

## Kapitel 23

# Stammzelltransplantation von HLA-kompatiblen Geschwisterspendern bei Patienten mit Fanconi-Anämie

**Prof. Dr. med. Richard E. Harris**

Medizinischer Direktor, Stammzell-Transplantations-Programm,  
Kinderklinik des Medizinischen Zentrums in Cincinnati, Ohio

Die Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation (KMT) mit Zellen von passenden Geschwisterspendern gilt derzeit als der beste verfügbare Therapieansatz zur Heilung des Knochenmarkversagens bei Fanconi-Anämie (FA) sowie zur Prävention der Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms oder einer Leukämie. Dieses Kapitel gibt einen Überblick über den Stand der Knochenmarktransplantation mit passenden Geschwisterspendern (G-KMT) bis zum Jahr 2003.

### *Geschichtlicher Überblick*

In den frühen 80er Jahren starben FA-Patienten nach G-KMT häufig an den Folgen schwerwiegender Organ-Toxizität, wenn sie mit dem Standard-Protokoll für schwere aplastische Anämie (d. h. mit einer hohen Dosis Zyklolphosphamid) vorbehandelt wurden. Frau Prof. Eliane Gluckman vom „Hôpital St. Louis“ in Paris erkannte die Überempfindlichkeit der FA-Patienten gegenüber einer solchen hoch dosierten Vorbehandlung und empfahl eine erhebliche Reduzierung der Zyklolphosphamid-Dosis (1).

Auf diese Empfehlung hin wurden in vielen Transplantationszentren (u. a. Hôpital St. Louis in Paris, Memorial Sloan-Kettering-Hospital in New York, University of Minnesota in Minneapolis, Cincinnati Children's Hospital, University of Parana in Curitiba/Brasilien, Charité Berlin und Hadassah Krankenhaus in Jerusa-

lem) modifizierte Vorbehandlungs-Protokolle entwickelt, welche eine Verminderung der toxischen Wirkungen der Zyklophosphamid- und Strahlenvorbehandlung bei gleichzeitiger Verbesserung des Transplantationserfolges zum Ziel hatten.

Die Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Zentren wurde durch Tagungen gefördert, die von Seiten des FARF und anderer Organisationen einberufen und gesponsert wurden. Wegen der damals noch relativ wenigen Transplantationen war diese Zusammenarbeit zwischen den Zentren von entscheidender Bedeutung für die letztendliche Verbesserung der G-KMT.

Auch heute wird weiter intensiv an der Verbesserung der KMT-Protokolle gearbeitet, was sich in einer fortlaufenden Verbesserung der KMT-Ergebnisse widerspiegelt. Zum Beispiel zeigt die Nachbeobachtung von 34 in Cincinnati mit passenden Geschwister Spendern transplantierten FA-Patienten bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 7 Jahren (Minimum von drei Monaten, Maximum von 15,6 Jahren), dass 87% überleben. Dabei war nur in einem Fall eine Transplantatabstoßung aufgetreten und die Häufigkeit von akuter oder chronischer GVHD (Spender-gegen-Wirt-Reaktion) lag unter 10%.

Nach der KMT dauerte es bis zum Erreichen einer Granulozyten-Zahl von 500 im Durchschnitt 13 Tage, bis zum Erreichen von 50.000 Thrombozyten durchschnittlich 28 Tage. An toxischen Reaktionen wurde bei den meisten Patienten nur eine milde Schleimhautentzündung registriert. Zu einer fatalen, durch Zytomegalie-Viren ausgelösten Lungenentzündung kam es bei einem einzigen Patienten 5 Monate nach der KMT. Ein weiterer Patient starb an Multi-Organ-Versagen bald nach der KMT. Dieser Patient hatte allerdings vor der G-KMT bereits vielfache Bluttransfusionen erhalten und war über mehrere Jahre mit Androgenen behandelt worden.

Verschiedene Zentren auf der ganzen Welt (einschließlich der University of Parana, der University of Minnesota, der Charité Berlin und des Hadassah Klinikums in Jerusalem) verzichten derzeit völlig auf eine Röntgenbestrahlung während der Vorbehandlung.

Das brasilianische Transplantationszentrum hat 56 G-KMT-Patienten mit verschiedenen hohen Dosen an Zyklophosphamid vorbehandelt. Von 25 Patienten mit einer Vorbehandlungs-Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht überlebten alle mit relativ geringen Zeichen von Organtoxizität; nur ein Patient zeigte eine Transplantatabstoßung, 17% zeigten eine akute und 14% eine chronische GVHD (2).

