



Hämoglobinopathien

26.–28. April 2012

Berliner Medizinhistorisches Museum

Hörsaalruine Campus Charité Mitte



Berliner Medizinhistorisches Museum und Hörsaalruine Campus Charité Mitte (Fotos: Jane Kaminski)

01 Hämatologie und Hämoglobinopathien – Historischer Abriss

Prof. emerit. Dr. med. H. Heimpel, FRCPath
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm

02 Grundlagen der Erythropoese

Prof. Dr. med. C. Dame
Klinik für Neonatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

03 Differenzialdiagnostik bei Anämie

Prof. Dr. med. A. Huber
Labormedizin, Kantonsspital Aarau AG, Schweiz

Anämien sind häufig. Sie können als eigene Erkrankung oder aber als Begleitsymptom einer anderen zugrunde liegenden Erkrankung auftreten. Anämien können aufgrund von verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Am meisten bewährt hat sich aus rein praktischen Gründen eine Einteilung mittels der Zellgröße (MCV) oder besser des mittleren Hämoglobingehaltes der Erythrozyten (MCH). Äußerst hilfreich ist auch die zusätzliche Einteilung aufgrund der gemessenen zirkulierenden Retikulozyten, die etwas über die aktuelle Aktivität des Knochenmarks bezüglich Erythropoese aussagt. Für die Vereinfachung und Standardisierung der initialen Abklärung von Anämien existieren verschiedenste Algorithmen. Die Wahl des Abklärungsalgorithmus resp. des diagnostischen Aufwandes ist nicht nur durch die Patientenpopulation (Altersheim versus Kinderklinik versus Intensivstation) bestimmt, sondern vor allem aufgrund der zu erwartenden Prävalenzen von verschiedenen Erkrankungen zu entscheiden. Hinzu kommen natürlich ökonomische Faktoren, sodass sich eine Abklärung in einem Malariagebiet in Afrika, einer Großstadt wie Mumbai oder einer Abklärung im mondänen Kurort St. Moritz unterschiedlich darstellen wird. Nichtsdestotrotz sollten Abklärungen letztlich immer auf der Basis von evidenzbasierter Medizin geschehen, will heißen, medizinisch fachlich begründet sein. Defensiv-medizinische, übertriebene Abklärungen wie auch numismatisch getriebene Abklärungen und Therapien sind vom Prinzip her verwerflich und ethisch nicht akzeptabel. Dank moderner Hämatologieautomaten, weiterer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten und besonders der Molekularbiologie lassen sich Anämien oft eindeutig definieren. Erst nach einer guten richtigen Diagnose kann auch eine letztlich kostengünstige Therapie und Prävention erfolgen.

Trotz allen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten verbleibt trotz großem Aufwand immer noch eine respektable Menge an kausal nicht klärbaren Anämien, wie das z. B. die Situation in der Altersmedizin zeigt. Im Gegensatz dazu ließen sich durch relativ einfache Maßnahmen viele schwere anämische Zustände in der nicht so bevorteilten Welt relativ einfach beheben.

04 www.kinderblutkrankheiten.de – das Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Internet

U. Creutzig, K. Reinken, J. Dobke, I. Grüneberg, G. Tallen
Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH) – Redaktion Kinderblutkrankheiten, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Im neu eröffneten Informationsportal www.kinderblutkrankheiten.de können sich seit Oktober 2011 Patienten und Angehörige sowie Ärzte und andere Fachleute umfassend und aktuell über nahezu alle Aspekte hämatologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter und deren Behandlung informieren. Das Portal befindet sich im Aufbau. Informationstexte zur Sichelzellerkrankheit, Sphärozytose, Thalassämie, Eisenmangelanämie, Neutropenie, Immunthrombozytopenie und autoimmunhämolytischen Anämie sowie allgemeine Informationen für Patienten sind bereits verfügbar. Betreiber des Portals sind das Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH) und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Das Internetangebot dient als Referenzquelle zu einzelnen hämatologischen Erkrankungen, die bisher durch unterschiedliche Interessengemeinschaften angeboten wurden.

Die Redaktion von www.kinderblutkrankheiten.de legt großen Wert auf ein fachlich fundiertes Angebot, das stets den aktuellen Stand der Forschung berücksichtigt und auf der relevanten Fachliteratur sowie den Leitlinien basiert. Sämtliche Informationstexte werden konsequent auf die jeweilige Zielgruppe zugeschnitten. Das gilt für die Textverständlichkeit und Darstellung ebenso wie für Art und Umfang der angebotenen Inhalte und Serviceleistungen. Experten aus der Hämatologie arbeiten Hand in Hand mit Fachredakteuren, die dafür sorgen, dass Texte und Informationen übersichtlich strukturiert und verständlich aufbereitet werden. Alle Texte sind mit Literaturangaben und Verweisen zu einem Glossar versehen, in dem der Nutzer zahlreiche Erläuterungen zu medizinischen Begriffen findet. Als Zusatzinformationen werden sorgfältig ausgesuchte Kontaktadressen von Betroffenen-Organisationen, Spezialsprechstunden und Registern angeboten. Sämtliche Informationstexte stehen auch als PDF-Dateien zum Herunterladen zur Verfügung. So können die Texte leicht ausgedruckt, in Ruhe gelesen und mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

