

3. Symposium in Berlin

HÄMATOLOGIE HEUTE 2014

Qualitative und quantitative Störungen der Hämatopoese

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

als wir vor zwei Jahren das erste Mal nach Berlin zu unserem Symposium HÄMATOLOGIE HEUTE eingeladen haben, waren wir nicht sicher, ob sich ausreichend Teilnehmer anmelden würden, um die Veranstaltung durchzuführen. Mit großem Erstaunen durften wir dann erleben, dass das Symposium sehr schnell ausgebucht war. Letztlich wurde HÄMATOLOGIE HEUTE 2012 auch dank hervorragender Referenten ein großer Erfolg. Die zweite Auflage in Ulm 2013 war trotz erweiterter Kapazitäten noch schneller ausgebucht – mit hervorragender Resonanz in der anschließenden Evaluation.

Wegen des regen Interesses haben wir uns in diesem Jahr einen neuen Veranstaltungsort für nunmehr 180 Teilnehmer gesucht. Die Tagung ist inzwischen wiederum ausgebucht. Dafür möchten wir uns bei allen Referenten, Zuhörern, Sponsoren und Helfern bedanken. Die Firmen Novartis Pharma, Nordic Pharma und Swedish Orphan Biovitrium tragen durch ihre großzügige Unterstützung kontinuierlich zum Gelingen von HÄMATOLOGIE HEUTE bei.

In diesem Jahr beschäftigen wir uns mit qualitativen und quantitativen Störungen der Hämatopoese. Im Rahmen einer Podiumsdiskussion werden wir darüber sprechen, ob ein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheiten auch in Deutschland Sinn machen könnte. Die GPOH-Studienleitung „Sichelzellerkrankheit“ stellt zudem die wesentlichen Kapitel der neuen AWMF-Leitlinie zur Behandlung der Sichelzellerkrankheit vor. Außerdem wird das Thema Stammzelltransplantation auf unserem Symposium eine besondere Rolle spielen. Darüber hinaus beschäftigen wir uns

u. a. mit den Themen Fanconi-Anämie, sekundäre Eisenüberladung, Erythrozytenenzymdefekte und Erkrankungen der Thrombozyten. Wir widmen uns zudem der wichtigen Frage, wie Patienten mit chronischen Erkrankungen eigentlich an die Informationen über ihre Krankheiten kommen.

Wir konnten wieder erfahrene Referenten gewinnen und sind uns sicher, dass sich ein Besuch unseres Symposiums auch in diesem Jahr wieder lohnen wird. Erstmals werden wir eine Poster-Session anbieten. Als Motivation für jüngere Kolleginnen und Kollegen können wir Dank der Unterstützung von Novartis Pharma und Nordic Pharma Reisestipendien für die Autoren der besten Beiträge anbieten.

Wir freuen uns auf Sie, falls Sie vom 10.-12. April 2014 im Berliner Umspannwerk Ost dabei sein können.

Wenn Sie HÄMATOLOGIE HEUTE 2014 verpasst haben, dann tragen Sie sich doch auf unserer Homepage für den Newsletter ein und wir benachrichtigen Sie, sobald Sie sich für Ulm 2015 anmelden können. Dort wird unser Thema „Haematology & friends“ sein.

Mit den besten Grüßen



Holger Cario, Stephan Lobitz



Foto: Informationsdienst Wissenschaft

Prof. Dr. med. Holger Cario, Ulm



Foto privat

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc, Berlin

HÄMATOLOGIE HEUTE

01 Das deutsche Neugeborenen-Screening-Programm

Oliver Blankenstein

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Endokrinologie, Diabetologie, Gastroenterologie, Intensivmedizin und Stoffwechselerkrankungen

02 Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheiten: Zwischenergebnisse der laufenden Pilotprojekte

Regine Grosse

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

03 Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheiten – Labormethoden

Claudia Frömmel

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH

Labormedizinische Untersuchungen beinhalten die Phasen Präanalytik, Analytik und Postanalytik. Für das Neugeborenen-Screening gelten besondere länderspezifische Rahmenbedingungen für Zugang, zur Entnahme berechnete Personen, Probenmaterial, Kosten und Vergütung, *Recall*-Vereinbarungen und vieles mehr.

Zielerkrankungen, die sicher erkannt werden sollen, sind alle Formen der Sichelzellerkrankheiten und in einigen Ländern auch schwere Formen der α - und β -Thalassämie. Die Sichelzellerkrankheiten umfassen die Sichelzellanämie (HbS/S) und die compound-heterozygoten Zustände mit Sichelzellerbildung und den klinischen Folgeerscheinungen wie HbS/C, HbS/ β -Thalassämie, HbS/D^{Punjab}, HbS/O^{Arab}, HbS/Lepore und andere seltene Kombinationsformen. Die Trägerschaft, heterozygoten HbS allein, gehört nicht dazu, da es nur in seltenen Ausnahmefällen zu klinisch signifikanten Auffälligkeiten führt und muss von vorgenannten unterschieden werden.

Das Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheiten kann als gerichtetes oder ungerichtetes Screening durchgeführt werden. Es können Trockenblutkarten oder Nabelschnurblut eingesetzt werden. Unterschiede in Probenmaterial und Versandbedingungen beeinflussen die analytischen Möglichkeiten und Ergebnisse. Weltweit werden isoelektrische Fokussierung, Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie und Kapillarzonen-elektrophorese mit sehr guter Sensitivität eingesetzt. Um die Spezifität für klinisch relevante Hämoglobinvarianten zu erhöhen, wird eine zweite Methode zur Bestätigung angewendet. Alle genannten Screening-Techniken bedürfen eines Interpretationsalgorithmus und erlauben nur eine vorläufige Diagnose. Eine definitive Diagnose wird in der Regel durch DNA-Analytik

erstellt, im Einzelfall auch durch spezielle Proteinanalytik. Die *Recall*-Kriterien müssen im Screeningprogramm festgelegt werden.

04 Podiumsdiskussion: Brauchen wir in Deutschland wirklich ein Neugeborenen-Screening-Programm auf Sichelzellerkrankheiten?

Orsolya Genzel-Boroviczény¹, Stephan Lobitz²

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie/KMT

Sichelzellerkrankheiten sind autosomal-rezessive β -Hämoglobinopathien und gehören global gesehen zu den häufigsten monogenen Erkrankungen überhaupt. Todesfälle in den ersten zwei Lebensdekaden sind in Mitteleuropa zwar selten, aber die Morbidität der Betroffenen ist meist schon im Kindes- und Jugendalter hoch. Die Lebenserwartung von Patienten mit einer Sichelzellerkrankheit ist auch in medizinisch hoch entwickelten Ländern im Mittel um mindestens zwanzig bis dreißig Jahre reduziert.

Die Sichelzellerkrankheit ist durch das Auftreten einer pathognomonischen Hämoglobin-Variante (HbS) charakterisiert, die das physiologische adulte Hämoglobin (HbA) vollständig oder zumindest weitgehend ersetzt. Obwohl der Hämoglobin-„Switch“ bei Kindern mit einer Sichelzellerkrankheit erst am Ende des zweiten Lebensjahres vollständig abgeschlossen ist, lassen sich schon bei Geburt der betroffenen Kinder Hämoglobin-Profile nachweisen, die in der Regel eine zweifelsfreie Diagnose der Erkrankung zulassen, bevor erste Symptome auftreten. Wird die Diagnose schon bei der Geburt gestellt, kann das betroffene Neugeborene sofort einer optimalen Supportivtherapie zugeführt werden. Dadurch lassen sich zahlreiche schwere Komplikationen vermeiden.

Die Sichelzellerkrankheit ist inzwischen fester Bestandteil der gesetzlichen Neugeborenen-Screening-Programme in vielen Ländern (z.B. USA und Großbritannien). Darüber hinaus gibt es weltweit etliche Pilotprojekte – sogar in Entwicklungsländern wie Benin.

Im Rahmen einer Podiumsdiskussion werden Prof. Orsolya Genzel-Boroviczény aus München und Dr. Stephan Lobitz aus Berlin gegen und für die Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf Sichelzellerkrankheiten in Deutschland sprechen. Im Anschluss soll die Diskussion dann auf das gesamte Plenum ausgeweitet werden.

05 Die neue AWMF-Leitlinie „Sichelzellkrankheit“

Holger Cario¹, Regine Grosse², Andrea Jarisch³,
Andreas Kulozik⁴, Joachim Kunz⁴, Stephan Lobitz⁵

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, ³Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik III, Schwerpunkt Stammzelltransplantation, ⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, ⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie/KMT

Im September 2011 hat die GPOH erstmals eine Registerstudie „Sichelzellkrankheit“ ausgeschrieben und mit der Leitung dieses Projektes ein Konsortium aus fünf Universitätsklinik (Hamburg, Frankfurt, Heidelberg, Ulm und Berlin) beauftragt. Mit dem Mandat war die Bitte verbunden, eine neue AWMF-Behandlungsleitlinie auf S2-Niveau zu entwickeln und ein nationales MARVIN-basiertes Register für Sichelzellkrankheiten zu implementieren. Diese Aufgaben sind nun weitgehend abgeschlossen. Die neue Behandlungsleitlinie soll anlässlich von HÄMATOLOGIE HEUTE 2014 erstmals einer breiten Öffentlichkeit vorgestellt werden.

06 Fanconi-Anämie: Klinische Präsentation und Diagnostik

Eunike Velleuer

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

Die Fanconi-Anämie (FA) ist eine seltene angeborene Erkrankung mit einer ungefähren Inzidenz von 1:200 000 und einer durchschnittlichen Lebenserwartung von ca. 25 Jahren. Aktuell sind 16 Gene bekannt, die mit Ausnahme des X-chromosomalen FANCB-Gens autosomal-rezessiv vererbt werden. Biallelische Mutationen in einem dieser 15 FA-Gene verursachen eine Multisystemerkrankung mit einem sehr variablen klinischen Erscheinungsbild. Die Verdachtsdiagnose kann durch die Detektion einer spontanen und induzierbaren erhöhten Chromosomenbrüchigkeit, der überdurchschnittlichen Akkumulation von Zellen in der G2-Phase des Zellzyklus oder durch gezielte DNA-Sequenzierung gestellt werden. Ca. 70% aller FA-Patienten zeigen angeborene Fehlbildungen, z. B. Minderwuchs, Defekte des radialen Strangs, Café-au-lait-Flecken, Fehlbildungen der inneren Organe (insbesondere der Nieren) und Hörprobleme. Das erste Symptom des progressiven Knochenmarkversagens tritt ungefähr zwischen dem 4. und 8. Lebensjahr auf. Bei FA-Patienten mit einem Mosaik im hämatopoetischen System kann es jedoch zu normalen oder gering reduzierten Blutwerten kommen. FA-Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von MDS und Leukämien (in der Regel AML). In den vergangenen Jahren haben die zunehmend besseren Über-

lebenschancen einer KMT zu einem kontinuierlichen Anstieg des durchschnittlichen Überlebens geführt. Erreichen die Patienten das Erwachsenenalter sind sie mit einem hohen Risiko für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen des oberen und unteren aerodigestiven Traktes sowie der Vulva konfrontiert, welche zu den hauptsächlichen Todesursachen dieser Altersgruppe gehören. Aufgrund ihrer deutlichen Hypersensibilität gegenüber DNA-quervernetzenden Reagenzien können Standardtherapieprotokolle bei FA-Patienten nicht angewandt werden. Auch der Einsatz von Bestrahlung wird kontrovers diskutiert. Regelmäßige Screeninguntersuchungen und nicht-invasive Testverfahren bieten die Chance für eine ausreichende Früherkennung. Da die chirurgische Entfernung allein jedoch keine dauerhafte Heilung bietet, müssen neue Therapieverfahren entwickelt werden. Systematische Untersuchungen von größeren FA-Patientenkollektiven haben zudem gezeigt, dass zusätzlich zu der klassischen klinischen Kombination aus angeborenen Fehlbildungen, einem progredienten Versagen des Knochenmarkes und der deutlich erhöhten Malignominzidenz auch mit Einschränkungen im endokrिनologischen Systems (z. B. gestörte Glukosetoleranz, Hypothyreose) gerechnet werden muss.

