Aus der Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder und Jugendmedizin

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

Langzeitverlauf nach Stammzelltransplantation bei Thalassaemia major

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Nadia Meziane
aus Agadir

2014

Amtierender Dekan: Professor Dr. Thomas Wirth

1. Berichtserstatter: Professor Dr. A. Schulz

2. Berichtserstatter: Professor Dr. M. Senkal

Tag der Promotion: 18. Dezember 2015

“The dream of the ancients from time immemorial has been the junction of portions of different individuals, not only to counteract disease, but also to combine the potentials of different species. This desire inspired the birth of many mythical creatures which were purported to have capabilities normally beyond the power of a single species. The modern world has inherited these dreams in the form of the sphinx, the mermaid and the chimerical forms of many heraldic beasts.” (CN Barnard. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. South African Medical Journal, 1967 41:1271-1274 Lizenz CC-BY-NC 3.0) http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/

Für meine Kinder

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....III

1. Einleitung.....**1**

1.1. Epidemiologie 1
1.2. Pathophysiologie und klinisches Bild.....2
1.3. Diagnostik und therapeutische Ansätze.....5
1.4. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation.....6
1.5. Zielsetzung.....7

2. Methoden.....**8**

2.1. Patienten.....8
2.2. Datenerhebung.....8
2.3. Definitionen.....9
2.4. Statistische Auswertung.....11

3. Ergebnisse.....**12**

3.1. Charakterisierung vor Stammzelltransplantation.....12
3.2. Klinischer Verlauf in der Frühphase nach Stammzelltransplantation.....15
3.2.1. Engraftment und hämatologische Rekonstitution.....15
3.2.2. Toxizität.....15
3.2.3. Akute Graft versus Host Disease.....16
3.2.4. Infektionen 16
3.3. Klinischer Verlauf in der Spätphase nach Stammzelltransplantation.....18
3.3.1. Chronische Graft versus Host Disease.....18
3.3.2. Hämatopoese.....18
3.3.3. Chimärismus 18
3.3.4. Überleben.....21
3.3.5. Eisenüberladung, Endokrinium und Wachstum.....22
3.4. Lebensqualität nach Stammzelltransplantation.....26

3.5. Kasuistiken.....28

4. Diskussion.....32

4.1. Charakterisierung vor Stammzelltransplantation.....32
4.2. Frühphase nach Stammzelltransplantation (≤ 99 Tage).....34
4.3. Spätphase nach Stammzelltransplantation (+ 100 Tage).....37
4.3.1. Chimärismus und Rezidiv der Grundkrankheit.....37
4.3.2. Organtoxizität und Hämosiderose.....42
4.4. Lebensqualität nach Stammzelltransplantation.....44

5. Zusammenfassung.....45

6. Literaturverzeichnis.....47

7. Danksagung.....57

8. Anhang.....58

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ATG	Antithymozytenglobulin
BFU-E	Burst Forming Unit Erythroid
BKV	BK-Virus
CFU-E	Colony Forming Unit Erythroid
CMV	Cytomegalievirus
CSA	Cyclosporin A
EK	Erythrozytenkonzentrat
FuG	Fieber unklarer Genese
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HLA	Humane Leukozytenantigen
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GIT	Gastrointestinaltrakt
GSS	Glukosestoffwechselstörung
GvHD	Graft versus Host Disease
KG	Körpergewicht
MFD	Matched Family Donor
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MNC	Mononuclear Cells
MTX	Methotrexat
MUD	Matched Unrelated Donor
PBSC	Periphere Blutstammzellen

RIC	Reduced Intensity Conditioning
RIT	Radioimmuntherapie
SOS	Sinusoidal Obstruction Syndrom
STH	Somatotropes Hormon
STR	Small Tandem Repeat
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total Body Irradiation
TEBK	Totale Eisenbindungskapazität
TK	Thrombozytenkonzentrat
UPN	Unique Patient Number
VOD	Veno-occlusive Disease
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Thalassaemiaerkrankungen sind eine Gruppe autosomal-rezessiv vererbbarer Hämoglobinopathien, denen ein Defekt der Hämoglobinkettensynthese zugrunde liegt (siehe 1.2. Pathophysiologie und klinisches Bild). Je nach Phenotypausprägung reichen die Beschwerden von Symptomfreiheit bis zur schweren Anämie. Achtzig bis 90 Millionen Menschen (1.5 % der Weltbevölkerung) sind Träger für β-Thalassaemia, 300 Millionen sind Träger für α-Thalassaemia (5 % der Weltbevölkerung). Mutationen im β-Globingen treten vermehrt im Mittelmeer, Nahosten und Asien auf. Die α-Thalassaemia kommt vermehrt in Südostasien, Indien und Afrika vor. Die höchste Inzidenz ist auf den Malediven. Dort sind 18 % der Bevölkerung heterozygote Träger (Firdous 2005, Rund u. Rachmilewitz 2005). Die Inzidenz der β-Thalassaemia beträgt eine Neuerkrankung auf 100.000 Einwohner weltweit, in Europa ist es eine auf 10.000 Einwohner (Galanello u. Origa 2010).

Die geographische Verbreitung der Thalassaemiaerkrankungen stimmt überein mit der Ausbreitung der Malaria-Erkrankungen vor 150 Jahren (Abbildung 1). Die erhöhte HbF-Konzentration bei Thalassämikern und bei heterozygoten Trägern mit einer Thalassämia minor (subklinische Form) führt zu Erythrozytenverformungen. Dies führte möglicherweise zu einem Überlebensvorteil in Malariaregionen. Obwohl Thalassaemiamutationen in Nordeuropa extrem selten sind, hat die Globalisierung zur länderübergreifenden Verteilung der Erkrankung geführt (Weatherall et al. 2006).

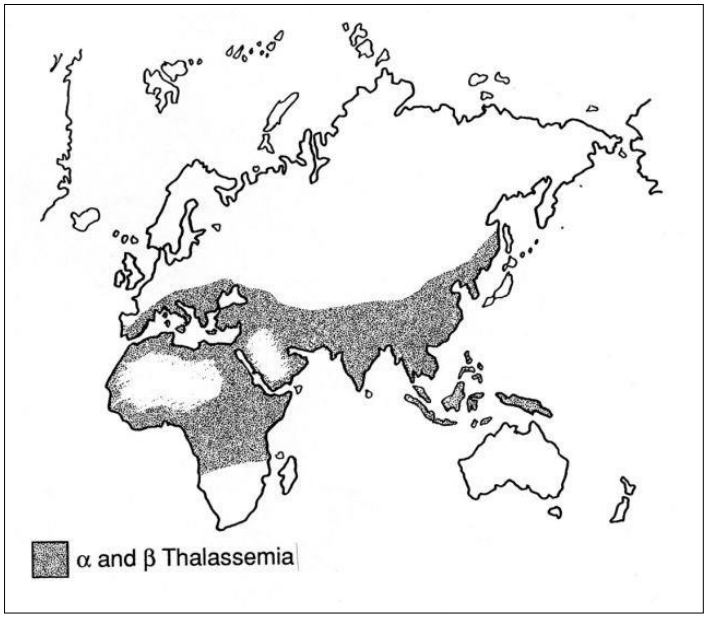

Abbildung 1 – Geographische Verbreitung der Thalassaemiaerkrankungen. Quelle: Weatherall & Clegg. Bulletin of the World Health Organization. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Copyright 2001, Nachdruck mit Genehmigung der World Health Organization www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566499, abgerufen am 16.02.2016

1.2. Pathophysiologie und klinisches Bild

Hämoglobin besteht aus einem Häm-Molekül und vier Globinketten: zwei α- und zwei nicht-α-Ketten (siehe Abbildung 2). HbF, fetales Hämoglobin, hat zwei α- und zwei γ-Ketten (α2γ2). HbA, das adulte Hämoglobin, hat zwei α- und zwei β-Ketten (α2β2) (Higgs u. Forget 2009). Bis zur Geburt macht HbF (α2γ2) 80 %, HbA (α2β2) 20 % des Hämoglobins aus. HbF unterscheidet sich von HbA durch eine höhere Sauerstoffbindungskapazität und einen niedrigeren P50-Wert (Sauerstoffpartialdruck bei dem das Hämoglobin zu 50 % mit Sauerstoff gesättigt ist; ein niedriger Wert bedeutet eine höhere Bindungskapazität). Die hohe Sauerstoffbindungskapazität des fetalen Hämoglobins gewährleistet, dass die Sauerstoffmoleküle vom mütterlichen Hämoglobin auf das fetale Hämoglobin übergehen und so die Versorgung des Fetus mit ausreichend Sauerstoff sichert (Higgs u. Forget 2009).

Aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abbildung 2 – Hämoglobinstruktur mit zwei α- und zwei nicht-α-Ketten. Quelle: Encyclopaedia britannica®. Copyright 2007

Bei gesunden Säuglingen schaltet die HbF-Synthese zu Gunsten des adulten Hämoglobins in der perinatalen Periode um. Die γ-Globinkonzentration nimmt bis zum ersten Lebensjahr stark ab. Die Konzentration an β-Globin nimmt kontinuierlich zu (Abbildung 3).

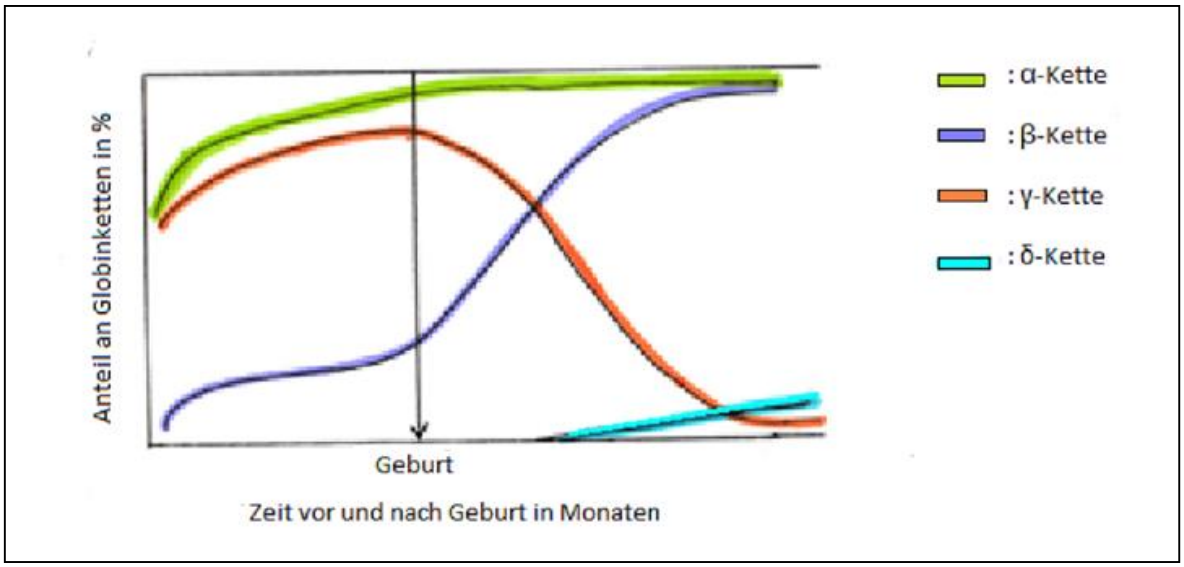

Abbildung 3 – Umstellung der Globinkettensynthese in der perinatalen Periode bei gesunden Kindern. α: Anteil an α-Globinketten, β: Anteil an β-Globinketten, γ: Anteil an γ-Globinketten, δ: Anteil an δ-Globinketten.

Bei der β-Thalassaemia ist die β-Globinsynthese gestört, oder fehlt ganz. In der Regel liegen der β-Thalassaemia Punktmutationen, selten Deletionen auf Chromosom 11 zugrunde. Mutationen auf einem Allel führen zur Thalassaemia minor. Die Patienten sind heterozygot und in der Regel asymptomatisch. Bei Patienten mit Thalassaemia intermedia ist eine Vielzahl an Mutationen möglich. Die Globinkettensynthese ist minimal bis stark beeinträchtigt und führt zu einem variablen Krankheitsbild mit leichter bis mittelschwerer Anämie, definitionsgemäß aber nicht zum Transfusionsbedarf. Mutationen bzw. Deletionen in beiden Allelen (homozygot) führen zum Krankheitsbild der Thalassaemia major (Forget 2009, Rund u. Rachmilewitz 2005). Die Patienten werden bereits in der frühen Kindheit jenseits des sechsten Lebensmonates symptomatisch, wenn der Wechsel vom fetalen zum adulten Hämoglobin weitgehend abgeschlossen ist. Die Kinder fallen durch Blässe, Ikterus, Splenomegalie und Gedeihstörung auf, als Ausdruck der chronischen hämolytischen Anämie. Unbehandelt führt die pathologisch gesteigerte Erythropoese zur Knochenmarkhyperplasie. Pathognomonisch ist der verbreiterte Gesichtsschädel mit hoher Stirn (Weatherall 2004). Radiologisch äußern sich diese Knochenveränderungen als Bürstenschädel (Abbildung 4).

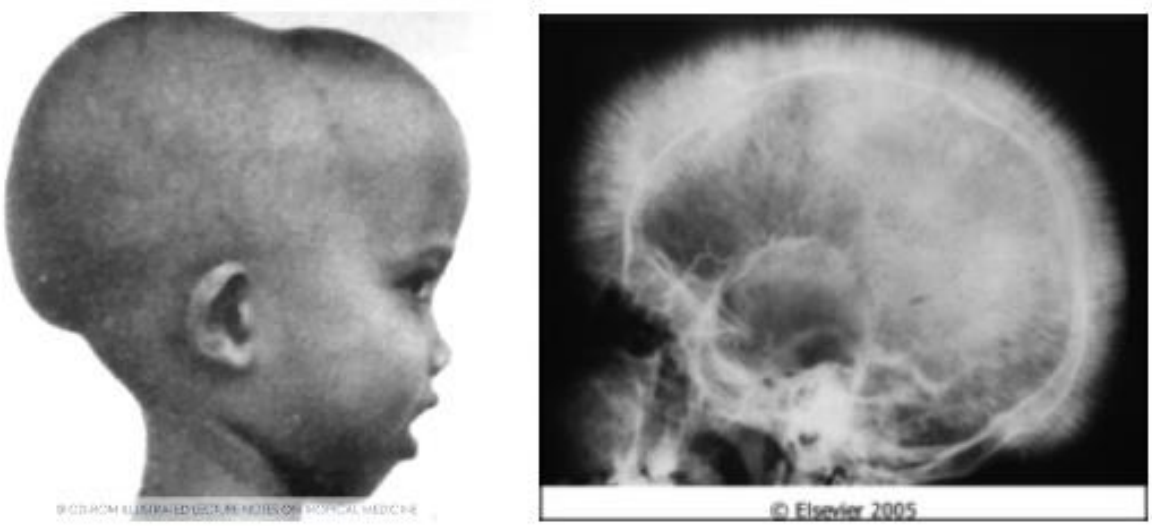

Abbildung 4 – Pathognomonische Schädelfehlbildungen (links) und radiologisches Korrelat (rechts) bei einem Kind mit Thalassaemia major. Quelle: Sananpanichkul P. Thalassemia in Pregnancy: Problem and Solving. Copyright 2012. Mit freundlicher Genehmigung des Prapokklao Hospital, Chanthaburi, Thailand. Lizenz CC-BY-3.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

1.3. Diagnostik und therapeutische Ansätze

Eine positive Familienanamnese oder die Abstammung aus einer der oben genannten Risikoregionen, zusammen mit einer der genannten klinischen Zeichen, können bereits auf eine Thalassaemiaerkrankung hindeuten (Rund u. Rachmilewitz 2005). Das Blutbild zeigt eine schwere mikrozytäre, hypochrome Anämie. Im Gegensatz zur Eisenmangelanämie sind Serumferritin, Eisensättigung und indirektes Bilirubin erhöht. Gesichert wird die Diagnose durch die Hb-Elektrophorese (stark erhöhter HbF-Anteil) und die molekulargenetische Analyse (Rund u. Rachmilewitz 2005). Im Blutausstrich sind Targetzellen pathognomonisch (Abbildung 5). Targetzellen sind Erythrozyten, bei denen sich das Hämoglobin vermehrt am Rand und im Zentrum der Zelle anreichert.

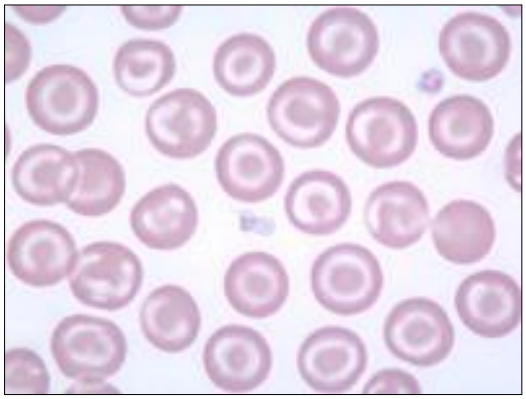

Abbildung 5 – Targetzellen im Blutausstrich eines Thalassaemiapatienten. Quelle: http://eclinpath.com/hematology/morphologic-features/red-blood-cells/poikilocytosis/target-cells-in-a-dog/, abgerufen am 16.02.2016. Mit freundlicher Genehmigung der Cornell University. Copyright: 2013 eClin, Cornell University, Lizenz CC-BY-SA 2.5 (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.5/).