www.kinderblutkrankheiten.de ist das erste und einzige deutschsprachige Informationsportal zu verschiedenen Blutkrankheiten und Gerinnungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen. Die Grundsteine sind gelegt. Eine Weiterführung und ein Ausbau des Portals mit Informationsangeboten für Ärzte und Fachleute kann nur mit ausreichend finanziellen Mitteln sichergestellt werden. www.kinderblutkrankheiten.de, info@kinderblutkrankheiten.de

05 Genetik der Hämoglobinopathien

Prof. Dr. med. A. Kulozik, PhD
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin III, Universitätsklinikum Heidelberg

06 Screeninguntersuchungen auf Hämoglobinopathien

Dr. med. C. Frömmel
Labor Berlin Charité Vivantes GmbH und Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

07 Transfusionsrisiken bei Sichelzell-Patienten

Dr. med. B. Mayer
Institut für Transfusionsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Transfusionen bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit stellen eine besondere Herausforderung dar. Neben den allgemein bei Transfusionen beschriebenen infektiösen und nicht infektiösen Nebenwirkungen, kommt den erythrozytären Inkompatibilitäten und den daraus resultierenden Problemen die größte Bedeutung zu. In westlichen Ländern lassen sich im Mittel bei 25% der Sichelzellerkrankten irreguläre Antikörper gegen Erythrozytenantigene nachweisen. Damit liegt die Rate der Alloimmunisierungen um ca. ein 5-faches höher als bei anderen Patientengruppen mit chronischem Transfusionsbedarf. Die genauen Ursachen hierfür sind unklar und wahrscheinlich multifaktoriell, wobei eine der Ursachen übereinstimmend in den Antigenunterschieden zwischen Patienten und Spendern gesehen wird. Während viele der Patienten schwarzafrikanischer Abstammung sind, gehört die Mehrzahl der Blutspender der kaukasischen Bevölkerungsgruppe an. Beide unterscheiden sich in der Expression verschiedener Blutgruppenantigene z. T. erheblich, was das Risiko einer Immunisierung erhöht. Haben diese Patienten erst einmal Antikörper gebildet, kann die Versorgung mit kompatibelem Blut extrem schwierig werden und es muss unter Umständen auf seltene kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate, die weltweit nur in wenigen Zentren vorgehalten werden, zurückgegriffen werden. In einigen westlichen Ländern gibt es daher besondere Programme, um Schwarzafrikaner zur Blutspende zu motivieren und damit eine bessere Versorgung der schwarzafrikanischen Patienten mit Sichelzellerkrankung zu gewährleisten.

In Deutschland hat dieses Problem bisher noch wenig Beachtung gefunden. Mit zunehmender schwarzafrikanischer Migration und konsekutiv wahrscheinlicher Zunahme von Sichelzellerkrankungen, sollten auch in Deutschland Personen mit schwarzafrikanischer Herkunft gezielt zur Blutspende motiviert werden um die entsprechende Versorgung zu sichern.

08 Pathophysiologie der Sichelzellerkrankung

S. Lobitz

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT,
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die Pathophysiologie der Sichelzellerkrankung ist extrem komplex. Unter didaktischen Aspekten lassen sich zwei Subphänotypen unterscheiden, die aber fließend ineinander übergehen, ausgeprägt miteinander interagieren und daher im klinischen Alltag keinesfalls isoliert betrachtet werden dürfen. Der vaso-okklusive Subphänotyp ist vor allem durch ein mechanisches bzw. Viskositätsproblem charakterisiert, das eng mit der Anzahl von Sichelzellen, der Höhe des Hämoglobinwertes und der mittleren Hämoglobinkonzentration im einzelnen Erythrozyten (MCHC) korreliert. Die klassischen vaso-okklusiven Probleme sind Schmerzkrisen, akute Thoraxsyndrome und Knochennekrosen. Der hämolytische Subphänotyp ist dagegen durch eine Aktivierung des Endothels und der Blutgerinnung, durch verstärkte Interaktionen der Blutzellen untereinander und der Blutzellen mit dem Endothel sowie durch eine Stickstoffmonoxid-Resistenz der Blutgefäße gekennzeichnet. Diese Phänomene sind dadurch zu erklären, dass bei der intravasalen Hämolyse von Sichelzellen zahlreiche Substanzen freigesetzt werden, die normalerweise durch die Erythrozytenmembran vom Blutplasma und dem Endothel separiert sind. Freies Häm und freies Hämoglobin erzeugen oxidativen Stress und aktivieren dadurch das Endothel. Freies Hämoglobin ist außerdem ein potenter Stickstoffmonoxidfänger. Arginase, die aus dem Erythrozyten in das Plasma freigesetzt wird, fördert den Abbau von Arginin zu Ornithin, so dass Arginin nicht mehr für die Biosynthese von Stickstoffmonoxid zur Verfügung steht. Es kommt also nicht nur zu einem Verbrauch von Stickstoffmonoxid durch das Hämoglobin, sondern auch zu einer Störung der Nachproduktion. Stickstoffmonoxid hemmt außerdem die Aggregation von Thrombozyten und ist ein negativer Regulator von Adhäsionsmolekülen.