07 Fanconi anemia: molecular genetics and gene therapeutic approaches

Helmut Hanenberg

Indiana University, Department of Pediatrics, Hermann B Wells Center for Pediatric Research, Laboratory for Experimental Hematology & DNA Repair, Indianapolis, USA

Fanconi anemia (FA) is primarily an autosomal recessive DNA repair disorder, with only 1 of 16 known genotypes (2% of cases) inherited as an X-linked recessive. The underlying cellular defect results in chromosome instability and apoptosis. FA is associated with a very high frequency of bone marrow failure, leukemia, squamous cell carcinoma, endocrine abnormalities and mild to severe birth defects. Specific populations have founder mutations with carrier frequencies of less than 1 per 100. All FA gene products interact in a common pathway. Except for the single *FANCM* patient who also has two germ-line mutations in *FANCA*, there is just one FA gene with biallelic mutations deficient in each patient. Therefore, patients can be assigned to complementation groups, FA-A to -Q, defined by the absence of a normal gene product in the cells, even if the specific mutation(s) is/are not known. In 2013, the first patient (female) with biallelic mutations in *BRCA1* was identified.

FANCM and the FA-associated protein FAAP24 detect inter-strand cross-links at stalled replication forks and the protein products of eight FA genes (*FANCA/B/C/E/F/G/L/M*) form the FA core complex which facilitates activation by mono-ubiquitination of the *FANCD2* and *FANCI* proteins. These two activated proteins form a dimer (ID2) which stabilizes the stalled replication fork and then in turn interacts in nuclear repair foci with the downstream FA gene products in the FA/*BRCA* DNA damage repair pathway. Damage repair is then achieved by the late

FA proteins in cooperation with proteins from other DNA repair pathways.

Germ-line mutations in five of the downstream FA genes, *FANCD1/BRCA2*, *FANCF/BRIP1*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C* and *FANCG/XPF*, have been associated with breast/ovarian, pancreatic and other cancers in heterozygote healthy individuals where a loss of the wild-type allele occurs during the life time of the individual in a somatic cell subsequently undergoing malignant transformation.

08 Fanconi-Anämie: Konservative Therapieoptionen

Christian Kratz

Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Personen mit Fanconi-Anämie haben ein erhöhtes Risiko insbesondere für endokrinologische und hämatonkologische Komplikationen. Essenziell ist eine gute Schulung betroffener Familien bzw. Individuen. Neben dem Vermeiden von Noxen ist ein enges Überwachen zur Früherkennung möglicher Komplikationen sinnvoll. So beinhaltet das Management hämatologischer Manifestationen ein engmaschiges Monitoring hinsichtlich der Entstehung eines Knochenmarkversagens oder einer myeloischen Neoplasie. Als Therapieoptionen des Knochenmarkversagens kommen neben der hämatopoetischen Stammzelltransplantation auch Transfusionen, Androgene und Zytokine infrage. Das Management sollte individuell abgestimmt sein und den Verlauf des Blutbildes, morphologische und zytogenetische Veränderungen sowie die Art der Keimbahnmutation berücksichtigen. In dem Vortrag werden praktische Empfehlungen zur Früherkennung von Komplikationen und konservativen Betreuung Betroffener diskutiert.

09 Fanconi-Anämie: Stammzelltransplantation

Wolfram Ebell

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie/KMT

Die Fanconi-Anämie stellt mit ihrer Heterogenität, hohen Chemosensitivität, fehlbildungsbedingten Komorbidität und Tumorprävalenz eine Herausforderung für die Stammzelltransplantation dar. Nach verdienstvollen Arbeiten der Pariser Gruppe Anfang der 1980er Jahre sind Fortschritte gemacht, aber nicht alle kritischen Fragen geklärt worden. Zweifellos nötig war die Dosisreduktion DNA-kreuzvernetzender Zytostatika (Alkylantien) bzw. der Ersatz durch weniger kritische Substanzen (z.B. Fludarabin) in der Konditionierung. Art und Dosis der Alkylantien (Cyclophosphamid, Busulfan oder Kombinationen) bleiben Gegenstand der Diskussion. Noch kontroverser sind radiotherapeutische Komponenten in der Konditionierung, die optimale GVHD-Prävention mit in-vitro- oder in-vivo-T-Zell-Depletionsverfahren, als auch die Transplantationsindikation per se. Festzuhalten bleibt, dass nicht alle FA-Patienten trans-

plantiert werden müssen und Therapie-Alternativen bei moderaten Aplasien bestehen, zumal in der Vergangenheit die klassischen Transplantationsverfahren zur Zunahme sekundärer Tumoren geführt haben, wie an nordamerikanischen und europäischen Serien gut gezeigt. Für zukünftige Therapiestratifizierungen werden somit gut definierte Prognosefaktoren essentiell sein (z.B. molekulargenetische Eigenschaften, Fehlbildungsmuster, zytogenetische Ereignisse u.a.).

Ziel der Berliner Gruppe war es, vor allem mit unverwandten oder partiell-kompatiblen Stammzellspendern ein risikoarmes Engraftment auch ohne radiotherapeutische Konditionierung sicherzustellen. 18 FA-Patienten im Alter von 2 – 25 Jahren erhielten im Rahmen des GEFA02-Protokolls eine Kombination von Fludarabin (180 mg/m²), Busulfan p.o. (2 mg/kg), ATG-Fresenius (60 mg/kg) und OKT3 nach Transplantation. Die 5-Jahres-Überlebenszeit dieser Serie liegt bei 0.61±0.11 (Stammzell-Zweitgabe 27%). Im Folgeprotokoll GEFA-03 wurde Cyclophosphamid (40 mg/kg) ergänzt und ATG/OKT3 durch MabCampath (35 mg/m²) ersetzt. Bei 21 Patienten im Alter von 3–19 Jahren liegt die 5-Jahres-Überlebenszeit gegenwärtig bei 0.90±0.07 (Stammzell-Zweitgabe 5%). In beiden Gruppen war der Patientenanteil mit zytogenetischen Aberrationen, Vortransfusion oder Langzeit-Androgenen hoch, ohne dass dies als Risiko erkennbar wäre. Keiner der Patienten hatte eine akute GVHD>II oder extensive chronische GVHD. Bei diesen insgesamt zufrieden stellenden Frühergebnissen bleibt die Tumorrate in 20 Jahren die entscheidende Frage.

10 HSCT bei Hämoglobinopathien: Überblick und klassische Transplantationskonzepte

Karl-Walter Sykora

Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Nach einem kurzen historischen Abriss über die Entwicklung der Geschichte der Stammzelltransplantation wird das heutige Vorgehen bei der Stammzelltransplantation vorgestellt. Sie besteht aus der sog. Konditionierung, einer hochdosierten Kombinationschemotherapie, die manchmal mit einer Bestrahlung kombiniert wird, der Stammzellgabe, und der Phase des Anwachsens des Knochenmarkes und der danach folgenden Immunrestitution. HLA-identische Geschwister wurden zuerst als Spender eingesetzt, sie gehören auch heute noch zu den besten verfügbaren Spendern. Auch die Transplantation bei Hämoglobinopathien begann mit Geschwisterspendern. Es werden die klassischen Transplantationsverfahren für Thalassämien, deren Indikationsstellung und die Entwicklung der Konditionierungsverfahren dargestellt. Die Entwicklung der Geschwistertransplantation bei Patienten mit einer Sichelzellerkrankung wird ebenfalls in Indikationsstellung und Konditionierungsverfahren dargestellt.

11 Unverwandte und mismatched HSCT bei Hämoglobinopathien

Andrea Jarisch

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

Die allogene Stammzelltransplantation (HSCT) ist die einzige kurative Therapie bei Patienten mit Hämoglobinopathien. Während die HSCT mit HLA-identen Familienspendern bei Patienten mit einer Thalassämia major ein etabliertes Verfahren darstellt und auch zunehmend Patienten, die an einer Sichelzellerkrankung erkrankt sind, bei Vorhandensein eines Geschwisterspenders mit gutem Erfolg transplantiert werden, wird die Frage der Fremdspendertransplantation bei diesen Patienten weiterhin diskutiert.

Generell bedarf die Indikationsstellung für eine HSCT bei Patienten mit Hämoglobinopathien von einem unverwandten Spender der sorgfältigen Abwägung. Es muss die im Alter zunehmende Morbidität und Mortalität aufgrund der Grunderkrankung oder der Eisenüberladung und die Frage der Lebensqualität des Patienten gegenüber den Risiken einer HSCT abgewogen werden.

In den letzten Jahren konnten die Möglichkeiten der HSCT bei Patienten mit Thalassämia major und Sichelzellerkrankung aufgrund verschiedener Aspekte, z.B. durch toxizitätsreduzierte Konditionierungsschemata oder eine verbesserte Spenderauswahl (*extended haplotypes*) und -verfügbarkeit deutlich verbessert werden.

Auf dem Boden dieser Entwicklungen sollen in dem Vortrag die aktuellen Veröffentlichungen und Empfehlungen zur HLA-identen Fremdspendertransplantation bei Patienten mit Thalassämia major und Sichelzellerkrankung vorgestellt und diskutiert werden.

Die HSCT von einem HLA-identen Fremdspender bei Patienten mit Thalassämia major konnte vergleichbare Ergebnisse aufweisen wie eine HSCT von einem Geschwisterspender. Als Stammzellquelle wurde meistens Knochenmark verwendet. Weniger Erfahrungen liegen bei peripheren Stammzellen und Nabelschnurblut vor.

Thalassämie-Patienten, für die ein HLA-identer Fremdspender gefunden werden konnte, sollte bei Abwesenheit von eisentoxizitätsbedingten Komplikationen eine HSCT von einem HLA-identen Fremdspender angeboten werden.

Das größte Hindernis für Patienten mit einer Sichelzellerkrankung ist die Identifikation eines HLA-identen Fremdspenders. Als alternative Stammzellquelle wurde daher im Rahmen von verschiedenen Studien Nabelschnurblut als Stammzellquelle verwendet. Leider zeigten diese Patienten eine sehr hohe Abstoßungsrate von ca. 50%. Sollte jedoch ein HLA-identer Fremdspender gefunden werden, sollten auch Patienten mit Sichelzellerkrankung auch die Möglichkeit einer HSCT angeboten werden.

Eine Fremdspendertransplantation bei Patienten mit Hämoglobinopathien sollte möglichst im Rahmen von Studien und an erfahrenen Transplantationszentren durchgeführt werden.