Die symptomatische Behandlung basiert auf einer regelmäßigen Hypertransfusionstherapie. Ziel ist ein Hb-Wert zwischen 9 und 10.5 g/dl (Steinberg et al. 2009). Die Transfusionstherapie hat durch sekundäre Hämochromatose (Eisenüberladung) Komplikationen in folgenden Organsystemen zur Folge (Steinberg et al. 2009):

- Herz: Kardiomyopathie
- Leber: Leberfibrose, Leberzirrhose
- Endokrinium: Diabetes mellitus, Kleinwuchs, Hypothyreose und Hypogonadismus

Eine Chelattherapie mit Deferoxamin, als subkutane Dauerinfusion kann die Hämosiderose aufhalten aber selten kurativ behandeln. Alternativ findet heutzutage der orale Chelatbildner Deferasirox Anwendung (Cario et al. 2010). Nichtsdestotrotz bleibt die Lebenserwartung trotz optimalem Ansatz dieser konservativen therapeutischen Maβnahmen deutlich unter 60 Jahre (Kohne 2011). Die einzige kurative Therapiemöglichkeit bietet die hämatopoetische Stammzelltransplantation. Bei Vorhandensein eines HLA-identischen verwandten Spenders gilt dieses Verfahren als Therapie der Wahl (AWMF-Leitlinie-Register Nr. 025/017, 2006).

1.4. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei angeborenen Knochenmarkerkrankungen wie der Thalassaemia kann betroffenen Patienten eine kurative Therapie durch allogene Stammzelltransplantation (SZT) angeboten werden, bei der hämatopoietische Stammzellen von einem gesunden Spender übertragen werden. Dazu werden hämatopoietische Vorläuferzellen aus Knochenmark, peripherer Blutbahn oder Nabelschnur vom Spender gewonnen. Bislang wird die Histokompatibilität zwischen Spender- und Empfängerzellen für die Allele HLA-A, -B, -C sowie HLA-DR und HLA-DQ für eine SZT bei Thalassämia major gefordert (Ball et al. 2008). Bei etwa einem Drittel der SZT-Patienten wird ein HLA-identischer Spender innerhalb der Patientenfamilie gefunden (Matched Family Donor: MFD). In den übrigen Fällen kann eine SZT von einem freiwilligen HLA-kompatiblen Fremdspender (Matched Unrelated Donor: MUD) in Frage kommen. Um ein erfolgreiches Anwachsen der Spenderzellen („Engraftment“) zu ermöglichen, muss vor der Transplantation das Knochenmark des Patienten zerstört und sein Immunsystem supprimiert werden. Dazu wird eine hochdosierte Chemotherapie durchgeführt, die mit dem Risiko erheblicher akuter und chronischer Nebenwirkungen sowie auch mit Langzeitfolgen behaftet sein kann. Auβerdem besteht in den ersten Monaten nach SZT ein erhebliches Risiko von schweren, auch lebensbedrohlichen, bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen (Gratwohl et al. 2005). Des weiteren können immunologische Reaktionen auftreten, die zum einen eine Abstoβung des Transplantats, zum anderen die sogenannte GvHD (Graft versus Host Disease) bewirken können. Zusammengefasst ist die SZT eine sehr eingreifende, mit erheblichen Nebenwirkungen und Risiken behaftete, kurative Therapieoption. Bei der Thalassaemia major steht die kurative Therapie der

konservativen Transfusions- und Chelattherapie gegenüber und muss im Einzelfall bezüglich der Chancen, Risiken und Nebenwirkungen mit dieser verglichen werden.

1982 erfolgte die erste Stammzelltransplantation bei Thalassaemia major (Thomas et al. 1982). Während der folgenden 20 Jahre transplantierte die italienische Arbeitsgruppe aus Pesaro über 1000 Patienten mit Thalassaemia major. Heute wird wegen der hohen 5-Jahres-Überlebenschance (> 90 %) und der guten klinischen Ergebnisse die SZT bei Thalassaemiapatienten mit einem MFD als Therapie der Wahl allgemein empfohlen (Angelucci 2010). Mittlerweile konnten auch die Ergebnisse der SZT von freiwilligen Fremdspendern deutlich verbessert werden (Hongeng et al. 2004, Hongeng et al. 2006, La Nasa et al. 2005, Chunfu et al. 2012). Allerdings gilt die SZT von einem MUD noch nicht als Standardverfahren für Patienten mit Thalassaemia major und sollte individuell diskutiert werden.

1.5. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist, die pädiatrische Kohorte aller an der Universität Ulm zwischen 1995 und 2005 transplantierten Thalassaemiapatienten retrospektiv zu analysieren. Schwerpunkte bilden hierbei die hämatopoetische Rekonstitution und der Chimärismus (Spenderanteil in der Hämatopoese) einerseits, sowie der klinische Langzeitverlauf und die Lebensqualität nach SZT andererseits. Anhand dieser Daten und publizierter Studien soll der Stellenwert der SZT bei Thalassaemia im Vergleich zu der konservativen Therapie sowie anderen Therapieoptionen analysiert werden.

2. Methoden

2.1. Patienten

Für die Arbeit wurden alle Patienten herangezogen, die an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm zwischen 1992 und 2005 mit der Diagnose Thalassaemia major oder intermedia transplantiert wurden. Insgesamt waren es 32 Patienten. Ausgeschlossen wurden diejienigen Patienten, die in diesem Zeitraum aufgrund einer anderen Erkrankung stammzelltransplantiert wurden oder Patienten, bei denen kein Follow-up nach der Stammzelltransplantation erfolgte.

2.2. Datenerhebung

Krankenakten von 32 Patienten mit Thalassaemia major wurden retrospektiv analysiert. Die Datenerhebung aus den Krankenakten erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens, der zu diesem Zweck an der Ulmer Klinik entwickelt wurde. Der Fragebogen wurde einmalig und systematisch bei der Patientenaufnahme angelegt und enthält die Stammdaten des Patienten sowie Angaben zur HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, Chimärismusmarker und den serologischen Status bezüglich relevanter Viren. Die zweite Seite des Bogens gibt Auskunft über den Spender, dessen Beziehung zum Empfänger, die Stammzellquelle, die transplantierte Zellzahl und die Konditionierung. Anschließend wird der klinische Verlauf direkt nach der SZT als auch langzeitig erfasst. Hier erfolgen Angaben zur hämatologischer Rekonstitution, Infektionen, GvHD, Chimärismus sowie Langzeitkomplikationen.

Zusätzlich wurde die Lebensqualität anhand des PedsQL™ 4.0 Fragebogens nach SZT erhoben (mittleres Follow-up: sechs Jahre). Der Fragebogen wurde speziell für die Erhebung der Lebensqualität chronisch kranker Kindern entwickelt und stimmt mit den WHO-Vorgaben zur Lebensqualität überein (International classification of functioning, disability and health: children & youth version: ICF-CY, 2007). Der Fragebogen besteht aus 23

Fragen, die in vier Hauptbereiche eingeteilt sind: Gesundheit und Aktivitäten (acht Fragen), Stimmung und Gefühle (fünf Fragen), Umgang mit anderen Jugendlichen (fünf Fragen), sowie Probleme in der Schule (fünf Fragen). Somit erfasst man folgende fünf Bereiche des alltäglichen Lebens: die körperliche Leistung, das emotionale Wohlbefinden, den sozialen Bereich, die schulische Leistung und das psychosoziale Wohlbefinden des Kindes. Patienten können die Fragen auf eine Skala von null bis vier beantworten: null wenn die erfragte Situation nie ein Problem war, vier wenn die Situation fast immer ein Problem war. Jede Frage wird umgekehrt skaliert und wie folgt linear umgewandelt: null entspricht 100 Punkte, eins entpsricht 75 Punkte, zwei entspricht 50 Punkte, drei entspricht 25 Punkte und vier entspricht null Punkte. Der Mittelwert und die Gesamtpunktzahl werden arithmetisch ermittelt.

Ein Fragebogen wurde von der Mutter eines dreijährigen Patienten beantwortet. Die restlichen Fragebögen wurden alle von den Patienten selbst bearbeitet.

2.3. Definitionen

Im Folgenden sind wichtige Definitionen *alphabetisch* angeordnet:

Anämie
Eine Anämie besteht bei Verminderung des Hämoglobingehalts unter den für das Alter ensprechendem unteren Normalwert.

Chimärismus
Die Bestimmung des Chimärismus dient der Quantifizierung von Empfänger- und Spenderblutzellen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Je nach genetischen und zellulären Merkmalen werden Blutgruppe, Geschlecht oder spezifische polymorphe Chromosomenregionen (Small Tandem Repeat, STR) bestimmt. Ein kompletter Chimärismus wird definiert als Spenderanteil von $\geq$ 95 %. Ein gemischter Chimärismus besteht bei einem Empfängeranteil von mehr als 5 % und unter 95 %. Ein stabiler gemischter Chimärismus wird definiert als ein Empfängeranteil von mehr als 5 %, der über ein halbes Jahr hinaus bestehen bleibt, ohne dass die Transplantatfunktion beeinträchtigt ist.

Engraftment

Als Engraftment wird der erste Tag verstanden, an dem im peripheren Blut über 500 x 10^6/l neutrophile Granulozyten für mindestens drei konsekutive Tage nachweisbar sind. Diese Zahl bestätigt die Erholung des blutbildenden Knochenmarks im Anschluß an die Aplasiephase durch eine myeloablative Chemotherapie.

GvHD

Unter Graft versus Host Disease (GvHD) versteht man die immunologische Reaktion, bei der die im Transplantat enthaltenen T-Lymphozyten des Spenders gegen Zellen verschiedener Gewebe des Empfängers reagieren. Am häufigsten äußern sich Symptome als makulopapulöses Exanthem der Haut, aber auch erhöhte Leberenzymwerte und Durchfall können Ausdruck einer GvHD sein. Der Verlauf kann akut (definiert für die ersten 100 Tage nach SZT) oder chronisch (definiert als GvHD mehr als 100 Tage nach SZT) sein. Für die akute GvHD werden vier Schweregrade unterschieden (siehe Tabelle 10 im Anhang).

Hämosiderose

Zur Initialbewertung und Verlaufskontrolle der Eisenüberladung bei transfundierten Thalassaemiapatienten nimmt man den Serumferritinwert als Verlaufsparameter. Zusätzlich kann – insbesondere bei älteren Patienten mit unklarem Transfusionsstatus bzw. inadäquater Chelattherapie – als zuverlässiges Verfahren die Lebereisenkonzentration mittels Leberbiopsie oder nicht-invasiv im MRT bestimmt werden (Angelucci 2008).

Konditionierung

Die Konditionierung ist die vorbereitende Phase vor der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. In dieser Phase werden i. d. R. hoch-dosierte Chemotherapeutika intravenös verabreicht. Diese Chemotherapeutika wirken myeloablativ und immunsuppressiv auf den Empfänger und ermöglichen das Anwachsen des Transplantats. In dieser Phase und darüberhinaus sind die Patienten äußerst empfindlich gegenüber Infektionen, Toxizität und GvHD (siehe auch Abschnitt 3.1., S. 12).

Risiko-Klassifikation nach Pesaro

Patienten mit Thalassaemia major werden üblicherweise anhand der Klassifikation von Pesaro in drei Risikogruppen eingeteilt, die auf folgenden drei Faktoren beruhen (Lucarelli et al. 1990): Angemessenheit der Chelattherapie (1), Hepatomegalie > 2 cm (2) und Portalfibrose (3). Eine angemessene Chelattherapie wird folgendermaβen definiert: die Chelattherapie wurde nach Transfusion von über zehn EKs oder bei Serumferritinwerten > 1.000 ng/ml eingeleitet und kontinuierlich adäquat durchgeführt (Angelucci 2008). Klasse-1-Patienten weisen keinen Risikofaktor, Klasse-2-Patienten einen oder zwei Risikofaktoren und Klasse-3-Patienten alle drei Risikofaktoren auf.

Transplantatversagen

Man unterscheidet das primäre vom sekundären Transplantatversagen. Als primäres Transplantatversagen bezeichnet man das ausbleibende Anwachsen der Spenderhämatopoese im Empfänger bis zu zwei Monaten nach Stammzelltranplantation. Diese Phase wird i. d. R. durch eine akute Abstoβungsreaktion gekennzeichnet, wobei Spenderzellen von Empfänger-T-Lymphozyten als fremd erkannt und zerstört werden. Kehrt die Empfängerhämatopoese zurück, nachdem bereits ein Engraftment zu verzeichnen war, spricht man von einem sekundären Transplanatversagen mit autologer Rekonstitution. Die autologe Rekonstitution kann zur Rückkehr der Grunderkrankung führen, wenn ein bestimmter Spenderanteil unterschritten wird (Mattson et al. 2008). Dieses Phänomen wird in dieser Arbeit im Detail untersucht.

Wachstumsverzögerung (= Kleinwuchs)

Eine Wachstumsstörung wird definiert als das Wachstum entlang bzw. unterhalb der 10. Perzentile der Alters-, Geschlechts- und demographischen Norm.

2.4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit MS Excel analysiert. Die graphische Darstellung der Überlebensraten der Patienten erfolgte unter Anwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens.

3. Ergebnisse

Zwischen 1995 und 2005 wurden 32 Kinder und Jugendliche mit Thalassaemia major und intermedia an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Ulm stammzelltransplantiert. Im Folgenden werden die retrospektiv zusammengetragenen Daten dieser Patienten ausgewertet.

3.1. Charakterisierung vor Stammzelltransplantation

Tabelle 1 zeigt Charakteristika der 32 Patienten. Im Einzelnen wurden folgende Daten erhoben:

Patienten

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen einem und 24 Jahre alt (Mittelwert: sechs Jahre). Achtzehn Patienten waren der Risiko-Klasse 1 nach Pesaro, 13 Patienten der Risiko-Klasse 2 und ein Patient war der Risiko-Klasse 3 zuzuordnen. Neunzehn Patienten waren männlich und 13 weiblich. Neun stammten aus der Türkei, vier aus Italien, vier aus dem Iran, drei aus Afghanistan, zwei aus Griechenland, zwei aus Albanien, jeweils einer aus Kurdistan, dem Irak und Vietnam. Bei vier Patienten konnte das Herkunftsland nicht eruiert werden.

Spender und Stammzellquelle

Dreiβig der 32 transplantierten Kinder erhielten Knochenmark eines HLA-identischen Familienspenders (matched family donor, MFD). Einer Patientin wurden periphere Blutstammzellen (PBSC) eines HLA-identischen Familienpenders übertragen. Ein Patient erhielt PBSC eines HLA-kompatiblen Fremdspenders mit HLA-Übereinstimmung in fünf von fünf Loci (matched unrelated donor, MUD).

Konditionierung

Die Mehrheit der Patienten (n=28) wurde mit Cyclophosphamid (200 mg/kg KG), Busulfan (14 bis 16 mg/kg KG) und Antithymozytenglobulin (ATG) (10 mg/kg KG) konditioniert.

Zwei Patienten (UPN 184 und 187) erhielten 200 mg/kg Cyclophosphamid und 16 mg/kg Busulfan ohne ATG, entsprechend dem damaligen Konditionierungsprotokoll. Die Kinder waren jeweils fünf und eineinhalb Jahre alt. Eine Patientin (UPN 307) erhielt eine intensivierte Konditionierung mit Cyclophosphamid (200 mg/kg), Busulfan (16 mg/kg), Thiotepa (300 mg/kg) und ATG (60 mg/kg), da man sich zu einer T-Zelldepletion des Transplantats von der erwachsenen Geschwisterspenderin entschieden hatte. Der einzige Patient der Pesaro-Gruppe 3 (UPN 563) erhielt eine toxizität-reduzierte Konditionierung durch Radioimmuntherapie in Kombination mit Fludarabin (160 mg/m²), ATG (10 mg/kg) und Melphalan (140 mg/m²). Im Rahmen einer Retransplantation erfolgte die Konditionierung einer Patientin (UPN 487) mit Radioimmuntherapie und 140 mg/m² Melphalan. Zur Radioimmuntherapie waren im Rahmen einer Ulmer Pilotstudie an Yttrium gekoppelte anti-CD66-Antikörper eingesetzt worden (Schulz et al. 2011).

GvHD-Prophylaxe

Die meisten Patienten (n=25) erhielten Cyclosporin A (CSA) und Methotrexat (MTX), vier Patienten erhielten lediglich CSA als GvHD-Prophylaxe. Bei zwei Patienten wurde die GvHD-Prophylaxe mit CSA und Mycophenolat-Mofetil (MMF) durchgeführt. Bei der einen Patientin, die mit T-Zell depletierten peripheren Blutstammzellen ihrer HLA-identischen Schwester transplantiert wurde, wurde keine zusätzliche GvHD-Prophylaxe durchgeführt.

Table 1 – Charakterisierung der 32 Patienten mit Thalassaemia major, die zwischen 1995 und 2005 an der Klinik für Kinder und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Ulm transplantiert wurden. Das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation reicht von einem bis 24 Jahre (Mittelwert: 6 Jahre). ATG: Antithymozytenglobulin. CSA: Cyclosporin A. CY: Cyclophosphamid. GvHD: Graft versus Host Disease. HLA: Humane Leukozytenantigen. MFD: Matched Family Donor. MMF: Mycophenolat-Mofetil. MTX: Methotrexat. MUD: Matched Unrelated Donor. RIT: Radioimmuntherapie. SZT: Stammzelltransplantation. *Die Pesaro-Klassifikation wird anhand folgender Kriterien festgelegt: Compliance mit der Chelattherapie, Hepatomegalie und/oder irreversible Leberschäden. **Hier handelt es sich um die Konditionierung bei der 1. Transplantation. UPN 487 wurde ebenfalls mit einer Kombination aus Radioimmuntherapie und Chemotherapie bei der Retransplantation konditioniert. ***wegen T-Zell-Depletion.