Das Transplantationszentrum der University of Minnesota verwendet derzeit von T-Zellen gereinigtes Knochenmark (Selektion von CD34-positiven Zellen mit Isolex) oder auch entsprechend gereinigtes Nabelschnurblut. Zur Vorbehandlung („Konditionierung“) wird ATG (Antithymozytenglobulin) in einer Dosis von 150 mg/qm Körperoberfläche, Zyklophosphamid in einer Konzentration von 20 mg/kg Körpergewicht und Fludarabin in einer Konzentration von 175 mg/qm Körperoberfläche eingesetzt. Zur Vorbeugung einer GVHD wird Zyklosporin und kurzzeitig auch Kortison (Methylprednisolon) verwendet.

Die erste Gruppe von 11 nach diesem Protokoll behandelten Patienten überstand die G-KMT ohne größere Probleme und ohne GVHD. Am 121. Tag nach KMT zeigte einer der Patienten das Wiederaufflammen seiner früheren AML (akute myeloische Leukämie) und musste sich einer zweiten G-KMT unterziehen, die erfolgreich verlief. Ein weiterer Patient entwickelte eine virale Lungenentzündung, von der er sich aber erholte. Die Nachbeobachtungszeit dieser Patienten-Serie ist noch verhältnismäßig kurz, jedoch sind die bisherigen Ergebnisse sehr ermutigend.

Da die Behandlungsprotokolle ständig weiterentwickelt werden, sollte sich der Leser möglichst bei verschiedenen Transplantationszentren über den jeweils neuesten Stand der Dinge informieren. Zum Beispiel scheint die neuerdings in Cincinnati praktizierte Entfernung von T-Lymphozyten mittels ATG zu einer Verminderung von GVHD, Verbesserung der Überlebenszeit und möglicherweise zu einer Verminderung der Transplantatabstoßung beizutragen, ohne dabei jedoch das Risiko der gefürchteten *interstitiellen Pneumonie* zu erhöhen.

Von Seiten der mit FA erfahrenen Transplanteure wird folgendes Vorgehen empfohlen: Wenn das lokale Transplantationszentrum Erfahrung mit weniger als 5 G-KMT's bei Fanconi-Anämie hat, so sollten sich die Betroffenen an ein größeres Zentrum mit FA-Erfahrung wenden. Im Rahmen einer KMT kommt es bei FA-Patienten häufiger zu Komplikationen, mit denen die Routine-Transplantationszentren nicht oder ungenügend vertraut sind. So ist z. B. das Risiko für Organtoxizität und GVHD bei FA-Patienten höher als bei anderen Patienten und FA-Patienten entwickeln häufiger eine Glukose-Intoleranz, die mit Insulin behandelt werden muss.

### ***Risiken nach der Transplantation***

Wie bereits erwähnt, haben einige Zentren die Strahlenvorbehandlung reduziert oder völlig eliminiert. Dies geschieht aus der Sorge um die spätere Entwicklung von bösartigen Schleimhauttumoren im Mund- und Rachen- sowie im Genitalbereich. Ganz generell haben FA-Patienten ein 500-fach höheres Risiko für solche Tumoren, und sie entstehen viel früher als bei Nicht-FA-Patienten (5).

Es besteht daher die Befürchtung, dass eine Strahlenexposition die Entstehung solcher Tumoren beschleunigt. Darüber hinaus kann Bestrahlung zu einer Verlangsamung des Körperwachstums, zu einer Verminderung der Fertilität sowie zu Hormonstörungen führen. Wir verfügen bisher jedoch nicht über gesicherte Daten zur genauen Abschätzung dieser möglichen Gefahren.

Schleimhauttumoren, insbesondere im Mundbereich, scheinen bei transplantierten FA-Patienten häufiger und früher aufzutreten als bei nicht transplantierten Patienten. Einer der Gründe hierfür könnte das bei transplantierten FA-Patienten noch relativ häufige Auftreten einer akuten oder chronischen GVHD sein, vor allem bei jüngeren Patienten. Zur Prävention von Schleimhauttumoren nach KMT muss neben einem Verzicht auf Bestrahlung daher vor allem die Häufigkeit einer GVHD so gering wie möglich gehalten werden (5).