12 Haploidente HSCT bei Hämoglobinopathien

Selim Corbacioglu

Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Mit mehr als 300 000 Neugeborenen mit Sichelzellerkrankung (SCD) jährlich und 5% der Weltbevölkerung, die Träger eines Sichelzell- oder Thalassämiegens sind, sind die Hämoglobinopathien weltweit die größte Patientenpopulation mit einer absoluten Indikation für eine Stammzelltransplantation (SZT). Trotz großer Fortschritte in der Prävention und Therapie dieser Erkrankungen leiden auch in den entwickelten Ländern weiterhin die Betroffenen unter den damit assoziierten Komplikationen. In den Schwellenländern versterben 50% bis 80% der Sichelzellpatienten innerhalb der ersten fünf Lebensjahre an Infektionen. Leider ist die Prävalenz dieser Erkrankungen, vor allem der SCD, in den Ländern besonders häufig, die sozioökonomisch aufgrund der Kosten weder eine konservative medizinische Versorgung aufrechterhalten können noch besteht aufgrund des genetischen Hintergrundes Aussicht auf einen passenden Fremdspender (MUD). Obwohl besonders bei der Thalassämie nachgewiesenermaßen eine SZT auch in Schwellenländern sicher und im Vergleich zu einer langjährigen konservativen medizinischen Therapie kostengünstiger ist, ist der Mangel an HLA-identen Spendern das größte Hindernis zur Lösung des Problems.

Die haploidente SZT ist eine Transplantationsmodalität mit errechneten 2,7 Spendern pro Patient sowie dem größten wissenschaftlichen Fortschritte der letzten Jahre.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität sich nicht mehr von SZT mit einem Geschwisterspender (MSD) oder MUD unterscheiden. Insbesondere die Inzidenz einer akuten und chronischen Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) ist im Vergleich zu einer SZT mit einem MSD oder MUD signifikant geringer. Anders als bei den SZT für maligne Erkrankungen ist bei den Hämoglobinopathien die GvHD der größte anzunehmende 'Unfall' einer SZT und sie gilt es in jedem Fall zu vermeiden. Vor diesem Hintergrund und insbesondere mit den großen Fortschritten der letzten Jahre stellt die haploidente SZT eine ernstzunehmende Alternative für alle die Patienten dar, die keinen passenden Spender finden können.

13 Informationsportal www.kinderblutkrankheiten.de

Gesche Tallen¹, Ursula Creutzig²

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie/KMT, ²Redaktionsleitung www.kinderkrebsinfo.de und www.kinderblutkrankheiten.de, Hannover

Ausgangslage und Motivation: Entscheidungskompetenz des voll-informierten Patienten, seiner Angehörigen und Behandler unterstützt Qualitätssteigerung und -sicherung in der Pädiatrischen Hämatologie. Die dazu notwendige Vermittlung von Expertenwissen ist eine ebenso anspruchsvolle wie rechtlich vorgesehene und medizinisch unverzichtbare Aufgabe mit prognostischer Bedeutung. In Deutschland gab es bisher kein Internetangebot, das fachgerecht und umfassend über nicht-bösartige Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen informiert. Daher wurde, gefördert von der GPOH sowie Baxter Deutschland GmbH, Biotest AG, CSL Behring Biotherapies for Life TM, Intersero GmbH, medac GmbH, Octapharma GmbH, Pharmore GmbH und der Pierre Fabre Pharma GmbH das neue Informationsportal www.kinderblutkrankheiten.de konzipiert und erfolgreich aufgebaut.

Bisheriges Vorgehen: Die Anforderungen an die Informationsangebote wurden zusammengestellt, die einzelnen Dokumente klassifiziert und hierarchisch strukturiert. Eine wissenschaftliche Redaktionsgruppe, bestehend aus Medizinjournalisten und hämatologisch/onkologisch spezialisierten Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin erstellt Informationen zu zahlreichen hämatologischen Erkrankungen. Die Qualitätssicherung erfolgt durch einen mehrstufigen Redaktionsfluß sowie inhaltliche Freigaben durch hinzugezogene Experten für die jeweilige Erkrankung. Eine einheitliche Gestaltung und Navigation wird mittels generischer Linux-Softwarekomponenten in einem Content-Management-System umgesetzt.

Ergebnisse: Das Informationsportal beinhaltet aktuell laienverständliche allgemeine, sowie Informationen zu Hämophilie und zahlreichen hämatologischen Krankheitsbildern, die von Experten der pädiatrischen Hämatologie ausgehen. Ärzte, Studenten und medizinisches Fachpersonal profitieren außerdem von den angebotenen Fachinformationen wie Kontaktadressen und Hinweisen auf aktuelle Forschungsergebnisse. Die Popularität des Portals nimmt seit seiner Freischaltung Ende 2011 kontinuierlich zu. Eine Partnerschaft mit der GTH ist entstanden.

Schlussfolgerungen: Der neue Informationsserver vereinigt die Inhalte der bisherigen Informationsangebote im Bereich der Pädiatrischen Hämatologie und zeichnet sich besonders dadurch aus, dass die Informationen von Experten erstellt und/oder autorisiert werden. Kontinuierliche Aktualisierung sowie Ausbau und Pflege des Portals sind jetzt dringlich, um die Qualität der Informationen und dadurch der medizinischen Versorgung weiter zu gewährleisten bzw. zu verbessern.

14 Verbesserung der Therapieadhärenz durch Patientenschulung?

Gundula Ernst

Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie

Die Diagnose einer chronischen Erkrankung bei einem Kind stellt betroffene Familien vor große Herausforderungen. Komplexe, mit Nebenwirkungen behaftete therapeutische Maßnahmen müssen verstanden und im Alltag umgesetzt werden und belastende Emotionen wie Angst, Schuldgefühle und Hilflosigkeit müssen bewältigt werden. Um ihren Alltag trotz aufwändigem Krankheitsmanagement zu meistern und dem Kind ein Maximum an Teilhabe zu ermöglichen, benötigen betroffene Familien krankheitsrelevantes Wissen, praktische Fertigkeiten und psychosoziale Unterstützung. Zusätzlich zur ärztlichen Aufklärung und Beratung hat sich daher die strukturierte Patientenschulung als sinnvolle und oft notwendige Ergänzung erwiesen.

Insbesondere bei Krankheiten, die eine engagierte Selbsttherapie erfordern, verbessern am Selbstmanagement orientierte Schulungsprogramme nachweislich den Umgang der Kinder und ihrer Eltern mit der Erkrankung wie auch deren Verhalten in akuten Krisen und senken damit sowohl die Zahl der Notfall-einweisungen als auch die Anzahl der Schulfehltag. So konnte für die Initialschulung von Eltern von Kindern mit Diabetes Typ 1 gezeigt werden, dass durchschnittlich 30 Schulungsstunden ausreichen, so dass 90% der Kinder nach einem Jahr die somatischen Therapieziele bei gleichzeitig unbeeinträchtigter Lebensqualität erreichten. Vergleichbare Daten liegen für Asthma und Neurodermitis vor.

Ob Gruppenschulungen auch bei hämatologischen Erkrankungen sinnvoll sind, bleibt zu diskutieren. Insbesondere die Seltenheit der Erkrankungen und die Schwierigkeiten, die sich aus dem Migrationshintergrund vieler Familien ergeben (z.B. Sprachbarrieren, soziale Probleme, Teilnahmemotivation), erschweren den Einsatz von Schulungen.

15 So machen es die anderen: Schulung von Patienten mit Mukoviszidose

Doris Staab

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie

16 Gesund mit Apps: Möglichkeiten vernetzter online-Gesundheitsversorgung

Kai Sostmann

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Endokrinologie, Diabetologie, Gastroenterologie, Intensivmedizin und Stoffwechselerkrankungen

Die Vernetzung von Patienten mit elektronischen online-Angeboten hat auf dem Gebiet medizinischer Versorgungsszenarien

bereits begonnen. Für die Verknüpfung von Patienten mit medizinischen online-Angeboten wurde der Begriff ePatients oder digitaler Patient geprägt. Mit der Entwicklung von Gesundheitsdienstleistungen, die auf online-Diensten beruhen konnten in der jüngeren Vergangenheit die Wirksamkeit von online-Medien auf die Gesundheit von Patienten belegt werden. Anwender werden gestärkt im Umgang mit ihrer eigenen Gesundheit. Chronisch kranke Patienten setzen soziale Netzwerke für den eigenen Gesundungsprozess ein. Es wurden bereits Apps entwickelt, für die eine therapeutische Wirksamkeit für spezielle Patientengruppen belegt ist. Chronisch kranke Patienten leben nachweislich gesünder mit der Anwendung von speziellen online-Diensten und Apps für Ihre Erkrankung. Zukünftig ist mit diesen Mitteln die gegenseitige Unterstützung von Patienten durch online-Netzwerke als echte medizinische Versorgungsmaßnahme vorstellbar.

16 Digitale Spielkonzepte, ein moderner Ansatz zur Patientenschulung

Ralf Schmidt

Universität Duisburg-Essen, Abteilung für Informatik und Angewandte Kognitionswissenschaften, Lehrstuhl für Medieninformatik, Entertainment Computing

Die Gestaltung digitaler Lernspiele hat eine langjährige und vielschichtige Historie. Noch sehr statisch, wurde in Deutschland bereits Mitte der 1990er Jahre in Form des Edutainment versucht, Computerspiele zum Transport von zunächst faktischen Lerninhalten zu nutzen. Mit zunehmender Präsenz und wirtschaftlichem Erfolg digitaler Spiele in darauffolgenden Jahren, wuchs in Wirtschaft und Wissenschaften das Interesse an der Idee und deren zunehmenden Ausprägungen. So lässt sich heute eine Reihe internationaler Beispiele für Serious Games und Game Based Learning unter anderem aus Industrie, Umwelt, Wissenschaft, dem Privaten und dem Gesundheitssektor zitieren. Neben den zunächst naheliegenden, jungen Zielgruppen werden dabei zunehmend auch Personen mittleren und fortgeschrittenen Alters adressiert. Mit der Idee der Gamification, einer eher spielgetriebenen, sich einzelner Charakteristika von Spielen zunutze machenden Gestaltung von Lernumgebungen, wird zudem der monolithische Ansatz der Serious Games sinnvoll erweitert.

Zur Erklärung der Faszination des Mediums und zur grundsätzlichen Begründung seiner Anwendung in Lernkontexten findet sich in der Forschung eine ganze Reihe von Hinweisen. Ritterfeld und Weber (2006) heben im Unterschied zu analogen Medienformen die Narration, Simulation, Interaktivität und (künstliche) Intelligenz digitaler Spiele hervor. Bereits zu Beginn der Computerspielära wies Malone (1980) mit Neugier, Fantasie und Herausforderung auf Kerncharakteristika von Spielen hin, die auch Lernanwendungen auszeichnen sollten und die Entstehung intrinsischer Motivation unterstützen würden. Dennis Charsky (2010) hob die Nähe zu modernen, konstruktivistischen Lernansätzen hervor und beschrieb Wege, die

se in ein Spieldesign zu integrieren. Darüber hinaus werden Spielen emotional positive Erlebnisse, wie Spaß und ein befriedigender Wechsel von Anspannungs- und Lösungsmomenten zugeschrieben.

Die Menge dieser Charakteristika lässt tatsächlich ein großes Potenzial für Lernanwendungen vermuten. Aus unterschiedlichen Gründen, darunter auch die Auffassung einer Nichtvereinbarkeit von Lernen und Unterhaltung, bleibt jedoch die Zahl wissenschaftlicher Untersuchungen und somit empirischer Wirknachweise, überschaubar. Die Praxis hingegen zeigt: Werden digitale Lernspiele (Serious Games) oder eher spielgetriebene gestaltete Lernumgebungen (Gamification) als Teil eines didaktischen Gesamtkonzeptes verstanden, so können sie als zeitgemäßes, akzeptiertes und flexibles Medium einen festen Platz im Medienmix komplexer Lernaufgaben besetzen.

