

# **SCHWERE CHRONISCHE NEUTROPENIE**

## **Ein Handbuch für Patienten und ihre Familien**

Geschrieben für das  
**Severe Chronic Neutropenia International Registry**  
von

**Audrey Anna Bolyard  
Tammy Cottle  
Carole Edwards  
Sally Kinsey  
Beate Schwinzer  
Cornelia Zeidler**

Deutsche Übersetzung von  
**Beate Schwinzer und Cornelia Zeidler**  
[www.schwere-chronische-neutropenie.de](http://www.schwere-chronische-neutropenie.de)

mit freundlicher Unterstützung der  
**Amgen GmbH, Deutschland**



## INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
<b>EINFÜHRUNG</b>	<b>1</b>
<b>WIE DAS BLUT GEBILDET WIRD</b>	<b>3</b>
<b>WAS IST NEUTROPENIE?</b>	<b>5</b>
<b>ARTEN SCHWERER CHRONISCHER NEUTROPENIE</b>	<b>7</b>
SCHWERE CONGENITALE NEUTROPENIE	<b>8</b>
ZYKLISCHE NEUTROPENIE	<b>14</b>
SHWACHMAN-DIAMOND SYNDROM	<b>16</b>
GLYKOGENOSE TYP 1B	<b>18</b>
IDIOPATHISCHE NEUTROPENIE	<b>18</b>
AUTOIMMUNNEUTROPENIE	<b>19</b>
ANDERE NEUTROPENIE-ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN	<b>20</b>
<b>DIAGNOSE</b>	
<b>DER SCHWEREN CHRONISCHEN NEUTROPENIE</b>	<b>21</b>
ÜBERWACHUNG DER BLUTWERTE	<b>21</b>
ANDERE BLUTTESTS	<b>22</b>
KNOCHENMARK-ASPIRAT/BIOPSIE	<b>22</b>
ZYTOGENETISCHE UNTERSUCHUNG	<b>23</b>
UNTERSUCHUNGEN BEI ANDEREN ERKRANKUNGEN	<b>23</b>
<b>BEHANDLUNG</b>	
<b>DER SCHWEREN CHRONISCHEN NEUTROPENIE</b>	<b>24</b>
GRANULOZYTEN-KOLONIEN STIMULIERENDER FAKTOR (G-CSF)	<b>24</b>
KNOCHENMARK-/STAMMZELLTRANSPLANTATION	<b>27</b>
ANDERE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN	<b>28</b>

<b>LANGZEIT-VERLAUF UND ÜBERWACHUNG DER SCHWEREN CHRONISCHEN NEUTROPENIE</b>	<b>30</b>
<b>ÜBERWACHUNG DES KNOCHENMARKS</b>	<b>30</b>
<b>SCHWANGERSCHAFT</b>	<b>31</b>
<b>AUSWIRKUNGEN AUF DAS TÄGLICHE LEBEN</b>	<b>32</b>
<b>DAS INTERNATIONALE SCN REGISTER (SCNIR)</b>	<b>34</b>
<b>SELBSTHILFEGRUPPEN</b>	<b>41</b>
<b>HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN UND ANTWORTEN</b>	<b>43</b>
<b>GLOSSAR</b>	<b>51</b>

## **EINFÜHRUNG**

Schwere chronische Neutropenie (SCN) ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von Erkrankungen, bei der eine Neutropenie im Mittelpunkt steht. Die verschiedenen Subtypen der Neutropenie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Schwere und Begleitsymptome. Auch innerhalb der gleichen Erkrankungsgruppe kann es von Patient zu Patient große Unterschiede geben. Dieses Handbuch soll dem Leser ein besseres Verständnis der schweren chronischen Neutropenie vermitteln. Es soll dabei möglichst viele Fragen beantworten, die immer wieder von Eltern und Patienten über die Neutropenie und deren Behandlung gestellt werden. Wir hoffen daher, dass dieses Handbuch eine Hilfestellung im Umgang mit der Erkrankung für Betroffene oder Eltern von betroffenen Kindern sein wird. Das Ziel dieses Handbuches ist es, den Leser zu informieren und ihn gleichzeitig darin zu bestärken, weitere Fragen an die behandelnden Ärzte zu stellen. Die Erforschung der schweren chronischen Neutropenie und ihrer Behandlung sind in ständigem Fluss. Daher erhebt dieses Handbuch keinen Anspruch auf Vollständigkeit und weitere Überarbeitungen sollen künftig von der Website des Registers abgerufen werden können.

Die Mitarbeiter des Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) haben dieses Handbuch geschrieben. Das SCNIR wurde im Jahr 1994 gegründet und bis Juni 2000 von der pharmazeutischen Firma Amgen Inc., Thousand Oaks, Kalifornien, USA unterstützt. Am 1. Juli 2000 wurde das SCNIR zu einer unabhängigen Organisation für Forschung und Fortbildung auf dem Gebiet der chronischen Neutropenien. Wir danken den Mitgliedern des Register Advisory Board für ihre Unterstützung und ebenso Debra Scarlata und Carol Fier von Amgen Inc. für die

Durchsicht der Kapitel. Die deutsche Übersetzung erfolgte durch Dr. Beate Schwinzer und Dr. Cornelia Zeidler aus der Europäischen Datenzentrale des SCNIR in Hannover. Unterstützt wurde die Herausgabe der deutschen Fassung durch Amgen Deutschland und die Interessengemeinschaft Neutropenie Hannover e.V..

Lediglich aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit sprechen wir im Folgenden nur von **dem Patienten** und **dem behandelnden Arzt**.

Im Glossar auf den Seiten 51ff finden Sie kurze Erläuterungen der wichtigsten im Handbuch verwendeten Fachbegriffe.

## WIE DAS BLUT GEBILDET WIRD

Im Knochenmark findet die Bildung aller Blutzellen statt.

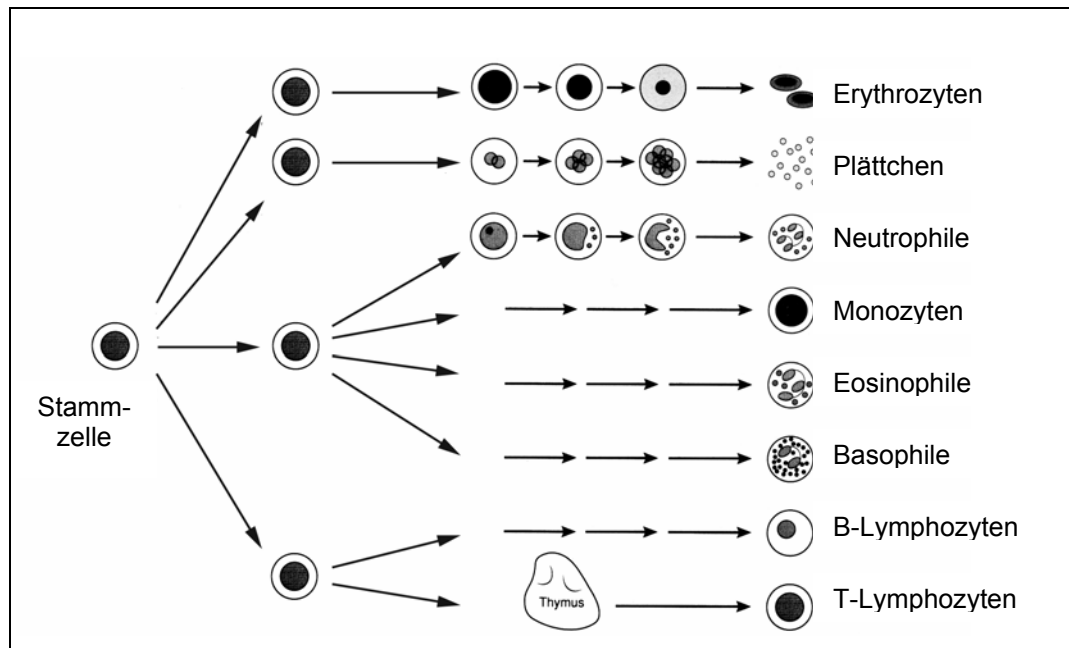
Das Knochenmark befindet sich, wie bereits der Name beschreibt, in den Markhöhlen der Knochen. Das Skelett des Erwachsenen ist aus verschiedenen Knochen zusammengesetzt. Die Knochen der Arme und Beine bestehen aus Röhrenknochen, deren innere Höhle hauptsächlich Fettgewebe, Nerven und Blutgefäße enthält. Das Mark der Röhrenknochen hat eine gelbe Farbe und wird wegen seines Fettgehaltes auch Fettmark genannt. Dieses Fettmark ist beim Erwachsenen nicht aktiv an der Bildung der Blutzellen beteiligt.

Das rote, blutbildende Mark befindet sich in einem anderen Typ von Knochen, den flachen Knochen, wie dem Brustbein oder dem Beckenknochen. Diese Knochen sind im Inneren nicht hohl, sondern beinhalten ein schwammartiges Netz, das aus Knochensubstanz gebildet wird. Die Löcher zwischen den Knochenbälkchen werden von kleinen Nestern aus blutbildenden und ernährenden Zellen und einem Netzwerk von Nerven und kleinen versorgenden Blutgefäßen ausgekleidet. Der medizinische Fachbegriff für die Bildung von Blutzellen lautet Hämatopoese (siehe Abbildung 1).

Es gibt drei Hauptgruppen von Blutzellen:

- Die roten Blutzellen (Erythrozyten) transportieren Sauerstoff von den Lungen zu allen Geweben des Körpers
- Die Blutplättchen (Thrombozyten) sind notwendig für die Blutgerinnung

- Die weißen Blutzellen (Leukozyten) sind im Körper für die Abwehr von Infektionen zuständig. Es gibt drei wesentliche Untergruppen von weißen Blutzellen: Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Die neutrophilen Granulozyten, kurz Neutrophilen, machen den Hauptanteil der Granulozyten aus.



**Abbildung 1.** Alle Gruppen von Blutzellen, die in der letzten Reihe zu sehen sind, stammen von einer einzigen “Mutterzelle”, der sogenannten pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle.

Die Blutbildung wird im Knochenmark so reguliert, dass stets ausreichende Zahlen jedes einzelnen Zelltyps vorhanden sind, um den Körper gesund zu halten. Etwa 3 Millionen rote und 120 Tausend weiße Blutzellen werden in jeder Sekunde gebildet. Die reifen Blutzellen verlassen das Knochenmark mit dem Blutstrom, der sie durch den gesamten Körper transportiert. Die verschiedenen Blut

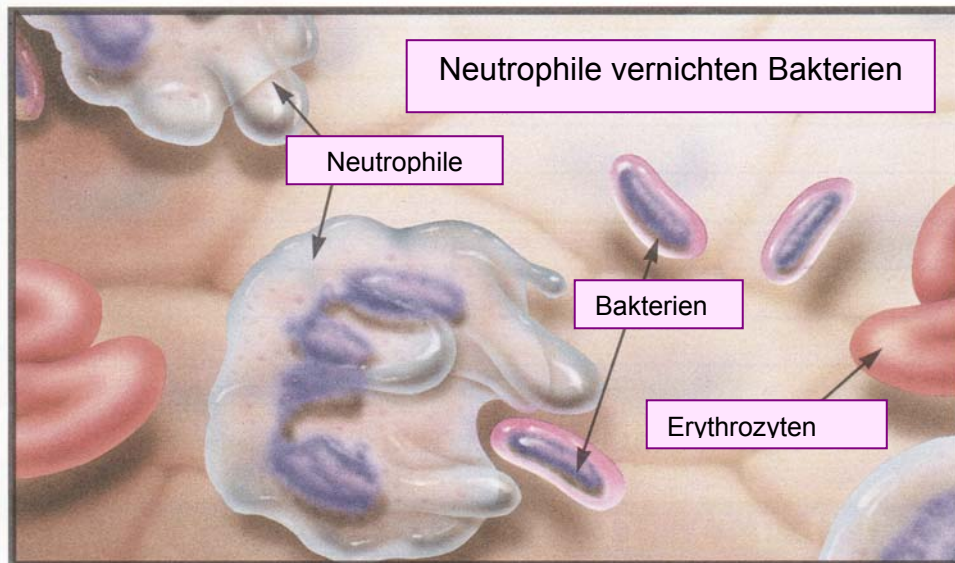


zellen stammen von einer einzigen gemeinsamen ``Mutterzelle`` ab, der sogenannten Stammzelle. Stammzellen machen nur einen geringen Anteil der Zellen im Knochenmark und Blut aus. Sie können bei Bedarf für eine Stammzell- oder Knochenmarktransplantation (KMT) gesammelt und übertragen werden (siehe Seite 27f).

Die Blutzellen haben nur eine begrenzte Lebensdauer, die zwischen den verschiedenen Zellarten stark variiert. Rote Blutzellen leben etwa 4 Monate lang, nachdem sie das Knochenmark verlassen haben, während Blutplättchen nur einige Tage und Granulozyten (Neutrophile) nur wenige Stunden leben.

