

## Kapitel 10

# Behandlung der hämatologischen Probleme von Patienten mit Fanconi-Anämie

**Dr. med. Dr. rer. nat. Akiko Shimamura**

Dana Faber Cancer Institute, Boston, USA (*übersetzt und modifiziert von Dr. med. Wolfram Ebell, Charité, Berlin*)

### ***Blutbildungsstörungen bei der Fanconi-Anämie***

Patienten mit Fanconi-Anämie (FA) entwickeln in der Regel Blutbildungsstörungen (hämatologische Störungen) des Knochenmarks, die von einer leichten Erniedrigung einzelner Zellreihen (Zytopenie) ohne Krankheitswert bis zum kompletten Versagen der gesamten Blutbildung (Aplastische Anämie = AA), einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder einer akuten myeloiden Leukämie (AML) reichen können. Das Fehlen eines Knochenmarkversagens schließt jedoch eine Fanconi-Anämie nicht aus.

Ein Frühzeichen der Fanconi-Anämie bereits in der Säuglingszeit ist eine Makrozytose, also eine Vergrößerung der roten Blutzellen (Erythrozyten), ablesbar am sogenannten mittleren korpuskulären Volumen (MCV). Der Beginn des Knochenmarkversagens bei einer Fanconi-Anämie kann selbst unter Geschwistern sehr variabel sein. Bei etwa drei von vier Patienten beginnt die Blutbildverschlechterung als Kleinkind bis zum 10. Lebensjahr. Seltener ist die Frühmanifestation bereits im Säuglingsalter oder sehr spät erst im Erwachsenenalter.

Der Name Fanconi-„Anämie“ suggeriert, dass es sich lediglich um eine Anämie - also einen Mangel an roten Blutzellen - handelt. Tatsächlich kommt es aber zu einem Abfall aller Blutzellen, also auch der Granulozyten (Neutropenie oder Agranulozytose) und der Blutplättchen (Thrombozytopenie). Dabei ist die Thrombozy-

topenie häufig das erste Zeichen der beginnenden Blutbildverschlechterung.

Treten bei einem Kind Zytopenien auf, müssen vor Diagnose einer Fanconi-Anämie andere genetisch bedingte oder erworbene hämatologische Störungen ausgeschlossen werden. Letztere können z. B. durch einen Vitamin B12-, Folsäure- oder auch Eisenmangel bedingt sein. Vitamin B12- und Folsäure-Mangelzustände gehen dabei ebenfalls mit einer Makrozytose der Erythrozyten einher, während der Eisenmangel oder eine Mittelmeeranämie (Thalassämie) generell zu einer Verkleinerung der Erythrozyten führt. Treten Eisenmangel oder Thalassämie gleichzeitig mit der Fanconi-Anämie auf, führt dies zum Verlust der FA-typischen Makrozytose.

Eine vorübergehende Verschlechterung der Blutbildung gibt es zudem bei bestimmten Infektionskrankheiten oder der Einnahme knochenmarktoxischer Medikamente (z. B. Antibiotika wie Cotrimoxazol oder Makrolide, aber auch Magensäure-Blocker wie Cimetidin u. a.).

Wie schon erwähnt, können Fanconi-Anämie-Patienten nicht nur eine aplastische Anämie, sondern auch ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine akute myeloische Leukämie (AML) bekommen. Die AML-Erkrankungen werden nach einer französisch/amerikanisch/britischen (FAB) Klassifikation in verschiedene Untergruppen eingeteilt, die praktisch alle auch bei der Fanconi-Anämie beobachtet werden. Akute lymphoblastische Leukämien (ALL) sind hingegen selten bei FA-Patienten. Ein myelodysplastisches Syndrom ist eine Vorstufe der AML und zeichnet sich durch eine fehlende Ausreifung der Blutzellen aus. Somit kann das Knochenmark zellreich sein, im Blut kommen aber nicht genug Zellen an.

Typisch sind zudem dysplastische Veränderungen der Knochenmarkzellen, die dem MDS den Namen gegeben haben. Sie betreffen ungewöhnliche Kernformen oder ein Missverhältnis zwischen Zell-Leib und Zell-Kern. Die eindeutige Unterscheidung von dezenten dysplastischen Veränderungen, wie sie häufig bei diversen Aplasie-Formen vorkommen, und einem tatsäch-

lichen MDS ist nicht leicht und bedarf einer großen Erfahrung und spezieller Expertisen, mit kritischer Bedeutung für die prognostische Einschätzung und Therapieentscheidung, einschließlich der Transplantationsplanung.

Leichter wird es, die Diagnose MDS zu stellen, wenn bereits die ersten Blasten nachweisbar sind. Bis zu 20 oder 30% sind je nach Klassifikationen erlaubt, um den Krankheitsstatus noch als MDS zu bezeichnen. Darüber hinaus würde man von einer Leukämie (AML) ausgehen.

