

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. Michael Hallek

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	3
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	4
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik	4
5.2.1 Erstdiagnose	4
5.2.2 Krankheitsverlauf	5
5.3 Klassifikation	5
5.4 Differenzialdiagnose	6
5.5 Prognostische Faktoren	7
6 Therapie	7
6.1 Therapiestruktur	7
6.1.1 Klassische Haarzell-Leukämie	8
6.1.1.1 Chemotherapie	8
6.1.1.1.1 Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA)	8
6.1.1.1.2 Pentostatin (Deoxycoformicin)	9
6.1.1.1.3 Supportive Maßnahmen bei Purin-Analoga	9
6.1.1.1.4 Weitere Zytostatika	10
6.1.1.2 Immuntherapie	10
6.1.1.2.1 Interferon alpha (IFN alpha)	10
6.1.1.2.2 Anti-CD20-Antikörper	10
6.1.1.3 Chemoimmuntherapie	11
6.1.1.3.1 Chemotherapie + Anti-CD20 Antikörper	11
6.1.1.3.2 Immunkonjugate	11
6.1.1.4 BRAF-Inhibitoren	11
6.1.1.5 Splenektomie	12
6.1.2 Haarzell-Leukämie Variante (HZL-V)	12
7 Rehabilitation	12
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	13
8.1 Verlaufskontrolle	13
8.2 Nachsorge	13

9 Literatur	13
11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle.....	18
12 Studienergebnisse.....	19
13 Zulassungsstatus	19
14 Links.....	19
15 Anschriften der Experten	19
16 Angaben zu möglichen Interessenkonflikten	19

Haarzell-Leukämie (HZL)

ICD-10 C91.4

Stand April 2016

Erstellung der Leitlinie:

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

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

1 Zusammenfassung

Die Haarzell-Leukämie (HZL) ist eine seltene lymphoproliferative Erkrankung. Klinisch ist sie durch Zytopenien, Splenomegalie, Allgemeinsymptome und einen indolenten Verlauf charakterisiert. Die Therapie mit Purin-Analoga erzielt Remissionsraten >95%. Weitere wirksame Arzneimittel sind monoklonale Antikörper, Interferon alpha und BRAF-Inhibitoren. Die Haarzell-Leukämie ist eine chronische Erkrankung. Bei gutem Ansprechen auf die Therapie hat die Mehrzahl der Patienten eine 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. Der Name stammt vom mikroskopischen Aspekt der Leukämiezellen mit charakteristischen, feinen Zytoplasma - Ausläufern [4, 79].

2.2 Epidemiologie

Die Haarzell - Leukämie ist selten mit einer Inzidenz von etwa 0,3/100.000 Personen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 55 Jahren. Die Altersspanne ist sehr breit, Kinder sind nicht betroffen. Bei Männern tritt die Erkrankung vier- bis fünfmal häufiger als bei Frauen auf [8, 46, 67].

2.3 Pathophysiologie

Die Haarzell-Leukämie hat den Immunphänotyp reifer B Zellen. Pathophysiologisch werden die klassische Haarzell-Leukämie und Varianten unterschieden. Die klassische Haarzell-Leukämie ist durch variable Immunglobulinschwerketten-Genumlagerungen, durch Aktivierung der Signalübertragungswege des B-Zell-Rezeptors und die Mutation *BRAF V600E* charakterisiert [36, 85]. 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].

Die Leukämiezellen interagieren über Zytokine, Zytokinrezeptoren und Adhäsionsmoleküle mit dem Knochenmarksstroma [81].

Patienten mit der Haarzell-Leukämie Variante haben einen BRAF Wildtyp. Gehäuft findet sich bei ihnen die Immunglobulinschwerketten-Genumlagerung IGHV34-4, die auch in einer Subgruppe von Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie nachweisbar ist [26].

2.4 Risikofaktoren

Die Ursache der Haarzell - Leukämie ist nicht geklärt. Als exogener Risikofaktor wird u. a. die Exposition gegenüber Insektiziden oder Herbiziden diskutiert [11, 38]. Berufstätige im landwirtschaftlichen Bereich haben ein höheres, Raucher ein niedrigeres Erkrankungsrisiko [64, 66]

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 [41]. Die Zytopenie ist bedingt durch eine progrediente Insuffizienz des Knochenmarks, verursacht durch die Kombination aus leukämischer Infiltration, Hämatopoese-supprimierenden Zytokinen, einer vorübergehenden Retikulinfaservermehrung und durch die Folgen der Splenomegalie.