Zur Verminderung der GVHD wird heute eine weniger intensive Vorbehandlung angestrebt, die den Einsatz von ATG und die Entfernung von T-Lymphozyten aus dem Spender-Knochenmark einbezieht. Alle größeren KMT-Zentren testen derzeit Protokolle zur Reduzierung der GVHD-Komplikation. Der eindeutige Trend in diesen Zentren ist der Verzicht auf jegliche Bestrahlung vor einer Geschwistertransplantation.

### ***Auswahl der Patienten und bester Zeitpunkt für eine Geschwister-KMT***

Wichtig ist zunächst, dass die Diagnose „Fanconi-Anämie“ stimmt. Zwei Drittel aller FA-Patienten zeigen ein für die Erkrankung typisches Bild mit Kleinwuchs, Pigmentstörungen der Haut (*Café-au-Lait-Flecken*), Fehlbildungen an Nieren, Unterarmen und Daumen, einen geringen Kopfumfang oder z. B. Augen- und Ohrveränderungen. Ein Drittel der Patienten zeigt jedoch keine oder nur geringfügig ausgeprägte körperliche Merkmale. Daher sollten alle Patienten mit schwerer aplastischer Anämie (vor allem Kinder) auf das Vorliegen einer FA getestet werden, egal ob sie die typischen Fehlbildungen zeigen oder ob sie körperlich unauffällig sind.

Das Vorliegen einer FA sollte weiterhin bei allen jüngeren Patienten mit einer AML ausgeschlossen werden, insbesondere, wenn solche Patienten typische FA-Merkmale aufweisen oder FA-Patienten in der Verwandtschaft haben oder besonders heftig und schwer auf eine chemotherapeutische Behandlung reagieren (Schleimhautablösungen, Blutungen, etc.).

Als Standard-Tests zur Diagnostik der FA steht die Analyse der Chromosomenbrüchigkeit nach DEB- oder MMC- Behandlung der Blutlymphozyten zur Verfügung.

[Des Weiteren werden in einigen spezialisierten Labors die Durchflusszytometrie mit Bestimmung des G2-Phase-Arrests bzw. der sogenannte „Western-Blot“ des FANCD2-Proteins eingesetzt. Zum Ausschluss eines Mosaiks ist am besten die Chromosomen-

analyse geeignet. Beim Vorliegen eines kompletten Mosaiks kann die Diagnose nur durch die Untersuchung von Bindegewebszellen der Haut (Fibroblasten) gestellt werden. Der Ausschluss eines Mosaiks ist insbesondere bei potentiellen KMT-Patienten wichtig.

Diese Tests werden von verschiedenen Labors durchgeführt. Diese Labors sollten über genügend Erfahrung mit FA-Zellproben verfügen (Anmerkungen des Übersetzers - vgl. Kapitel 20).]

Wenn ein Testergebnis nicht eindeutig ist, sollte der Test mit einer anderen Methode und von einem anderen Labor wiederholt werden, bis die Diskrepanz aufgeklärt ist. Vielfach wird ein zweideutiges oder diskrepantes Testergebnis durch einen Mosaik-Befund seine Erklärung finden. Alle Geschwister eines FA-Patienten sollten ebenfalls getestet werden.

FA-Patienten mit passenden Geschwisterspendern werden in der Regel erst dann transplantiert, wenn sie bestimmte klinische Kriterien erfüllen. Die im Folgenden aufgeführten Kriterien sind lediglich als Empfehlungen zu verstehen, die gegebenenfalls der individuellen Situation des Patienten angepasst werden müssen.

#### *Klinisch relevantes Knochenmarkversagen (Zytopenie)*

Bei a) Thrombozyten unter 50.000 oder b) einem Hämoglobingewert unter 8 g/dl oder c) einer Transfusions-Abhängigkeit oder d) Granulozyten unter 1.000 spricht man von einer klinisch relevanten Zytopenie. Jeder einzelne dieser Parameter rechtfertigt eine KMT, sofern ein passender Geschwisterspender zur Verfügung steht. FA-Patienten mit Granulozytenzahlen über 1.000 sind ebenfalls Transplantations-Kandidaten, falls sie unter häufigen und schwer verlaufenden Infekten leiden.

