

Kapitel 2

Behandlung und Therapie der Fanconi-Anämie

Dave und Lynn Frohnmayer

Eugene, Oregon / USA, Gründer der „FA Support Group, USA“
Mitbegründer des FARF, Herausgeber „FA Family Newsletter“

Welche Möglichkeiten bestehen für die Behandlung des Knochenmarkversagens bei Fanconi-Anämie? Auf diese Frage gibt es keine einfache Antwort. Die medizinischen Einflussmöglichkeiten, akut Erkrankte durch gezielte Maßnahmen erheblich länger am Leben zu erhalten, haben sich ständig gebessert. Transfusionsbehandlungen, Antibiotika und eine gute fachliche Betreuung durch das Krankenhaus können zumindest für eine bestimmte Zeit sehr hilfreich sein.

Längerfristige Therapien entfallen auf vier Kategorien: Knochenmarktransplantation, medikamentöse Therapie (**Androgene** und **Kortikoide**), synthetische „Wachstumsfaktoren“ (**Zytokine**) - und für die Zukunft hoffentlich auch Gentherapie.

Knochenmarktransplantation für FA-Patienten

Eine erfolgreiche Knochenmark- oder Stammzelltransplantation (KMT bzw. HSCT) kann Probleme beseitigen, die mit dem Knochenmark zusammenhängen (Anämie, **Neutropenie**, Thrombozytopenie oder Leukämie). FA-Patienten behalten jedoch ihr hohes Risiko für die spätere Entwicklung von Krebserkrankungen, die nicht die Knochenmarkzellen betreffen, und sie können nach wie vor unter Problemen leiden, die mit anderen Organen des Körpers zusammenhängen.

Glücklicherweise hat sich in den letzten Jahren die Erfolgsrate der Transplantation für FA-Patienten verbessert. Neue Behand-

lungsprotokolle haben dazu geführt, dass die Überlebensrate von Patienten, die mit Stammzellen eines **HLA**-identischen Geschwisterspenders transplantiert wurden, jetzt über 80% beträgt. Bei Transplantationen von einem unverwandten passenden Spender scheinen es inzwischen (Stand 2005) mehr als 60% zu sein (zu Fragen der HLA-Gewebetypisierung siehe Kapitel 21).

Vor der Transplantation muss das eigene Knochenmark des Patienten zerstört oder unterdrückt werden, um Raum für das neue, gesunde Knochenmark zu schaffen und ihm das Anwachsen zu ermöglichen. Das vorhandene Immunsystem muss verdrängt werden, um eine Abstoßung des Transplantats zu vermeiden. Mit einer als „Konditionierung“ bezeichneten Behandlung wird der Patient für die Transplantation vorbereitet.

Das Körpergewebe von FA-Patienten ist meistens sehr empfindlich in Bezug auf die Medikamente, die zur Vorbereitung auf die Transplantation benutzt werden. Patienten mit einem passenden Geschwisterspender sollten „modifizierte“ (reduzierte) Dosen dieser Konditionierung erhalten. Patienten mit einer Myelodysplasie und erhöhter **Blastenzahl** benötigen sofort intensivere Protokolle zur Konditionierung, um die Präleukämie oder Leukämie zu beseitigen. Aber auch diese höher dosierte Vorbehandlung ist immer noch deutlich reduziert im Vergleich zu der, die einem Nicht-FA-Patienten gegeben wird.

Bei Knochenmarktransplantationen für FA-Patienten können schwerwiegende Komplikationen auftreten. Die Wahrscheinlichkeit dieser Komplikationen vergrößert sich, wenn es sich beim Knochenmarkspender nicht um einen perfekt passenden Geschwisterspender handelt.

Eine „Spender-gegen-Wirt-Reaktion“ [englisch: graft-versus-host disease/reaction, abgekürzt GVHD oder auch GVH-Reaktion] tritt auf, wenn eine bestimmte Unterform der Lymphozyten des Spenders (die T-Zellen) die Zellen des Patienten als fremd erkennt und angreift. Diese Reaktion gegen den Empfänger kann leichte vorübergehende Symptome wie z. B. Hautausschlag zur Folge haben, kann aber auch zu schweren lang anhaltenden Sympto-

men, zu Organversagen und sogar zum Tode führen. Einige der Transplantationszentren entfernen die T-Zellen vor der Transplantation aus dem Spenderknochenmark (sogenannte T-Zell-Depletion) mit der Absicht, das Risiko einer Spender-gegen-Wirt-Reaktion zu vermindern.