## **WAS IST NEUTROPENIE?**

Der Begriff Neutropenie beschreibt einen Zustand, bei dem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten oder kurz gesagt Neutrophile im Blut zu niedrig ist. Neutrophile sind im Körper sehr wichtig für die Abwehr bakterieller Infektionen (siehe Abbildung 2 auf Seite 6), daher ist ein Patient mit zu wenigen Neutrophilen empfindlicher gegenüber bakteriellen Infektionen. Eine Neutropenie kann aus verschiedenen Gründen entstehen. Patienten mit Krebserkrankungen können durch die chemotherapeutische Behandlung neutropenisch werden. Manchmal wird eine Neutropenie durch eine Virusinfektion ausgelöst. Einige Menschen werden bereits mit Neutropenie geboren. Die Ursache der Neutropenie bleibt in einigen Fällen unbekannt.



**Abbildung 2.** Beobachtung des Blutstroms “durch ein Fenster” in der Gefäßwand.

Der Schweregrad der Neutropenie kann erheblich variieren. Normalerweise enthält das Blut von gesunden Erwachsenen etwa 1500 bis 7000 Neutrophile pro  $\text{mm}^3$  ( $1,5 - 7,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Bei Kindern unter 6 Jahren können die Neutrophilenzahlen niedriger sein. Die Schwere der Neutropenie ist wesentlich von der absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) abhängig und lässt sich wie folgt beschreiben:

- Milde Neutropenie, wenn die ANZ unter einen Grenzwert von  $1500 \text{ pro } \text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) abfällt
- Mittelgradige Neutropenie, wenn die ANZ auf Werte zwischen  $500 \text{ pro } \text{mm}^3$  und  $1000 \text{ pro } \text{mm}^3$  ( $0,5 \times 10^9/\text{l} - 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) abfällt
- Schwere Neutropenie, wenn die ANZ unter  $500 \text{ pro } \text{mm}^3$  ( $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) abfällt.

Die Neutropenie kann von kurzer Dauer sein. In diesen Fällen wird die Erkrankung als akute Neutropenie bezeichnet. Besteht eine

Neutropenie länger als drei Monate wird sie als chronische Neutropenie bezeichnet.

Die Krankheitssymptome eines Patienten hängen vom Schweregrad der Neutropenie ab. Je niedriger die Neutrophilenzahl ist, desto höher ist das Risiko für eine Infektion. Das Risiko erhöht sich weiter, wenn die Neutrophilenzahlen über mehr als drei Tage vermindert bleiben. Häufige Infektionen sind Mittelohrentzündungen, Tonsillitiden (Mandelentzündung), Mundulzerationen, Schleimhautentzündungen und Hautabszesse. Jedes Fieber (Körpertemperatur über 38,5°C) muß sehr ernst genommen werden und der Hausarzt sollte darüber informiert werden.

Die schwere Neutropenie kann jederzeit zu ernsthaften Problemen führen, die eine sofortige Hilfe und Versorgung erfordern, weil diese Patienten zu jeder Zeit eine bakterielle –, eine Pilz- oder eine gemischte Infektion entwickeln können. Diese Infektionen können lebensbedrohlich verlaufen, wenn der Patient dauerhaft neutropenisch ist. Es ist daher wichtig, bei jeglichen Anzeichen für eine Infektion unverzüglich einen Arzt aufzusuchen und eine antibakterielle Therapie (z. B. mit Antibiotika) einzuleiten.

## **ARTEN SCHWERER CHRONISCHER NEUTROPENIE**

Die schwere chronische Neutropenie kann von Geburt an bestehen (congenitale Neutropenie) oder zu jeder Zeit im Laufe des Lebens auftreten (erworbene Neutropenie). Sie kann isoliert auftreten oder ein begleitendes Symptom einer anderen Grunderkrankung sein. Die folgende Liste gibt Beispiele für die verschiedenen Arten der chronischen Neutropenien, die in den folgenden Kapiteln genauer beschrieben werden:

- Angeborene Neutropenien:

Schwere congenitale Neutropenie (Kostmann Syndrom)  
Zyklische Neutropenie

- Stoffwechselerkrankungen mit Neutropenie:

Shwachman-Diamond Syndrom  
Glykogenose Typ 1b  
Barth-Syndrom

- Erworbene Neutropenie:

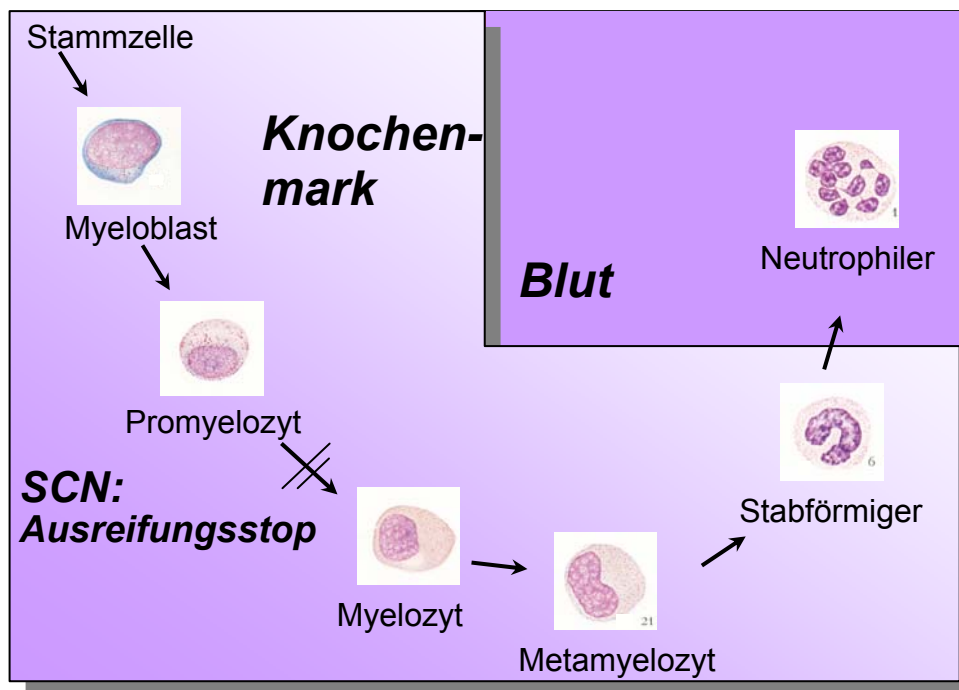
Idiopathische Neutropenie  
Autoimmunneutropenie

Die verschiedenen Arten der Neutropenie werden in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben.

### **SCHWERE CONGENITALE NEUTROPENIE (ODER KOSTMANN SYNDROM)**

Die congenitale Neutropenie, oft auch als Kostmann Syndrom bezeichnet, ist eine seltene Art der Neutropenie, die bereits bei Geburt besteht. Sie ist eine vererbte Erkrankung und dementsprechend können in einer Familie auch mehrere Familienmitglieder betroffen sein. Es kommen aber auch sporadische Erkrankungen mit nur einem Patienten in einer Familie vor. Bisher gibt es keine Testverfahren für eine Erkennung der Erkrankung vor der Geburt im Rahmen einer pränatalen Diagnostik. Die congenitale Neutropenie ist meist sehr schwerwiegend und bei Diagnosestellung fehlen neutrophile Granulozyten häufig vollständig im Blut

dieser Patienten. Das Knochenmark der Patienten, bei denen eine congenitale Neutropenie oder Kostmann Syndrom diagnostiziert wird, zeigt typischerweise einen sogenannten Ausreifungsstopp der frühen Vorstufen der Granulozytenentwicklung (siehe Abbildung 3). Das bedeutet, dass die Vorstufen der Neutrophilen selten bis zu funktionsfähigen Zellen ausreifen, die gegen Entzündungen im Körper kämpfen können.

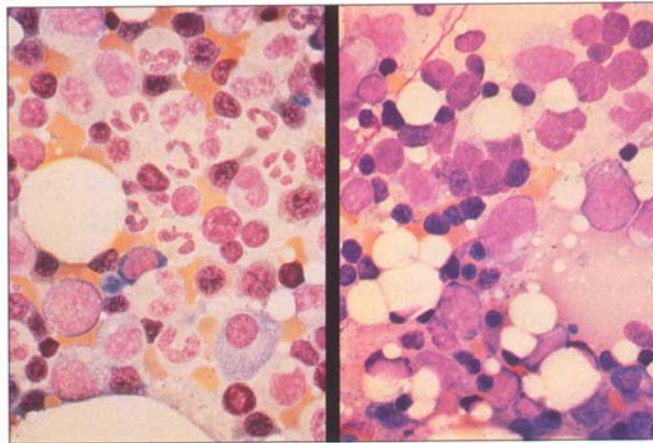


**Abbildung 3.** Im gesunden Organismus reifen die Vorstufen der neutrophilen Granulozyten zu segmentierten Neutrophilen, die anschließend das Knochenmark verlassen und ins Blut übertreten. Bei Patienten mit Kostmann Syndrom ist die Ausreifung auf der Stufe früher Vorläuferzellen, der Promyelozyten blockiert.

Die Patienten erleiden schwere bakterielle Infektionen, wie zum Beispiel Nabelentzündungen (Omphalitis), Bronchitiden, Lungenentzündungen (Pneumonien), Hautabszesse oder Mittelohrentzündungen (Otitis media), bereits während der ersten Lebensmonate. Daher wird bei den meisten Patienten die Diagnose schon in der frühen Kindheit gestellt. Für eine korrekte Diagnose wird neben dem Differentialblutbild eine

Knochenmarksprobe benötigt (siehe Kapitel DIAGNOSE DER SCHWEREN CHRONISCHEN NEUTROPENIE auf Seite 21ff).

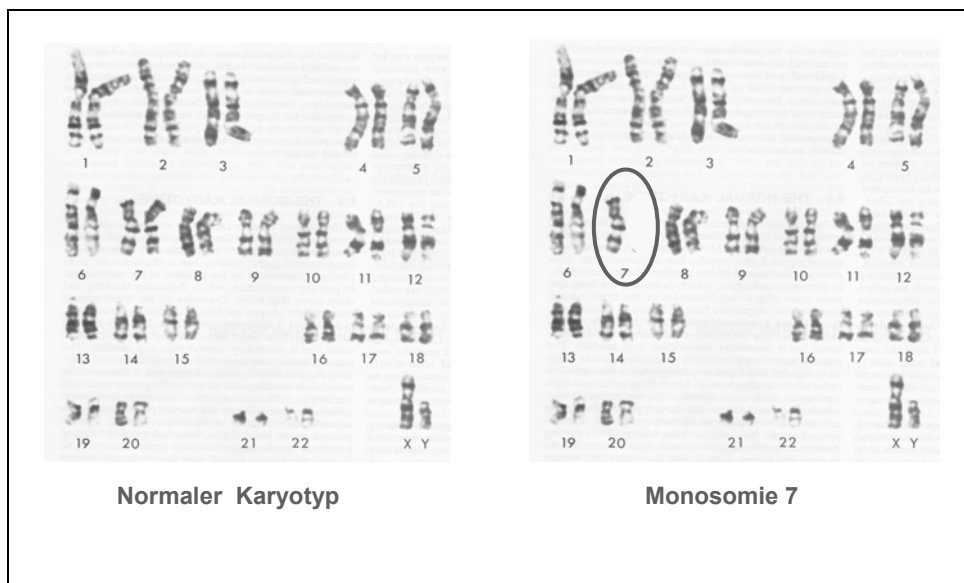
Von einer diagnostischen Knochenmarksprobe werden zunächst Ausstriche angefertigt, wodurch die Knochenmarkszellen unter dem Mikroskop sichtbar gemacht werden können. Des Weiteren werden Knochenmarkszellen für andere Untersuchungen, wie beispielsweise eine zytogenetische Auswertung oder die Analyse des G-CSF (Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor) Rezeptor Gens verwendet. Nach Möglichkeit wird zusätzlich eine Probe an die Zellbank des SCNIR geschickt. Hier wird das Material eingefroren, um für Forschungsprojekte zur Verfügung zu stehen.



**Abbildung 4.** Ein typisches Knochenmark eines Patienten mit schwerer congenitaler Neutropenie mit Fehlen der reifen Neutrophilen (rechts) im Vergleich zu dem Knochenmark eines Gesunden mit allen Ausreifungsstufen der Neutrophilen (links).

Bei einer zytogenetischen Untersuchung werden die Chromosomen der Knochenmarkszellen analysiert. Bei der Mehrzahl der Patienten mit Neutropenie ist das Testergebnis vollkommen normal.