#### *Alter über 10 Jahre*

Es gibt statistische Daten die zeigen, dass Patienten, die älter als 10 Jahre sind, schlechtere Transplantationsergebnisse haben

als jüngere Patienten. Wichtigere Faktoren als per se das Alter sind wahrscheinlich der Schweregrad der Zytopenie, die Zahl und der Schweregrad der Infekte, die Zahl der Transfusionen vor einer KMT, eine vorhergehende Behandlung mit Androgenen sowie das Auftreten von zytogenetischen Veränderungen und Dysplasien im Knochenmark. Alle diese Veränderungen nehmen in ihrer Häufigkeit mit dem Alter zu und erklären vermutlich das mit dem Alter steigende Risiko einer KMT.

Obwohl Patienten, die älter als 10 sind, nicht unbedingt sofort transplantiert werden sollten, muss das Alter und die mit dem Alter schlechtere Prognose der KMT bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Wenn ein älterer FA-Patient adäquate Blutwerte hat und sich generell in einem guten Gesundheitszustand befindet, kann mit einer KMT wahrscheinlich ohne größere Nachteile gewartet werden.

*Hinweis auf einen zytogenetisch veränderten Zellklon, auf ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder auf eine Leukämie*

FA-Patienten können in ihrem Knochenmark zytogenetisch veränderte Zellklone entwickeln. Solche Zellklone können im Verlauf von Monaten wieder verschwinden oder durch andere ersetzt werden. Eine KMT sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein bestimmter Zellklon im Knochenmark ständig zunimmt oder wenn ein Zellklon mit einer Monosomie 7 oder der Duplikation 3q26q29 am langen Arm von Chromosom 3 auftaucht. Inzwischen gibt es genügend Hinweise dafür, dass solche Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten Leukämie haben (7).

Das histologische Bild einer ausgeprägten Myelodysplasie in einem aplastisch erscheinenden Knochenmark ist ein deutliches Warnzeichen. Während leichte dysplastische Veränderungen häufig sind, ist eine Dysplasie verschiedener Knochenmarkzelllinien eine Indikation zur KMT. Es ist zu empfehlen, die Knochenmarkausstriche nicht nur von einem lokalen Pathologen sondern von einem speziell mit der FA vertrauten Spezialisten beurteilen zu lassen. Es steht außer Frage, dass Patienten, deren Knochen-

markbefund sich in Richtung MDS oder Leukämie entwickelt, so bald wie möglich transplantiert werden müssen. Idealerweise sollte die KMT noch vor dem Vollbild eines MDS oder einer Leukämie erfolgen.

In manchen Fällen kommt es sehr rasch zur Entwicklung eines fortgeschrittenen MDS oder dem Vollbild einer Leukämie. In diesen Fällen muss sofort transplantiert werden. Solche sehr schwierigen Fälle sollten am besten in einem auf FA spezialisierten Transplantationszentrum durchgeführt werden.

Im Kinderkrankenhaus von Cincinnati wurde für solche Patienten ein modifiziertes KMT-Protokoll erfolgreich getestet: Zunächst erfolgt eine niedrig dosierte Chemotherapie, um eine Remission (Rückbildung der leukämischen Zellen) zu erreichen. Daran schließt sich 2 bis 3 Wochen später die Vorbehandlung für die G-KMT an. Andere Zentren arbeiten an entsprechend modifizierten Behandlungsprotokollen. So werden z. B. an der Universität von Minnesota kritische FA-Patienten mit Busulfan statt mit Ganzkörper-Bestrahlung auf die KMT vorbereitet.

Die Vorbereitung auf die KMT muss zeitlich mit der Verfügbarkeit eines Knochenmarkspenders koordiniert werden, da die meisten Patienten trotz einer sehr niedrig dosierten Chemotherapie nicht mehr genügend eigene Blutzellen bilden. Sie können nur durch eine Transplantation gerettet werden. Die Auswahl der für FA-Patienten geeigneten Medikamente und Vorbehandlungen erfordert entsprechende Erfahrung und sollte daher in Zentren durchgeführt werden, die auf FA spezialisiert sind.

### ***Parameter der Organfunktionen***

KMT-Kandidaten sollten adäquate Nieren-, Herz- und Leberfunktionen haben (Filtrationsrate der Nieren über 50ml/1,73 qm Auswurfraction des Herzens über 27%, Bilirubin unter 3 mg/dl sowie SGOT und SGPT als Leberenzyme unter dem 5-fachen der Norm). Bei Einschränkungen der Lungenfunktion besteht



das erhöhte Risiko eines Lungenversagens nach der Transplantation. Diese Richtlinien setzen voraus, dass der Patient mit einem Niedrig-Dosis-Protokoll auf die KMT vorbereitet wird. Jedoch können auch Transplantationen bei Patienten mit relativ schlechten Organfunktionen erfolgreich sein, sofern diese in einem mit FA erfahrenen Zentrum durchgeführt werden.

