

Wichtige Therapieentscheidungen bei Patienten mit Septischer Granulomatose (CGD)

Durch entscheidend längeres Überleben von Patienten mit Septischer Granulomatose in den letzten Jahren und Jahrzehnten wurden längere Beobachtungszeiten des Krankheitsverlaufes möglich. Dabei haben sich Trends gezeigt, die für die Wahl einer optimalen Therapie für Patienten mit dieser Erkrankung sehr wichtig sind.

Kurze Beschreibung der Erkrankung

Bevor auf die Therapie eingegangen wird, sollen ein paar grundsätzliche Zusammenhänge der Erkrankung erklärt werden. Die Septische Granulomatose wird auch als chronische Granulomatose oder CGD (chronic granulomatous disease) bezeichnet. Sie führt zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber schweren Infektionen mit ganz bestimmten Bakterien und Pilzen, aber keineswegs zu allgemeiner Infektanfälligkeit. Früher war die Septische Granulomatose eine Erkrankung, die schlecht oder gar nicht zu behandeln war und frühzeitig zum Tode geführt hat. Mit den modernen Behandlungsmethoden (wie z.B. einer vorbeugenden Medikamentengabe) und Überwachungsmaßnahmen können jedoch viele CGD Patienten mit gewissen Einschränkungen zunächst ein weitgehend normales Leben führen. Eine Gefährdung durch schwere (auch lebensbedrohliche) Infektionen lässt sich allerdings mit rein medikamentöser Therapie nicht vollständig beseitigen.

Die Septische Granulomatose entsteht dadurch, dass bestimmte Zellen des angeborenen Immunsystems, sogenannte Fresszellen (Phagozyten: Granulozyten, Mono-

zyten, Makrophagen), nicht in der Lage sind, bestimmte Krankheitserreger abzutöten. Dies heißt aber nicht, dass der Körper Infektionserregern grundsätzlich hilflos ausgeliefert wäre. Weite Teile der Immunabwehr sind völlig intakt (z.B. die Immunabwehr gegen Viren) und auch die Fresszellen haben weiterhin eine gewisse Abwehrkraft. Bildlich gesprochen fehlt den Fresszellen jedoch eine bestimmte Art von „Munition“ gegen Bakterien und Pilze, nämlich die sogenannten reaktiven Sauerstoffmetabolite. Teilweise gleicht dies das Immunsystem durch andere Abwehrmöglichkeiten aus. Die Abwehr kann jedoch insbesondere dann versagen, wenn bestimmte Keime in großer Zahl in den Körper gelangen oder nicht frühzeitig entdeckt werden und sich stark ausbreiten. Im Frühstadium erkannte Infektionen können meist wieder beseitigt werden, wohingegen spät entdeckte und ausgebreitete Infektionen oft nur sehr schwer oder gar nicht mehr zu behandeln sind.

Bei mangelhaftem Abtöten von Erregern versucht der Körper, diese abzukapseln. Folge ist die Bildung von Gewebeknoten, sogenannten Granulomen. Solche Granulome sind typisch und haben der Erkrankung ihren Namen gegeben. Sie können in verschiedenen Organen auftreten und sich auch ohne Infektion bilden. Vor allem in der Lunge, im Magen-Darm-Trakt oder im Harntrakt können die Granulome zu Beschwerden führen. Sie können aber überall im Körper auftreten. Einige Patienten benötigen über längere Zeit entzündungshemmende Medikamente wie Cortison, damit befallene Organe funktionsfähig bleiben. Es ist wichtig zu wissen, dass

solche Entzündungen lange Zeit vom Patienten un bemerkt bleiben können. Bei rechtzeitiger Therapie verbessern sich die Chancen, dass bleibende Organschäden verhindert werden können. Allerdings ist dies leider nicht immer möglich. Diese Seite der Erkrankung ist durch das verbesserte Überleben von schweren Infektionen in den letzten Jahren stärker in den Vordergrund gerückt.