	Patientenzahl (n=32)
PATIENTEN	
Alter zum Zeitpunkt der SZT	
≤ 8 Jahre	20
9 bis 16 Jahre	8
≥ 17 Jahre	4
Geschlecht	
Männlich	19
Weiblich	13
Risiko-Klassifikation vor SZT*	
Pesaro 1	18
Pesaro 2	13
Pesaro 3	1
SPENDER	
HLA-Merkmale	
MFD	31
MUD	1
Geschlecht	
Geschlechtsunterschied zum Empfänger	21
Geschlechtsübereinstimmung mit Empfänger	11
Blutgruppe	
Blutgruppenunterschied zum Empfänger	13
Blutgruppenübereinstimmung mit Empfänger	19
Thalassämieträgerstatus	
Heterozygote Träger	18
Nicht Träger	8
Unbekannter Trägerstatus	6
KONDITIONIERUNG**	
CY,Busulfan und ATG	28
CY, Busulfan, ATG und Thiotepa	1
CY und Busulfan	2
Kombination aus RIT und Chemotherapie	1
GVHD-PROPHYLAXE	
CSA und MTX	25
CSA ohne MTX	4
CSA und MMF	2
Keine GvHD Prophylaxe***	1

3.2. Klinischer Verlauf in der Frühphase nach Stammzelltransplantation

3.2.1. Engraftment und hämatologische Rekonstitution

Alle Patienten zeigten zwischen Tag 13 und Tag 33 (Mittelwert: 16 Tage) nach Transplantation ein primäres Engraftment (siehe S. 10). Die hämatologische Rekonstitution ist in Tabelle 2 dargestellt. Fünf Patienten wurden bei verzögerter Rekonstitution unterstützend mit G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) therapiert. Ein Patient wurde sechs Wochen nach Transplantation vorübergehend erneut transfusionsbedürftig. Die Retikulozyten stiegen, als Folge einer antikörperbedingten Hämolyse, auf 88 % an.

Tabelle 2 – Hämatologische Rekonstitution bei den 32 Thalassaemiapatienten in der Frühphase nach Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Ulm. EK: Erythrozytenkonzentrat, TK: Thrombozytenkonzentrat.

	Min (Tage)	Max (Tage)	Mittelwert (Tage)
$\geq 500 \times 10^6$ /l Neutrophile	13	33	16
$\geq 500 \times 10^6$ /l Leukozyten	15	33	19
≥ 10 % Retikulozyten	14	21	19
≥ 10.000 /µl Thrombozyten	11	35	25
Letzte EK-Gabe	10	39	12
Letzte TK-Gabe	16	31	20

3.2.2. Toxizität

Sieben Patienten entwickelten eine Toxizität Grad-I nach Bearman (Bearman et al. 1988, siehe Tabelle 11 im Anhang), elf Patienten eine Toxizität Grad-II mit einer Mukositis als Leitsymptom. Sechs Patienten entwickelten eine Toxizität ≥ Grad-III mit zusätzlichen Symptomen, wobei wiederum die orale Mukositis im Vordergrund stand (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 – Sechs Patienten mit Toxizitätsgrad ≥ III während der Konditionierungsphase. UPN: Unique Patient Number. VOD: Veno-occlusive disease. Einteilung nach Seattle: siehe Tabelle 11 im Anhang.

UPN	Mukositis	Leber	Sonstiges
316	Grad-III	Grad-0	Bauchschmerzen, Erbrechen
331	Grad-III	Grad-II	VOD
350	Grad-III	Grad-0	-
510	Grad-III	Grad-I	Transaminasenerhöhung
523	Grad-IV	Grad-I	VOD
563	Grad-IV	Grad-0	Bauchschmerzen

3.2.3. Akute Graft versus Host Disease

Eine akute GvHD (siehe S. 10) trat bei vier Patienten auf. Bei UPN 184 war ein Hautbefall im Stadium IV (entspricht Schweregrad IV) zu verzeichnen. Bei UPN 212 war ein Befall der Haut, Leber und des Gastrointestinaltraktes im Stadium II (entspricht Schweregrad III) zu verzeichnen. Bei den anderen zwei Patienten (UPN 187 und 478) war lediglich ein Befall der Haut in Stadium II (entspricht Schweregrad I) festzustellen. Die GvHD sprach bei allen Patienten auf eine Steroidtherapie (Prednisolon 2-5 mg/kg) an.

Tabelle 4 – Vier Patienten mit akuter Graft versus Host Disease an der Haut, Leber und/oder am Gastrointestinaltrakt (< 100 Tage nach Stammzelltranplantation am Universitätsklinikum Ulm). GIT: Gastrointestinaltrakt. UPN: Unique Patient Number. Einteilung nach Stadium und Schweregrad: siehe Tabelle 10 im Anhang

UPN	Haut	GIT	Leber	Schweregrad
184	Stadium IV	Kein Befall	Kein Befall	**IV**
187	Stadium II	Kein Befall	Kein Befall	**I**
212	Stadium II	Stadium II	Stadium II	**III**
478	Stadium II	Kein Befall	Kein Befall	**I**

3.2.4. Infektionen

Achtundzwanzig Patienten (88 %) entwickelten während der ersten 100 Tage nach Transplantation eine Infektion. Die häufigsten Krankheitsbilder waren Sepsis (n=12), Pneumonie (n=7) und hämorrhagische Zystitis (n=9). Die hämorrhagische Zystitis war bei sechs von neun Patienten durch BK-Virus (BKV) bedingt. Sieben Patienten entwickelten Fieber unklarer Genese, fünf eine Infektion des Gastrointestinaltraktes und fünf eine

Infektion mit Nachweis von Herpesviren (Abbildung 6). Eine CMV-Reaktivierung konnte bei neun Patienten beobachtet werden. Fünf dieser Patienten entwickelten eine CMV-Infektion mit pulmonaler oder gastrointestinaler Symptomatik und/oder virämiebedingtem Fieber. Zwei Patienten entwickelten eine infektiöse Arthritis mit Staphylokokkennachweis. Ein Patient entwickelte eine EBV-Infektion mit Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie und Fieber. Damit waren die am häufigsten nachgewiesenen Krankheitserreger CMV (n=9), BKV (n=6), Herpesviren (n=5) und Staphylokokken (n=5). Escherichia coli, Clostridien, Salmonellen, Neisserien und Candida wurden ebenfalls in Einzellfällen nachgewiesen. Alle Infektionen konnten unter konservativer Therapie erfolgreich behandelt werden.

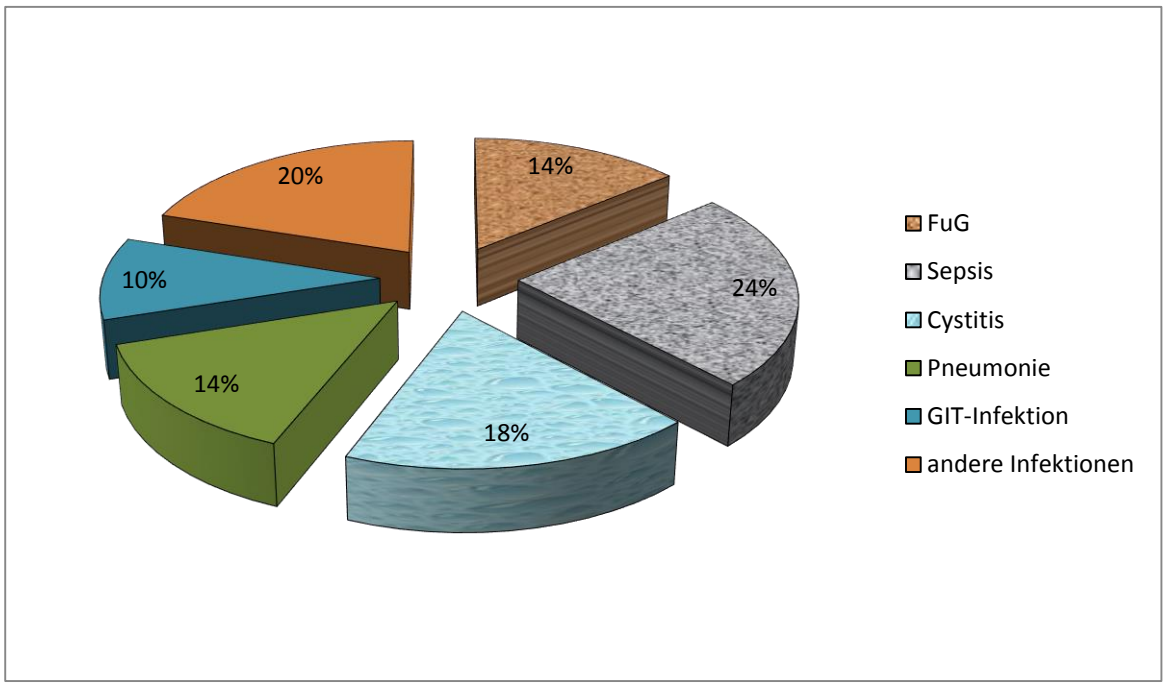

Abbildung 6 – Häufigste akute Infektionen bei 28 von 32 Thalassaemiapatienten in der Frühphase (< 99 Tage) nach Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Ulm. FuG: Fieber unklarer Genese. GIT: Gastrointestinaltrakt. Andere Infektionen: Arthritis, Herpes labialis, Gürtelrose und Pfeiffersches Drüsenfieber.

3.3. Klinischer Verlauf in der Spätphase nach Stammzelltransplantation

3.3.1. Chronische Graft versus Host Disease

Eine chronische GvHD trat bei keinem Patienten dieser Kohorte auf.

3.3.2. Hämatopoese

Zum letzten Untersuchungszeitpunkt (Mittelwert: fünf Jahre) wiesen 97 % der Patienten (n=31) normale bis leicht erniedrigte Hämoglobinwerte zwischen 10 und 16,6 g/dl (Mittelwert: 12 g/dl) auf und waren nicht transfusionsbedürftig. Persistierende leichte Anämien bei zehn Patienten erklären sich durch die mit der SZT übertragene Thalassaemia minor von Spendern mit heterozygoter Mutation im β-Globingen. Eine Patientin (siehe Kasuistik 1, UPN 487) wurde zwei Jahre nach SZT erneut transfusionsbedürftig (Hb minimal 5,3 g/dl). Nach Retransplantation vom heterozygotem Onkel zeigten sie leicht erniedrigte aber stabile Hb-Werte (Hb 10,6 g/dl) ohne Transfusionsbedarf (Follow-up: 18 Monate).

3.3.3. Chimärismus

Chimärismus der Erythrozyten, mononukleären Zellen, Granulozyten und hämatopoietischen Vorläuferzellen

Bei 29 Patienten gibt es Analysen zum Chimärismus verschiedener Blutzellsubpopulationen im Langzeitverlauf (Tabelle 5 und 6). Bei 27 von 29 Patienten ist die Erythropoese vollständig vom Spender. Allerdings wurde bei zehn dieser Patienten mit vollständiger Spendererythropoese ein gemischter Chimärismus in den mononukleären Zellen gefunden (Spenderanteil: 56 bis 90 %, Mittelwert: 79 %). Nur ein Patient (UPN 481) hat einen stabilen gemischten Chimärismus (siehe Abschnitt 2.3) der Erythrozyten und mononukleären Zellen, wobei im Laufe der Zeit der Spenderanteil der Erythrozyten von 58% nach 36 Monaten bis auf 89 % angestiegen ist, entsprechend einem HbF-Anteil von 8%. Lediglich eine Patientin

(UPN 487) zeigte vor Retransplantation einen kontinuierlich abnehmenden Spenderanteil aller Zellreihen (mit Ausnahme der T-Zellen) bis zur autologen Rekonstitution (siehe Kasuistik 1). Bei fünf Patienten wurde zusätzlich der Chimärismus der CD34 positiven hämatopoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark untersucht. Der Chimärismus dieser Stammzellpopulation entsprach in allen untersuchten Fällen erwartungsgemäß dem Chimärismus der peripheren Granulozyten. Bei UPN 529 ergibt sich eine rein rechnerische Diskrepanz (92 % Spenderanteil in den Granulozyten und 96 % in den Vorläuferzellen) aufgrund des Cutoffs zwischen gemischtem und vollständigem Chimärismus, welcher bei 95 % liegt (16 Monate nach SZT). Dieser Unterschied liegt jedoch im Bereich der Messungenauigkeiten der Methodik und kann so interpretiert werden, dass ein geringer autologer Anteil der Stammzellen persistiert ohne das Transplantat zu gefährden.

Tabelle 5 - Spenderchimärismus in den mononukleären Zellen und Erythrozyten bei 29 Patienten nach Stammzelltransplantation nach zwölf bis 181 Monaten (Mittelwert: 64 Monate). ABO-Typisierung bzw. XY-FISH: vollständiger Chimärismus bei ≥ 95 % Spenderzellen. ABO: Blutgruppe A, B oder O. UPN: Unique Patient Number. XY-FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung für die Chromosomen X und Y. Hb-Elpho: Hb-Elektrophorese, vollständiger Chimärismus bei HbF-Anteil ≤ 6 %. HbF: fetales Hämoglobin. STR: Small Tandem Repeat. SZT: Stammzelltransplantation. NA: nicht analysiert. *Chimärismus mittels STR-Analyse bestimmt und nicht näher quantifiziert. MC: Mixed Chimerism. **UPN 487a Ersttransplantation (siehe Kasuistik 1).

UPN	Spenderchimärismus in den mononukleären Zellen: XY-FISH oder STR-Analyse (%)	Spenderchimärismus in den Erythrozyten (%)		Monate nach SZT	Patienten (n)
		ABO-Typisierung	Hb-Elpho (HbF-Anteil)		
212	vollständig	vollständig	vollständig	167	**13**
265				130	
386				13	
478				64	
492				60	
497				57	
563				17	
184	vollständig	NA	vollständig	181	
236				157	
331				115	
350				107	
505				55	
510				32	
307	MC*	vollständig	vollständig	84	**10**
355	75 %			64	
366	56 %			88	
399	66 %			77	
470	85 %			53	
378	85 %			58	
427	90 %			37	
474	87 %			30	
529	82 %			23	
523	87 %	NA		12	
315	NA	vollständig	vollständig	121	**4**
316				121	
411				88	
441				77	
487a**	95 %	73 %	1.9 %	2	**2**
	45 %	90 %	9.3 %	7	
	69 %	90 %	11 %	9	
	27 %	50 %	55 %	32	
481	NA	58 %	5.7 %	2	
		90 %	7.5 %	24	
		89 %	8.1 %	37	

Spenderchimärismus in der T-Zell-Fraktion

Der Chimärismus in der T-Zell-Fraktion wurde bei fünf Patienten ermittelt. Bei vier von fünf Patienten entsprach der Spenderanteil der T-Zellen dem Spenderanteil der MNC-Fraktion (50 bis 96 %, Mittelwert: 79 %). Bei UPN 487a (Ersttransplantation) war der Spenderanteil in der T-Zell-Fraktion wesentlich höher als in der MNC-Fraktion (83 vs. 30 %, Tabelle 7). Eine solche Konstellation wurde ebenfalls von Andreani et al. (2008) bei zwei Patienten beschrieben.

Table 6 – Gegenüberstellung des Spenderchimärismus in den T-Lymphozyten und in den übrigen Zellreihen bei fünf Patienten mit Thalassaemia major. MNC: Mononuclear Cells, UPN: Unique Patient Number. SZT: Stammzelltransplantation. NA: Nicht Analysiert. *MC: Mixed Chimerism, gemischtes Chimärismus nicht näher quantifiziert. SZT: Stammzelltransplantation.

UPN	Spenderanteil in den einzelnen Zellreihen				Monate nach SZT
	T-Zellen	Erythrozyten	MNC-Fraktion	Vorläuferzellen	
307	MC*	100 %	MC*	NA	84
399	50 %	95 %	66 %	61 %	77
487a	83 %	75 %	30 %	2 %	21
492	88 %	100 %	95 %	NA	32
523	96 %	NA	87 %	95 %	12

3.3.4. Überleben

Nach einem mittleren Follow-up von sechs Jahren überleben 100 % der 32 transplantierten Patienten. Eine Patientin wurde zwei Jahre nach erster Stammzelltransplantation wegen sekundärem Transplantatversagen und autologer Rekonstitution retransplantiert (siehe Kasuistiken, UPN 487). Damit beträgt das ereignisfreie Überleben 97 % (Abbildung 7). Als Ereignis wurden Transplantatversagen, autologe Rekonstitution und/oder Abstoβungsreaktion definiert.