Des Weiteren charakteristisch für ein MDS sind erworbene chromosomale Veränderungen (zytogenetische Aberrationen) in den Knochenmarkszellen. Ein Zusammenhang zwischen solchen Chromosomenstörungen und dem Progress zum MDS oder zur AML ist allerdings nicht immer eindeutig. So können Chromosomenaberrationen auch ohne Zeichen eines MDS oder einer AML auftreten, sie können für viele Jahre ohne Krankheitsprogress nachweisbar sein, und sie können auch wieder verschwinden. Dennoch bedürfen sie der sorgfältigen Verlaufskontrolle durch einen erfahrenen Hämatologen. Sie betreffen Aberrationen, die auch bei MDS-Erkrankungen ohne Fanconi-Anämie auftreten, wie den Verlust eines Chromosoms 7 (Monosomie 7), den Verlust des langen Arms eines Chromosoms 5 (5q-), oder die Verdreifachung eines Chromosoms 8 (Trisomie 8).

Es gibt aber auch Veränderungen, die eher typisch für die Fanconi-Anämie sind und am häufigsten die Chromosomen 1, 3, 4 und 7 betreffen. Besondere Aufmerksamkeit erregte die 2003 an der Charité in Berlin beschriebene Vermehrung von Chromosomenmaterial auf dem langen Arm von Chromosom 3 (partielle Trisomie oder Tetrasomie 3q26q29). Diese Veränderung lässt sich im Knochenmark nachweisen, weniger empfindlich auch im peripheren Blut, und führt in der Regel schnell zu einem MDS oder einer AML.

Bei der eindeutigen Identifizierung des zusätzlichen Materials auf dem Chromosom 3 versagt häufig die Routinetestung, das sogenannte G-Banding, und Zusatzuntersuchungen sind zur Bestätigung nötig, wie die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

(FISH), Spektral-Karyotypisierung (SKY) oder die komparative Genomhybridisierung (CGH). Die Zukunft muss zeigen, welche Bedeutung dieses Phänomen für die Betreuung von FA-Patienten hat [vgl. Kapitel 13].

### ***Definition des Knochenmarkversagens***

Ein Knochenmarkversagen manifestiert sich durch Blutbildwerte, die unterhalb der Altersnorm liegen und durch eine mangelnde Produktion der Blutzellen bedingt sind. Während viele FA-Patienten das Vollbild einer aplastischen Anämie entwickeln, können andere Patienten leichtere Blutbildveränderungen für lange Zeit aufweisen. Die klinisch notwendigen Kontrollen und das therapeutische Vorgehen werden sich deshalb an der Ausprägung und Stabilität der Zytopenien orientieren müssen, unter gleichzeitiger Beachtung der morphologischen und zytogenetischen Knochenmarkveränderungen sowie etwaiger Mutationen der FA-Gene, die mit erhöhtem Risiko verbunden sind (z. B. IVS-4 bzw. Exon-14-Mutationen des *FANCC*-Gens oder Mutationen des *FANCD1/BRCA2*-Gens) [vgl. dazu Kapitel 13 und 18].

Das Knochenmarkversagen bei der Fanconi-Anämie wurde auf einer Konsensus-Konferenz im Jahr 2003 in Chicago je nach Grad der Zytopenie in drei Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1). Diese Einteilung definiert auch wichtige Grenzwerte für therapeutische Empfehlungen:

**Tabelle 1: Schweregrade eines Knochenmarkversagens**

	<b>leicht</b>	<b>mittelgradig</b>	<b>schwer</b>
Granulozyten	über 1.000/ $\mu$ l*	unter 1.000/ $\mu$ l	unter 500/ $\mu$ l
Thrombozyten	über 50.000/ $\mu$ l	unter 50.000/ $\mu$ l	unter 30.000/ $\mu$ l
Hämoglobin (Hb)	über 8,0 g*/dl*	unter 8,0 g/dl	unter 8,0 g/dl

\* $\mu$ l = Mikroliter = 1 Tausendstel Milliliter = 1 Millionstel Liter

\*g = Gramm, \*dl = 1 Deziliter = 1 Zehntel Liter

Diese Grenzwerte sind nur dann relevant, wenn sie dauerhaft unterschritten werden und die Zytopenien nicht sekundäre und behandelbare Ursachen haben, wie die schon erwähnten Infektionen, Medikamente oder Ernährungsdefizite.

### ***Verlaufskontrollen beim Knochenmarkversagen***

Die derzeitigen Empfehlungen werden im Folgenden beschrieben. Sie müssen kontinuierlich allen neuen Erkenntnissen angepasst werden. Deshalb sollten Hämatologen konsultiert werden, die sich mit den aktuellen Entwicklungen der Fanconi-Anämie auskennen.

Das Untersuchungsprogramm richtet sich nach den Bedürfnissen des Einzelfalls. Knochenmarkuntersuchungen (Aspirate) sollten neben der Zytologie (morphologische Beurteilung) in allen Fällen zytogenetische Analysen beinhalten, die wenigstens das G-Banding und die FISH-Analyse hinsichtlich der oben genannten und MDS- bzw. FA-typischen Aberrationen umfassen müssen.