Die bei der Septischen Granulomatose fehlenden reaktiven Sauerstoffmetabolite werden nicht nur zur Erregerabwehr, sondern auch zur Regulation in anderen Bereichen des Immunsystems gebraucht. Es sind also nicht nur Infektionen, die Patienten gefährden können, sondern auch Krankheitserscheinungen, die durch Fehlregulationen innerhalb des komplizierten Immunsystems entstehen und zu überschießenden Entzündungen auch ohne Erreger führen können. Unregulierte langanhaltende Entzündungen können nun leider ihrerseits Organe leicht oder schwerwiegend beeinträchtigen.

Die Basisbehandlung

Die Basisbehandlung der Septischen Granulomatose ist nach jeder Neudiagnose von großer Wichtigkeit, sollte an einem mit der Erkrankung erfahrenen Zentrum erfolgen und verfolgt drei Ziele:

1. Die Vermeidung von Infektionen durch Vermeidung bestimmter Infektionsquellen und durch tägliche Gabe vorbeugender Antibiotika.
2. Die frühzeitige Erkennung von Infektionen und die rasche Unterstützung der Immunabwehr durch Antibiotika.
3. Die frühzeitige Erkennung von Entzündungen, die nicht durch Erreger bedingt sind, um Organschäden zu verhindern.

Das frühzeitige Erkennen umfasst drei- bis sechsmonatige ärztliche Kontrollen. Konkrete Details zu der Basisbehandlung und zum Vermeiden von Infektionsquellen finden sich im Internet unter: www.immundefekt.de/info.shtml,

dort: PID Informationen, Informationen für Patienten und Eltern, Hinweise der API für Patienten mit Septischer Granulomatose, nacheinander anklicken.

Im Langzeitverlauf hat sich nun gezeigt, dass auch bei in dieser Weise optimal betreuten Patienten mit Septischer Granulomatose in einer nicht geringen Zahl von Fällen irgendwann im Erwachsenenalter Komplikationen durch Infektionen und/oder Entzündungen auftreten, die nicht mehr so behandelt werden können, dass das Ergebnis wirklich befriedigend ist. Es bleiben dann beeinträchtigende Organschäden zurück, die sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung herabsetzen können. Diese Situation wird durch eine Reihe von Faktoren sehr verschärft, die eher organisatorischer, sozialer und psychologischer Art sind. Solche Faktoren liegen teilweise beim Patienten und teilweise im Medizinsystem.

Einige wichtige Faktoren, die eine optimale Betreuung behindern:

- * Die medizinischen Betreuungsangebote werden nicht angenommen, z.B. weil es auch ohne eine solche Betreuung gut zu gehen scheint. Manche Patienten haben mit der empfohlenen vorbeugenden medikamentösen Behandlung und wenige sogar ohne eine solche Behandlung über viele Jahre keine Beschwerden. Sehr häufig kommt es aber dann doch irgendwann zu einer medizinischen Katastrophe wie z.B. eine überwältigende Infektion oder die Diagnose eines schleichend eingetretenen, nicht mehr zu beseitigenden Organschadens.
- * Patienten in einem Lebensabschnitt während oder um die Pubertät herum sind hier besonders gefährdet. Vermeidbare Todesfälle von Patienten mit Septischer Granulomatose häufen sich in diesem Lebensalter. (Es ist allgemein bekannt, dass Patienten mit chronischen Erkrankungen während der Pubertät die empfohlenen medizinischen Maßnahmen relativ häufig nicht durchführen). Die vielfältigen und z.T. nur vermuteten Gründe im Bereich der Hirnentwicklung und der sozialen und psychologischen Entwicklung von Pubertierenden

sind vielfach beschrieben und diskutiert worden. An dieser Stelle muss dieser allgemeine Hinweis genügen.

