

# Die Leukämien

TEIL 1/4

.....

**O**ft sprechen wir von der Leukämie im Singular. Diese hämatologische Krankheit existiert jedoch in verschiedenen Formen. Leukämien werden gemeinhin auch als Blutkrebs bezeichnet. Sie sind bestimmt durch eine übermäßige Häufung von deformierten – vom Knochenmark gebildeten – weißen Blutkörperchen im Blut.

## Die Bildung der Blutkörperchen

Das Knochenmark bildet aus den hämatopoetischen Stammzellen die verschiedenen Blutzellen. **Die hämatopoetischen Stammzellen** entwickeln zwei Zelllinien: die myeloische Linie und die lymphatische Linie.

Aus der **myeloischen Linie** entstehen:

- .... die roten Blutkörperchen;
- .... die Blutplättchen;
- .... zwei Arten von weißen Blutkörperchen: die Monozyten und die Granulozyten.

Aus der **lymphatischen Linie** entsteht eine andere Art von weißen Blutkörperchen, Lymphozyten genannt. Von ihnen gibt es zwei Unterarten, die T-Lymphozyten und die B-Lymphozyten.

Sobald die Bildung der weißen und roten Blutkörperchen sowie der Blutplättchen im Knochenmark so weit fortgeschritten ist, dass sie funktionsfähig sind, gehen sie ins Blut über.

## Die verschiedenen Arten der Leukämie

Man unterscheidet vier Grundarten der Leukämie, die in zwei Gruppen aufgeteilt werden:

- .... **akute Leukämien:** Der Reifeprozess der Vorläuferzellen für weiße Blutkörperchen ist blockiert. Diese Vorläuferzellen verbleiben in unreifem Zustand im Knochenmark und dem Blut, wo sie sich schnell ansammeln. Je nach Herkunft der betroffenen Zellen spricht man von **akuter lymphatischer Leukämie (ALL)**

oder von **akuter myeloischer Leukämie (AML)**.

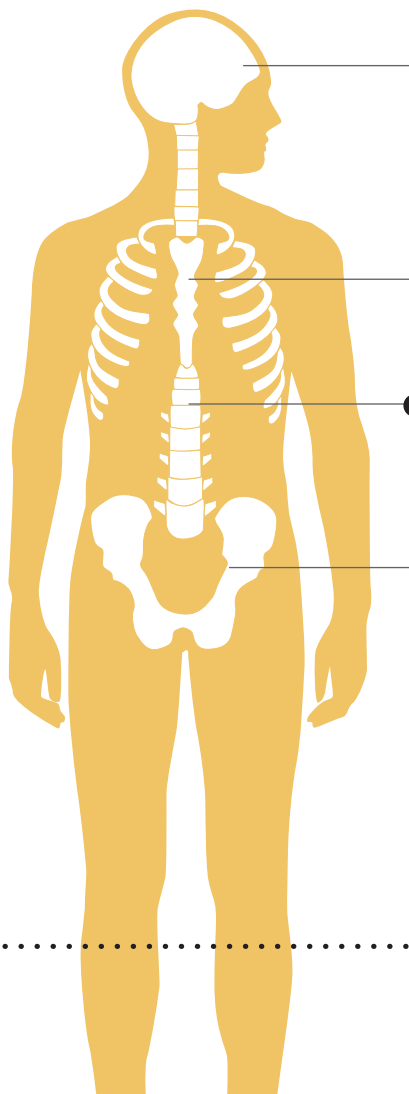
- .... **chronische Leukämien:** Der Reifegrad der deformierten weißen Blutkörperchen ist höher. Je nach der betroffenen Zelllinie spricht man von **chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)** oder **chronischer myeloischer Leukämie (CML)**.

Das Thema wird in mehreren Teilen behandelt. In dieser Ausgabe erklärt Teil 1 die akute myeloische Leukämie.