Selbst wenn Veränderungen an den Chromosomen dieser Zellen beobachtet werden, können diese harmlos sein. In Einzelfällen können diese Veränderungen jedoch auch einen möglichen Übergang in eine Leukämie anzeigen (siehe Abbildung 5). Dies ist der wichtigste Grund für die empfohlene jährliche Routine-Knochenmarksuntersuchung.



**Abbildung 5.** Jede menschliche Körperzelle (mit Ausnahme der Eizellen und Spermien) enthält zwei Sätze von je 22 Chromosomen und zwei zusätzlichen Geschlechtschromosomen (Frauen: XX, Männer: XY) wie links im Bild gezeigt. Prä-leukämische Veränderungen können durch den Verlust eines bestimmten Chromosoms angezeigt werden, wie auf der rechten Seite der Abbildung am Beispiel der Monosomie 7.

Die Analyse des G-CSF Rezeptor Gens gibt uns Informationen über die Struktur dieses Rezeptors. Der Rezeptor ist auf allen Granulozyten vorhanden. Die Aufgabe dieses speziellen Rezeptors ist es, das Zytokin G-CSF an die Zellen zu binden, um hierdurch die Startsignale zum Ausreifen, zur Zellteilung oder Verstärkung verschiedener Zellfunktionen an die Kommandozentrale der Zelle, den Zellkern, weiterzuleiten. Bei einigen Patienten mit congenitaler Neutropenie erfährt der G-CSF Rezeptor Veränderungen, die einem Übergang in eine

Leukämie vorausgehen können. Damit ist diese Analyse ein wichtiger Indikator und sollte regelmäßig durchgeführt werden.

Sobald eine congenitale Neutropenie diagnostiziert wird, sollten die Patienten eine Behandlung mit einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor, genannt G-CSF (auch bekannt als Filgrastim oder Lenograstim), beginnen. Klinische Studien zum Einsatz von G-CSF wurden von der Pharmafirma Amgen im Jahre 1987 begonnen und unterstützt. Es zeigte sich, dass eine Behandlung mit G-CSF zu einer dramatischen Verbesserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität bei SCN Patienten führte. Sobald die Neutrophilenzahlen ansteigen und sich auf einem ausreichenden Niveau einstellen, können Patienten ein nahezu normales Leben führen, beispielsweise einen Kindergarten oder die Schule besuchen und sich sportlich betätigen. In der Zeit bevor G-CSF zur Verfügung stand, verstarben die meisten Patienten während der ersten Lebensjahre an schweren Infektionen, da keine andere medikamentöse Behandlung in der Lage war die Neutropenie ausreichend zu korrigieren. Sogar Antibiotika-Therapien konnten das Leben dieser Patienten nur für eine kurze Zeit verlängern, da Antibiotika allein ohne die Hilfe Neutrophiler nicht ausreichen, um bakterielle Infektionen zu bekämpfen. Für eine vollständige Heilung des Kostmann Syndroms ist eine Knochenmarktransplantation (KMT) jedoch nach wie vor die einzige Option.

G-CSF ist ein natürliches Zytokin, das vom Körper selbst produziert wird. Ein Zytokin ist ein von bestimmten Körperzellen hergestelltes Eiweiß, das für die Regulation anderer Zellen notwendig ist. Bei Patienten mit congenitaler Neutropenie ist G-CSF im Blut nachweisbar, aber aus bislang noch weitgehend ungeklärter Ursache sprechen ihre Neutrophilen auf normale G-CSF Spiegel im



Blut nur vermindert an. Deshalb haben die Patienten erniedrigte Neutrophilenzahlen und dadurch ein erhöhtes Infektionsrisiko. Bei den meisten Patienten heilen bakterielle Infektionen ab, sobald sich die Neutrophilenzahlen nach Beginn der G-CSF Therapie auf Werte um  $1000/\text{mm}^3$  einstellen und kehren auch seltener zurück. Es gibt jedoch auch hier Unterschiede zwischen den Patienten: Bei einigen reichen niedrigere Neutrophilenzahlen aus, um Infektionen abzuwehren, andere benötigen höhere Werte.

Andererseits können Patienten mit congenitaler Neutropenie sehr unterschiedlich auf die G-CSF Therapie ansprechen. Das ist der Grund für die große Spannbreite in der G-CSF Dosis, die verschiedene Menschen mit der gleichen Diagnose erhalten. Weitere Informationen zu G-CSF sind im Kapitel BEHANDLUNG DER SCHWEREN CHRONISCHEN NEUTROPENIE ab Seite 24ff zu finden. Nur eine kleine Gruppe von Patienten mit congenitaler Neutropenie spricht auch auf sehr hohe G-CSF Dosen nicht an. Für Patienten, die nach einer Erhöhung der Dosis auf  $100\mu\text{g}$  G-CSF pro Kilogramm Körpergewicht oder mehr innerhalb von 14 Tagen nicht ansprechen, sollte umgehend eine Spendersuche für eine Knochenmarktransplantation eingeleitet werden. Findet sich ein passender Spender, sollte die KMT-Durchführung geplant werden. Eine Knochenmarktransplantation ist eine sehr komplexe Behandlung, weitere Einzelheiten sollten daher in jedem Fall mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Während der letzten 10 Jahre wurden klinische Daten von mehr als 900 Patienten mit chronischer Neutropenie im SCNIR gesammelt und ausgewertet. Diese Daten zeigen, dass Patienten mit congenitaler Neutropenie im Vergleich zu der gesunden Bevölkerung ein erhöhtes Leukämie-Risiko aufweisen (etwa 10%). Deshalb wird für alle Patienten mit congenitaler Neutropenie eine Kontrolluntersuchung des Knochenmarks und eine Knochenmarks-Zytogenetik mindestens einmal pro Jahr empfohlen. Im Falle von spezifi-

schen Veränderungen der Zytogenetik oder des Knochenmarks kann eine Knochenmarktransplantation im Einzelfall empfohlen werden.

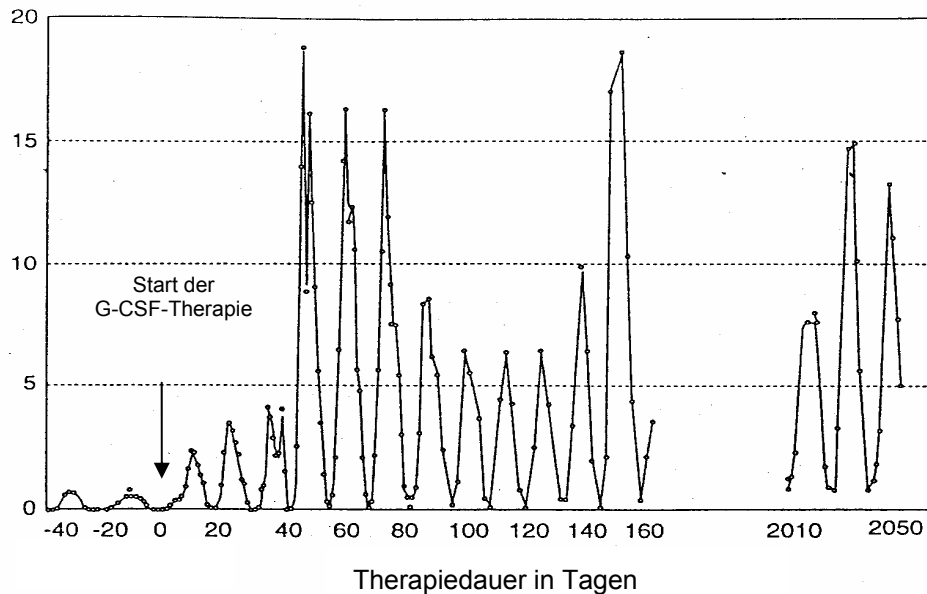
Zusätzlich zur Neutropenie können Patienten mit congenitaler Neutropenie an einer verminderten Knochendichte leiden, die zu Knochenerweichung (Osteopenie oder Osteoporose) führt. Osteoporose ist eine Verminderung der Knochensubstanz, die häufig bei älteren Frauen zu finden ist, und die mit einer erhöhten Knochenbrüchigkeit einhergeht. Sie kann auch bei Kindern mit chronischer Neutropenie gefunden werden - die Gründe hierfür sind jedoch noch unklar. Die Veränderungen im Mineralgehalt der Knochen (Kalziumgehalt) sind möglicherweise ein weiteres zusätzliches Symptom des zugrundeliegenden genetischen Defektes. Bisläng, nach allen zur Zeit vorliegenden Informationen, scheinen jedoch nur wenige Patienten tatsächlich an Folgeerscheinungen der Osteoporose, wie Schmerzen und/oder Frakturen (Knochenbrüche), zu leiden. Weder die genaue Ursache, noch die Langzeit-Bedeutung der Osteoporose sind vollständig geklärt. Eine regelmäßige Überwachung der Knochendichte kann dabei helfen die Sicherheit und das Wohlbefinden der Patienten zu verbessern.

## **ZYKLISCHE NEUTROPENIE**

Die zyklische Neutropenie ist eine weitere Erkrankung aus der Gruppe der angeborenen Neutropenien. Wie der Name bereits sagt, verlaufen die Neutrophilenzahlen bei dieser Erkrankung zyklisch (regelmäßiger Anstieg und Abfall) mit einer typischen Zykluslänge von 21 Tagen. Diese Zyklen sind individuell unterschiedlich, bei einigen Patienten besteht die Neutropenie während des gesamten Zyklus, andere haben nur an wenigen Tagen niedrige Neutrophilenwerte und ein normales Blutbild während des restlichen Zyklus (siehe Abbildung 6). Die Häufigkeit bakterieller Infektionen hängt

bei dem jeweiligen Patienten von der Länge der neutropenischen Phase während eines Zyklus ab. Diejenigen, die eine längere neutropenische Phase während des Neutrophilenzyklus haben, leiden im Vergleich zu Patienten mit nur kurzen Neutropenienphasen häufiger an Infektionen.

Neutrophilenzahl (x Tausend)



**Abbildung 6.** Die absolute Neutrophilenzahl im Blut von Patienten mit zyklischer Neutropenie verläuft nach einem typischen zyklischen Muster. Unter G-CSF Therapie bleibt der zyklische Verlauf erhalten, jedoch verkürzt sich die Zykluslänge und die Dauer der Neutropeniephase.

Wenn Infektionen (typischerweise aphthöse Stomatitis, eine Entzündung der Mundschleimhaut mit Bildung von kleinen Geschwüren) regelmäßig im Abstand von ungefähr 3 Wochen auftreten, sollte an eine zyklische Neutropenie gedacht werden. Dann wird eine Serie von Differentialblutbildern erforderlich (mindestens 3 Blutbilder pro Woche über 6 Wochen), um nach dem typischen zyklischen Verlaufsbild dieser Erkrankung zu suchen.

Nahezu alle Patienten mit klinisch auffälliger zyklischer Neutropenie im Sinne von wiederholten Infektionen, machen alle 3 Wochen Phasen einer schweren Neutropenie (ANZ unter

200/mm<sup>3</sup>) durch und erleiden bei fast jedem Zyklus gewisse Krankheits-symptome (Aphthen, Fieber etc.). Schwere Infektionen wie Mittelohrentzündung, Lungenentzündung und Bakterien im Blut sind normalerweise jedoch selten. Die zyklische Neutropenie wird durch wechselnde Zellteilungsraten der Knochenmarksstammzellen hervorgerufen. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen aus der Gruppe der Neutropenie kann der Zustand des Knochenmarks bei dieser Erkrankung entweder „normal“ erscheinen oder einen Ausreifungsstopp der Granulozytenreihe aufweisen. Der genetische Defekt, der der zyklischen Neutropenie zugrunde liegt, eine Mutation im Elastase Gen, wurde kürzlich aufgedeckt. Dies könnte zu neuen therapeutischen Ansätzen bei Patienten mit zyklischer Neutropenie in der Zukunft führen.

Bei einer zyklischen Neutropenie kann auch die Zahl anderer Blutzellen, wie die der Blutplättchen oder die der roten Blutzellen zyklisch verlaufen. Die Erkrankung kann in einer Familie neu auftreten (sporadisch) oder vererbt werden, wobei die Erkrankung dann von dem erkrankten Elternteil an eines oder mehrere Kinder weitergegeben wird (autosomal dominant). Wie auch beim Kostmann Syndrom profitieren Patienten mit zyklischer Neutropenie von einer Behandlung mit G-CSF.

### **SHWACHMAN-DIAMOND SYNDROM**

Bei Patienten, bei denen eine erhöhte Stuhlmenge und Fettstühle auftreten, sollte die Funktion der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) überprüft werden, um ein Schwachman-Diamond-Syndrom (SDS) auszuschließen.