Die Summe dieser Effekte ist eine Vasokonstriktion, eine Gerinnungsaktivierung und eine Endothelproliferation. Dies begünstigt den Verschluss von Blutgefäßen und führt auf Dauer neben einer Mikroangiopathie auch zu einer Makroangiopathie, die klinisch eng mit der Neigung zur Ausbildung eines pulmonalen Hypertonus, zu Schlaganfällen, Priapismus und Beingeschwüren verbunden ist. Eine koexistente alpha-Thalassämie, die bei ca. 30% aller Patienten nachweisbar ist, verschiebt den Subphänotyp in Richtung der Vaso-okklusion. Eine Behandlung mit Hydroxycarbamid reduziert ebenfalls die Hämolyse, führt aber durch die anderen Eigenschaften des Hydroxycarbamids, z. B. die Herabregulierung von Adhäsionsmolekülen, in der Regel nicht zu einer gesteigerten Frequenz vaso-okklusiver Komplikationen.

09 Therapeutische Optionen bei Sichelzellerkrankung

Dr. med. C. Potthoff

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf

10 Schmerztherapie bei Sichelzell-Patienten

Dr. med. T. Reindl

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT,
Charité – Universitätsmedizin Berlin

11 Der erwachsene Sichelzell-Patient

Dr. med. R. Dickerhoff

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Uni-
versitätsklinikum Düsseldorf

Durch Neonatal-Screening (in USA, Frankreich, UK, Belgien, Niederlande), Penizillinprophylaxe und Milzpalpation durch die Eltern hat sich die Lebenserwartung von Kindern mit Sichelzellerkrankung so verbessert, dass seit den 1990er Jahren in den genannten Ländern 85 bis 90% der betroffenen Kinder das Erwachsenenalter erreichen. Für Deutschland gibt es keine Zahlen, da wir kein NN-Screening für diese Erkrankung haben. In den 1990er Jahren war die mitt-

lere Lebenserwartung in USA und Frankreich für HbSS-Patienten 40 bis 50 Jahre, für HbS β +Thal – und HbSC-Patienten 50 bis 60 Jahre. Sichelzellpatienten werden in Deutschland meist weit über das 18. Lebensjahr hinaus in Kinderkliniken betreut, da es für sie in der Inneren Medizin bis jetzt extrem wenig Ansprechpartner gibt. Daraus ergibt sich für erwachsene Patienten, wenn sie nicht in einer Kinderklinik betreut werden, zusätzlich zu den klinischen Komplikationen noch das Problem, oft auf Unwissen und Unverständnis bei Ärzten und medizinischem Personal zu stoßen.

Erwachsene Patienten haben nicht nur die meisten akuten Krankheitsmanifestationen, die sie in der Kindheit hatten, wie Schmerzkrisen, Akute Thorax-Syndrome, Priapismus, Sepsen, ZNS-Ereignisse, Milzsequestrationen (HbSC-Patienten) sie leiden zusätzlich an chronischen Organschäden wie avaskulären Nekrosen von Hüft- bzw. Humeruskopf, Deckplatteneinbrüchen der Wirbelsäule, Niereninsuffizienz, pulmonalem Hochdruck, Unterschenkelgeschwüren. Im Erwachsenenalter können noch zusätzlich zu den klassischen Schmerzkrisen chronische Schmerzen kommen. Auch Zweiterkrankungen wie Rheumatoide Arthritis oder Sarkoidose sind möglich. Zusätzlich gilt es auch, Schwangerschaften bei Sichelzellpatientinnen zu betreuen. Durch häufiges Fehlen haben Erwachsene häufig Probleme mit Ausbildung und Beruf und werden oft in eine Frühberentung gedrängt.

Die Kombination von akuten und chronischen Krankheitsmanifestationen macht es für Ärzte erforderlich, über großes Wissen und Erfahrung zu verfügen. Da dies in einem Land wie Deutschland, wo viele Kollegen nur einige wenige Patienten betreuen, nicht möglich ist, sind alle Kollegen, die Sichelzellpatienten betreuen, aufgerufen, die im Internet zu Verfügung stehenden Informationen (www.haemoglobin.uni-bonn.de bzw. www.dgho.de/onkopedia/sichelzellkrankheiten) und die Beratung über sichelzelle@med.uni-duesseldorf.de zu nutzen.