## Die Bildung der Blutzellen

Knochenmark

Blut



Knochenmark



myeloische Linie



hämatopoetische Stammzellen



lymphatische Linie



rote Blutkörperchen



Blutplättchen



Monozyten



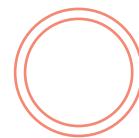
Granulozyten



T-Lymphozyten



B-Lymphozyten



weiße Blutkörperchen

## Akute myeloische Leukämie (AML)

---

### Was versteht man unter akuter myeloischer Leukämie?

Die akute myeloische Leukämie ist ein seltener Knochenmarkkrebs, bei dem die Krebszelle aus einer Vorläuferzelle der **myeloischen Linie** hervorgeht, das heißt, aus Zellen, die dazu bestimmt sind, rote Blutkörperchen, Blutplättchen oder weiße Blutkörperchen, genannt Granulozyten (neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten), zu werden. Im Verlauf einer akuten myeloischen Leukämie vermehrt sich eine Population deformierter Zellen im Knochenmark. Diese Zellvermehrung befällt nach und nach die intakten Linien, woraus eine **Anämie** (eine Verminderung der roten Blutkörperchen), eine

**Thrombozytopenie** (Verminderung der Blutplättchen) oder eine **Neutropenie** (Verminderung der neutrophilen weißen Blutkörperchen, die unsere erste Verteidigungslinie gegen Bakterien darstellen) resultiert.

### Wie groß ist ihre Häufigkeit?

Es handelt sich um eine **seltene Krankheit** mit einer weltweiten Inzidenz von 1 Fall / 300 000 Einwohner. Diese Inzidenz kann allerdings je nach Alter variieren. Denn wenngleich die akute myeloische Leukämie bei Kindern extrem selten ist, erhöht sich ihre Inzidenz bei sehr alten Menschen (älter als 80 Jahre) auf 1 / 30 000.

### Wodurch wird sie hervorgerufen?

Die meisten AML brechen **spontan** aus, ohne dass eine spezifische Ursache ersichtlich wäre. In einigen wenigen Fällen kann ein Risikofaktor die Anfälligkeit für die Bildung einer

Leukämie erhöhen. Die am häufigsten genannten Risikofaktoren sind – in der Reihenfolge ihrer Bedeutung:

- .... bestimmte, bereits bestehende Krankheiten des Knochenmarks, etwa myelodysplastische Syndrome oder myeloproliferative Syndrome;
- .... eine vorherige Chemotherapie. Eine auf eine Chemotherapie folgende akute Leukämie kann in einem Zeitraum von drei bis fünf Jahren nach der Erstbehandlung auftreten. Die Herausforderung bei der Behandlung bestimmter Krebsarten besteht aktuell übrigens darin, ihre Wirksamkeit aufrechtzuerhalten und gleichzeitig das Leukämierisiko langfristig zu verringern;
- .... Umwelteinflüsse wie ionisierende Strahlung oder Benzol;
- .... gewisse genetische Vorbelastungen wie Fragiles-X-Syndrom oder Trisomie 21.



**Dr Laurent Plawny**  
Hämato-Onkologe

---

## Wie sehen die Symptome aus?

Die Symptome einer AML sind **relativ unspezifisch** und ergeben sich in erster Linie aus der Verringerung der betroffenen Blutlinien. Eine Anämie etwa wird Blässe, Atembeschwerden oder auch starke Müdigkeit hervorrufen. Eine Thrombozytopenie kann für wiederholte Blutungen (Nasen- oder Zahnfleischbluten) verantwortlich sein und eine Neutropenie verursacht wiederholte Infektionen. Von den Patienten werden manchmal allgemeine Symptome wie Gewichtsverlust und mangelnder Appetit genannt. Einige Arten der akuten myeloischen Leukämie können als infiltrative Krankheiten wie Vergrößerung der Milz, Hypertrophie des Zahnfleisches, Meningeosis neoplastica oder als kleine, Chlorome oder Granulozystische Sarkome genannte Klumpen auftreten.