- * Nicht alle Patienten und leider auch nicht alle Ärzte wissen, dass eine Betreuung durch einen Arzt, der ausreichend auf die Erkrankung spezialisiert ist, entscheidend ist. Da die Erkrankung selten ist (ca. 1 auf 200.000–250.000 Geburten), gibt es nicht sehr viele spezialisierte Ärzte und der geographisch nächstgelegene kann weit entfernt sein. Eine gute Zusammenarbeit zwischen Spezialist und niedergelassenem Kinderarzt bzw. Internist/Hausarzt ist hier wichtig, funktioniert aber leider nicht immer.
- * Zu bedenken ist schließlich, dass ein Patient mit Septischer Granulomatose, der sich für eine rein medikamentöse Therapie und regelmäßige Überwachung durch einen Spezialisten entscheidet, diese Betreuung ja sein gesamtes Leben benötigt. Ärzte wechseln aber zwangsläufig von Zeit zu Zeit, der Patient wechselt oft irgendwann im Leben seinen Wohnort, oder Beruf und andere Lebensumstände machen die Zeit knapp. Mit anderen Worten, selbst für einen Patienten, der sich große Mühe gibt, eine optimale regelmäßige Betreuung zu erhalten, kann es schwierig werden, dies das gesamte Leben durchzuhalten.
- * Zusammenfassend kann man also festhalten, dass zwar durch regelmäßige Überwachung und vorbeugende Medikamenteneinnahme gute Fortschritte in der Behandlung der Septischen Granulomatose erzielt worden sind, dass aber trotzdem ein nicht geringer Anteil der Patienten irgendwann im Leben doch eine schwere Manifestation der Erkrankung erleidet, z.T. weil selbst die optimale Betreuung nicht alles verhindern kann und z.T. weil die optimale Betreuung kaum lebenslang durchgehalten werden kann.

Es ist deshalb wichtig, über alternative Behandlungen nachzudenken. Die Stammzelltransplantation (Knochenmarktransplantation) ist die zur Zeit einzige verfügbare Methode, die Septische Granulomatose zu heilen. Zum Glück sind hier in den letzten Jahren ebenfalls entscheidende Fortschritte gelungen.

Die Stammzell-Transplantation

Zunächst soll im Überblick beschrieben werden, wie diese Therapie abläuft. Die funktionell teilweise defekten Phagozyten des Patienten mit Septischer Granulomatose stammen von Knochenmarkstammzellen ab. Solche Stammzellen haben laufend weitere Zellen als Nachkommen, die sich vermehren und dann unter anderem zu den Phagozyten ausreifen. Wenn man also die Stammzellen im Knochenmark austauscht gegen Stammzellen eines gesunden Spenders, die den zur Septischen Granulomatose führenden Defekt ja dann nicht in sich tragen, reifen Phagozyten aus, die normal reaktive Sauerstoffmetabolite produzieren können. Damit ist nach einer gewissen Zeit, wenn alles gut geht, die Erkrankung geheilt und viele Patienten benötigen keine Medikamente mehr.

Im praktischen Vorgehen müssen als erstes die Oberflächeneigenschaften (HLA-System) von den weißen Blutkörperchen des Patienten bestimmt werden, damit ein passender Stammzell-Spender gefunden werden kann. Am besten ist es, wenn ein Geschwister passt. Die Wahrscheinlichkeit zu passen beträgt für jedes Geschwister leider nur ein Viertel, das heißt, dass im Durchschnitt eins von vier Geschwistern passt. Aber auch ein Fremdspender kommt prinzipiell in Frage (Eltern oder andere Verwandte passen nur in seltenen Sonderfällen). Wenn ein Spender gefunden ist, muss der Empfänger, also der Patient mit Septischer Granulomatose, vorbehandelt werden. Diese Vorbehandlung wird als Konditionierung bezeichnet. Sie dient dazu, das Immunsystem des Empfängers vorübergehend „herunter zu fahren“, damit die Spenderzellen nicht als fremd erkannt und abgestoßen werden, denn sie sollen ja anwachsen. Ferner muss das Knochenmark des Empfängers die Spenderzellen aufnehmen können.