Die Symptome sind allgemeine Schwäche und Müdigkeit (Fatigue), Blässe und verringerte Belastbarkeit aufgrund der Anämie, vermehrte Infektionen bei Neutropenie sowie Blutungsneigung bei Thrombozytopenie. Etwa 70% der Haarzell - Leukämien haben eine Panzytopenie. 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 inzidenteller, mäßiggradiger, hämatologischer Zytopenie bei Blutbildanalysen aus anderen Gründen.

Seltener Symptome sind Hepatomegalie (20%), Lymphadenopathie (<10%), Autoimmunphänomene (Vaskulitis, Polyarthrit), Skelettmanifestation (Osteolysen, Osteoporose) und B Symptomatik. Von letzterer müssen infektiöse Komplikationen, auch mit ungewöhnlichen Erregern, abgegrenzt werden. Der Verlauf der Haarzell - Leukämie ist langsam mit individuell variablem, häufig undulierendem Verlauf.

5 Diagnose

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 [27, 62]. Standard in der Diagnostik ist die multiparametrische Immunphänotypisierung mit mindestens 4 Fluoreszenzfarbstoffen und einer Sensitivität von <1/1.000 Zellen. Die zytochemische Bestimmung der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP) hat nur noch historische Bedeutung. Nicht selten ist eine *Punctio sicca* aufgrund der vermehrten Faserbildung im Knochenmark [88]. Eine molekulargenetische Untersuchung ist in der Regel nicht erforderlich. Der Nachweis einer *BRAF* V600E Mutation kann nützlich in der differenzialdia-

agnostischen Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Non-Hodgkin Lymphomen und der Haarzell-Leukämie Variante sein.

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf Haarzell - Leukämie

	Methode / Material	Schwerpunkt
Basis	Anamnese	Exposition gegenüber möglichen Schadstoffen? frühere Blutbilder?
	körperliche Untersuchung	Splenomegalie, Lymphadenopathie
	peripheres Blut	Differenzialblutbild, einschl. Retikulozyten, automatisiert und mikroskopisch
	Serum	GOT, GPT, AP, CRP, Ferritin LDH, Vitamin B12, Folsäure
	Sonographie	Abdomen, Bestimmung der Milzgröße
Spezial	peripheres Blut	durchflusszytometrische Immunphänotypisierung
	Knochenmark - Aspirat	panoptische Färbung, durchflusszytometrische Immunphänotypisierung,
	Knochenmark - Biopsie	Histologie Immunhistochemie Faserfärbung
	peripheres Blut oder Knochenmarksmaterial	<i>BRAF V600E</i> bei uneindeutiger Diagnose in den vorangehenden Untersuchungen

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

5.3 Klassifikation

Es werden zwei 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 zytochemisch von der klassischen HZL [26, 61, 63]. 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 >90% der Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie nachweisbar, nicht bei der Haarzell-Leukämie Variante [54, 85]. Eine besondere Variante der Haarzell-Leukämie sind Patienten mit dem Immunphänotyp der klassischen Haarzell-Leukämie, *BRAF V600E* Wildtyp und Nachweis der Immunglobulin-Genumlagerung IGHV4-34 [1, 89].

Tabelle 3: Klassifikation der Haarzell - Leukämie

	Klassische Haarzell - Leukämie	Haarzell - Leukämie Variante
Relative Häufigkeit (%)	90 - 95	5 - 10
Geschlechtsverteilung	4 : 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, CD11c +, CD103 +, CD25 +	reife B Zelle, CD11c +, CD103 +/-, CD25 -
Immunhistochemie	DBA.44 + Cyclin D1 + Annexin A1 +	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 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:			
• Splenisches Marginalzonen - Lymphom (mit villösen Lymphozyten)	möglich	häufig	häufig
• 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	häufig	häufig	selten

Differenzialdiagnose	Panzytopenie	Splenomegalie	langsamer Verlauf
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