### Symptome einer AML:

- .... Blässe
- .... Atembeschwerden
- .... Müdigkeit
- .... häufige Blutungen
- .... wiederholte Infektionen
- .... Gewichtsverlust
- .... mangelnder Appetit

## Wie wird die Krankheit diagnostiziert?

Ein Verdacht auf akute myeloische Leukämie liegt bei einer **Blutanalyse** vor, die eine Anämie, eine Thrombozytopenie oder eine Verringerung der Leukozyten zeigt, oder auch eine Vermehrung der Leukozyten mit einer umlaufenden Blasten-Population. Um diesen Verdacht zu bestätigen, nimmt der Arzt eine **Knochenmarkpunktion** vor. Dieser Eingriff erfolgt unter örtlicher Betäubung und besteht darin, mithilfe einer Hohlnadel ein wenig Knochenmark aus dem Becken- oder Brustbeinbereich zu entnehmen. In seltenen Fällen muss dieser Eingriff durch eine Knochenbiopsie ergänzt werden, das heißt durch die unter örtlicher Betäubung erfolgende Entnahme einer Knochenprobe aus dem Becken mithilfe einer Nadel. Anschließend wird die Probe mikroskopisch untersucht. Eingehendere genetische oder molekularbiologische Analysen oder solche zur Immunphänotypisierung erlauben die Bestimmung der Unterart sowie wichtiger Prognosemarker, die für die Festlegung der Therapie wichtig sind.

## Aus welchen Elementen besteht die Behandlung?

Die wichtigste Behandlung bei Patienten unter 65 Jahren ist die **Chemotherapie**, die aus Cytarabin (Isomer des Nukleosids Cytidin oder araC) und einem Derivat aus der Familie der Anthracycline (Daunorubicin oder Idarubicin) besteht und nach dem klassischen, sogenannten 7+3-Schema durchgeführt wird, also 7 Tage durchgehend Cytarabin und 3 Tage Anthracyclin.

Diese Chemotherapie erlaubt die Zerstörung der deformierten Blasten-Population, führt aber auch zu einer Verringerung der Produktion von normalen weißen und roten Blutkörperchen sowie von Blutplättchen: Man spricht dann von Aplasie. Die Produktion von normalen Blutkörperchen setzt nach etwa drei Wochen wieder ein. Bis dahin verfügt der Patient über keine weißen Blutkörperchen, seine Abwehrkräfte gegenüber Bakterien sind folglich nicht mehr vorhanden. Deshalb ist eine Isolierung in einem Raum mit Laminar-Flow und Luftfilter notwendig, um die Exposition gegenüber in der Luft vorhandenen Bakterien und Viren auf ein Minimum zu reduzieren. Bei Fieber muss ein Breitband-Antibiotikum verabreicht werden. Während der Phase der Aplasie bedarf der Patient ebenfalls der Transfusion von roten Blutkörperchen und Blutplättchen, je nach Blutbild.

Nach Ende der Anfangsbehandlung absolviert der Patient mehrere Nachsorgekuren. Diese bestehen aus einer Verabreichung von araC in hohen Dosen, um eventuell verbleibende Krankheitsherde zu vernichten. Das **Infektionsrisiko** bleibt während dieser Kuren hoch und macht deshalb längere Krankenhausaufenthalte nötig.

## Wie stehen die Heilungschancen?

Ohne Behandlung ist die akute myeloische Leukämie eine tödlich verlaufende Krankheit, die innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Ableben des Patienten führt. Bei Einsatz einer Chemotherapie geht man davon aus, dass etwa 60 – 70 % der Patienten auf die Chemotherapie ansprechen.

Das Problem ist die Dauer dieser Reaktion: Denn es kommt mehr oder weniger häufig zu einem Rückfall, der dann noch schwieriger zu behandeln ist. Heute kennen wir einige genetische Vorbelastungen, die das Krebsleiden auslösen können. Die Suche nach diesen Anomalien im Verlauf der Diagnostik erlaubt es, die Heilungsprognose zu verfeinern: So zeigen einige Mutationen wie die Translokation (8; 21) bei 80 % der Patienten einen positiven Verlauf. Andere, wie der Komplexe Karyotyp (das Zusammentreffen mehrerer genetischer Anomalien) oder die Umbildung eines Evi-1 genannten Gens, weisen trotz Chemotherapie nur sehr geringe Heilungschancen und eine Lebenserwartung von nur wenigen Monaten auf.