17 Sekundäre Eisenüberladung bei transfusionsabhängigen Anämien

Stefan Balzer

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

Die häufigste Indikation für eine regelmäßige Transfusionstherapie ist die Thalassämia major. Weitere angeborene Anämien wie die Blackfan-Diamond-Anämie oder die kongenitale dyserythropoetische Anämie können ebenfalls regelmäßige Transfusionen notwendig machen. In Einzelfällen ist diese auch bei schweren Verlaufsformen von hämolytischen Anämien wie der Sphärozytose oder des Pyruvatkinasemangels oder auch bei einer Sichelzellerkrankung mit zerebralen Gefäßstenosen erforderlich.

Ziel der Transfusionstherapie ist es, eine zufrieden stellende körperliche Leistungsfähigkeit sowie eine altersentsprechendes Wachstum zu ermöglichen und eine ineffektive Erythropoese weitgehend zu supprimieren.

Das mit den Transfusionen zugeführte Eisen verursacht eine Hämosiderose, die multiple Organschädigungen nach sich zieht. Hierzu zählen die Kardiomyopathie, die Hypothyreose, die endokrine Pankreasinsuffizienz mit Diabetes mellitus sowie ein Mangel an Wachstums- und Sexualhormonen. Zur Prophylaxe dieser Folgeschäden ist eine Entfernung des zugeführten Eisens durch eine konsequente Chelattherapie erforderlich. Hierzu stehen die drei zugelassenen Chelatoren Deferoxamin, Deferasirox und Deferriprone zur Verfügung, von denen jede Substanz ihr individuelles Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum aufweist. Mehrere neue Chelatoren sind derzeit in der präklinischen oder klinischen Erprobung, aber noch nicht im routinemäßigen Einsatz.

Zur Evaluation der Effektivität einer Chelattherapie stehen neben der unkomplizierten, aber nicht immer validen Messung des Serumferritins die Messung der Leber- und Herzeisenbelastung mittels MRT oder SQUID zur Verfügung. Eine Messung der Eisenkonzentration des Pankreas oder der Hypophyse ist technisch ebenfalls möglich. Inwieweit diese routinemäßig sinnvoll ist, ist aktuell Gegenstand laufender Untersuchungen.

18 Sekundäre Eisenüberladung bei nicht-transfusionsabhängigen Anämien

Gisela Janßen

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

Patienten mit angeborenen Anämien aufgrund von Membran- oder Enzymdefekten bzw. in der Folge von Bildungsstörungen wie bei Fanconi-Anämie oder Diamond-Blackfan-Anämie entwickeln auch bei sporadisch notwendigen Bluttransfusionen im Rahmen von Infektionen oder Krisen keine behandlungsbedürftige Eisenüberladung. Ebenso Patienten mit strukturell verändertem Hämoglobin S, C und E sind ohne Transfusionsbedürftigkeit nicht von einer Eisenüberladung betroffen.

Anders verhält sich Patienten mit so genannten „non transfusion dependent thalassaemias (NTDT)“. Es handelt sich um verschiedene Krankheitsbilder wie β -Thalassaemia intermedia (TI); α -Thalassaemia intermedia (HbH-Krankheit) und die doppelt heterozygote HbE/ β -Thalassämie. Aus 68 000 Kindern, die jährlich mit verschiedenen Formen der Thalassämie weltweit geboren werden, gilt es, diese Patienten zu identifizieren, um unnötige Transfusionen zu vermeiden.

Die für Thalassämie-Syndrome typische ineffektive Erythropoese und Hämolyse mit konsekutiver Anämie triggern die Erythropoese im Knochenmark und führen zur extramedullären Blutbildung mit vermehrter Eisenresorption aus dem Darm. Die Eisenüberladung entwickelt sich langsamer als bei transfusionsbedürftigen Patienten, führt aber im Verlauf zu typischen Folgeerscheinungen. Patienten mit TI zeigen unbehandelt eine Leberfibrose, auf deren Boden sich hepatozelluläre Karzinome entwickeln können. Eine kardiale Eisenüberladung steht nicht im Vordergrund.

Infektionen, Schwangerschaft und Operationen können Indikationen zu einer gelegentlichen Erythrozytentransfusion darstellen. Wachstumsretardierung oder Knochenmarkhyperplasie stellen bei Kindern mit TI eine Notwendigkeit zur vorübergehend regelmäßigen Transfusion dar.

Die Diagnostik der Eisenüberladung mit Leber-MRT ist vergleichbar mit der β -Thalassaemia major, beginnt jedoch frühestens mit 10 Jahren in zweijährlichen Intervallen. Serumferritinspiegel können das Ausmaß der Eisenüberladung unterschätzen.

Aderlässe zur Vermeidung der Eisenüberladung bei TI sind aufgrund der Anämie in der Regel kontraindiziert. Eine Chelattherapie ist bei einem Lebereisen über 5 mg/g Leberfeuchtgewicht oder einem Ferritin >800 μ g/ml etwa ab einem Alter von etwa 10 Jahren indiziert. Weitere Behandlungsansätze wie Induktion der HbF-Produktion, JAK2-Inhibitoren oder Hpcidin-Modulation sind Gegenstand der Forschung.

Patienten mit NTDT zeigen im Verlauf ihres Lebens multiple Symptome, die in hämatologischen Zentren regelmäßig zu kontrollieren und behandeln sind.

19 Sekundäre Eisenüberladung beim myelodysplastischen Syndrom

Mathias Schmid

Stadtspital Triemli, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Zürich, Schweiz

Die sekundäre Eisenüberladung durch chronische Erythrozytentransfusion bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) war lange Zeit von untergeordneter Bedeutung. Dies war einerseits durch die schlechte Prognose der Patienten bedingt, andererseits wurde die Bedeutung der chronischen Eisenüberladung unterschätzt. Durch die Einführung der demethylierenden Substanzen sowie bessere supportive Maßnahmen hat sich die Prognose der Patienten mit MDS deutlich verbessert. Dadurch erhalten Patienten häufig länger Transfusionen, was die Notwendigkeit einer Eisenchelation, insbesondere seit Einführung der oralen Eisenchelatoren wie Deferasirox und Deferi-prone, in den Vordergrund rückt. Neben der Eisenüberladung durch chronische Erythrozyten-Transfusionen konnten Tanno und Mitarbeiter einen zweiten Mechanismus durch vermehrte Eisenresorption identifizieren, wobei aktuell noch unklar ist, inwiefern dieser bei Patienten mit MDS eine relevante Rolle spielt. Die Eisenüberladung betrifft vor allem die Leber, das Herz sowie die Bauchspeicheldrüse. Die größte Studie zur Effektivität von oralen Eisenchelatoren war die EPIC 2409, worin 341 MDS-Patienten mit Deferasirox behandelt wurden. Dabei konnte neben einem signifikanten Abfall des Ferritins auch eine Reduktion der Leberenzyme sowie eine Verbesserung der hämologischen Parameter (neutrophile Granulozyten, Hb, Thrombozyten) beobachtet werden. Letzteres könnte u. a. darauf hinweisen, dass Eisen, bzw. das nicht-Transferrin-gebundene Eisen für das Knochenmark toxisch ist.

Neben diesen Labordaten zeigen vor allem die Daten von Rose und Mitarbeitern sowie von Fox et al., dass eine effektive Eisenchelation einen Überlebensvorteil für MDS-Patienten herbeiführen kann. Allerdings liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine prospektiv-randomisierten Daten vor, die aktuell zu diesem Thema durchgeführte Studie TELESTO rekrutiert noch Patienten und wird die Frage frühestens in 3–4 Jahren beantworten können.

Letztlich gibt es immer größere Evidenz dafür, dass eine konsequente Eisenchelation bei Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation qualifiziert sind, das Outcome der Transplantation positiv beeinflussen kann.

Unklar ist, welches die beste und effektivste Methode der Bestimmung und Überwachung der Eisenüberladung ist. Die einfachste und am weitesten verbreitete Methode ist die Bestimmung des Ferritins im Serum. Das Ferritin ist jedoch als Akute-Phase-Protein sehr störanfällig, weshalb die aufwändigere aber wesentlich zuverlässigere Lebereisenmessung mittels MRT immer mehr in den Fokus rückt.

Prospektiv-randomisierte Studien werden notwendig sein, um die Bedeutung der Eisenchelation bei Patienten zu evaluieren und um diejenigen Patienten zu definieren, die von einer konsequenten Chelation profitieren.

20 Pyruvatkinase-Mangel und Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Stefan Eber¹, Oliver Andres²

¹Schwerpunktpraxis für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Gerinnungsstörungen, München, ²Universitätskinderklinik Würzburg, Erythrozytenlabor

Der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase(G6PD)-Mangel ist der weltweit häufigste hereditäre Defekt im Erythrozytenstoffwechsel. Unter den vier unterscheidbaren Typen haben der mediterrane und der chinesische Typ die größte Bedeutung, da neben dem Enzymaktivitätsmangel auch der separat vererbte Favismus, eine hämolytische Krise nach Verzehr von Ackerbohnen, auftritt. Menschen mit dem afrikanischen Typ besitzen eine ausreichende Aktivität in den Retikulozyten, wodurch infektbedingte Krisen selbstbegrenzt sind. Auch wenn Afrikaner in der Regel keine Favabohnen essen, gibt es den Favismus beim afrikanischen Typ nicht. Der einzige bekannte Auslöser einer schweren hämolytischen Krise ist Dapson, das bei der Therapie der Malaria in Europa keine Rolle spielt.

Abgesehen von den seltenen Formen mit chronisch-hämolytischer Anämie leiden die meisten Patienten mit G6PD-Mangel unter einer sporadischen Hämolyse. Um hämolytischen Krisen vorzubeugen, sollten Patienten mit der gewöhnlichen Form bestimmte Medikamente oder Nahrungsmittel meiden. Obwohl eine rezidivierende Hämoglobinurie für den G6PD-Mangel charakteristisch ist, muss sie als Warnzeichen für eine foudroyante, sogar lebensbedrohliche Hämolyse aufgefasst werden.

In Mitteleuropa ist der Pyruvatkinase(PK)-Mangel die häufigste genetische Ursache für eine chronisch-hämolytische Anämie. In den letzten Jahren konnten der genetische Defekt und die pathobiochemischen Stoffwechselforgänge weitgehend aufgeklärt werden. Um eine prognostische Abschätzung des Krankheitsverlaufs und eine risikoadaptierte Indikation für eine Splenektomie ableiten zu können, kann der Schweregrad eines PK-Mangels nach dem Transfusionsbedarf, der Hämoglobin- und indirekten Bilirubinkonzentration und der Retikulozytenzahl eingeteilt werden. Die Diagnosestellung eines PK-Mangels unterliegt einigen Fallstricken. Von Mai 2010 bis Januar 2014 haben wir im Erythrozytenlabor des Universitätsklinikums Würzburg knapp 1100 Proben, davon 385 mit Enzymbestimmungen, untersucht. Durch die Wahl des Testsystems, die Einbeziehung der aktuellen Retikulozytenzahl in die Beurteilung der Restaktivität und die Untersuchung beider Eltern gelang es, bei vier Patienten mit einer unklaren schweren oder mittelschweren hämolytischen Anämie und hohem Transfusionsbedarf einen bislang nicht identifizierten PK-Mangel nachzuweisen.

21 Pyrimidin-5'-Nukleotidase-Mangel – eine unterschätzte Erkrankung?

Arnulf Pekrun

Klinikum Bremen-Mitte, Prof.-Hess-Kinderklinik, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie

Störungen des Nukleotid-Abbaus als Folge eines genetisch bedingten Pyrimidin-5'-Nukleotidase-Mangels gelten als dritthäufigste Enzymopathie der Erythrozyten, nach Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase- und Pyruvatkinase-Mangel. Bei den Patienten besteht eine meist milde verlaufende chronische hämolytische Anämie. Erythrozytentransfusionen sind nur selten notwendig, eine Splenektomie ist nur selten indiziert.