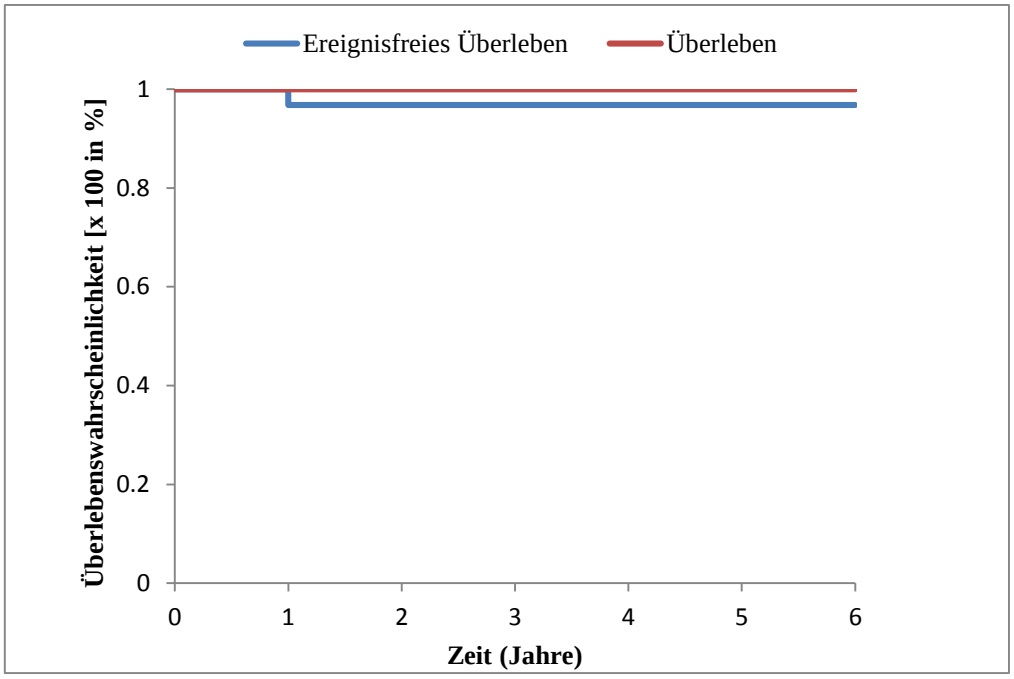

Abbildung 7 – Wahrscheinlichkeit des Überlebens und des ereignisfreien Überlebens bei 32 Patienten mit Thalassaemia major nach Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Ulm. Als Ereignis gelten Abstoβungsreaktion, autologe Rekonstitution und/oder Transplantatversagen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 100 %.

3.3.5. Eisenüberladung, Endokrinium und Wachstum

Eisenüberladung

Dreiundzwanzig Patienten hatten nach dem ersten Jahr nach SZT weiterhin erhöhte Serumferritin- und/oder erhöhte Transferrinsättigungswerte. Bei elf dieser Patienten bestanden klinische Zeichen einer Eisentoxizität (Tabelle 7). Die übrigen zwölf Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Arbeitsabschlusses keine klinischen Folgeerscheinungen der Eisenüberladung auf. Vier Patienten zeigten eine Organschädigung trotz normaler Laborferritinwerte. Bei den Patienten mit UPN 307, UPN 378, UPN 523 und UPN 563 bestanden die toxischen Organschäden bereits vor Stammzelltransplantation als Folge der mehrjährigen Bluttransfusionen. Sieben Patienten erhielten eine Enteisentherapie, wobei wiederholte Aderlässe neun bis 79 Monate nach SZT (Mittelwert: 22,5 Monate) durchgeführt wurden.

Tabelle 7 – Eisenstatus bei den 32 Patienten nach Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Ulm. *Normwerte in Klammern. Grau schattierte Zeilen: Patienten mit erhöhten Transferrinsättigungs-, Serumferritinwerten und/oder Hämosiderose. TEBK: Totale Eisenbindungskapazität. GSS: Glukosestoffwechselstörung. UPN: Unique Patient Number. SZT: Stammzelltransplantation. STH: somatotropes Hormon. MRT: Magnetresonanztomographie.

UPN	Serumeisen (4-30 µmol/l)*	TEBK (45-75 µmol/l)*	Transferrinsättigung (bis 50 %)*	Serumferritin (bis 400 µg/l)*	Klinische Zeichen der Eisentoxizität	Monate nach SZT
184	9,2	50	18	7	Pubertas tarda	100
187	-	-	-	1628		11
212	-	-	-	1332	Pubertas tarda	111
236	11,1	68	16	156		75
248	-	-	-	390		23
265	13,3	93	14	113		106
307	17,2	50	34	401	Pubertas tarda, Kardiomyopathie und GSS	61
316	15,5	-	-	760		103
331	18,5	45	41	995		34
335	21,4	76	28	38		108
350*	35,8	55	65	379		102
355	9,9	48	21	1577	STH-Mangel, Diabetes mellitus, Hypothyreose	105
366	-	-	-	671		88
378	16,8	55	30	366	Kardiomyopathie	58
478	16,5	63	-	158		56
481	-	-	-	1200		46
505	10,3	48	22	1271		35
529	20,9	40	52	1074		36
315	33,3	43	78	1234	STH-Mangel	32
399	29,1	33	89	875	Pubertas tarda, STH-Mangel	30
386	-	-	-	1530		13
411	5,9	53	11	387	STH-Mangel	79
427	18,2	58	31	728		38
441	23,2	40	58	685		59
470	-	-	-	1700	Pubertas tarda	53
474	-	-	-	2400	Hepatosplenomegalie	30
487b	31,2	40	78	1179	Erhöhter Lebereisengehalt (18,3 mg/dl)	14
492	22,2	48	46	698		54
497*	35,3	43	82	699		52
510	18,2	71	26	196	Pubertas tarda, STH-Mangel	32
523	Lebereisengehalt mittels MRT = 13,7 mg/dl				Leberfibrose	28
563	34,9	35	99	9334	Pubertas tarda, STH-Mangel, GSS, Leberfibrose	17

Endokrinium

Eine Pubertas tarda wurde bei sieben Patienten beobachtet und stellte mit 22 % die häufigste endokrine Störung dar. Bei sechs Patienten besteht ein Wachstumshormonmangel. Drei Patienten litten an einer Glukosestoffwechselstörung, ein Patient an einer Hypothyreose (Abbildung 8).

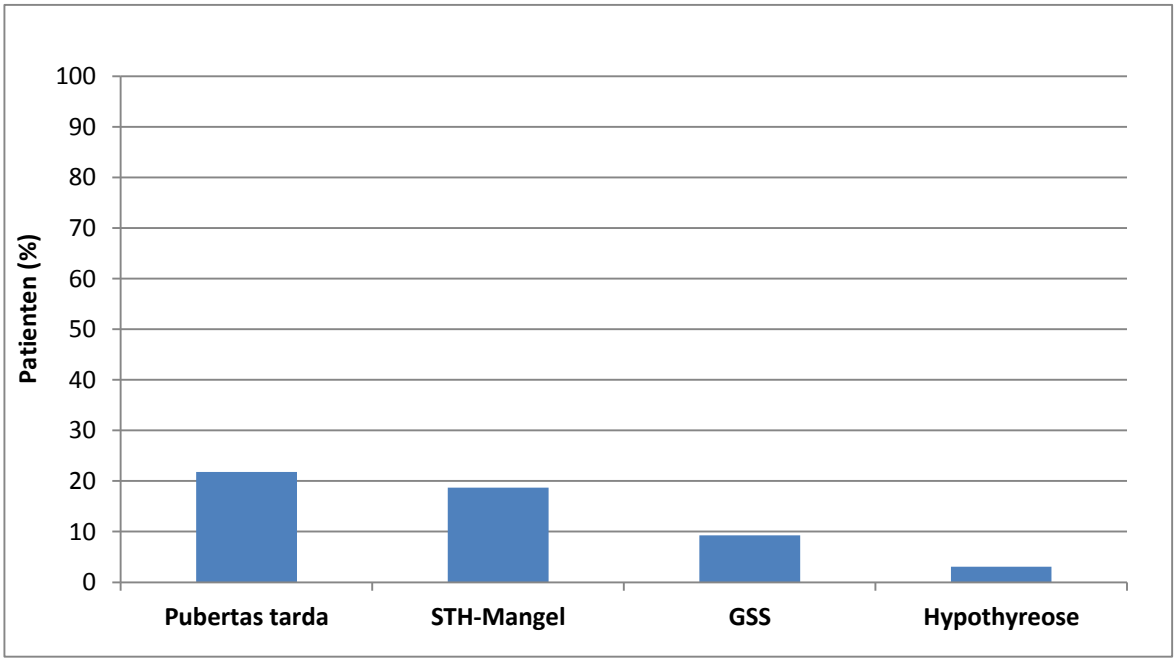

Abbildung 8 – Häufigste endokrine Störungen bei den 32 Patienten mit Thalassaemia major nach Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Ulm. Bei zwei Patienten bestand die endokrine Störung bereits vor Stammzelltransplantation. Einige der Patienten haben mehrere endokrine Störungen gleichzeitig. STH: somatotropes Hormon. GSS: Glukosestoffwechselstörung.

Wachstum

Der Wachstumverlauf vor und nach Stammzelltransplantation wurde bei 29 Patienten dokumentiert. Innerhalb der Beobachtungsphase (mittleres Follow-up: sechs Jahre) kreuzten elf Patienten (38 %) die Perzentile nach oben, sechs (21 %) kreuzten die Perzentile nach unten (Abbildung 9). Zwölf Patienten (41 %) sind entlang ihrer Ausgangskurve gewachsen, dabei waren fünf Patienten auf oder unterhalb des zehnten Perzentils.

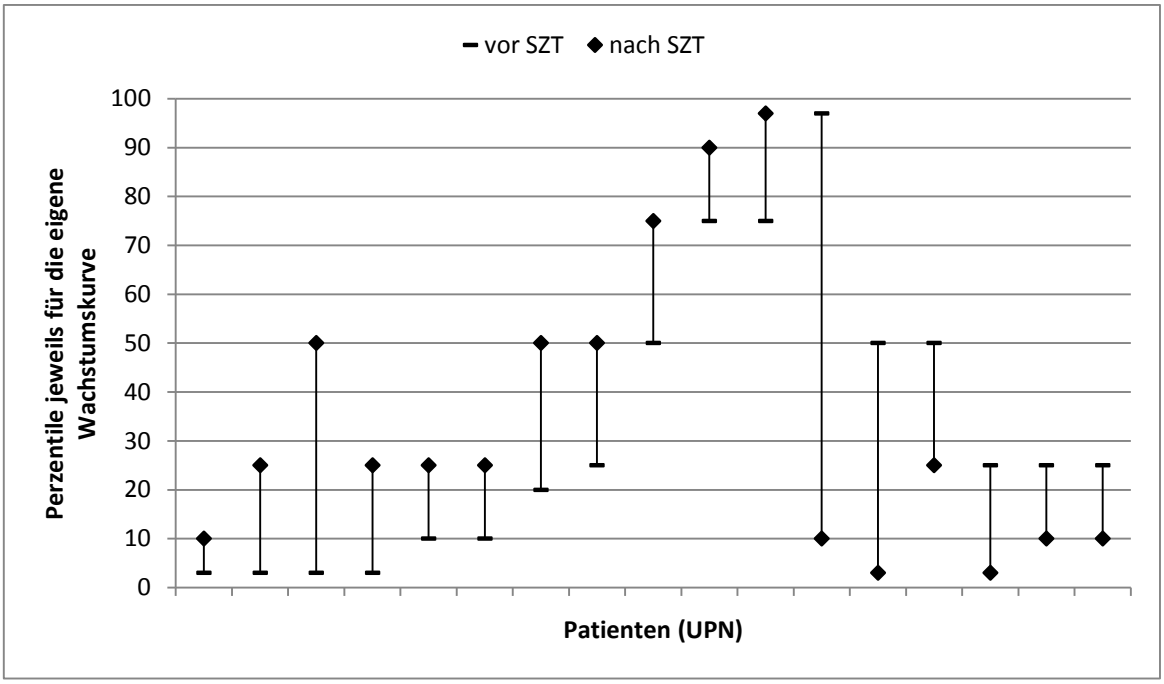

Abbildung 9 – Wachstumsverlauf vor (▬) und nach (♦) Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Ulm bei 17 von 32 Patienten mit Thalassaemia major. Mittleres Follow-up: sechs Jahre. UPN: Unique Patient Number. SZT: Stammzelltransplantation.

Sonstige Störungen

UPN 184 litt an einer mesialen Temporallappen-Epilepsie rechts und zusätzlich an Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Nach Temporallappen-Teilresektion und Carbamazepin-Dauertherapie verbesserte sich das Beschwerdebild deutlich und die Patientin ist seither krampffrei.

UPN 487, die wegen autologer Rekonstitution eine zweite SZT erhielt, entwickelte kurz vor der Retransplantation einen selektiven Mutismus gegenüber Pflege und ärztlichem Personal der Klinik. Das soziale Verhalten zu Hause blieb unauffällig. In der Schule war eine Mitarbeit nicht möglich, da eine direkte Kommunikation mit dem Lehrpersonal nicht stattfand. Seit Anfang 2006 und über die zweite SZT hinweg wurde die Patientin erfolgreich psychotherapeutisch behandelt (Plener et al. 2012).

3.4. Lebensqualität nach Stammzelltransplantation

Der PedsQL™ Fragebogen wurde an 26 Familien bzw. 29 Kinder verschickt. Die Antwortquote lag bei 65 % (n=17). Der soziale Bereich erreichte die höchste Punktzahl mit 92 (Maximale Punktzahl: 100). Die Punktzahl für die körperliche Leistung betrug 90, das emotionale Wohlbefinden 79. Die schulische Leistung ergab die Punktzahl 81 (Median: 63, Minimum: 40). Die Gesamtpunktzahl betrug 86. Im Vergleich wurden im Rahmen einer malaysischen Studie 78 konservativ-behandelte Kindern mit Thalassaemia major mittels PedsQL™ 4.0 Fragebogen untersucht. Sie erreichten folgende Punktzahlen: 74 im sozialen Bereich, 60 für schulische Leistung, 69 für körperliche Leistung und 68 für das emotionale Wohlbefinden. Die Gesamtpunktzahl betrug 69 (Ismail et al. 2006).

Die Ergebnisse dieser Studie sind zusammen mit den Ergebnissen unserer Patienten in Abbildung 10 dargestellt und der Lebensqualität gesunder Kindern gegenübergestellt. Die Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe stammen aus einer Studie von Varni et al. (2007), dem Autor des Fragebogens. Die Punktzahl für diese Gruppe betrug 84 für den körperlichen Bereich, 80 für den emotionalen Bereich, 87 für den sozialen Bereich und 79 für den schulischen Bereich. Die Gesamtpunktzahl betrug 83 in der Kontrollgruppe (Varni et al. 2007).

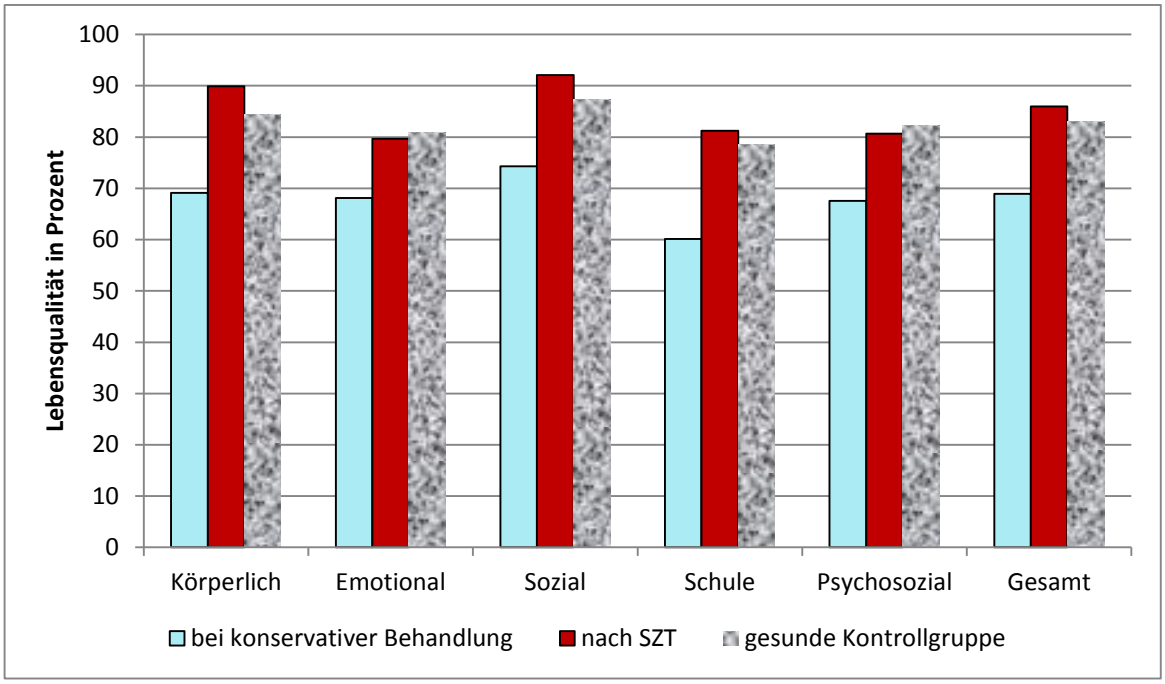

Abbildung 10 – Gegenüberstellung der Lebensqualität von gesunden Kindern (grau) zur Lebensqualität von Thalassaemiapatienten nach Stammzelltransplantation (rot) und nach konservativer Behandlung (blau) in sechs Lebensbereiche. Erhebung der Lebensqualität mittels PedsQL-Fragebogen. SZT: Stammzelltransplantation

3.5. Kasuistiken

An dieser Stelle berichten wir über den detaillierten Verlauf des Spenderchimärismus und den klinischen Langzeitverlauf bei zwei der 32 transplantierten Patienten nach SZT. Während UPN 487 autolog rekonstituierte und erneut transplantiert werden musste, blieb UPN 366 trotz hohem Empfängeranteils in der MNC-Fraktion sieben Jahre nach SZT beschwerde- und transfusionsfrei.