12 Grundlagen der β -Thalassaemia major

Dr. med. S. Balzer

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf

Die Thalassämien sind eine heterogene Gruppe genetisch bedingter Anämien. Ursächlich ist jeweils eine quantitative Störung der Globinkettensynthese: aufgrund von Mutationen in den für die Globinketten kodierenden Genen besteht ein Mangel an β -Globinketten (β -Thalassämie) bzw. α -Globinketten (α -Thalassämie). Im Falle der β -Thalassämie führen die infolge der eingeschränkten β -Ketten-Produktion überzähligen α -Globinketten über unterschiedliche toxische Effekte letztlich zur Apoptose von Erythrozyten-Vorstufen und damit zu einer ineffektiven Erythropoese. Außerdem kommt es durch eine Schädigung der Erythrozytenmembran zu einer Hämolyse. Nach der Schwere des jeweiligen klinischen Verlaufs werden die β -Thalassämien in Thalassämia minor, Thalassämia intermedia und Thalassämia major eingeteilt. Dabei besteht bei der Thalassämia minor lediglich eine asymptotische Mikrozytose, bei der Thalassämia intermedia eine unterschiedlich stark ausgeprägte Anämie ohne regelmäßigen Transfusionsbedarf und bei der Thalassämia major eine schwere Anämie bereits im ersten Lebensjahr, die eine lebenslange regelmäßige Transfusionstherapie erforderlich macht.

Es sind insgesamt über 250 verschiedene Mutationen im β -Globin-Gen bekannt, die zu einer verminderten oder vollständig gestörten β -Globin-Produktion führen. Die Schwere der Symptomatik im Einzelfall hängt vom Ausmaß der Imbalance zwischen α -Globinketten und γ - bzw. β -Globinketten ab. Diese Imbalance wird durch die zugrunde liegende β -Globin-Mutation mit evtl. vorhandener Restfunktion der Globinkettensynthese sowie durch zusätzlich modulierende Faktoren wie z. B. eine Persistenz der fetalen Hämoglobinsynthese beeinflusst.



13 Sekundäre Hämochromatose bei β -Thalassaemia major

Dr. med. G. Strauß

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT,
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Unter physiologischen Bedingungen ist der Eisenhaushalt ein stabiles und exakt reguliertes System. Kommt es jedoch zur Überschreitung der physiologischen Kapazität des Transportproteins Transferrin sowie der Fähigkeit der Zellen, überschüssiges Eisen in stabiler Form zu speichern, führt dies zur Hämochromatose. Bereits ab einer Transferrinsättigung von 75% ist Nicht-Transferrin-gebundenes Eisen (NTBI) in unterschiedlichen Komplexen gebunden nachweisbar und das labile Plasmaeisen (LPI) wird von den Zelle aufgenommen. Daher steigt bei Überschreiten der intrazellulären Verwertungs- und Speicherkapazität der labile zelluläre Eisenpool an (LCI). Das in dieser Form vorliegende Eisen ist aufgrund seiner katalytischen Eigenschaften durch die Generierung von Hydroxylradikalen und die Bildung redoxaktiver Metabolite toxisch. Die Folge sind oxidative Schäden von Membranlipiden, Proteinen und DNA-Schäden, die unter anderem zur Störung der mitochondrialen und lysosomalen Funktion, zu Veränderungen der Genexpression und auch zu Veränderungen von Tumorsuppressorgenen (p53) führen können. Die Thalassaemia major ist diejenige Krankheit, für die die umfangreichsten Erfahrungen bezüglich der sekundären Eisenüberladung bestehen. In der Regel kommt es bei der Thalassaemia major zur Eisenüberladung durch die parenterale Zufuhr von Eisen in Form regelmäßigen Transfusionen und/oder zusätzlich durch eine verstärkte Eisenresorption bei ineffektiver Erythropoese, bei nicht ausreichender Transfusionsbehandlung. Siderose-bedingte Organschäden betreffen vor allem Herz, Leber sowie endokrine Organe wie Hypophyse, Pankreas, Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Gonaden. Herzinsuffizienz und Arrhythmien infolge einer Myokardsiderose sind die häufigsten Todesursachen von Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung.