Dem Spender werden die Stammzellen entweder direkt aus dem Knochenmark entnommen oder nach Vorbehandlung mit einem Medikament aus dem Blut gefiltert. Die Stammzellen des Spenders werden anschließend dem mit der Konditionierung vorbehandelten Empfän-

ger wie eine Bluttransfusion verabreicht. Diese Stammzellen finden von allein den Weg vom Blut ins Knochenmark und produzieren nach einer Weile von dort „gesunde“ Phagozyten als Nachkommen. Eine wichtige Rolle spielen noch weitere Immunzellen, die gemeinsam mit den Stammzellen vom Spender in den Empfänger gelangen und die sowohl positive als auch negative Auswirkungen haben können. Um es nicht zu kompliziert zu machen, soll hierauf an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

Obwohl die Stammzelltransplantation NICHT mit einer Operation verbunden ist, ist sie doch entfernt mit einer Organtransplantation vergleichbar, nur dass eben keine Niere oder Leber übertragen wird, sondern Knochenmarkstammzellen. Die Risiken ähneln sich etwas, unterscheiden sich aber auch. Die wichtigsten Risiken der Stammzelltransplantation seien hier kurz aufgeführt: Die Konditionierung erzeugt eine ungeschützte Phase, in der es zu Infektionen mit verschiedenen Erregern kommen kann. Die Medikamente der Konditionierung können weitere Nebenwirkungen haben, die davon abhängen, welche Medikamente genau verwendet werden. Die übertragenen Stammzellen können eventuell nicht anwachsen oder trotz Konditionierung abgestoßen werden. Die mit den Stammzellen des Spenders übertragenen Immunzellen können eine Entzündungsreaktion auslösen. Davon können der Darm, die Haut oder die Leber, seltener andere Organe betroffen sein (sogenannte „Graft versus Host Disease“ bei der sich Spenderimmunzellen gegen den Empfänger richten).

Entscheidende Fortschritte bei der Stammzelltransplantation von Patienten mit Septischer Granulomatose wurden in den letzten Jahren und Jahrzehnten in folgenden Bereichen gemacht:

- * Die Oberflächeneigenschaften von weißen Blutkörperchen, die zwischen Spender und Empfänger passen müssen, lassen sich genauer als früher bestimmen. Dadurch wird das Anwachsen der Stammzellen wahrscheinlicher und die Graft versus Host Disease wird unwahrscheinlicher.

- * Dadurch und durch größere Spenderlisten kommen nicht nur Geschwister sondern auch Fremdspender in Frage. Die Wahrscheinlichkeit einen passenden Spender zu finden, hat sich verbessert. (Auch Stammzellen aus Nabelschnurblut können u.U. eine Option sein).
- * Die Stammzellgewinnung vom Spender hat sich verbessert. Eine größere Zahl von Stammzellen bedeutet verbessertes Anwachsen.
- * Man hat sich an eine wesentlich mildere Konditionierung herangearbeitet. Nebenwirkungen dieser notwendigen Vorbehandlung des Empfängers sind seltener und zum Teil milder geworden – ein entscheidender Fortschritt.
- * Es hat sich herausgestellt, dass die günstigste Altersgruppe mit den besten Aussichten auf Heilung durch Stammzelltransplantation im älteren Säuglingsalter und im Kleinkindsalter liegt. Im jungen Erwachsenenalter sind die Aussichten zwar etwas, jedoch nicht drastisch, schlechter.

Dies alles hat dazu geführt, dass die Aussicht, die Stammzelltransplantation zu überleben, inzwischen pauschal bei etwas über 90% liegt. Je weniger Organschädigung bereits vorliegt, desto besser ist im Allgemeinen das Ergebnis. Unter einer Infektion, die man nicht in den Griff bekommt, ist die Chance eines guten Ergebnisses einer Stammzelltransplantation deutlich schlechter, dennoch kann diese Maßnahme unter Umständen lebensrettend sein. Bei guten Voraussetzungen wie der Abwesenheit einer akuten Infektion und von Vorschädigungen liegen die Chancen, dass nur vorübergehende und/oder nur geringe Komplikationen auftreten und eine Heilung erreicht werden kann, über 80%. Auch Granulome und Entzündungen, die noch keine bleibenden Schäden erzeugt haben, können sich z.T. spurlos auflösen, auch wenn sie schon länger bestanden haben.