### ***Vorherige Therapie mit Androgenen oder Zytokinen***

Eine Androgen-Behandlung, die bei manchen FA-Patienten angewendet wird, kann die Leberfunktion beeinträchtigen und andere Nebenwirkungen haben. Es wird daher allgemein empfohlen, keine Androgen-Therapie anzuwenden, wenn ein FA-Patient einen passenden Geschwisterspender in der Familie hat. Auch im Falle einer Fremdspender-KMT hat sich eine vorherige Androgen-Behandlung als ungünstig erwiesen, so dass sich *mehrere Transplantationszentren grundsätzlich gegen eine Androgen-Behandlung ausgesprochen haben, es sei denn, ein geeigneter Geschwister- oder Fremdspender steht nicht zur Verfügung.*

[Andere Zentren befürworten dagegen zumindest für FA-Patienten, die keinen passenden Geschwisterspender haben, einen Behandlungsversuch mit Androgenen (vgl. Kapitel 10, 11 und 22).]

Vor dem Beginn einer Androgen-Therapie sollte zunächst eine HLA-Typisierung in der Familie des Patienten durchgeführt werden, um zu sehen, ob einer der Geschwister als Spender in Frage kommt. Zugleich sollte sich der behandelnde Arzt bei einem erfahrenen FA-Transplantationszentrum über die aktuellen Empfehlungen hinsichtlich einer Androgen-Therapie informieren.

Auf die Behandlung mit Zytokinen wie G-CSF oder Erythropoetin wird an anderer Stelle in diesem Handbuch eingegangen (vgl. u. a. Kapitel 10). Bisher gibt es keine Hinweise dafür, dass die Anwendung von Zytokinen negative Auswirkungen auf eine spätere Transplantation hat. Daher ist aus der Sicht des Transplantateurs nichts gegen eine Behandlung mit Zytokinen (z. B. die Gabe von

G-CSF bei niedrigen Leukozytenwerten) einzuwenden, sofern die Untersuchung des Knochenmarks keinen Hinweis auf zytogenetische oder dysplastische Veränderungen ergeben hat. Falls der Patient jedoch nicht auf die Zytokinbehandlung anspricht, sollte eine Transplantation erfolgen.

Zurzeit gibt es leider noch kein niedrig-toxisches Zytokin zur Verbesserung der Thrombozytenwerte bei FA-Patienten. Interleukin 11 (Markenname „Neumega“) wurde bei FA-Kindern mit wenig Erfolg getestet. Zudem erhöhte es das Auftreten von Zirkulationsstörungen der Gehirnflüssigkeit (Pseudotumor cerebri).

### ***Was versteht man unter einem „passenden“ Geschwisterspender?***

Der Ausdruck „passend“ oder im Englischen „matched“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass Spender- und Empfängerzellen in den 6-10 der wichtigsten Zelloberflächen- (HLA-)Merkmale identisch sind, also zueinander passen. Außer diesen Merkmalen gibt es jedoch noch eine Vielzahl weiterer durch das Erbgut festgelegter Merkmale, die den Ausgang einer KMT beeinflussen.

Daher verlaufen Transplantationen mit Geschwisterspendern (die insgesamt näher verwandt sind) in der Regel besser als Transplantationen zwischen nichtverwandten Personen, selbst wenn deren Zelloberflächenmerkmale komplett mit denen des Empfängers übereinstimmen.

Bei Transplantationen von Spendern, die zwar hinsichtlich ihrer Zelloberflächenmerkmale zu dem Empfänger passen, aber nur weitläufig oder gar nicht mit ihm verwandt sind, sollten daher nicht die Niedrig-Dosis-KMT-Protokolle für Geschwisterspender sondern die höher dosierten Protokolle für Fremdspender-Transplantationen angewandt werden. Diese Empfehlung basiert auf der Erfahrung eines erhöhten GVHD-Risikos für „passende“ Nicht-Geschwisterspender im Vergleich zu „passenden“ Geschwisterspendern.

Bei einer G-KMT werden normalerweise Blutstammzellen aus dem Knochenmark des Spenders übertragen. In den auf FA-Knochenmarktransplantationen spezialisierten Zentren werden zurzeit verschiedene Protokolle zur möglichst effizienten Entfernung von Spender-T-Zellen erarbeitet, die für das spätere Auftreten der GVHD verantwortlich sind.