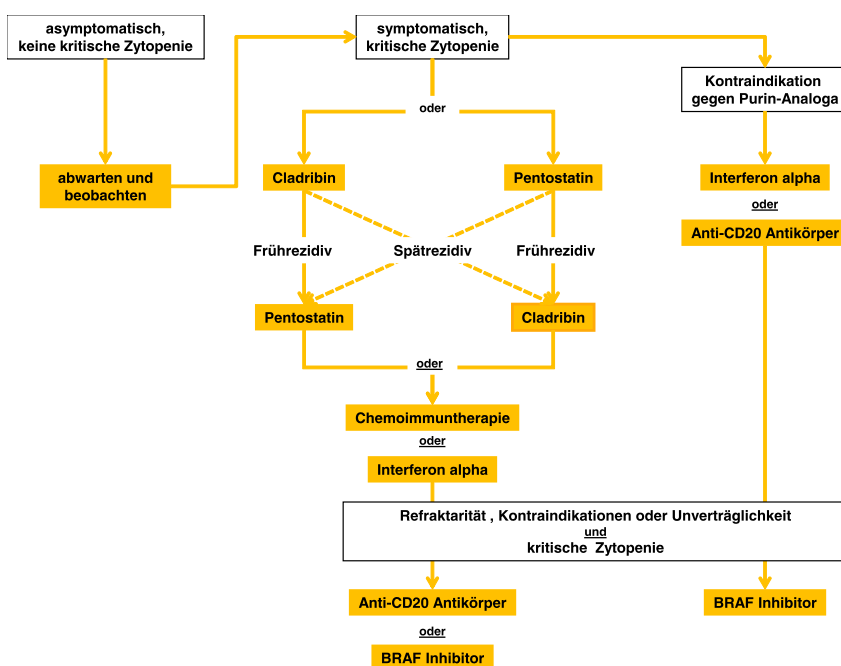
Etwa 70% der Patienten mit Haarzell - Leukämie erreichen eine normale Lebenserwartung. Entscheidend ist das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie. Patienten mit einer kompletten Remission haben eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit einer partiellen Remission [12, 16, 19, 21, 31, 33, 59, 76, 93].

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 [15, 30, 34, 35]. Die Klassifikation ist nicht prädiktiv für die Standard-Erstlinientherapie. Ein Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [13, 44, 74].

Abbildung 1: Therapie - Algorithmus



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie;

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.

Kriterium für die Entscheidung zum Therapiebeginn bei asymptomatischen Patienten ist die Progredienz der Zytopenie:

- neutrophile Granulozyten $<1.000/\mu\text{l}$ und/oder rezidivierende Infekten und/oder
- Thrombozyten $<100.000/\mu\text{l}$ und/oder
- Hämoglobin $<11\text{g/dl}$ und/oder

Bei Patienten mit ausgeprägter klinischer, Haarzell-Leukämie-assoziiertes Symptomatik kann die Einleitung einer Therapie sinnvoll sein, auch wenn diese Laborgrenzwerte nicht unterschritten werden.

Ziele der Therapie sind hämatologische Remission und Linderung der Symptomatik. Das Erreichen einer kompletten Remission ohne Nachweis von Haarzell-Leukämiezellen im Knochenmark ist mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert, die Gesamtüberlebenszeit wird jedoch dadurch nicht beeinflusst. Der Wert einer zusätzlichen Therapie zur Eradikation von minimaler Resterkrankung ist nicht gesichert [80]. Der Zulassungsstatus der Medikamente ist im Anhang [Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.1.1.1 Chemotherapie

Die höchste Wirksamkeit haben Purin - Analoga. 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 [22, 68, 78, 92]. Zur Applikation von Cladribin gibt es verschiedene Möglichkeiten mit vergleichbaren Ansprechraten (siehe [Therapieprotokolle](#)):

1. Subkutan täglich über 5 Tage [46, 56, 87]
2. Intravenös täglich über 5 Tage [25]
3. intravenös täglich über 7 Tage [7, 9, 30, 31, 42]
4. intravenös wöchentlich über 6 Wochen [73, 91, 92]

Die subkutane Gabe erfolgt als Bolus einmal täglich. Die intravenöse Gabe erfolgt als Infusion über 2 Stunden. Möglich ist auch eine Dauerinfusion über 24 Stunden. Da sie für die Patienten stärker belastend und mit einem erhöhten Risiko für Entzündungen des venösen Zugangs assoziiert ist, wird diese Applikationsform nicht mehr empfohlen. Informationen zur Zulassung sind im Anhang [Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

Standard ist die Verabreichung von einem Zyklus. Die Evaluation des Remissionsstatus soll erst 3-4 Monate nach Abschluss des Cladribin-Zyklus erfolgen, weil die Zeitdauer bis zur optimalen hämatologischen Remission bei der HZL typischerweise lange dauert. Nur bei unzureichendem klinischem Ansprechen in der Evaluation nach 3-4 Monaten kann ein zweiter Kurs erwogen werden.