Was man Patienten empfehlen soll, deren Phagozyten noch etwas, wenn auch stark vermindert, reaktive Sauerstoffmetabolite produzieren können und die einen guten bisherigen Verlauf mit medikamentöser Therapie

hatten, ist noch etwas umstritten. Klar ist jedoch, dass sich auch solche Patienten u.U. verschlechtern können und der Trend ebenfalls in Richtung Transplantation geht. Eine subjektive Schätzung, die allerdings nicht durch konkrete Zahlen von Studien belegt ist, besagt, dass, wenn man alle Patienten mit Septischer Granulomatose grundsätzlich in einem günstigen Alter transplantieren würde, nur vielleicht einer von 50 eine Transplantation erhält, die er nicht gebraucht hätte.

Zwar funktioniert die Stammzell-Transplantation bei der Septischen Granulomatose im Prinzip ähnlich wie bei einer Leukämie, es gibt aber auch eine Reihe feiner Unterschiede. Deshalb sollten sich Patienten mit Septischer Granulomatose an ein Transplantationszentrum wenden, das Erfahrung mit dieser Erkrankung hat. Die dsai kann hier Hinweise geben. Auch können solche Zentren bei der Beratung und Abwägung des persönlichen Risikos hilfreich sein.

Kurze Bemerkung zur Gentherapie

Es soll noch kurz darauf eingegangen werden, was Patienten tun können, die eigentlich dringend eine Stammzell-Transplantation benötigen würden, weil z.B. ein Organbefall bedrohlich voranschreitet oder das Leben unerträglich behindert und mit herkömmlichen Mitteln kein zufriedenstellender Therapieerfolg möglich ist, für die aber kein passender Spender gefunden werden kann (insbesondere bei Patienten mit sehr seltenem HLA-Typ). In solchen Fällen wäre eine Gentherapie zu erwägen, die aber nur im Rahmen einer Therapiestudie angeboten werden kann und die ebenfalls eine Konditionierungsbehandlung erfordert. Gentherapien sind bei anderen Immundefekten z.T. sehr erfolgreich. Eine gefürchtete Nebenwirkung war allerdings die Entwicklung einer Leukämie einschließlich der Vorstufen einer solchen Erkrankung. Durch verbesserte Verfahren beim Einfügen des normalen („gesunden“) Gens in den Zellkern hat man dieses Risiko inzwischen aber entscheidend senken können. Interessenten können sich an Herrn Dr. Joachim Schwäble, schwaeble@em.uni-frankfurt.de wenden.

Zusammenfassung des Vorgehens

In einem typischen Fall würde ein Patient durch eine hartnäckige Infektion im Säuglings- oder Kleinkindalter auffallen, die z.B. durch einen ungewöhnlichen, aber bei der Septischen Granulomatose vorkommenden Erreger verursacht wird, oder, ein anderes Beispiel, durch eine sehr früh einsetzende Darmerkrankung, die einem Morbus Crohn ähnelt. Es würde dann die Diagnose einer Septischen Granulomatose gesichert, die betreffende Erstmanifestation zunächst adäquat behandelt und die Möglichkeit einer Stammzell-Transplantation frühzeitig mit den Eltern besprochen. Während der Spendersuche und bis zu einer möglichen Transplantation würde die hier als Basisbehandlung bezeichnete Versorgung durchgeführt. Ist ein passender Spender vorhanden, würde die Stammzell-Transplantation für die nahe Zukunft empfohlen. Wenn es zunächst keinen Spender gibt, würde die Basisbehandlung weitergeführt, aber auch weiterhin nach einem Spender Ausschau gehalten.

Bei erwachsenen Patienten muss in Bezug auf die Transplantation eine sehr individuelle Beratung erfolgen. Für solche Patienten ist die persönliche Entscheidungsfindung oft sehr schwierig.

