

Knochenmarkstransplantation für Immundefekte

AUTOREN:
 PROF. DR. STEPHAN EHL
 PD DR. CARSTEN SPECKMANN



Vor 50 Jahren, im Jahr 1968, wurde die erste erfolgreiche Knochenmarkstransplantation (genauer: Hämatopoetische Stammzelltransplantation) von einem passenden Geschwisterkind bei einem Patienten mit SCID vom Team um Bob Good in Minnessota, USA, durchgeführt. Dies war ein wichtiger Meilenstein in der Medizin und bedeutete eine mögliche Heilung für eine Erkrankung, die vor dieser Zeit immer tödlich verlaufen war. Inzwischen sind weltweit mehrere Tausend Patienten mit schweren Immundefekten erfolgreich transplantiert worden. In Deutschland haben Pioniere wie Wilhelm Friedrich in Ulm dazu beigetragen, dass diese Therapieform betroffenen Kindern angeboten werden kann. Die Perspektive einer möglichen dauerhaften Heilung hat dazu geführt, dass auch bei anderen Immundefekten als SCID die Knochenmarkstransplantation durchgeführt wird.

Das Prinzip ist einfach: die eigenen, genetisch defekten blutbildenden Zellen einschließlich der Immunzellen werden zerstört, gesunde blutbildende Stammzellen werden verabreicht und aus diesen kann sich ein neues, gesundes Immunsystem entwickeln. Aber was sich konzeptionell einfach anhört, ist in der Praxis hochkomplexe Medizin mit vielen Risiken und Faktoren, die berücksichtigt werden müssen. Zunächst einmal muss ein geeigneter Spender gefunden werden. Optimal geeignet ist ein Geschwister-spender, aber bei jedem Geschwister besteht nur eine 25 %-ige Chance, dass die Bluteigenschaften passen. Zum Glück gibt es große Spenderbanken, mit deren Hilfe es meist gelingt, auch in Abwesenheit eines passenden Geschwisters einen Spender zu finden. Inzwischen werden auch deutlich bessere Ergebnisse mit einer Elternspende erreicht, allerdings bleibt das weiterhin eine weniger bevorzugte Möglichkeit. Ein zweiter Faktor ist die Notwendigkeit

Immundefekt	Indikation zur Transplantation	Alternative ursächliche Behandlungen
SCID	immer	bei ADA-Defekt Enzymersatz, bei manchen Formen Genterapie
CID	manchmal	
CVID	selten (Abgrenzung zum CID manchmal schwierig!)	
Hyper IgM Syndrom	nur bei manchen Formen (CD40L)	
DiGeorge Syndrom	nein	in schweren Fällen Thymustransplantation
Hämophagozytosesyndrom (FHL)	immer	Genterapie in Entwicklung
IPEX	meistens	Genterapie in Entwicklung
Wiskott-Aldrich Syndrom	meistens	Genterapie in Entwicklung
Septische Granulomatose (CGD)	meistens	Genterapie in Studien
XLP	meistens	Genterapie in Studien
Leukozytenadhäsionsdefekt (LAD)	immer	Genterapie in Entwicklung
Autoimmun-lymphoproliferative Defekte*	manchmal	gezielte Medikamente in Studien

* CTLA4 Defekt, LRBA Defekt, APDS , STAT3 GOF Erkrankung

der Zerstörung der defekten Zellen, die bisher nicht gezielt möglich ist, sondern Chemotherapie braucht, die auch andere Körperzellen angreift. Diese intensive Therapie birgt auch Risiken von zum Teil schweren Infektionen und weiteren Komplikationen, da der Körper bis zum Aufbau des neuen Immunsystems über mehrere Wochen ziemlich schutzlos ist. Schließlich ist die „Verträglichkeit“ von Spender- und Empfängerzellen nicht immer gut. Es kann einerseits zum Angriff der Spenderzellen auf Empfängergewebe kommen (graft-versus-host disease oder GVHD, die oft mild, manchmal aber auch schwer und chronisch verläuft), andererseits können die Spenderzellen abgestoßen werden. Diese Risiken müssen bei der Entscheidung zur Transplantation berücksichtigt werden.

Stellt die Transplantation für jeden Patienten mit Immundefekt die Möglichkeit einer endgültigen Heilung dar? Diese Frage muss mit „Nein“ beantwortet werden. Es gibt eine Reihe von Immundefekten, bei denen die Erkrankung nicht auf das Immunsystem beschränkt ist, sondern auch Störungen z. B. von Darmgewebe, Lungengewebe oder Bindegewebe zur Infektionsanfälligkeit beitragen (Beispiel: Hyper IgE Syndrom). Bei diesen Erkrankungen kann nur der Teil der Erkrankung korrigiert werden, der durch das defekte Immunsystem bedingt ist, nicht die gesamte Erkrankung. Die Transplantation kann auch bei anderen Erkrankungen bestehende Organschäden nicht mehr korrigieren, sondern nur verhindern, dass das gestörte oder fehlgeleitete Immunsystem nicht in Zukunft noch mehr Schaden anrichtet. Oft sind vor allem chronische Lungen- oder Lebererkrankungen ein limitierender Faktor.

Ist bei bestimmten Immundefekterkrankungen die Transplantation immer die Therapie der Wahl? Ja und nein. Für die SCID Erkrankung gibt es – außer Genterapie oder Enzymsatz in einigen Fällen – keine Alternative. Bei vielen anderen Erkrankungen muss aber in einer individuellen Entscheidung der mögliche Spontanverlauf ohne Transplantation gegen die Risiken einer Transplantation abgewogen werden (sh. Tabelle). In diese Überlegungen spielen verschiedene Faktoren wie der Schweregrad des genetischen Defekts, das Ausmaß der durchgemachten Manifestationen der Erkrankung, chronische Virusinfektionen und das Ansprechen auf bisherige Therapien hinein. Hier ist es entscheidend, dass die behandelnden Ärzte auf internationale Erfahrungen bei diesen seltenen Erkrankungen

zurückgreifen können, die immer wieder auf Kongressen und in Veröffentlichungen ausgetauscht werden. Aus diesem Grund ist auch die Sammlung von Daten über Patienten mit Immundefekten in Registern und Studien so wichtig – nicht nur für den Patienten selbst, sondern auch für andere Betroffene auf aller Welt.

All diese Faktoren müssen bei einer Transplantationsentscheidung für Patienten mit Immundefekten berücksichtigt werden. Es bleibt trotz aller Fortschritte eine Menge zu lernen bei dieser Therapieform. Vor allem die schwierige Entscheidung in Grenzfällen, die eine ganz individuelle Risiko-Nutzen Bewertung erforderlich macht, muss durch zusätzliche Daten abgesichert werden. Die z.T. schwierige klinische Abwägung für das Fortführen einer konservativen Therapie oder Durchführung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation wird am Beispiel kombinierter Immundefekte (CID) vs. variable Immundefekte (CVID) in einem zweiten Beitrag in diesem Newsletter beispielhaft illustriert.



Prof. Dr. Stephan Ehl,
Medizinischer Direktor CCI



PD Dr. Carsten Speckmann

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion für Pädiatrische Immunologie (CCI)
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstrasse 1 · 79106 Freiburg