Zur Transplantatabstoßung kommt es dagegen, wenn die Lymphozyten des Patienten das neue Knochenmark angreifen und dadurch ein Anwachsen verhindern. Seit einigen Jahren setzen die Transplantationszentren ein neues Medikament mit dem Namen Fludarabin zur Vorbereitung auf die Knochenmarktransplantation ein. Die bisherigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass dieses Medikament von FA-Patienten besser vertragen wird und es das Risiko einer Transplantatabstoßung entscheidend vermindert.

Die Erfolgsaussichten für eine Transplantation sind am besten bei jungen Patienten, die in guter klinischer Verfassung sind und bei einer noch unkomplizierten aplastischen Anämie nur wenige oder noch gar keine Transfusionen erhalten haben. Ein HLA-passender Geschwisterspender erhöht die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Transplantation. Komplikationen im Verlauf der FA, wie Myelodysplasie oder eine bereits ausgebrochene Leukämie, bedürfen einer aggressiveren Konditionierung und verringern die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Ausgangs.

1. Transplantationen von passenden Geschwisterspendern

Die Wahrscheinlichkeit ist 1 in 4 (25%), dass ein anderes Kind in der Familie denselben Gewebetyp hat, wie das erkrankte Kind. Zur Unterstützung einer langfristigen Planung sollte eine Gewebetypisierung von Geschwistern so bald wie möglich nach der FA-Diagnose durchgeführt werden.

Die statistische Wahrscheinlichkeit ist ebenfalls 1 in 4, dass noch ein weiteres Geschwisterkind von Fanconi-Anämie betroffen ist. Aus diesem Grund ist es unbedingt erforderlich, Blutproben von allen Geschwistern untersuchen zu lassen, um wirklich sicher zu sein, dass sie keine Fanconi-Anämie haben. Eine Familie

sollte niemals ihre Zustimmung geben, dass mit einer Transplantation begonnen wird, ohne dass zuvor sichergestellt wurde, dass der Geschwisterspender selbst frei von FA ist.

Die meisten Transplantationsexperten sind derzeit der Meinung, dass man anstelle des Versuchs einer Androgentherapie eine Transplantation durchführen sollte, wenn in der Familie ein passender Spender vorhanden ist. Auch sollte diese Transplantation durchgeführt werden, bevor der Patient transfusionsabhängig geworden ist. Denn die Zahl und Art der Transfusionen, die ein FA-Patient erhalten hat, könnte Einfluss auf die spätere Erfolgsrate der Knochenmarktransplantation haben (vgl. Kapitel 22 und 23).

2. Nabelschnurblut-Transplantationen von Geschwisterkindern

Seit mehreren Jahren werden auch bei Fanconi-Anämie erfolgreich Transplantationen mit Stammzellen aus dem Nabelschnurblut von HLA-passenden neugeborenen Geschwistern durchgeführt. Das Nabelschnurblut kann nach der Geburt untersucht und gegebenenfalls zunächst eingefroren werden, um es später zu nutzen.

3. Transplantationen von alternativen Spendern

Verschiedene Transplantationszentren haben weltweit Knochenmarktransplantationen bei FA-Patienten mit Knochenmark von unverwandten Spendern oder nicht optimal HLA-passenden verwandten Spendern durchgeführt. Bis vor wenigen Jahren waren die Ergebnisse nicht annähernd so erfolgreich wie bei Verwendung passender Geschwister-Transplantate, aber neue Verfahren haben die Erfolgsrate wesentlich verbessern können (vgl. Kapitel 22 und 24).

FA-Patienten, die Transplantationen von nichtverwandten Spendern oder nicht optimal passenden Verwandtenspendern erhalten, benötigen eine intensivere Vorbehandlung im Vergleich zu Trans-

plantationen mit perfekt passenden Spendern. Falls Sie eine Fremdspender-Transplantation oder eine Transplantation mit nicht optimal passenden Verwandtenspendern in Betracht ziehen, *sollten Sie sich vorher ausführlich über den neuesten Stand dieser Verfahren informieren.*

Es kann mehrere Monate in Anspruch nehmen, einen passenden Fremdspender ausfindig zu machen. Deshalb sollte, wenn Sie und Ihr Arzt zusammen mit einem Transplantationszentrum eine Fremdspender-Transplantation in Erwägung ziehen, *idealerweise mit einer Spendersuche begonnen werden, bevor es zu einer medizinischen Krise kommt, die diese Behandlung nötig macht.*

[Anlaufstelle für eine Spendersuche ist in Deutschland das Zentrale Knochenmarkspenderregister in Ulm, das mit allen internationalen Registern vernetzt ist, die mittlerweile mehr als 9,5 Millionen Spender erfasst haben (Stand 2005).]

