Therapieoptionen kann auch eine zielgerichtete Therapie auf der Basis molekulargenetischer Untersuchungen, z. B. zum Einsatz eines MEK-Inhibitors bei Nachweis einer *MAP2K1*-Mutation, erwogen werden.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 COVID-19

Zu Beginn der Pandemie gab es mehrere Berichte über schwere, auch tödliche Verläufe von COVID-19 bei Pat. mit aktiver HZL. Pat. mit länger andauernder Neutropenie (<1.000 Neutro-

phile/ μ l) und/oder Lymphozytopenie (CD4 Zellen $<200/\mu$ l) haben ein erhöhtes Risiko für den schweren Verlauf einer COVID-19-Infektion, siehe [Onkopedia Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen](#). Bei Pat. in stabiler, hämatologischer Remission sind keine Daten für ein erhöhtes Risiko bekannt.

Allen Pat. wird empfohlen, den behördlichen Anordnungen zum Schutz vor einer COVID-19 Infektion zu folgen. Es gibt bei HZL-Pat. keine Kontraindikationen gegen die Schutzimpfungen. Allerdings besteht insbesondere unter oder in den ersten Monaten nach einer Anti-CD20-Antikörpertherapie das Risiko, dass nach einer korrekt durchgeführten Anti-SARS-CoV-2-Schutzimpfung kein ausreichender Impfschutz aufgebaut wird.

Bei immunsupprimierten HZL-Pat. stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung:

- Präexpositionsprophylaxe (bei immunsupprimierten Pat. ohne Reaktion auf die Schutzimpfung)
 - Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld®)
- Therapie bei symptomatischen Pat. zur Verhinderung eines schweren Verlaufs
 - Sotrovimab (Xevudy®)
 - Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442, Evusheld®)
 - Molnupiravir (Lagevrio®)
 - Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)
 - Remdesivir (Veklury®)

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).

7 Rehabilitation

Die Mehrzahl der betroffenen Pat. steht im Berufsleben, hat eine Lebenserwartung von Jahrzehnten vor sich und steht vor der Herausforderung, diese chronische Krankheit in ihr Leben zu integrieren. Wichtige Bausteine sind ein intaktes Umfeld und zuverlässige, seriöse Informationen. Zu dieser Unterstützung gehören auch Maßnahmen im psychosozialen Bereich.

Die Psychoonkologie beschäftigt sich mit dem Erleben und Verhalten sowie den sozialen Ressourcen von Pat. im Zusammenhang mit ihrer Krebserkrankung, deren Behandlung sowie damit verbundenen Problemlagen befasst. Sie schließt nicht nur die direkt von der Krankheit Betroffenen, sondern auch die Angehörigen und das soziale Umfeld mit ein. Professionelle Gespräche mit Psychoonkologen erleichtern die Verarbeitung des Diagnoseschocks und setzen Kräfte zum aktiven Umgang mit der Krankheit frei.

Die Pat. sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Pat. berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

Eine weitere Herausforderung sind die sozialen und finanziellen Belastungen einer HZL. Entlassungen und Umstrukturierungen am Arbeitsplatz, Härtefallregelungen, steuerliche Erleichterungen u.a. können wirksam helfen. HZL-Pat. steht ein Schwerbehindertenausweis zu. Der Grad der Behinderung orientiert sich an der chronischen lymphatischen Leukämie. Besonders rele-

vant bei der Festlegung des Grads der Behinderung sind die Auswirkungen der Erkrankungen und der aktuelle Therapiebedarf.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Die HZL 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 Pat. mit HZL 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 substantiell von den Malignomen, die bei Männern und Frauen im Alter >60 Jahre auftreten [4, 18, 23, 31, 77]. Umstritten ist auch, ob ein Zusammenhang mit der Purinanaloga-Therapie besteht. Bei Therapie mit BRAF Inhibitoren besteht ein erhöhtes Risiko für Hauttumore.