Kasuistik 1: UPN 487

Die Patientin ist türkischer Herkunft und das zweite von drei Kindern konsanguiner Eltern. Bei ihr wurde im Alter von fünf Monaten eine Thalassaemia major diagnostiziert. Ab dem zweiten Lebensjahr wurde das Kind in dreiwöchigen Abständen transfundiert.

Zum Zeitpunkt der ersten Stammzelltransplantation gehörte die Patientin zur Pesaro-Risikogruppe 2. Die Konditionierung erfolgte mit Busulfan, Cyclophosphamid und ATG sowie Cyclosporin A und Methotrexat zur GvHD-Prophylaxe. Es wurde Knochenmark vom HLA-identischen Großonkel (57 Jahre) übertragen. Die hämatologische Rekonstitution erfolgte problemlos. Eine GvHD trat nicht auf.

Zwei Monate nach SZT betrug der Spenderanteil 73 % in den Erythrozyten und 95 % in der MNC-Fraktion. In den nachfolgenden Monaten fiel der Spenderanteil kontinuierlich ab, zunächst in der MNC-Fraktion, dann auch in der roten Zellreihe. Der HbF-Anteil stieg allmählich an. Der Spenderanteil in den Vorläuferzellen blieb unter 20 % (siehe Abbildung 11).

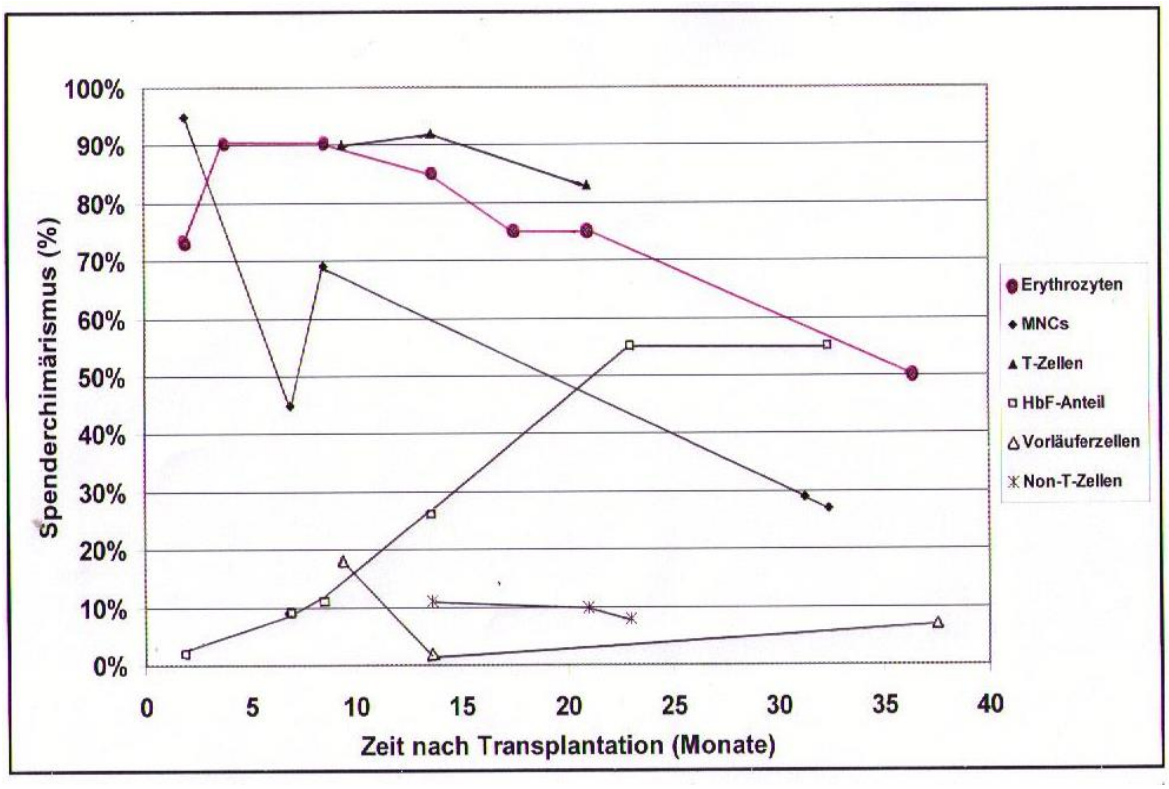

Abbildung 11 – Kinetik des Spenderchimärismus bei UPN 487 in den Erythrozyten, der MNC-Fraktion, den T- und Non-T-Zellen sowie in den Vorläuferzellen und des HbF-Anteils nach Stammzelltransplantation. UPN: Unique Patient Number. MNC: Mononuclear Cells. HbF: fetales Hämoglobin

Nach zweieinhalb Jahren fiel der Hämoglobingehalt auf 7,3 g/dl und der HbF-Anteil stieg auf 55 %. Zunächst wurde durch regelmäßige Aderlässe versucht, die Spenderhämatopoese anzuregen und gleichzeitig der Hämosiderose entgegenzuwirken. Diese gewünschte Wirkung trat jedoch nicht ein und die Aderlässe mussten bei einem Hämoglobingehalt von 5,3 g/dl eingestellt werden. Drei Jahre nach Transplantation wurde das Kind erneut transfusionspflichtig.

Im Juni 2006, im Alter von sieben Jahren, wurde das Mädchen mit kryokonservierten Knochenmarkzellen vom inzwischen verstorbenen Großonkel retransplantiert. Die Konditionierungstherapie erfolgte gemäß einer Ulmer Pilotstudie mit myeloablativer Radioimmuntherapie, Melphalan und Fludarabin (Schulz et al. 2011). Die hämatologische Rekonstitution verlief problemlos. Es trat eine transiente akute GvHD der Haut (Grad II) auf. Alle Zellreihen zeigten einen kompletten Spenderchimärismus (letztes Follow-up: 15 Monate nach SZT).

Kasuistik 2: UPN 366

Bei der Patientin griechischer Herkunft wurde im Alter von vier Monaten eine Thalassaemia major diagnostiziert. Sie wurde anschließend in dreiwöchigen Abständen transfundiert, ohne Einleitung einer Desferaltherapie. Im Alter von zweieinhalb Jahren wurde die Patientin, die zu diesem Zeitpunkt der Pesaro-Risikogruppe 2 zugeordnet wurde, vom HLA-identischen Bruder stammzelltransplantiert. Die Konditionierung erfolgte mit Busulfan, Cyclophospamid und ATG, als GvHD-Prophylaxe wurden Cyclosporin A und Methotrexat eingesetzt. Die hämatologische Rekonstitution erfolgte regelrecht. Eine GvHD trat nicht auf.

Ein Jahr nach SZT zeigte sich bei der Chimärismusanalyse ein Spenderanteil von 25 % in den mononukleären Zellen. Die Granulozyten wiesen ebenfalls einen gemischten Chimärismus auf. Die Erythrozyten dagegen zeigten zu diesem Zeitpunkt einen vollständigen Chimärismus und einen normalen HbF-Anteil. In den nachfolgenden Jahren persistierte der gemischte Chimärismus in der MNC-Fraktion (siehe Abbildung 12). Das Mädchen blieb klinisch gesund und transfusionsfrei mit stabilen Hämoglobinwerten um 11,0 g/dl.

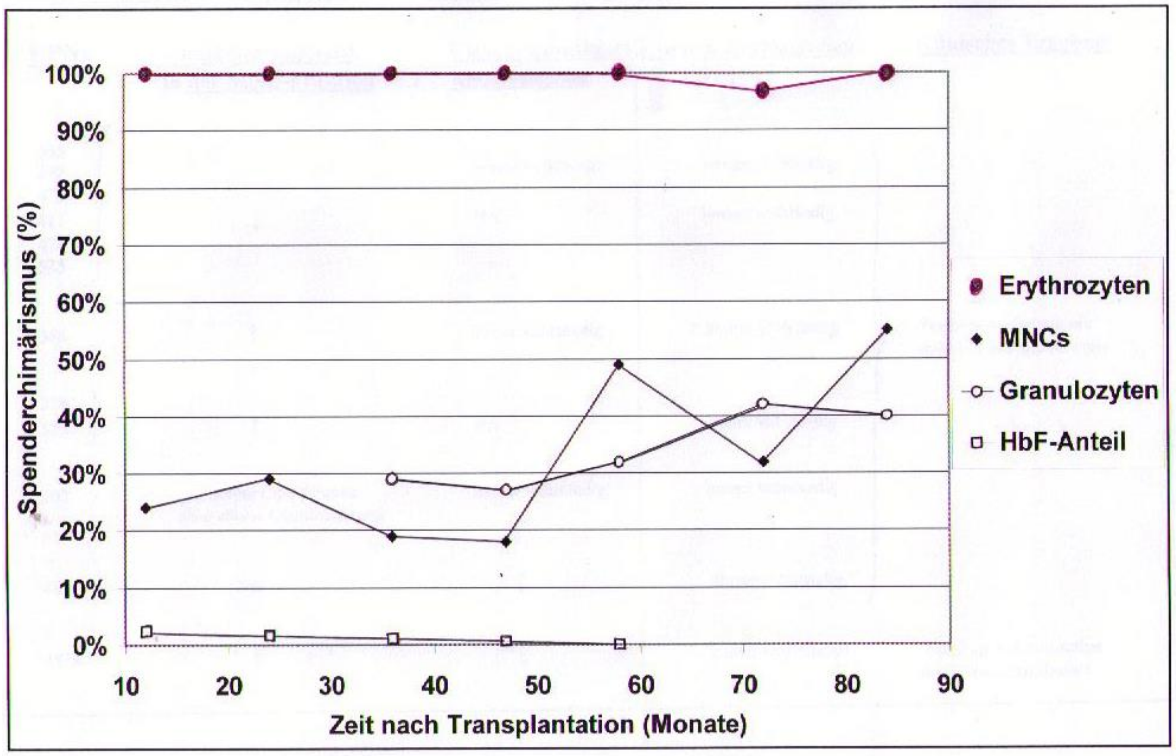

Abbildung 12 – Kinetik des Spenderchimärismus bei UPN 366 in der erythrozytären Reihe, der MNC-Fraktion und den Granulozyten nach Stammzelltransplantation. Der HbF-Anteil ist umgekehrt proportional zum Spenderchimärismus in den Erythrozyten. UPN: Unique Patient Number. MNC: Mononuclear Cells. HbF: fetales Hämoglobin

4. Diskussion

An der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Ulm haben 32 Kinder und Jugendliche mit Thalassaemia major zwischen 1995 und 2005 eine SZT erhalten. Im Folgenden wird der klinische Verlauf in Abhängigkeit von verschiedenen Spender- und Empfängermerkmalen diskutiert. Als besonderer Schwerpunkt wird der Einfluss des Chimärismus der verschiedenen Blutzellen auf das Überwinden der Grundkrankheit und das Abstoßungsrisiko erötert. Desweiteren wird auf die Langzeitfolgen und Lebensqualität der Patienten nach SZT im Vergleich zu nicht-transplantierten Patienten eingegangen.

4.1. Charakterisierung vor Stammzelltransplantation

Zum Zeitpunkt der Transplantation waren 20 Patienten unter acht und drei über 17 Jahre alt (medianes Alter: sechs Jahre, Range: eine bis 24 Jahre). Achtzehn Patienten wurden der Risiko-Klasse 1 und 13 der Risiko-Klasse 2 zugeordnet, 31 wurden von einem MFD, einer von einem MUD transplantiert. Alle 32 Patienten haben die Transplantation überlebt; 31 von 32 Patienten (97 %) sind anhaltend nicht mehr transfusionsbedürftig mit einer medianen Beobachtungszeit von sechs Jahren (Zeitintervall: zwei bis 15 Jahre; Abbildung 7). Im Vergleich zu den publizierten Daten von Lucarelli und Mitarbeitern (1990) konnte somit insbesondere in der Risikoklasse 2 ein günstigeres Ergebnis erzielt werden, sowohl bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit (100 % versus 93 %) als auch bezüglich des ereignisfreien Überlebens (97 % gegenüber 83 %). Auch alle drei Patienten über 17 Jahre in unserer Kohorte haben ereignisfrei überlebt; in dieser Gruppe beschreibt Lucarelli nur eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 66 % (Lucarelli et al. 2012). Ein Grund für die vergleichsweise guten Resultate der Ulmer Kohorte könnte auch auf dem Einsatz von ATG zur Abtoβungs- und GvHD-Prophylaxe in der Konditionierung beruhen. Die von Lucarelli und hier eingesetzten Konditionierungsregimes waren weitgehend gleich bis auf einen höheren Anteil von Patienten in unserer Kohorte, die ATG als Abstoβungs- und GvHD-Prophylaxe erhalten haben. Dies könnte zu der sehr niedrigen Inzidenz von GvHD in der Ulmer Kohorte beigetragen haben. Wahrscheinlich ist das günstige Outcome aber

auch auf Fortschritte in der Supportivtherapie und der Behandlung von Komplikationen wie GvHD und Infektionen zurückzuführen (Lucarelli et al. 2012, Gaziev et al. 2013). Tatsächlich führte nicht nur die Reduktion der Busulfandosis in den 80er Jahren zu reduzierter Hepatotoxizität. Auch die Behandlung mit Aciclovir als Prophylaxe gegen schwere Herpesinfektionen, strenge Schleim- und Hautdekontamination gegen endogenen Infektionen sowie rigorose Isolierungsmaβnahmen haben zu dem günstigen Outcome beigetragen (Castagnola et al. 2008). Die sorgfältige Klassifizierung der Patienten in „Hoch-„ und „Niedrigrisiko“ sowie die Hypertransfusionstherapie bereits vor SZT haben sicherlich ebenfalls die allgemeinen klinischen Ergebnisse bei Patienten mit Thalassaemia verbessert (AWMF-Leitlinie-Register Nr. 025/017 2006, Gaziev et al. 2013).

In unserer Kohorte (1995-2005) wurde lediglich ein Patient von einem MUD transplantiert. Trotz schlechterer Voraussetzungen für den Erfolg einer SZT mit Einstufung in die Risiko-Klasse 3 und einem Alter von 20 Jahren ist der Patient zur Zeit des Arbeitsabschlusses (33 Monate Follow-up) klinisch gesund und transfusionsfrei. Die Frage, ob eine Fremdspendertransplantation heute schon als Standardtherapie angesehen werden kann, kann auf Grund eines Einzelfalles nicht beantwortet werden. Allerdings werden zunehmend bessere Daten bezüglich dieses Transplantationsverfahrens publiziert. So wurde noch Ende der 90er-Jahre die Fremdspendertransplantation aufgrund erhöhtem GvHD- und Mortalitätsrisiko nicht empfohlen (Petersdorf et al. 2004). Die Fortschritte der molekularen HLA-Typisierung und der Ausbau der Spenderdateien weltweit haben dazu geführt, dass mittlerweile MUD-Transplantationen mit einem zum MFD-Transplantation vergleichbaren klinischem Ergebnis durchgeführt werden können (Chunfu et al. 2012, Gaziev et al. 2013). Dies kann in ähnlicher Weise auch bei der Gruppe der Thalassaemia beobachtet werden: La Nasa et al. veröffentlichten 2005 die erste klinische Studie über erwachsene Thalassaemiapatienten (Risiko-Klasse 3, n=27), die von einem HLA-identischen Fremdspender transplantiert wurden. Das thalassaemiafreie Überleben betrug 70 %, die Mortalität 30 %. Diese Zahlen sind vergleichbar mit transplantierten Klasse-3-Patienten und einem HLA-identischen Familienspender (Lucarelli et al. 2012, Sabloff et al. 2011). Hongeng et al. publizierten 2004 eine Arbeit über elf pädiatrische Thalassaemiapatienten (70 % Klasse 1), die von einem HLA-identischen Fremdspender transplantiert wurden. Das Thalassämie-freie Überleben betrug 100 %. Andere Arbeiten berichten über ähnliche

Ergebnisse, mit einem Thalassämie-freien Überleben um die 90 % (Schrier u. Angelucci 2005).

Da lediglich 30 % der Patienten mit Thalassaemia major einen vollständig HLA-kompatiblen MFD haben (Hongeng et al. 2004, Hongeng et al. 2006), stellt sich für die Mehrheit der Thalassaemiapatienten die Frage nach einer „alternativen" Transplantation von einem nicht-verwandten, nicht genotypisch identischen Spender. Ob und bei welchen Patienten die verbleibenden akuten Risiken einer Stammzelltransplantation die Langzeitkomplikationen infolge einer Eisenüberladung bei einer lebenslangen Transfusionstherapie ausgleichen, muss sorgfältig abgewogen werden. Dazu ist es notwendig, detailliert sowohl die Risiken der Stammzelltransplantation als auch die Daten zur Lebensqualität nach SZT zu analysieren, was in den folgenden Abschnitten 4.2 bis 4.4 erfolgt.

4.2. Frühphase nach Stammzelltransplantation (≤ 99 Tage)

Die Frühphase nach Transplantation ist durch akute, potentiell lebensbedrohliche Komplikationen charakterisiert, wobei GvHD, Toxizität der Chemotherapie und Infektionen im Vordergrund stehen. In der Ulmer Kohorte war die Inzidenz dieser Komplikationen vergleichsweise gering und alle Patienten haben diese Phase überlebt.