SDS ist eine vererbte Erkrankung (autosomal rezessiver Erbgang) mit Veränderungen an verschiedenen Organsystemen, einschließlich einer Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse

(Probleme mit der Aufspaltung von Nahrungsfetten, die zu fett-haltigen großen Stuhlmengen führt), Neutropenie und Minderwuchs (zum Teil verbunden mit Skelettveränderungen). Zum Diagnosezeitpunkt können die Krankheitsanzeichen eines SDS sehr stark variieren. Die große Mehrzahl der Patienten wird bereits in der frühen Kindheit diagnostiziert. Blutbildveränderungen (Neutropenie und andere Veränderungen), können bei der Diagnosestellung ebenfalls vorhanden sein. Weitere weniger häufige Symptome sind Minderwuchs, Skelettveränderungen und eine deutliche Lebervergrößerung. An SDS sollte auch dann gedacht werden, wenn Anzeichen für eine Störung der Bauchspeicheldrüsenfunktion fehlen. Bei einem signifikanten Prozentsatz von Patienten tritt diese entweder zu einem späteren Zeitpunkt auf oder ist bei Eintritt der Neutropenie bereits wieder verschwunden.

Wenn die Neutropenie ausgeprägt ist (schwere Neutropenie), leiden auch diese Patienten an wiederholten bakteriellen Infektionen und eine Behandlung mit G-CSF ist sinnvoll und hilfreich. Bei den meisten Patienten führt die Behandlung mit G-CSF zu einem Anstieg der Neutrophilenzahl und Verminderung von bakteriellen Infektionen. Beim SDS können auch andere Blutzellen unterschiedlich stark vermindert sein (mit möglichem Übergang in eine Anämie und/oder Thrombopenie).

Wie bereits beim Kostmann Syndrom angesprochen, haben auch Patienten mit SDS ein erhöhtes Risiko für eine Leukämie. Aus diesem Grund werden regelmäßige jährliche Kontrolluntersuchungen des Knochenmarks inklusive einer Zytogenetik dringend empfohlen.

## **GLYKOGENOSE TYP 1B**

Die Glykogenose Typ 1b ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die den Glukose-6-Phosphatase-Stoffwechselweg betrifft. In Leber, Milz und anderen Geweben wird Glykogen angesammelt und abgelagert. Die Patienten leiden an einer deutlichen Leber- und Milzvergrößerung, Gedeihstörung, Nierenproblemen, Hypoglykämie (niedrige Blutzuckerwerte) und wiederholten Infektionen. Die Milzvergrößerung kann zu einer zusätzlichen Verminderung anderer Blutzellen mit nachfolgender Anämie und Thrombozytopenie führen, während eine Neutropenie immer vorhanden ist. Bei der Glykogenose 1b ist zusätzlich die Funktion der Neutrophilen gestört. Eine Behandlung mit G-CSF hebt bei diesen Patienten nicht nur die Granulozytenzahlen an, sondern verbessert auch die Aktivität der Neutrophilen.

## **IDIOPATHISCHE NEUTROPENIE**

Der Ausdruck „idiopathische Neutropenie“ beschreibt verschiedene Formen von Neutropenie, die aus ungeklärter Ursache zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Leben auftreten können. Eine idiopathische Neutropenie kann daher sowohl im Kindesalter, als auch bei Erwachsenen entstehen. Wie bereits bei den anderen Formen der Neutropenie beschrieben, hängt die Häufigkeit und Schwere bakterieller Infektionen von der Neutrophilenzahl ab. Neutrophilenzahl und klinische Probleme variieren bei diesen Patienten erheblich. Generell erleiden diejenigen Patienten mit schwerer ausgeprägter Neutropenie (niedrigere Neutrophilenzahl) auch häufiger Infektionen. Die meisten Patienten sprechen gut auf eine G-CSF Behandlung an, benötigen jedoch eine Langzeitbehandlung.

## **AUTOIMMUNNEUTROPENIE**

(Auftreten von Neutrophilen-spezifischen Antikörpern)

Bei neutropenischen Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 4 Jahren, mit Ausnahme der angeborenen Neutropenien, kann das Vorhandensein von Neutrophilen-spezifischen Antikörpern zu einer vermehrten Zerstörung der körpereigenen Blutneutrophilen führen. Diese sogenannte Autoimmunneutropenie ist die häufigste Ursache für Neutropenie in dieser Altersgruppe. Obwohl auch bei dieser Erkrankung die Neutrophilen im Blut deutlich vermindert sind und zeitweise völlig fehlen können, treten normalerweise keine schweren bakteriellen Infektionen auf.

Im Serum von Patienten mit Autoimmunneutropenie sind Granulozyten-spezifische Antikörper mittels verschiedener immunologischer Tests nachweisbar, die in Speziallabors durchgeführt werden können. Wenn Antikörper gegen Neutrophile nachgewiesen wurden, sollte der Patient in medizinischer Betreuung bleiben, eine antibiotische Behandlung oder Therapie mit G-CSF ist jedoch nicht grundsätzlich erforderlich. Abhängig von der Häufigkeit von Infektionen und der Neutrophilenzahl kann eine orale Antibiotikaprophylaxe durch den behandelnden Arzt empfohlen werden. Nur in Einzelfällen, wenn schwere Infektionen auftreten, ist eine Behandlung mit G-CSF angezeigt. Bei den meisten Kindern normalisieren sich die Blutbildwerte während der ersten 2-3 Lebensjahre.

Eine Autoimmunneutropenie kann gelegentlich auch bei jungen Erwachsenen (Altersgruppe zwischen 20-40 Jahren) auftreten. Hauptsächlich betroffen sind junge Frauen, bei denen die Autoimmunneutropenie häufig mit anderen Erkrankungen (insbesondere Immunerkrankungen) assoziiert ist.

## ANDERE NEUTROPENIE-ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN

Es gibt noch eine Anzahl anderer Erkrankungen, bei denen eine Neutropenie zu den Symptomen gehört. Abhängig von dem Gesamtbild dieser Erkrankungen kann sich die Behandlung der Neutropenie von der Behandlung der in diesem Handbuch beschriebenen „isolierten“ Neutropenie unterscheiden.

Zu den Erkrankungen und Zustände, die eine Neutropenie einschließen können, gehören:

- Schwere aplastische Anämie
- Fanconi Anämie
- Viruserkrankungen
- Zustand nach Chemo- oder Radiotherapie (radioaktiver Bestrahlung)
- Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. einzelne Antibiotika, einzelne Schmerzmittel)

Außerdem gibt es weitere, sehr seltene angeborene oder erworbene Erkrankungen, die mit einer Neutropenie einhergehen, beispielsweise Myelokathexis, Hyper-IgM Syndrom oder kombinierte Immundefekterkrankungen.

Diese Liste ist sicherlich unvollständig, denn es werden laufend neue Erkenntnisse über Erkrankungen, die mit einer Neutropenie assoziiert sind, gewonnen.



## **DIAGNOSE DER SCHWEREN CHRONISCHEN NEUTROPENIE**

Wenn eine Neutropenie vermutet wird (z. B. bei wiederholt auftretenden Infektionen, die möglicherweise in regelmäßigen Abständen auftreten), wird der behandelnde Arzt mit der Abnahme eines großen Blutbildes/Differentialblutbildes beginnen und mit weiteren Tests fortfahren, falls erforderlich (Bitte beachten: Die Messung der Gesamtleukozytenzahl reicht nicht aus!). Diese Untersuchungen können auch das Knochenmark des Patienten betreffen. Die wichtigsten Untersuchungen werden im Folgenden beschrieben.

### **ÜBERWACHUNG DER BLUTWERTE**

Wie bereits erwähnt muss bei Verdacht auf eine Neutropenie zunächst ein Differentialblutbild erstellt werden. Hierbei wird die Zahl der Neutrophilen bestimmt. Ist die Neutrophilenzahl vermindert, wird das Differentialblutbild normalerweise wiederholt, um zu überprüfen, ob die Neutropenie anhält. Bei Patienten mit SCN kann die Neutrophilenzahl leicht schwanken. Im Gegensatz zur zyklischen Neutropenie bleiben die Werte jedoch konstant niedrig.

Manchmal können zwischenzeitlich normale Neutrophilenzahlen erreicht werden. Wechseln sich normale Werte mit stark verminderten Neutrophilenzahlen ab, kann der Verdacht auf eine zyklische Neutropenie bestehen. In diesem Fall müssen Differentialblutbilder an drei Tagen in der Woche über sechs Wochen erstellt werden, um zu sehen, ob die Werte tatsächlich einem regelmäßigen Zyklus folgen.

## **ANDERE BLUTTESTS**

Der behandelnde Arzt wird vermutlich auch eine Blutuntersuchung zum Nachweis von Antikörpern durchführen, um so eine Autoimmunneutropenie zu beweisen oder auszuschließen (siehe hierzu auch den Abschnitt über Autoimmunneutropenie auf Seite 19ff).

## **KNOCHENMARK-ASPIRAT/BIOPSIE**

Wenn eine Neutropenie anhand der Bluttests bestätigt wurde, ist die Untersuchung des Knochenmarks wichtig, um den Typ der Neutropenie festzulegen. Dies geschieht, indem die Knochenmarkszellen unter dem Mikroskop beurteilt werden (siehe Abbildung 4 auf Seite 10).

Eine Knochenmarksprobe wird normalerweise aus dem großen Beckenknochen, dem Os ileum, entnommen, in manchen Fällen kann es auch aus dem flachen Brustbeinknochen, dem Sternum, entnommen werden. Die Entnahme erfolgt normalerweise unter einer kurzen Vollnarkose oder örtlicher Betäubung mit Gabe eines Beruhigungsmittels. In den einzelnen behandelnden Zentren werden unterschiedliche Techniken angewandt. In jedem Fall wird aber der behandelnde Arzt die Methode zuvor genau mit dem Patienten besprechen.

Es gibt zwei verschiedene Methoden, um eine Knochenmarksprobe zu gewinnen. Zum einen können Knochenmarkszellen wie bei einer normalen Blutentnahme, in diesem Fall allerdings aus der Knochenmitte, entnommen werden (Knochenmarks-Aspirat). Zum anderen kann ein kleines Stück des festeren, knochigeren Teils des Knochenmarks entnommen werden (Knochenmarksbiopsie) und so aufgearbeitet werden, dass die Architektur der Knochenmarksstruktur dargestellt werden kann.

## **ZYTOGENETIK UND MOLEKULARE UNTERSUCHUNGEN**

Wie bereits zuvor erwähnt (siehe Seite 11) ist es wichtig, die Zytogenetik (Chromosomen-Analyse) der Knochenmarkszellen in regelmäßigen Abständen zu wiederholen. Äußerliche, im Mikroskop sichtbare Fehlbildungen und Veränderungen von Knochenmarkszellen können einer Veränderung der Zytogenetik zeitlich vorausgehen.

Es gibt verschiedene zytogenetische Techniken um Veränderungen zu verfolgen; der behandelnde Arzt kann hierzu weitere Informationen geben.

SCN ist eine sehr seltene Erkrankung. Einige Zentren sind neben der Behandlung auch aktiv an der Erforschung der SCN beteiligt und können möglicherweise weitere Untersuchungen anbieten und mit dem Patienten diskutieren.

## **UNTERSUCHUNGEN BEI ANDEREN ERKRANKUNGEN**

Um festzustellen, ob die Erkrankung wie beim Shwachman-Diamond Syndrom (siehe Seite 16f) oder der Glykogenose Typ 1b (siehe Seite 18) neben dem Blutsystem weitere Organsysteme betrifft, müssen zusätzlich zu den Bluttests weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Der behandelnde Arzt wird erklären, welche zusätzlichen Untersuchungen erforderlich sind. Eine Überweisung an einen Spezialisten kann manchmal erforderlich werden.

## **BEHANDLUNG DER SCHWEREN CHRONISCHEN NEUTROPENIE**

Zu den Therapien, die bei congenitaler, zyklischer und idiopathischer Neutropenie eingesetzt wurden und derzeit in der Behandlung verwendet werden, gehören:

- Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor (G-CSF)
- Knochenmarktransplantation (KMT)
- Andere: Zytokine, Antibiotika, Vitamine, immunsuppressive Medikamente, Immunglobuline, Kortikosteroide und Granulozytentransfusionen
- Supportivbehandlung (Unterstützende Behandlung)

Neben der Einnahme der Medikamente, die vom behandelnden Arzt verschrieben werden, sind auch Ernährung und gute Hygiene einschließlich guter Zahnhygiene von besonderer Bedeutung für die Patienten, um das Infektionsrisiko zu vermindern. Durch eine gesunde, ausgewogene Ernährung oder Diät allein kann jedoch keine Normalisierung der Neutrophilenzahl bei schwerer chronischer Neutropenie erzielt werden. Zusätzliche Maßnahmen sollten in Absprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen. Dabei sollte über die Vorteile der Therapie für den Patienten, aber auch über mögliche unerwünschte Nebenwirkungen ausführlich gesprochen werden.