Aus dem Nabelschnurblut eines passenden Geschwisterkindes gewonnene Blutstammzellen wurden ebenfalls erfolgreich übertragen, jedoch ist die Zahl dieser Transplantate noch relativ gering. Das schnelle Anwachsen der transplantierten Zellen aus Nabelschnurblut, die niedrige Rate an GVHD-Komplikationen und die insgesamt guten Erfolge sprechen für das Verfahren. Stammt das Nabelschnurblut jedoch von einem Fremdspender, sind die Ergebnisse nicht im gleichen Maße überzeugend (vgl. Kapitel 24).

Im Gegensatz zu CD34-positiven Blutstammzellen aus Nabelschnurblut werden solche Stammzellen aus dem peripheren Blut von Kindern oder Erwachsenen in der Regel nicht für eine G-KMT verwendet. Dafür gibt es zwei Gründe:

1. Die meisten der in Frage kommenden Geschwisterspender sind kleine Kinder, und die Blutwäsche (Apherese) zur Gewinnung der CD34-positiven Stammzellen ist daher mit Risiken verbunden;
2. Wenn gleichzeitig mit der Anreicherung der CD34-positiven Stammzellen die (für den Empfänger gefährlichen) T-Zellen des Spenders nicht entfernt werden, besteht die erhöhte Gefahr einer späteren GVHD-Komplikation. Dies wiederum erhöht vermutlich das Risiko für Schleimhautkarzinome innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach der KMT.

Der in Aussicht genommene Geschwisterspender muss entsprechend getestet werden um auszuschließen, dass er oder sie selbst von FA betroffen ist. Um ganz sicher zu sein, empfehlen manche FA-Zentren sogar die direkte Mutationsanalyse bzw. die Testung von Hautfibroblasten. Damit kann ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem potentiellen Spender um einen FA-Mosaik-Patienten handelt, dessen Blutzellen durch eine so-

matische Reversion MMC- oder DEB-unempfindlich geworden wären. Die meisten Mosaik-Patienten haben jedoch einen erhöhten MCV-Wert (mean corpuscular volume = durchschnittliches Zellvolumen) ihrer roten Blutzellen.

Ein erhöhter MCV-Wert ist eines der ersten Zeichen einer Knochenmarkfehlfunktion bei der Fanconi-Anämie. Daher gehen die meisten Ärzte davon aus, dass ein klinisch gesundes Geschwisterkind mit normalen DEB- oder MMC-Chromosomenbruchwerten sowie einem normalen MCV-Wert und passenden HLA-Merkmalen als Knochenmarkspender für eine G-KMT in Frage kommt.

Auch wenn die Mutationsanalyse ergibt, dass der potentielle Spender heterozygoter Mutationsträger ist, d. h. sowohl eine defekte als auch eine intakte Kopie eines der verschiedenen FA-Gene trägt, bestehen keine Bedenken gegen seinen Einsatz als Spender. Die zurzeit verfügbaren Daten geben keinen Hinweis auf eine erhöhtes Risiko von Knochenmarkversagen, Leukämie oder anderen Tumoren bei Menschen, die heterozygote FA-Mutationsträger sind. Allerdings sind entsprechende Studien, die von den National Institutes of Health der USA und von der Rockefeller University durchgeführt werden, noch nicht abgeschlossen.

### ***Untersuchungen unmittelbar vor der Transplantation***

Unmittelbar vor der Transplantation müssen die HLA-Typisierungsergebnisse von Spender und Empfänger durch das Transplantationslabor auf ihre Korrektheit geprüft und eindeutig bestätigt werden. Erforderlich ist weiterhin die zytologische und zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks, eine FISH-Untersuchung der Knochenmarkszellen, um Veränderungen von Chromosom 7 und Chromosom 3 auszuschließen. Gegebenenfalls kann eine vergleichende Genomhybridisierung (CGH) durchgeführt werden, um Duplikationen im Bereich des langen Arms von Chromosom 3 zu erkennen. Ebenfalls sollte der Ausschluss eines MDS oder einer Leukämie erfolgen, wozu auch durchflusszytometrische Analysen hilfreich sein können.

Die Untersuchung des Blutes sollte folgende Parameter einschließen: komplettes Blutbild mit Differenzierung der einzelnen Zellklassen, Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion, Bestimmung von Blutzucker, Kalzium, Phosphat und Magnesium. Darüber hinaus sollten die Blut-Ferritin-Werte bestimmt werden.