Zwei von 32 Patienten entwickelten eine akute **GvHD** ≥ Schweregrad III. Kein Patient entwickelte eine chronische GvHD. Dank der Prophylaxe mit potenten immunsuppressiven Arzneistoffen wie Methotrexat und Cyclosporin A, hat die GvHD-Inzidenz abgenommen (Egli et al. 2007). Darüber hinaus wurde die Mehrheit unserer Patienten mit ATG behandelt, primär um das Risiko einer Transplantatabstoβung bei diesen polytransfundierten Patienten zu vermindern. Bekanntermaβen kann ATG aber auch die Inzidenz der GvHD senken (Zakerinia et al. 2005, Ferrara et al. 2009), was zur vergleichsweise sehr geringen Komplikationsrate durch GvHD in unserer Kohorte beigetragen haben kann.

Allerdings steigt durch den Einsatz immunsupressiver Medikamente die Zahl der **Infektionen** durch Reaktivierung opportunistischer Viren an (Egli et al. 2007, Gaziev et al.

2010). In unserer Kohorte trat bei knapp 30% der Patienten eine CMV-Reaktivierung auf, bei fünf von 32 Patienten (16 %) war diese symptomatisch. Ein Drittel der Patienten entwickelte eine hämorrhagische Zystitis (HZ), mit BKV-Nachweis bei sechs Patienten. Erfreulicherweise konnten alle diese Infektionen durch den Einsatz von Virostatika erfolgreich behandelt werden. Allerdings können sowohl eine CMV-Infektion als auch eine BK-Virus-Infektion in der Frühphase nach SZT das Engraftment beeinflussen. Dabei wurden sowohl direkte Auswirkungen wie Myelosuppression, Nephropathie und Enzephalopathie als auch indirekte Folgen wie Abstoβungsreaktion, GvHD und Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung beschrieben (Castagnola et al. 2008, Egli et al. 2007). Bei der Patientin (UPN 487), die wegen autologer Rekonstitution retransplantiert wurde, war in der Frühphase nach Ersttransplantation eine CMV-Virämie nachgewiesen worden. Obwohl aus diesem Einzelfall natürlich keine signifikante Aussage zur Ursache dieses einzigen Transplantatversagens in unserer Kohorte gemacht werden kann, unterstreicht er die Wichtigkeit des Erkennens und frühzeitigen ggf. „präemptiven" Behandelns solcher infektiologischer Komplikationen. So kann z.B. bei CMV-seropositiven Patienten oder Spendern eine prophylaktische Therapie mit Virostatika erwogen werden (Egli et al. 2007). Weiterhin wird bei BKV-seropositiven-Patienten eine frühzeitige Therapie mit Cidofovir diskutiert (Leung et al. 2005, Gaziev et al. 2010).

Auch die **toxischen Komplikationen** in der hier beschriebenen Kohorte waren vergleichsweise gering und entsprachen insbesondere bezüglich der Schleimhauttoxizität den Erwartungen (Bernardo et al. 2008, Gaziev et al. 2013). Unter Verwendung der Alkylantien Busulfan und Cyclophosphamid trat trotz des myeloablativen Konditionierungsregimes und der Lebervorschädigung durch Hämosiderose, nur bei zwei Patienten eine VOD/SOS (veno-occlusive disease, sinusoidal obstruction syndrome) auf (siehe Tabelle 3). Derzeit werden zunehmend andere Chemotherapeutika wie Treosulfan (statt Busulfan) und Fludarabin (statt Cyclophosphamid) eingesetzt. Solche Chemotherapeutika besitzen ein günstigeres Toxizitätsprofil, allerdings geringere myeloablative Eigenschaften (Schmidt-Hieber et al. 2007, Casper et al. 2010). Derzeit liegen bezüglich der Thalassaemia nur eingeschränkte Daten zu diesen Regimes (RIC, Reduced Intensity Conditioning) vor (Matthews et al. 2013, Bernardo et al. 2012). Allerdings zeigen aktuelle Arbeiten den Vorteil treosulfanhaltiger Konditionierungsregimes gegenüber Fludarabin und TBI (Total Body Irradiation) bei Hämoglobinopathien auf. Horan et al.

(2005) publizierten eine Arbeit über vier Patienten mit Hämoglobinopathien, welche mittels Fludarabin und TBI (200 cGray) im Rahmen einer RIC konditioniert wurden. Obwohl keine schweren Komplikationen als Folge der Konditionierung enstanden, war in fast jedem Fall eine autologe Rekonstitution nach Absetzen der Immunsuppressivtherapie nach vorübergehendem Spender-Engraftment nachweisbar, möglicherweise als Folge der Antikörperbildung nach regelmäßigen Bluttransfusionen und der Knochenmarkhyperplasie bei chronischer Anämie (Locatelli 2006). Demgegenüber berichtet Bernardo über 60 Patienten mit Thalassaemia major aller Risikoklassen, welche mit einem treosulfanhaltigen Regime konditioniert wurden, mit gutem klinischem Ergebnis (Bernardo et al. 2008, Bernardo et al. 2012). Das Überleben betrug 93 %, das Thalassämie-freie Überleben betrug 84 %. Matthews et al. (2013) berichten über 59 Thalassämie-Patienten der Risikoklasse 3, welche mit einem treosulfanhaltiger Konditionierung eine eindeutig höhere Überlebensrate erreichen als bei einer Konditionierung mit Busulfan und Cyclophosphamid. Bei guter Verträglichkeit und geringer Toxizität des gewählten Konditionierungsregimes wird eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 93 % und eine Wahrscheinlichkeit des Thalassämie-freien Überlebens von 84 % erzielt. Das klinische Ergebnis ist damit ähnlich den Ergebnissen, welche durch busulfanbasierten Regimes erreicht werden (La Nasa et al. 2005). Bemerkenswert ist, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Pesaro-Risikogruppe oder bezüglich des Spenders (MSD oder MUD) bei treosulfanbasierter Konditionierung gefunden wurde (Bernardo et al. 2012). Derzeit geplante größere prospektive Studien müssen zeigen, ob durch treosulfanhaltige Konditionierungsregimes eine entscheidende Verbesserung, insbesondere bei der SZT von Thalassaemiapatienten der Risikoklasse 3, erreicht werden kann.

Eine zusätzliche Maßnahme, um Transplantationsergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittener Hämosiderose verbessern zu können (Risikoklassse 2 und 3), ist eine spezielle **Enteisungstherapie vor SZT** z.B. mit Desferal. Sodani et al. (2004) konnten das Outcome bei Risikoklasse-3-Patienten verbessern, indem vor SZT die Hämatopoese des Patienten durch ein Hypertransfusionsregime und Hydroxycarbamid supprimiert, sowie die Eisenüberladung durch intensivierte Chelattherapie, z.B. durch Hochdosis-Desferal, vermindert wurde. Eine solche Therapie erfolgte in unserer Kohorte nur bei dem einen Patienten (UPN 563), welcher der Pesaro-Gruppe 3 zugeordnet war, und von einem Fremdspender transplantiert wurde.

4.3. Spätphase nach Stammzelltransplantation (+100 Tage)

4.3.1. Chimärismus und Rezidiv der Grundkrankheit

Ein stabiler gemischter Chimärismus besteht bei einem Empfängeranteil von ≥ 5 %, der über längere Zeit (hier definiert über ein halbes Jahr) hinaus bestehen bleibt, ohne dass die Transplantatfunktion beeinträchtigt wird (siehe Abschnitt 2.3). Von einem gemischten Chimärismus zu trennen ist der sog. Split-Chimärismus, der durch unterschiedliche Spenderanteile in verschiedenen Blutpopulationen definiert ist. Diese Definitionen sind gerade bei der Thalassaemia wichtig, da offenbar ein vollständiger bzw. überwiegender Chimärismus in der Population der durch die Krankheit betroffenen „roten Reihe“ zum Überwinden der Grundkrankheit ausreicht. So sind 29 der hier beschriebenen Kinder über einen längeren Zeitraum bei adäquatem Hämoglobingehalt transfusionsfrei und damit stabil von ihrer Grundkrankheit geheilt. Von diesen 29 geheilten Patienten stammt die Hämatopoese allerdings nur bei 14 Patienten (47 % der Gesamtpopulation) vollständig in allen Zellreihen vom Spender ab, während zehn Patienten (32 %) einen gemischten Chimärismus außerhalb der roten Reihe aufweisen, also split-chimär sind. Bei vier weiteren Patienten, deren Erythropoese vollständig vom Spender stammt, konnten die anderen Zellreihen nicht untersucht werden. Ein weiterer Patient hat über einen Zeitraum von 36 Monaten einen gemischten Chimärismus aller Zellreihen (89 %) aufgewiesen, ist aber ebenfalls transfusionsfrei. Lediglich ein Patient musste wegen zunehmender autologer Hämatopoese und erneutem Transfusionsbedarf retransplantiert werden. Auch Patienten unserer Kohorte, welche in der Frühphase nach SZT (≤ zwei Monate) einen gemischten Chimärismus zeigten, sind transfusionfrei und klinisch gesund geblieben (n=5). In der Literatur wird der Anteil an Patienten mit gemischtem Chimärismus ≤ zwei Monate nach SZT bei Thalassaemia major mit 30 % angegeben (Lucarelli et al. 2012). Davon haben 30 % ihr Transplantat abgestoßen. Die restliche Patienten entwickeln sich entweder zu vollständigen Chimären oder sie gehen in einem stabilen gemischten Chimärismus über (Lucarelli et al. 2012). Das Transplantatversagen (also sowohl akute Abstoβungsreaktion als auch autologe Rekonstitution) wird in der Literatur mit ca. 10 % des Gesamtkollektivs bzw. 30 % der Patienten mit gemischtem Chimärismus angegeben (Andreani et al. 1996, Lucarelli

et al. 2012, Andreani et al. 2011). Der höhere Anteil an Patienten mit stabilem gemischten Chimärismus innerhalb unserer Kohorte (siehe Tabelle 8) könnte in der Anwendung von ATG als Teil des Konditionierungsregimes begründet sein (87 % der Patienten), was – so eine Hypothese - die Immuntoleranz zwischen Empfänger- und Spender-T-Zellen fördern kann (Kohrt et al. 2009). Tatsächlich berichten Walters et al. (2001) von einem stabilen gemischten Chimärismus bei 22 % der Patienten mit Sichelzellkrankheit, die ebenfalls mit Busulfan, Cyclophosphamid und ATG konditioniert wurden.

Tabelle 8 – Gemischter Chimärismus und Tranplantatversagen bei Thalassämie (Andreani et al. 1996, 2000, 2011, Ulmer Kohorte) und bei der Sichelzellanämie (Walters et al. 2001) im Vergleich. CY: Cyclophosphamid, BU: Busulfan, ATG: Antithymozytenglobulin. NA: nicht analysiert. Gemischter Chimärismus ab 1 % Spenderzellen, 5 % für die Ulmer Kohorte; dabei wurde die mononukleäre Zellfraktion untersucht (Andreani et al. 2011). Unter Transplantatversagen wird sowohl eine akute Abstoβungsreaktion als auch eine autologe Rekonstitution verstanden.

	Andreani et al. 1996	**Andreani et al. 2000**	**Andreani et al. 2011**	**Walters et al. 2001**	**Ulmer Kohorte**
Konditionierung	CY	BU + CY	BU + CY	BU + CY + ATG	BU, CY, ATG
Patienten gesamt n	214	295	44	59	32
Stabiler gemischter Chimärismus n (%)	35 (16)	26 (8)	4 (9)	13 (22)	12 (37)
davon Transplantatversagen n (%)	20 (9)	33 (11)	NA	5 (8)	1 (3)

In der Ulmer Kohorte hat eine Patientin (UPN 487) nach zwei Jahren ihr Transplantat weitgehend verloren trotz komplettem Chimärismus und Transfusionsfreiheit in der Frühphase post-SZT. Ihr Spender war 57 Jahre alt zum Zeitpunkt der Knochenmarkspende. Tierexperimente und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen dem Alter des Stammzellspenders und dem Engraftment. Dabei spielt die herabgesetzte Rezeptorenkonzentration auf der Stammzelloberfläche älterer Spender möglicherweise eine Rolle beim sog. Homing in die Knochenmarkräume des Empfängers (Liang et al. 2005, Carreras et al. 2006). Inwiefern in unserem Fall das Alter des Spenders zum sekundären Transplantatversagen beigetragen hat, ist unklar. Bemerkenswert ist allerdings, dass die Patientin erfolgreich vom selben Spender retransplantiert werden konnte.

Als zweite Konditionierung wurde zur Myeloablation die Radioimmuntherapie eingesetzt. Bei diesem Verfahren wird durch radioaktiv markierte Antikörper gegen hämatopoietische Vorläuferzellen das Knochenmark nahezu selektiv bestrahlt (Schulz et al. 2011). Dieses Verfahren erscheint wegen seiner vergleichsweise geringen Toxizität anderer Organe betreffend besonders geeignet für Retransplantationen nach Transplantatverlust.

Bei transplantierten Thalassaemiapatienten mit gemischtem Chimärismus spielen zwei Mechanismen eine Rolle: a) die Immuntoleranz, die verhindert, dass das Transplantat trotz Persistieren von Blutzellen des Empfängers abgestoßen wird, sowie b) ein Überlebensvorteil erythropoetischer Spenderzellen gegenüber der krankheitsbehafteten Empfängerhämatopoese. Für beide Mechanismen gibt es Hinweise:

Ad a) Die Mechanismen, die der Immuntoleranz bei Patienten mit gemischtem Chimärismus zu Grunde liegen, sind noch nicht vollständig geklärt. Serafini et al. (2009) konnten einen Subtyp von T-Zellen bei Patienten mit stabilem gemischten Chimärismus isolieren. Diese regulatorischen T-Zellen haben die Fähigkeit, die Zytokinsekretion und Proliferation anderer T-Zellen zu modulieren. Möglicherweise wird auf diesem Weg die Immuntoleranz zwischen Spender- und Empfängerzellen aufrechterhalten. Ausführliche Untersuchungen z.B. von Subgruppen der T-Lymphozyten (regulatorische T-Zellen) bei Patienten mit stabilem gemischten Chimärismus könnten zur Klärung dieser Beobachtung beitragen, waren jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Ad b) Zur Klärung des Überlebensvorteils der Spendererythrozyten wurden erythropoetische Vorläufer (BFU-E-Kolonien) bei Patienten mit Split-Chimärismus von Andreani et al. (2011) näher untersucht. Man konnte zeigen, dass der Spenderanteil in den BFU-E-Kolonien dem Spenderanteil in der MNC-Fraktion entsprach. Wenn also neben der Spendererythropoese die autologe Erythropoese weiterhin vorhanden ist (gemischter Chimärismus auf Erythrozyten-Vorläuferebene), stammen die reifen Erythrozyten im peripheren Blut ausschließlich vom Spender ab (kompletter Chimärismus). Aufgrund von Untersuchungen der apoptischen Zellaktivität bei Patienten mit Thalassaemia major vermutet man, dass der „Switch“ zum kompletten Chimärismus höchstwahrscheinlich im Entwicklungsstadium der Normoblasten stattfindet (Andreani et al. 2011, Pootrakul et al.

2000, Wu et al. 2005, Hsieh et al. 2011). Tatsächlich haben Mathias et al. (2000) festgestellt, dass die apoptische Zellaktivität polychromatischer Normoblasten bei Patienten mit Thalassaemia major so gesteigert ist, dass wenig lebensfähige Zellen dieses Differenzierungstadium überleben (Mathias et al. 2000, Rund u. Rachmilewitz 2005).

Abbildung 13 stellt schematisch dar, wie ein solcher Switch zum kompletten Spenderchimärismus bei Thalassaemiapatienten mit Split-Chimärismus möglicherweise entsteht.