Etwa 50 % der Patienten rezidivieren innerhalb von 15 Jahren. Im Rezidiv ist eine erneute Therapie mit Purin-Analoga möglich, insbesondere dann, wenn die vorausgegangene Remission lang anhaltend gewesen war (>3 Jahre). Die Raten kompletter Remissionen liegen in der Zweitlinientherapie bei 40-70%, in der Drittlinientherapie bei 20-50% [21, 37, 92]. Bei identischer Therapie wird die Remissionsdauer nach jedem Zyklus kürzer.

Patienten, die nach initialer Pentostatin-Therapie rezidivieren oder auf Interferon resistent werden, können auf Cladribin gut ansprechen [77]. Auch Patienten, die nach initialer Pentostatin- oder Interferon-Therapie rezidivieren oder auf Interferon resistent werden, können auf Cladribin gut ansprechen. Sie unterscheiden sich prinzipiell nicht von den vorher unbehandelten HZL-Patienten.

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 [6, 40, 47, 82]. Durch die Therapie mit Pentostatin werden Remissionsraten von >90% erreicht, komplette hämatologische Remissionen bei >75% der Patienten [6, 29, 43, 49, 70, 82].

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 [32].

Auch bei Pentostatin ist eine erneute Behandlung nach lang anhaltender 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 und vice versa [40, 43, 60].

6.1.1.1.3 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.

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 $<0,5 \times 10^9/l$ [14]. Das Risiko für Therapie-assoziierte Infektionen liegt bei etwa 20-30% [45, 48, 50, 83].

Bei einem Abfall der T-Helferzellen (CD4+) auf $<200/\mu l$ wird eine kontinuierliche Pneumocystis jirovecii Prophylaxe mit Cotrimoxazol/Trimethoprim (2-3x/Woche) empfohlen.

Wegen des erhöhten Risikos für die Reaktivierung von Herpes-Simplex-Virus-Infektionen (HSV) wird die Prophylaxe z. B. mit Aciclovir (3x200 mg/Tag) empfohlen.

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

Der Nutzen des Einsatzes von G-CSF zur Stimulation der neutrophilen Granulozyten ist nicht gesichert, kann aber im Einzelfall erwogen werden.

6.1.1.1.4 Weitere Zytostatika

Die klassische Haarzell - Leukämie hat nur eine geringe Sensitivität gegenüber den üblichen Medikamenten der anderen indolenten Non- Hodgkin Lymphome [34]. Bendamustin wurde erfolgreich bei der im Rezidiv der klassischen HZL [5] und bei HZL-V eingesetzt, siehe Kapitel 6.1.2.

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, 69]. 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 [32].

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 Refraktarität auf Therapie mit Purin-Analoga und Rituximab.

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 [57, 65, 72]. Die Remissionen sind jedoch zumeist nicht lang anhaltend. Rituximab wird intravenös alle 1-2 Wochen mit 4 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 [3].

6.1.1.3 Chemoimmuntherapie

6.1.1.3.1 Chemotherapie + Anti-CD20 Antikörper

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 Haarzell-Leukämie wird die Kombination in zwei unterschiedlichen Konzepten getestet [55, 72]:

- Chemotherapie, gefolgt von Rituximab
Ziel dieses Konzeptes ist die Eradikation minimaler Resterkrankung in hämatologischer Remission nach Cladribin oder Pentostatin. In einer Phase II Pilotstudie erreichten alle 36 Patienten nach Rituximab eine komplette Remission [65, 71, 84]. Langzeitdaten liegen noch nicht vor.
- Chemotherapie, kombiniert mit Rituximab
Diese Therapie wird bei Patienten im Rezidiv nach Therapie mit einem Purinanalogon evaluiert. Eingesetzt werden Cladribin, Pentostatin oder Fludarabin in Kombination mit Rituximab. Die Raten kompletter hämatologischer Remissionen liegen bei bis zu 90% [20, 28].

Ungeklärt ist die Frage, ob eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinientherapie die Überlebenszeit der Patienten mit Haarzell-Leukämie verbessert.