Zahlreiche Transplantationszentren experimentieren mit neuen Behandlungsprotokollen, um das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen wie GVHD, Transplantatabstoßung und Infektionen zu reduzieren und gleichzeitig die Vorbehandlungsprotokolle besser verträglich zu machen. Fast überall wird bei der Konditionierung vor einer KMT inzwischen Fludarabin verwendet, das sehr hilfreich bei der Vorbeugung einer Transplantatabstoßung ist. Aufgrund des erhöhten Krebsrisikos bei FA versuchen zunehmend mehr Transplantateure auf eine Bestrahlung zu verzichten. Einige Zentren verwenden die T-Zell-Depletion, um das Risiko einer GVHD entscheidend zu vermindern. Darüber hinaus bemühen sich die Ärzte derzeit intensiv um das Aufspüren und die Behandlung von Infektionsherden vor Durchführung der Transplantation. In einigen Zentren werden aus dem peripheren Blut gewonnene Stammzellen verwendet, welche das Anwachsen des Transplantats begünstigen können. Andere Zentren berichten über Erfahrungen, dass KMT's mit Stammzellen aus dem Knochenmark der Spender erfolgreicher verlaufen sind. Insgesamt haben die neuen Verfahren zu einem deutlichen Anstieg der Erfolgsrate bei Knochenmarktransplantationen beigetragen.

Es besteht keine einheitliche Meinung über den Zeitpunkt, wann eine Knochenmarktransplantation durchgeführt werden soll. Viele Faktoren, wie z. B. der Grad der HLA-Übereinstimmung zum vorhandenen Spender, der gegenwärtige Zustand des Patienten und die augenblicklich verfügbaren Verfahren und Erfolgsraten, müssen mit in die Überlegungen einbezogen werden. Bei der Entscheidungsfindung können das Deutsche FA-Protokoll und die angeschlossenen Zentren behilflich sein (siehe S. 334).

Prof. Dr. Richard Harris, Direktor des Knochenmarktransplantationsprogramms am Kinderkrankenhaus in Cincinnati hat weltweit statistische Daten im Zusammenhang mit Knochenmarktransplantationen bei FA-Patienten zusammengetragen (vgl. Kapitel 23). Prof. Dr. John Wagner vom Knochenmarktransplantationsprogramm der Kinderklinik an der Universität von Minnesota sowie Dr. Wolfram Ebell von der Universitätsmedizin der Charité Berlin beschreiben in den Kapiteln 22 und 24 den augenblicklichen Stand und die Herausforderungen bei Transplantationen vor allem mit alternativen Spendern.

Medikamentöse Therapie bei FA-Patienten

Zwischen 50 und 75% aller FA-Patienten sprechen auf eine Gruppe von Medikamenten an, die unter dem Namen Androgene bekannt sind. Androgen-Abkömmlinge, wie beispielsweise Oxymetholon (Handelsname z. B. Anapolon®), sind synthetisch hergestellt und wirken wie männliche Hormone, die die Produktion einer oder mehrerer Blutzellarten über längere Zeit stimulieren können.

Androgene sind am wirksamsten zur Verbesserung des roten Blutbildes. Die Produktion von Blutplättchen und weißen Blutkörperchen wird ebenfalls stimuliert, wenn auch wohl seltener. Androgene verlängern das Leben von vielen FA-Patienten, aber sie sind keine „Heilungsmethode“. Die meisten Patienten reagieren irgendwann nicht mehr auf Androgene, obwohl einige über viele Jahre hin verbesserte Blutwerte haben. Es ist nicht bekannt, wie Androgene genau wirken und warum sie nicht bei jedem FA-Patienten erfolgreich sind.