### **GRANULOZYTEN-KOLONIEN STIMULIERENDER FAKTOR (G-CSF)**

G-CSF ist ein Zytokin, das der Körper selbst produziert. Das G-CSF, das zur Behandlung von Neutropenien eingesetzt wird, stammt nicht vom Menschen. Stattdessen wird eine mit dem

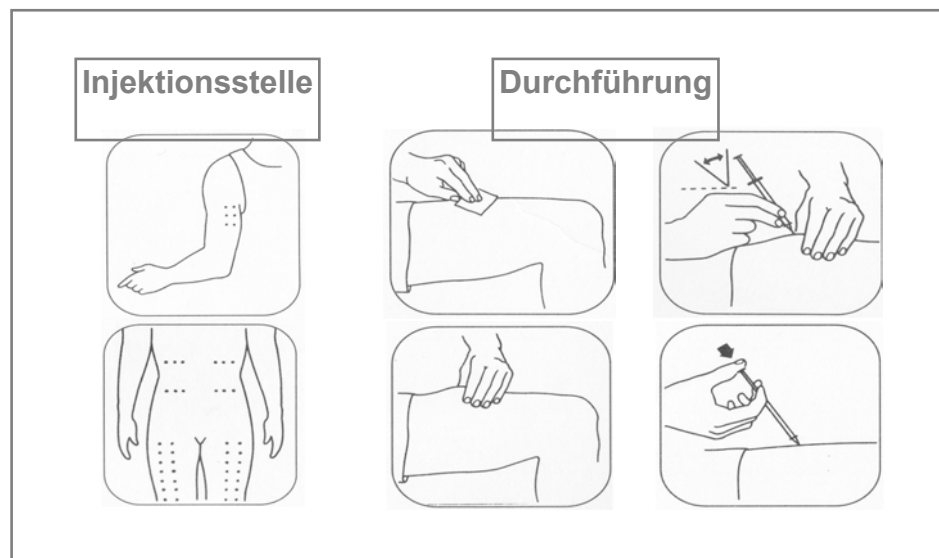
menschlichen G-CSF identische Substanz industriell (gentechnologisch) hergestellt, die die normale Aktivität und Funktion des natürlich vorkommenden G-CSF besitzt, ohne das Risiko einer Virusübertragung zu bergen.

G-CSF stimuliert die Produktion von neutrophilen Granulozyten und erhöht gleichzeitig die Aktivität reifer Neutrophiler, wodurch ihre Fähigkeit, Bakterien abzutöten, verbessert wird. Es wirkt durch die Bindung an einen Rezeptor, der sich auf der Granulozyten-Oberfläche befindet. Wird G-CSF aus dem Blut an den Rezeptor gebunden, kann dieser Teilungs-, Ausreifungs- oder Funktions-Signale an den Zellkern weitergeben (siehe auch Abbildung 3 und Seite 9).

SCN Patienten produzieren körpereigenes G-CSF in ausreichender Menge. Es ist jedoch bisher ungeklärt, warum dieses körpereigene G-CSF nicht auf die Blutzellen wirkt. Daher wird zusätzliches (als Medikament zugeführtes) G-CSF benötigt.

Die G-CSF-Dosis und die Häufigkeit der Injektionen, die für das Ansteigen und die Aufrechterhaltung ausreichender Neutrophilen-zahlen mit Werten um  $1000/ \text{mm}^3$  erforderlich sind, variiert stark. Für die meisten Patienten reicht eine Dosis zwischen 1 und 20 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht, die einmal täglich subkutan (unter die Haut) gespritzt wird. Es gibt jedoch einzelne Patienten, die bis zu  $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  (eventuell in mehr als einer täglichen Injektion oder sogar als Dauerinfusion) benötigen, während bei anderen nur sehr geringe G-CSF Mengen von nur  $0,01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  ausreichen. Bei einigen Patienten mit SCN kann sogar eine G-CSF Gabe jeden zweiten Tag ausreichen. In jedem Fall können bei Patienten mit SCN kurzfristige Dosisanpassungen bei Infektionen erforderlich werden.

G-CSF wird normalerweise als subkutane Injektion (direkt unter die Haut) verabreicht. Zu den empfohlenen Körperstellen gehören die Bauchhaut unterhalb des Nabels, der äußere Oberarm, und die Ober- und Außenseite der Oberschenkel (siehe Abbildung 7). G-CSF kann und sollte, soweit möglich, vom Patienten selbst gespritzt werden. Dadurch wird dem Patienten eine gewisse Unabhängigkeit und zumindest eine begrenzte Behandlungskontrolle vermittelt. Wie bei allen regelmäßig durchgeführten subkutanen Injektionen sollte zwischen den möglichen Injektionsstellen gewechselt werden, um eine Reizung der Injektionsstelle zu vermeiden. Das Spritzen ist normalerweise nicht schmerzhaft, gelegentlich kann ein kurzzeitiges Brennen nach der Injektion auftreten.



**Abbildung 7.** Wo und wie G-CSF appliziert wird

Die Gabe von G-CSF ist zweifellos die effektivste Therapie für die Behandlung der SCN und kann zu einem dramatischen Anstieg der Neutrophilen im Blut führen. Bei einigen, besonders bei erwachsenen Patienten, werden unter G-CSF Therapie Knochen- oder Muskelschmerzen und eine Milzvergrößerung beobachtet. Andere Nebenwirkungen sind selten, aber einzelne Patienten entwickeln eine Thrombozytopenie, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Gefäßentzündung in der Haut, rote

Blutkörperchen und/oder Eiweiß im Urin oder Haarausfall. In einigen Fällen kann es auch zur Verstärkung einer vorbestehenden Hauterkrankung wie beispielsweise Psoriasis kommen. Bei Verdacht auf eine der genannten Nebenwirkungen sollte der behandelnde Arzt kontaktiert werden. Weiterhin wurden bei Patienten mit congenitaler Neutropenie unter G-CSF Therapie Chromosomenveränderungen und die Entwicklung eines Myelodysplastischen Syndroms oder einer Leukämie beobachtet. Die bisherigen Daten geben jedoch keinen eindeutigen Hinweis auf einen Zusammenhang mit der G-CSF Behandlung. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen eher auf einen grundlegenden genetischen Defekt hin, der auch die Leukämieentwicklung bei der congenitalen Neutropenie erklären könnte.

## **KNOCHENMARK-/STAMMZELLTRANSPLANTATION**

Die Knochenmarktransplantation (KMT) ist die einzige Behandlungsmöglichkeit mit der SCN „geheilt“ werden kann. An eine Knochenmarktransplantation kann bei Nicht-Ansprechen auf die G-CSF Therapie oder bei Übergang in eine Leukämie oder ein MDS gedacht werden. Die Knochenmarktransplantation ist eine sehr aufwendige und belastende Prozedur, die ernsthafte Risiken birgt und daher bislang nicht als Behandlung der ersten Wahl empfohlen wird. Der behandelnde Arzt kann zu dieser Fragestellung weitere Auskunft geben.

## **ANDERE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN**

### **Kortikosteroide**

Seit langem ist bekannt, dass Steroide bei einigen Erkrankungen die Neutrophilenzahl im Blut anheben können. Die Steroide wirken dadurch, dass sie die Neutrophilen dazu anregen das Knochenmark zu verlassen und in den Blutstrom überzutreten. Allerdings wird die Produktion neuer Neutrophiler im Knochenmark nicht angeregt. Steroide können sogar durch eine Verminderung anderer weißer Blutzellen (Lymphozyten) das Risiko für Infektionen erhöhen. Für Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie ist die Wirksamkeit von Steroiden nicht bewiesen. Sie sollten deshalb nur bei Patienten zum Einsatz kommen, die auf andere Therapien nicht ansprechen. Überdies gibt es zusätzlich zu der unerwünschten Erhöhung des ohnehin vorhandenen Infektionsrisikos bei Langzeitgabe von Steroiden noch eine Anzahl weiterer Nebenwirkungen, wie beispielsweise die Entwicklung einer Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) und Osteoporose.

### **Granulozytentransfusion**

Granulozytentransfusionen werden selten eingesetzt. Sie sind in der Regel auf schwere lebensbedrohliche Infektionen beschränkt. Der Ersatz von Granulozytentransfusion ist aus verschiedenen Gründen nicht über eine längere Zeit möglich. Die Aufreinigung von Granulozyten aus dem Blut ist sehr aufwendig und kann nur in spezialisierten Kliniken durchgeführt werden. Weiterhin haben die reifen neutrophilen Granulozyten nur eine sehr kurze Überlebenszeit und können nur für wenige Stunden gelagert werden. Zudem besteht, wie bei allen Übertragungen von Blutprodukten, auch hier ein mögliches Risiko für die Übertragung von Virusinfektionen (beispielsweise Hepatitis).



## Unterstützende Maßnahmen

Es gibt eine Reihe unterstützender Maßnahmen; von denen nur die wichtigsten im Folgenden genannt werden:

- Mundpflege – Diese sollte regelmäßige zahnärztliche Kontrollen einschließen. Exzellente Mundhygiene ist sehr wichtig und der Einsatz einer antibakteriellen Mundspülung wird empfohlen.
- Impfungen - Menschen mit SCN haben ein ansonsten intaktes Immunsystem, das ihnen eine normale Antikörperbildung erlaubt, mit denen sich der Körper vor Viruserkrankungen schützt. Deshalb sollten alle Impfungen entsprechend der nationalen Impfempfehlungen durchgeführt werden.
- Temperaturüberwachung – Bei Fieber von mehr als 38,5°C sollte ein Arzt kontaktiert werden.
- Gute Allgemeinhygiene einschließlich sorgfältigem Hände-waschen.
- Orale Prophylaxe – Antibiotika/Anti-Pilzmedikamente können bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie vorbeugend eingesetzt werden. Dies ist in erster Linie eine Entscheidung des behandelnden Arztes.
- Schneller Kontakt mit dem Krankenhaus – Es ist wichtig die Kontakt-Telefonnummern der Klinik und des behandelnden Arztes jederzeit verfügbar zu haben.
- Auslandsreisen – Sollten mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden, um spezielle vorbeugende Maßnahmen durchzusprechen und nach Möglichkeit eine Kontaktadresse am Urlaubsort zu erhalten. Eine Liste der Neutropenieexperten in den verschiedenen Europäischen Ländern, die mit dem SCNIR zusammenarbeiten, ist auf den Seiten 38ff zu finden.

## **LANGZEITVERLAUF UND -ÜBERWACHUNG DER SCHWEREN CHRONISCHEN NEUTROPENIE**

Das Hauptziel jeder Behandlung ist es, den Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie ein in jeder Hinsicht "normales Leben" zu ermöglichen, sei es in der Schule, in den Ferien, in der Familie, im Beruf oder in der Freizeit.

Der behandelnde Arzt überwacht die absolute Neutrophilenzahl mit Hilfe der Blutbilder. Anhand des Verlaufs ist er in der Lage, die G-CSF-Dosis dem jeweiligen Bedarf anzupassen.

In den ersten vier bis zehn Wochen nach Beginn einer G-CSF-Behandlung sollte die absolute Neutrophilenzahl des Patienten engmaschig überwacht werden, um eine optimale G-CSF-Dosis zu ermitteln. Von Seiten des SCN Registers wird empfohlen, die Zahl der neutrophilen Granulozyten des Patienten auch, nachdem sie sich auf einem akzeptablen Niveau stabilisiert hat, weiterhin monatlich zu überprüfen. Der beste Zeitpunkt für die Blutentnahme ist bei täglicher G-CSF-Gabe 18 Stunden nach der letzten Gabe. Bei Patienten, die G-CSF in zeitlichen Abständen von mehr als 24 Stunden erhalten, empfiehlt es sich, ein Blutbild direkt vor der nächsten Gabe von G-CSF abzunehmen. Letzteres ermöglicht dem behandelnden Arzt, die Neutrophilenzahl des Patienten an ihrem niedrigsten Punkt vor der nächsten Gabe zu ermitteln.

### **ÜBERWACHUNG DES KNOCHENMARKS**

Knochenmarksaspirate und -biopsien geben dem behandelnden Arzt neben der klinischen Verfassung des Patienten zusätzliche In-

formationen über die Erkrankung. Die Knochenmarksuntersuchung gibt auch Aufschluss darüber, ob es sich bei dem jeweiligen Patienten um eine angeborene, also eine congenitale Neutropenie handelt. Das internationale SCN Register empfiehlt, bei jedem Patienten mit congenitaler Neutropenie mindestens einmal jährlich eine Kontrolluntersuchung des Knochenmarks mit gleichzeitiger zytogenetischer Untersuchung vorzunehmen. Nur so können mögliche Veränderungen des Knochenmarks frühzeitig festgestellt werden. Bei Patienten, die an einer anderen Form der Neutropenie leiden, sollte die Notwendigkeit einer jährlichen Knochenmarksuntersuchung im Einzelfall vom behandelnden Arzt abgewogen werden.