*Aus deutscher Sicht sind die ebenfalls schon genannten Zusatzuntersuchungen (CGH etc.) in einem erfahrenen Referenzlabor dringend zu empfehlen (Anmerkung des Übersetzers, vgl. u. a. Kapitel 13).*

Eine Knochenmarkstanze gibt Informationen über die Knochenmarkarchitektur und Zellularität. Sie gehört üblicherweise zum diagnostischen Programm eines Aplasie-Syndroms oder eines MDS, wird bei der Fanconi-Anämie aber ins Benehmen der Betroffenen bzw. des betreuenden Arztes gestellt.

Alle Knochenmarkuntersuchungen sollten regelmäßig wenigstens einmal pro Jahr stattfinden, um zytogenetische Veränderungen, ein MDS oder eine Leukämie rechtzeitig zu erkennen bzw. den Verlauf zu verfolgen und besonders die Aberrationen zu registrieren, die zu einer umgehenden Therapieentscheidung – etwa einer Transplantation – führen sollten.

Im Folgenden werden diese allgemeinen Empfehlungen noch einmal für verschiedene Krankheitsphasen spezifiziert (siehe hierzu auch die Gruppierung in Tabelle 1):

*1. Blutwerte stabil im Normalbereich oder mit den Zeichen eines leichten Knochenmarkversagens ohne zytogenetische Aberrationen*

In diesen Fällen sollte ein komplettes Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten, Retikulozyten, MCV, MCH, MCHC, Leukozyten, Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten, Thrombozyten) wenigstens alle 3-4 Monate und eine Knochenmarkuntersuchung mit Zytogenetik wenigstens einmal pro Jahr durchgeführt werden.

*2. Blutwerte stabil im Normalbereich oder mit den Zeichen eines leichten Knochenmarkversagens mit zytogenetischen Aberrationen*

In dieser Situation und unter der Voraussetzung, dass kein morphologisches MDS mit dem Nachweis von zytogenetischen Veränderungen verbunden ist, sollte je nach klinischem Verlauf die Frequenz der Blut- und Knochenmarkanalysen erhöht werden, um dem Risiko eines Übergangs in ein fortgeschrittenes MDS oder in eine Leukämie (AML) zu begegnen. Das bedeutet, Blutbilder zunächst alle 1-2 Monate und Knochenmarkanalysen alle 3-6 Monate durchzuführen, bei schnellem Progress häufiger, bei erneuter Stabilisierung seltener. Zu diesem Zeitpunkt sollten die Möglichkeiten einer Transplantation erwogen werden, da ein schneller Progress eintreten kann. *Bei Auftreten der oben beschriebenen Aberration auf Chromosom 3 oder anderer kritischer Chromosomenaberrationen sollte umgehend ein Transplantationszentrum kontaktiert werden (Anmerkung des Übersetzers).*

*3. Blutwerte fallend oder ansteigend*

Kommt es zu einem schnellen Abfallen der Blutwerte ohne erkennbarem anderen Grund (Infektion, Medikamente etc.), muss eine Knochenmarkanalyse außerplanmäßig durchgeführt werden

und anschließend müssen die Blutbilder wenigstens alle 1-2 Monate und Knochenmarkuntersuchungen alle 3-6 Monate erfolgen. Dasselbe betrifft Patienten, die nach längerer Aplasie-Phase *spontan steigende Blutwerte* zeigen. Dies ist häufig mit einem Übergang in eine klonale Erkrankung (MDS oder AML) verbunden.

Jede dramatische Veränderung der Blutwerte, ob fallend oder steigend, mit und ohne Chromosomenaberration, bedarf einer Überdenkung des weiteren therapeutischen Vorgehens.

### ***Behandlungsmöglichkeiten des Knochenmarkversagens***

Im Folgenden werden die Therapiemöglichkeiten des Knochenmarkversagens mit allen Vorteilen und Risiken beschrieben sowie eine Leitlinien-Empfehlung für die Betreuung von FA-Patienten gegeben.

#### ***Hämatopoetische Stammzelltransplantation***

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation als Sammelbegriff für alle Übertragungen gesunder blutbildender Stammzellen (Knochenmark-, periphere Blutstammzell- oder Nabelschnurblut-Transplantation) stellt gegenwärtig die einzige Methode zur dauerhaften Beseitigung der Blutbildungsstörung dar. Sie kuriert jedoch nicht die anderen nichthämatologischen Probleme der Fanconi-Anämie. Die Transplantations-Verfahren und -Ergebnisse sind ausführlich in gesonderten Kapiteln dieses Handbuchs beschrieben. Hier sollen nur einige Prinzipien aufgeführt werden.

Der Basisdefekt der Fanconi-Anämie liegt in der schlechten Reparatur von Chromosomenschäden. Aus diesem Grund führen die üblichen Konditionierungen (Bestrahlung und/oder Chemotherapie) im Rahmen einer Transplantation zu schweren toxischen Nebenwirkungen. Nach Anpassung der Konditionierungsprotokolle an die spezifischen Bedürfnisse der FA konnten zunächst die Ergebnisse der Geschwister-Transplantationen erheblich verbessert werden. Inzwischen haben neuere Protokolle

auch bei den Transplantationen von alternativen (z. B. unverwandten) Spendern zu besseren Ergebnissen geführt, auch wenn hier die Patientenzahlen und Beobachtungszeiten noch begrenzt sind. Für die Zukunft dürfen weitere Fortschritte erwartet werden. Dennoch wird im Einzelfall eine sorgfältige Abwägung des Vorgehens in enger Abstimmung mit einem erfahrenen Transplantationszentrum erfolgen müssen.