6.1.1.3.2 Immunkonjugate

Immunkonjugate bestehen aus monoklonalen Antikörpern und Toxinen. Bei der Haarzell-Leukämie wird das Immunkonjugat Moxetumomab Pasudotox in klinischen Studien eingesetzt. Es besteht aus einem Anti-CD22-Antikörper und einem Fragment des Pseudomonas-Exotoxins [51, 52].

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 [17, 85]. In den beiden bisher größten, publizierten Phase-II-Studien zum Einsatz von Vemurafenib bei Patienten im Rezidiv nach Purin-Analoga oder bei Refraktarität erreichten 96-100% eine hämatologische Remission [18, 86]. Die Raten kompletter Remissionen lagen bei 35-42%. Unklar sind optimale Dosierung und Therapiedauer. Eingesetzt wurden Dosierungen zwischen 240mg und 1920mg pro Tag [18, 53, 86]. In den meisten publizierten Berichten wurden Patienten zwischen 3 und 4 Monaten behandelt, mit Beendigung der Therapie bei Erreichen einer stabilen, kompletten Remission. Bei Wiederaufnahme der Therapie sprechen die Patienten auch mit niedrigen Dosierungen erneut an [18].

Ein Vorteil der BRAF-Inhibitoren besteht im raschen Ansprechen auf die Therapie, im Unterschied zu Purin-Analoga und Interferon-alpha. Ein Rückgang der kritischen Zytopenie kann schon nach wenigen Tagen oder Wochen auftreten.

Vor Beginn einer BRAF-Inhibitortherapie sollte eine VH4-34+ HZL ausgeschlossen werden.

Wegen des erhöhten Risikos für Sekundärmalignome der Haut ist eine engmaschige dermatologische Überwachung erforderlich.

In Einzelberichten wurde statt Vemurafenib auch Dabrafenib eingesetzt. Beim Melanom sind Dabrafenib und Vemurafenib äquieffektiv, siehe [Onkopedia Melanom](#). Ebenfalls beim Melanom wird die Wirkung der BRAF-Inhibitoren durch Kombination mit MEK-Inhibitoren wie Trametinib oder Cometinib verstärkt, die Remissionsrate erhöht, gleichzeitig das Risiko für Sekundärmalignome der Haut gesenkt [23, 54, 58, 75]. Hierzu liegen bei der HZL bisher keine Ergebnisse vor.

6.1.1.5 Splenektomie

Die Splenektomie war die erste effektive Therapie der Haarzell - Leukämie und führte bei bis zu 70% der Patienten zu hämatologischen Remissionen [90]. Allerdings liegt die Rezidivrate >90%. Bei Patienten mit klassischer Haarzell - Leukämie gehört die Splenektomie nicht mehr zur Standardtherapie, sie kann jedoch 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 Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie](#).

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 [1, 26, 61, 63, 89]. 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 [4].

Patienten mit HZL-V sprechen auch schlecht auf IFN alpha oder Zytostatika wie Alkylantien an. Die Splenektomie ist eine Therapieoption bei Patienten, die nicht auf Purin-Analoga ansprechen oder ein kurzfristiges Rezidiv erleiden.

Zum Einsatz gezielter Arzneimittel mit Inhibition B-Zell-typischer Signalübertragungswege liegen bisher keine Daten vor.

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. Patienten steht ein Schwerbehindertenausweis zu. Entlastungen und Umstrukturierungen am Arbeitsplatz, Härtefallregelungen, steuerliche Erleichterungen u.a. können wirksam helfen.

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, auch eine sich neu entwickelnde Monozytopenie, legen wieder kürzere Kontroll-Intervalle nahe.

8.2 Nachsorge

Unklar ist, ob Patienten mit Haarzell-Leukämie ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome haben. Die publizierten Daten aus Langzeitbeobachtungen divergieren. Beschrieben wurde eine signifikant erhöhte Rate hämatologischer Neoplasien [13, 25, 39]. Unklar ist auch, ob ein Zusammenhang mit der Purinanaloga-Therapie besteht.

Das Muster der sekundär auftretenden, soliden Tumore unterscheidet sich nicht von den Malignomen, die bei Männern und Frauen im Alter >60 Jahre auftreten.