## **SCHWANGERSCHAFT**

Im SCNIR werden auch Informationen über Schwangerschaften bei SCN Patientinnen bzw. den Partnerinnen von männlichen SCN Patienten gesammelt. Gegenwärtig ist die Zahl der gemeldeten Schwangerschaften jedoch noch relativ klein, so dass ein möglicher Einfluss von G-CSF auf eine Schwangerschaft bzw. das ungeborene Kind nur schwer abgeschätzt werden kann. Daher wird empfohlen, eine Therapie von G-CSF während der Schwangerschaft zusammen mit dem behandelnden Arzt abzuwägen, da dieser die Risiken und Vorteile einer G-CSF-Behandlung in der individuellen Situation am besten einschätzen kann. Da es bisher keinen Beweis dafür, dass eine G-CSF-Therapie während der Schwangerschaft völlig unbedenklich ist. Deshalb wird seitens der Experten des Internationalen SCN Registers empfohlen, in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft auf G-CSF zu verzichten. Nur, wenn die klinische Situation es dringend erforderlich macht, weil die Mutter beispielsweise während dieser Zeit an Infektionen leidet, sollte eine Fortsetzung der G-CSF Therapie erwogen werden. Auch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft,

nach dem dritten Monat, sollte nur die geringst nötige Dosis G-CSF verabreicht werden, um einerseits die Mutter vor Infektionen zu schützen, andererseits aber auch eine mögliche Wirkung des G-CSF auf das Ungeborene so klein wie möglich zu halten. Da im SCN Register laufend neue Informationen zu Schwangerschaften von registrierten Patienten eingehen, wird empfohlen, vor Beginn der Familienplanung oder im Falle einer Schwangerschaft mit dem behandelnden Arzt und dem SCN Register Rücksprache zu halten.

### **AUSWIRKUNGEN AUF DAS TÄGLICHE LEBEN**

Eine schwere chronische Neutropenie kann, wie andere chronische Erkrankungen auch, einen erheblichen Einfluss auf das Familienleben, den Schulalltag und das Berufsleben haben. Patienten mit SCN und deren Familien ergeht es dabei ähnlich wie Familien, in denen ein Familienmitglied an Diabetes, Epilepsie, Mukoviszidose oder einer anderen chronischen Erkrankung erkrankt ist. Bei diesen Kindern stellt neben den natürlichen Belastungen des Heranwachsens die chronische Erkrankung eine zusätzliche Herausforderung dar.

Die Ausprägung und Schwere von SCN kann sehr unterschiedlich ausfallen. Während bei einigen Patienten nur gelegentlich infektiöse Episoden auftreten, können andere Patienten unter ständig andauernden Infekten leiden. In Einzelfällen kann es sogar zu lebensbedrohlichen Infektionen kommen, die nur im Krankenhaus behandelt werden können. Je nach Situation des Patienten kann also der Alltag unterschiedlich stark beeinträchtigt sein. Deshalb reagieren Patienten und ihre Familien sehr unterschiedlich auf die Diagnose "schwere chronische Neutropenie": die Gefühlsskala kann dabei von Besorgnis um den Patienten bis hin zur Angst vor der Zukunft der ganzen Familie reichen. In einigen Fällen können zu Anfang auch Ärger und Wut vorherrschen "Warum gerade

ich/wir?". An dieser Stelle muss aber ganz deutlich gesagt werden, dass bei einem verantwortungsbewussten Umgang mit der Erkrankung einem "normalen" Leben des Patienten und seiner Familie kaum etwas im Wege steht. So sind z.B. Auslandsaufenthalte, etwa im Rahmen einer Urlaubsreise, nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt und bei vernünftiger Planung auch weiterhin möglich. Es besteht also kein Anlass, sich von der Außenwelt abzukapseln oder gar zu resignieren. Ganz im Gegenteil hilft es den meisten Patienten und ihren Familien, Kontakt zu anderen Betroffenen und zu Selbsthilfegruppen zu suchen und sich auszutauschen.

Im Kindergartenalter steht für die Kinder die Beherrschung ihrer Umwelt im Vordergrund. Schon in diesem Alter sollten Kinder mit schwerer chronischer Neutropenie lernen, wie sie Infektionen am besten vermeiden können. Dazu gehört selbstverständlich eine gute Körperhygiene wie häufiges Händewaschen. Auch sollte den Kindern schon jetzt beigebracht werden, kleine Schürfwunden oder Kratzer umgehend zu säubern und von Erwachsenen versorgen zu lassen. Selbstverständlich müssen die Aufsichtspersonen wie Tagesmütter und/oder Kindergartenkräfte von der Krankheit des Kindes informiert werden. Eine Puppe, die ebenfalls an SCN leidet, und die der kleine Patient versorgen muss, kann bei der Übung im Umgang mit der Erkrankung und den G-CSF-Injektionen helfen. Solch eine Puppe erlaubt dem Kind außerdem, etwaige Wut und Ärger über die Krankheit (und die therapeutischen Maßnahmen) abzubauen.

Für Schulkinder ist es besonders wichtig, sich einerseits ihrer Erkrankung bewusst zu sein, sie aber andererseits nicht selbst als Stigma zu betrachten. Ein möglichst normaler Umgang mit der Krankheit ist am besten. Weiterhin ist es sehr wichtig, die Lehrer des Patienten und die Schulleitung so umfassend wie möglich über

diese Erkrankung aufzuklären. Nur damit kann potentiellen Vorurteilen oder Ausgrenzungen vorgebeugt werden.

Die Pubertät ist wahrscheinlich die schwierigste Zeit im Leben eines jeden Heranwachsenden. Gerade in dieser Zeit, in der 'anders' zu sein eine besondere Bedeutung hat, bekommen manche der jugendlichen Patienten Angst, die Krankheit könne sie womöglich von ihren Freunden isolieren. Bei dem Versuch, dies zu verhindern, verfallen die Patienten gelegentlich auch auf die Idee, die Krankheit einfach zu ignorieren. Sie vernachlässigen die Gefahren, die durch die Krankheit drohen, und brechen womöglich die Behandlung ab. In diesem Alter ist es besonders wichtig, dass die Eltern ihren Kindern dabei helfen, eine positive Grundeinstellung zur eigenen Person zu behalten. Nur wer selbstbewusst ist, kann seine 'Andersartigkeit' akzeptieren. Außerdem sollten die Eltern in dieser Zeit besonders wachsam sein, um mögliche Veränderungen ihres Kindes im Umgang mit sich selbst und anderen oder im Umgang mit der Krankheit schon frühzeitig wahrnehmen zu können und ihnen entgegen zu wirken. In einem solchen Fall sollte man auch den behandelnden Arzt und eventuell die Lehrer zu Rate ziehen.

## **DAS INTERNATIONALE SCN REGISTER (SEVERE CHRONIC NEUTROPENIA INTERNATIONAL REGISTRY - SCNIR)**

Im Jahr 1994 wurde das Internationale Register für schwere chronische Neutropenie (SCNIR - Severe Chronic Neutropenia International Registry) mit dem Ziel gegründet, den klinischen Langzeitverlauf, das Ansprechen auf die Therapie und Erkrankungsspätfolgen von Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN) zu dokumentieren. Da es sich bei der SCN wie bereits eingehend

beschrieben um eine sehr seltene Erkrankung handelt, ist es von großem Nutzen, möglichst viele Patienten mit dieser Krankheit überall auf der Welt zu identifizieren und ihre klinischen Daten in einem Register zusammenzufassen und in regelmäßigen Abständen wissenschaftlich auszuwerten. Das Internationale SCN Register besitzt weltweit die größte Datensammlung an Langzeitbeobachtungen von Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie.

Wesentliche Ziele des Internationalen SCN Registers sind:

- Die Dokumentation des klinischen Langzeitverlaufs der schweren chronischen Neutropenie, um schon frühzeitig auf mögliche klinisch-relevante Veränderungen aufmerksam zu werden.
- Untersuchungen zum Auftreten, der Entwicklung und der Prognose krankheitsspezifischer Begleitsymptome oder Folgeerkrankungen: Osteoporose, Milzvergrößerung, Gefäßentzündungen, Verminderung der Blutplättchen, Chromosomenveränderungen, Myelodysplastisches Syndrom und Leukämie.
- Der Aufbau eines internationalen Netzwerks von Fachärzten für Bluterkrankungen, Kinderärzten und anderen behandelnden Ärzten, um das Wissen um die schwere chronische Neutropenie stetig zu vergrößern.
- Der Ausbau der bereits bestehenden demographischen Datenbank für zukünftige wissenschaftliche Auswertungen mit dem Ziel der Optimierung von Diagnose und Therapie der schweren chronischen Neutropenie.
- Der Aufbau einer Zellbank in der Blut- und Knochenmarkzellen von Patienten, die im Rahmen ihrer Routineuntersuchungen abgenommen werden, als Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Projekte zur weiteren

Erforschung der schweren chronischen Neutropenie gesammelt werden.

Von einer Aufnahme in das SCN Register profitieren also letztlich nicht nur die Patienten und ihre Familien, sondern auch die Ärzte, die diese Patienten behandeln, da das SCN Register alle Ärzte, die mit dem SCNIR zusammen arbeiten, regelmäßig mit den neuesten Informationen zur SCN und ihrer Therapie versorgt.

Patienten können in das SCN Register aufgenommen werden, wenn

1. ihre absolute Neutrophilenzahl (ANZ) in den letzten 6 Monaten vor der Aufnahme mindestens dreimal unter  $500/\text{mm}^3$  lag (bei Patienten mit häufigen Infekten unter  $1000/\text{mm}^3$ ), oder wenn sie
2. am Schwachman-Diamond-Syndrom (SDS), einer Glykogenose Typ 1b (GSD 1b) oder einem Barth-Syndrom leiden - ungeachtet der Neutrophilenzahl oder der übrigen Blutwerte

Eine Aufnahme in das SCN Register ist nicht möglich, wenn

1. die Neutropenie bekanntermaßen durch ein Medikament ausgelöst wurde,
2. der Patient innerhalb der letzten 5 Jahre eine Chemotherapie z.B. wegen einer Krebserkrankung erhalten hat, oder
3. der Patient zusätzlich zur Neutropenie unter einer der folgenden Symptome/Erkrankungen leidet:
  - Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) - eine Ausnahme bilden hier die SDS- und GSD-Ib-Patienten
  - Primäres Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
  - Aplastische Anämie
  - HIV-Infektion
  - Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis etc.



Zur Aufnahme in das SCN Register werden von jedem Patienten folgende Informationen benötigt:

1. Ein Knochenmarksbefund, der die Diagnose "schwere chronische Neutropenie" bestätigt.
2. Ein Zytogenetikbefund, so fern der Patient mit G-CSF therapiert wird oder ein Therapiebeginn bereits geplant ist.
3. Das vom Patienten selbst, bei Patienten unter 18 Jahren von den Erziehungsberechtigten des Patienten, unterzeichnete Einverständnis, dass alle Patientendaten in anonymisierter Form vom Register genutzt, ausgewertet und veröffentlicht werden dürfen.