Nachdem die Transplantationsergebnisse bei jüngeren Patienten ohne bereits eingetretene Komplikationen des Knochenmarkversagens besonders günstig sind, würde man den betroffenen Familien grundsätzlich raten, mit der Transplantation nicht zu lange zu warten. Andererseits ist die Entscheidung zur Transplantation wegen des Restrisikos früher tödlicher Komplikationen unkalkulierbarer und wegen FA-spezifischer Langzeiteffekte nicht leicht zu treffen.

So würde man Patienten *vor* Beginn einer hämatologischen Verschlechterung von einer Transplantation abraten, da die sichere Vorhersage eines schweren Knochenmarkversagens nicht möglich ist und große Sorgen hinsichtlich der Spätkomplikationen - besonders der Sekundärtumoren - bestehen. Studien legen nahe, dass hier z. B. Graft-versus-Host-Reaktionen nach Transplantation das ohnehin vorhandene Risiko eines squamösen Zellkarzinoms der Mundhöhle weiter erhöhen. Insgesamt ist es also ratsam, bereits ab Diagnosestellung einer Fanconi-Anämie eine kontinuierliche Beratung durch einen bei der FA erfahrenen Transplantateur zu suchen.

### *Androgene*

Androgene haben eine breite Anwendung in der Behandlung der Zytopenien bei der Fanconi-Anämie gefunden. Der Therapieeffekt ist besonders ausgeprägt bei den Erythrozyten und Thrombozyten, gelegentlich auch bei den Granulozyten. Der Wirkmechanismus von Androgenen ist weiterhin unbekannt. Der Vorteil der Androgentherapie liegt in der geringen Therapie-Todesrate und der jahrzehntelangen Erfahrung und damit den gut dokumentierten Nebenwirkungen (siehe Tabelle 2).



Tabelle 2: **Mögliche Nebenwirkungen von Androgenen**

●	Vermännlichung (Akne, Bartwuchs, vermehrte Körperbehaarung, Kopfhaarverlust, tiefe Stimme, Zunahme der Muskulatur, Penisvergrößerung und Priapismus* beim Knaben, Klitorisvergrößerung beim Mädchen)
●	Wachstumsschub und frühzeitiger Schluss der Wachstumsfugen (Epiphysen)
●	Hyperaktivität und Verhaltensänderungen
●	Gelbsucht und Anstieg der Leberwerte (Transaminasen)
●	Leberadenome* und Hepatome*
●	Peliosis hepatis*
●	Bluthochdruck

\*Priapismus = Dauer-Errektion, \*Leberadenom = nicht bösartiger Tumor in der Leber, \*Hepatom = jede Art von Ersttumor in der Leber, \*Peliosis hepatis = blutgefüllte Hohlräume im Lebergewebe

Etwa die Hälfte der Patienten spricht zunächst auf die Androgentherapie an. Ein Teil davon wird langfristig aber wieder refraktär. Zudem können die Androgene ein MDS oder eine AML nicht verhindern, was die Transplantationschancen dann beeinträchtigen würde. Auch gibt es Hinweise, dass langfristige Androgengaben mit schlechteren Transplantationsergebnissen assoziiert sind. Ob dabei ein unmittelbarer oder nur ein indirekter Zusammenhang besteht und andere gleichzeitig vorhandene Faktoren eine Rolle spielen, ist unklar.

Wie schon beschrieben, führt die Androgentherapie am ehesten zu einem Anstieg des Hämoglobins, potentiell aber auch der Thrombozyten. Ein Therapiebeginn sollte erwogen werden, wenn das Hämoglobin unter 8,0 g/dl sinkt oder die Thrombozyten die Grenze von 30.000/ml unterschreiten.

Nachdem es keinen Hinweis gibt, dass Androgene die Aplasie-Entwicklung begünstigen, sollte mit der Therapie begonnen werden, wenn die Blutwerte klinisch relevante Grenzen unter-

schreiten, und nicht gewartet werden, bis keine Stammzellen mehr vorhanden sind, die stimuliert werden könnten.

Das üblicherweise empfohlene Androgen ist Oxymetholon mit einer Anfangsdosis von 2-5 mg/kg/Tag. Die Dosis kann abgerundet werden, so dass mit gegebenenfalls halben Tabletten die nächst günstigste Menge erreicht werden kann (1 Tablette = 50 mg). Spricht ein Patient auf die Therapie an, indem das Blutbild sich stabilisiert oder verbessert, kann nach 3 Monaten mit einer vorsichtigen Dosisreduktion in Intervallen von 2-4 Monaten begonnen werden.