Diagnostisch hinweisend ist eine sehr prägnante basophile Tüpfelung der Erythrozyten. Die Diagnose wird gestützt durch ein abnormes UV-Absorptionsspektrum des enteweißten Zytosols der Erythrozyten, das Absorptionsmaximum ist aufgrund der abnormen Nukleotid-Zusammensetzung verschoben von 260 nm auf 280 nm. Zur weiteren Sicherung der Diagnose sind eine Messung der Enzymaktivität und eine Genanalyse in Einzelfällen sinnvoll.

Zusammenfassung: Der Pyrimidin-5'-Nucleotidase-Mangel sollte bei chronischen hämolytischen Anämien mit ausgeprägter basophiler Tüpfelung der Erythrozyten differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

22 Grundlagen der Thrombopoese

Christof Dame

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrie mit Schwerpunkt Molekulare Neonatologie

Die normale Thrombopoese ist durch das Zusammenspiel der Proliferation megakaryozytärer Vorläuferzellen, von megakaryopoietischen Wachstumsfaktoren, der Differenzierung und Reifung von Megakaryozyten sowie der Synthese und Freisetzung der Thrombozyten geprägt. Störungen dieser Abläufe führen zu einer verminderten Anzahl oder Funktion von Thrombozyten.

Die Proliferation der megakaryozytären-erythroiden Vorläuferzelle (MEP) in die megakaryozytäre Zellreihe wird maßgeblich durch den Transkriptionsfaktor FLI1, aber auch die selektive Funktion von ETS1 und GABP α geprägt. Während viele Transkriptionsfaktoren für die Megakaryopoese und die Erythropoese eine duale Rolle spielen (z.B. GATA1, GATA2, FOG1, SCL/TAL1, LMO2), ist ab dem Stadium des Megakaryozyten der Transkriptionsfaktor RUNX1 von hervorragender Bedeutung. Durch die Interaktionen verschiedener direkt oder indirekt DNA-bindender Proteine (*megakaryocytic enhancer* z.B. durch GATA1, -2 und RUNX1; GATA1-RUNX1; SCA/TAL1-RUNX1; RUNX1-FLI1 Komplexe) werden die weitere Differenzierung und Reifung der Megakaryozyten gesteuert. Mit dem Übergang von der megakaryozytären Vorläuferzelle zum reifen Megakaryozyten verlieren die Zellen ihre Proliferationskapazität und reifen in einem Prozess, bei dem die Zellkerne

durch wiederholte Endoreduplikation und Endomitose an Größe und Ploidie zunehmen. Dabei spielen neben RUNX1 (via Repression von MYH10) die Guanin-Austauschfaktoren GEF-H1 und ECT2 eine neu identifizierte Rolle. Das Maß der Ploidie korreliert direkt mit der später aus dem Megakaryozyten freigesetzten Anzahl von Thrombozyten. Im Zytoplasma des reifen Megakaryozyten finden eine Invagination des Membransystems und die Bildung der Granula statt. Im Differenzierungsprozess zum Stadium IV Megakaryozyten werden die Glykoproteine (u.a. GPIIb/IIIa, GPIb, GPIV) für die Membranoberflächen und die Bestandteile der α -Granula (u.a. Fibrinogen, Thrombospondin, vWF) gebildet, welche für die spätere funktionelle Aktivierung der Thrombozyten essenziell sind. Thrombopoietin (THPO) ist der primäre humorale Regulator der Megakaryopoese, dessen Rezeptor cMPL in allen Stadien der Megakaryopoese exprimiert ist. Für die Bildung der *proplatelets* und die Freisetzung der Thrombozyten sind die zytoskelettalen Systeme von Tubulin, Aktin und Spektrin essenziell, deren molekulare Regulation (u.a. durch RanBP10 und WASp) zum Teil erst kürzlich identifiziert wurden.

23 Angeborene Thrombozytopenien: Klinische Symptomatik, Differenzialdiagnose und Therapie am Beispiel von kongenitaler amegakaryozytärer Thrombozytopenie, Thrombozytopenie-absent-radii-Syndrom und Wiskott-Aldrich-Syndrom

Gabriele Strauss

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie/KMT

Thrombozyten sind Blutzellen, die aus Vorläuferzellen im Knochenmark, den Megakaryozyten, entstehen. Obwohl die Diagnose Thrombozytopenie bei Neugeborenen mit 1:1000 häufig gestellt wird, sind angeborene Erkrankungen der Megakaryopoese sehr selten. Patienten mit Thrombozytopenien ($<50/\text{nl}$), die durch mangelhafte Bildung von megakaryozytären Vorläuferzellen im Knochenmark verursacht werden, haben häufig bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in den ersten Lebensstunden Petechien, seltener intrakranielle Blutungen. Eine typische Erkrankung ist die kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT). Patienten weisen in der Regel keine weiteren Fehlbildungen auf, CAMT wird durch Mutationen im THPO-Gen, das für den Thrombopoietinrezeptor c-Mpl codiert, verursacht. Da c-Mpl auch auf hämatopoetischen Stammzellen exprimiert wird, kommt es im Verlauf der ersten Lebensjahre zu einem konsekutiven Versagen der Hämatopoese. Neben symptomatischer Behandlung durch Gabe von Thrombozytenkonzentraten (TK), ist die einzige kurative Therapie die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT).

Auch das Thrombozytopenie-absent-radii(TAR)-Syndrom ist durch eine deutliche Reduktion der Megakaryozyten gekennzeichnet; die Diagnose ist aufgrund der typischen skelettalen Veränderungen (bilaterale Radiusaplasie mit Klumphand), relativ einfach. Ursache ist der Verlust des Gens RBM8A auf einem

Chromosom, zumeist durch eine 1q21.1-Mikrodeletion sowie das Vorliegen eines SNPs im nicht-kodierenden Bereich von *RBM8A*. Neugeborene mit TAR-Syndrom benötigen meist nur in den ersten Lebensmonaten TK; oft kommt es nach dem ersten Lebensjahr zu einem spontanen Anstieg der Thrombozytenzahlen. Eine TK-Gabe ist dann nur noch akzidentell notwendig bei Infektionen oder Operationen.

Bei allen Thrombozytopenien im Neugeborenen-/Säuglingsalter sollte zwingend eine Fanconi-Anämie ausgeschlossen werden.

Thrombozyten bei CAMT und TAR weisen eine normale Größe und Bildungsrate auf, die *Immature Platelet Fraction* (IPF) ist niedrig und gibt schnell und nicht-invasiv einen Hinweis auf die Ursache. Auch Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) können als erstes Symptom eine Thrombozytopenie haben. Wegweisend ist hier ein geringes MPV oder ein Blick ins Mikroskop zur Bestimmung der Thrombozytengröße. WAS ist ein seltener, X-chromosomal-rezessiv vererbter Immundefekt, der durch WAS-Mutationen verursacht wird. Weitere Leitsymptome wie Hautekzeme, Immunglobulinmangel und rezidivierende Infektionen können erst nach einigen Lebenswochen auftreten. Die Krankheit kann nur durch HSZT geheilt werden.

24 Die Immunthrombozytopenie im Kindesalter – Diagnostik und Therapie

Susanne Holzhauer

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie/KMT

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist durch eine erworbene immunvermittelte Verminderung der Thrombozytenzahlen charakterisiert. Antikörper, die häufig gegen Glykoproteine auf der Oberfläche von Thrombozyten oder Megakaryozyten gerichtet sind, führen zu einer vermehrten Zerstörung und verminderten Bildung von Thrombozyten. Die ITP ist als der gemeinsame Phänotyp einer Vielzahl von Erkrankungen und damit unterschiedlicher Pathomechanismen zu verstehen.

Im Kindesalter verläuft die ITP in der Regel akut; schwere Blutungskomplikationen sind selten, innerhalb weniger Monate ist ein spontaner Anstieg der Thrombozytenzahlen zu beobachten. Aufgrund der geringen Morbidität und exzellenten Prognose ist eine Therapie in diesen Fällen häufig nicht notwendig.

Bei ca. 10% der Kinder- und Jugendlichen verläuft die Thrombozytopenie aber chronisch; im Fall einer „untypischen“ chronischen ITP sollte unbedingt eine sorgfältige differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen um

- Fehldiagnosen zu vermeiden und
- zu Grunde liegende Erkrankungen und damit eine sekundäre ITP zu erkennen.

So sollte u.a. bei einer Makrothrombozytopenie, einem frühem Erkrankungsbeginn oder fehlendem Therapieansprechen eine angeborene Thrombozytopenie abgeklärt werden. Eine ITP kann Symptom eines Immundefekts, einer systemischen Auto-

immunerkrankung oder einer chronischen Infektion sein. Eine rechtzeitige Diagnosestellung kann hier eine zielgerichtete Therapie ermöglichen.

Es besteht Unklarheit bezüglich

- der Behandlungsindikationen und
- der Wahl der spezifischen Therapieoptionen.

Neuere Therapieansätze bei Kindern und Jugendlichen mit ITP beinhalten Thrombopoietinrezeptoragonisten, Rituximab oder mTOR-Inhibitoren. Erste Ergebnisse randomisierter Studien zu Thrombopoietinrezeptoragonisten bei Kindern mit ITP liegen vor; Daten zu Nebenwirkungen einer langfristigen Therapie fehlen. Sirolimus, ein mTOR-Inhibitor, ist bei Patienten mit einer sekundären ITP bei ALPS (autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom) vielversprechend. Vergleichende Studien zu anderen Therapien wie Mycophenolatmofetil fehlen.

In diesem Beitrag wird ein Algorithmus zur Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf chronische ITP bei Kindern und Jugendlichen vorgestellt. Dann werden Studienergebnisse zu aktuellen Therapieansätzen vorgestellt und der potenzielle Stellenwert dieser Medikamente in der ITP-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen diskutiert.

25 Hereditäre Thrombozytopathien: Selten vorliegend, aber auch zu selten diagnostiziert!

Ralf Knöfler¹, Werner Streif²

¹Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Hämostaseologie, ²Medizinische Universität Innsbruck, Klinik für Pädiatrie I

Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, welche mit Ausnahme der Thrombasthenie Glanzmann und des Bernard-Soulier-Syndroms meist mit einer leichten bis mittelschweren Blutungsneigung assoziiert sind. Folgende Blutungssymptome treten typischerweise auf: Hämatomneigung, Epistaxis, Menorrhagien, Schleimhaut- und perioperative Blutungen. Eine rechtzeitige Diagnostik ist erforderlich, um Patienten mit Blutungsneigung adäquat behandeln zu können und das Blutungsrisiko bei Operationen und weiteren invasiven Eingriffen durch eine entsprechende Vorbereitung zu minimieren. Einige Krankheitsentitäten sind mit dem gleichzeitigen Vorliegen einer Thrombozytopenie assoziiert, was die Diagnostik zusätzlich erschwert und zur Fehldiagnose einer erworbenen Thrombozytopenie mit inadäquater Behandlung führen kann. Da die Blutungsneigung im Alltag ohne operatives Trauma oft nur gering ausgeprägt ist, die Methoden zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik nur in wenigen Gerinnungslaboratorien zur Verfügung stehen und die Interpretation der Laborergebnisse Erfahrung erfordert, ist davon auszugehen, dass viele dieser Patienten nicht diagnostiziert werden. Daher ist die Prävalenz dieser Erkrankungen wahrscheinlich höher als bisher angenommen.