Das SCNIR wird von einem internationalen Gremium geleitet, dem neben Experten auf dem Gebiet der Hämatologie auch Nicht-Mediziner angehören:

- Dr. Blanche Alter, National Cancer Institute, Rockville, MD, USA
- Dr. Mary Ann Bonilla, St. Joseph's Children's Hospital, Paterson, NJ, USA
- Dr. Laurence Boxer, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
- Dr. Bonnie Cham, Manitoba Cancer Treatment & Research Foundation, Winnipeg, MB, Canada
- Dr. David C. Dale, SCNIR Co-Director, University of Washington, Seattle, WA, USA
- Dr. Jean Donadieu, Hôpital Trousseau, Paris, Frankreich
- Dr. Melvin Freedman, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada
- Dr. George Kannourakis, Marian House, Ballarat, Victoria, Australia

- Prof. Sally Kinsey, St James's University Hospital, Leeds, England
- Dr. Bertrand Liang, Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA, USA
- Lee Reeves, Pinckney, MI, USA
- Prof. Karl Welte, SCNIR Co-Director, Medizinische Hochschule, Hannover, Germany
- Dr. Jerry Winkelstein, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Weiterhin hält das SCN Register kontinuierlich engen Kontakt mit Ärzten in den meisten europäischen und einigen außereuropäischen Ländern, die als ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der schweren chronischen Neutropenie gelten:

- **Belgien**
  - Prof. Andries Louwagie, A.Z. Sint Jan
  - Prof. Christiane Vermylen, U.C.L. St. Luc, Brüssel
- **Deutschland**
  - Dr. Gundula Notheis, Dr. von Haunersche Spital klinik, München
  - Prof. Dr. Karl Welte, Dr. Cornelia Zeidler, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- **England**
  - Prof. Sally Kinsey, St James's University Hospital, Leeds
- **Frankreich**
  - Dr. Jean Donadieu, Hôpital Trousseau, Paris
- **Griechenland**
  - Dr. Antonis Kattamis, „Aghia Sophia“ Children's Hospital, Athen
  - Prof. Helen Papadaki, University Hospital, Heraklion, Kreta
- **Irland**
  - Dr. Owen Smith, Tallaght Hospital, Dublin

- **Israel**
  - Dr. Yigal Barak, Kaplan Hospital, Rehovot
- **Italien**
  - Prof. Pier Giorgio Mori, Istituto Giannini Gaslini, Genua
- **Niederlande**
  - Dr. Marie Bruin, Het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
  - Prof. Gert J. Ossenkoppele, Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam
  - Dr. A.Y.N. Schouten-van Meeteren, Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam
- **Norwegen**
  - Dr. Tore Abrahamsen, Dept. Of Paediatrics, Rikshospitalet, Oslo
  - Dr. Geir Tjonnfjord, Rikshospitalet, Oslo
- **Österreich**
  - Dr. Katharina Clodi, St. Anna Kinderspital, Wien
- **Polen**
  - Dr. Krzysztof Kalwak, Universitäts-Kinderklinik, Wroclaw (Breslau)
- **Russland**
  - Prof. Nadja Torubarova, Institute of Pediatrics RAMS, Moskau
- **Schweden**
  - Prof. Göran Elinder, Karolinska Institutet at Södersjukhuset, Stockholm
  - Prof. Jan Palmblad, Huddinge University Hospital, Huddinge
- **Serbien**
  - Dr. Mirjana Gotic, Clinical Center of Serbia, Belgrad

- **Spanien**
  - Dr. Evaristo F. Feliu, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona
  - Prof. Juan J. Ortega, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona
- **Tschechien**
  - MUDr. Jaroslava Voglova, Oddeleni klinicke hematologie, Hradec Kralove
- **Türkei**
  - Assoc. Prof. Aydan Ikinciogullari, Ankara University, Ankara
- **Ungarn**
  - Prof. Laszlo Marodi, University of Debrecen, Debrecen

Das Internationale SCN Register unterhält weltweit drei Datenerfassungszentralen, in denen die klinischen Informationen der Patienten gesammelt und verarbeitet werden. Jede dieser Zentralen steht in engem Kontakt mit einem wissenschaftlichem Labor, in dem die Zellen der Patienten gelagert werden, und in denen relevante Forschungsprojekte zu verschiedensten Aspekten der schweren chronischen Neutropenie durchgeführt werden:

### **In Europa:**

Internationales SCN Register  
 Medizinische Hochschule Hannover  
 Kinderklinik  
 D-30623 Hannover  
 Deutschland  
Telefon +49 (0) 511 5571-05  
Fax +49 (0) 511 5571-06  
[www.mh-hannover.de/kliniken/paed\\_haemonko/scn/](http://www.mh-hannover.de/kliniken/paed_haemonko/scn/)

**In den USA:**

Severe Chronic Neutropenia International Registry

600 Stewart St., Suite 1503

Seattle, WA 98101

USA

Telefon +1 (206) 543-9749

Fax +1 (206) 543-3668

UW Box 356422

<http://depts.washington.edu/registry/>

**In Australien:**

Cancer Research Centre

University of Ballarat

St. John of God Hospital

1002 Mair St

Ballarat

Victoria

Australia 3350

Telefon +61 353 33-4811

Fax +61 353 33-4813

**SELBSTHILFEGRUPPEN**

Durch Selbsthilfegruppen können Patienten und deren Familien Hilfestellungen bei Fragen des täglichen Umgangs mit der Krankheit bekommen und Kontakt zu anderen Betroffenen aufnehmen. Die Selbsthilfegruppen erreicht man entweder über die Zentralen des SCN Registers oder direkt:

## **Für das deutschsprachige Europa**

Interessengemeinschaft Neutropenie e.V.  
Telefon +49 (0) 4441 911133

Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.  
Telefon +49 (0) 2951 4789  
[www.glykogenose.de](http://www.glykogenose.de)

## **In Kanada**

Neutropenia Support Association Inc.  
Telefon (800) 663-8876 (nur innerhalb Kanadas)  
[www.neutropenia.ca](http://www.neutropenia.ca)

## **In den USA**

National Neutropenia Network, Inc.  
Telefon (800) 638-8768 (nur innerhalb der USA)

Shwachman Syndrome Support  
Telefon (877) 737-4685 (nur innerhalb der USA)

## HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN UND ANTWORTEN

### **Frage: Warum leidet mein Kind an schwerer chronischer Neutropenie?**

Niemand weiß bis heute so ganz genau, wie und warum eine schwere chronische Neutropenie entsteht. Es ist jedoch ziemlich sicher, dass einige Subtypen der Neutropenie vererbt werden. Die angeborene Form der schweren chronischen Neutropenie, das sogenannte Kostmann Syndrom, vererbt sich höchstwahrscheinlich autosomal rezessiv. Das heißt, dass sowohl der Vater als auch die Mutter das entsprechende Gen an ihr Kind weitergegeben haben. Während beide Eltern gesund erscheinen, leidet das Kind an Neutropenie. Das erkrankte Kind wiederum kann die Krankheit nur weitervererben, wenn auch der spätere Partner dieses Gen in sich trägt.

Die zyklische Neutropenie wird auf autosomal dominantem Weg vererbt. Das bedeutet, dass ein Elternteil selbst eine Neutropenie hat, die dadurch zustande kommt, dass ein "krankes" Gen über sein "gesundes" Partnergen dominiert (in Körperzellen kommt jedes Gen normalerweise in zwei identischen Kopien vor). Patienten mit zyklischer Neutropenie können die Krankheit unabhängig von ihren Partnern an ihre Kinder weitergeben.

Aber, wie überall sind auch bei den vererbten Formen der Neutropenie Ausnahmen möglich. Zum Beispiel tritt die Neutropenie in einigen Familien völlig neu auf, ohne dass ein Elternteil oder andere Vorfahren je davon betroffen waren.

**Frage: Wird mein Kind mit seiner chronischen Neutropenie normal wachsen und sich normal entwickeln?**

Kinder mit chronischer Neutropenie entwickeln sich völlig normal. Allerdings sind Kinder mit angeborener Neutropenie in einigen Fällen kleiner und zarter als ihre Altersgenossen.

**Frage: Kann mein Kind die normalen Schutzimpfungen erhalten?**

Im Allgemeinen bestehen für ihr Kind keinerlei Gefahren durch Impfungen. Im Gegenteil: die empfohlenen Schutzimpfungen sollen auch bei Kindern mit schwerer chronischer Neutropenie durchgeführt werden. Bei speziellen Fragen, z.B. besonderen zusätzlichen Impfungen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich an das Internationale SCN Register.

**Frage: Mein Kind hatte kürzlich eine sehr schwere Grippe, die der Arzt nicht mit Antibiotika behandelt hat. Als es jedoch einmal hingefallen ist und sich dabei geschnitten hat, hat es ein Antibiotikum erhalten. Unser Arzt hat mir erklärt, es handelt sich bei der Grippe um eine andere Art von Infektion, bei der Antibiotika nicht helfen würden. Jetzt bin ich ziemlich verwirrt, auf welche Art von Infektionen ich besonders achten muss. Könnten Sie mir das bitte erklären?**

Die neutrophilen Granulozyten sind die wichtigsten Blutzellen für die Abwehr des Körpers gegen Bakterien und Pilze. Da Ihr Kind zu wenige neutrophile Granulozyten hat, ist das Risiko höher, sich mit Bakterien zu infizieren. Hautschnitte, Abschürfungen, Geschwüre etc. können sich relativ leicht mit Bakterien infizieren. Aber bakterielle Infekte/Infektionen kann man mit Antibiotika be-



handeln. Im Gegensatz dazu werden die meisten Erkältungen, Grippe und andere Kinderkrankheiten wie z.B. die Windpocken durch Viren ausgelöst. Diese Viren können mit Antibiotika nicht behandelt werden. Sie werden aber normalerweise von anderen Blutzellen, den Lymphozyten, bekämpft, die im Blut Ihres Kindes in normaler Zahl vorhanden sind.

Wenn Sie im Einzelfall nicht genau wissen, ob eine Infektion Ihres Kindes durch Viren oder Bakterien ausgelöst wurde, lassen Sie Ihr Kind von einem Arzt untersuchen.

**Frage: Wie ist die Lebenserwartung eines Kindes mit schwerer chronischer Neutropenie?**

Vor der Einführung von G-CSF hatten Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie große Probleme mit zum Teil lebensbedrohlichen Infektionen. Einige Patienten verstarben schon in jungen Jahren an diesen schweren Infektionen. Heutzutage werden Patienten i.A. mit G-CSF behandelt und haben eine annähernd normale Zahl an neutrophilen Granulozyten, die sie vor schweren bakteriellen Infektionen schützt. Die Lebenserwartung ist dadurch vermutlich normal.

**Frage: Wann sollte mein Kind mit der G-CSF-Behandlung beginnen?**

Bei Ihrem Kind sollte eine G-CSF-Therapie in Betracht gezogen werden, wenn es häufig unter Entzündungen im Mundbereich (Aphten) oder anderen Infektionen leidet, die die Lebensqualität beeinträchtigen, unabhängig davon, wie stark die Neutrophilenzahl vermindert ist. Kinder mit angeborener Neutropenie, die über einen längeren Zeitraum (mehr als 3 Monate) dauerhaft weniger als  $500/\text{mm}^3$  Neutrophile haben, sollten in jedem Fall behandelt werden, da in diesem Fall das

Risiko einer Infektion sehr hoch ist. Die Menschen sind verschieden: verschiedene Patienten mit ein- und derselben Neutrophilenzahl leiden unterschiedlich stark unter Infektionen. Das wichtigste Ziel einer Behandlung mit G-CSF sollte daher sein, die Häufigkeit und Schwere der Infektionen bei Ihrem Kind zu vermindern, egal wie hoch seine Neutrophilenzahl vor der Behandlung ist.

**Frage: Wie lange kann man ohne Bedenken mit G-CSF behandelt werden?**

Zahlreiche Patienten, die im Internationalen SCN Register registriert sind, nehmen G-CSF schon seit mehr als elf Jahren regelmäßig. Alle Erkenntnisse deuten darauf hin, dass auch die Langzeitanwendung von G-CSF keine Risiken birgt und G-CSF auch nach Jahren in seiner Wirksamkeit unverändert ist.

**Frage: Kann man G-CSF oral einnehmen?**

G-CSF kann nicht oral (durch den Mund) eingenommen werden, da es sich bei diesem Medikament um ein Eiweiß handelt, das im Magen-Darm-Trakt bei der Verdauung zerstört würde.

**Frage: Kann man sich unter G-CSF-Therapie einer Operation unterziehen?**

Ja - unter der Bedingung, dass der Chirurg über die Neutropenie und die damit verbundene Bedeutung der kontinuierlichen G-CSF-Therapie informiert ist. Bei einer geplanten Operation, sollte man sich im Vorfeld rechtzeitig mit seinem Hämatologen abstimmen, um ggf. die G-CSF-Dosis an die Erfordernisse der geplanten Operation anzupassen.

**Frage: Meine siebenjährige Tochter möchte an einer Ferienfreizeit teilnehmen. Da sie an schwerer chronischer Neutropenie leidet und ich ihr täglich G-CSF spritze, zögere ich, sie mitfahren zu lassen. Auf der anderen Seite möchte ich aber auch nicht, dass sie solche Gelegenheiten verpasst. Was raten Sie mir?**

Grundsätzlich ist es zu befürworten, dass ihr Kind an solchen Veranstaltungen teilnimmt. Erkundigen Sie sich zuvor bei dem Veranstalter der Ferienfreizeit, ob es eine medizinische Betreuung gibt, oder ob Ihre Tochter das G-CSF vor Ort z.B. durch einen ambulanten Pflegedienst oder einen ortsansässigen Arzt erhalten kann. Wenn die Versorgung mit G-CSF gewährleistet ist, und der Veranstalter über die Krankheit Ihrer Tochter informiert ist, sollte einer Teilnahme nichts im Wege stehen.

**Frage: Mein Sohn bekommt G-CSF seit vor drei Monaten bei ihm ein Kostmann Syndrom diagnostiziert wurde. Obwohl es ihm insgesamt viel besser geht, hat er in Schüben immer noch heftig unter Zahnfleischentzündungen und Aphthen zu leiden. Gibt es irgendetwas, womit man ihm helfen könnte?**

Gerade bei Kindern mit schwerer chronischer Neutropenie ist eine gute Mundhygiene wichtig. Wegen der vermehrten Gefahr von Infektionen im Mundbereich sollte aber auf Zahnreinigungsmethoden, bei denen das Zahnfleisch verletzt werden könnte (wie z.B. der unsachgemäße Gebrauch von Zahnseide), verzichtet werden. Am besten lässt man in regelmäßigen Abständen eine umfassende Zahnreinigung und Parodontose-Prophylaxe beim Zahnarzt durchführen. In der Zahnarztpraxis oder im SCN Register kann man sich über Selbsthilfemaßnahmen im Fall von Infektionen informieren. Bei manchen Patienten hilft es auch, die Zahl der Neutrophilen weiter anzuheben, indem die G-CSF-Dosis erhöht wird. Dies

sollte in jedem Fall zuvor mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden.