14 Überwachung der Eisenüberladung bei Thalassämie-Patienten

R. Grosse

Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Die Eisenchelatortherapie hat zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität und Morbidität bei polytransfunden Thalassämie-Patienten geführt. Zusätzlich zu dem seit über 30 Jahren verfügbaren und nur s.c. oder i.v. zu verabreichenden Chelator Deferoxamine (Desferal®), gibt es mittlerweile zwei weitere Chelatoren, Deferiprone (Ferriprox®) und Deferasirox (Exjade®), die beide oral gegeben werden können. Zur Indikationsstellung für eine Eisenchelatortherapie sollte idealerweise nicht nur das Serumferritin bestimmt werden, sondern auch die Lebereisenkonzentration (LIC) und die kumulative Transfusionsmenge. Gerade bei Kleinkindern sollte eine Nutzen/Risiko-Abwägung stattfinden, unter Berücksichtigung der chelatorspezifischen Nebenwirkungen. Die LIC sollte heutzutage mit nicht invasiven Methoden bestimmt werden. Die Bestimmung der LIC mittels Leberbiopsie ist obsolet und entspricht nicht mehr dem Goldstandard. Sie sollte nur noch in besonderen Fällen, wie z. B. dem V. a. eine Leberzirrhose durchgeführt werden. Als nicht invasive Methoden kann die LIC mit Kernspintomografie (MRT) oder der Lebersuszeptometrie (SQUID-Biomagnetometer) bestimmt werden. Trotz niedriger LIC kann es zu einer myokardialen Siderose kommen, die unbehandelt zu einer Kardiomyopathie führt und weiterhin die häufigste Todesursache bei transfunden Thalassämie-Patienten ist. Die Eisenüberladung des Herzens geschieht deutlich langsamer als die hepatische Eisenüberladung, allerdings kann das Eisen aus dem Herzen, im Vergleich zur Leber, auch nur relativ langsam cheliert werden. Daher empfiehlt es sich, ab dem 10. Lebensjahr zusätzlich die kardiale Eisenüberladung zu messen. Dies geschieht nicht invasiv, mithilfe einer MRT Untersuchung, durch die Gradienten-Echo-Methode T2*, bzw. R2*. Parallel sollten in der gleichen MRT-Untersuchung die Funktionsparameter des linken und rechten Ventrikels bestimmt werden. Bei einer Kardiosiderose steht häufig das Rechtsherzversagen im Vor-

dergrund. Zurzeit noch im Rahmen von Studien, ist mittlerweile auch die Eisenkonzentration der Hypophyse, als auch des Pankreas mittels MRT zu messen.

Unter einer Eisenchelatortherapie sollten nicht nur regelmäßig das Serumferritin, das Serumkreatinin als auch die Transaminasen bestimmt werden, sondern auch zur Dosisanpassung und zur Vermeidung einer Über-, als auch Unterchelierung, muss in regelmäßigen Abständen die LIC und die myokardiale Eisenkonzentration, je nach vorbestehender Eisenkonzentration und /oder bereits bestehenden Beschwerden, alle sechs Monate bis alle zwei Jahre wiederholt gemessen werden.

15 Grundlagen der Eiseneliminationstherapie

Prof. Dr. med. A. Pekrun

Prof.-Hess-Kinderklinik, Klinikum Bremen-Mitte

16 Intensivierte Chelattherapie bei Hochrisiko-Patienten

Dr. med. G. Janßen

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf

Die Kardiomyopathie infolge der kardialen Eisenüberladung stellt für Patienten mit β -Thalassaemia major, die lebenslang in einem Hochtransfusionsregime behandelt werden, die häufigste Todesursache dar. Kernspintomografisch kann neben anderen funktionellen Parametern heute die Schwere der myokardialen Eisenüberladung mittels T2* zuverlässig gemessen werden. Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und ein T2* < 10 stellen die absolute Indikation für eine intensiviertere Chelattherapie dar. Die bisher durchgeführte, intensiviertere subkutane oder intravenös applizierte 24-Stunden-Dauerfusion von Deferoxamin führen zu einer verbesserten Eisenausschleusung aus Herz und Leber. Sie bedeutet aber auch eine nicht unerhebliche Belastung für den Patienten. Deferiprone hat in verschiedenen Studien einen Vorteil in der Chelierung des Herzeisens gezeigt. Es wird daher heute bei drohendem Herzversagen eine Kombinationstherapie von Deferoxamine und Deferiprone empfohlen. Die Applikation sollte simultan oder sequenziell erfolgen. Ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil wie Neutropenie, renale und pulmonale Einschränkungen sowie Hörverlust ist zu beachten. Anhand von Fallbeispielen wird darüber hinaus der effektive Einsatz von Deferasirox bei einer schweren Eisenüberladung demonstriert. Studien zeigen, dass Deferasirox zur Reduktion des Herzeisens sinnvoll eingesetzt werden kann. Erfahrungen zur Kombination von Deferasirox mit anderen Chelatoren (z. B. Deferiprone) liegen bisher nur als Einzelfallberichte vor.

Zusammenfassung: Eine Kardiomyopathie bei Thalassaemia major, die häufig aus einer fehlenden Compliance in der Durchführung der Chelattherapie resultiert, bedeutet eine lebensbedrohliche Komplikation. Die rasch einsetzende, intensiviertere, kombinierte Chelattherapie kann die Herzfunktion des Patienten anhaltend verbessern.