Die Erhebung der Blutungsanamnese und die Bewertung der Blutungssymptome sind für die stufenweise Durchführung einer erweiterten Gerinnungsdiagnostik erforderlich. Vor der Durchführung von Thrombozytenfunktionstesten sollte das Vorliegen einer von-Willebrand-Erkrankung und plasmatischer Gerinnungsstörungen ausgeschlossen werden. Aufgrund der meist komplizierten und zeitaufwändigen Tests ist die Thrombozytenfunktionsdiagnostik auf spezialisierte Zentren begrenzt. Die Lichttransmissionsaggregometrie nach Born gilt weiterhin als Standardmethode für die Thrombozytenfunktionsbeurteilung.

Im Rahmen der THROMKID-Studie wurden detaillierte Daten zu Patienten mit diesen Erkrankungen und den hämostaseologischen Zentren mit verfügbarer Thrombozytenfunktionsdiagnostik in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhoben. Ein Teilziel dieses Projektes wurde mit der im Jahr 2012 bei der AWMF publizierten Leitlinie zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik (AWMF-Registernr. 086-003) bereits realisiert.

Als Behandlungsoptionen stehen neben lokalen Maßnahmen wie Tamponaden und Hämostyptika die systemische Applikation von Desmopressin, Antifibrinolytika, rekombinantem aktiviertem Gerinnungsfaktor VII und der Thrombozytentransfusion zur Verfügung, welche in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung, dem geplanten elektiven Eingriff und dem Alter des Patienten als Mono- oder Kombinationstherapie einzusetzen sind.

26 Vierjähriger Junge mit makrozytärer Anämie

Daniel Hübschmann

Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie

Angeborene Anämien mit Organfehlbildungen stellen differenzialdiagnostisch eine Herausforderung dar. Insbesondere den makrozytären Anämien können unterschiedliche angeborene Syndrome mit Knochenmarkversagen zugrunde liegen. Die korrekte Diagnose ist wichtig für das weitere klinische Vorgehen.

Wir berichten über einen mittlerweile vier Jahre alten Jungen, der eine chronische hyporegeneratorische makrozytäre Anämie aufweist. Er wurde als Frühgeborenes der 32. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 1450 g entbunden und unmittelbar aufgrund von Begleitfehlbildungen operativ versorgt. An kongenitalen Fehlbildungen wies das Kind eine Ösophagusatresie, eine Duodenalatresie aufgrund eines Pankreas anulare, eine Hypospadie und einen Herzfehler (ASD mit persistierendem Foramen ovale) auf. Nach Überwindung der Komplikationen aufgrund der Frühgeburtlichkeit und der Begleitfehlbildungen wurde das Kind im Alter von sieben Monaten erneut transfusionsbedürftig und zeigte eine hyporegeneratorische makrozytäre Anämie (Hb 4,2 g/dl, MCV 102,2 fl, Retikulozyten 13%). Es fanden sich ein erhöhtes HbF und eine normale Adenosinaminase-Aktivität. Eine Fanconi-Anämie konnte

ausgeschlossen werden. Morphologisch zeigte sich im Knochenmark initial eine lebhafte Erythropoese, wobei die roten Vorläuferzellen vakuolisiert erschienen, im Verlauf nach vier Monaten eine nahezu fehlende Erythropoese mit Ausreifungsstopp auf Proerythroblasten-Ebene, im späteren Verlauf dann Nachweis von Ringsideroblasten. Eine Parvovirus-B-19-Infektion konnte per PCR aus dem Knochenmark ausgeschlossen werden. Eine aufgrund der Vakuolisierung der hämatopoetischen Vorstufen durchgeführte mitochondriale Diagnostik ergab keinen Hinweis auf einen Morbus Pearson. Eine Pankreasinsuffizienz oder chronische Durchfälle lagen nicht vor. Bei Ausschluss genannter Ursachen blieb differenzialdiagnostisch eine Diamond-Blackfan-Anämie (DBA) zu diskutieren. Eine molekulargenetische Diagnostik bekannter Diamond-Blackfan-Anämie-Gene erbrachte keinen Mutationsnachweis der untersuchten ribosomalen Gene. Im Hinblick auf eine mögliche DBA ohne Mutationsnachweis wurde ein Steroidversuch durchgeführt, der leider erfolglos blieb. Eine Whole-Exome-Sequenzierung blieb ohne richtungsweisendes Ergebnis, insbesondere ohne Nachweis von Mutationen in den mit sideroblastischer Anämie assoziierten Genen.

Überraschenderweise stellte sich bei dem Jungen im Alter von drei Jahren eine hämatologische Remission mit Hb-Werten von 11,4–14,6 g/dl (MCV 79–85 fl, Retikulozyten 4,7–23,1%) über eine Dauer von ca. sechs Monaten ein. Im Rahmen einer viralen Infektion der oberen Luftwege wurde das Kind wieder transfusionsbedürftig und ist es seitdem geblieben. Eine Knochenmarkuntersuchung im Verlauf zeigte reichlich Ringsideroblasten bei ansonsten unverändertem morphologischem Bild.

Ein zwischenzeitlich geborener Bruder zeigte im Alter von 2 Monaten eine hyporegeneratorische normozytäre Anämie (Hb 4,7 g/dl, MCV 93 fl, Retikulozyten 25%). Bei diesem Bruder des hier vorgestellten Patienten wurden keine Fehlbildungen gefunden. Er war bisher im Rahmen von Infektionen insgesamt zweimalig transfusionsbedürftig bei ansonsten stabiler Hämatopoese.

Insgesamt ist in Zusammenschau der Befunde der beiden betroffenen Jungen am ehesten von einer kongenitalen sideroblastischen Anämie auszugehen, differenzialdiagnostisch könnte es sich auch um eine ungewöhnliche Präsentation einer Diamond-Blackfan-Anämie handeln.

27 Hereditary folate malabsorption presenting with severe immunodeficiency and bone marrow failure

Miriam Erlacher¹, Sarah Grünert¹, Robert Steinfeld², Ulrike Nossowitz³, Tim Niehues⁴, Ute Spiekerkötter¹, Charlotte Niemeyer¹, Stephan Ehl⁵, Carsten Speckmann⁵

¹Universitätsklinik Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, ²Georg-August-Universität Göttingen, Kinderklinik, ³Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, ⁴HELIOS Klinikum Krefeld, ⁵Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) Freiburg

Hereditary folate malabsorption (HFM) is characterized by systemic and cerebral folate deficiency due to impaired intestinal

absorption and impaired folate transport across the blood brain barrier. It is caused by mutations in the SLC46A1 gene encoding the proton-coupled folate transporter PCFT. Clinical and laboratory findings include megaloblastic anemia, which may be accompanied by leukopenia and/or thrombocytopenia, failure to thrive, diarrhea, oral mucositis, immunological dysfunction and neurological abnormalities including seizures and developmental delay.

We report on a male child from consanguineous Kurdish parents presenting at the age of seven weeks with diarrhea and failure to thrive. In the following weeks he developed severe immunologic and hematologic symptoms, which rapidly progressed to complete bone marrow failure. In contrast to other cases of HFM reported in the literature our case showed several diagnostic pitfalls including normal CSF 5MTHF levels at time of diagnosis, an unexpectedly strong increase in serum folate concentration after an oral folic acid load and uncommon immunologic findings.

Defects of folate uptake or metabolism must be considered early in the differential diagnosis in patients with megaloblastic anemia in combination with other hematological or immunological findings. Folic acid supplementation should be initiated immediately. As seen from our case, a PCFT defect cannot be ruled out even if the 5MTHF concentration in CSF is normal. Early diagnosis of HFM is crucial to avoid unnecessary therapies such as stem cell transplantation.

28 Wolkenlos – eine Initiative zur Unterstützung hämato-onkologisch erkrankter Kinder und Jugendlicher

Katharina Emmerich¹, Ralf Schmidt¹, Maic Masuch¹, Oliver Basu², Lorenz Grigull³

¹Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medieninformatik, ²Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik III, Pädiatrische Stammzelltransplantation, ³Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Die gegenwärtige medizinische Betreuung junger onkologisch und hämatologisch erkrankter Patienten in Deutschland reicht nur bedingt aus, um Heilungsprozesse optimal zu unterstützen. Besonders psychosoziale Bedürfnisse der jungen Patienten, wie Autonomieempfinden, Angstbewältigung und sozialer Austausch mit anderen Betroffenen, finden im größtenteils fremdbestimmten Alltag stationärer wie auch ambulanter Patienten nur wenig Beachtung. Der wichtige Austausch über Behandlungsschritte und ganzheitliches Wohlbefinden zwischen ärztlichem Personal und Patienten läuft in limitierten Zeitfenstern ab und die Klinikumgebung selbst bietet oft nur wenig Zugang zur stark medial geprägten Lebenswirklichkeit der Betroffenen.

Die 2010 ins Leben gerufene Initiative „Wolkenlos“ setzt hier an und entwickelt ein Konzept für ein deutschlandweites, umfassendes, vernetztes Medienangebot, das Patienten der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie zielgruppengerecht und sicher informiert, unterstützt, den sozialen Austausch fördert und

spielerische Unterhaltung bietet. Insgesamt werden damit vier Ziele verfolgt:

1. Die Minderung negativer psychosozialer Begleiterscheinungen der Erkrankten und ihrer Angehörigen, besonders der sozialen Isolation.
2. Stärkung der Selbstwirksamkeit und des Wohlbefindens der Betroffenen.
3. Bereitstellung verlässlicher, neutraler Informationen und spielerischer Lernangebote.
4. Erhöhung der Behandlungsqualität durch Informationszuwachs auf Seiten der Patienten, Ärzte und Pflegekräfte.

Das Vorgehen des interdisziplinären Teams aus Betroffenen, Fachärzten, Didaktikern, Pflegepersonal, Gestaltern und Informatikern ist dabei iterativ angelegt und eng an tatsächlichen Patientenbedürfnissen orientiert. Die Basis bildet eine Webplattform, welche Grundkonzepte eines sozialen Netzwerkes bereitstellt und Zugang über unterschiedliche Kanäle und Plattformen bietet. Technische und inhaltliche Erweiterungen durch z.B. Web- oder mobile Applikationen stellen eine Flexibilisierung und Individualisierung des Gesamtangebotes sicher. So werden Informationen über Krankheit, Behandlungsabläufe und Wirkzusammenhänge vielschichtig, interaktiv und spielerisch erlebbar bereitgestellt, wodurch Compliance und Selbstwirksamkeit potenziell gefördert, sowie Ängste reduziert werden können. Des Weiteren sind Angebote zur Alltagsbewältigung, wie des schulischen Lernens angedacht. Neben diesen inhaltlichen Mehrwerten ist ein Nutzungskonzept vorgesehen, das sich an motivierenden Aspekten digitaler Spiele orientiert. Eine teilweise Integration in lokale Begebenheiten und Abläufe teilnehmender Kliniken ist sowohl technisch als auch personell Teil der Überlegungen. Anhand datenschutzkonformer und zustimmungspflichtiger Auswertungen erhalten Mediziner im Gegenzug mehr und objektivere Informationen, gerade für Zeiten ambulanter Betreuung. In der Summe bietet Wolkenlos so allen Beteiligten echten Mehrwert und stellt eine sinnvolle und nachhaltige Ergänzung zur hochwertigen, medizinisch-pflegerischen Versorgung dar.