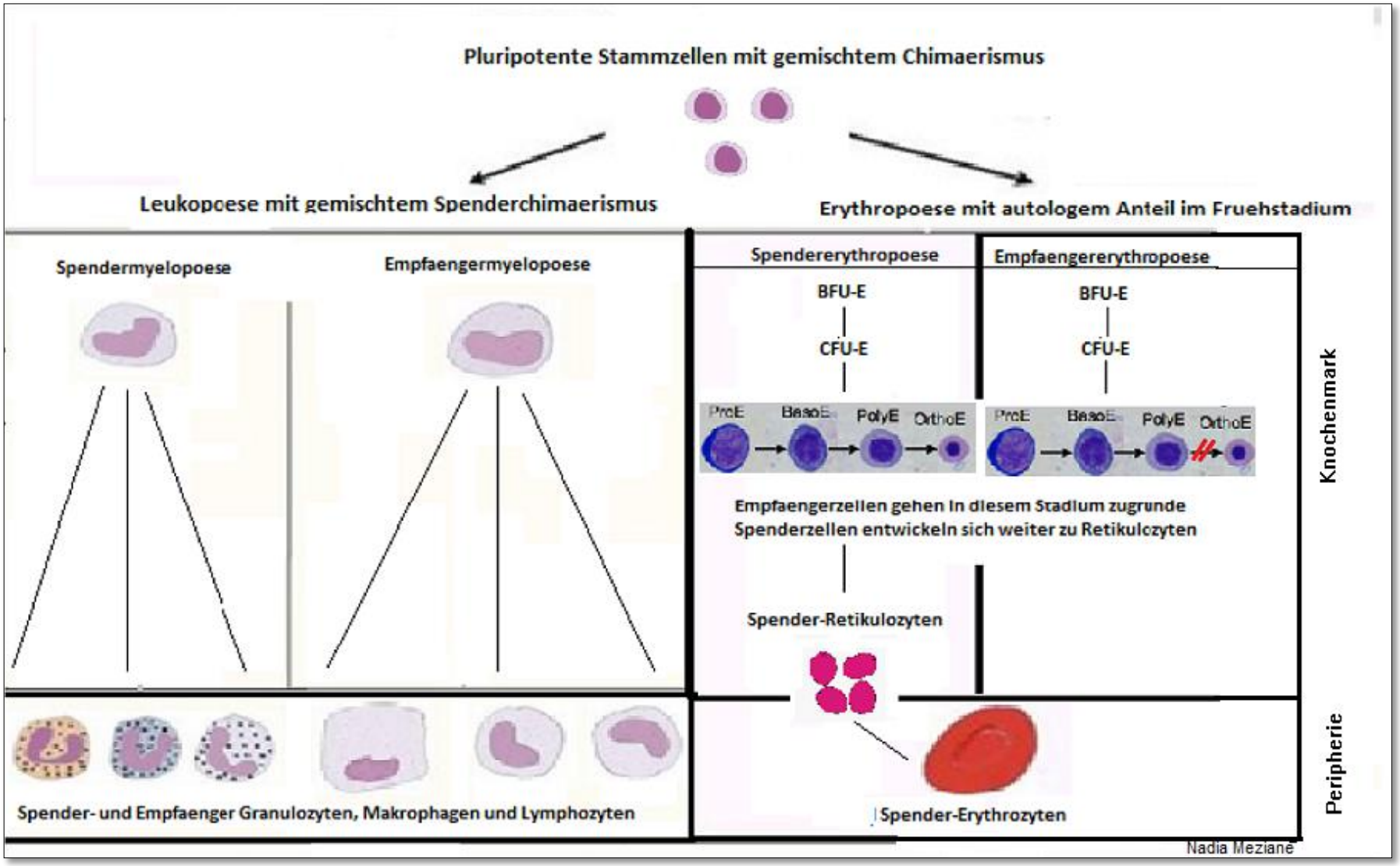

Abbildung 13 – Schematische Darstellung der Hämatopoese bei Thalassämie-Patienten mit Split-Chimärismus der erythrozytären Reihe nach Stammzelltransplantation. Möglicherweise entsteht der Split-Chimärismus durch frühzeitigem Untergang der Empfänger-Normoblasten im Knochenmark. BFU-E: Burst Forming Unit Erythroid. CFU-E: Colony Forming Unit Erythroid. ProE: Proerythroblast. BasoE: Basoerythroblast. PolyE: Polyerythroblast. OrthoE: Orthoerythroblast.

4.3.2. Organtoxizität und Hämosiderose

Wir beobachteten bei zehn Patienten endokrinologische Spätkomplikationen. Die häufigsten Störungen waren Pubertas tarda (n=7) und Wachstumshormonmangel (n=6). Drei Patienten haben eine Glukosestoffwechselstörung, ein Patient leidet an Hypothyreose. Das entspricht publizierten Daten, die belegen, dass bei der Mehrheit der Thalassaemiapatienten nach SZT endokrine Störungen (Diabetes, Hypothyreose, Wachstumsstörung), Kardiomyopathie und/oder Leberfibrose nachgewiesen werden (Gaziev et al. 2005). Inwiefern die Konditionierung mit Busulfan und Cyclophosphamid zu den endokrinen Störungen beigetragen hat, ist unklar, da STH-Mangel, Diabetes mellitus und Pubertas tarda durch sekundäre Hämochromatose auch bei polytransfundierten Thalassämie-Patienten vorkommen (Gaziev et al. 2005, Angelucci 2010). Tatsächlich leiden ein Drittel der Jungen und zwei Drittel der Mädchen mit Thalassaemia major nach Stammzelltransplantation unter Pubertas tarda (Gaziev et al. 2005). Weiterhin ist die Gonadentoxizität von Alkylantien wie Cyclophosphamid und Busulfan bekannt (Gaziev et al. 2005). Obwohl einige Patienten und Patientinnen über erfolgreiche Schwangerschaft und Vaterschaft nach SZT berichten, nimmt mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation die Fertilität deutlich ab (Carter et al. 2006). Dies ist ein weiterer Beweggrund, mit den Familien von Thalassaemiapatienten, eine Transplantation bereits im Kindesalter zu besprechen.

Da eine Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose) mitverantwortlich für die beschriebenen Langzeitfolgen nach SZT bei Thalassämie-Patienten ist, wird im Folgenden diese Komplikation in der beschriebenen Kohorte diskutiert. Patienten mit ausgeprägter Eisenüberladung nach SZT sollte eine Enteisungtherapie empfohlen werden (Majhail et al. 2012). Die Enteisungtherapie kann die Hämosiderose minimieren und so die Leber- und Herzfunktion deutlich verbessern (Majhail et al. 2012). In unserer Kohorte wiesen 23 von 32 Patienten erhöhte Serumferritin- und/oder Transferrinsättigungswerte über ein Jahr nach SZT auf. Sechs Patienten hatten eine eingeschränkte Herz- und/oder Leberfunktion. Der hepatische Eisengehalt wurde mittels MRT und Leberbiopsie ermittelt und betrug 13 bis 30 mg/g (Mittelwert: 20 mg/g). Bezüglich der Therapie gilt nach SZT die Aderlasstherapie als Firstline-Management (Majhail et al. 2012). Je nach Ausgangsbefund, bei 6 ml/kg Aderlasstherapie alle zwei Wochen, normalisieren sich die Ferritinwerte in der Regel innerhalb eines Jahres nach SZT (Kamble et al. 2006). Zehn Patienten unserer Kohorte

erhielten eine Aderlasstherapie bei nachgewiesener Eisenüberladung. Eine Chelattherapie mit DFX erfolgte bei einer Patientin. Unter Therapie normalisierten sich die Serumferritinwerte. Eine Kontrolle des Lebereisengehalts fand in dieser Kohorte nicht systematisch statt. Auf Grund dieser Erfahrungen hinsichtlich der Hämosiderose nach SZT, neuerer Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie des sekundären Hämochromatose und publizierter Daten (Majhail et al. 2012), wird aktuell der Problematik der Eisenüberladung nach SZT ein noch höherer Stellenwert eingeräumt. So werden aktuell, vor und nach SZT, zusätzlich zur Serumferritinbestimmung, MRTs des Herzens und der Leber zur Eisenbestimmung standardmäßig in unserer Klinik durchgeführt. Therapeutisch wird nunmehr bei signifikanter Eisenüberladung, sowohl einige Wochen vor als auch über Monate nach SZT, eine intensivierte Eisenelimination unter Einschluss der modernen oralen Chelatoren veranlasst.

4.4. **Lebensqualität nach Stammzelltransplantation**

Die Lebensqualität von Thalassämie-Patienten nach SZT in unserer Kohorte ist etwas besser (14 bis 26 %) als die Lebensqualität konservativ-behandelter Patienten. Hauptunterschiede liegen im schulischen Bereich und körperlichen Wohlbefinden. Dies mag zum einen an den hohen Schulfehlzeiten und zum anderen an der körperlichen Belastung liegen, die durch den regelmäβigen Transfusionsbedarf konservativ behandelter Patienten entsteht. Auch der chronische Sauerstoffmangel sowie die Eisenüberladung können zu einer signifikanten Beeinträchtigung der körperlichen Belastbarkeit beitragen. In unserer Gruppe ist die Lebensqualität von Thalassämie-Patienten nach SZT gleich der Lebensqualität gesunder Kinder. In Bezug auf das körperliche und soziale Wohlbefinden erreichen unsere Kinder nach SZT sogar höhere Werte als die gesunde Kontrollgruppe (siehe Abbildung 10). Auch La Nasa et al. (2013) haben eine ähnliche Lebensqualität bei Thalassämie-Patienten nach SZT und gesunden Vergleichspersonen gezeigt. Bildungsstand, psychische Verfassung, Familienstand und Geburtenrate waren 20 Jahre nach SZT mit der Normalbevölkerung nahezu übereinstimmend. Allerdings verschlechtern GvHD und hohes Alter zum Zeitpunkt der SZT die Lebensqualität (La Nasa et al. 2013).

Demgegenüber haben auch bei konservativ behandelten Thalassämie-Patienten orale Chelatbildner zur Besserung der Lebensqualität geführt. Dazu gehört auch, dass insbesondere wegen besserer Compliance, eine erhöhte Lebenserwartung durch die Anwendung oraler Chelatoren zu erwarten ist. Die Lebenserwartung transfundierter Thalassämie-Patienten wird für die entwickelten Länder mit 40 bis 50 Jahren angegeben (Borgna-Pignatti et al. 2004). Die durchaus positiven Daten zu Heilungschancen, Lebensqualität und Lebenserwartung nach SZT, wie sie auch in dieser Arbeit beschrieben werden, müssen daher immer im aktuellen Vergleich zu der konservativen Therapie gesehen und mit den Betroffenen und deren Familien diskutiert werden.

5. Zusammenfassung

Zwischen 1995 und 2005 wurden 32 Patienten mit Thalassaemia major an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Ulm transplantiert. Das mittlere Follow-up betrug sechs Jahre. Die Mehrheit der Patienten gehörte zur Risiko-Klasse 1 nach Pesaro (n=18) und wurde vor dem 16. Lebensjahr transplantiert (n=28). Alle bis auf einem Patienten wurden von einem MFD transplantiert, ein Patient von einem MUD (MFD: Matched Family Donor, MUD: Matched Unrelated Donor). Alle Patienten/Spender-Paare zeigten eine HLA-Übereinstimmung in fünf von fünf Loci (HLA: Humane Leukozytenantigen). Die akute GvHD-Inzidenz war mit 12,5 % gering (GvHD: Graft versus Host Disease). Eine chronische GvHD kam nicht vor. Das primäre Engraftment betrug 100 % innerhalb der ersten zwei Monate. Eine Patientin hatte einen späten Transplantatverlust mit autologer Rekonstitution und wurde erfolgreich retransplantiert. Damit beträgt das ereignisfreie Überleben 97 %, das Langzeitüberleben 100 %.

Analysen des Chimärismus über einen längeren Zeitraum liegen bei 29 Patienten vor. Ein Drittel der Patienten hat einen stabilen gemischten Chimärismus in der MNC-Fraktion (MNC: Mononuclear Cells). Bei diesen Patienten liegt - wahrscheinlich durch den relativen Überlebensvorteil der Spendererythrozyten - ein stabiler vollständiger Spenderchimärismus der erythrozytären Reihe im peripheren Blut vor. Diese Konstellation geht offenbar auch mit einem langfristigen Überwinden der Grundkrankheit einher, da alle Patienten transfusionsfrei sind.

Die Mehrheit der Patienten hatte auch nach Transplantation erhöhte Serumferritin- und Transferrinsättigungswerte, sechs mit einhergehender Einschränkung der Leber- und/oder Herzfunktion. Sieben Patienten litten an Pubertas tarda, sechs an Wachstumshormonmangel, drei an einer Glukosestoffwechselstörung und ein Patient an einer Hypothyreose. Diese Ergebnisse zeigen, dass die vorbestehende Eisenüberladung und Organtoxizität auch nach Transplantation zum Tragen kommen und deshalb überwacht und therapiert werden müssen.

Die Lebensqualität der 32 transplantierten Kinder war besser als die transfundierter Kinder und sogar vergleichbar mit der Lebensqualität gesunder Kinder.

In Einklang mit der Literatur kann die Empfehlung ausgesprochen werden, dass Patienten, die einen HLA-identischen Spender haben (MFD *oder* MUD) *früh* transplantiert werden sollten, bevor eine signifikante Eisenüberladung mit Endorganschäden auftritt. Jedoch kann auch bei älteren Patienten mit schon bestehenden Organschäden die Transplantation mit guten Erfolgaussichten durchgeführt werden und sollte daher auch diesen Patienten angeboten werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Andreani M., Manna M., Lucarelli G., Tonucci P., Agostinelli F., Ripalti M., Rapa S., Talevi N., Galimberti M., Nesci S.: **Persistence of mixed chimerism in patients transplanted for the treatment of thalassemia**. *Blood* 87:3494-3499, 1996

2. Andreani M., Nesci S., Lucarelli G., Tonucci P., Rapa S., Angelucci E., Persini B., Agostinelli F., Donati M., Manna M.: **Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation.** *Bone Marrow Transplant* 25: 401-404, 2000

3. Andreani M., Testi M., Battarra M., Indigeno P., Guagnano A., Polchi P., Federici G., Lucarelli G.: **Relationship between mixed chimerism and rejection after bone marrow transplantation in thalassaemia.** *Blood Transfus* 6:143-149, 2008

4. Andreani M., Testi M., Gaziev J., Condello R., Bontadini A., Tazzari P.L., Ricci F., De Felice L, Agostini F., Fraboni D., Ferrari G., Battara M., Troiano M., Sodani P., Lucarelli G.: **Quantitatively different red cell/nucleated cell chimerism in patients with long-term, persistent hematopoietic mixed chimerism after bone marrow transplantation for thalassemia major or sickle cell disease.** *Haematologica* 96: 128-133, 2011

5. Angelucci E.: **Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia** *Hematology Am Soc Haematol Educ Programm*: 456-462, 2010

6. Angelucci E., Barosi G., Camaschella C., Capellini M.D., Cazzola M., Galanello R., Marchetti M., Piga A., Tura S.: **Italian society of hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders.** *Haematologica* 93: 741-752, 2008

7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. **Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie – Thalassämie** AWMF-Leitlinie-Register Nr. 025/017, 2006

8. Ball L.M., Egeler R.M.: **Acute Graft-versus-Host Disease: pathogenesis and classification.** *Bone Marrow Transplant* 41: 58-64, 2008

9. Barnard C.N.: **A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town.** *South African Med J* 41: 1271-1274, 1967

10. Bearman S.I., Appelbaum F.R., Buckner C.D., Petersen F.B., Fisher L.D., Clift R.A., Thomas E.D.: **Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation**. *J Clin Oncol* 6: 1562-1568, 1988

11. Bernardo M.E., Zecca M., Piras E., Vacca A., Giorgiani G., Cugno C., Caocci G., Comoli P., Mastronuzzi A., Merli P., La Nasa G., Locatelli F.: **Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major.** *Br J Haematol* 143: 548-551, 2008

12. Bernardo M.E., Piras E., Vacca A., Giorgiani G., Zecca M., Bertaina A., Pagliara D., Contoli B., Pinto R.M., Caocci G., Mastronuzzi A., La Nasa G., Locatelli F.: **Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassaemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan.** *Blood* 120: 473-476, 2012

13. Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano et al. **Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine.** *Haematologica* 89: 1187-1193, 2004

14. Cario H., Janssen G., Jarisch A., Meerpohl J., Strauss G.: **Guidelines for diagnostics and treatment of secondary iron overlaod in patients with congenital anemia.** *Klin Padiatr* 222: 399-406, 2010

15. Carreras E., Jimenez M., Gomez-Garcia V., de la Camara R., Martin C., Martinez F., Iriondo A., Sanz G., Canizo C., Cabrera R., Sierra J., Vallejo C., Lopez J., Martinez C., Rovira M., Fernandez-Ranada J.M. Torres A.: **Donor age and degree of HLA-matching have a major impact on the outcome of unrelated donor haematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukaemia.** *Bone Marrow Transplant* 37: 33-40, 2006

16. Carter A., Robison L.L., Francisco L., Smith D., Grant M., Baker K.S., Gurney J.G., McGlave P.B., Weisdorf D.J., Forman S.J., Bhatia S.: **Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplant survivor study.** *Bone Marrow Transplant* 37: 1023-1029, 2006

17. Casper J., Wolff D., Knauf W., Blau I.W., Ruutu T., Volin L., Wandt H., Schäfer-Eckart K., Holowiecki J., Giebel S., Aschan J., Zander A.R., Kröger N., Hilgendorf I., Baumgart J., Mylius H.A., Pichlmeier U. Freund M.: **Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies after dose-escalated treosulfan/fludarabine conditioning.** *J Clin Oncol* 28: 3344-3351, 2010

18. Castagnola E., Faraci M., Moroni C., Di Marco E., Cirillo C., Rabagliati A.M., Ricci R., Natalizia A.R., De Fazio V., Morreale G., Granata C., Lanino E., Dini G., Haupt R.: **Rare viral infections in children receiving hemopoietic stem cell transplant.** *Bone Marrow Transplant* 41: 100-103, 2008

19. Chunfu L., Xuedong W., Xiaoqing F., Yuelin H., Huaying L., Fuyu P., Jianyu L., Lan H., Lei S., Na L., Qiujun L., Shiting L., Geyu C., Qingxia S., Yuqiong R., Yanhua W., Wanxia T.: **A novel conditioning regimen improves outcomes in β-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation.** *Blood* 120: 3875-3881, 2012

20. Egli A., Binggeli S., Bodaghi S., Dumoulin A., Funk GA., Khanna N., Leuenberger D., Gosert R., Hirsch HH.: **Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant**. *Nephrol Dial Transplant* 22: viii72-viii82, 2007

21. Ferrara J.L.M., Levine J.E., Reddy P., Holler E.: **Graft versus Host Disease** *Lancet* 373: 1550-1561, 2009

22. Firdous N.: **Prevention of thalassaemia and haemoglobinopathies in remote and isolated communities – The Maldives experience.** *Ann Hum Biol* 32: 131-137, 2005

23. Forget B.G.: **The β-thalassemias.** In Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., Weatherall D.J. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management* 2. Aufl, Cambridge University Press , S. 323-436 (2009)