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

9 Literatur

1. Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ: VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood* 114:4687-4695, 2009. DOI: [10.1182/blood-2009-01-201731](https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-201731)
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](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01190.x)
3. Bohn JP, Willenbacher E, Steurer M: Obinutuzumab in multidrug resistant hairy cell leukemia. *Ann Hematol* 95:351-352, 2016. DOI:[10.1007/s00277-015-2520-y](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2520-y)
4. Bouroncle B, Wiseman BK, Doan CA: Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 16:609-630, 1958. PMID:[13560561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13560561/)
5. 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](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1848)
6. Catovsky D, Matutes E, Talavera JG et al.: Long term results with 2'deoxycoformycin in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 14(Suppl. 1):109-113, 1994. PMID:[7820041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7820041/)
7. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P et al.: Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 2005;106:241-246, 2005. PMID:[15761021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15761021/)
8. 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](https://doi.org/10.1111/bjh.12490)

9. Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA et al.: Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. *J Clin Oncol* 16:3007-3015, 1998. [PMID:9738569](#)
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. Clavel J, Mandereau L, Cordier S et al.: Hairy cell leukaemia, occupation, and smoking. *Br J Haematol* 91:154-161, 1995. [PMID:7577624](#)
12. 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](#)
13. Cornet E, Delmer A, Feugier P et al.: French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol* 93:1977-1983, 2014. [DOI:10.1007/s00277-014-2140-y](#)
14. 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](#)
15. Dearden C, Else M: Hairy cell leukemia. *Curr Oncol Rep* 8:337-342, 2006. [PMID:16953542](#)
16. Dearden CE, Else M, Matutes E et al.: Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymph* 52 Suppl2:21-24, 2011. [DOI:10.3109/10428194.2011.565093](#)
17. Dietrich S, Glimm H, Andrulis M et al.: BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 366:2038-2040, 2012. [PMID:22621641](#)
18. Dietrich S, Pircher A, Endris V et al.: BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low dose vemurafenib. *Blood* 2016. pii: blood-2015-11-680074. [DOI:10.1182/blood-2015-11-680074](#)
19. Else M, Ruchlemer R, Osuji N et al.: Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer* 104:2442-2448. 2005. [PMID:16245328](#)
20. Else M, Dearden CE, Matutes E et al.: Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma* 52 Suppl2:75-78, 2011. [DOI:10.3109/10428194.2011.568650](#)
21. Else M, Dearden CE, Catovsky D: Long-term follow-up after purine analogue therapy in hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 28:217-229, 2015. [DOI:10.1016/j.beha.2015.09.004](#)
22. Estey EH, Kurzrock R, Kantarjian HM et al.: Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). *Blood* 79:882-887, 1992. [PMID:1346577](#)
23. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al.: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with V600 mutations. *N Engl J Med* 367:1694-1703, 2012. [DOI:10.1056/NEJMoa1210093](#)
24. 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](#)
25. Forconi F, Sozzi E, Cencini E et al.: Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood* 114:4696-4702, 2009. [DOI:10.1182/blood-2009-03-212449](#)
26. Forconi F., Cencini E., Zaja F. Analysis of toxicity and efficacy of subcutaneous cladribine at reduced or standard doses (five versus seven consecutive days) in patients with hairy