29 Pure Red Cell Aplasia: Erworben oder doch kongenitales Knochenmarkversagen?

Mutlu Kartal-Kaess, Wolfgang Behnisch, Tobias Rausch, Joachim Kunz, Andreas Kulozik

Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie

Die Ursachen der Pure Red Cell Aplasia (PRCA) sind vielfältig. Ätiologisch können sowohl immunologische Ursachen als auch Virusinfektionen oder eine Myelodysplasie auslösend sein. Häufig lässt sich die genaue Ätiologie nicht eruieren. Dennoch ist das Verständnis zugrunde liegender Ursachen wichtig für die klinische Einschätzung und die Implementation korrekter Therapien.

Wir berichten über einen fünf Jahre alten Jungen, der erstmals im Alter von vier Jahren mit Müdigkeit und Blässe und einer normochromen, normozytären Anämie (Hb 8,7g/dl, MCV 88 fl, MCH 30 pg, Leukozyten 5,76/nl, Thrombozyten 333/nl) mit Retikulozytopenie (4%) ärztlich vorstellig wurde. Vorausgegangen waren eine zwei Monate zurück liegende Sinusitis sowie vor vier Wochen eine Episode mit ausgeprägter Abgeschlagenheit. Bei Erstvorstellung bestanden keine Infektionszeichen mehr, kein Leistungsknick und keine B-Symptomatik. Klinisch bot der Junge keine Anzeichen eines zugrunde liegenden angeborenen Knochenmarkversagens. Bei weiter abfallendem Hb-Wert wurde das Kind transfusionsbedürftig und erhielt im monatlichen Intervall Erythrozytenkonzentrate. Zu keinem Zeitpunkt fanden sich Zeichen einer Hämolyse. Vor Transfusion durchgeführte laborchemische Untersuchungen zeigten Zeichen einer Inflammation mit erhöhtem C-reaktiven Protein, einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit, leicht erhöhtem löslichen CD25 und einer erhöhten Hepcidin-Plasmakonzentration. Zudem fand sich ein normwertiges HbF (1,9%) und kein erythrozytärer Membran- oder Enzymdefekt. Die Forschungen nach der Ursache einer grundsätzlich möglichen Anämie einer chronischen Erkrankung ermöglichten keine ätiologische Einordnung, insbesondere fanden sich keine Hinweise für das Vorliegen einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis. Ebenso ergaben sich anamnestisch, laborchemisch und bildmorphologisch keine Hinweise auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, kein Nachweis einer aktiven Infektion oder eines okkulten malignen Geschehens. Wiederholt durchgeführte Knochenmarkpunktionen wurden durch eine Punctio sicca erschwert bei in der Stanzbiopsie fehlender interstitieller Faser Vermehrung. In einer ersten Untersuchung fand sich eine hyperplastische linksverschobene Erythropoese, die als reaktive, regeneratorsche Hyperplasie der Erythropoese mit Linksverschiebung bei regelrechter Ausreifung der übrigen Zellreihen gewertet wurde. In einer zweiten Stanzbiopsie war die Erythropoese nicht mehr nachweisbar. Ringsideroblasten fanden sich nicht, eine Parvovirus-B19-Infektion konnte im Knochenmark per PCR ausgeschlossen werden.

Durch eine Whole-Exome-Sequenzierung konnten keine bekannten Punktmutationen in mit der Diamond-Blackfan-Anämie (DBA) assoziierten Genen identifiziert werden.

Infektiologische Untersuchungen erbrachten eine positive Hepatitis-A-Serologie mit Nachweis von HAV-IgG. Eine Impfung hatte nicht stattgefunden, eine apparente hepatitische Erkrankung mit Ikterus ist nicht erinnerlich. Differenzialdiagnostisch muss hier eine Hepatitis-A-assoziierte PRCA in Erwägung gezogen werden. Diese kann als extrahepatische Komplikation einer milden, selbst limitierenden Hepatitis-A-Infektion auftreten. Eine sekundäre PRCA kann akut auftreten und einen selbst limitierenden Verlauf zeigen. In Zusammenhang mit einer Hepatitis A wird eine begleitende Hämolyse berichtet und ein gutes Ansprechen auf immunsuppressive Therapie.

Bei unserem Patienten kam es nach Transfusionsbedürftigkeit über einen Zeitraum von vier Monaten zu einer spontanen (Teil-)Remission der Anämie. Transfusionen sind nicht mehr

notwendig, altersentsprechende Hb-Werte sind noch nicht erreicht (Hb 9,3g/dl, MCV 88, MCH 31, Reti 6%). Es bleibt aktuell offen, ob es sich hier um eine spontane Remission z. B. einer DBA ohne Mutationsnachweis handelt oder ob eine sekundäre PRCA ursächlich ist.

30 Keine Transplantation, was nun? Vidaza als wirksame Alternative in der Behandlung sehr junger multimorbider Patienten mit MDS

Annelie Lubatschowski

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

Ein Mädchen Kosovo-albanischer Eltern wurde als dystrophes Neugeborenes der 39. SSW mit einer inkompletten VACTERL-Assoziation (Daumengrundgelenkfehlbildung beidseits mit radialer Deviation; Analatresie; WS-Fehlbildung mit ventralem Versatz L5 zu L4; tethered cord; Sprengel-Deformität der linken Schulter; VSD) geboren. Im Alter von acht Monaten wurde die Diagnose eines Nephroblastoms bei Vorliegen einer Hufeisen-Niere gestellt. Es erfolgten eine neoadjuvante Polychemotherapie nach SIOP 2001/GPOH, eine partielle Nephrektomie und postoperative Polychemotherapie. Intraoperativ fielen eine rudimentäre Nierenanlage sowie eine weitere Struktur im rechten Unterbauch auf, welche sich histologisch als ovarielles Gewebe mit Leydigzellhyperplasie herausstellte. Bezüglich der rudimentären Nierenanlage ergab sich die histologische Differenzialdiagnose eines Nephroblastoms (DD Neuroblastoms) ohne Nachweis einer 1p-Deletion oder NMYC-Amplifikation.

Bereits nach Geburt erfolgte eine Diagnostik bzgl. Fanconi-Anämie, in der konventionellen Chromosomenanalyse vermehrt Bruchereignisse, in der Chromosomenbruchanalyse nach Stimulation mit Mitomycin C Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer Fanconi-Anämie. Dabei unauffälliger Befund der Zellzyklusanalyse. Im weiteren Verlauf Identifizierung einer homozygoten Mutation im PALB2/FANCN-Gen als neu beschriebene Mutation bei Fanconi-Anämie.

Nach Abschluss der Chemotherapie bei Nephroblastom zeigten sich im Differenzialblutbild atypische Lymphozytenpopulationen ohne exponentielles Wachstum, es kam im Verlauf zur Ausbildung einer zunehmenden Trizytopenie, im Alter von 11 Monaten wurde durch eine Knochenmarkpunktion mit Nachweis einer ausgeprägten Dysplasie aller drei Zellreihen sowie zytogenetischem Nachweis einer Monosomie 7 und Duplikation in 3q die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms gestellt.

Eine Knochenmarktransplantation als kausale Therapie des MDS wurde bei der Patientin aufgrund der Gesamtsituation als nicht indiziert angesehen.

Bei Erwachsenen mit MDS bei Vorliegen einer Monosomie 7 und erhöhter Gesamtmorbidität gibt es therapeutische Erfahrungen mit Azacitidine (bzw. Decitabine). Dies sind Nukleoside, welche die DNA-Methyltransferase hemmen und somit einen stabilisierenden Effekt auf die Grunderkrankung haben. Bei Kindern liegen diesbezüglich nur einzelne positive Fallberichte vor.

Im Alter von 12 Monaten wurde bei der Patientin die Therapie mit Vidaza (5-Azacitidine) in einer subkutanen Applikation (20 mg/d) in fünftägigen Zyklen mit einem Abstand von jeweils 28 Tagen begonnen und über insgesamt neun Zyklen weitergeführt. Bereits nach dem zweiten Zyklus kam es darunter zu einer Stabilisierung der Blutwerte mit Fehlen von atypischen Lymphozyten im peripheren Blut, einem Anstieg der Thrombozytenzahlen > 100.000/ μ l und einer Normalisierung des Hämoglobinwertes. Dreimalig kam es unter der Therapie zu Phasen von Neutropenie und Thrombozytopenie in Assoziation mit fieberhaften Infektionen. Im Alter von 18 Monaten traten mehrere Hirntumoren auf, radiologisch handelte es sich am ehesten um Medulloblastome, diese waren im Rahmen der Grunderkrankung zu sehen. Es erfolgte keine histologische Sicherung. Bei infauster Prognose und reduziertem AZ der Patientin Abbruch der Therapie mit Vidaza und Exitus letalis im Alter von 21 Monaten.

31 Thalassämia intermedia – ein faszinierendes Spiel der Natur

B. Fahrner, P. Hopmeier, P. Zeitlhofer, L. Kager, M. Minkov

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, St. Anna Kinderspital

Thalassämien zählen zu den häufigsten genetischen Erkrankungen und sind nach dem Eisenmangel die zweithäufigste Ursache einer hypochromen mikrozytären Anämie. Die zugrunde liegende Pathogenese erklärt sich aus einer defekten Synthese einer oder mehrerer Globinketten. In Abhängigkeit von den involvierten Globingenen wird die Erkrankung als α - oder β -Thalassämie bezeichnet. Nach klinischen Gesichtspunkten erfolgt die Einteilung in Thalassämia minor (heterozygote β -Thalassämie), Thalassämia major (homozygote oder gemischt-heterozygote β -Thalassämie mit Transfusionsabhängigkeit) und Thalassämia intermedia.

Der TI können komplexe genetische Veränderungen zugrunde liegen. Die unterschiedlichen Mutationen führen zu verschiedenen Interaktionen der Hämoglobinketten, was sich wiederum in einer hohen klinischen Bandbreite an Manifestationsformen widerspiegelt.

Wir berichten über ein knapp 12 Jahre altes Mädchen welches aufgrund einer bereits im Heimatland (Thailand) diagnostizierten Thalassämie in unserer Fachambulanz vorstellig wurde. Bluttransfusionen waren bis dato nicht notwendig. Das Mädchen präsentierte sich in gutem Allgemeinzustand, mit gutem Gedeihen, ohne Zeichen einer extramedullären Blutbildung oder Organomegalie. Bei einem Hämoglobin von 7,0 g/dl wurde eine Hämoglobinelektrophorese durchgeführt.

Bei einer ursprünglich nachgewiesenen heterozygoten HbE Mutation würde man das klinische Bild einer Thalassämia minor erwarten (Hb > 10 g/dl). Die ergänzenden Untersuchungen konnten zusätzlich eine compound-Heterozygotie für eine $\alpha 0$ -Thalassämie (SEA-Deletion) und die Hb-Constant Spring-Mutation nachweisen. Ohne die HbE-Mutation hätte man eine schwere transfusionspflichtige β -Thalassämie (bekannt als

HbH-Krankheit) erwartet. Durch die gleichzeitig verminderte Produktion der β - und α -Globinketten ist die quantitative Differenz zwischen den Ketten, und somit die ineffiziente Erythropoese, geringer. So begründet das Vorhandensein einer β -Thalassämie (in Form von HbE) und zweier α -Thalassämie Mutationen (die insgesamt 3 der 4 α -Gene beeinträchtigen) den klinischen Phänotyp einer Thalassämie intermedia.

Eine detaillierte genetische Diagnostik kann spezifische Vorhersagen für den klinischen Verlauf der Erkrankung und somit auch wichtige Informationen betreffend den optimalen Behandlungsansatz liefern.