*Während der Reduktionsphase sind Stabilität der Blutbildverbesserung, Grad der Nebenwirkungen, Gewicht der Patienten und Teilbarkeit der 50 mg Tabletten zu berücksichtigen. Soweit vorhanden, sollte man sich dem Schema eines Therapieprotokolls anschließen (Anmerkungen des Übersetzers).*

Falls es ohne anderweitig ersichtlichen Grund nach 3-4 Monaten zu keinerlei Ansprechen gekommen ist, kann in der Regel die Therapie beendet werden. Es gibt aber auch vereinzelt Patienten, die erst nach 6 Monaten oder später einen Therapie-Effekt zeigen.

Üblicherweise kommt es zunächst zum Anstieg des Hämoglobins, während ein Thrombozytenanstieg länger benötigt. Die Familie sollte über die Nebenwirkungen Bescheid wissen, und auch das Kind sollte vorinformiert sein, besonders wenn es sich um Teenager handelt. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die unerwünschten Wirkungen auf ein Minimum zu reduzieren, indem die Dosis so weit wie vertretbar zurückgeführt wird. Eine ausgeprägte Akne kann mit lokalen Akne-Mitteln oder Antibiotika (Clindamycin oder Erythromycin) gebessert werden. Grundsätzlich sollten indizierte Androgene aber auch weiblichen FA-Patienten nicht vorenthalten werden.

Da die Vermännlichungstendenz unter Oxymetholon den jungen Mädchen und Frauen naturgemäß besondere Schwierigkeiten macht, sind einige weibliche FA-Patienten mit einem alternati-

ven Androgen, nämlich Danazol, behandelt worden. Dieser Substanz sagt man nach, weniger Nebenwirkungen zu haben. Leider liegen keine Studien vor, die einen vergleichbaren Effekt bzw. eindeutige Vorteile hinsichtlich Nutzen und Risiko gegenüber dem Oxymetholon nachweisen. Andere Androgene sind noch weniger erprobt. Gegenwärtig laufende kontrollierte Studien geben in Zukunft vielleicht ein eindeutigeres Bild.

Von einigen Kliniken wird die Gabe von Prednison in einer Dosierung von 5-10 mg (absolut) jeden zweiten Tag empfohlen, um den vorzeitigen Epiphysen-Schluss hinauszuzögern. Ob solche niedrig dosierten Cortikosteroide aber tatsächlich die Nebenwirkungen der Androgene reduzieren, ist nicht geprüft, zumal das Prednison zu anderweitigen Knochenschäden (Knochennekrosen, Osteoporose) führen kann.

Unter Androgen-Therapie müssen regelmäßige Leberuntersuchungen stattfinden, und zwar Ultraschalluntersuchungen zum Ausschluss von Lebertumoren alle 6-12 Monate und Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leberfunktion alle 3-6 Monate. Leider korreliert die Höhe der Transaminasen nicht immer mit dem Grad von Leberveränderungen, die man mit einer Leberbiopsie nachweisen kann. Steigen die Transaminasen jedoch auf das 3- bis 5-fache der Normwerte an, sollte die Androgendosis reduziert werden, bis sich die Leberwerte normalisiert haben. Androgenbedingte Adenome können komplett verschwinden, wenn man die Androgene absetzt. Manche sind aber auch noch nach Jahren nachweisbar. Sollte sich der Verdacht auf ein bösartiges Adenokarzinom einstellen, ist eine Leberbiopsie indiziert, die wegen der Blutungsgefahr eine offene Biopsie sein sollte.

### *Zytokine*

Studien haben gezeigt, dass die beiden Blutwachstumsfaktoren G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) und GM-CSF (Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) bei Fanconi-Anämie-Patienten zum Anstieg der Granulozyten führen können. Zu erwägen ist die Gabe bei Granulozytenzahlen, die anhaltend unter 500/µl liegen, bzw. wenn eine solche Neutrope-

nie mit rezidivierenden oder besonders schweren Infektionen einhergeht. Gelegentlich kommt es unter G-CSF und GM-CSF auch zu einer Verbesserung des Hämoglobins oder der Thrombozyten. Vergleichende Studien zwischen diesen beiden Zytokinen existieren bei FA-Patienten nicht.

Die typische Anfangsdosis von G-CSF ist 5 µg/kg/Tag. Soweit publiziert, waren bei FA-Patienten keine höheren Dosen notwendig, um Granulozytenzahlen von mehr als 1.000/µl zu erreichen. In der Regel ist es eher möglich, mit der Frequenz zurückzugehen und die Substanz z. B. nur alle zwei Tage oder 2- bis 3-mal pro Woche zu geben. Auch die Einzeldosis sollte auf die geringste effektive Menge reduziert werden. Beim GM-CSF ist die Anfangsdosis 250 µg/m<sup>2</sup>/Tag. Es gibt aber auch Patienten, die nicht mehr als 5 µg/m<sup>2</sup>/Tag benötigen. Sollte es nach 8 Wochen G-CSF- oder GM-CSF-Therapie zu keiner Besserung gekommen sein, kann die Gabe beendet werden. Neuerdings sind lang wirksame G-CSF-Präparate auf dem Markt, die seltener gespritzt werden müssen. Hier gibt es aber noch keine Erfahrungen bei der FA.