Bei einem Ferritin-Wert über 2.000 sollte das Vorliegen einer *Hämochromatose* ausgeschlossen werden (Kernspintomographie der Leber, evtl. Leberbiopsie). Patienten mit erhöhten Ferritin-Werten sollten, wenn möglich, einige Zeit mit Desferal behandelt werden, um die Eisenablagerungen in der Leber vor der KMT zu reduzieren.

Weiterhin sollten die Patienten sehr gründlich auf etwaige Infektionen untersucht werden. Hierzu gehört die serologische Untersuchung auf Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Herpes-, Windpocken- und Hepatitis-Viren. Bei einem positiven serologischen Befund wird von den meisten Zentren ein direkter Nachweis von Zytomegalie- oder Epstein-Barr-Viren mittels des PCR-Verfahrens durchgeführt.

Einige Zentren setzen die Computer-Tomographie ein, um gezielt nach versteckten Herden von Pilzinfektionen zu suchen. In Frage kommen dabei vor allem der Kopf, die Nebenhöhlen, die Lungen, die Bauch- und die Beckenorgane. Eine nicht beherrschbare Pilzinfektion (Aspergillose) ist eine große Gefahr und damit eine der häufigsten Todesursachen von transplantierten FA-Patienten.

### ***Graft versus Host Disease (GVHD) und Knochenmarkabstoßung: Vorsorge- und Behandlungsmöglichkeiten***

Das gegenwärtige Standardverfahren zur Vermeidung einer GVHD-Komplikation nach G-KMT ist die Behandlung entweder mit Zyklosporin allein oder mit Zyklosporin, ATG und Steroiden (Kortison) zusammen. Bei der Behandlung mit ATG muss gleichzeitig eine Behandlung mit Steroiden erfolgen, um allergische

Reaktionen und die sogenannte „Serumkrankheit“ zu verhindern. Diese Medikamente dienen ebenfalls der GVHD-Prophylaxe. Unter dieser Behandlung kommt es zu einem raschen Anwachsen des Spender-Knochenmarks sowie zu relativ niedrigen Abstoßungs- und GVHD-Raten.

Der zusätzliche Einsatz von Methotrexat kann das Anwachsen des Spender-Knochenmarks verzögern sowie zu Leberschäden und Schleimhautentzündungen führen (die bei FA-Patienten besonders schlecht heilen). Da es keine überzeugenden Belege für die Verringerung der GVHD durch den Einsatz von Methotrexat gibt, sollte diese Art der GVHD-Prophylaxe nur mit größter Vorsicht und nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