Androgene können ernste Nebenwirkungen haben, die jedoch abnehmen oder ganz verschwinden, wenn die gewöhnlich recht hohe Anfangsdosis nach einem erfolgreichen Ansprechen wieder deutlich reduziert werden kann. Androgene haben vor allem vermännlichende Effekte. Außerdem können sie Leberkrankheiten verursachen. Die Voraussetzungen zur Einnahme des Medikamentes, die Wahl der Dosierung, die möglichen Nebenwirkungen und die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen sollten immer sehr gründlich mit dem behandelnden Arzt besprochen werden (vgl. Kapitel 10 und 11 für hilfreiche Richtlinien bzw. Anmerkungen zur Androgentherapie).

[Es gibt auch Empfehlungen, parallel zur Therapie mit Androgenen eine geringe Menge an Nebenrindenhormon-Abkömmlingen (Kortikoiden) wie z. B. Prednison (siehe ebenfalls Kapitel 10) zu verabreichen. In Einzelfällen konnten auch Behandlungen allein mit Kortikoiden (ohne Androgene) nachweislich die Blutproduktion von FA-Patienten stabilisieren.]

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren bei FA

In den letzten Jahren sind zunehmend Substanzen identifiziert und produziert worden, die unter dem Namen **Hämatopoetische Wachstumsfaktoren** bekannt wurden. [Der Name „Wachstumsfaktor“ bezieht sich darauf, dass sie das Wachstum von blutbildenden Zellen stimulieren.] Wachstumsfaktoren sind in natürlichen Mengen bereits im Körper vorhanden. Die Gabe dieser Faktoren bei Patienten mit Blutbildungsstörungen kann die Produktion wichtiger Zellbestandteile des Blutsystems anregen. Bei Fanconi-Anämie-Patienten wurden vorwiegend „G-CSF“ und „GM-CSF“ mit Erfolg getestet. Bei einer G-CSF-Studie mit 11 Patienten kam es bei allen Patienten zu einem Anstieg der Neutrophilenwerte. [Einige der Patienten zeigten ebenfalls Anstiege in ihren Hämoglobin- oder Thrombozytenwerten während der G-CSF- bzw. GM-CSF-Therapie.]

In der [2003 neu aufgelegten] Broschüre „*Fanconi Anemia - Standards for Clinical Care*“ kommen die beteiligten Wissenschaftler zu folgenden Schlussfolgerungen: Wenn der Neutro-

philenvwert entweder ständig unter $500/\text{mm}^3$ liegt oder es trotz eines höheren Wertes zu infektionsbedingten Komplikationen kommt, sollte G-CSF oder GM-CSF zum Einsatz kommen. Von beiden Wirkstoffen wurde gezeigt, dass sie die Neutrophilenzahl bei FA-Patienten erhöhen können. [Studien, in denen die Wirksamkeit von G-CSF mit GM-CSF verglichen wird, sind bei FA-Patienten bislang nicht durchgeführt worden.]

Einige Patienten, bei denen Androgene nicht wirksam waren, wurden mit **Erythropoetin** behandelt, jedoch gibt es keine veröffentlichten Daten über die Anwendung dieses Blutwachstumsfaktors bei FA-Patienten. Lediglich in einer Klinik soll es zu einer 30%igen Erfolgsrate unter gleichzeitiger Behandlung mit Erythropoetin und G-CSF gekommen sein. Allerdings wurden auch diese Daten bislang nicht publiziert und ähnliche Erfolgsraten sind auch bei Behandlung mit G-CSF allein erzielt worden.

Gegen Ende des Jahres 1999 wurde von einer Klinik berichtet, dass der Einsatz von Interleukin 11 (IL-11) die Produktion von Thrombozyten stimuliert. Bisher wurden 4 Patienten mit diesem Wachstumsfaktor behandelt. Jedoch kam es bei keinem dieser Patienten zu einer wirklich überzeugenden Verbesserung, so dass man diesen therapeutischen Ansatz nicht als erfolgreich bezeichnen kann. Entsprechend wurde diese Studie auch abgebrochen, da die Wahrscheinlichkeit einer Erfolgsrate in keinem angemessenen Verhältnis zu den möglichen Nebeneffekten der Behandlung stand.

[Aufgrund des theoretischen Risikos, dass Zytokine zu einer Ausbreitung von Zellen bei FA-Patienten führen könnten, die bereits chromosomale Veränderungen aufweisen, raten Experten dazu, das Knochenmark sowohl vor Beginn einer Behandlung mit Wachstumsfaktoren wie auch während der Therapie alle 6 Monate von erfahrenen Fachkräften morphologisch (hinsichtlich des äußeren Zustands der Zellen) wie auch zytogenetisch (hinsichtlich möglicher Chromosomenveränderungen) untersuchen zu lassen.

Augenblicklich sind keine Studien verfügbar, die auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Zytokinbehandlung und

dem Entstehen von Leukämien hinweisen. Für den Fall einer zwingenden klinischen Notwendigkeit, mit einer Zytokintherapie zu beginnen, gibt es keine Hinweise in der Literatur, die ausdrücklich nahe legen, FA-Patienten mit chromosomalen Veränderungen nicht mit Zytokinen zu behandeln. Der Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren in einer solchen Situation sollte in enger Einbindung von Experten bei der Behandlung von FA-Patienten erfolgen (vgl. Kapitel 10).

Auch in der Bundesrepublik werden vereinzelt FA-Patienten, die unter einer ständigen Infektionsgefährdung durch stark erniedrigte Granulozytenwerte leiden, mit G-CSF (deutsche Handelsnamen „Neupogen®“ bzw. „Granocyte®“) behandelt. Durch regelmäßige Injektionen kann zumindest bei einem Teil von ihnen längerfristig eine ausreichende Steigerung der Granulozytenwerte erreicht werden.]

Fanconi-Anämie-Gene [und Fragen zu einer eventuell möglichen Getherapie]

Die molekularbiologische Forschung der letzten Jahre konnte zeigen, dass FA-Patienten trotz vieler klinischer Gemeinsamkeiten in mindestens 11 verschiedene **Komplementationsgruppen** fallen [sehr wahrscheinlich sind es noch mehr]. Daraus kann geschlossen werden, dass Defekte von mindestens 11 Genen die vielfältigen klinischen Merkmale verursachen können, die wir Fanconi-Anämie nennen.

Von Seiten der Forschung wird gegenwärtig untersucht, wie die verschiedenen FA-Proteine miteinander kooperieren. Es ist damit zu rechnen, dass wir in absehbarer Zeit besser verstehen werden, wie ein Defekt in jedem einzelnen dieser Proteine die unterschiedlichen Symptome der Fanconi-Anämie verursacht.

In betroffenen Familien konnten nur deshalb eines oder mehrere Kinder mit dieser Krankheit geboren werden, weil zufälligerweise beide Elternteile eine versteckte Mutation in jeweils demselben der mindestens 11 FA-Gene haben.

Aufgrund des bei Fanconi-Anämie typischen Erbgangs (vgl. Kapitel 8) liegt bei jedem Kind, das in solchen Familien geboren wird, die Chance bei 1 in 4 (25%), dass es mit Fanconi-Anämie zur Welt kommen wird. Die Chance ist 1 in 2 (50%), dass das Kind ein Träger für die Fanconi-Anämie sein wird, ohne jedoch selbst Symptome zu zeigen. Ebenfalls bei 1 in 4 liegt die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind weder krank noch Träger ist.

1. Welche Rolle spielen Gene und Chromosomen in menschlichen Zellen?

Der menschliche Körper besteht aus Billionen von Zellen. Innerhalb jeder dieser Zellen gibt es 23 Paare von ererbten **Chromosomen**, die Tausende von Genen enthalten. **Gene** tragen den Code, den die Zellen brauchen, um die verschiedenen Proteine (Eiweiße) herzustellen. Diese Proteine helfen zu bestimmen, wie unser Körper aussieht, wie er sich verhält und wie wir mit den Anforderungen des Lebens zurechtkommen können (vgl. Kapitel 9).

2. Weiß man, warum defekte FA-Gene krank machen?

Wenn ein FA-Gen defekt ist, kann die Zelle ein lebenswichtiges Protein [Eiweiß] nicht produzieren, das für eine normale Zellfunktion benötigt wird. Die genaue Funktion der FA-Proteine ist zurzeit noch nicht bekannt. Neun FA-Gene (für die Komplementationsgruppen FA-A, FA-B, FA-C, FA-D1, FA-D2, FA-E, FA-F, FA-G und FA-L) wurden bereits gefunden.

Zahlreiche Laboratorien untersuchen die entdeckten FA-Gene in den Zellen gesunder Personen. Außerdem untersuchen sie die Proteinprodukte, die im Normalfall von diesen Genen gebildet werden. Nach Komplementations- und Mutationsanalyse gehören in den USA etwa 90% der FA-Patienten zu den 3 häufigsten Untergruppen (FA-A 65%, FA-C 15% und FA-G 10%). Diese Prozentzahlen können sich jedoch von Land zu Land je nach lokaler Verbreitung einzelner FA-Gendefekte unterscheiden.