Pat. mit HZL 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:/bloodadvances.2018024059
2. Assanto GM, Riemma C, Malaspina F et al.: The current role of interferon in hairy cell leukaemia: Clinical and molecular aspects. *Br J Haematol* 194: 78-82, 2021. DOI:10.1111/bjh.17440
3. 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
4. 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
5. Bohn JP, Neururer S, Pirklbauer M et al.: Hairy Cell Leukemia Patients Have a Normal Life Expectancy-A 35-Year Single-Center Experience and Comparison with the General Population. *Cancers* 14:1242, 2022. DOI:10.3390/cancers14051242
6. Bohn J.P., Willenbacher E., Steurer M. Obinutuzumab in multidrug-resistant hairy cell leukemia. *Ann. Hematol* 95:351-352, 2016. doi: 10.1007/s00277-015-2520-y
7. Bohn JP, Pircher A, Wanner D et al.: Low-dose vemurafenib in hairy cell leukemia patients with active infection. *Am J Hematol* 94E180-E182, 2019. DOI:/ajh.25474

8. Bohn JP, Salcher S, Pircher A et al.: The Biology of Classic Hairy Cell Leukemia. *Int J Mol Sci* 22:7780, 2021. DOI:/ijms22157780
9. Bohn JP, Dietrich S: Treatment of Classic Hairy Cell Leukemia: Targeting Minimal Residual Disease beyond Cladribine. *Cancers* 14:956, 2022. DOI:/cancers14040956
10. Bouroncle B, Wiseman BK, Doan CA: Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 16:609-630, 1958. PMID:13560561
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Cross M, Dearden C: Hairy cell Leukaemia. *Curr Oncol Rep* 22:42, 2020. DOI:10.1007/s11912-020-00911-0
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. Forconi F, Sozzi E, Cencini E et al.: Tumor cells of hairy cell leukemia express multiple clonally related immunoglobulin isotypes via RNA splicing. *Blood* 114:4696-4702, 2009. DOI:/blood-2009-03-212449
25. Furlan A, Rossi MC, Gherlinzoni F et al.: Prompt Hematological Recovery in Response to a Combination of Pegylated Interferon α -2a and Rituximab in a Profoundly Immuno-Suppressed Hairy Cell Leukemia Patient with a Mycobacterial Infection at Onset: Benefits and

- Drawbacks of Rapid Immune Reconstitution. *Hematol Rep* 14:135-142, 2022. DOI:10.3390/hematolrep14020020
26. 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
 27. 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
 28. Grever M, Andritsos L, Banerji V et al.: Hairy cell leukemia and COVID-19 adaptation of treatment guidelines. *Leukemia* 1864-1872, 2021. DOI:10.1038/s41375-021-01257-7
 29. Hagberg H., Lundholm L. Rituximab, a chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of hairy cell leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2001;115:609-611. DOI:10.1046/j.1365-2141.2001.03143.x
 30. Handa S, Lee JO, Derkach A et al.: Long Term Outcomes in Patients with Relapsed or Refractory Hairy Cell Leukemia Treated with Vemurafenib Monotherapy. *Blood* Aug 5, 2022. DOI:10.1182/blood.2022016183
 31. 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
 32. 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
 33. 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
 34. 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
 35. Jones J, Andritsos SL, R 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>
 36. 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
 37. 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
 38. Kraut EH: Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 52 Suppl 2:50-52, 2011. DOI:10.3109/10428194.2011.570819
 39. 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
 40. 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