17 β -Thalassaemia intermedia

Priv.-Doz. Dr. med. H. Cario

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Pädiatrische Onkologie,
Universitätsklinikum Ulm

Die β -Thalassaemia intermedia (TI) ist eine klinische Diagnose für eine Gruppe von Krankheitsbildern, die als mittelschwere Thalassämieform verlaufen, ohne dass primär eine für die Thalassaemia major typische chronische Transfusionsbedürftigkeit besteht. Die genetische Basis bildet meist eine homozygote oder compound-heterozygote β -Thalassämie, deren phänotypische Manifestation durch verschiedene genetische Einflussfaktoren modifiziert wird.

Bis vor wenigen Jahren bestand das Ziel der Behandlung von Patienten mit TI darin, den Zustand der Transfusionsfreiheit möglichst lange zu erhalten. Dies wurde vor allem durch Splenektomie erreicht. Hintergrund für dieses Vorgehen waren die unter regelmäßiger Transfusionstherapie befürchteten Komplikationen der sekundären Hämochromatose, die auch nach Einführung der Chelattherapie mit Deferoxamin Anfang der 1970er Jahre aufgrund von Compliance-



Problemen in hoher Prävalenz vorkamen. Im Zusammenhang mit der steigenden Lebenserwartung der TI-Patienten traten jedoch in den vergangenen Jahren zunehmend die Spätkomplikationen bei nicht regelmäßig transfundierten Patienten in den Blickpunkt des klinischen und wissenschaftlichen Interesses. Dies sind die schwere pulmonale Hypertension mit Rechtsherzinsuffizienz sowie thrombotische Komplikationen (insbesondere bei splenektomierten Patienten), die Autoimmunhämolyse, Knochenschäden und Minderwuchs, die Komplikationen extramedullärer Hämatopoese, Unterschenkelgeschwüre und eine resorptive Eisenüberladung. Inzwischen besteht daher zunehmend Konsens, bei Anzeichen für charakteristische Folgeerscheinungen einer TI rechtzeitig eine regelmäßige Transfusionstherapie, begleitet von einer Chelattherapie, zu beginnen. Dieser Strategiewechsel wird durch die jüngste Entwicklung neuer diagnostischer Methoden sowie die Einführung neuer, oraler Chelatbildner erleichtert. Die besondere Herausforderung bei der Betreuung von TI-Patienten liegt darin, rechtzeitig die Notwendigkeit der Transfusionstherapie zu erkennen und den Patienten und Eltern die Bedeutung dieser grundlegenden Änderung des therapeutischen Vorgehens zu vermitteln. Insbesondere bei älteren Patienten ergeben sich dabei oft Schwierigkeiten mit der regelmäßigen Durchführung der Chelattherapie, auch bei Einsatz oraler Medikamente. Die Lösung dieses „therapeutischen Dilemmas“ zwischen der Gefahr von Komplikationen der TI bei bis auf die Splenektomie unbehandelten Patienten und dem Risiko der transfusionsbedingten sekundären Hämochromatose steht im Zentrum der Behandlung jedes einzelnen Patienten.

18 α -Thalassämien

Prof. Dr. med. G. Gaedicke

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

19 Neues aus der Stammzelltransplantation

Dr. med. A. Jarisch

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik III, Schwerpunkt Stammzelltransplantation, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) bei nicht malignen hämatologischen Erkrankungen ist seit den 1980er-Jahren ein gut etabliertes Verfahren und bis zum heutigen Zeitpunkt die einzige kurative Therapie bei angeborenen Anämien. Mehr als 3000 Patienten mit einer Thalassämie major wurden bisher weltweit transplantiert. Eine Verbesserung der Überlebensrate konnte in den vergangenen Jahrzehnten u. a. durch die Verfeinerung der HLA-Typisierung, die verbesserte Supportivtherapie und die Verwendung von neuen, weniger toxischer Medikamente in der Konditionierung erzielt werden. Eine bedeutende Rolle für das Outcome von Patienten mit Thalassämie major spielt die Eisenüberladung vor SZT. Die Pesaro-Klassifikation (irreguläre Chelation vor SZT, Hepatosplenomegalie und Leberfibrose) spiegelt diese Risikofaktoren wieder. In einer umfassenden italienischen Untersuchung zeigten Patienten mit einem niedrigen Risiko (Klasse-I- und -II-Patienten) eine Thalassämie-freies Überleben von 87 und 84% nach SZT von einem Familienspender, gegenüber 57% bei Klasse-III-Patienten. Wurde ein HLA-identischer Familienspender identifiziert, sollte die SZT möglichst vor dem Schulalter durchgeführt werden. Bei älteren Patienten sollte eine den Risikoklassen adaptierte Konditionierung angewendet werden. Die meisten Transplantationen werden mit HLA-identen Familienspendern durchgeführt. Allerdings steht nur ca. 25% der Patienten ein HLA-identischer Familienspender zur Verfügung. In den letzten Jahren wurden vor allem in Italien detaillierte Erfahrungen in der Transplantation mit unverwandten HLA-identen (zum Teil unter Verwendung erweiterter HLA-Typisierung, extended haplotypes), aber auch nicht HLA-identen, haploidenten Spender durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind viel versprechend und zum Teil nahezu vergleichbar mit den Ergebnissen von Transplantationen mit HLA-identen Familienspendern. Dennoch ist eine haploidente Transplantation bei hämatologischen Erkrankungen zum derzeitigen Zeitpunkt als experimentell einzustufen und nicht generell zu empfehlen. Unabhängig davon stellt die SZT vom nicht-verwandten Spender für die Behandlung z. B. von Patien-