24. Galanello R., Origa R.: **Beta-Thalassemia.** *Orphanet J Rare Dis*: 5:11, 2010

25. Gaziev J., Lucarelli G.: **Stem cell transplantation for thalassaemia**. *Reprod Biomed Online* 10:111-115, 2005

26. Gaziev J., Marziali M., Isgro A., Sodani P., Paciaroni K., Galluci C., Andreani M., Testi M., De Angelis G., Alfieri C., Cardarelli L, Ribersani M., Armiento D., Lucarelli G.> **Bone marrow transplantation for thalassemia from alternative related donors: improved outcomes with new approach**. *Blood* 122: 2751-2756, 2013

27. Gaziev J., Paba P., Miano R., Germani S., Sodani P., Bove P., Perno CF., Marziali M., Galluci C., Isgro A., Paciaroni K., Roveda A., Simone MD., De Angelis G., Alfieri C., Lucarelli G.: **Hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle cell anemia: a prospective evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir**. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 662-671, 2010

28. Gratwohl A., Brand R., Frassoni F., Rocha V., Niederwieser D., Reusser P., Einsele H., Cordonnier C.: **Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time.** *Bone Marrow Transplant* 36: 757 – 769, 2005

29. Higgs D.R., Forget B.G.: **The molecular, cellular, and genetic basis of haemoglobin disorders.** In: Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., Weatherall D.J. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management* 2. Aufl, Cambridge University Press S. 3-138 (2009)

30. Hongeng S., Pakakasama S., Chaisiripoomkere W., Chuansumrit A., Sirachainan N., Ungkanont A., Jootar S.: **Outcome of transplantation with unrelated donor bone marrow in children with severe thalassaemia**. *Bone Marrow Transplant* 33: 377-379, 2004

31. Hongeng S., Pakakasama S., Chuansumrit A., Sirachainan N., Kitpoka P., Udomsubpayakul R., Ungkamont A., Jootar S.: **Outcome of transplantation with related**

and unrelated donor stem cells in children with severe thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 683-687, 2006

32. Horan J.T., Liesveld J.L., Fenton P., Blumberg N., Walters M.C.: **Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell disease and thalassemia after low-dose total body irradiation, fludarabine, and rabbit anti-thymocyte globulin.** *Bone Marrow Transplant* 35: 171-177, 2005

33. Hsieh M.M., Wu C.J., Tisdale J.F.: **In mixed hematopoietic chimerism, the donor red cells win.** *Haematologica* 96: 13-15, 2011

34. Ismail A., Campbell M.J.,Ibrahim H.M., Jones G.L. : **Health related quality of life in malaysian children with thalassaemia**. *Health Qual Life Outcomes* 4: 39, 2006

35. Kamble R.T., Selby G.B., Mims M., Kharfan-Dabaja M.A., Ozer H., George J.N.: **Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic Graft-versus-Host Disease after allogeneic hematopoietic stemm cell transplantation.** *Biol Blood Marrow Transplant* 12: 506-510, 2006

36. Kohne, E.: **Hämoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis and treatment.** *Dtsch Arztebl Int* 108: 532-540. 2011

37. Kohrt H.E., Turnbull B.B., Heydari K., Shizuru J.A., Laport G.G., Miklos D.B., Johnston L.J., Arai S., Weng W.K., Hoppe R.T., Lavori P.W., Blume K.G., Negrin R.S., Strober S., Lowsky R.: **TLI and ATG conditioning with low risk of graft-versus-host disease retains antitumor reactions after allogeneic hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors.** *Blood* 114: 1099-1109, 2009

38. La Nasa G., Caocci G., Argiolu F., Giardini C., Locatelli F., Vacca A., Orofino MG., Piras E., Addari MC., Ledda A., Contu L.: **Unrelated donor stem cell transplantation in adult patients with thalassemia**. *Bone Marrow Transplant* 36: 971-975, 2005

39. La Nasa G., Caocci G., Efficace F., Dessi C., Vacca A., Piras E., Sanna M., Marcias M., Littera R., Carcassi C., Lucarelli G.: **Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia.** *Blood* 122: 2262-2270, 2013

40. Leung AYH, Yuen KY, Kwong YL.: **Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm.** *Bone Marrow Transplant* 36: 929-937, 2005

41. Liang Y., Van Zant G., Szilvassy SJ.: **Effects of aging on the homing and engraftment of murine hematopoietic stem and progenitor cells**. *Blood* 106: 1479-1487, 2005

42. Locatelli Franco: **Reduced-intensity regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies.** *Haematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006: 398-401, 2006

43. Lucarelli G., Galimberti M., Polchi P., Angelluci E., Baronciani D., Giardini C., Politi P., Durazzi S.M.T., Muretto P., Albertini F.: **Bone marrow transplantation in patients with thalassemia.** *N Engl J Med* 322: 417-421, 1990

44. Lucarelli G., Isgro A., Sodani P., Gaziev J.: **Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia.** *Cold Spring Harb Perspect Med* 2: 1-11, 2012

45. Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J., Aljurf M., Atsuta Y., Bonfim C., Burns L.J., Chaudhri N., Davies S., Okamoto S., Seber A., Socie G., Szer J., van Lint M. T., Wingard J.R., Tichelli A.: **Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation.** *Rev Bras Hematol Hemoter* 33: 109-133, 2012

46. Mathias A.L., Fisher TC., Zeng L., Meiselman HJ., Weinberg KI., Hiti AL., Punam M.: **Ineffective erythropoiesis in β-thalassemia major is due to apoptosis at the polychromatophilic normoblast stage.** *Exp Hematol* 28: 1343-1353, 2000

47. Matthews V., George B., Viswabandya A., Abraham A., Ahmed R., Ganapule A., Sindhuvi E., Lakshmi K.M., Srivastava A.: **Improved clinical outcomes of high risk β-thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell**

transplant with a treosulfna based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts. *PLoS One* 8: 1-8, 2013

48. Mattson J., Ringden O., Storb R.: **Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation.** *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 165-170, 2008

49. Petersdorf E.W., Anasetti C., Martin P.J., Gooley T., Radich J., Malkki M., Woolfrey A., Smith A., Mickelson E., Hansen J.A.: **Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation**. *Blood* 104: 2976-2980, 2004

50. Plener P., Gatz S., Schuetz C., Ludolph A.G., Kölch M. **A case of selective mutism in an 8-year-old girl with thalassaemia major after bone marrow transplantation.** *Pharmacopsychiatry* 22: 37-39, 2012

51. Pootrakul P., Sirankapracha P., Hemsorach S., Moungsub W., Kumbunlue R., Piangitjagum A., Wasi P., Ma L., Schrier SL.: **A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesism, and erythroid precursor apoptosis in thai patients with thalassemia.** *Blood* 96: 2606-2612, 2000

52. Rund D., Rachmilewitz E.: **β-Thalassemia.** *N Engl J Med* 353: 1135-1146, 2005

53. Sabloff M., Chandy M., Wang Z., Logan B.R., Ghavamzadeh A., Li C.K, Irfan S.M., Bredeson C.N., Cowan M.J., Gale R.P, Hale G.A., Horan J., Hongeng S., Eapen M., Walters M.C.: **HLA-matched sibling bone marrow transplantation for β-thalassemia major.** *Blood* 117: 1745-1750, 2011

54. Schmidt-Hieber M., Blau I.W., Trenschel R., Andreesen R., Stuhler G., Einsele H., Kanz L, Keilholz U., Marinets O., Beelen D.W., Fauser A.A., Volin L., Ruutu T., Uharek L, Fietz T., Knauf W., Hopfenmüller W., Thiel E., Freund M., Casper J.: **Reduced-toxicity conditioning with fludarabine and treosulfan prior to allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma.** *Bone Marrow Transplant* 39: 389-396, 2007

55. Schrier S., Angelucci E.: **New strategies in the treatment of the thalassemias.** *Annu Rev Med* 56: 157-171, 2005

56. Schulz A.S., Glatting G., Hoening M., Schuetz C., Gatz S.A., Grewendorf S., Sparber-Sauer M., Muche R., Blumstein N., Kropshofer G., Suttorp M., Bunjes D., Debatin K.-M., Reske S.N., Friedrich W.: **Radioimmunotherapy-based conditioning for hematopoietic cell transplantation in children with malignant and non-malignant diseases.** *Blood* 117: 4642-4650, 2011

57. Serafini G., Andreani M., Testi M., Battarra MR., Bontadini A, Biral E., Fleischhauer K., Marktel S., Lucarelli G., Roncarolo G., Bacchetta R.: **Type 1 regulatory T cells are associated with persistent split erythroid/lymphoid chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia.** *Haematologica* 94: 1415-1426, 2009

58. Sodani P., Gaziev D., Polchi P., Erer B., Giardini C., Angelucci E., Baronciani D., Andreani M., Manna M., Nesci S., Lucaarelli B., Clift R.A., Lucarelli G.: **A new approach for bone marrow transplantation in class 3 thalassemic patients aged less than 17 years**. *Blood* 1182: 1-13, 2004

59. Steinberg M.H.: **New approaches to the treatment of hemoglobinopathies and thalassemia.** In Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., Weatherall D.J. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management* 2. Aufl, Cambridge University Press S. 689-814 (2009)

60. Thomas E.D., Buckner C.D., Sanders J., Papayannopoulou T., Borgna-Pignatti C., De Stefano P., Sullivan K.M., Clift R.A., Storb T.: **Marrow transplantation for thalassemia**. *Lancet* 2: 227-228, 1982

61. Varni J.W., Limbers C.A., Burwinkle T.M.: **Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales.** *Health Qual Life Outcomes* 5: 43-55, 2007

62. Walters M.C., Patience M., Leisenring W., Rogers Z.R., Aquino V.M., Buchanan G.R., Roberts I.A.G., Yeager A.M., Hsu L, Adamkiewicz T., Kurtzberg J., Vichinsky E., Storer B., Storb R., Sullivan K.M.: **Stable mixed hematopoietic chimerism after bone**

marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 7: 665-673, 2001

63. Weatherall D.: **Thalassaemia: the long road from bedside to genome.** *Nat Rev Genet* 5: 625-631, 2004

64. Weatherall D., Akinyanju O., Fucharoen S., Olivieri N., Musgrove P.: **Inherited Disorders of Hemoglobin** In: Jamison D.T., Breman J.G., Measham A.R., Alleyne G., Claeson M., Evans D.B.: **Disease control priorities in developing countries.** 2. Aufl., World Bank, Washington (DC): S. 663-680 (2006)

65. World Health Organization: **International classification of functioning, disability, and health: children & youth version: ICF-CY.** World Health Organization, Geneva, S. 1-322 (2007)

66. Wu C.J., Krisnamurti L., Kutok J.L., Biernacki M., Rogers S., Zhang W., Antin J.H., Ritz J.: **Evidence for ineffective erythropoiesis in severe sickle cell disease.** *Blood* 106: 3639-3645, 2005

67. Zakerinia M., Khojasteh H.N., Ramzi M., Haghshenas M.: **Bone marrow transplantation in thalassemia major uatients Using "short" anti-thymocyte globulin therapy in Shiray, southern Iran** *Transplant Proc* 37: 4477-4481, 2005

1. **Abbildung 1**: Geographische Verbreitung der Thalassaemiaerkrankungen aus dem *Bulletin of the World Health Organization von* Weatherall & Clegg. **Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem.** 79(8): 704-712, Copyright 2001, Seite 707. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566499, abgerufen am 16.02.2016

2. **Abbildung 2:** Struktur eines Hämoglobinmoleküls aus der Webseite der Encyclopaedia Britannica®, Copyright 2007 (http://www.britannica.com/science/hemoglobin, abgerufen am 14.03.2016) aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

3. **Abbildung 4**: P. Sananpanichkul P. **Thalassemia in Pregnancy: Problem and Solving.** *J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center* 29: 133-150, 2012, Copyright 2012, Seite 137.

4. **Abbildung 5:** Online Lehrbuch über tierärztliche klinische Pathologie der Cornell University of Veterinary Medicine "Target cells in liver disease" unter: http://eclinpath.com/hematology/morphologic-features/red-blood-cells/poikilocytosis/target-cells-in-a-dog/, abgerufen am 16.02.2016. Die Lizenz CC-BY-SA gilt ausdrücklich nur für diese Abbildung!

7. Danksagung

Mein Dank geht an Herrn Professor Dr. med. Ansgar Schulz, Oberarzt der Station für Knochenmark- und Stammzelltransplantation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, für die klare und transparente Betreuung sowie die präzise Anleitung.

Ganz besonderer Dank geht an Dr. med. Catharina Schütz, Funktionsoberärztin an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, für die höchst flexible Betreuung und geduldige Unterstützung beim Anfertigen dieser Arbeit.

Herzlich bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Friedrich für das innovative Betreuungskonzept und die langjährige Erfahrung, die meine Arbeit mitgestalten haben.

Herr Professor Dr. med. Metin Senkal möchte ich für die selbstlosen und motivierenden Worte zum richtigen Zeitpunkt herzlich danken.

Besonderen Dank möchte ich den Patienten und ihren Familien aussprechen, die mir stets geduldig Auskunft erteilten und somit grundlegend zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Schlieβlich möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinem Ehemann Khaled bedanken, für die moralische Unterstützung und dafür, dass er immer an mich geglaubt hat.

Anhang:

Tabelle 10 - Einteilung der akuten GvHD in 4 Schweregrade nach Ausprägung und Organbefall. Quelle: Acute GvHD Pathogenesis and Classification, Ball et al. 2008. KO: Körperoberfläche. GIT: Gastrointestinaltrakt. GvHD: Graft versus Host Disease.

	Haut	**Leber**	**GIT**
Stadium			
I	Makulopapulöses Exanthem < 25 % der KO	Bilirubin < 60 µmol/l	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall 500-1.000 ml/Tag
II	Makulopapulöses Exanthem ≥ 25 % der KO und Pruritus	Bilirubin 51-102 µmol/l	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall 1.000-1.500 ml/Tag
III	Erythrodermie, Vesikeln und Bullae mit Hautdesquamation ≥ 50 % der KO	Bilirubin 103-225 µmol/l	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall > 1.500 ml/Tag
IV	Ganzkörper Dermatitis	Bilirubin > 225 µmol/l	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall > 1.500 ml/Tag, Bauchschmerzen oder Ileus
Schweregrad			
I	Stadium I und II	Kein Befall	Kein Befall
II	Stadium III oder	Stadium I oder	Stadium I
III	-	Stadium II-III oder	Stadium II-IV
IV	Stadium IV oder	Stadium IV	-

Tabelle 11 – Konditionierungsabhängige Toxizität nach Seattle (Bearman et al. 1998). Hier geht eine Toxizität Grad IV häufig mit dem Tod einher. ZNS: Zentralnervensystem. GIT: Gastrointestinaltrakt.

Toxizität	Grad-I	Grad-II	Grad-III	Grad-IV
Herz	Asymptomatische EKG-Veränderungen	Symptomatische EKG-Veränderungen ohne Therapiebedarf	Symptomatische EKG-Veränderungen oder Anginasymptome, die auf Therapie ansprechen	Schwerwiegende EKG-Veränderungen, die auf Therapie nicth ansprechen; Kardiomyopathie
Harnblase	Mikrohämaturie	Symptomlose Makrohämaturie	Symptomatische Makrohämaturie	Harnblasenwandnekrosen
Niere	Kreatininwert 1,5x Normwert	Kreatininwert bis 3x Normwert	kurzfristiger Dialysebedarf, Kreatininwert bis 6x Normwert	Langfristiger Dialysebedarf, Kreatininwert > 6x Normwert
Lunge	Röntgenveränderungen ohne klinischen Beschwerden	Luftnot bei Belastung, Infiltrate im Röntgenbild UND Diuretika- oder Kortisonbedarf	Luftnot in Ruhe, Infiltrate im Röntgenbild und Sauerstoffbedarf	CPAP-Bedarf, Infiltrate im Röntgenbild, Beatmungsbedarf
Leber	Bilirubin > 1,5x Normwert oder Leberenzyme > 2,5x Normwert	Bilirubin bis 3x Normwert oder Leberenzyme bis 5x Normwert oder Aszites	Bilirubin bis 10x Normwert oder Leberenzyme bis 20x Normwert und Aszites	Bilirubin > 10x Normwert, Leberenzyme >20x Normwert und Flüssigkeitsretention mit Lungenversagen
ZNS	Somnolenz, Patient orientiert	Somnolenz und milde Desorientiertheit	Somnolenz, Stupor, die alltäglichen Aktivitäten behindern	Koma
Stomatitis	Erythema oder Schmerzen ohne Läsion	Schmerzhafte Erythema oder Ulzera, Patient kann schlucken	Schmerzhafte Erythema oder Ulzera, Patient kann nicht schlucken und muss parenteral rehydriert werden	Mehrere Ulzerationen mit Intubationsnarkose oder Aspirationspneumonie
GIT	Durchfall < 4 x/Tag	Durchfall < 6x/Tag oder nächtliche Durchfälle	Durchfall > 7x/Tag oder Inkontinenz oder i.v. Flüssigkeitsbedarf	Durchfall mit Kreislaufinstabilität

PedsQL™ Generic Score Scale 4.0
Pädiatrischer Fragebogen zur Lebensqualität
von James W. Varni, Ph.D.
Copyright 1998 – 2016
Aus Urheberrechtsgründe entfernt

PedsQL™ Generic Score Scale 4.0
Pädiatrischer Fragebogen zur Lebensqualität
von James W. Varni, Ph.D.
Copyright 1998 – 2016
Aus Urheberrechtsgründe entfernt

PedsQL™ Generic Score Scale 4.0
Pädiatrischer Fragebogen zur Lebensqualität
von James W. Varni, Ph.D.
Copyright 1998 – 2016
Aus Urheberrechtsgründe entfernt