[In Europa findet sich derzeit folgende Verteilung: FA-A 66%, FA-G 9% und FA-C 10%. Die selteneren Gruppen teilen sich wie folgt auf: FA-B 1%, FA-D1 3%, FA-D2 3%, FA-E 2%, FA-F 2% und FA-L weniger als 1%. Diese Prozentanteile schließen FA-Patienten, die bislang keiner der bekannten Komplementationsgruppen zugeordnet werden konnten, nicht mit ein. In anderen Untersuchungen werden sie in die Gesamtzahl aller Patienten mit eingerechnet. Dadurch variieren die für die einzelnen Untergruppen ermittelten Anteile geringfügig je nach Quelle (vgl. Kapitel 17 und 18).]

3. Gegenwärtiger Stand der Gentherapie bei FA

Wir kennen mindestens 8 Forschungseinrichtungen in den USA, Kanada und Europa, die sich mit der Gentherapie bei der Fanconi-Anämie befassen. Erste klinische Studien wurden mit einer kleinen Anzahl von FA-Patienten der Untergruppen FA-C und FA-A durchgeführt (vgl. Kapitel 31).

Vor dem erfolgreichen Einsatz von Gentherapien bei der Fanconi-Anämie müssen mindestens drei große Probleme gelöst werden:

- erstens: Wie lassen sich gesunde Kopien des benötigten Gens in genau die richtigen Zellen von FA-Patienten (im Allgemeinen Stammzellen) *einbauen*?
- zweitens: Wie kann das neue Gen dazu gebracht werden, so *abgelesen* zu werden, dass möglichst die richtige Menge des fehlenden Proteins produziert wird, welches FA-Patienten für ihren Organismus und das Blutsystem benötigen?
- drittens: Können sich die Zellen, die das korrigierte Gen enthalten, so zahlreich *vermehrten*, dass der Effekt auf den Körper dauerhaft ist?
- [viertens: Wie kann die Sicherheit von Gentherapien entscheidend verbessert werden, damit vor allem Leukämien, wie 2002 bei zwei in Frankreich zunächst erfolgreich mit Gentherapie behandelten Patienten geschehen, nicht mehr

auftreten können? (Es handelte sich um zwei kleine Kinder, die mit der erblichen Immunschwäche „SKID“ geboren wurden (vgl. ebenfalls Kapitel 31.)

Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses *Handbuchs* stehen endgültige Antworten auf diese wichtigen Fragen noch aus. Falls sich die Aussicht auf Gentherapie kurzfristig nicht erfüllen lassen sollte, bliebe zu hoffen, dass ein umfassenderes Verständnis der Funktion der gesunden Fanconi-Anämie-Gene zur Entwicklung neuer medikamentöser Therapien für FA-Patienten führen könnte. Ziel wären Medikamente, die in der Lage sind, den Knochenmarkdefekt zu korrigieren. Darüber hinaus sollten sie möglichst auch Defekten in anderen Zellen des Körpers entgegenwirken können.]

Anmerkungen zur Frage der Krebserkrankungen

FA-Patienten haben ein besonders hohes Risiko für Krebserkrankungen der Mundhöhle sowie der oberen Atmungs- und Verdauungsorgane. Zusätzlich haben Frauen mit FA ein höheres Risiko für Krebserkrankungen im Genitalbereich. Diese Risiken bestehen auch nach einer erfolgreichen Knochenmarktransplantation weiter.

Krebserkrankungen im Mundbereich beginnen als kleine Wunden (Ulzera), aufgeriebene Stellen oder weiße bzw. rötliche Flecken. Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Handbuchs sind uns verschiedene klinische Studien bekannt, welche derartige Vorstufen von Krebserkrankungen im Mundbereich intensiv behandeln, um die Entstehung von sogenannten „squamösen Zellkarzinomen“ zu verhindern.

Das erhöhte Krebsrisiko ist ein Gebiet, auf dem weitere Forschung dringend erforderlich ist. Denn je mehr FA-Patienten durch die Transplantation von ihrem Knochenmarkversagen geheilt werden, umso länger leben diese Patienten und umso höher ist daher ihr Risiko, an Krebs zu erkranken. Daher sollte bei allen FA-Patienten eine gezielte Krebsfrüherkennung durchgeführt werden (vgl. Kapitel 26, 27, 28 und 29).