ten mit Unmöglichkeit einer langfristigen Transfusionstherapie aufgrund schwerer Alloimmunisierung eine wichtige Behandlungsmöglichkeit dar. Generell bedarf die Indikationsstellung für eine SZT von einem unverwandten Spender der sorgfältigen Abwägung hinsichtlich der im Alter zunehmenden Eisenüberladung und den damit verbundenen Organschäden, der aktuellen Entwicklung im Bereich der medikamentösen Therapie der Eisenüberladung und der damit verbundenen besseren Prognose der Patienten gegenüber den Risiken einer SZT. Hinsichtlich der Morbidität und Mortalität einer konventionellen myeloablativen Konditionierung, ist ein weiterer Aspekt bei der SZT von Hämoglobinopathien die Verwendung von Konditionierungsregimen mit reduzierter oder intermediärer Toxizität. Auch die Vermeidung von Spätfolgen wie Wachstums- und Fertilitätsstörungen sowie sekundärer Malignomen stellt ein langfristiges Ziel dar. Viele Patienten, die mit einer reduzierten Konditionierung transplantiert wurden, entwickeln einen gemischten Chimärismus, d. h. die Koexistenz von Spender- und Empfängerzellen im peripheren Blut. Liegt langfristig ein stabiler Chimärismus vor, reichen 20 bis 30% Spenderzellen aus, dass die Patienten klinisch asymptomatisch und transfusionsfrei sind. Diese Kenntnis rechtfertigt den Einsatz von reduzierten oder intermediären Konditionierungsregimen mit Fludarabin, Thiotepa und Treosulfan. Erste Veröffentlichungen zeigen viel versprechende Ergebnisse, jedoch fehlen bisher kontrollierte vergleichende Studien.

20 Stammzelltransplantation bei Thalassämie

Priv.-Doz. Dr. med. A. Schulz

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Ulm

Unter der Diagnose Thalassämie major werden Hämoglobinopathien zusammengefasst, die genetisch durch Mutationen in der β -Kette des Hämoglobins, klinisch durch einen regelmäßigen Transfusionsbedarf für Erythrozyten definiert sind. Die konservative Behandlung der Thalassämie major besteht in regelmäßig, ca. alle 3 Wochen durchzuführenden Erythrozytentransfusionen kombiniert mit einer Chelattherapie zur Vermeidung toxischer Organkomplikationen durch Eisenüberladung. Aufgrund der Verfügbarkeit hochwirksamer oraler Chelatoren (Deferipron, Deferasirox) konnte insbesondere die Lebensqualität aber auch die Lebenserwartung der Patienten in den letzten Jahren entscheidend verbessert werden. Als kurative Maßnahme steht dieser konservativen Therapie die hämatopoietische Stammzelltransplantation (SZT) gegenüber. Die SZT ist bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Familienspenders mit einer hohen Erfolgsrate verbunden und daher bereits im frühen Kindesalter (ab ca. dem 2. Geburtstag) empfohlen. So wurden an der Kinderklinik Ulm 44 Patienten mit Thalassämie transplantiert, wobei bei 42 (95%) ein anhaltendes primäres Anwachsen des Transplantats und somit eine Heilung erzielt werden konnte. Ein Patient zeigte über mehrere Monate eine autologe Regeneration, konnte aber erfolgreich retransplantiert werden. Ein Patient verstarb an einer schweren Infektion im Rahmen der Transplantation. Alle überlebenden Patienten (98%) haben keine chronische GvHD und eine gute Lebensqualität. In den letzten Jahren konnten die Möglichkeiten der SZT bei Thalassämie verbessert und erweitert werden, z. B. bezüglich folgender Aspekte:

- „Schonende“ Konditionierungsverfahren, z. B. durch toxizitätsreduzierte Chemotherapie und/oder Radioimmuntherapie (gezielte Bestrahlung des Knochenmarks durch radioaktiv markierte monoklonale Antikörper), die insbesondere älteren bzw. Patienten mit erhöhter Komorbidität zu Gute kommen.
- Alternative Spender, z.B. mittlerweile größere Berichte über HLA-kompatible Fremdspender sowie begrenzte positive Erfahrungen mit HLA-haploidenten Familienspendern, so dass auch Patienten ohne HLA-identischen Familienspender einer SZT zugeführt werden können.
- Erste Berichte der Genterapie durch Übertragung genetisch korrigierter autologer Stammzellen.