32 Vierjährige Patientin mit Polycythämia vera und Budd-Chiari-Syndrom: Fallbericht einer extrem seltenen Kombination im Kindesalter

E. Minichmayr¹, R. Lanzersdorfer¹, K. Schmitt¹, K. Jilka¹, M. Tamesberger¹, T. Müller², G. Ebetsberger¹

¹Landes- Frauen- und Kinderklinik Linz, ²Universitätsklinik Innsbruck

Bei der Polycythämia vera handelt es sich um eine seltene myeloproliferative Erkrankung, die zu einer irreversiblen u. progredienten Erhöhung der Erythrozytenproduktion führt. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung beträgt 60–65 Jahre. Wir berichten über eine vierjährige Patientin mit Polycythämia vera und Budd-Chiari-Syndrom, die erst Wochen nach Kenntnis der positiven JAK2-Mutation eine Polyglobulie entwickelte.

Im Rahmen eines stationären Aufenthaltes wegen Urticaria fiel das Mädchen durch ein ausladendes Abdomen, bedingt durch eine Hepatopathie auf. Nach ausführlicher Abklärung ergab sich die Diagnose eines Budd-Chiari-Syndroms. Im Rahmen der Voruntersuchungen für eine eventuelle Lebertransplantation wurde eine positive JAK2-Mutation detektiert und nach erfolgter Knochenmarkspunktion die Diagnose einer Polycythämia vera gestellt. Erstaunlich war jedoch, dass die Patientin erst Wochen nach dem Ergebnis der positiven JAK2-Mutation eine Polyglobulie entwickelte, sodass regelmäßige Aderlasstherapien durchgeführt werden mussten. Aufgrund der Rarität der Polycythämia vera im Kindesalter – dies ist nach derzeitigem Wissensstand der einzige Fall in Österreich – bleiben weiterhin viele Fragen zur Diskussion offen:

- Welche Therapieansätze (Aderlasstherapie, Interferon α , Ruxolitinib, Hydroxycarbamid, Marcumar vs. low-dose-Aspirin) sind in diesem Fall primär indiziert?
- Sollte eine Knochenmarktransplantation vor Übergang in eine Myelofibrose in Erwägung gezogen werden?

Bezüglich der hepatologischen Situation stellen sich folgende Fragen:

- Zu welchem Zeitpunkt ist eine Lebertransplantation indiziert?
- Ist eine Lebendspende möglich?

33 Erster Therapieversuch mit dem Proteaseinhibitor Telaprevir bei einer 16-jährigen Patientin mit β -Thalassämia major und chronischer Hepatitis C, Genotyp 4

Eva Roth

Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie

Eine 12-jährige Patientin mit transfusionspflichtiger β -Thalassämia major und chronischer Hepatitis C (Genotyp 4) stellte sich 2009 nach ihrer Immigration nach Deutschland in unserer Klinik vor. Im Rahmen der Transfusionen in ihrem Heimatland hatte sie eine Hepatitis C akquiriert, die HCV-Viruslast lag bei 6×10^6 IU/ml.

Die Kombination aus unzureichender Transfusions- und Chelattherapie, Mangelernährung und Hepatitis C hatte zu einer Vielzahl an Komplikationen geführt, darunter Kleinwuchs, fehlende Pubertätsentwicklung, Leberfibrose (portal, septenbildend und perizellulär) und Sensibilisierung gegen Erythrozytenoberflächenmerkmale. Trotz einer schwerwiegenden Lebersiderose lag keine relevante Herzeisenbelastung vor. Angesichts der auch durch die sozialen Verhältnisse eingeschränkten Compliance, der bestehenden Folgen der Transfusionstherapie und der Verfügbarkeit eines HLA-identischen Stammzellspenders in der Familie erschien eine allogene Stammzelltransplantation als wünschenswert. In einem Versuch, das mit unzureichender Chelattherapie, Hepatomegalie, Leberfibrose und aktiver Hepatitis C assoziierte hohe Risiko transplantationsbedingter Morbidität und Mortalität zu begrenzen, wollten wir, neben einer Optimierung der Chelattherapie, eine Kontrolle der Hepatitis C erzielen.

Daher wurde zunächst eine antivirale Kombinationstherapie aus Ribavirin und PEG-Interferon $\alpha 2b$ begonnen, welche keine anhaltende Senkung der Viruslast erzielte und beendet wurde. Im März 2012 begannen wir eine Tripletherapie mit dem neuartigen Proteaseinhibitoren Telaprevir sowie Ribavirin und PEG-Interferon $\alpha 2a$ im Sinne eines individuellen Heilversuchs. Bis dato lagen keine Berichte über den Einsatz von Telaprevir in der Pädiatrie und nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit bei HCV Genotyp 4 vor. Aufgrund der als Nebenwirkung beschriebenen Anämie stellte auch die transfusionspflichtige Thalassämie formal eine Kontraindikation dar.

Unter der Tripletherapie konnte erstmalig nach sechs Wochen keine HCV-PCR mehr nachgewiesen werden. Der Transfusionsbedarf unter Therapie stieg von jährlich 224 ml/kg auf 259 ml/kg Körpergewicht, es traten zwei Episoden von Pruritus auf, welche gut mit Fenistil behandelbar waren. Computertomographisch waren hiläre Lymphknotenvergrößerungen nachweisbar, die wir in Zusammenschau mit dem Nachweis nicht verkäsender Granulome in der Leberbiopsie als Ausdruck einer asymptomatischen, durch Interferon $\alpha 2a$ induzierten Sarkoidose deuten. Ein erneuter Nachweis von HCV-RNA im Blut konnte bis

heute, zehn Monate nach Ende der Tripeltherapie, nicht erbracht werden.

Die nach Abschluss der Tripeltherapie durchgeführte allogene KMT nach Konditionierung mit Flu/Treo/TT verlief ohne Komplikationen, insbesondere ohne Reaktivierung der HCV. Allerdings kam es ab d+64 nach KMT trotz DLI-Gaben zur autologen Rekonstitution. Die Patientin ist aktuell transfusionsbedürftig, wir planen die erneute KMT im Jahresabstand zur vorangegangenen.

34 „Sichel... was?“ – Entwicklung einer Smartphone-Application für Patienten mit Sichelzellerkrankung

Anna Hudalla¹, Tina Harms¹, Stephan Lobitz², Kai Sostmann¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Endokrinologie, Diabetologie, Gastroenterologie, Intensivmedizin und Stoffwechselerkrankungen, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie/KMT

Jugendliche Sichelzellpatienten, die in Deutschland aufwachsen, sind eine in vielerlei Hinsicht besondere Patientengruppe. Sie sind insgesamt schlecht über ihre Erkrankung informiert und untereinander kaum vernetzt. Die Gründe dafür sind vermutlich vielseitig, aber letztlich überhaupt nicht erforscht. Das Ziel des Projekts „ePatients“ an der Kinderklinik der Charité ist daher, Sichelzellpatienten im Alter von 12 bis 18 Jahren zu motivieren, sich mit ihrer Erkrankung aktiv auseinanderzusetzen. Um dies zu erreichen wird eine Applikation (App) für das Smartphone entwickelt.

Um die App nach den Bedürfnissen der Kinder und Jugendlichen zu gestalten, wird die Zielgruppe stark in den Entwicklungsprozess eingebunden. So wurde zunächst eine Fokusgruppe mit sechs Patienten und einer Angehörigen in einem halbstrukturierten Interview nach ihren Vorstellungen und Anforderungen an eine App befragt. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Fragebogen entwickelt, den weitere 17 Patienten während der Sichelzellsprechstunde der Klinik oder online beantworteten. Die so ermittelten Anforderungen wurden noch durch eine „Community“-Funktion zur gegenseitigen Vernetzung der Patienten erweitert und dienen als Grundlage für einen ersten graphischen Entwurf der App. Es wurden außerdem Empfehlungen aus der medizinischen Fachliteratur sowie Aspekte der Usability und des Gamification-Ansatzes berücksichtigt. Um einen iterativen Entwicklungszyklus zu schaffen, wurde der erste Entwurf der App wiederum von fünf Patienten in einem semistrukturierten Interview beurteilt und die abgeleiteten Verbesserungsvorschläge in die weitere Entwicklung aufgenommen.

Die Ergebnisse aus dem Fragebogen zeigten unter anderem, dass die Kinder und Jugendlichen „Tipps für Krisenfälle“ und „Informationen zur Krankheit“ (jeweils 78,6% der Befragten) zu den wichtigsten Funktionen einer App zählten. Bei der qualitativen Evaluation des ersten graphischen Entwurfes bewerteten die Patienten zusätzlich die Funktion einer „Community“ zum

Austausch mit anderen Patienten sowie eine Erinnerungsfunktion zur Einnahme der Medikamente und für Vorsorgetermine als besonders hilfreich und gut.

Beruhend auf den ersten Ergebnissen denken wir, dass eine App einen viel versprechenden Ansatz darstellt, die junge Zielgruppe zu erreichen und dem jugendlichen Krankheitsverständnis gerecht zu werden.

35 Vitamin-B12-Mangel als seltene Ursache einer Anämie und Thrombozytopenie bei ausgeprägt dysplastischer Erythropoese

Viktor Arnhold, Stephan Lobitz, Patrick Hundsdörfer

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie/KMT

Ein 14/12 altes Mädchen wurde in der pädiatrischen Rettungsstelle wegen Fieber bis 40°C vorgestellt. Die Eltern beschrieben eine seit zwei Monaten zunehmende Blässe, Abgeschlagenheit sowie eine verminderte Gewichtszunahme und verlangsamte motorische Entwicklung. Einen Monat zuvor sei eine makrozytäre Anämie festgestellt worden. Außerdem berichteten die Eltern von einer intermittierenden Diarrhoe.

Der pädiatrische Untersuchungsbefund bei Aufnahme zeigte sich unauffällig, insbesondere keine pathologischen neurologischen Befunde. Im Blutbild fand sich eine Bizytopenie mit einer ausgeprägten, mäßig makrozytären, hyporegeneratorischen Anämie (Hb 5,8 g/dl, MCV 101,9 fl, Retikulozyten 10%, hochgradige Poikilozytose und Anisozytose) und einer deutlichen Thrombozytopenie (93/nl). Das weiße Blutbild zeigte sich unauffällig. Die LDH war mit 1577 U/l deutlich erhöht, der Vitamin-B12-Spiegel im Serum mit 91 ng/l [Norm: 191–663 ng/l] erniedrigt.

Das Vorliegen einer akuten Leukämie konnte in der Knochenmarkzytologie ausgeschlossen werden. Es zeigten sich jedoch massive, teilweise bizarre megaloblastäre Veränderungen in allen Reifungsstufen der Erythropoese sowie eine Karyorrhesis der reifen Erythroblasten. Auch in der linksverschobenen Granulopoese fanden sich dysplastische Veränderungen. Die Thrombopoese stellte sich vermindert dar. Differenzialdiagnostisch diskutierten wir das Vorliegen einer kongenitalen dyserythropoetischen Anämie (CDA) sowie eines ausgeprägten Vitamin-B12-Mangels.

Aufgrund des Fehlens der für die CDA typischen Chromatinbrücken und des erniedrigten Vitamin-B12-Spiegels im Serum erfolgte die intravenöse Substitution von Hydroxycobalamin. Innerhalb von zwei Tagen kam es zu einem erheblichen Anstieg der Retikulozyten und Thrombozyten im Blut, vier Wochen später ließ sich eine anhaltende Normalisierung des Blutbilds feststellen.

Ein Hinweis auf das Vorliegen einer Zöliakie fand sich nicht, sodass aktuell ein Imerslund-Gräsbeck-Syndrom als Ursache des Vitamin-B12-Mangels diskutiert wird.