### **Können die mit der Leukämie in Verbindung stehenden genetischen Anomalien vererbt werden?**

Wie bereits oben erwähnt haben die meisten akuten Leukämien keinen eindeutigen Auslöser. Wenn man von genetischen Anomalien der Leukämie spricht, dann meint man Fehler, die im Lauf des Lebens bei der Kopie der ADN der Knochenmarkszellen entstehen. Es handelt sich also um Fehler, die nur eine Unter-Population der kranken Zellen betreffen und die sich in keiner einzigen anderen Zelle des Körpers finden. Da diese genetischen Anomalien nur einen speziellen Bereich betreffen, **können sie nicht** an die Kinder der Patienten **vererbt** werden.

### **Welche Bedeutung hat die Knochenmarkspende?**

In den meisten Fällen einer akuten myeloischen Leukämie **stellt der Rückfall die Haupttodesursache dar**. Die Knochenmarkspende ermöglicht eine Reduzierung des Rückfallrisikos und eine langfristige Heilung von Leukämien mit negativer Prognose. Denn durch die Knochenmarkspende eines mit dem Patienten kompatiblen Spenders wird das Immunsystem des Patienten, das nicht in der Lage ist, eine Leukämiezelle zu erkennen, durch ein Immunsystem ersetzt, das die Leukämie erkennen und bekämpfen kann. Obwohl diese Behandlung eine wirksame Bekämpfung der Krankheit erlaubt, ist sie mit mehreren bedeutenden Nachteilen behaftet:

- .... Die vom Spender gebildeten weißen Blutplättchen erkennen den Körper, in dem sie sich befinden, nicht sofort und tun folglich das, was ihre Bestimmung ist: Sie greifen den Körper des Patienten an, den sie für einen fremden Körper halten. Diese **Graft-versus-Host-Reaktion** (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion) genannte Komplikation ist sehr gefährlich, da sie in unterschiedlicher Intensität alle Patienten erfasst und in 20–25 % aller Fälle tödlich endet.
- .... Um der Graft-versus-Host-Reaktion vorzubeugen, erhält der Patient immunsuppressive Medikamente, die das Immunsystem des Spenders daran hindern, zur Unzeit aktiv zu werden. Leider begünstigen diese Immunsuppressiva jedoch das Auftreten manchmal schwerer bakterieller und viraler Infektionen.

Deshalb wird eine Knochenmarkspende nur denjenigen Patienten vorgeschlagen, die ein Rückfallrisiko von mehr als 35 % innerhalb eines Jahres aufweisen.

### **Welche Verbesserungen hat es in den vergangenen Jahren hinsichtlich der AML gegeben?**

Bei jungen Patienten hat sich die Basisbehandlung, also die Chemotherapie mit Cytarabin und Anthracyclin, in den vergangenen Jahren kaum verändert. Große Fortschritte hat es jedoch in der unterstützenden Behandlung gegeben, etwa bei der Behandlung von Infektionen, die während der Therapie auftreten. Die detaillierte Kenntnis der Genetik der Leukämie ermöglichte einerseits die bessere Identifizierung derjenigen Patienten, die für eine Knochenmarkspende infrage kommen, andererseits aber auch die Erforschung neuer, präziserer Behandlungsmöglichkeiten für die Zukunft. Dies ist bereits für Leukämien vom Typ M3 der Fall, die mit einem Derivat der Retinsäure behandelt werden. Bei älteren Patienten ließ eine neue Gattung von Medikamenten, die sogenannten demethylierenden Substanzen, die Lebenserwartung bei geschwächten Patienten steigen, die die Begleiterscheinungen einer klassischen Chemotherapie nicht überstanden hätten.

Alle diese Innovationen werden dazu beitragen, die Behandlungsergebnisse dieser Krankheit auch in Zukunft weiter zu verbessern. /