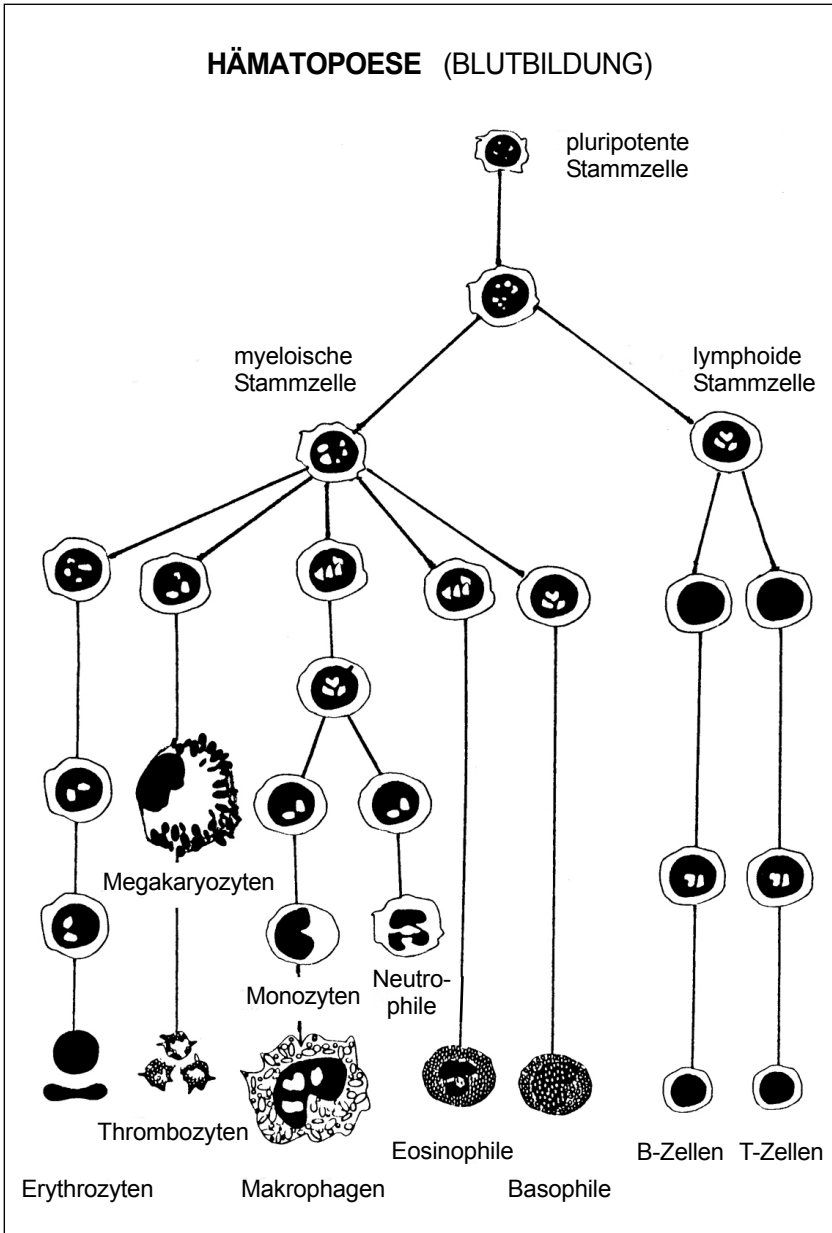
Die Universität von Minnesota testet zurzeit ein Transplantationsprotokoll, bei dem vor einer G-KMT möglichst viele T-Zellen aus dem Spender-Knochenmark entfernt werden. Obwohl die Zahl der auf diese Weise durchgeführten Transplantationen noch klein ist, hat bisher keiner der Patienten eine akute oder chronische GVHD entwickelt.

### ***Präimplantationsdiagnostik (PID) und In-Vitro-Befruchtung (IVF)***

PID in Verbindung mit IVF ist eine neue Option für Familien, in denen das betroffene Kind keinen passenden Geschwister-spender hat (8). Wenn die Mutter jung ist und genügend Eizellen gewonnen werden können, kann mit Hilfe der PID eine befruchtete Eizelle gezielt isoliert werden, die negativ für die FA ist, aber in ihrem HLA-Muster zu dem erkrankten Kind passt. Bei der Geburt wird das Nabelschnurblut mit seinen blutbildenden Stammzellen entnommen und zur Transplantation verwendet. *Die Erfolgsraten dieses Verfahrens sind sehr gering, es ist extrem aufwendig und teuer, für die Mutter physisch und psychisch belastend und ethisch problematisch. In Deutschland ist dieses Verfahren zudem gesetzlich nicht zulässig (Anmerkung des Übersetzers).*

*Hinweise zu Veröffentlichungen,  
die im vorstehenden Text angegeben sind:*

1. Berger R, Bernheim A, Gluckman E, et al. In vitro effect of cyclophosphamide metabolites on chromosomes of Fanconi anaemia patients. *Br J Haematol* 45:565-8, 1980.
2. Neto JZ, de Medeiros CR, Bitencourt MA, et al. Bone marrow transplantation (BMT) for Fanconi anemia (FA), decreasing the cyclophosphamide dose without irradiation. Program, Fifteenth Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium, Oct 2003, page 35.
3. MacMillan ML, Tan P-L, Auerbach AD, et al. Uniform engraftment and survival after fludarabine-based regimen without radiation in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. Program, Fifteenth Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium, Oct 2003, page 33.
4. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, Butturini A, Camitta BM, Champli RE, Friedrick W, Good RA, Gordon-Smith EC, Harris RE, et al. Bone Marrow Transplantation for Fanconi Anemia. *Blood* 86(7):2856-2862, 1995.
5. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129:106-12, 2003.
6. Guardiola P, Socie G, Li X, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood*. 103;1:73-7, 2004
7. Tönnies H, Huber S, Kühl J-S, et al. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 101:3872-4, 2003.
8. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA genotypically-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood*, 2003; DOI 10.1182/ Blood-2003-02-0587.



Grafik aus: „Fanconi Anemia, A Handbook for Families and Their Physicians, Third Edition, 2000“