- cell leukemia (HCL) in the ICGHCL2004 Protocol by the Italian Cooperative Group on HCL [ASH abstract 701] *Blood*. 2010;116
27. Garnache Ottou F, Chandesris MO, Lhermitte L et al.: Peripheral blood 8 colour flow cytometry monitoring of hairy cell leukaemia allows detection of high-risk patients. *Br J Haematol* 166:50-59, 2014. DOI:[10.1111/bjh.12839](https://doi.org/10.1111/bjh.12839)
 28. Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM: Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 119:1988-1991, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-08-371989](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-371989)
 29. Golomb HM, Dodge R, Mick R et al.: Pentostatin treatment for hairy cell leukemia patients who failed initial therapy with recombinant alpha-interferon: a report of CALGB study 8515. *Leukemia* 8:2037-2040, 1994. PMID:[7807991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7807991/)
 30. Golomb HM: Hairy cell leukemia: treatment successes in the past 25 years. *J Clin Oncol* 26:2607-2609, 2008. DOI:[10.1200/JCO.2007.15.7420](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7420)
 31. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A: Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol* 2003;21:891-896. PMID:[12610190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12610190/)
 32. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7707126/)
 33. Grever MR, Zinzani PL. Long-term follow-up studies in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009;50 Suppl 1:23-6
 34. Grever MR: How I treat hairy cell leukemia. *Blood* 115:21-28, 2010. DOI:[10.1182/blood-2009-06-195370](https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-195370)
 35. Grever MR, Lozanski G: Modern strategies for hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 29:583-590, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2010.31.7016](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7016)
 36. Grever MR, Blachly JS, Andritsos, LA: Hairy cell leukemia: update on molecular profiling and therapeutic advances. *Blood Rev* 28:197-203, 2014. DOI:[10.1016/j.blre.2014.06.003](https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.06.003)
 37. Hacıoglu S, Bilen Y, Eser A et al.: Multicenter retrospective analysis regarding the clinical manifestations and treatment results in patients with hairy cell leukemia: twenty-four year Turkish experience in cladribine therapy. *Hematol Oncol* 33:192-198, 2015. DOI:[10.1002/hon.2177](https://doi.org/10.1002/hon.2177)
 38. Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M: Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 43:1043-1049, 2002. PMID:[12148884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12148884/)
 39. 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](https://doi.org/10.1093/jnci/djk030)
 40. Ho AD, Thaler J, Mandelli F et al.: Response to pentostatin in hairy-cell leukemia refractory to interferon-alpha. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 7:1533-1538, 1989. PMID:[2789273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2789273/)
 41. Hoffman MA, Janson D, Rose E, Rai KR: Treatment of hairy cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long term follow-up. *J Clin Oncol* 15:1138-1142, 1997. PMID:[9060556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060556/)
 42. Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H et al.: An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia* 18:1476-1481, 2004. PMID:[15229616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15229616/)
 43. Johnston JB, Eisenhauer E, Wainman N et al.: Long-term outcome following treatment of hairy cell leukemia with pentostatin (Nipent): a National Cancer Institute of Canada study. *Semin Oncol* 27(2Suppl. 5):32-36, 2000. PMID:[10877049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10877049/)

44. 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](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x)
45. Juliusson G, Liliemark J: Rapid recovery from cytopenia in hairy cell leukemia after treatment with 2-chloro-2-deoxyadenosine (CdA): relation to opportunistic infections. *Blood* 79:888-894, 1992. PMID:[1346578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1346578/)
46. 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](https://doi.org/10.3109/10428194.2011.565842)
47. Kraut EH, Bouroncle BA, Grever MR: Pentostatin in the treatment of advanced hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 7:168-172, 1989. PMID:[2783831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2783831/)
48. Kraut EH, Neff JC, Bouroncle BA et al.: Immunosuppressive effects of pentostatin. *J Clin Oncol* 8:848-855, 1990. PMID:[2332771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2332771/)
49. Kraut EH, Grever MR, Bouroncle BA: Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2-deoxycoformycin. *Blood* 84:4061-4063, 1994. PMID:[7004024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7004024/)
50. Kraut EH: Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 52 Suppl 2:50-52, 2011. DOI:[10.3109/10428194.2011.570819](https://doi.org/10.3109/10428194.2011.570819)
51. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T et al.: Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 30:1822-1828, 2012. DOI:[10.1200/JCO.2011.38.1756](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.1756)
52. Kreitman RJ, Pastan ID: Immunoconjugates in hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 28:236-245, 2015. DOI:[10.1016/j.beha.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.beha.2015.09.003)
53. Kreitman RJ: Removing a hair of doubt about BRAF targeting. *Blood* 125:1199-1200, 2015. DOI:[10.1182/blood-2014-12-616318](https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-616318)
54. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 371:1867-1876, 2014. DOI:[10.1056/NEJMoa1408868](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868)
55. 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](https://doi.org/10.3109/10428190903142273)
56. Lauria F, Cencini E, Forconi F: Alternative methods of cladribine administration. *Leuk Lymphoma* 52(Suppl. 2):34-37, 2011. DOI:[10.3109/10428194.2011.570395](https://doi.org/10.3109/10428194.2011.570395)
57. Leclerc M, Suarez F, Noel MP et al.: Rituximab therapy for hairy cell leukemia: a retrospective study of 41 cases. *Ann Hematol* 94:89-95, 2015. DOI:[10.1007/s00277-014-2175-0](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2175-0)
58. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 386:444-451, 2015. DOI:[10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4)
59. Lopez Rubio M, Da Silva C, Loscertales J et al.: Hairy cell leukemia treated initially with purine analogs: a retrospective study of 107 patients from the Spanish Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC). *Leuk Lymphoma* 55:1007-1012, 2014. DOI:[10.3109/10428194.2013.827187](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.827187)
60. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M et al.: Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia* 17:45-51, 2003. PMID:[12529659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529659/)

61. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D: The variant form of hairy-cell leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 16:41-56, 2003. [DOI:10.1016/S1521-6926\(02\)00086-5](https://doi.org/10.1016/S1521-6926(02)00086-5)
62. 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)
63. 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)
64. 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)
65. Nieva J, Bethel K, Saven A: Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. *Blood* 102:810-813, 2003. [DOI:10.1182/blood-2003-01-0014](https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0014)
66. 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)
67. Paltiel O, Adler B, Barchana M, Dann EJ: A population-based study of hairy cell leukemia in Israel. *Eur J Haematol* 77: 372-377, 2006. [PMID:17044834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17044834/)
68. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA et al.: Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 322:1117-1121, 1990. [PMID:1969613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1969613/)
69. Quesada JR, Reuben J, Manning JT et al: Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 310:15-18, 1984. [PMID:6689734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6689734/)
70. Rafel M, Cervantes F, Beltran JM et al.: Deoxycoformycin in the treatment of patients with hairy cell leukemia: results of a Spanish collaborative study of 80 patients. *Cancer* 88:352-357, 2000. [PMID:10640967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10640967/)
71. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J et al.: Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 118:3818-3823, 2011. [DOI:10.1182/blood-2011-04-351502](https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-351502)
72. 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)
73. Robak T, Jamrozziak 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)
74. 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)
75. Robert C, Karaszweska B, Schachter J et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and Cobimetinib. *N Engl J Med* 372:30-39, 2015. [DOI:10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690)
76. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A: Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood* 123:177-183, 2014. [DOI:10.1182/blood-2013-06-508754](https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508754)
77. Saven A, Piro LD: Complete remissions in hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine after failure with 2'-deoxycoformycin. *Ann Intern Med* 119:278-293, 1993. [DOI:10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00005)

78. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD: Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 92:1918-26, 1998. [PMID:9731048](#)
79. Schrek R, Donnelly WJ: Hairy cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and flagellated cells of normal lymph nodes. *Blood* 27:199-211, 1966. [PMID:5322749](#)
80. 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](#)
81. 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](#)
82. Spiers AS, Parekh SJ, Bishop MB: Hairy-cell leukemia: induction of complete remission with pentostatin (2'-deoxycoformycin). *Lancet* May12:1080-1081, 1984. [PMID:6144012](#)
83. 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](#)
84. Tallman MS, Hakimian D, Kopecky KJ et al.: Minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia in complete remission treated with 2-chlorodeoxyadenosine or 2-deoxycoformycin and prediction of early relapse. *Clin Cancer Res* 5:1665-1670, 1995. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-2315](#)
85. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G et al.: BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 364:2305-2315, 2011. [PMID:21663470](#)
86. 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](#)
87. von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A et al.: Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol* 13:1641-1619, 2002. [DOI:10.1093/annonc/mdf272](#)
88. 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](#)
89. Xi, Arons E, Navarro W et al.: Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood* 119:3330-3332, 2012. [DOI:10.1182/blood-2011-09-379339](#)
90. 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](#)
91. 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](#)
92. Zinzani PL, Tani M, Marchi E et al.: Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica* 89:309-313, 2004. [PMID:15020269](#)
93. Zinzani PL, Pellegrini C, Stefoni V et al. Hairy cell leukemia: evaluation of the long-term outcome in 121 patients. *Cancer* 116:4788-4792, 2010. [DOI:10.1002/cncr.25243](#)

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

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

12 Studienergebnisse

- [Haarzell-Leukämie - Studienergebnisse](#)
- [Haarzell-Leukämie - Studienergebnisse](#)

13 Zulassungsstatus

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

14 Links

<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. Anthony D. Ho

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

Dr. Max Solenthaler

Spital STS AG Thun
Onkologiezentrum Thun-Berner Oberland
Krankenhausstr. 12
CH-3600 Thun
max.solenthaler@spitalstsag.ch

Ao. Univ. Prof. Dr. Michael Steurer

16 Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen.