

Im Falle einer Leukämie (Blutkrebs) kommt es zu einer boshafte Vermehrung der weißen Blutzellen-Vorläufer im Knochenmark oder im Lymphgewebe: ein Krebs, der im blutbildenden Knochen beginnt, dort große Mengen an Blutzellen produziert und sie in die Blutbahn abgibt.

Nach dem Oxford Handbuch der klinischen Medizin wird Leukämie als eine maligne Proliferation früher myeloischer oder lymphatischer Knochenmarkzellen beschrieben.

Hinter der generellen Bezeichnung Leukämie (griechisch, „viele weiße Blutkörper“) stehen vier (4) Hauptgruppen von Blutkrebs:

Akute myeloblastische Leukämie

Akute myeloische Leukämie (AML) ist ein Krebs der primitiven weißen Blutzellen im Knochenmark.

Er ist Ergebnis von Mutationen in der DNA in einer sich entwickelnden Zelle im Knochenmark. Ist die Knochenmarkzelle erst einmal verändert, vermehrt sie sich unkontrolliert in unreife Leukoblasten, die als normale Blutzellen funktionell versagen und ferner die Produktion von normalen Knochenmarkzellen blockieren, so dass es zu einem Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), an Blutplättchen (Thrombozytopenia) und normalen weißen Blutkörperchen, besonders den Neutrophilen (Neutropenia), kommt.

Leukämiezellen sehen normalen unreifen weißen Blutzellen ähnlich, mit dem Unterschied, dass ihre Entwicklung nicht

Man unterscheidet acht Klassen, die sich in ihren Zellen, Therapie und jeweiliger Prognose unterscheiden:

M 0 Undifferenzierte Leukämie: Überproduktion von sehr primitiven Leukämiezellen (Blasten), die noch so ungeriff sind, dass es zuweilen schwierig ist, sie als ALL oder AML einzuordnen. – Aussicht ist schlecht, M 0 repräsentiert etwa 5% aller AML.

M 1 Akute myeloblastische Leukämie: Überproduktion sehr primitiver weißer Blutzellen (Blasten), so dass im Knochenmark nur wenige reife Lymphozyten enthalten sind. Etwa 15 – 20% aller AML.

M 2 Akute myeloblastische Leukämie mit Maturation: Dieser Zustand beschreibt eine Überproduktion primitiver weißer Blutzellen, während das Knochenmark sowohl unreife als auch reife weiße Blutzellen hat. Diese Leukämieart erfasst etwa 20 bis 30% aller AML-Fälle. Es ist üblich, dass es zwischen den Chromosomen 8 und 21 zu einer Translokation kommt. Damit wird die Prognose verbessert.

M 3 Akute promyelozytische Leukämie (hypergranulär promyelozytär): Gekennzeichnet durch die ungewöhnliche Anwesenheit von Promyelozyten im Knochenmark und Blutkreislauf. Dieser Leukämie-Typ kann mit heftigen Blutungen einhergehen. Eine Translokation zwischen den Chromosomen 15 und 17 kommt häufig vor und verspricht bessere Aussicht. Ca. 10 bis 15% aller AML sind M 3.

M 4 Akute myelomonozytische Leukämie: Stellt eine Überproduktion von Monozyten und Myelozyten dar. Dies sind weiße Blutzellen, die Infektionsherde im ganzen Körper bekämpfen; ca. 20 bis 25% aller AML sind M 4.

M 5 Akute monozytische Leukämie: Setzt sich zusammen aus einer Überproduktion weißer Blutzellen, Monozyten und Monoblasten; ca. 5 – 10% aller AML sind M 5.

M 6 Akute Erythroleukämie: Weist als Charakteristikum einen Überfluss von primitiven roten Blutkörperchen auf. Dieser Typ M 6 hat eine schlechte Prognose, entwickelt sich häufig aus der Myelodysplasia. Stellt etwa 5% aller AML.

M 7 Akute megakaryoblastische Leukämie: Zu erkennen an ihrer Überproduktion der primitiven Megakaryozyten (Zellen, die sich zu Blutplättchen entwickeln). Eine seltene Form der AML mit sehr schlechten Aussichten.

Zu den typischen Symptomen gehören:

Fieber, laufende Nase, Husten, Brustschmerzen und Kurzatmigkeit, Schmerz beim Urinieren, ab und an Durchfall.

Typischerweise erscheint AML im Laufe von Tagen oder Wochen. Seltener, dass ein Patient sich über Monate schlecht gefühlt hat.

Die Symptome rühren primär daher, dass die normale Knochenmarksfunktion gestört ist. Die Leukämiezellen ersetzen die normalen Zellen und sind in der Überzahl im Knochenmark, worauf die effektive Menge an roten Blutzellen abnimmt. Diese ungenügende Menge an Erythrozyten (rote Blutkörperchen) verursacht einen Zustand der Anämie, worauf die entsprechende Person müde und blass ist.

AML in Zahlen

Nach Einschätzung des US-Gesundheitsministeriums werden 2008 etwa 13.300 Menschen in den USA an akuter myelozytischer Leukämie erkranken, für denselben Zeitraum wird angenommen, dass etwa 8.800 Patienten an AML sterben werden.

Die Wahrscheinlichkeit, an einem Punkt in seinem Leben an AML zu erkranken, liegt bei 1 zu 274 (laut Zahlen des US-Gesundheitsministeriums von 2003 – 2005).

Die Wahrscheinlichkeit, an AML zu erkranken, nimmt mit zunehmendem Alter zu,

durchschnittliches Alter bei Erstdiagnose lag im Schnitt von 2001 bis 2005 bei 67 Jahren. Dieser Krebs ist selten bei Patienten jünger als 40 Jahre. Einen Zeitraum von fünf (5) Jahren haben 21.9% überlebt (s. Statistik US-Gesundheitsministerium für 1996 – 2004).

Dennoch können auch Kinder und Erwachsene jeder Altersgruppe AML entwickeln. Eines von fünf Kindern mit Leukämie hat AML. Wesentlich, vier von fünf Kindern gehen in Remission. Die Hälfte aller Kinder mit AML zeigt kein Krankheitsbild nach fünf Jahren.

Ziel der Behandlung

Im Laufe der letzten 30 Jahre ist die Anzahl jener AML-Patienten, die in Remission gehen, in Remission sind oder geheilt sind, deutlich gestiegen:

Das US-Gesundheitsministerium kommt bei Betrachtung der Jahre 1996 bis 2004 zu dem Ergebnis, dass 21.9% einen Zeitraum von fünf (5) Jahren überlebt haben, in der Gruppe der Patienten jünger als 65 ca. 33%.

Dies mag auch daran liegen, dass jüngere Patienten die Chemotherapien besser tolerieren.

Bleibt man für fünf Jahre krebsfrei, gilt man als geheilt. In der Mehrheit der Fälle kehrt der Krebs nach ca. zwei Jahren zurück.

Gründe und Risikofaktoren

AML beginnt mit einer Mutation in einer einzigen Zelle im Knochenmark.

Down Syndrom, Fanconische Anämie und Shwachman-Diamond- Syndrom werden assoziiert mit einem erhöhten Risiko für AML.

Als gefährlich eingestuft werden:

- Einige Typen der Chemotherapie
- Bestrahlungstherapie, die zur Behandlung anderer Krebsarten dient
- Zigarettenrauch
- Kontakt mit großen Mengen Benzol

Jedoch, viele Menschen mit dieser Prädisposition erkranken nicht an AML, hingegen erkranken Menschen ohne obige Faktoren.

Diagnose

Blut und Knochenmarkstests dienen der Diagnose für AML. Knochenmarksaspiration und Biopsie sind mögliche Verfahren. Bei der Aspiration betrachtet man den Zelltyp und Anomalien seiner Proteine an der Zelloberfläche.

In der sich anschließenden zytogenetischen Analyse untersucht man die Chromosomen der Leukämiezellen; Aufschluss über ihre Struktur erlaubt eine zielgerichtete Therapie.

Bei der Biopsie werden Mutationen von Genen und Chromosomen sichtbar, sowie zu welchem Grad sie sich im Knochenmark eingenistet haben.

Mit Hilfe dieser Informationen kann festgestellt werden, ob und welcher Leukämietyp vorliegt, welche Therapie gewählt werden soll, ob die gewählte Behandlung effektiv anschlägt.

Therapie

Ist eine AML diagnostiziert, wird ohne Zeitverzug eine Chemotherapie gestartet. Sie gliedert sich üblicherweise in zwei Phasen: Die Induktionsphase und ihr folgend die Konsolidierungsphase.

Ziel der Induktionsphase ist es, so viele AML-Zellen wie möglich abzutöten und die Blutwerte wieder auf ein normales Niveau zu regulieren. Ist dieser Schritt erreicht, spricht man von einer Remission. Der Patient fühlt sich nach und nach besser, und Leukämiezellen sind nicht mehr im Blut und Knochenmark nachzuweisen. Allerdings bleiben bei einer kompletten Remission etwa 100 Mio. Leukämiezellen im Blut, aus denen in 2 – 4 Monaten Rezidive entstehen.

Induktionstherapie dauert einige Wochen und findet in der Regel im Krankenhaus statt. Verschiedene Substanzen werden als Zellgifte für Leukämiezellen verwendet. Zwei oder mehr Chemotherapien werden zusammen benutzt, da die Kombination verschiedener Stoffe die Wirkung steigern kann.

Im ersten Durchgang vermag die Chemotherapie im Allgemeinen nicht alle Leukämiezellen vollständig abzutöten, sie wird dann in derselben Zusammensetzung (Cocktail) mehrfach wiederholt.

Einige Chemotherapien werden oral verabreicht, die meisten venös (z.B. über Port in der Brust).

Befindet sich der Patient in Remission, setzt der zweite Teil der Behandlung ein, die sogenannte Konsolidierungsphase, die dem Zweck dient, übriggebliebenen Zellen, die durch Tests nicht zu finden sind, zu eliminieren.

Patienten sind für einige Wochen in stationärer Behandlung, die auch aus Chemotherapie bestehen kann, ggf. mit [Stammzell-Transplantaten](#).

Kontrollbesuche

Patienten in Remission müssen sich in gesetzten Intervallen untersuchen lassen.

Mögliche Nebenwirkungen

Chemotherapie und Bestrahlung verändern häufig das Blutbild eines Patienten: Die Anzahl roter Blutkörperchen geht zurück (Anämie). Bluttransfusionen sollen die Menge roter Blutkörperchen erhöhen.

Patienten haben oft eine verringerte Menge Blutplättchen. Ist der Pegel signifikant erniedrigt, wird mit Blutplättchen-Transfusionen Blutungen vorgebeugt.

Eine verminderte Menge von weißen Blutkörperchen über einen längeren Zeitraum hinweg kann Infektionen Vorschub leisten. Infektionen werden mit Antibiotika bekämpft, bis die Anzahl weißer Blutkörperchen wieder angestiegen und die Infektion beseitigt ist.

Um das Risiko einer bakteriellen, einer Viren- und Pilzinfektion einzuschränken, sind Sauberkeit und gute Mundhygiene wichtig.

Während der Therapiezyklen werden turnusmäßig vollständige Blutzählungen vorgenommen. Sollten die Erythrozyten oder Blutplättchen unter den Richtwerten liegen, können Transfusionen notwendig werden.

Patienten neigen mitunter zu Schwindel und Erbrechen. – Im Zuge der Chemotherapie können sich durch erhöhte Mengen Harnsäure im Blut Nierensteine bilden.

Der Patient spricht ggf. nicht auf die Behandlung an. Was bei manchen Patienten als Therapie-Cocktail funktioniert, mag bei anderen fehlschlagen, sogenannte Behandlungsresistenz.

Einige Patienten haben nach erfolgter Behandlung persistierende Leukämiezellen im Knochenmark, sogenannte refraktär verlaufende AML. Alternativ kann ein anderer Cocktail zur Therapie herangezogen werden oder eine Knochenmarktransplantation.

Für Patienten, die nach Remission einen Rückschlag erleiden (Relapse), kann die ursprüngliche Chemotherapie, eine alternative oder eine Knochenmarktransplantation als Behandlung überlegt werden.

Stammzell-Transplantation

Chemotherapie tötet ohne zu unterscheiden sowohl Leukämiezellen als auch gesunde, normale Zellen im Knochenmark.

Für Patienten kann [Knochenmarktransplantation](#) zum Mittel der Wahl werden, vorausgesetzt, es findet sich ein geeigneter Spender.

Für die Knochenmarktransplantation spricht,

1. dass man starke Dosen Chemotherapie verabreichen kann, um mehr AML-Zellen zu eliminieren
2. dass man dem Patienten Immunzellen vom Spender geben kann, die übriggebliebene, versprengte AML-Zellen angreifen.

Wenn die Spender-Zellen die AML-Zellen attackieren, nennt man das GVL (engl. graft versus leukemia/cancer).

Knochenmarktransplantationen bergen Risiken.

Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)

Leukämie ist ein Krebs des Knochenmarks und des Blutes. Europäische Ärzte beobachteten als erste im 19. Jahrhundert deutlich erhöhte weiße Blutzellen bei Patienten. Die Betitelung „weißes Blut“ beschrieb die Verhältnisse, griechisch „Leukämie“, „leukos“ weiß und „haima“ das Blut.

Akute lymphozytische Leukämie ist ein Blutkrebs, abgekürzt als ALL. Im Falle einer akuten lymphoblastischen Leukämie unterläuft einer einzigen Zelle im Knochenmark ein genetischer Fehler innerhalb ihrer DNA. Die Effekte sind:

- 1 Unkontrolliertes und gesteigertes Wachstum der Lymphoblasten bzw. Leukoblasten, die nicht in der Lage sind, als normale Blutzellen zu funktionieren, stattdessen..
- 2 blockieren sie die Produktion normaler Knochenzellen, dies wiederum führt zu einem Mangel an Erythrozyten (Anämie), Blutplättchen und normalen weißen Zellen, besonders Neutrophilen.

Über die Gründe, wie ALL verursacht wird, herrscht keine Klarheit.

ALL in Zahlen

Nach Schätzung des US-Gesundheitsministeriums werden in diesem Jahr etwa 5.430 Menschen in den USA mit ALL neu diagnostiziert werden, an ALL werden im selben Zeitraum etwa 1.460 Menschen sterben.

Unbehandelt hat ein Patient eine Lebenserwartung von etwa drei (3) Monaten.

Es ist die häufigste Leukämieform für Kinder jünger als 15. Mehr als die Hälfte aller neuen Fälle trifft Kinder. 80% aller akuten Leukämien im Kindesalter sind ALL, mit einem Hauptanteil zwischen 3 und 7 Jahren.

Dennoch, ALL kann Menschen jeder Altersgruppe erreichen. Von 2001 bis 2005 war das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose von ALL 13 Jahre. 61% unter 20.

Die Wahrscheinlichkeit, an einem Punkt im Leben an ALL zu erkranken, liegt bei einem heute geborenen Menschen bei (1) von 836 Menschen.

2005 waren etwa 56.200 Menschen in den USA an ALL erkrankt. Die 5-Jahre-Überlebenschance belief sich im Zeitraum 1996 – 2004 auf 64.7% (altersbereinigt). Durchschnittsalter im Todesfall lag bei 47 Jahren.

Entwicklung von ALL

Akute lymphozytische Leukämie entwickelt sich aus primitiven Lymphozyten verschiedener Stadien. Die generelle Unterscheidung wird immuno-phenotypisch in B- und T-Lymphozyten getroffen. Die meisten Fälle (ca. 85%) sind in den verschiedenen Stadien der B-Zell-Entwicklung, der Rest ist T-Typ. ALL entsteht in einer Vorläufer-B-Zelle in einem Frühstadium der Entwicklung.

ALL fußt auf Mutation einer einzelnen Zelle im Knochenmark oder Thymus,

einhergehend mit einer gestörten Wachstumskontrolle. Es kommt zur Entwicklung eines Zellklons mit selektivem Wachstumsvorteil, der das normale Knochenmark überschwemmt. Die Entstehung geschieht aus freien Stücken oder ist abschließendes Ereignis einer vorbestehenden Bluterkrankung, im Besonderen mit Befall der pluripotenten Stammzellen.

Risikofaktoren

Es findet alles seinen Anfang mit einer Veränderung in einer einzigen Zelle im Knochenmark. Einige wenige Faktoren gehen mit einem erhöhten Risiko, an ALL zu erkranken, einher: Kontamination mit hoher Strahlendosis und Strahlenbehandlung zur Therapie bei Krebs, ferner Down Syndrom sowie leukämiekranken Geschwister. ALL an sich ist nicht ansteckend.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist keine Prävention von ALL bekannt.

Anzeichen und Symptome

ALL ähnelt in seiner Symptomatik anderen, weit üblicheren Krankheiten, die weniger gravierend verlaufen. Ein Patient mit ALL mag haben:

- Schmerzen in Armen, Beinen und Rücken
- schwarze und blaue Flecken ohne äußere Einwirkung
- vergrößerte Lymphknoten
- erhöhte Temperatur ohne erkennbaren Grund
- Kopfschmerzen
- Blässe
- stecknadelgroße rote Punkte unter der Haut
- Gerinnungsstörungen
- Kurzatmigkeit während Anspannung
- Müdigkeit
- Erbrechen

Der beste Rat für jedermann mit Symptomen wie anhaltendem Fieber, Gewichtsverlust aus heiterem Himmel, Müdigkeit und Kurzatmigkeit, ist, einen Arzt zu konsultieren.

Diagnose

Die Analyse setzt sich zusammen aus Zellen aus dem strömenden Blut oder Knochenmark: Morphologische, immunphänotypische, zytochemische und zytogenetische Kriterien werden zugrunde gelegt. Typisches Aussehen der Blasten einschließlich einer Unterscheidung zwischen AML- und ALL-Blasten.

Die Zytogenetik gibt Aufschluss über wesentliche diagnostische und prognostische Aspekte. Typisch sind strukturelle Chromosomenveränderungen sowie zusätzliche oder fehlende Einzelchromosomen.

Ärzte können an Hand der ermittelten Befunde entscheiden, welche Therapie über welchen Zeitraum anzuwenden ist. Mit Hilfe von Knochenmarktests wird

kontrolliert, ob die Therapie auch wirksam ist und leukämische Blastenzellen zerstört.

Für die Wahl der Therapie sind entscheidend:

- das Alter des Patienten
- die Anzahl von ALL-Krebszellen im Blut
- ob sich ALL im Rückenmark und Gehirn bereits verbreitet hat
- ob es Unregelmäßigkeiten bei den Chromosomen gibt

Therapie

Patienten mit ALL sollten unverzüglich mit einer Chemotherapie beginnen.

Die Therapie für ALL gliedert sich in vier Teile: Die Remissions-Induktion, dann die ZNS-Prophylaxe, anschließend die Konsolidierungsphase und die nachfolgende Post-Remission (sogenannte Erhaltungstherapie). Ziel der Behandlung ist:

- so viele ALL-Krebszellen abzutöten, wie möglich
- die Blutwerte auf normalem Niveau zu stabilisieren
- Symptome der Krankheit für einen langen Zeitraum zu eliminieren

Damit käme man zur Remission.

Die verwendeten Medikamente werden zum Teil oral verabreicht, aber auch intravenös abgegeben. Sie verteilen sich im ganzen Körper über die Blutbahnen, daher wird Chemotherapie auch als systemische Therapie bezeichnet.

Bei ALL kommt es häufig zum ZNS-Befall. Patienten klagen dann über Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen, Hirnnervenpareesen. Aus diesem Grunde wird die Chemotherapie in die Wirbelsäule gespritzt um im Liquorfluss zum Rückenmark und Gehirn geschwemmt zu werden (sogenannte Intrathekale Chemotherapie).

Strahlentherapie zielt auf Rückenmark oder Gehirn. Sie hat den Zweck, mit Hilfe von Röntgenstrahlen Krebszellen abzutöten und Tumoren zu verkleinern.

Bei ALL-Patienten sammelt sich Harnsäure im Blut an. Ein Nebeneffekt der Chemotherapie ist ein weiterer Harnsäurestau, so dass sich Nierensteine bilden können. Um dies zu vermeiden, wird medikamentös eingegriffen.

Post-Induktionstherapie

Weitere Behandlung ist vonnöten, auch wenn der Patient sich bereits in Remission befindet. Die sogenannte Post-Induktionstherapie wird für die Dauer von zwei bis drei Jahren zyklisch verabreicht. Diese Therapie ist wesentlich, weil sich diverse ALL-Zellen weiter im Körper befinden, aber für die normalen Blut- und Knochenmarkttests nicht auffindbar sind(engl. „sanctuary sites“). Für den Arzt ist bei der Wahl der Therapie entscheidend:

- Art und Weise, wie der Patient auf die Induktionstherapie reagiert hat.
- ob der Patient bestimmte chromosomale Anomalitäten aufweist.

Ph-Positive ALL-Induktion/Post-Induction

Etwa 20% aller Erwachsenen und eine kleine Anzahl Kinder sind ALL-Ph-positiv (Philadelphia positiv). Diese Patienten werden mit Tyrosin-Kinase-Hemmern (sogenannte TKIs) behandelt. TKIs blockieren im Besonderen die BCR-ABL-Gen-Mutation, die verantwortlich für die Leukämieausbildung ist.

Kontrollbesuche

Patienten, die ihre Therapie beendet haben, müssen sich in regulären Abständen ärztlich untersuchen lassen. In Absprache mit dem Arzt können diese Intervalle weiter gewählt werden, wenn die Patienten CLL-frei sind.

Die Behandlung von ALL kann zu Langzeitfolgen oder auch zu Spätfolgen führen.

Rückfall oder Therapierefraktär

Bei einem Rückfall ist die Leukämie nach einer Remission erneut aufgetreten. - Bei einem Therapierefraktär ist die Leukämie nach erfolgter Behandlung nicht in Remission gegangen.

Begleiterscheinungen

Nicht alle Patienten haben therapiebedingte Nebenerscheinungen. Mögliche Begleiterscheinungen sind:

- Anämie der roten Blutkörperchen (Erythrozyten). Dies kann Transfusionen erforderlich machen.
- Anämie der Blutplättchen. Geringe Mengen an Blutplättchen ziehen Gerinnungsstörungen nach sich, daher ist eine Blutplättchentransfusion ggf. angezeigt.
- Hoher Verlust an weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) begünstigt Infektionen. Infektionsherde werden in der Regel mit Antibiotika behandelt. Fieber oder Schüttelfrost können Anzeichen einer Infektion sein. Außerdem:
 - Husten
 - Heiserkeit
 - Schmerz beim Urinieren
 - Häufiger Stuhlgang

Chemotherapie wirkt sich auf die Körperzonen aus, in denen schnell neue Zellen gebildet werden. Dazu zählen der Mundraum und Anus, Haut und Haare. Weitere Begleiterscheinungen sind:

- Entzündungen der Mundschleimhaut
- Durchfall
- Haarverlust
- Abschürfungen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Rückfall oder Therapierefraktär

Bei einem Rückfall ist die Leukämie nach einer Remission erneut aufgetreten. - Bei einem Therapierefraktär ist die Leukämie nach erfolgter Behandlung nicht in Remission gegangen.

Chronische lymphoblastische Leukämie (CLL) / Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL): Trotz des Namens ein Lymphom

Die chronische lymphatische Leukämie ist trotz ihres Namens ein niedrig malignes B-Zell-Lymphom. Auffallend sind der Befall des Knochenmarks und die Ausschwemmung vieler Lymphomzellen in die Blutbahn. Letzteres führte zur früheren Einschätzung als Leukämie, als Krankheit mit „weißem Blut“.

Krankheitszeichen und Krankheitsverlauf

Auch ohne Behandlung schreitet die CLL nur sehr langsam fort. Die meist älteren Patienten leben nicht selten zwischen zwei und, wenn auch selten, sogar zwanzig Jahren mit der Erkrankung, ohne in ihrem Alltag sehr eingeschränkt zu sein.

Die Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und die dadurch gestörte Blutbildung führen allerdings ohne Behandlung bei den meisten Betroffenen früher oder später

- zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, weil die Granulozyten und funktionsfähige Lymphozyten als Zellen des Immunsystems fehlen;
- zu einer Blutarmut durch zu wenig rote Blutkörperchen (Anämie) mit Müdigkeit und Erschöpfung als Folge,
- zu einer gestörten Blutgerinnung wegen zu geringer Blutplättchenzahl und
- zu Beschwerden wegen vergrößerter Milz, Leber und Lymphknoten.

In der Einteilung der Krankheitsstadien spielen dementsprechend der Wert des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin (Hb), die Zahl der Blutplättchen (Thrombozyten), die Zahl der betroffenen Lymphknoten sowie die Größe der betroffenen inneren Organe eine größere Rolle als bei anderen Lymphomen. Molekularbiologische Besonderheiten geben Hinweise, ob die CLL sich langsam oder schnell entwickeln wird.

Behandlungsmöglichkeiten und Ansprechpartner

Auch die chronische lymphatische Leukämie sollte in Studien behandelt werden. Das bedeutet nicht, dass alle Patienten in hoch spezialisierte Krankenhäuser müssten oder gar nur experimentelle Therapien erhalten: Fast alle niedergelassenen Fachleute für die Lymphombehandlung und viele Kliniken nehmen an solchen Studien teil. Sie dienen außerdem überwiegend der Optimierung der bisher verfügbaren Verfahren.

Ansprechpartner für behandelnde Ärzte zu entsprechenden Studienprotokollen ist die Deutsche CLL-Studiengruppe, im Internet unter <http://dcllsg.web.med.uni-muenchen.de/>. Eine Datenbank von Ärzten und Zentren, die sich besonders auf

die Betreuung von Lymphompatienten spezialisiert haben, wird unter www.lymphome.de/Gruppen/Studienzentren/Suche.jsp zur Verfügung gestellt, hier kann gezielt nach Spezialisten für die Betreuung von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie gesucht werden.

Wichtigste Therapieziele bei einer CLL sind die Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität und die Lebensverlängerung. Was dabei im Vordergrund steht, hängt auch vom Alter der Patienten und ihrer persönlichen Entscheidung ab.

Bei einer Untergruppe der Betroffenen ist durch die Erkrankung die Lebenserwartung von vornherein nicht eingeschränkt („smouldering CLL“, „ruhende CLL“). Hier ganz besonders müssen Vor- und Nachteile der Therapie gegeneinander abgewogen werden.

Von "Watch and Wait" bis zur Hochdosistherapie

In Frage kommen daher „Watch and wait“ – die Bezeichnung aus dem Englischen steht für sorgfältig kontrollierendes Abwarten. Erst wenn die Erkrankung zu einer deutlichen Leistungsminderung führt, zum Beispiel durch B-Symptome, wenn eine vergrößerte Leber, Milz oder geschwollene Lymphknoten Beschwerden bereiten oder sich das Blutbild deutlich in Richtung leukämischer Erkrankungsform verschlechtert, kommen

- Chemotherapie-Formen mit Tabletten oder Infusionen in Frage,
- zusätzlich Antikörper gegen die Lymphomzellen, in Kombination mit Chemotherapie oder
- eine hochdosierte Chemotherapie mit Stammzell- oder Knochenmarktransplantation.

Therapie bei Krankheitsrückfällen

Tritt eine CLL nach zunächst erfolgreicher Behandlung wieder auf, sind die individuellen Befunde allein ausschlaggebend bei der Suche nach geeigneten Möglichkeiten. Hat es beispielsweise relativ lange gedauert, bis nach einer Chemotherapie ein Rückfall eintrat, können die behandelnden Ärzte die gleiche Therapie noch einmal anwenden. War wenig Zeit vergangen, ist es sinnvoller, eine andere zytostatische Substanz oder auch eine Kombination verschiedener Medikamente zu erproben. Wichtig ist bei der CLL eine gute begleitende Behandlung, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Chronische lymphozytische Leukämie (CLL) ist eine der vier Hauptarten der Leukämie. Nach Schätzung des US-Gesundheitsministeriums werden im Jahre 2008 etwa 15.100 neue Fälle diagnostiziert werden. Ungefähr 95.500 Menschen leben in den USA mit CLL, die meisten Patienten sind über 50 Jahre alt.

CLL beginnt mit einer Veränderung in einer einzigen Zelle (Lymphozyt). Sie vermehrt sich und mit der Zeit überschwemmen diese Zellen die normalen Lymphozyten im Knochenmark und den Lymphknoten. Die hohe Anzahl CLL-Zellen blockiert die normalen blutbildenden Zellen im Knochenmark, ferner sind

CLL-Zellen nicht in der Lage Infektionen zu bekämpfen.

Anzeichen und Symptome

CLL entwickelt sich für gewöhnlich langsam. Manche Patienten haben keine Symptome in den ersten Stadien und unter Umständen über viele Jahre nur wenige oder gar keine Einschränkungen in ihrer Gesundheit. Der Verlauf ist graduell. Manche Patienten bemerken vergrößerte Lymphknoten am Hals, in der Armbeuge oder im Schritt.

Einige der Anzeichen einer CLL sind die gleichen wie bei anderen gewöhnlicheren und weniger gravierender Krankheiten. Zur genauen Diagnose sind besondere Blut- und Knochenmarkstests notwendig.

Patienten mit CLL leiden mitunter an:

- Müdigkeit: Einige Patienten fühlen sich schlapp, sobald sie weniger Erythrozyten im Blut haben und an deren Stellen CLL-Zellen.
- Kurzatmigkeit: Als eine Folge der reduzierten Erythrozytenzahl.
- Geschwollene Lymphknoten oder geschwollene Milz: Steigt die Anzahl der CLL-Zellen, können sich diese Zellen in den Lymphknoten und/oder Milz manifestieren.
- Wiederkehrenden Infektionen z.B. der Haut: Das ist das Resultat einer sehr hohen Anzahl von CLL-Zellen im Knochenmark.
- Ferner haben einige Patienten unerklärlichen Gewichtsverlust.

Ursachen und Risikofaktoren

Die Ursachen sind nicht gesichert. Kontakt mit hochdosierten Röntgenstrahlen oder Benzol gilt nicht als ein unmittelbarer Faktor für CLL, im Gegensatz zu anderen Leukämien. In manchen Familien hat mehr als ein Familienmitglied CLL, dies ist jedoch ausgesprochen ungewöhnlich.

Blut- und Knochenmarkstests

Blut- und Knochenmarkstests dienen der Diagnose von CLL und um Informationen über den Typ der CLL zu gewinnen, bzw. um die Wirksamkeit von Therapien zu überprüfen.

Ein Blutbild kann aufzeigen, ob die Anzahl an Lymphozyten angestiegen ist. Ferner wird ermittelt, ob weniger Blutplättchen und Erythrozyten vorhanden sind.

B-, T- und NK-Zellen sind alle Lymphozytentypen.

Die meisten CLL-Patienten haben einen B-Zellen-Typ, daneben gibt es noch den T-Zellen-Typ und NK-Typ.

Therapie

Viele Menschen mit CLL fühlen sich gut und leben für viele Jahre beschwerdefrei. Es gibt bis jetzt keine Heilung für CLL.

Die übergeordneten Ziele zur Behandlung von CLL haben supportiven Charakter:

Es gilt, dem Patienten Jahre guter Gesundheit zu geben, vordringlich durch:

- Das Ansammeln von CLL-Zellen zu verlangsamen.
- Den Patienten in die Lage zu versetzen, dass er seinem tagtäglichen Leben nachgehen kann.
- Patienten vor Infektionen zu schützen.

Die optimale Therapie in der chronischen Phase ist umstritten.

Einige CLL-Patienten haben eine CLL, die betont langsam verläuft und keine Symptome zeigt. Für diese Patienten mag es eine gangbare Strategie sein, in Intervallen zu prüfen und abzuwarten.

Auf diese Weise vermeiden diese Patienten Nebeneffekte einer Therapie bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Arzt eine Therapie verordnet.

Eine Therapie sollte einsetzen, wenn:

- die Anzahl der CLL-Zellen gegenüber einem früheren Check deutlich gestiegen ist,
- die Anzahl der normalen Zellen sich vermindert hat,
- die Lymphknoten sich vergrößert haben,
- die Milz größer geworden ist.

Ein Patient mit einigen oder all diesen aufgelisteten Symptomen ist in der Regel zu erschöpft, um den täglichen Aktivitäten nachzugehen.

Therapiearten:

Medikamentöse Behandlung: Patienten mit einem schnelleren, progressiven Krankheitsverlauf werden in der Regel mit Chemotherapie und/oder Monotherapie (monoklonale Antikörper) behandelt. Keine Heilung aber gute Krankheitskontrolle durch Monotherapie ist möglich. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 40 Monate gegenüber 19 Monaten ohne Therapie.

- Monotherapie: ist die Indikation zur Therapie bei Leukozytose von mehr als 50tsd bis 100tsd/mm³.

Die Ärzte klassifizieren nach Rai oder Binet:

1. Anstieg von Lymphozyten im Blut und Knochenmark
2. Größe und Verteilung der Lymphknoten
3. Größe der Milz
4. Grad der Blutarmut und in welchem Verhältnis Blutplättchen abgenommen haben.

Anhand dieser Skala kann festgestellt werden, ob CLL z.B. schneller verläuft und die Therapie dementsprechend justiert muss.

- Stammzell-Transplantation
Chemotherapie tötet ohne zu unterscheiden sowohl Leukämiezellen als

auch gesunde, normale Zellen im Knochenmark.

Für Patienten kann [Knochenmarktransplantation](#) zum Mittel der Wahl werden, vorausgesetzt, es findet sich ein geeigneter Spender.

Für die Knochenmarktransplantation spricht,

1. dass man starke Dosen Chemotherapie verabreichen kann, um mehr CLL-Zellen zu eliminieren
2. dass man dem Patienten Immunzellen vom Spender geben kann, die übriggebliebene, versprengte CLL-Zellen angreifen.

Wenn die Spender-Zellen die CLL-Zellen attackieren, nennt man das GVL (engl. graft versus leukemia/cancer).

Knochenmarktransplantationen bergen Risiken.

- Andere Therapien
 - Strahlentherapie ist eher ungebräuchlich für die Behandlung von CLL. Es sei denn, dass sich im Patienten sehr große Mengen an Lymphozyten angehäuft haben, die den Gastrointestinalbereich oder Leber/Niere blockieren.
 - Splenectomie, die operative Entnahme der Milz, trifft nur auf wenige Patienten zu, bei denen sich in der Milz dermaßen viele CLL-Zellen angehäuft haben, dass unter Umständen die Erythrozytenzahl auf gefährlich niedrige Werte gedrückt wird.
 - Antibiotika werden benutzt, um Pilzinfektionen und bakteriell verursachte Infektionen zu behandeln.

Infektionen sind für CLL-Patienten gefährlich, weil Krankheit und Behandlung gemeinsam die Anzahl von infektionsbekämpfenden Lymphozyten im Blut reduziert. Bei wiederholten Infektionen wird Immunglobulin verabreicht.

Begleiterscheinungen

CLL-Patienten sollten sich mit ihrem Arzt über mögliche Nebenwirkungen der Therapie unterhalten. Manche Patienten haben keine Nebenerscheinungen, manche nur geringe über einen kurzen Zeitraum, andere hingegen gravierende auch von längerer Dauer. Die meisten Begleiterscheinungen verschwinden nach Beenden der Therapie.

Zu den Nebenerscheinungen gehören:

- Anämie der Erythrozyten
- Extreme Müdigkeit
- Infektion
- Magenunverträglichkeit
- Haarverlust

CLL in Zahlen

Nach Einschätzung des US-Gesundheitsamts werden 2008 mehr als 15.000 neue

Fälle von CLL diagnostiziert werden. In demselben Zeitraum werden voraussichtlich nahezu 4.400 Menschen an CLL sterben.

Das Durchschnittsalter bei Diagnose lag bei 72 Jahren. 5 Jahre überlebt haben 75% der Männer und 78% der Frauen (weiß).

Chronische myeloische Leukämie (CML)

CML ist eine der vier Haupttypen der Leukämie, ausgehend von einer einzigen mutierten Stammzelle. Sowohl Kinder als auch Erwachsene können CML bekommen, sie tritt jedoch hauptsächlich im Erwachsenenalter auf.

CML-Patienten haben das sogenannte „Philadelphia Chromosom“ (gefunden 1960 an der Pennsylvania Universität). Jede Zelle hat einen Kern mit Chromosomen. Das Philadelphia-Chromosom entsteht dadurch, dass am Chromosom 22 und am Chromosom 9 je ein Stück abbricht und es zu einem Tausch kommt:

Vom Chromosom 9 bricht ein Stück ab, das sich an das Chromosom 22 anklebt und das abgebrochene Stück vom Chromosom 22 heftet sich an die Bruchstelle des Chromosoms 9 an.

Für den Bruch am Chromosom 22 ist das Gen „ABL“ (Entdecker Abelson) verantwortlich, für den Bruch an Chromosom 9 das Gen „BCR“ (engl. „breakpoint cluster region“). Wenn sich das Stück vom Chromosom 9 an das Chromosom 22 anheftet, entsteht dadurch das Krebsgen BCR-ABL. Dieses Gen instruiert die Zelle ein Protein herzustellen, dass zu CML führt: Tyrosin-Kinase.

Dies verlängerte Protein arbeitet anomal und führt zu einer funktionell gestörten Regulation von Zellwachstum und Zell-Lebenszyklus. – Aus diesem Grund ist Tyrosin-Kinase der Ansatz für Medikationen.

CML macht die weitere Entwicklung von Erythrozyten, Lymphozyten und Blutplättchen nicht zunichte, die deswegen normal funktionieren.

CML in Zahlen

In den USA haben etwa 21.500 Menschen CML, etwa 4.800 neue Fälle, so schätzt das US-Gesundheitsamt, kommen 2008 hinzu. Ca. 450 Menschen werden 2008 an CML sterben.

Die Wahrscheinlichkeit, an CLM zu erkranken, liegt bei 1.6 Fällen auf 100.000, wenn man das Alter unberücksichtigt lässt.

Das Alter bei Erstdiagnose lag im Mittel (Erhebung US-Gesundheits-Ministerium 2008) bei 66 Jahren. Die Verteilung liegt bei etwa 2 auf 100.000 Menschen in der Altersgruppe bis 55 Jahre, hingegen 1 zu 10.000 für Menschen 80 und älter.

Risikofaktoren

- Kontamination mit radioaktiver Strahlung (Hiroshima und Nagasaki, nach Detonation der Atombomben 1945, Tschernobyl 1988, nach Unfall im Kernkraftwerk)
- Hohe Strahlendosis (therapeutisch genutzt gegen Krebs).

Viele Menschen mit CML haben nicht diese Risikofaktoren, viele Menschen mit diesen Risikofaktoren entwickeln nicht CML. Es gibt keine Verbindung zwischen CML und zahnmedizinischen oder medizinischen Röntgenaufnahmen. CML ist nicht ansteckend.

Symptome

CML entwickelt sich meist langsam.

Zu den Symptomen mag unter anderem gehören, dass man abgeschlagen und müde ist, blass, kurzatmig, etc.

Diese Anzeichen sind im Allgemeinen für andere Krankheiten. Eine CML wird meist bei einer Routineuntersuchung im Blutbild festgestellt.

Diagnose

Labortests sind erforderlich, um CML zu diagnostizieren. Sie sind ferner relevant, um abzuklären, inwieweit ein Patient auf eine Therapie anspricht.

Blut und Knochenmarkstest

Mit Hilfe von Blut und Knochenmarkstests lässt sich ermitteln, ob ein Patient Leukämiezellen hat, oder nicht. Bei CML ist der Anteil der weißen Blutzellen (Neutrophile, Monozyten, Lymphozyten) oft signifikant erhöht. Der Anteil der Blutplättchen mag ebenfalls erhöht sein, hingegen ist der Pegel von Hämoglobin reduziert.

Eine Knochenmarksaspiration und Knochenmarksbiopsie sind zwei (2) Tests bei denen sich Veränderungen im Knochenmark darstellen lassen.

Cytogenetische Analyse

Die cytogenetische Analyse dient zur Betrachtung der Chromosomen der Leukämiezellen, differentialdiagnostisch zur Bestimmung des Leukämie-Typs mittels zweier Verfahren, FISH und PCR:

1. FISH misst den prozentualen Anteil von CML-Zellen in einem Patienten.

FISH (engl. fluorescence in situ hybridization) dient zur Messung der zytogenetischen Antwort eines Patienten (Blutprobe): CML-Zellen in Prozent-Relation, die im Körper aufzufinden sind. FISH verwendet DNA-Kontakter, die speziell an BCR- und ABL-Gene binden.

2. PCR ist ein sehr engmaschiger Test, der benutzt wird, wenn im FISH-Test keine CML-Zellen nachweisbar sind.

PCR (engl. polymerase chain reaction) misst die molekulare Antwort des Patienten (im Blut): Die Auflösung liegt bei 1 BCR-ABL-Krebszelle auf 500.000 normale Zellen.

Verlauf der CML

CML besteht üblicherweise aus drei Phasen:

- Chronische Phase
- Beschleunigungsphase
- Die Blasten-Krisen-Phase

Die meisten Patienten sind im *chronischen Stadium* der Erkrankung, wenn bei ihnen CML diagnostiziert wird. Während dieser Phase, die von wenigen Wochen bis zu zwei Jahrzehnten liegen kann, sind die Symptome noch schwach, die Lymphozyten können Infektionen noch abwehren. Werden Patienten zu diesem Zeitpunkt behandelt, bleiben Erythrozyten und Blutplättchen auf Funktionsniveau, der Patient ist so gut wie nicht eingeschränkt.

In der *beschleunigten Phase* kann sich beim Patient eine Anämie festsetzen, in der die Anzahl der weißen Blutkörperchen erhöht oder erniedrigt sein können, die Anzahl der Blutplättchen ist reduziert. Die Anzahl der Blasten nimmt zu, die Milz schwillt an und Patienten fühlen sich schlecht. Die Prognose bei myeloischen Blasten ist schlecht, beträgt Monate.

Die *Blasten-Krise-Phase* ist gekennzeichnet durch:

- die zunehmende Anzahl der Blasten im Knochenmark und im Blut
- die abnehmende Menge der Erythrozyten und Blutplättchen
- die Neigung zu Infektionen
- Patienten können an Kurzatmigkeit leiden, an Bauchschmerzen, an Blutungen, mögen müde sein.
- Möglicher extramedullärer Befall (Haut,, Weichteile, ZNS, Lymphknoten, Knochen)

Therapie

Chronische Phase

- Medikamentöse Behandlung

Ziel der Behandlung in der chronischen Phase ist es, die Anzahl der Blutkörperchen auf normalem Niveau zu stabilisieren und alle Zellen mit dem BCR-ABL Krebsgen zu vernichten.

Die verabreichten Medikamente, die das BCR-ABL-Gen blockieren, können geschluckt werden. Für lange Zeiträume sind die meisten Patienten frei von Symptomen (sogenannte Remission).

Wesentlich ist, die Patienten werden durch eine medikamentöse Therapie

nicht von CML geheilt! Sie müssen sich in regulären Zeitabständen ärztlich untersuchen lassen.

CML hat die Eigenschaft, wiederzukommen, wenn die Medikamente abgesetzt werden, bzw. wenn der Körper eine Resistenz gegen die Medikamente entwickelt.

- **Leukapherese**

Einige Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine überhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen im Blut, so dass die Blutzufuhr zum Hirn, den Lungen und Augen, etc., eingeschränkt ist. Die Übermenge weißer Blutkörperchen lässt sich in einer Leukapherese maschinell entfernen. Dies ist sinnvoll, wenn eine CML in den ersten Schwangerschaftsmonaten festgestellt wird und eine Chemotherapie für das heranwachsende Baby schädlich wäre.

Beschleunigte Phase oder Blasten-Krisen-Phase

Die Fortentwicklung von der chronischen zur beschleunigten Phase liegt häufig an den weiteren Mutationen in den Leukämie-Stammzellen. Die verabreichten Medikamente verlieren in dieser Zeit ihre Wirksamkeit. Als Folge kann sich eine Blutarmut (Anämie) entwickeln. Die Anzahl weißer Blutzellen kann stark fallen oder aufgrund der Anhäufung von Blastenzellen deutlich steigen. Die Zahl der Blutplättchen geht zurück.

Die Blasten nehmen weiter zu und erreichen die sog. blastenkritische Phase, ggf. vergrößert sich die Milz. Die Patienten fühlen sich schlechter, Komplikationen folgen. In dieser Phase erreichen die Blasten Werte im Blut und Knochenmark, die der einer akuten Leukämie entsprechen. Die Anzahl der Erythrozyten, Blutplättchen und Neutrophile nimmt weiter ab, so dass sich beim Patienten Infektionen und Blutungen einstellen können.

Ziel während dieser Phase ist es, alle Krebszellen mit dem BCR-ABL-Gen abzutöten oder wieder auf das Niveau zur chronischen Phase abzusinken.

Therapieerfolg

Im Vergleich zu den letzten 30 Jahren sind Therapien messbar besser geworden. Nach einer Studie des US-Gesundheitsministeriums hat sich die Überlebensrate von 1975 bis 1991 um 0.3% verbessert, von 1991 bis 1998 um 2.4 % verbessert und von 1998 bis 2005 um 11.9% verbessert.

Ob eine Therapie anschlägt und erfolgreich verläuft muss gemessen werden. Bluttests geben Aufschluss über eine komplette hämatologische Antwort, ob die Erythrozyten, Lymphozyten und Blutplättchen wieder normale Werte oder annähernd normale Werte erreicht haben.

Ein Bluttest oder eine Knochenmarksbiopsie können genutzt werden, um einen FISH oder PCR-Test zu durchlaufen.

Überlebensaussichten

50.6% haben einen Fünfjahreszeitraum überlebt (im Zeitraum 1996 bis 2004).

Stammzell-Transplantation

Stammzell-Transplantation bzw. sogenannte Knochenmark-Transplantation findet bei einigen Patienten statt.

Gespendete Stammzellen (allogenic) oder patienteneigene Stammzellen werden dem Patienten ins Blut injiziert nachdem die Chemotherapie beendet ist.

Stammzell-Transplantation kann hohe Risiken bergen. Pharmazeutisch kann man CML für längere Zeiträume kontrollieren, aber Stammzell-Transplantation ist heute die einzige Therapie, die CML heilen kann.

Wesentliche Faktoren sind:

- Gesamtgesundheitszustand des Patienten
- Wie gut Spender- und Patientenzellen zusammenpassen
- Die Reaktion des Patienten auf die Therapie (sowohl die zytogenetische Antwort als auch die molekulare Antwort)