Vor jeder Zytokin-Therapie sollte eine Knochenmarkuntersuchung mit Zytogenetik durchgeführt werden, unter dem Aspekt der theoretisch möglichen Stimulation eines leukämischen Klons. Auch unter der Zytokin-Gabe sollten Knochenmarkkontrollen mit Zytogenetik alle 6 Monate erfolgen, selbst wenn bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Zytokin-Gabe und der Initiierung einer Leukämie hergestellt werden konnte. Die Furcht vor einer klonalen Erkrankung sollte andererseits nicht dazu führen, FA-Patienten Zytokine in einer kritischen Situation vorzuenthalten, selbst wenn schon zytogenetische Aberrationen nachweisbar sind. In diesem Fall sollte aber ein FA-erfahrener Arzt zu Rate gezogen werden.

### *Experimentelle Therapien*

Für alle Patienten, die nicht auf Androgene ansprechen, keinen passenden Spender haben oder ein zu hohes Transplantationsrisiko tragen, sind experimentelle Strategien denkbar und an diversen Einrichtungen in Entwicklung, die dann gegebenenfalls erwogen werden können.

### ***Leitlinie zum Umgang mit dem Knochenmarkversagen bei FA-Patienten***

Nachdem es sich bei der Fanconi-Anämie um eine seltene Erkrankung handelt, stehen prospektiv vergleichende Studien mit Zufallszuordnung (Randomisierung) in verschiedene Behandlungsarme nicht zur Verfügung, die Therapieentscheidungen leiten könnten. Insofern bleibt nur die Möglichkeit, die vorhandenen Optionen mit einem möglichst erfahrenen Hämatologen zu besprechen.

Die folgende Leitlinie stellt dabei eine Empfehlung zum therapeutischen Vorgehen dar.

#### ***Vorgehen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Fanconi-Anämie***

- Überweisung an einen (Kinder-)Hämatologen mit Erfahrung bei der Überwachung und Behandlung von Patienten mit Fanconi-Anämie (siehe hierzu u. a. Kapitel 6 zu den Testverfahren, die bei Diagnosestellung nötig sind).
- Bei allen Patienten mit Zeichen des Knochenmarkversagens sollte Kontakt zu einem Transplantationszentrum mit ausgewiesener Erfahrung bei der FA aufgenommen werden, um frühzeitig die verschiedenen Therapiemöglichkeiten zu diskutieren und die Spenderoptionen für eine evtl. Transplantation zu klären. Dies soll den Familien auch erlauben, den optimalen Zeitpunkt einer potentiellen Transplantation selbst zu wählen. Bestehen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch keine hämatologischen Auffälligkeiten, kann die Einbeziehung eines Transplantationszentrums zunächst noch verschoben werden.
- Familien mit Wunsch nach weiteren Kindern benötigen eine genetische Beratung und gegebenenfalls ein Pränatal-Screening in kompetenten Händen. *Auch das Thema der Präimplantations-Diagnostik mag angesprochen werden, auch wenn dieses Verfahren in Deutschland gegenwärtig weiterhin verboten ist (Anmerkung des Übersetzers).*

*Vorgehen bei normalen Blutwerten oder leichtem Knochenmarkversagen*

- Bis zur Notwendigkeit, therapeutisch einzugreifen, Überwachung der Blutwerte und des Knochenmarks, wie zuvor beschrieben.

Die gelegentlich zu hörende Empfehlung, schon zu diesem Zeitpunkt - also präemptiv - eine Transplantation wegen der besseren Ergebnisse einer Frühtransplantation durchzuführen, ist höchst problematisch. Denn einige Patienten werden nie oder sehr spät ein kritisches Knochenmarkversagen erleiden. Diese Gruppe würde man dem unvermeidbaren Risiko einer frühen oder späten Transplantations-Mortalität bzw. -Morbidität aussetzen.

Die derzeitige Forschung ist bemüht, Risikofaktoren zu beschreiben, die in Zukunft helfen sollen, Untergruppen mit der Notwendigkeit einer frühen Intervention zu definieren. Diese Forschungsansätze sollten zwischen interessierten FA-Familien, betreuenden Hämatologen und Transplantationsmedizinern ausführlich diskutiert werden.

*Vorgehen bei mittelgradigem Knochenmarkversagen*

- Erwägung einer Knochenmarktransplantation für ausgewählte Patienten mit einem HLA-identischen, gesunden Geschwister-spender. Ansonsten bei klinisch unauffälligen Patienten Fort-führung der Blutwerte- und Knochenmarküberwachung.
- Für Patienten, die keine Transplantation wünschen oder ein hohes Transplantationsrisiko tragen, besteht eine Indikation zur Androgentherapie, wenn das Hämoglobin anhaltend unter 8 g/dl fällt.

*Vorgehen bei schwerem Knochenmarkversagen*

- Erwägung einer Androgen- oder Zytokin-Therapie.
- Erwägung einer unverwandten (ggf. auch HLA-differenten verwandten) Transplantation für geeignete Patienten.

Vorgehen bei schwerem Knochenmarkversagen ohne Ansprechen auf Androgene oder Zytokine und ohne vertretbaren Knochenmarkspender

- Erwägung einer experimentellen Behandlung.