41. Kreitman RJ, Moreau P, Hutchings M et al.: Treatment with Combination of Dabrafenib and Trametinib in Patients with Recurrent/Refractory BRAF V600E-Mutated Hairy Cell Leukemia (HCL) *Blood* 132:391, 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-99-113135](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-113135)
42. Kreitman RJ: Hairy Cell Leukemia: Present and Future Directions. *Leuk Lymphoma* 60:2869-2879, 2019. DOI:[10.1080/10428194.2019.1608536](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1608536)
43. Kreitman R, Moreau P, Ravandi F et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with relapsed/refractory BRAF V600E mutation-positive hairy cell leukemia. *Blood* Sept 15, 2022. DOI:[10.1182/blood.2021013658](https://doi.org/10.1182/blood.2021013658)
44. Liebers N, Roider T, Bohn JP et al.: BRAF inhibitor treatment in classic hairy cell leukemia: a long-term follow-up study of patients treated outside clinical trials. *Leukemia* 34:1454-1457, 2020. DOI:[10.1038/s41375-019-0646-y](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0646-y)
45. 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](https://doi.org/10.1002/ajh.25653)
46. 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](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.06.012)
47. 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](https://doi.org/10.1016/j.beha.2015.09.002)
48. 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](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(99)90010-2)
49. 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](https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu004)
50. NCCN Guidelines 1/2022; <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1481>
51. 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](https://doi.org/10.1136/oem.2008.040972)
52. Pagano L, Criscuolo M, Broccoli A et al.: Long-term follow-up of cladribine treatment in hairy cell leukemia: 30-year experience in a multicentric Italian study. *Blood Cancer J* 12:109, 2022. DOI:[10.1038/s41408-022-00702-9](https://doi.org/10.1038/s41408-022-00702-9)
53. 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)
54. 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)
55. 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)
56. Ravandi F, Kreitman RJ, Tiacci E et al.: Assessment of Measurable Residual Disease in Hairy Cell Leukemia: Consensus Report from an International Group of Experts. Submitted
57. 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)

58. 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)
59. Rogers KA, Andritsos LA, Wei L et al.: Phase 2 study of ibrutinib in classic and variant hairy cell leukemia. *Blood* 137:3473-3483, 2021. DOI:[blood.2020009688](https://doi.org/blood.2020009688)
60. Seifert M, Scholtysik R, Küppers R: Origin and Pathogenesis of B Cell Lymphomas. *Methods Mol Biol* 1956:1-33, 2019. DOI:[978-1-4939-9151-8_1](https://doi.org/978-1-4939-9151-8_1)
61. 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)
62. 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)
63. 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)
64. 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)
65. 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)
66. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C et al.: Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 102:3906-3911, 2003. DOI:[10.1182/blood-2003-02-0630](https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0630)
67. 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)
68. 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)
69. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E et al.: Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med* 384:1810-1823, 2021. DOI:[10.1056/NEJMoa2031298](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031298)
70. Troussard X., Maître E., Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *Am. J. Hematol* 97:226-236, 2022. DOI:[10.1002/ajh.26390](https://doi.org/10.1002/ajh.26390)
71. 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:[blood-2004-01-0181](https://doi.org/blood-2004-01-0181)
72. 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:[ng.2828](https://doi.org/ng.2828)
73. 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)
74. 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)
75. 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](https://doi.org/10.1016/S1521-6926(02)00083-X)
76. 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 multicen-

ter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma 50:1501-1511, 2009.
DOI:10.1080/10428190903131755

77. 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 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

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

13 Zulassungsstatus

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

14 Links

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

Information für Pat.: https://haarzell-leukaemie.de/pdf/patientenbroschuere_2019

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

Dr. med. univ. Ph D. Jan-Paul Bohn

Universitätsklinik für Innere Medizin V
Hämatologie und Internistische Onkologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck
jan-paul.bohn@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
sascha.dietrich@med.uni-heidelberg.de

Nadine Jirse

Haarzell-Leukämie-Hilfe e.V.
99428 Weimar
jirse@haarzell-leukaemie.de

Prof. Dr. Korinna Jöhrens

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

Bärbel Krause

Haarzell-Leukämie-Hilfe e.V.
01796 Pirna
krause@haartzell-leukaemie.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. 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 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

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