Auf dem Boden dieser aktuellen Entwicklungen werden erweiterte Indikationsstellungen für die SZT bei Thalassämie im Vergleich zur konservativen Transfusionstherapie diskutiert.

21 Stammzelltransplantation bei Sichelzellerkrankheit

Prof. Dr. med. M. Minkov, Univ.-Doz. Dr. med. S. Matthes-Martin
Hämatologie, St. Anna Kinderspital Wien, Österreich

Der Begriff Sichelzellerkrankheit (SZK) umfasst eine genetisch heterogene Gruppe von Hämoglobinopathien, bei denen das pathologische Hämoglobin S (HbS) > 50% der Gesamthämoglobinmenge beträgt. Zu denen zählen die homozygote SZK (HbSS) und compound-heterozygoten Formen z. B. HbS β Thal, HbSC, HbSDPunjab bei denen von einem Elternteil das HbS, vom anderen eine weitere β -Ketten-Variante vererbt wurde. Die herabgesetzte Verformbarkeit und die veränderte Membranoberfläche der Erythrozyten bei SZK führen zu vielfältigen pathologischen Interaktionen mit der Gefäßwand, wobei es unter Zusammenwirkung der Endothelzellen, der Leukozyten und Thrombozyten zum Ausschütten von inflammatorischen Zytokinen kommt. Langfristig wird durch die permanente Endothelschädigung und die Entzündung eine myofibroblastäre Proliferation mit Intimahypertrophie hervorgerufen. Die SZK führt zu einer Reihe von akuten zum Teil lebensbedrohlichen Ereignissen und zu chronischer Schädigung fast aller Organe. Daher ist die Lebenserwartung der Patienten auch bei Betreuung nach besten internationalen Standards deutlich verkürzt. Besonders hoch ist die Mortalität bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen. Die Stammzelltransplantation (SZT) stellt zurzeit die einzige kurative Behandlung dar. Bei SZT von HLA-identen Geschwistern ist mit einer Heilung von > 90% zu rechnen. Allerdings muss bei myeloablativer Konditionierung mit Spätfolgen wie Infertilität oder Sekundärmalignomen gerechnet werden. Aus diesem Grund wurden an unserer Klinik acht Patienten (medianes Alter 9 Jahre) mit SZT von Geschwisterspendern nach reduzierter Konditionierung (Fludarabin, Thiotepa, Melphalan plus ATG oder Campath) behandelt. Es kam zu keiner Abstoßung und 100% krankheitsfreiem Überleben.

Bei vorhandenem Geschwisterspender sollte bei allen pädiatrischen Patienten mit SZK eine SZT möglichst früh durchgeführt werden um SZK-bedingten

Organschäden so gering wie möglich zu halten. Bei dem Einsatz einer reduzierten Konditionierung ist eine deutliche Reduktion der Spätfolgen zu erwarten. Eine SZT vom unverwandten Spender wird wegen höherem Mortalitäts- und Komplikationsrisiko nur bei bestehender Indikation entsprechend den international etablierten Kriterien empfohlen.

22 Interaktive Besprechung konkreter Fallbeispiele und typischer Fallstricke

Priv.-Doz Dr. med. H. Cario¹, S. Lobitz²

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Pädiatrische Onkologie, Universitätsklinikum Ulm, ²Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Hämoglobinopathien und andere angeborene Anämien sind genetisch, pathophysiologisch und klinisch hochkomplexe Erkrankungen. Manche Hämoglobinvarianten sind z. B. so instabil, dass sie sich schon beim Eintreffen der Blutprobe im Labor nicht mehr nachweisen lassen und bedürfen daher besonderer präanalytischer Vorbereitungen. Es gelingt auch bei Nutzung sämtlicher diagnostischer Möglichkeiten nicht immer, eine Diagnose zu stellen, wenn eine angeborene Erkrankung der roten Zellreihe vermutet wird.

Der letzte Programmpunkt des Symposiums HÄMATOLOGIE HEUTE soll die Möglichkeit geben, Fälle aus der eigenen Praxis im Plenum zu diskutieren. Es ist nichts zwangsweise notwendig, dass die eigenen Bemühungen im konkreten Fall zu einer Diagnose geführt haben. Vielmehr geht es darum zu diskutieren, welche Schritte bei der Diagnosefindung hilfreich waren oder noch sein könnten. Alle Teilnehmer sind eingeladen, Fälle aus ihrem Alltag vorzubereiten und nach Absprache mit den Organisatoren vorzustellen.