Vorgehen bei myelodysplastischem Syndrom oder Leukämie

Eine etablierte Therapie gibt es für diese Komplikationen bei der Fanconi-Anämie nicht. Erwogen werden kann folgendes Vorgehen:

- sofortige hämatopoetische Stammzelltransplantation, ggf. modifiziert hinsichtlich des Konditionierungsprotokolls.
- Induktions-Chemotherapie und dann erst hämatopoetische Stammzelltransplantation. Beide Varianten setzen eine große Erfahrung im Umgang mit Fanconi-Anämie-Patienten voraus.
- Phase I/II Studien für MDS/AML bei FA-Patienten.

### **Supportive Behandlung**

*Unter supportiver Behandlung versteht man alle Maßnahmen, die die Erkrankung zwar nicht heilen können, die aber helfen, mit der Erkrankung zu leben (Anmerkung des Übersetzers).*

### **Anämie**

Der Beginn der Anämisierung bei FA-Patienten ist unvorhersehbar. Deshalb ist eine sorgfältige Überwachung des Hämoglobins - wie oben beschrieben - erforderlich, um möglichst mit einer spezifischen Therapie beginnen zu können, bevor regelmäßige Erythrozytenkonzentrate nötig werden. Das ist in der Regel der Fall, wenn das Hämoglobin dauerhaft unter die Grenze von 8 g/dl fällt. Patienten, die in großer Höhe leben, benötigen ein höheres Hämoglobin. Damit liegt die therapiebedürftige Grenze für diese Patienten ebenfalls höher. Vor Beginn einer spezifischen Therapie sollte ein erfahrener Hämatologe zu Rate gezogen werden,

vor allem zur kritischen Abwägung der bereits erwähnten Androgentherapie bzw. Transplantation.

Viele FA-Patienten werden Erythrozyten-Transfusionen benötigen. Der Standard ist, FA-Patienten erst dann zu transfundieren, wenn klinische Symptome der Blutarmut, wie beschleunigte Atmung (Tachypnoe), erhöhter Herzschlag (Tachykardie) oder verminderte Aktivität auftreten.

Manche Ärzte neigen jedoch zu einer regelmäßigen und intensiveren Transfusion, um Patienten mit Knochenmarkversagen eine möglichst normale Lebensqualität und Entwicklung sowie ein regelrechtes Wachstum zu erhalten. Das bedeutet, dass das Hämoglobin bei wenigstens 7-8 g/dl gehalten wird und nach der Transfusion Werte von 10-12 g/dl erreicht werden. Letztlich sollte das Transfusionsprogramm zwischen Arzt, Patient und Familie abgestimmt werden, was neben der Lebensqualität des Patienten auch die gewünschte Frequenz der Arztbesuche berücksichtigt.

Alle FA-Patienten sollten – wenn indiziert - nur Leukozyten-freie (depletierte) Erythrozytenkonzentrate erhalten. Hierzu werden üblicherweise Leukozytenfilter benutzt. Darüber hinaus ist die Bestrahlung der Konserven zu empfehlen, um eine Spendergegen-Empfänger Reaktion auszuschließen.

Manche Kliniken bevorzugen Konserven von Spendern, die Zytomegalie (CMV) negativ sind. Dies kann hinterfragt werden, da die ohnehin nötige Leukozyten-Depletion das Risiko einer Zytomegalie-Übertragung weitestgehend minimiert.

Bei der Blutgruppenwahl muss besonders bei ethnischen Unterschieden ein breiteres Spektrum von Merkmalen (Antigenen) berücksichtigt werden. Transfusionen von Familienmitgliedern sollten vermieden werden, da das Risiko einer Alloimmunisierung gegen Antigene besteht, die das Abstoßungsrisiko bei einer später eventuell nötigen Geschwister-Transplantation erhöht.

Bei allen regelmäßig transfundierten Patienten sollte das Ferritin als Maß der Eisenbelastung alle 6 Monate überprüft werden.



Die Richtlinien zur Chelat-Therapie (Eisenentfernung) basieren bei allen Aplasie-Syndromen auf den Empfehlungen der Thalassämie (Mittelmeeranämie). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei der Thalassämie im Gegensatz zur FA eine erhöhte Eisenaufnahme und eine ineffektive Erythropoese wesentlich zur Eisenüberladung beitragen. Das Mittel der Wahl zur Eisenentfernung ist das Desferrioxamin, was idealerweise subkutan, also unter die Haut, gespritzt wird. Bei thrombozytopenen Patienten kann die Substanz aber auch intravenös gegeben werden. Die experimentelle Gabe von Chelat-Tabletten ist bei FA-Patienten bisher nicht erprobt.

Für die Gabe von Erythropoetin zur Behandlung der Anämie gibt es keine nachgewiesene Begründung, es sei denn, es besteht ein Mangel im Rahmen eines chronischen Nierenversagens.