**Frage: Ich bin 27 Jahre alt, leide an zyklischer Neutropenie und spritze dreimal wöchentlich G-CSF. Mein Freund und ich wollen in einigen Monaten heiraten und würden gern ein Kind haben. Wie groß ist die Chance, dass unser Kind mit einer zyklischen Neutropenie geboren wird? Und worauf sollte ich während der Schwangerschaft besonders achten?**

Unter der Voraussetzung, dass Ihr Freund nicht ebenfalls an einer zyklischen Neutropenie leidet, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass Ihr Kind von der Krankheit betroffen ist, bei 50%. Das liegt daran, dass die Krankheit autosomal dominant vererbt wird (s.o.).

Da G-CSF durch die Plazenta in den Embryo übergehen kann, und keine Daten über die Wirkung von G-CSF auf den Embryo vorliegen, empfehlen wir, während der ersten drei Monate der Schwangerschaft auf G-CSF zu verzichten, so fern es der Gesundheitszustand der werdenden Mutter zulässt. In jedem Fall sollte aber während der gesamten Schwangerschaft die geringste wirksame Dosis angestrebt und individuell festgelegt werden. Bitte klären Sie ihren Gynäkologen umfassend über Ihre Grunderkrankung auf und suchen Sie ihn bei Problemen (Fieber, Infektionen etc.) unverzüglich auf.

**Frage: Kann ich meine Krankheit durch eine besondere Ernährung positiv beeinflussen?**

Eine ausgewogene Ernährung mit allen wichtigen Nähr- und Aufbaustoffen dient der Gesundheit der ganzen Familie. Es gibt aber keinerlei Hinweise darauf, dass spezielle Vitamine, Kräuter oder Diäten die Neutrophilenzahl erhöhen.

**Frage: Kann mein Kind an Schulaktivitäten teilnehmen?**

Ja, unter der Voraussetzung, dass Ihr Kind keine stark vergrößerte Milz, eine verminderte Thrombozytenzahl oder ein anderes zusätzliches Risiko hat, kann es an allen sportlichen und anderen Schulaktivitäten teilnehmen. Die Schule sollte aber über die Neutropenie Ihres Kindes informiert sein, damit die Eltern im Fall einer Verletzung o.ä. umgehend informiert werden.

**Frage: Was sage ich den Lehrern an der Schule meines Kindes?**

Erklären Sie ihnen, was die Diagnose schwere chronische Neutropenie bedeutet und bitten Sie sie darum, bei Ihrem Kind auf Anzeichen für Fieber oder andere Krankheiten zu achten. Stellen Sie aber bitte auch klar, dass Ihr Kind an allen Schulaktivitäten teilnehmen kann und soll, und dass man ihm keine Sonderbehandlung zuteil werden lassen soll.

**Frage: Wo und wie kann ich mit anderen Patienten Kontakt aufnehmen?**

Auf der Homepage des SCNIR finden Sie die Kontaktadressen von Selbsthilfegruppen in Deutschland und anderen Ländern. Sie können aber auch direkt im Büro des SCN Registers anrufen (s. S. noch einzufügen).

**Frage: Wo finde ich Literatur über diese Erkrankung?**

Eine Liste mit (zumeist) englischsprachiger Literatur zum Thema "SCN" finden Sie auf der Homepage des SCNIR. Oder fordern Sie sie direkt beim SCN Register (s. S. noch einzufügen) an.

## GLOSSAR

**Abszess**, entzündlicher Prozess der Haut und Schleimhäute mit Ansammlung von Eiter.

**Absolute Neutrophilenzahl (ANZ)**, wird mit Hilfe eines großen Blutbildes (→ Differentialblutbild) aus der Gesamtzahl der weißen Blutzellen (Gesamtleukozytenzahl) und dem prozentualen Anteil → der neutrophilen Granulozyten berechnet. (Rechenbeispiel: Gesamt-Leukozyten  $5000/\text{mm}^3$ , neutrophile Granulozyten 40%, ANZ = 2000.) Der ANZ-Normalbereich eines gesunden Erwachsenen liegt zwischen 1800 und 7000.

**Anämie**, Mangel an roten Blutkörperchen (→ Erythrozyten).

**Antibiotika**, Medikamente, die gezielt → Bakterien abtöten oder die Vermehrung verhindern und so die → neutrophilen Granulozyten bei der Abwehr bakterieller Infektionen unterstützen.

**Antikörper**, von einer Untergruppe der weißen Blutzellen, den → Lymphozyten, produzierte Eiweißstoffe, die normalerweise nur körperfremde Strukturen (Giftstoffe, → Viren, transplantierte Zellen o.ä.) erkennen und diese unschädlich machen. In Ausnahmesituationen reagieren spezielle Antikörper auch mit körpereigenen Stoffen und Zellen (z. B. anti-Neutrophilen-Antikörper) und können so zu Autoimmunerkrankungen (z.B. Autoimmunneutropenie) führen.

**Aplastische Anämie**, extreme Verminderung aller Blutzellen - bis zum vollständigen Fehlen - hervorgerufen durch einen Defekt der → hämatopoetischen Stammzellen im → Knochenmark, von der alle Zellen des menschlichen Blutes abstammen.

**Autoimmun**, das → Immunsystem richtet sich gegen den eigenen Körper.

**Autosomal**, bedeutet, dass die genetische Information für ein bestimmtes Merkmal nicht auf den Geschlechtschromosomen zu finden ist, und dieses daher Geschlechter-übergreifend vererbt werden kann.

**Autosomal dominanter Erbgang**, ein geschlechtsunabhängiger Vererbungsweg, bei dem es ausreicht, wenn das Kind das entsprechende Gen von einem Elternteil erhält. Bei einem autosomal dominanten Erbgang beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass das Merkmal bzw. die Erkrankung bei den Nachkommen auftritt, bei jeder Schwangerschaft 50%.

**Autosomal rezessiver Erbgang**, ein geschlechtsunabhängiger Vererbungsweg, bei dem ein Merkmal oder eine Erkrankung nur dann vererbt wird, wenn beide Eltern das betroffene Gen an ihre Nachkommen weitergeben. Bei einem autosomal rezessiven Erbgang beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass das Merkmal oder die Erkrankung zum Tragen kommt, bei jeder Schwangerschaft 25%.

**Bakterien**, einzellige Organismen ohne Zellkern, die Krankheiten hervorrufen können. In jedem gesunden Organismus vorkommen jedoch auch unschädliche Bakterien vor (z.B. die Bakterien der Darmflora).

**Blutbild**, Analyse der zellulären Blutzusammensetzung.

**Chemotherapie**, eine Kombination von Medikamenten, mit z.T. sehr schwer wiegenden Nebenwirkungen, die in der Krebsbehandlung eingesetzt werden.

**Chromosomen**, sind die Träger der genetischen Information aller Zellen. Der Zellkern jeder Körperzelle (Körperzelle = somatische Zelle) beinhaltet 46 Chromosomen, die sich aus einem doppelten Satz von je 22 verschiedenen Chromosomen



plus 2 Geschlechtschromosomen (XX, weiblich, oder XY, männlich) zusammen setzen. Im Unterschied dazu findet sich in den Keimzellen (Eizellen der Frau bzw. Spermazellen des Mannes) nur ein einfacher Satz von 22 verschiedenen Chromosomen plus einem Geschlechtschromosom (Eizelle: X, Spermazelle: X oder Y).

**Congenital**, angeboren.

**Differentialblutbild**, auch ‚großes‘ → Blutbild genannt, gibt zusätzlich zu den gemessenen Parametern eines ‚kleinen Blutbildes‘ (mit Zahl und Volumen der roten Blutkörperchen, Zellanteil im Blut, Menge an rotem Blutfarbstoff, Zahl der weißen Blutzellen und der Blutplättchen) auch Auskunft über die Verteilung der verschiedenen Zellarten innerhalb der → Leukozyten.

**Erythrozyten**, rote Blutkörperchen, die mit dem roten Blutfarbstoff (Hämoglobin) den Sauerstoff durch den Körper transportieren.

**Fieber**, eine Körpertemperatur über 38,5°C.

**G-CSF (Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor)**, ein Eiweißstoff, der die Neubildung und die antibakterielle Aktivität von → Granulozyten anregt.

**Granulozyten**, eine Untergruppe der weißen Blutzellen bestehend aus basophilen, eosinophilen und den → neutrophilen Granulozyten.

**Hämatopoese**, die Blutbildung im → Knochenmark bei der alle im Blut zu findenden Zellarten aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle, der → hämatopoetischen Stammzelle, hervorgehen.

**Hämatopoetische Stammzellen**, → pluripotente Stammzellen.

**Immunsystem**, das Abwehrsystem, mit dem sich der Körper gegen schädliche Einflüsse schützt. Die → Leukozyten bilden einen wichtigen Teil des Immunsystems.

**Knochenmark**, die blutbildende Substanz, die sich im Innern der Knochen befindet. Im Knochenmark der platten (Beckenknochen, Brustbein etc.) und kurzen (Hand- und Fußwurzelknochen u. dgl.) findet die → Hämatopoese statt.

**Leukämie**, Blutkrebs, bei dem sich → weiße Blutzellen ungehemmt vermehren.

**Leukozyten**, weiße Blutzellen, die in → Granulozyten, → Lymphozyten und → Monozyten unterschieden werden können.

**Lymphozyten**, eine Untergruppe der → Leukozyten, die für die Abwehr von → Virusinfektionen und die Bildung von → Antikörpern zuständig sind.

**Monozyten**, eine Untergruppe der → weißen Blutzellen, die infektiöse Partikel und infizierte Zellen beseitigen, indem sie sie auffressen und verdauen.

**Myelozyten**, Knochenmarkszellen, aus denen die → Granulozyten und → Monozyten hervorgehen.

**Myelodysplastisches Syndrom (MDS)**, ein → Syndrom, bei dem atypische Zellen im → Knochenmark auftreten. Ein MDS kann in eine → Leukämie über gehen.

**Neutropenie**, eine Verminderung der → Neutrophilen im Blut.

**Neutrophile (Granulozyten)**, eine Untergruppe der → Granulozyten, die die Abwehr gegen → Bakterien übernehmen.

**Osteopenie**, Knochenerweichung.

**Osteoporose**, schwere Form der → Osteopenie, z.T. mit Knochenbrüchen (Frakturen) einhergehend.

**Pluripotente Stammzellen**, Mutterzellen der Blutbildung, aus denen alle Blutzellen hervorgehen.

**Promyelozyten**, unreife Vorstufen von → Myelozyten.

**Prophylaktisch**, vorbeugend.

**Prophylaxe**, Vorbeugung.

**Rezeptor**, Bindungsstelle für spezielle Substanzen auf Zellen, die daraufhin Signale (z.B. Aktivierungssignale) an den Zellkern weitergeben.

**Sporadisch**, vereinzelt auftretend.

**Stoffwechselerkrankungen**, Erkrankungen bei denen bestimmte Verdauungs- bzw. Stoffwechselfvorgänge gestört sind (z.B. die Zuckerverwertung bei Diabetes mellitus).

**Subkutan**, unter die Haut.

**Syndrom**, eine Gruppe von Symptomen, die zusammen ein bestimmtes Krankheitsbild ausmachen.

**Thrombozyten**, Blutplättchen, die eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung spielen.

**Thrombopenie**, eine Verminderung der Blutplättchen unter  $150000/\text{mm}^3$  (normal sind  $150000$  bis  $350000/\text{mm}^3$ ).

**Ulzeration**, Geschwürbildung.

**Viral**, durch → Viren ausgelöst.

**Viren**, kleinste Organismen, die sich nur innerhalb von anderen Zellen (z.B. menschlichen Zellen) vermehren können und diese dabei zerstören.

**Weißer Blutzellen**, → Leukozyten.

**Zellbank**, eine Sammlung von zumeist tiefgefrorenen Zellproben und -extrakten, die für diagnostische und Forschungszwecke gesammelt und aufbewahrt werden.

**Zytogenetik**, die Lehre von den → Chromosomen. Medizinisch auch ein Ausdruck für die Chromosomenanalyse von Zellen (z.B. Blut- oder Knochenmarkszellen).

**Zytogenetisch**, die → Chromosomen betreffend.

**Zytokin**, ein Eiweißstoff, der über einen → Rezeptor von Zellen gebunden wird.

**Severe Chronic Neutropenia International Registry**  
Schwere Chronische Neutropenie  
Ein Handbuch für Patienten und ihre Familien