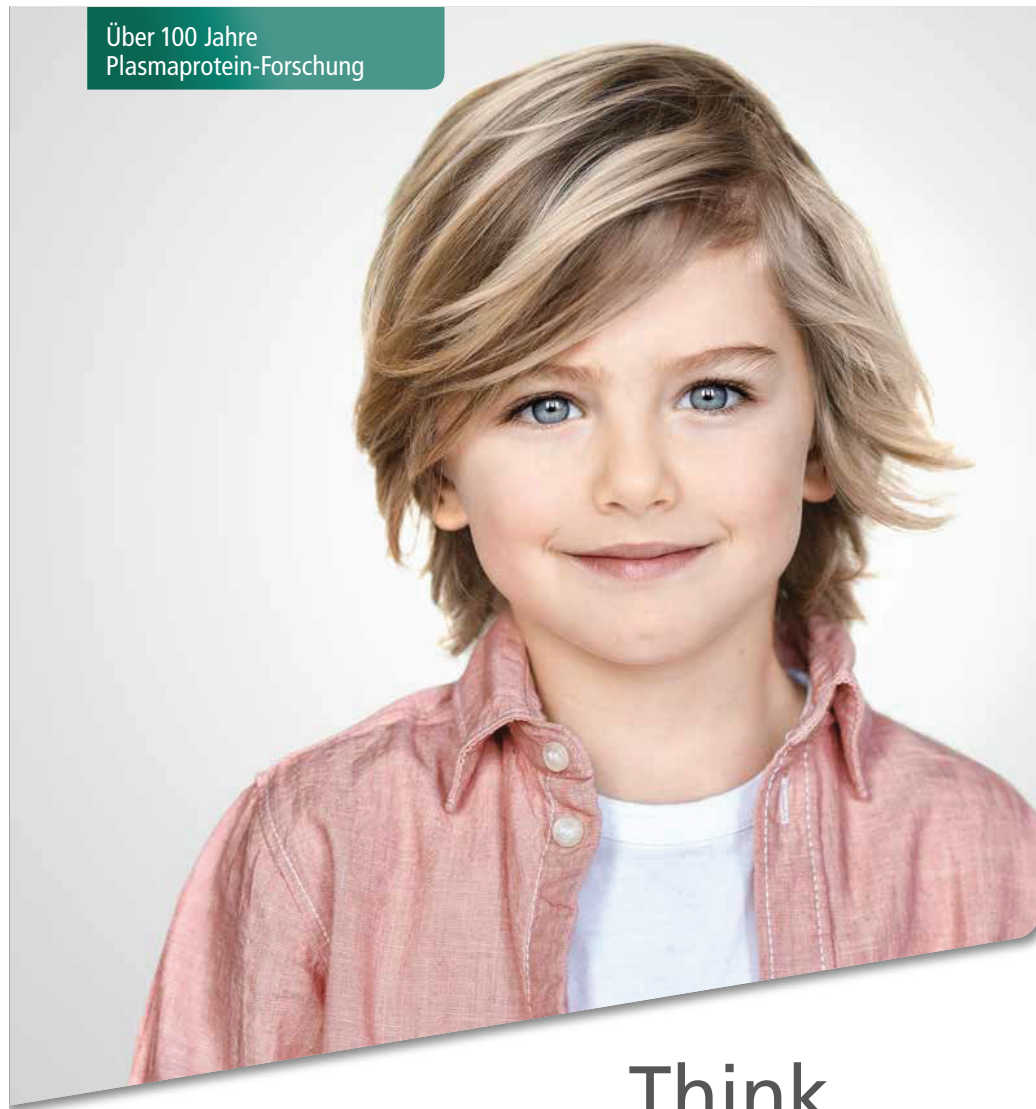
Inwieweit auch für die Septische Granulomatose eine erfolgreiche und nebenwirkungsarme Gentherapie in der Zukunft etabliert werden kann, ist noch nicht absehbar.



PD Dr. Joachim Rösler
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden



Über 100 Jahre Plasmaprotein-Forschung



Think Human

Einfach ersetzen, was fehlt!

CSL Behring ist führend im Bereich der Plasmaprotein-Biotherapeutika. Das Unternehmen setzt sich engagiert für die Behandlung seltener und schwerer Krankheiten sowie für die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten auf der ganzen Welt ein. Das Unternehmen produziert und vertreibt weltweit eine breite Palette von plasmabasierten und rekombinanten Therapeutika. Mit seinem Tochterunternehmen CSL Plasma betreibt CSL Behring eine der weltweit größten Organisationen zur Gewinnung von Plasma.

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**