### *Thrombozytopenie*

Schon bei Thrombozytenwerten von unter 50.000/µl empfehlen einige Kliniken, über eine Transplantation - jedenfalls von einem passenden Geschwisterspender - nachzudenken. Thrombozytenwerte von unter 30.000/µl sind eine Indikation für eine Androgen-Therapie, wenn keine Transplantation angestrebt wird. Die Androgen-Gabe benötigt – wie bereits erwähnt – bis zu 6 Monate, um das Ansprechen der Thrombopoese endgültig beurteilen zu können.

Thrombozyten-Transfusionen sind indiziert, wenn deutliche Blutungszeichen auftreten oder invasive Eingriffe (Operationen etc.) notwendig werden. Diese klinischen Indikationen sind wichtiger, als sich an strikten Thrombozytenwerten zu orientieren.

*Wichtig ist auch, daran zu denken, dass Virusinfektionen häufig zu einem vorübergehenden Abfall der Thrombozyten führen und schwere, fieberhafte Infektionen generell die Blutungsneigung erhöhen und mit einem erhöhten Thrombozytenverbrauch einhergehen (Anmerkung des Übersetzers).*

Die Konserve der Wahl ist das durch Apherese gewonnene Einzelspender-Thrombozytenkonzentrat, das die Risiken der Alloimmu-

nisierung und Infektionsübertragung gegenüber den Einzelkonserven von multiplen Spendern (Random-Thrombozyten) vermindern soll. Auch Thrombozytenkonzentrate müssen Leukozyten-depletiert und bestrahlt sein. Da hierdurch die o. g. Risiken nicht mehr so kritisch sind, mögen die Random-Thrombozyten in Zukunft wieder eine Alternative darstellen.

Die Epsilon-Aminocaprinsäure kann neben der Thrombozytengabe hilfreich sein, Schleimhautblutungen zu stillen. Die Dosis liegt bei 50-100 mg/kg alle 6 Stunden, mit einer Maximaldosis von 12 g/Tag. Die erste Dosis kann dabei zur Aufsättigung bei 200 mg/kg liegen. Das Medikament wird üblicherweise einige Tage gegeben, bis sich feste Krusten gebildet haben. Eine Kontraindikation ergibt sich bei Hämaturien (Harnwegsblutungen).

### *Neutropenie*

Patienten mit leichter Neutropenie sind meistens klinisch symptomlos. Eine Behandlung mit G-CSF oder GM-CSF sollte also erst dann erwogen werden, wenn die absoluten Granulozytenwerte anhaltend unter 500/ $\mu$ l fallen oder bei Werten unter 1000/ $\mu$ l schwere oder gehäufte, Neutropenie-bedingte Infektionen auftreten.

Neutropenische Patienten mit Fieber müssen einer sorgfältigen Untersuchung unterzogen werden. Darüber hinaus müssen mikrobiologische Kulturen und eine Behandlung mit Breitpektrum-Antibiotika veranlasst werden. Die Antibiotikagabe ist fortzuführen, bis sich die Kulturen als negativ erweisen oder das Fieber abgefallen ist.

Das Risiko sogenannter endogener - also z. B. von der Darmflora ausgehender - Infektionen kann durch Vorsichtsmaßnahmen reduziert werden, die den lokal festgelegten Richtlinien entsprechen sollten. Dies kann z. B. die Gabe von nichtresorbierbaren Antibiotika sein, obwohl auch hier der generelle Nutzen bei der FA nicht geprüft wurde und prophylaktisch gegebene Antibiotika zu einer Zunahme von Pilzinfektionen oder Antibiotikaresistenzen führen können.

### *Sedierung und Analgesie bei invasiven Eingriffen*

Angesichts der häufig notwendigen Knochenmarkanalysen muss allen FA-Patienten eine ausreichende Sedierung und Analgesie (Schmerzbekämpfung) bei der Durchführung von Knochenmarkpunktionen oder -stanzen angeboten werden. Eine lokale Betäubung reicht in der Regel nicht aus, um Angst und Schmerz bei solchen wiederholten Punktionen zu nehmen. Von daher sollte eine intravenöse Analgosedierung in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Empfehlungen (Leitlinien) erfolgen. Häufig verwendete Medikamente sind Propofol, Fentanyl, Midazolam u.a. Sie machen es den betroffenen Patienten und Familien leichter, den jährlichen Routinepunktionen des Knochenmarks im Rahmen einer optimierten Versorgung zuzustimmen.

### *Literatur*

1. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio A, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia. An International Fanconi Anemia Registry Study. *Blood* 84:1650, 1994.
2. Rosenberg PS, Green MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101:822, 2003.
3. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, Uchida R, Velagaleti GVN, Elghetany MT. Fanconi Anemia: Myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Cytogenetic* 117:125, 2000
4. Toennies H, Huber S, Kuhl J-S, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 101:3872, 2003.
5. Shahidi N, Diamond L. Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. *N Engl J Med* 264:953, 1961
6. Diamond LK, Shahidi NT. Treatment of aplastic anemia in children. *Seminars in Hematology* 4:278, 1967.
7. Rackoff WR, Orazi A, Robinson CA, et al. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) to patients with Fanconi anemia: A pilot study. *Blood* 88:1588, 1996.
8. Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, Felser JM, Nathan DG. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with Fanconi anemia. *J. Pediatr* 124:144, 1994.

**BEETLE BAILEY**